

ラジオNIKKEI ■放送 毎週木曜日 21:00~21:15

マルホ皮膚科セミナー

2018年8月2日放送

「第69回日本皮膚科学会西部支部学術大会 ③

診療ガイドライン講習会4 好酸球性筋膜炎」

福島県立医科大学 皮膚科
教授 山本 俊幸

はじめに

昨年10月に熊本大学が西部支部学術大会を主催されました。その中で、大会長の尹浩信先生が限局性強皮症、硬化性萎縮性苔癬、好酸球性筋膜炎の診療ガイドライン講習会を企画されました。先般日本皮膚科学会雑誌にも診療ガイドラインが掲載されましたが、本セミナーでは、好酸球性筋膜炎の診断、病態、治療のポイントについて解説いたします。

好酸球性筋膜炎

好酸球性筋膜炎は、1974年にShulmanが強皮症様の四肢の皮膚硬化を呈し、病理組織学的にび漫性の筋膜炎をきたした2症例を初めて報告しました¹⁾。その後、diffuse fasciitis with eosinophilia (び漫性筋膜炎)、eosinophilic fasciitis (好酸球性筋膜炎)、Shulman症候群といった病名で報告されてきました。さらに、好酸球浸潤が必ずしも認められないためdiffuse fasciitis with or without eosinophiliaと呼ばれることもあります。今回のガイドラインでは好酸球性筋膜炎という病名を用いています。

本症の好発年齢は20歳～60歳代で、男女比は1.5:1と男性にやや多い傾向がみられます。本邦での報告例は数百例と比較的稀とされていますが、中々1例では報告されないことも多いです。発症の誘因としては、過度の運動や労作が引き金になることが有名ですが、それ以外にも有機溶媒、薬剤、感染症などが報告されています。本症の臨床

像は、前腕、下腿を中心とする板状の硬結が最大の特徴です（図1）。境界不明瞭にかなり強い硬化がみられ、上肢なら前腕から上腕、下肢なら下腿から大腿にかけて連続性にび漫性の硬化が認められます。前腕の皮膚硬化を触診したときの感触が、全身性強皮症とは異なり硬化がもっと深く、下腿は強皮症よりも硬化は強いです。レイノー現象を欠き、全身性強皮症で見られるような手指の浮腫性腫脹や爪郭部毛細血管異常、顔面の皮膚硬化もみられません。硬化した皮膚の表面の毛孔が開大しオレンジの皮様と表現される orange peel-like appearance（図2）や、硬化した皮膚においては表在静脈に沿ってその上の皮膚が軽度陥凹する groove sign（図3）がみられることもあります。



図1 両下肢の板状皮膚硬化



図2 Orange peel-like appearance

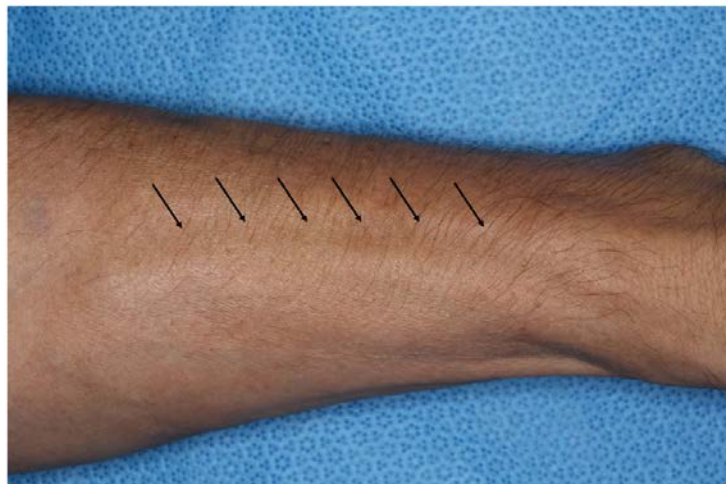


図3 Groove sign (矢印)

