

## 皮膚型結節性多発動脈炎

古川 福実

**要 旨**：皮膚病変を主体とし組織学的に真皮・皮下境界部から皮下組織にかけての小動脈レベルでの壊死性血管炎を呈する疾患を、皮膚型結節性多発動脈炎として独立疾患とすることを提唱した。この中で、皮膚病変に付随した皮膚以外の症状の評価が重要であることと、極めて稀であるが全身型あるいは古典型PNに移行する例があることを述べた。

(J Jpn Coll Angiol, 2009, 49: 87-92)

**Key words**: cutaneous polyarteritis nodosa, clinical entity, definition, diagnostic criteria, extracutaneous symptoms

### はじめに

結節性多発動脈炎(polyarteritis nodosa: PN)では25～60%に皮膚症状を伴うとされ<sup>1,2)</sup>、その皮疹としては皮下結節、リベド症状、潰瘍、壊疽などが挙げられる。PNは全身性血管炎であり、従来から皮膚病変と全身性病変との関連が問題とされてきた。すなわち、血管炎が皮膚に限局する病態が存在するか否か、もし存在するとすればその診断はどうするのか、予後はどうなのか、等の点である。他の膠原病に例えれば、全身性エリテマトーデス(SLE)と円板状エリテマトーデス(DLE)あるいは全身性強皮症と限局性強皮症のようなお互いに独立しているが時に移行しうる臨床的疾患単位と考えるか否かである。本稿では、最近のわれわれの統計を基に<sup>3-5)</sup>(Table 1)、皮膚型結節性多発動脈炎(cutaneous PN: CPN)の独立性に焦点をあてる。

### 皮膚型結節性多発動脈炎とは

1931年にLindbergは、病理組織像ではPNと区別がつかないものの、病変が皮膚に限局する壊死性血管炎の症例をCPNとして記載した。その特徴として、①皮膚に限局した血管炎の症状を認めること、②皮膚生検でPNと同様の病理組織所見(真皮下層もしくは皮下脂肪織の小動

脈に壊死性血管炎の存在)を認めること、③臓器病変を認めないことなどが挙げられた。

発症病的にはIII型の免疫複合体によるアレルギー反応が想定されている。しかし、この説は全身性PNの病態から類推されたものである。本稿に述べるようにCPNの病態に関してはPNとは異なる背景も予想されるので、アレルギー反応以外に循環あるいは血管障害の点から検討する必要がある。原因は不明であるが、溶連菌感染や肝炎ウイルスなどの感染症の関与が指摘されている。しかし、少なくとも本邦においてはHBV感染との関連を示唆する結果は極めて乏しい。HCV感染症との関連においても同様である<sup>6)</sup>。

皮膚科領域では、CPNは皮膚症状を繰り返して長期に経過するものの、生命予後のよい点でPNと分けて考えるのが通説である。しかし、内科などの他科の領域において、CPNの特徴は十分に理解されていない傾向にある。その理由として、診断基準あるいは根拠がない、神経症状の評価が一定しないこと等がある。

### 皮膚型結節性多発動脈炎の臨床症状

40歳以後の女性に好発する傾向があり、年齢的には50歳代にピークがある。PNでは、男女比は2:3で、60～80歳に患者数のピークが認められている<sup>7)</sup>。認める皮

Table 1 Clinical features of 22 patients with cutaneous polyarteritis nodosa

Patient No.	Sex/Age at onset (yr)	Cutaneous manifestations	Localization	Extracutaneous manifestations	Follow-up (yr)
1	F/56	●	●lower leg	—	1
2	F/73	● ■	●■lower leg	Peripheral neuropathy	2
3	F/37	●	●lower leg	—	2
4	F/54	●	●lower leg	—	1
5	M/54	● □	●□lower leg	Fever, Myalgia, Arthralgia	1
6	F/55	■ □	■□lower leg	Peripheral neuropathy	2
7	M/51	●○	●thigh, forearm ○instep	Myalgia	4
8	F/25	●○	●○lower leg	Arthralgia	1
9	F/21	○■□	○heel ■heel ~sole □instep	Peripheral neuropathy	3
10	F/34	● ■	●■lower leg, thigh	Myalgia	2
11	F/77	●○■	●■lower leg ○lower leg, thigh	—	1.5
12	M/63	○■	○lower leg, instep, back ■lower leg	Fever Weight loss Peripheral neuropathy Myalgia	2.5
13	F/61	●○	●○lower leg	—	1
14	F/55	●○■	●○■lower leg, foot	Peripheral neuropathy	1
15	F/51	● ■ □	●■□lower leg	—	1
16	F/22	●	●upper limb, lower limb	Fever Myalgia	13
17	F/60	●○	●○lower leg	Fever	5
18	F/49	● ■	●■lower leg	—	9
19	F/53	●	●lower leg	—	1
20	F/17	●○■	●○■lower leg	Peripheral neuropathy	1
21	F/56	●○ □	●lower leg ○lower leg, forearm □lower leg	Arthralgia	12
22	F/35	●	●lower leg, foot, forearm, palm	Peripheral neuropathy Myalgia Arthralgia	1

