

マルホ皮膚科セミナー

2018年3月15日放送

「第41回日本小児皮膚科学会 ①

教育講演1 ループスの皮膚病変：世界の視点から」

高槻赤十字病院
院長 古川 福実

はじめに

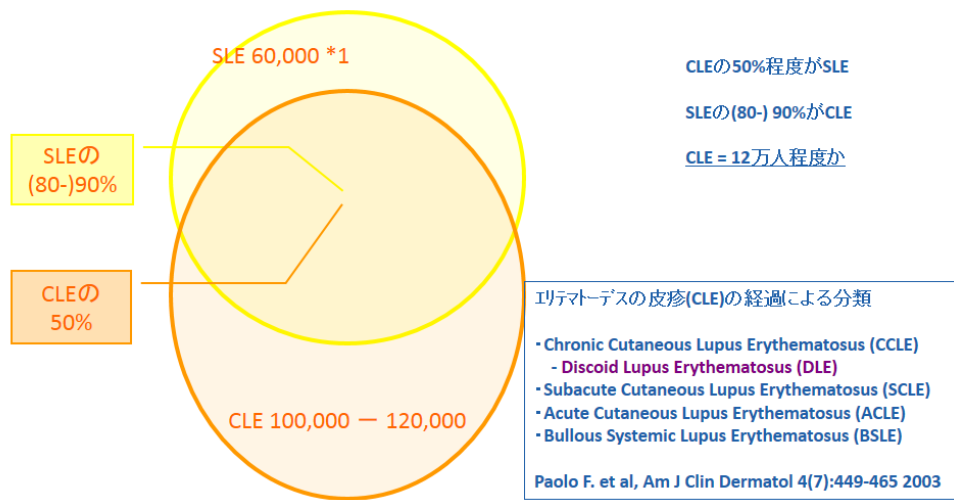
ループスエリテマトーデス(lupus erythematosus, LE)の皮疹は、急性型(acute cutaneous LE)、亜急性皮膚型(subacute CLE)、慢性型(chronic) に区分される。

皮疹と全身症状の表われ方により、診断される。最も代表的な疾患が全身性エリテマトーデス

(systemic LE, SLE)であり、全身症状を伴わない場合は皮膚エリテマトーデス(cutaneous LE, CLE)と呼ばれたり円板状エリテマトーデス

(discoid LE, DLE)であったりする。2012年、SLEの分類基準(SLICC 2012)では皮膚病変の呼称が変更された。この3つのタイプすなわち急性

推定疾患人口（日本ヒドロキシクロロキン研究会）



*1:特定疾患医療受給者証所持者数と特定疾患登録者証所持者数の合計
ハリゾ内科学(第16版)

型、亜急性皮膚型、慢性型はSLEに出現し、慢性型がおおむねDLEに対応するが、多くの移行型や混在型が存在する。今回の放送では、SLE分類基準、皮膚病変やQOLの評価法、ヒドロキシクロロキンの上市、国際皮膚ループスエリテマトーデス研究会の動き、ループス血管炎などの最近の話題を簡単に紹介する。

SLEの分類基準 (SLICC 2012)

最近の分類基準 SLICC 2012
の中で、皮膚病変はどのように
変わったか？

1997年分類基準は臨床症状
と検査所見をあわせて11項目
があげられていたが、2012年
の改訂で、臨床症状と免疫異常
あわせて17項目に増えた。

臨床症状11項目の中で皮膚
症状が、ACLE・SCLEとCCLEに
分類された。前者には、頬部浮
腫状紅斑（ループス頬部皮
疹）、水疱性ループス、SLEに
伴う中毒性表皮壊死症、斑状丘
疹状ループス皮疹、光線過敏に伴う皮疹、そして、SCLEが含まれる。以前の分類では独立していた光線過敏症状が、独立項目からはずれ、ACLE・SCLEの一部に含まれている。

CCLEは、限局（頸部より上）あるいは全身（頸部ならびに頸部以下）に分布する古典的円板状皮疹、過形成（疣贅状）ループス、ループス脂肪織炎（深在性ループス）、粘膜ループス、tumidusループス、凍瘡様ループス、円板状ループスと扁平苔癬の合併等の皮疹が含まれる。なお、皮疹の呼称については必ずしも本邦で一般的でないものも含まれているが、今後徐々に統一されていくものと思われる。