採血では、末梢血好酸球数増多、高 IgG 血症、赤沈や CRP 亢進、血清アルドラーゼ値上昇、などがみられます。末梢血好酸球数増多は一過性で、急性期にのみみられることが多いです。またステロイド内服により速やかに正常化します。全身性強皮症にみられる特異的な自己抗体は検出されません。抗核抗体は陰性のことが多いですが、陽性のこともあり、抗核抗体が陽性だからといって好酸球性筋膜炎が否定されるものではありません。また画像検査では、MRI で筋膜の浮腫・炎症や肥厚がみられます。MRI 検査が施行できない施設では CT も考慮されます。

組織学的検査は筋膜を含めた en bloc 生検が診断に必須です。病理組織所見は、筋膜の肥厚に加え、単核球・好酸球の浸潤がみられます。しかし時間がたつと好酸球の浸潤

はみられなくなり、代わって形質細胞浸潤が目立ってきます。完成した組織では真皮～皮下組織にかけても膠原線維の膨化・増生がみられてきます。

診断基準と重症度分類

本症の診断基準として2014年に海外で提唱されたものがありますが、本邦においても、診断基準と重症度分類が策定されました³⁾。診断基準を簡単に説明すると、四肢の対称性の板状硬化、但しレイノー現象を欠き全身性強皮症を除外しうる、という大項目をまず満たす必要があります。さらに小項目として、筋膜を含めた皮膚生検組織像で、筋膜炎の肥厚を伴う皮下結合織の線維化と、好酸球・単核球の細胞浸潤を認めるか、MRIなどの画像検査で筋膜炎の肥厚を認める、のどちらかを満たせば診断確定となります(表1)。

重症度分類は、上肢の関節拘縮、下肢の関節拘縮、上肢の運動制限、下肢の運動制限、皮疹が拡大増悪している、の5項目で該当すれば1点で、合計点数が2点以上を重症とします。重症型になると四肢はまっすぐ伸展することができなくなります(表2)。

合併症は、限局性強皮症がよく知られていますが、generalized morpheaの合併もたまに報告されています。本邦では好酸球性筋膜炎は限局性強皮症とは異なる疾患と考えられていますが、海外では

限局性強皮症の重症型ととらえる考え方もあります⁴⁾。他に、白斑や血液疾患が合併することもあり、後者は自己免疫機序によるものと腫瘍性のものがあります。

治療は、副腎皮質ステロイド薬の内服が原則です。体重当たり0.5~1mg程度の内服で開始しますが、顕著な皮膚硬化が急に改善するわけではなく、それなりに時間がかかりますので、ゆっくり減量していきます。また、副腎皮質ステロイド薬の経口投与で効果が不十分な場合や、関節拘縮などをきたした場合はステロイドのパルス療法が選択さ

診断基準

大項目	四肢の対称性の板状硬化 但し、レイノー現象を欠き、全身性強皮症を除外しうる
小項目1	筋膜を含めた皮膚生検組織像で、筋膜炎の肥厚を伴う皮下結合織の線維化と、好酸球、単核球の細胞浸潤
小項目2	MRI等の画像検査で筋膜炎の肥厚
大項目および、小項目1ないし2で診断確定	

表1

重症度分類

- ◆ 関節拘縮を伴うもの(上肢) 1点
- ◆ 関節拘縮を伴うもの(下肢) 1点
- ◆ 運動制限を伴うもの(上肢) 1点
- ◆ 運動制限を伴うもの(下肢) 1点
- ◆ 皮疹が拡大増悪(症状が進行)しているもの 1点

合計点数が2点以上を重症とする

表2

れる場合もあります。ステロイド抵抗性の場合、メソトレキサートやシクロスポリンの内服を始め様々な報告があります⁵⁾。

鑑別診断は、全身性強皮症を始め、generalized morphea、職業性や薬剤性強皮症、などを鑑別する必要がありますが、時に鑑別が困難な場合もあります。また、本症と似たものに、Cancer-associated fasciitis-panniculitis という病名があります⁶⁾。これは悪性腫瘍を伴い筋膜炎・脂肪織炎を呈する 12 例をまとめて報告されたもので、好酸球性筋膜炎に近いですが、ステロイド治療に抵抗性で、発症誘因として運動などの先行がみられず、原疾患である悪性腫瘍の治療によって寛解するのが、好酸球性筋膜炎との違いとされています。

