

マルホ皮膚科セミナー

2018年1月11日放送

「第116回日本皮膚科学会総会 ⑩ 教育講演27-4

膠原病・血管炎に伴う

皮膚潰瘍診療ガイドラインの改訂と診療のポイント」

藤田保健衛生大学 皮膚科
准教授 岩田 洋平

はじめに

膠原病・血管炎に伴う皮膚潰瘍は、全身性強皮症（以下 SSc）、全身性エリテマトーデス（以下 SLE）、関節リウマチ、皮膚筋炎、血管炎、抗リン脂質抗体症候群（以下 APS）など様々な疾患を背景に生じるため、各疾患の診断・治療アルゴリズムを十分に理解することが大切です。膠原病・血管炎に伴う皮膚潰瘍診療ガイドラインは改訂第2版が日本皮膚科学会誌に公表されました¹⁾。今回は、改訂点や変更点を概説致します。

膠原病・血管炎に伴う皮膚潰瘍

循環障害

Raynaud現象
(SSc, SLE, DM)
凍瘡様皮疹
(SLE, SjS)
リベド
(SLE, APS)
紫斑
(SLE, APS)
静脈うっ滞
(SLE, RA)

血管炎

大型血管炎
中型血管炎
ANCA関連血管炎
免疫複合体性小型血管炎
単一臓器の血管炎
全身性疾患に続発する血管炎
など

感染

脂肪織炎
(SLE, DM)

石灰沈着
(SSc, DM, SLE)

壊疽性膿皮症
二次性発癌
など

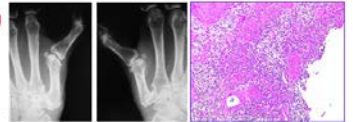
皮膚の脆弱性
(ステロイド副作用)

血栓
(APS, 血管炎)

病態は極めて多彩であり、日常診療で診断や治療に難渋することも多い。
どう診断・治療するか指針としてガイドラインは重要である。

膠原病・血管炎に伴う皮膚潰瘍 RA vasculitits

66歳女性。長年繰り返す下腿潰瘍あり。リベド血管症として血管拡張剤や外用治療を繰り返し、フォローされていた。当科にて潰瘍部の皮膚生検、採血、単純XPなどを精査し、RAに伴った血管炎と確定診断。PSL全身投与+MTXにて潰瘍は縮小・上皮化していった。



膠原病に伴う潰瘍では、正しい診断が治療の大前提！

SSc

SSc ではエンドセリン受容体拮抗薬とホスホジエステラーゼ 5 阻害薬の2つの薬剤に関してCQが改訂となりました。

エンドセリン受容体拮抗薬であるボセンタンの有用性に関してはランダム化比較試験²⁾³⁾やメタ解析⁴⁾があり、皮膚潰瘍の新生を抑制する効果が認められており、潰瘍新生の抑制に関しては強いエビデンスを有しています。一方、現存する潰瘍の治療に関しては、有用性を示す症例集積研究^{5)~9)}が存在しており、エビデンスレベルはIVb-Vです。以上より、ボセンタンは潰瘍新生については推奨度1A、潰瘍治療については2Cとなっています。

ホスホジエステラーゼ 5 阻害薬ですが、シルデナフィルの有用性については、症例集積研究1編¹⁰⁾および症例報告2編¹¹⁾¹²⁾、エビデンスレベルVです。タダラフィルおよびバルデナフィルについては、エキスパートオピニオンのみであるためエビデンスレベルVIです。以上より、推奨度はシルデナフィルは2Cで、タダラフィル、バルデナフィルは2Dとなっています。

SLE

第1版のガイドラインでは、SLEとDMは共通のアルゴリズムでの取り扱いでしたが、今回の改訂では、別個にアルゴリズムとCQが作成されました。SLEの病態に関連した皮膚潰瘍に関しては、ヒドロキシクロロキンに関するCQと、口腔内潰瘍に関するCQが主な改訂点です。

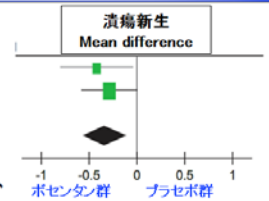
ヒドロキシクロロキンは、海外では以前よりSLEや皮膚エリテマトーデスの治療薬として広く用いられており、2015年に本邦で治療薬として認可されました。そのため、SLE自体の病勢に関連して潰瘍化する病態、すなわち水疱性エリテマトーデスや深在性ループスではヒドロキシクロロキンが推奨度1Cで推奨されています。なお、ヒドロキシクロロ

エンドセリン受容体拮抗薬の潰瘍に対する臨床研究

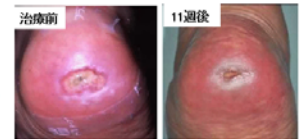
• **ボセンタン**:ランダム化比較試験およびメタ解析にて、皮膚潰瘍の新生抑制効果が認められ、潰瘍新生抑制に関しては、**推奨度:1A**

• **潰瘍治療**には有用性を示す症例集積研究は多いが、エビデンスレベルIVb-Vであるため、**推奨度:2C**

• **アンプリゼンタン**については症例集積研究とオープンラベル試験で、指尖潰瘍の数や径の有意な改善効果が報告されている。指尖潰瘍の予防効果は認められていない(アンプリゼンタンは肺高血圧症のみ保険適応)



Tingey T, et al. Arthritis Care Res 2013, 65:1460-71.