●: Subcutaneous nodules, ○: Livedo, ■: Purpura, □: Ulcers

膚症状としては、PNと同様に結節(皮下結節)(Fig. 1)、リベド症状、潰瘍(Fig. 2)、壊疽があり、その他、紫斑、丘疹、白色萎縮、浮腫などの記載がある。その頻度と発症部位をTable 2に示す(石黒の表<sup>6)</sup>を基に改変)。これによれば、結節が80~100%、リベド症状が55~80%と高頻度で、部位別にみると下肢が最も多い。

結節の特徴としては径1cm以下が多く、多発性で紅色

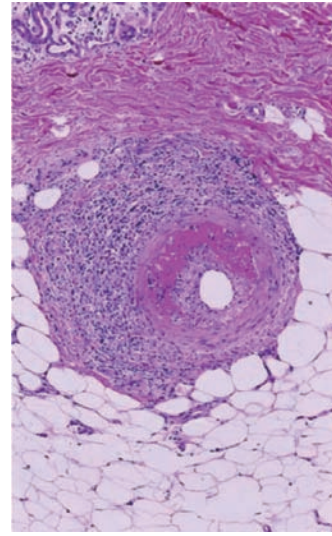
ないしは暗赤紫色を呈し、自発痛、圧痛を伴う。潰瘍は結節やリベド症状の部分から生じるとされる。さらに、潰瘍や壊疽を伴う症例も多く、治療に難渋することが稀ではない。また、CPNにおいても皮膚外症状として発熱、関節痛、末梢神経障害、筋炎などを伴うことが知られており、末梢神経障害、筋炎は22~66%にみられるとされる。われわれの調査では、神経症状は32%、筋症状



**Figure 1** Subcutaneous nodules.



**Figure 2** Ulcer.



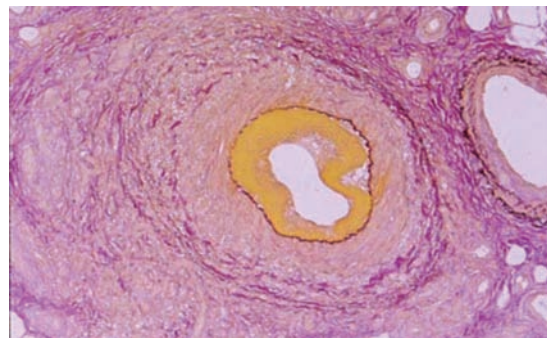
**Figure 3** Histology of CPN (HE). (Prof. Ishikawa, Gunma University)

は27%に出現していた(**Table 1**)。

検査としてPNのように異常所見は多くはないが、炎症マーカーの上昇や抗核抗体陽性などを認めることがあるが軽度である。

### 病理所見

中・小筋型動脈にフィブリノイド変性を伴った血管壁全層に及ぶ壊死性血管炎を認める。PNの組織学的病期分類としてはArkinの分類<sup>8)</sup>が国際的に広く用いられている。第I期(変性期)、第II期(炎症期)は血管の炎症を示す時期で、中膜・内膜の浮腫・フィブリノイド変性から始まり、中膜・外膜に好中球・好酸球・リンパ球・形質細胞を主体とする炎症性細胞浸潤を認める。フィブリノイド壊死は血管壁全層に及び、内弾性板は断裂する。皮膚の組織でも基本的には同様な所見を示し、真皮・皮下境界部から皮下組織にかけての小動脈レベルでの壊死性血管炎を呈する(**Fig. 3, 4**)。第III期(肉芽期)、第IV期(瘢痕期)では組織球・線維芽細胞が外膜より侵入し、肉芽組織の新生と内膜増殖による血管内腔の狭窄化を来し、線維化した組織による狭窄・閉塞と動脈瘤の形成が生じる。CPNでは、陳は標的血管のサイズが異なることから、急性期、修復期、瘢痕期の3期に分けることを提唱している<sup>9)</sup>。これら第I~IV期の組織像は同一症例でも混在し