好酸球性筋膜炎における好酸球の関与

本症の病態における好酸球の意義ですが、好酸球も transforming growth factor- β (TGF- β)、interleukin-4 (IL-4)、IL-13 などの fibrogenic cytokine を産生します。また in vitro の実験で、粉碎した好酸球や好酸球の培養上清で線維芽細胞を刺激すると増殖活性やコラーゲン産生能が亢進し⁷⁻⁹⁾、これらは抗 TGF- β 抗体で抑制されること⁸⁾、線維芽細胞と好酸球を共培養すると、線維芽細胞からの IL-6、fibronectin、plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1)、tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) などの遺伝子発現が増強すること^{10,11)}、また線維芽細胞と好酸球を 3 次元培養系で共培養するとコラーゲンゲルの収縮が亢進すること¹²⁾、などが報告されています。線維化のメカニズムは非常に複雑ですが、本症の病態に於いて好酸球は何らかの役割を担っているものと思われます。

おわりに

最後に、本疾患は全身性強皮症と比較するとその頻度はずっと低く、そのためある程度見慣れていないと診断は難しいです。四肢に板状の強い硬化をみた場合はこの疾患を念頭に置いて、深くまで生検することが必要です。

文献

- 1) Shulman LE. Diffuse fasciitis with hypergammaglobulinemia and eosinophilia: a new syndrome? J Rheumatol 1974; 1: 46.
- 2) Pinal-Fernandez I, Selva-O' Callaghan A, Grau JM. Diagnosis and classification of eosinophilic fasciitis. Autoimmun Rev 2014; 13: 379-382.
- 3) 神人正寿、山本俊幸、浅野善英ほか. 日皮会誌 2016; 126: 2241-2250.
- 4) Mertens JS, Seyger MMB, Thurlings RM, et al. Morphea and eosinophilic fasciitis: an update. Am J Clin Dermatol 2017; 18: 491-512.

- 5) Lebeaux D, Seéne D. Eosinophilic fasciitis (Shulman disease). *Best Pra Res Clin Rheumatol* 2012; 26: 449-458.
- 6) Naschitz JE, Yeshurun D, Zuckerman E, et al. Cancer-associated fasciitis panniculitis. *Cancer* 1994; 73: 231-235.
- 7) Pincus SH, Ramesh KS, Wyler DJ. Eosinophils stimulate fibroblast DNA synthesis. *Blood* 1987; 70: 572-574.
- 8) Levi-Schaffer F, Garbuzenko E, Rubin A, et al. Human eosinophils regulate human lung- and skin-derived fibroblast properties in vitro: a role for transforming growth factor beta (TGF-beta). *Proc Natl Acad Sci* 1999; 96: 9660-9665.
- 9) Shock A, Rabe KF, Dent G, et al. Eosinophils adhere to and stimulate replication of lung fibroblasts 'in vitro' . *Clin Exp Immunol* 1991; 86: 185-190
- 10) Rochester CL, Ackerman SJ, Zheng T, et al. Eosinophil-fibroblast interactions: granule major basic protein interacts with IL-1 and transforming growth factor-beta in the stimulation of lung fibroblast IL-6-type cytokine production. *J Immunol* 1996; 156: 4449-4456.
- 11) Gomes I, Mathur SK, Espenshade BM, et al. Eosinophil-fibroblast interactions induce fibroblast IL-6 secretion and extracellular matrix gene expression: implications in fibrogenesis. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 796-804.
- 12) Zagai U, Skold CM, Trulsson A, et al. The effect of eosinophils on collagen gel contraction and implications for tissue remodeling. *Clin Exp Immunol* 2004; 135: 427-433.