

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

旭川厚生病院医誌 (2010.12) 20巻2号:104～108.

旭川厚生病院で経験したワルファリンカリウムが著効したリベド血管症の3例

西 薫, 中村 哲史, 橋本 喜夫, 水元 俊裕

旭川厚生病院で経験したワルファリンカリウムが著効したリベド血管症の3例

西 薫 中村 哲史 橋本 喜夫 水元 俊裕

要 旨

リベド血管症は難治性の疾患であるが、確立した治療法や予防法がない。近年リベド血管症へのワルファリンカリウム投与の報告が増えてきており、当院でも難治性症例に対しワルファリンカリウムを使用している。使用した3例とも長期的に潰瘍の新生が抑えられている。

Key Words：リベド血管症、リベド血管炎、ワルファリンカリウム、PT-INR

はじめに

リベド血管症は、皮斑を伴い、主に足関節周囲に発症する再発性、難治性の有痛性皮膚潰瘍で、本態は血行障害とされている¹⁾。近年では血管内皮細胞、血小板の機能異常に伴う血栓性血管症とする考えが主体となっている。治療には様々な薬剤が使われているが¹⁾、長期寛解の維持はしばしば困難である。今回我々はワルファリンカリウムをリベド血管症に長期間投与し寛解を維持している症例を3例経験したので報告する。

症 例

症例1 45歳、女性

初診 2002年6月24日

主訴 両下腿の痛みを伴う難治性皮膚潰瘍

家族歴・既往歴 特記すべきことなし。

現病歴 1991年27歳の夏に両下腿に紫斑が出現するも冬には軽快した。1992年紫斑が再燃し、旭川医科大学皮膚科受診。血液検査、病理検査で異常認めず経過観察となった。1996年9月両下腿に潰瘍が出現し、旭川医科大学を再診、生検にてリベド血管症と診断され塩酸サルボグレラート300mg内服により潰瘍は上皮化し、1999年からは症状の増悪はなく近医で投薬をうけていた。2002年6月初旬に特に誘因なく潰瘍が再出現し激痛を伴うため6月24日旭川厚生病院皮膚科を紹

介され受診した。

初診時現症 両下腿に4cm大までの黄色壊死組織が附着した潰瘍と、その周囲に白色萎縮性局面 (atrophie blanche) を認める。足背動脈は触知する (図1 a)。

検査所見 一般血液、生化学検査では異常なく、RF、抗核抗体、クリオグロブリン、抗カルジオリピン β 2GPI複合体抗体も陰性であった。

病理組織像 病理検査所見では表皮に著変なく、真皮上層から中層にかけてリンパ球の浸潤を認め、真皮小血管壁の肥厚と赤血球の血管外漏出、血管内に硝子血栓を認める。血管炎の像はなかった (図2)。

治療および経過 臨床像、病理組織検査所見よりリベド血管症と診断し、2002年6月27日当科入院し塩酸サルボグレラート300mg、アスピリン300mg内服、アルプロスタジル点滴を開始した。しかし潰瘍の改善はみられず疼痛が徐々に強くなり、プレドニゾロン20mgの内服を開始した。その後、疼痛は軽減したため、徐々にプレドニゾロンを減量した。潰瘍は上皮化しなかったが5mg内服で退院した。退院後潰瘍は増悪、軽快を繰り返し、それにあわせてプレドニゾロンを10mgから3mgの間で増減させたが、完全に上皮化することはなかった。2005年4月15日に潰瘍が増悪し再入院。入院後よりワルファリンカリウム4mg/日の内服を開始した。PT-INRが1.5になるように用量を調節したところ、2週間ほどで潰瘍が徐々に上皮化し、痛みも消失した。ワルファリンカリウム3mgで5月29

日退院し、通院中も増悪なく10月21日にプレドニゾン内服を中止した。4年経過した現在ワルファリンカリウム 3mg 内服継続中だが皮疹の再燃は全く認めない(図3, 図1 b)。

症例2 31歳, 男性

初診 2005年5月26日

主訴 両下腿の痛みを伴う皮疹。

家族歴・既往歴 特記すべきことなし。

現病歴 1995年。両下腿に皮疹が出現。徐々に増加し、2000年夏両足首に潰瘍を認めたが冬には自然治癒した。2005年5月頃潰瘍が再燃、激痛を伴うようになり、5月26日旭川厚生病院皮膚科を初診した。