そして、口腔潰瘍あるいは鼻粘膜潰瘍、非瘢痕性脱毛が独立項目として採用された。非瘢痕性脱毛が、新たに項目に加わったのが特徴であるが、1970年の診断・分類基準には含まれていたもので、元の分類に戻ったということも出来る。

免疫異常の6項目では、低補体値、溶血性貧血がない場合の直接クーモス陽性が新たに含まれている。

臨床11項目と免疫6項目からそれぞれ1項目以上、合計4項目でSLEと分類・診断される。これらは、項目が同時に出現する必要はない。また、腎生検でSLEに合致した腎症があり抗核抗体あるいは抗dsDNA抗体が陽性であればSLEと分類・診断

SLEの分類基準 (SLICC 2012)	
臨床症状	免疫異常
1. 急性・亜急性皮膚エリテマトーデス	1. ANA陽性
2. 慢性皮膚エリテマトーデス	2. dsDNA陽性 ELISAでは2回以上
3. 口・鼻内の潰瘍	3. Sm陽性
4. 非瘢痕性脱毛	4. 抗リン脂質抗体 ループス抗凝固因子陽性 梅毒血清反応生物学的疑陽性 カルジオリピン抗体(2倍以上・中高度以上 β2 glycoprotein 1
5. 関節炎 2個以上の関節腫脹(医師診察) 朝のこわばりを伴う疼痛関節	5. 補体低値 低C3 低C4 低CH50
6. 漿膜炎	6. 溶血のない直接クーモス陽性
7. 腎障害 尿蛋白クレアチニン比 or500mg/d以上 赤血球円柱	4項目以上(少なくとも臨床1項目 免疫1項目)あるいは ANAあるいはdsDNA陽性かつ腎生 検で証明されたループス腎炎
8. 神経障害 けいれん・精神病・多発性単神経炎・脊髄 炎・末梢神経/脳神経炎・大脳炎(急性の 意識障害)	
9. 溶血性貧血	
10. 白血球減少(4000未満)あるいはリン パ球1000未満)	
11. 血小板減少(10万未満)	

されうる。

1997年分類基準と比べると、多様な皮疹や神経症状が含まれ、免疫異常の項目を必ず一つ満たすことを条件としているのも特徴である。病因を反映させて低補体の項目が含まれ、ループス腎炎の規定を別に設けて独立させている。これらにより1997年基準（感度83%、特異度96%）より感度は上がったが、特異度はやや下がった。

臨床項目にある様々な皮疹はどのようなものかリウマチ医や内科医には解りにくいものもあり、われわれ皮膚科医の診断が極めて大きい比重を占める。本邦での、診断分類基準もこの2012年版を基に変更されるものと思われるが、現在（2018年1月）は1997年改訂版が用いられている。

皮膚病変の評価

皮疹重症度やQOLの国際的なスコアはあるのか？

LEにはCutaneous LE Disease Area and Severity Index (CLASI) scoreがある。WerthやKuhnらによって、その有用性が報告され、日本人の皮疹に対してもこのscoreは役立つことが判明した。急性期の指標である活動性スコア (activity score) と、慢性期の指標である慢性病変スコア (damage score) に分けて評価できるのが特徴である。活動性スコアは「紅斑」「鱗屑・肥厚」「粘膜症状」「脱毛」の4項目、慢性病変スコアは「色素異常」「癬痕形成・萎縮・脂肪織炎」「頭部癬痕性脱毛」の3項目から成り、病変の程度と拡がりを数値化したものを合算して算出する。ただし、深在性ループス、凍瘡様ループス、水疱性ループスなどの特殊型においては、CLASIでの重症度評価は困難である。治療介入によって急性期の皮疹が改善すると活動性スコアは低下するが、慢性病変スコアは一般的に上昇傾向を示す。

CLASI score

全身を13箇所にわけ
活動性病変 Activity
慢性病変 Damage

紅斑(色調で0-3)、鱗屑/肥厚(0-2)
色素異常(0-1)、癬痕形成/萎縮/脂肪織炎(0-2)
粘膜病変
頭部脱毛 でscore化する

CLEの治療は、
活動性病変を抑制したうえで、
慢性病変の進行を最小限にとどめるよう
治療が求められる。

Zuleika L. Bonilla-Martinez et al. Arch Dermatol 2008; 144:173-180

Cutaneous LE Disease Area and Severity Index (CLASI)