**Figure 4** Histology of CPN (elastic fiber staining). (Prof. Ishikawa, Gunma University)

て認められる。

### 疾患の独立性

CPNは、PNと異なり比較的若い女性に多く発症し、炎症反応はみられても軽度で予後良好である。Daoudら<sup>10)</sup>は、79例のCPNを検討した結果、PNへの移行はみられなかったとしている。われわれの検討でも、PNへ移行した例や死亡例は存在せず、CPNはPNとは異なる独立疾患であると考えられる。しかし極めて稀ながら長期観察中にPNへ移行したとする症例<sup>11)</sup>も報告されているため、

**Table 2** Skin lesion, frequency, and sites of CPN

	Borrie <sup>1)</sup> (15 cases)	Diaz-Perez <sup>2)</sup> (23)	Daoud <sup>3)</sup> (79)	Chen <sup>4)</sup> (20)	Nakamura & Furukawa (22)
<skin lesion>					
nodule	100%	82.6%	79.7%	90%	86.3%
livedo	66.7	78.3	55.7	80	45.4
ulcer	20	39.1	49.4	35	22.7
gangrene	13.3			15	n.d.
<site>					
leg	100%	95.7%	97.5%		100%
arm	33.3	60.9	32.9		14.3
head, neck	26.7	39.1			0
trunk	20	34.8	7.6		4.7
buttock		21.7			0

1) Borrie P: Br J Dermatol, 1972, **87**: 87-95.

2) Diaz-Perez JL, Winkelmann RK: Arch Dermatol, 1974, **110**: 407-414.

3) Daoud MS, Hutton KP, Gibson LE: Br J Dermatol, 1997, **136**: 706-713.

4) Chen KR: J Dermatol, 1989, **16**: 429-442.

慎重に経過を観察する必要はある。最近、Kawakamiらは、CPNに特異的なphosphatidylserine-prothrombin複合体に対する抗体の存在を報告している<sup>12)</sup>。このような報告を踏まえると、CPNを独立疾患単位とみなすことは合理的と思われる。

ここで問題となるのが、軽度の末梢神経症状、関節痛、筋肉痛など随伴症状である。随伴症状を全く伴わない症例をCPNと規定すれば単純明快であるが、実地診療の面から現実的でないと意見が多い。われわれの検討でも約3割の症例に末梢神経症状が認められ、何らかの随伴症状を伴う症例は半数を超えていた。この随伴症状をどのように解釈するかが問題である。厚生労働省やアメリカリウマチ学会の診断基準の中で診断すれば、これらの随伴症状を伴うCPNは、PNと診断される。血管炎の診療を行っている主だった全国の皮膚科関係部局(日本皮膚科学会血管炎・血管障害ガイドライン作成委員会委員10名を含む計17名)にアンケート調査を実施したところ、CPNに伴う随伴症状(末梢神経・筋症状)が血管炎による場合であっても皮膚部に限局している場合はCPNとした方がよいという意見を全員が支持した(ちなみに、他の設問項目は、a)血管炎による場合はPNと診断する、b)その他であった)。

そこで、Table 3のような診断基準試案を作成した<sup>5)</sup>。そして、PNの診断基準においては、VI. 鑑別診断(1) ウェグナー肉芽腫症、(2)アレルギー性肉芽腫性血管

炎、(3)顕微鏡的PN、(4)川崎病血管炎の次に5番目として皮膚型結節性多発動脈炎を設けるというものである。

長期に観察した場合、PNに移行することが極めて稀にあるので、皮膚型結節性多発動脈炎の診断名は誤解を招くのではないかとの批判もあるが、その時点で診断を下し患者に予後や治療を説明することは重要なことである。DLEとSLEあるいはモルフィアと全身性強皮症と同様な考え方でよい。

### 診断のポイント

PN、CPNともに小動脈が侵されるため、皮膚症状としては紅色から暗紅色の有痛性の皮下結節とリバドが特に重要である。主として下肢に認められる。PNとCPNを皮疹から鑑別することは困難であるが、敢えて挙げるならばPNでは壊疽・血疱などを含め皮疹が多彩であり、組織学的にCPNでは内弾性板が保たれていることが比較的多い。またPNでは末梢神経症状・筋症状などが皮疹部以外にも認められる<sup>9)</sup>。