初診時現症 両足首に黄色から黒色の壊死組織を伴う4cm大までの潰瘍を認め両下腿には分枝状皮斑(livedo racemosa)を認める(図4 a, b)。

検査所見 一般血液, 生化学検査では異常なく, RF, 抗核抗体, クリオグロブリン, 抗カルジオリピン β 2GPI複合体抗体すべて陰性。

病理組織像 真皮上層から中層にかけてリンパ球の浸潤を認め, 真皮小血管壁の肥厚と赤血球の血管外漏出, 血管内に硝子血栓を認める。血管炎の像はなかった。

治療および経過 臨床像, 病理組織検査所見よりリベド血管症と診断。2002年5月26日入院しアルプロス



図1 症例1 臨床像

a : 入院時臨床像;黄色壊死組織を伴った潰瘍, 紫斑, 白色萎縮性局面を認める。

b : 退院時臨床像;色素沈着のみで潰瘍, 疼痛は認めない。

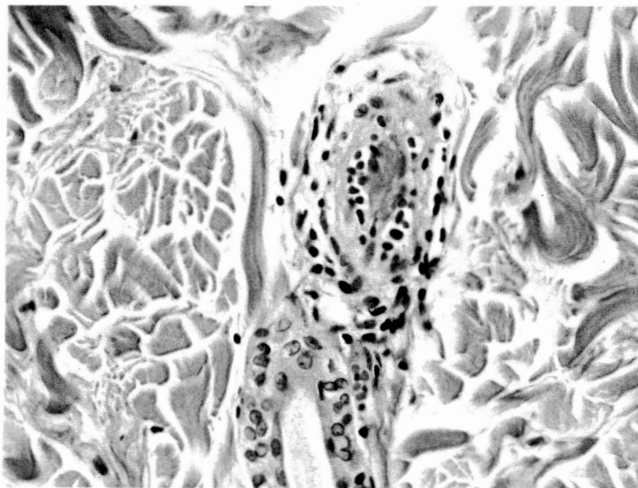


図2 症例1, 病理組織像:。真皮上層から中層にかけて血管周囲にリンパ球の浸潤と真皮小血管壁の肥厚と赤血球の血管外漏出, 血管内に硝子血栓を認める。

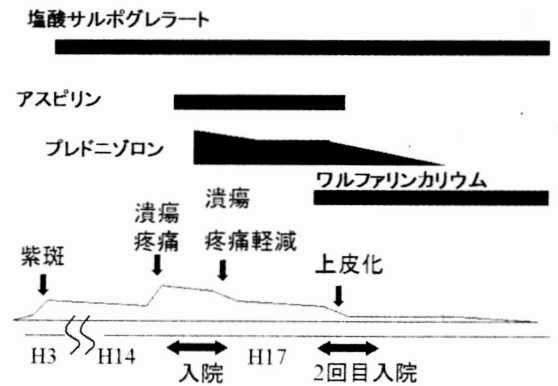


図3 : 症例1, 治療および経過

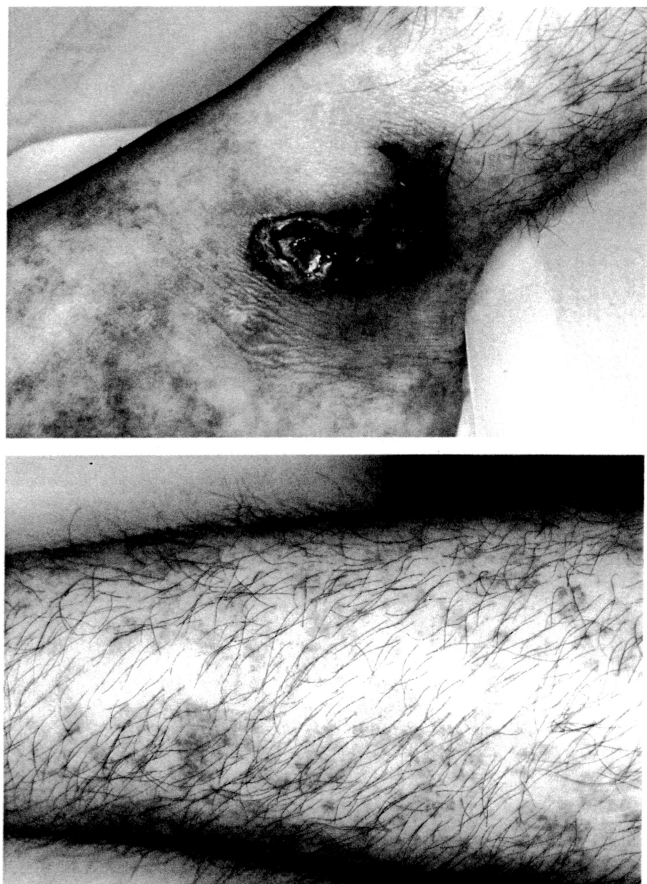


図4 症例2 臨床像

a, b : 入院時臨床像；両足首に黄色から黒色の壊死組織を伴う潰瘍を認める。

a : 足首

b : 下腿

c : 退院時臨床像；色素沈着のみで潰瘍、疼痛は認めない。

タジル点滴，塩酸サルボグレラート300mg，ワルファリンカリウム5mg内服開始。PT-INRを1.5になるようにワルファリンカリウムを調節したところ，2週間ほどで潰瘍は徐々に上皮化した。退院後もPT-INRが1.5前後に調節し，4年経過した現在ワルファリンカリウム3.5mgの内服で皮疹の再燃は認めない（図5）。