Select the score in each anatomical location that describes the most severely affected cutaneous lupus-associated lesion

activity		damage			
Anatomical Location	Erythema	Scale/ Hypotrichy	Dyspigmentation	Scarring/ Alopecia/ Perforations	Anatomical Location
	0-absent 1-eryth. fine erythema 2-red 3-dark red purplish/bruise-like/ crusted hemorrhagic	0-absent 1-scale 2-well-defined 3-thick plaques	0-absent 1-dyspigmentation	0-absent 1-scarring 2-severity 3-extensive scarring or ulceration	
Scalp				See below	Scalp
Face					Face
Nose (incl. malar area)					Nose (incl. malar area)
Rest of the face					Rest of the face
Cervical neck (throat)					Cervical neck (throat)
Chest, Neck &/or shoulders					Chest, Neck &/or shoulders
Chest					Chest
Abdomen					Abdomen
Back, Backless					Back, Backless
Arms					Arms
Hands					Hands
Legs					Legs
Feet					Feet

Mucous membrane

Mucous membrane lesions (assessive if patient confirms involvement)

0-absent
1-lesion or irritation

Dyspigmentation

Report duration of dyspigmentation after active lesions have resolved (report next to patient - for scoring only)

Dyspigmentation usually lasts less than 12 months (dyspigmentation score is 0/normal)

Dyspigmentation usually lasts of at least 12 months (dyspigmentation score is 1/abnormal)

Alopecia

Report hair loss (patient the last 30 days) as reported by patient:

0-no
1-bare
2-bald

NB: if scarring and non-scarring aspects seem to coexist in one lesion, please score both

Divide the scalp into four quadrants as shown. The dividing line between right and left is the midline. The dividing line between frontal and occipital is the line connecting the highest points of the ear lobes. A quadrant is considered affected if there is a lesion within the quadrant.

Alopecia (clinically not obviously scarring)

0-absent
1-diffuse non-scarring
2-focal or patchy in one quadrant
3-focal or patchy in more than one quadrant

Scarring of the scalp (judged clinically)

0-absent
1-in one quadrant
2-two quadrants
3-three quadrants
4-affects the whole scalp

Total Activity Score

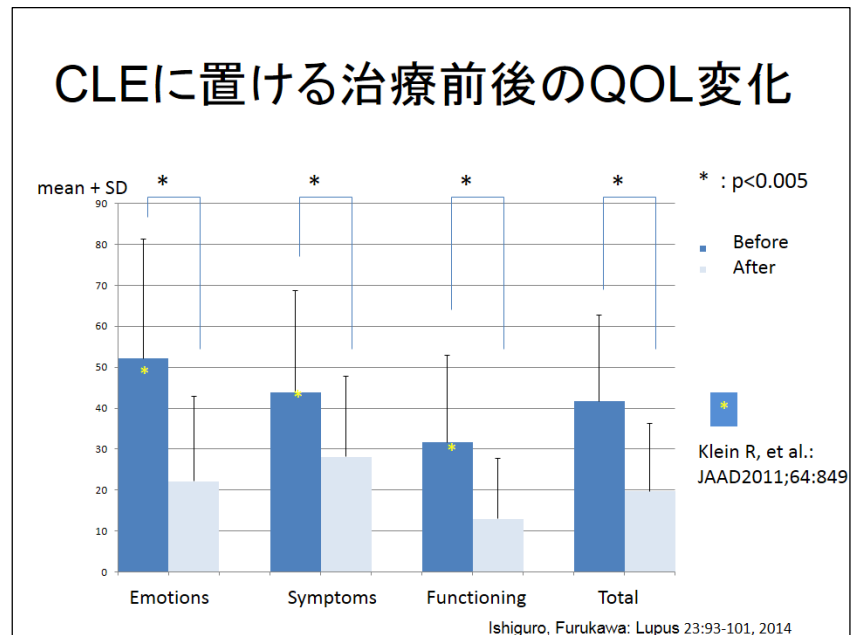
(Use the activity score please add up the scores of the face, scalp, the Erythema, Scale/Hypotrichy, Mucous membrane, and Alopecia)

Total Damage Score

(Use the Damage score please add up the scores of the face, scalp, i.e. for Dyspigmentation, Scarring/Alopecia/Perforations and Scarring of the Scalp)