ボセンタンは皮膚潰瘍新生抑制に有用であり、ボセンタンおよびアンプリゼンタンは現存する皮膚潰瘍の縮小にも効果が期待できる。

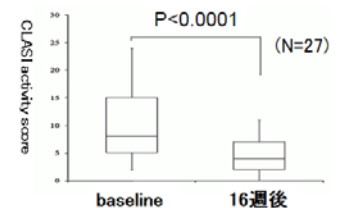
SLEの改訂ポイント:ヒドロキシクロロキン

• ヒドロキシクロロキンは、海外では以前よりSLEや皮膚エリテマトーデスの治療薬として広く用いられている。

• 全身性エリテマトーデスに対する有効性については1編のシステマティックレビューあり。
Ruiz-Irastorza G, et al. Ann Rheum Dis. 2010;69:20-28.

• 2015年に本邦においても保険適応。

• 水疱性エリテマトーデス、深在性エリテマトーデスなどの皮疹が増悪すると皮膚潰瘍を形成することがあり、治療の選択肢の一つとして提案される(推奨度:1C)



Yokogawa N, et al. Mod Rheumatol. 2013;23:318-22.

キンの使用に際しては、網膜症をはじめとした重篤な眼障害に注意が必要です。

SLEの口腔内潰瘍は、原疾患に伴う無痛性潰瘍が多いですが、円板状エリテマトーデスの場合もあります。鑑別診断としては再発性アフタ性口内炎、扁平苔癬、白板症、単純ヘルペスや真菌などの感染症が挙げられます。そのため、SLE患者に口腔内病変をみた場合、活動性の評価をまず行い、必要に応じてステロイドや免疫抑制薬の全身投与を行うこととなります。局所療法については、有用性を直接評価した報告はありませんが、再発性アフタ性口内炎に対する局所療法についてのシステマティックレビューが1編¹³⁾あり、ステロイドの局所療法が第一選択となります。

皮膚筋炎

皮膚筋炎における皮膚潰瘍やびらんの原因としては、血管障害に伴った紫斑や壊死を伴った穿掘性潰瘍、著しい scratch dermatitis に伴った二次性に生じた浅い皮膚潰瘍やびらん、皮膚石灰沈着、脂肪織炎など多彩です。

抗 melanoma differentiation-associated gene 5 (抗 MDA-5) 抗体が検出される皮膚筋炎は、皮膚症状が典型的で明らかな筋症状を欠く clinically amyopathic dermatomyositis (CADM) を呈し、急速進行性間質性肺炎を高率に伴う予後不良な型で、紫斑や壊死を伴った穿掘性の潰瘍を呈することがあります。他方、抗 transcription intermediary factor 1 (TIF-1) 抗体が検出される皮膚筋炎では高率に内臓悪性腫瘍を合併し、広範囲で著しい皮膚の炎症を伴うことが特徴であり、しばしば scratch dermatitis や水疱、びらん・浅い潰瘍を形成します。このように、皮膚筋炎の潰瘍を診療する際には、潰瘍の形状

皮膚筋炎における皮膚潰瘍

新CQ17: 皮膚筋炎患者にみられた皮膚潰瘍に紫斑や壊死を伴っている場合に肺病変の評価が必要か？

推奨文: 皮膚筋炎患者の皮膚潰瘍に紫斑や壊死等の血管障害を示唆する所見を認めた場合には、**間質性肺疾患の合併の有無**について画像検査や血液ガス分析、呼吸機能検査、血液検査などの検査を行うことを推奨する。