皮膚症状、病理所見からCPNを疑った際もPNの部分症状である可能性を常に念頭において診察・精査する必要がある。またTable 3に挙げられている鑑別疾患や他の血管炎(皮膚アレルギー性血管炎、血栓性静脈炎など)、膠原病(全身性エリテマトーデス、関節リウマチなど)も除外しなければならない。皮膚生検は施行しやすく確定診断に極めて有用であるが、障害血管は真皮下層

**Table 3** A new draft of diagnostic criteria for cutaneous polyarteritis nodosa<sup>5)</sup>

1. Cutaneous manifestations
Subcutaneous nodules, livedo, purpura, ulcers
2. Histopathological findings
Fibrinoid necrotizing vasculitis of small and medium-sized arteries
3. Exclusion manifestations
(1) Fever ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ , $\geq 2$ weeks), weight loss (6 kg or more in 6 months)
(2) Hypertension
(3) Rapidly progressive renal failure, renal infarction
(4) Cerebral hemorrhage, cerebral infarction
(5) Myocardial infarction, ischemic heart disease, pericarditis, heart failure
(6) Pleuritis
(7) Intestinal hemorrhage, intestinal infarction
(8) Peripheral neuropathy out of the affected skin lesion
(9) Arthralgia (arthritis) or myalgia (myositis) out of the skin lesion
(10) Abnormal arteriography (multiple microaneurysm, stenosis and obliteration)
4. Decision
Both cutaneous manifestations and histopathological findings without exclusion manifestations

から皮下脂肪組織にかけて認められるため、炎症の強い病変部を皮下組織まで深く採取しなければ所見が得られない。潰瘍病変の場合は潰瘍より中枢側を生検するなどの注意も必要である。病変が確認できないときは連続切片の作製や再生検も検討する。癒痕期では炎症細胞浸潤が乏しくH.E染色のみでは診断困難なため、内弾性板が確認できるエラスチカ・ワンギーソン染色が有用である。

## 治 療

軽症例では下肢の安静、非ステロイド系抗炎症薬 (NSAIDs) の投与などで改善されることが多いが、無効例や重症例では中等量のステロイド全身投与を併用することもある。NSAIDsやステロイド全身投与の有効性についてのランダム化・非ランダム化比較試験による十分な検討は行われていないが、投与は考慮されてもよい。ステロイド剤全身投与の有効性については、後向きの症例集積研究等があり、多くの報告で有効例の記載がなされている。免疫抑制剤の全身投与は、ステロイド剤を含め他の治療に抵抗性の難治例においては考慮してもよいが、副作用について十分留意する必要がある<sup>6)</sup>。

循環改善治療(抗凝固薬・血栓溶解薬・抗血小板薬・血管拡張薬)も試みられ、特に潰瘍形成、壊疽などの循環障害の症状が強い症例においては投与を積極的に考慮してよい。他に、治療抵抗性の場合、コルヒチンやダ

ブソンが用いられるが明確な有効性は報告されていない。

誘因として溶連菌感染症の関与が強く考えられ、再発を繰り返すCPNの患者においては、ペニシリン系抗生剤の予防的投与などの感染病巣の治療を考慮してもよいが、十分な検討は行われていない。

外用治療について、特異的なものはないが、創傷治療理論に立った外用治療薬の選択が大切である。イソジン等の消毒薬では、稀に細胞傷害性のため、潰瘍が悪化することがある。生理食塩水の局所洗浄で十分なことが多い。

## 予 後

長期間再発を繰り返すが生命予後は良好である。しかし一部の症例でPNへの移行があるとされるため慎重に経過をみる必要はある。特に皮膚潰瘍・壊疽を繰り返し、顕著な末梢神経障害を認め、抗核抗体やリウマチ因子陽性、免疫グロブリンの著しい上昇などの免疫異常や血沈の亢進、白血球の上昇などの強い炎症反応を伴う症例には注意すべきである。石黒は、予後からみた本症の病態を詳しく解析し、当初CPNとしてくすぶるタイプを提唱しており検討に値する提言である<sup>13)</sup>。