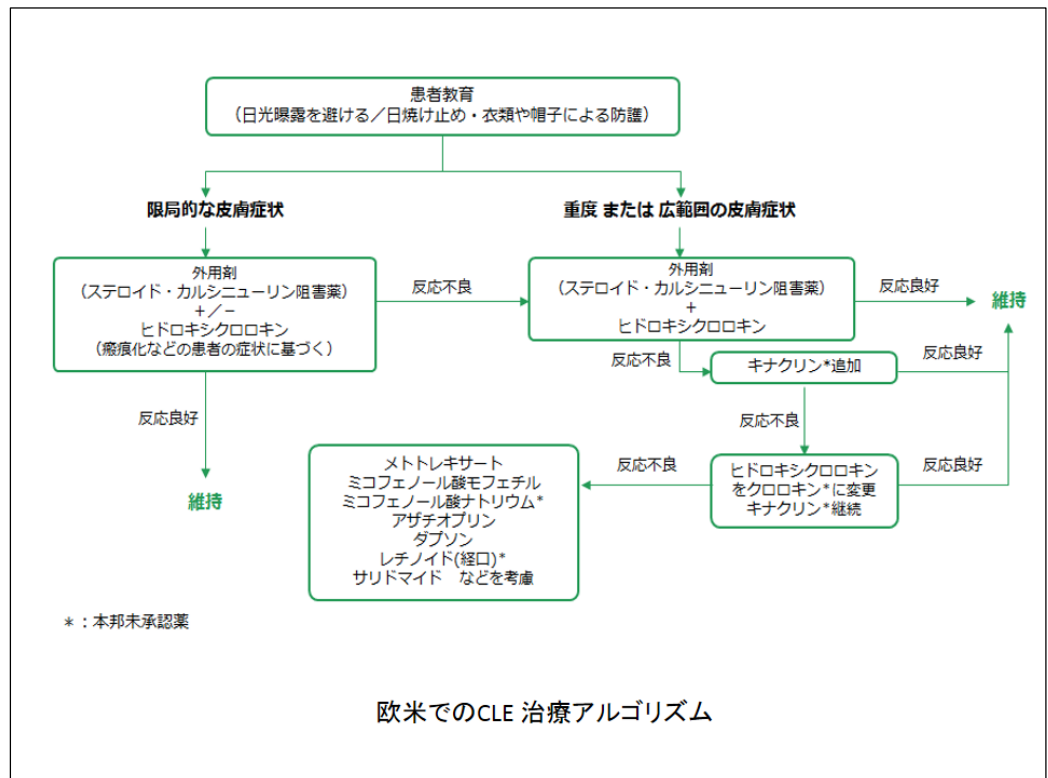
Quality of life (QOL)の評価

CLEは、患者の quality of life (QOL) が大きく障害される皮膚疾患のひとつである。皮膚疾患のQOL評価法のうち代表的な Skindex-29は「感情」「症状」「機能」の3つの尺度で構成され、高得点であるほどQOLが障害されていることを意味する。CLE患者は特に「感情」面でのQOL低下が目立つ傾向があること、女性のCLE患者は男性に比しQOLが障害されやすく、その分、治療前後にQOLが劇的に改善される。Skindex-29は、CLASIともある程度相関するので、患者のQOLを見ていく上で有力で簡便なツールである。



ヒドロキシクロロキンの適正な使用方法は？

近年、Kuhn あるいは Werth らのグループはCLEの治療アルゴリズムを示している。CLEの再燃増悪の予防を行ったうえで、限局的な病変には局所治療を第1選択とし、無効時はヒドロキシクロロキンもしくはクロロキンを用いる。重症もしくは播種性の皮膚病変には局所治療とヒドロキシクロロキンあるいはクロロキンと副腎皮質ステロイド全身投与（活動性に）が第1選択となっている。



ヒドロキシクロロキンはSLE、関節リウマチ（RA）に対する標準的治療のひとつとして長年にわたり諸外国で使用されている。日本でもクロロキンは昭和30年代に開発され、マラリア、RA、SLE、さらには腎炎、ネフローゼ、てんかんにも適応が認められた。昭和37年以降クロロキン網膜症の症例報告が増加し、昭和44年に網膜症が添付文書に記載された。昭和47年より再評価が行われ、マラリア、SLE、RAに関して有効性があることが昭和51年に公表された。しかし、実際には、網膜症をきたした患者による裁判の影響もあり、クロロキンは、昭和49年に製造中止となっている。