症例3 40歳，女性

初診 2010年4月9日

主訴 両下腿の痛みを伴う皮疹。

家族歴・既往歴 特記すべきことなし。

現病歴 2006年。両下腿に皮疹が出現し近医皮膚科受診治療うけるも改善せず2010年4月9日旭川厚生病院皮膚科を初診した。

初診時現症 両下腿に壊死組織を伴う2cm大までの潰瘍を認め周囲に紅斑を認める（図6a）。

検査所見 一般血液，生化学検査では異常なく，RF，抗核抗体，クリオグロブリン，抗カルジオリピンβ2GPI複合体抗体すべて陰性。MRアンギオグラフィーで血管障害認めない。

病理組織像 症例1，2と同様にリンパ球の浸潤，真皮小血管壁の肥厚と赤血球の血管外漏出，血管内に

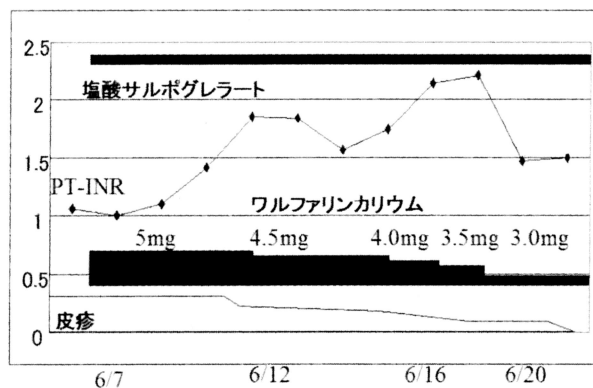


図5：症例2，治療および経過

硝子血栓を認める。

治療および経過 臨床像，病理組織検査所見よりリベド血管症と診断。2010年4月14日入院し塩酸サルボグレラート300mg，ワルファリンカリウム4mg内服開始。PT-INRを1.5になるようにワルファリンカリウムを調節したところ，2週間ほどで潰瘍は徐々に上皮化した。退院後もPT-INRが1.5前後に調節し，現在ワルファリンカリウム2mgの内服で皮疹の再燃は認めない（図6b, c）。

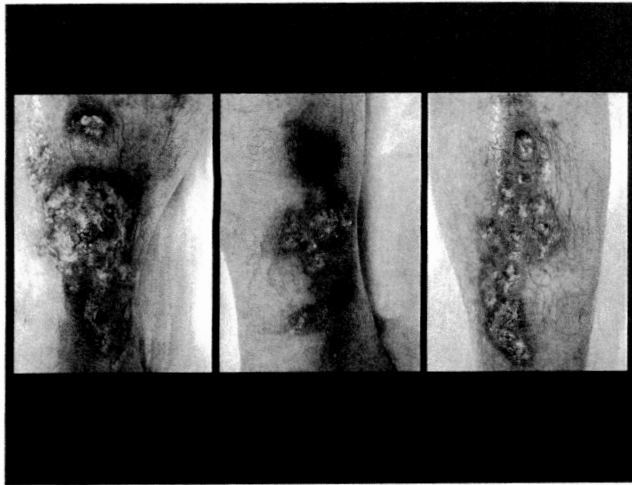


図6：症例3 臨床像

a：入院時臨床像；両足首に黄色の壊死組織を伴う潰瘍を認める。

b：ワルファリンカリウム内服7日後

c：ワルファリンカリウム内服15日後

考 察

リベドとは皮膚末梢循環障害に基因する網目状の紫紅色皮斑のことで、リベドを症状とみとめる疾患はいくつかあり、長期温熱にさらされて生じる温熱性紅斑いわゆる火だこもそのひとつである。今回我々が報告したリベド血管症はリベドをきたす疾患の一つである。

リベド血管症は1944年 O'Leary ら²⁾が夏に足関節に潰瘍を繰り返す皮斑を有する疾患を報告、その後1955年 Feldaker ら³⁾が症例をまとめて livedo reticularis with summer ulcerations としたが、さらにその後1967年に同様の疾患を Bard らが⁴⁾ livedo vasculitis として報告するなど病名に混乱がみられる。その後、日本でもリベド血管炎として報告されていたが、1988年イタリアの Papi ら⁵⁾は血行障害を主体とする病態と考え livedo vasculopathy として報告し、日本においても血管炎・血管障害作成委員会がガイドライン作成にあたりリベド血管症 (livedo vasculopathy) として統一された。