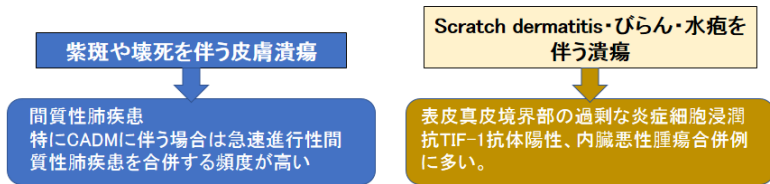
推奨度: 1C

皮膚筋炎における皮膚潰瘍

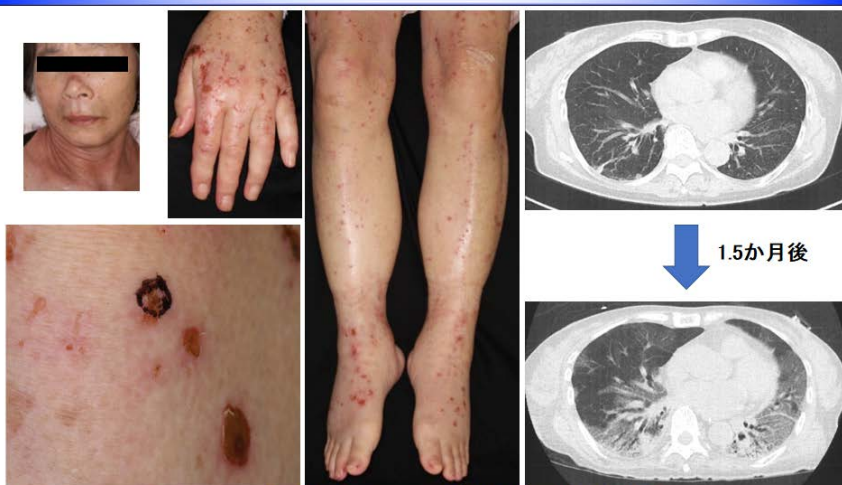
頻度は3~19%。主な要因として、vasculopathy, vasculitis, 表皮真皮境界部の過剰な炎症細胞の浸潤、感染症、痒みに伴う搔破行動によるびらん、などが挙げられる。

皮膚潰瘍は皮膚筋炎の生命予後の独立危険因子！

Yamasaki Y, et al. J Rheumatol. 2011;38:1636-43.



抗MDA-5抗体陽性皮膚筋炎



**DMの皮疹に加えて、紫斑を伴う潰瘍あり
→血管障害を疑う**

や分布、その他の皮疹から病勢、急速進行性間質性肺炎や内臓悪性腫瘍など重篤な合併症を十分に精査・評価することが大切になります。特に、皮膚潰瘍に紫斑や壊死等の血管障害を示唆する所見を認めた場合には、間質性肺疾患の合併の有無について画像検査や血液ガス分析、呼吸機能検査、血液検査などの検査を行うことが重要であり、新たなCQとして追加されています。

抗TIF-1 γ 抗体陽性皮膚筋炎

乳癌合併



骨盤内悪性腫瘍合併



Scratch dermatitis (かゆみの強い浮腫性紅斑)
→掻破に伴うびらん・潰瘍あり

関節リウマチ

関節リウマチに伴う皮膚潰瘍の原因は、「血管炎性」と「非血管炎性」に大別され、治療の違いという観点から両者をしっかりと鑑別することが大切となります。

関節リウマチに伴う血管炎はリウマトイド血管炎と総称されますが、本ガイドラインではリウマトイド血管炎に対するリツキシマブ（抗CD20抗体）の有用性に関するCQが改訂となっています。リウマトイド血管炎に対するリツキシマブによる治療に関しては、症例集積研究が5編¹⁴⁾⁻¹⁸⁾あり、エビデンスレベルVです。米国では、TNF阻害薬による治療に抵抗性の関節リウマチに対して、リツキシマブによる治療が食品医薬品局で承認されています。本ガイドラインでは高用量のステロイド、シクロホスファミドパルス療法、TNF阻害薬などで十分な治療効果が得られない場合、あるいはこれらの治療薬が使用できない症例では、リツキシマブを選択肢の1つとして提案されています。

血管炎

皮膚血管炎は、しばしば皮膚潰瘍の直接的な原因となります。血管炎は、病理組織像で見られる壊死性血管炎を主たる原因とした疾患群で、2012年に改訂されたChapel Hill分類（通称“CHCC 2012”）に基づいて分類されます。CHCC 2012は、血管炎を大血管、中血管、小血管の3カテゴリーに分けることに加えて、多彩な血管を侵す血管炎、単一臓器の血管炎、全身疾患に関連した血管炎、病因が判明している血管炎、の4カテゴリーの計7カテゴリーで構成されています。血管炎自体の治療については、日本皮膚科学会の血管炎・血管障害ガイドライン2016年改訂版¹⁹⁾をご参照ください。

APS

APSは、抗リン脂質抗体を有し、動静脈血栓症もしくは不育症を生じた場合に診断されます。皮膚および皮下組織にも動静脈血栓症は生じるため、様々な皮膚症状を呈し、しば

しばしば難治性の皮膚潰瘍を形成します。APS の治療の主体は抗凝固薬ですが、それに加えて、経験的に循環改善薬の併用は一定の効果がみられることがあり、試みてもよい治療と考えられます。ステロイド投与については、過凝固状態を引き起こす可能性がある一方、皮膚潰瘍形成に伴う二次的な炎症を制御することにより、潰瘍治療に有用な症例もあり、一定のコンセンサスは得られておらず、議論の余地があるところです。