一方、海外ではヒドロキシクロロキンは1950年代より認可を受けている。網膜症がクロロキンと比べて極めて稀であり、世界中でSLEおよびRAの患者に対して第一選択として使用されるようになった。日本においても遅ればせながら、臨床試験が終了し、2015年9月に上市された。

2013年当時のCLE治療に関する調査（第3回国際皮膚ループス会議 3rd ICCLE）の結果から、本邦でのCLE治療には予防や局所治療にはコンセンサスがある一方、全身療法として副腎皮質ステロイド内服以外の薬剤は積極的に選択されていない可能性が示された（Adam Reich, Victoria P. Werth, Fukumi Furukawa ほか：Treatment of cutaneous lupus erythematosus: current practice variations, *Lupus* 25:964-972, 2016）。ヒドロキシクロロキンは、不可逆的な網膜障害の出現など副作用に注意が必要であるが、従来の治療に難治性であったCLEへの新たな治療選択肢となっている。

ループス血管炎

Chapel Hill Consensus Conferenceにより採択された血管炎の病名とその定義（CHCC1994；通称“Chapel Hill分類1994”）が、2012年大幅に改訂され、Chapel Hill分類2012として発表された。2012分類では全身性疾患に関連した血管炎としてvasculitis associated with systemic diseaseの項目が新設され、lupus vasculitisはrheumatoid vasculitis, sarcoid vasculitisと並んで疾患名と共に記載されるようになった。

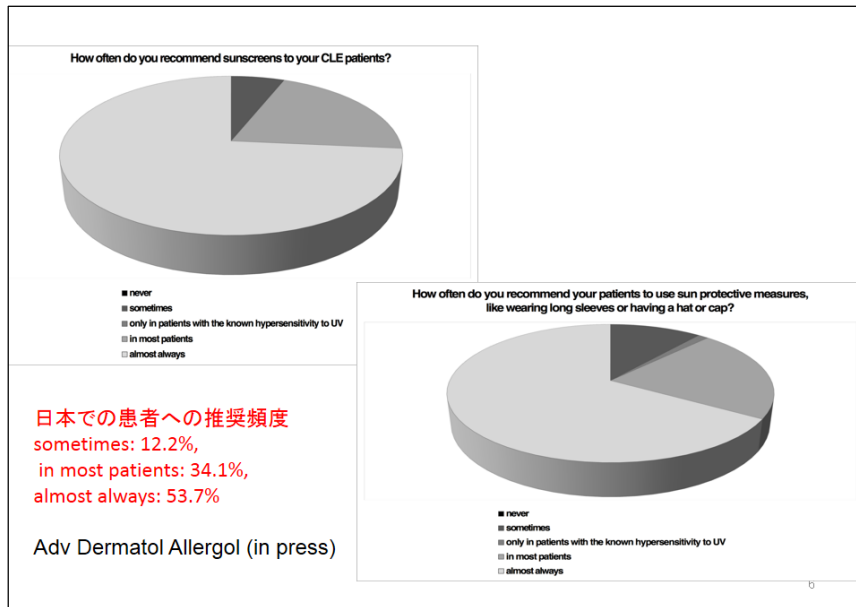
SLEは様々な血管病変を来し、病態のなかで重要な位置を占めている。SLEに伴う血管障害は1) 動脈硬化性、2) 血栓性、3) 炎症性に分けられており、血管炎は炎症性に分類されているが、厳密に区別することは難しい。

ループス血管炎は皮膚病変としての血管炎と臓器の血管炎に分けられているが、炎症の主座が皮膚であることが圧倒的に多い。一方病変の主体が中型動脈の臓器血管炎は遥かに頻度が低いが、生命予後に関係する。一般的にループス血管炎は疾患活動性と相関するとされているため、皮膚の血管炎を見たときには常に全身性血管炎の可能性を念頭におく必要がある。