本稿は厚生労働省難治性疾患克服研究事業 難治性血管炎に関する調査研究(班長 尾崎承一)の助成を受けた。

## 文 献

- 1) Katorn LW, Bernstein JC: Cutaneous manifestation of periarteritis nodosa. Arch Dermatol Syphilol, 1939, **40**: 929-944.
- 2) Cohen RD, Conn DL, Ilstrup DM: Clinical features, prognosis, and response to treatment in polyarteritis. Mayo Clin Proc, 1980, **55**: 146-155.
- 3) 古川福実: 皮膚型結節性多発動脈炎の疾患概念の確立に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 難治性血管炎に関する調査研究主任研究者 尾崎承一)平成19年度総括・分担研究報告書, 2008, 107-109.
- 4) 古川福実, 中村智之, 金澤伸雄: 総論「時空をマーチする血管炎」. Visual Dermatology, 2007, **6**: 452-457.
- 5) Nakamura T, Kanazawa N, Ikeda T et al: Cutaneous polyarteritis nodosa: revisiting its definition and diagnostic criteria. Arch Dermatol Res, 2009, **301**: 117-121.
- 6) 石黒直子: 結節性多発動脈炎・皮膚型結節性多発動脈炎. 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(勝岡憲生委員長)日皮会誌, 2008, **118**: 2107-2120.
- 7) 免疫疾患調査研究班(難治性血管炎): 結節性多発動脈炎. 難病情報センター, [http://www.nanbyou.or.jp/sikkan/025\\_1\\_i.htm](http://www.nanbyou.or.jp/sikkan/025_1_i.htm)
- 8) Arkin A: A clinical and pathological study of periarteritis nodosa. A report of five cases, one histologically healed. Am J Pathol, 1930, **6**: 401-426.
- 9) 陳 科榮: 結節性多発動脈炎, カラーアトラス 皮膚病変から診る膠原病, 第1版. 全日本病院出版会, 東京, 2006, 90-98.
- 10) Daoud MS, Hutton KP, Gibson LE: Cutaneous periarteritis nodosa: a clinicopathological study of 79 cases. Br J Dermatol, 1997, **136**: 706-713.
- 11) Chen KR: Cutaneous polyarteritis nodosa: a clinical and histopathological study of 20 cases. J Dermatol, 1989, **16**: 429-442.
- 12) Kawakami T, Yamazaki M, Mizoguchi M et al: High titer of anti-phosphatidylserine-prothrombin complex antibodies in patients with cutaneous polyarteritis nodosa. Arthritis Rheum, 2007, **57**: 1507-1513.
- 13) 石黒直子: 結節性多発動脈炎-皮膚型の位置づけをふまへ-. 日皮会誌, 2006, **116**: 1980-1984.

## Cutaneous Polyarteritis Nodosa: An Update

Fukumi Furukawa

Department of Dermatology, Wakayama Medical University, Wakayama, Japan

Key words: cutaneous polyarteritis nodosa, clinical entity, definition, diagnostic criteria, extracutaneous symptoms

Cutaneous symptoms are observed in 25-60% of polyarteritis nodosa (PN) patients. On the other hand, cutaneous polyarteritis nodosa (CPN) is designated for the cutaneous limited form of PN and demonstrates benign prognosis. However, there has been much debate on whether or not CPN can progress to PN. Although CPN lesions are fundamentally limited to skin, some CPN cases show extracutaneous symptoms such as peripheral neuropathy and myalgia. According to PN diagnostic criteria, a disease with both cutaneous and at least one extracutaneous symptom with appropriate histopathological findings can be diagnosed as PN. The same is true according to diagnostic criteria established by ACR. In addition, there are no specific diagnostic criteria for CPN. In this study, CPN cases were retrospectively collected from multiple Japanese clinics, and analyzed for detailed clinical and histopathological manifestations, in order to redefine the clinical entity of CPN and to propose appropriate diagnostic criteria for CPN and PN. According to the CPN description in Rook's Textbook of Dermatology, we collected 22 cases with appropriate histopathological findings. Of the 22 cases, none progressed to PN or death during the follow-up period, 32% had peripheral neuropathy, and 27% had myalgia. Regarding extracutaneous symptoms with CPN, 17 dermatological specialists in vasculitis sustained the opinion that CPN can be accompanied by peripheral neuropathy and myalgia, but these symptoms are limited to the same area as skin lesions. Based on these results, we devised new drafts for CPN and PN diagnostic criteria. Our study shows the efficacy of these criteria, and most dermatologists recognized that our new diagnostic criteria for CPN and PN are appropriate at the present time. In conclusion, this study suggests that CPN does not progress to PN, and introduces new drafts for CPN and PN diagnostic criteria. (J Jpn Coll Angiol, 2009, **49**: 87-91)

Online publication June 24, 2009

脈管学 Vol. 49, 2009