APS に伴う皮膚潰瘍の治療は、APS 自体のコントロールが不可避であり、血管炎と同様に日本皮膚科学会の血管炎・血管障害ガイドライン 2016 年改訂版¹⁹⁾をご参照ください。

おわりに

膠原病・血管炎は様々な診療科に関連する疾患であり、皮膚科医は各疾患の皮膚病変、皮膚潰瘍を適正に判断し、治療選択について中心的な役割を果たすことが求められています。本ガイドラインが臨床の現場で役立つことを願います。

文献

- 1) 藤本 学、浅井 純、浅野善英ほか：日本皮膚科学会ガイドライン 創傷・褥瘡・熱傷ガイドライン－4：膠原病・血管炎にともなう皮膚潰瘍診療ガイドライン、日皮会誌、2017；127：2033-2079
- 2) Korn JH, Mayes M, Matucci Cerinic M, et al.: Digital ulcers in systemic sclerosis: prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist, *Arthritis Rheum* 2004;50:3985-3993
- 3) Matucci-Cerinic M, Denton CP, Furst DE, et al. Bosentan treatment of digital ulcers related to systemic sclerosis: results from the RAPIDS-2 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2011, 70: 32-8.
- 4) Tingey T, Shu J, Smuczek J, Meta-analysis of healing and prevention of digital ulcers in systemic sclerosis. *Arthritis Care Res* 2013, 65: 1460-71.
- 5) Garcia de la Pena-Lefebvre P, Rodriguez Rubio S, Valero Exposito M, et al.: Long-term experience of bosentan for treating ulcers and healed ulcers in systemic sclerosis patients, *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47:464-466
- 6) Humbert M, Cabane J: Successful treatment of systemic sclerosis digital ulcers and pulmonary arterial hypertension with endothelin receptor antagonist bosentan, *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42:191-193
- 7) Tillon J, Herve F, Chevallier D, Muir JF, Levesque H, Marie I: Successful treatment of systemic sclerosis-related digital ulcers and sarcoidosis with endothelin receptor antagonist (bosentan) therapy, *Br J Dermatol* 2006; 154:1000-1002

- 8) Chamailard M, Heliot-Hosten I, Constans J, Taieb A: Bosentan as a rescue therapy in scleroderma refractory digital ulcers, *Arch Dermatol* 2007; 143:125-126
- 9) Taniguchi T, Asano Y, Hatano M, et al. Effects of bosentan on nondigital ulcers in patients with systemic sclerosis. *Br J Dermatol* 2012, 166: 417-21.
- 10) Brueckner CS, Becker MO, Kroencke T, et al. Effect of sildenafil on digital ulcers in systemic sclerosis: analysis from a single centre pilot study. *Ann Rheum Dis* 2010, 69: 1475-8.
- 11) Gore J, Silver R: Oral sildenafil for the treatment of Raynaud's phenomenon and digital ulcers secondary to systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:1387
- 12) Colglazier CL, Sutej PG, O'Rourke KS: Severe refractory fingertip ulcerations in a patient with scleroderma: successful treatment with sildenafil. *J Rheumatol* 2005; 32:2440-2442
- 13) Mays JW, Sarmadi M, Moutsopoulos NM. Oral manifestations of systemic autoimmune and inflammatory diseases: diagnosis and clinical management. *J Evid Based Dent Pract.* 2012;12:265-82
- 14) Hellmann M, Jung N, Owczarczyk K, Hallek M, Rubbert A: Successful treatment of rheumatoid vasculitis-associated cutaneous ulcers using rituximab in two patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47:929-930.
- 15) Assmann G, Pfreundschuh M, Voswinkel J: Rituximab in patients with rheumatoid arthritis and vasculitis-associated cutaneous ulcers. *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28:81-83.
- 16) Maher LV, Wilson JG: Successful treatment of rheumatoid vasculitis-associated foot drop with rituximab. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45:1450-1451.
- 17) Lamprecht P, Lerin-Lozano C, Merz H, et al: Rituximab induces remission in refractory HCV associated cryoglobulinaemic vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:1230-1233.
- 18) Keogh KA, Wylam ME, Stone JH, Specks U: Induction of remission by B lymphocyte depletion in eleven patients with refractory anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2005;52:262-268.
- 19) 古川福美、池田高治、石黒直子ほか：日本皮膚科学会ガイドライン 血管炎・血管障害診療ガイドライン 2016年改訂版、日皮会誌、2017；127：299-415