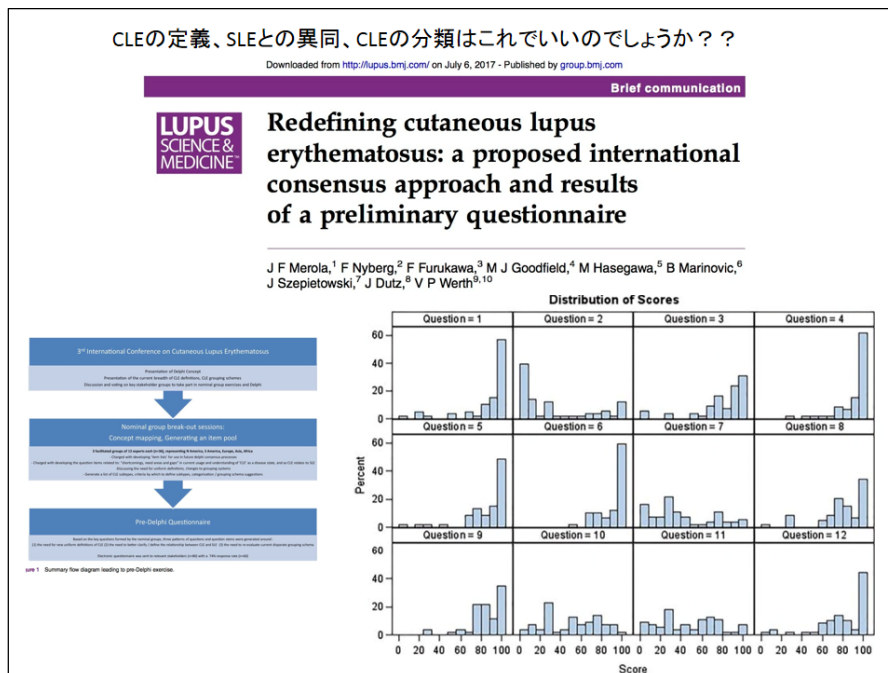
国際皮膚ループス研究会のデータから

最近報告された中から興味深い点を紹介する。

1) サンスクリーン剤の使用頻度は、欧米に比べて日本での患者への推奨頻度は低いようである (sometimes: 12.2%, in most patients: 34.1%, almost always: 53.7%)。



2) CLE の分類は、必ずしも患者、臨床医は満足していない、妊娠との関係が不十分であるなどの指摘がなされていて、改善が求められている (詳しくは原著を参仕して頂きたい)。



3) DLE の診断では 12 項目が大事である。蛍光抗体直接法は必須では無いというのが、いささかビックリである。

Using the Delphi method, we have reduced the number of items for potential classification criteria to a set of 12

Morphology	Histopathology
Erythematous– violaceous in color	Interface / vacuolar dermatitis
Atrophic Scarring	Peri-vascular and/or peri-appendageal lymphohistiocytic infiltrate
Dyspigmentation	Follicular keratin plugs
Follicular hyperkeratosis/plugging (adherent scale, follicular in origin)	Mucin deposition
Scarring alopecia	Basement membrane thickening

Location
Location in the conchal bowl
Preference for head and neck

Development of classification criteria for discoid lupus erythematosus: Results of a Delphi exercise.
 Elman SA, Joyce C, Nyberg F, Furukawa F, et al. J Am Acad Dermatol. 2017 Jun 9. pii:S0190-9622(17)30250-5. doi: 10.1016/j.jaad.2017.02.030. [Epub ahead of print]

4) CLE 患者では、7 割以上の患者が痒みを訴えているなど、様々な情報が得られている。

CLEはかゆい(第9回世界かゆみ学会、2017)
 D Samotij ほか: Prevalence and clinical characteristics of pruritus in patients with cutaneous lupus erythematosus (投稿中)

抄録時のまとめ

61症例 3 (4.9%)ACLE, 14 (22.9%) SCLE), 43 (70.5%) CCLE.

痒みは46 (75.4%)例. 痛みは8 (13.1%) 例.

最もかゆいのは頭部 (n=22; 47.8%), 鼻 (n=16, 34.8%)、鼻以外の顔面n=19; 31.1%) 上肢(n=15; 24.6%).
 CLASI scoreの活動性スコアとは相関あり。
 全身症状とは相関しない。

比較的高頻度である。見過ごしているかもしれない。

9th world congress on itch
 October 15-17, 2017
 Wroclaw, Poland

www.itchwroclaw.pl

ORGANIZERS:
 International Forum for the Study of Itch
 Department of Dermatology, Venereology and Allergology, Wroclaw Medical University, Wroclaw, Poland

最後に

CLE の診断・治療などについて簡単に言及した。この分野は、皮膚科医にとって極めて重要な疾患・状態であり、研究的にも deep なので、若い皮膚科医の参加を期待したい。