本疾患の治療にはさまざまな薬剤が用いられてきたが¹⁾、確立した治療法はなく、実際に臨床場で難渋することが多い。自験例で用いた、ワルファリンカリウムはビタミンK依存性の代謝を抑制することにより肝臓での凝固因子の生成を阻害する抗凝固剤である。一般的な使用上の問題点として、1) 作用発現まで3-5日かかること 2) 個人個人での至適用量が異なり治療域が狭いこと 3) 相互作用がある薬剤、食材が多く注意が必要なことがあげられる。至適用量の指標としてPT-INR が用いられ、これによりプロトロンビン時間計測における各施設の誤差をなくすることができる。リベド血管症における至適用量は確定していないが、深部血栓症予防の至適用量がPT-INR 1.5~2.5で⁶⁾であることから安全性を考え自験3例では1.5を目標に調節し良好な結果が得られた。過去の報告でも1.5~2.0の範囲で調節するものが多い⁷⁻⁹⁾。しかし前述したようにワルファリンカリウムには多種の薬剤と相互作用があり、食事でもビタミンKを多く含む納豆、青汁、クロレラ等の飲食は禁じられており、特に外来での治療においては十分な注意と説明が必要である。

自験3例ではワルファリンカリウムの効果は絶大で、再発を繰り返し治療に窮することの多いリベド血管症に対しては早期から使用を検討すべき薬剤の一つであると思われた。近年リベド血管症ではプロトロンビンに対する自己抗体であるホスファチジルセリン依存性抗プロトロンビン (aPS/PT) 抗体陽性例⁹⁾が散見され

ることが明らかとなり、そのような症例においても凝固能の異常が注目されている。この場合、厳密には抗リン脂質抗体症候群となるがワルファリンカリウムはこのような病態にも推奨される治療法と考えられる。

近年、薬物の血中濃度を測定して、個別化した投与量の決定が多く薬剤でなされている。ワルファリンカリウムもPT-INRのモニタリングによりコンプライアンスの良好な症例に対して、安心して使用できる薬剤の一つと考えられる。今後リベド血管症での効果的なPT-INRの目標値について症例の蓄積が望まれる。

文 献

- 1) 勝岡憲生, 川上民裕, 石黒直子ほか: 日本皮膚科学会ガイドライン 血管炎・血管障害ガイドライン. 日皮会誌 118: 2095-2187, 2008
- 2) O'Leary PA, Montgomery H, Brunsting LA: Livedo reticularis: Recurring ulcerations of the ankles in the summer. Arch Derm Syphilol 50: 213, 1944
- 3) Feldaker M, Hines EA Jr, Kierland RR: Livedo reticularis with ulcerations. Circulation 13: 196-216, 1956
- 4) Bard JW, Winkelmann RK: Livedo vasculitis. Segmental hyalinizing vasculitis of the dermis. Arch Dermatol 96: 489-499, 1967
- 5) Papi M, Didona B, De Pita O et al: Livedo vasculopathy vs small vessel cutaneous vasculitis: cytokine and platelet P-selectin studies. Arch Dermatol 134: 447-452, 1998
- 6) 予防ガイドライン作成委員会: 肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症(静脈血栓塞栓症)予防ガイドライン, メディカルフロントインターナショナルリミテッド, 東京, 2004
- 7) Browning CE, Callen JP: Warfarin therapy for livedoid vasculopathy associated with cryofibrinogenemia and hyperhomocysteinemia. Arch Dermatol 142: 75-78, 2006
- 8) 増田祐子, 福井利光, 渡辺大輔ほか: ワルファリンカリウムが奏効したリベド血管炎の5例. 日皮会誌 117: 2489-2494, 2007
- 9) 田畑伸子, 早坂 薫, 石橋昌也ほか: 血管炎・血行障害 ホスファチジルセリン依存性抗プロトロンビン(aPS/PT)抗体が陽性であった Livedoid Vasculopathy の1例. 皮膚臨床 51: 139-142, 2009

Excellent Response of Warfarin Potassium for Three Cases of Livedo Vasculopathy

Kaoru NISHI, Satoshi NAKAMURA,
Yoshio HASHIMOTO, Toshihiro MIZUMOTO

Key Words: livedo vasculopathy, livedo vasculitis, warfarin potassium, PT-INR

Dept. of Dermatology, Asahikawa Kosei Hospital, 1-24, Asahikawa, 078-8211, Japan

Livedo vasculopathy is characterized by painful purpuric lesions at the lower extremity. This disease is considered to be an occlusive thrombotic disease.

Various drugs had been reported for this disease improvement. But it is often difficult to maintain long-term

remission.

We report three cases of livedo vasculopathy patients who had been long-term remission by warfarin potassium administration.