



結節性紅斑 (Erythema nodosum : EN)

手稻溪仁会病院 総合内科・感染症科

作成者：松澤 廣希

監修：松坂 俊, 永井 友基

分野：膠原病
テーマ：診断検査 治療

症例提示

【症例】 40歳女性

【主訴】 発熱，手足の有痛性皮疹

【現病歴】

来院2週間前に咽頭痛と発熱があったが，数日で自然軽快したため医療機関は受診しなかった．

来院3日前から両下腿に疼痛を伴う皮疹が出現し，38℃台の発熱も伴うようになったため来院した．

【既往歴】 統合失調症，2型糖尿病

【内服歴】 リスペリドン，メトホルミン

足の皮疹

両下腿伸側に圧痛を
伴う紅斑を認めた。



臨床診断

結節性紅斑



Clinical question

- (1)結節性紅斑の病態は？
- (2)結節性紅斑はどのように診断するのか？
- (3)結節性紅斑に対する治療は？

Clinical question

(1)結節性紅斑の病態は？

(2)結節性紅斑はどのように診断するのか？

(3)結節性紅斑に対する治療は？

歴史

歴史上、結節性紅斑について初めて報告したのは1798年、イギリスの皮膚科医 Robert Willan(1757-1812).

かのモーツァルトも6歳時に罹患したと言われている。モーツァルトの父親の手紙より
"息子の咽頭がやられて、熱を出したあと痛いというので診ると、足のすねにやや盛り上がった、銅貨ほどの大きさの赤く腫れ上がった発疹がいくつかできていました"

モーツァルト6歳=1762年

→記述としての結節性紅斑は歴史上初めて？



Wolfgang Amadeus Mozart
(1756-1791)

疫学と症候

- 頻度** : 1-5/10万人
- 好発年齢** : 20-30代に多いが全ての年齢で起こり得る
- 性差** : 女性>>男性(3-6倍)
- 好発部位** : 下腿伸側中心に左右対称性に境界不明瞭
上肢にも16%でみられる
- 皮疹の特徴** : 熱感や圧痛が強く, 1-10cm程度の大きさで潰瘍は伴わない
- 随伴症状** : 発熱や倦怠感, 関節痛などの全身症状をときに伴う
37.7℃以上の発熱は23%で見られる
- 自然経過** : 新たな皮疹は6週間までは生じ得るが, 2週間以内には
消退傾向となり瘢痕を残さずに治癒する

病態・病因

病態

- ・ 何らかの抗原によるIV型遅発型アレルギーと推測されている.
- ・ 病変の首座は皮下脂肪組織で典型的な病理像としては隔壁性脂肪織炎を呈する.

病因

- ・ 特に原因のない特発性が半分以上を占める.
- ・ 続発性の要因で最多は溶連菌で感染症以外にも種々の要因が結節性紅斑の原因となり得る.
- ・ 病因については人種や地域によって多少のグラデーションがある.
- ・ 寒冷, うっ血, 脂肪組織の多さが誘因となる.

結節性紅斑の原因

- No.1 : 特発性(～55%)
- No.2 : 溶連菌感染症(28-48%)
- No.3 : サルコイドーシス(11-25%)
- No.4 : 薬剤性(3-10%)
- No.5 : 妊娠(2-5%)
- No.6 : 炎症性腸疾患(1-4%)

その他, 悪性腫瘍や稀な感染症が続く.

- ・ 米国での統計である点に注意¹⁾
- ・ 日本での統計は西山による報告²⁾ぐらい
- ・ 日本ではサルコイドーシスによるENは稀とされている

1)Am Fam Physician.2007 Mar1;75(5):695-700

2)結節性紅斑の変遷.皮膚病診療.1999;21:387

Causes of Erythema Nodosum

Common

Idiopathic (up to 55 percent)

Infections: streptococcal pharyngitis (28 to 48 percent),
Yersinia spp. (in Europe), mycoplasma, chlamydia,
histoplasmosis, coccidioidomycosis, mycobacteria

Sarcoidosis (11 to 25 percent) with bilateral hilar adenopathy

Drugs (3 to 10 percent): antibiotics (e.g., sulfonamides,
amoxicillin), oral contraceptives

Pregnancy (2 to 5 percent)

Enteropathies (1 to 4 percent): regional enteritis, ulcerative
colitis

Rare (less than 1 percent)

Infections

Viral: herpes simplex virus, Epstein-Barr virus, hepatitis B
and C viruses, human immunodeficiency virus

Bacterial: *Campylobacter* spp., rickettsiae, *Salmonella* spp.,
psittacosis, *Bartonella* spp., syphilis

Parasitic: amoebiasis, giardiasis

Miscellaneous: lymphoma, other malignancies

感染症による結節性紅斑

- 溶連菌感染症が最多
- 結核もENを起こすことがある.
- 感染臓器別には上気道炎が最多
他, 腸炎や肺炎など.
- 腸炎関連では他にも *Yersinia* や *Salmonella*, *Campylobacter* も原因微生物となることに注意.
- 伝染性単核球症や梅毒でも起こる.
- 実際には **その他多数の感染に伴うEN** がケースレポートで報告されている.
- 一方で, EN全体からみた原因微生物の統計の報告はそう多くない.

Infections	Identified microbes
URTI	
Streptococcal	Streptococci (n = 13)
Nonstreptococcal	—
Viral	—
GIT infection	
Intestinal infection	<i>Blastocystis hominis</i> (n = 2)
Stomach infection	<i>Helicobacter pylori</i> (n = 1)
UTI	<i>Escherichia coli</i> (n = 3)
Pneumonia	<i>Mycoplasma pneumoniae</i> (n = 1)
Vaginitis	<i>Gardnerella vaginalis</i> (n = 1)
	<i>Candida albicans</i> (n = 1)
Breast abscess	<i>Staphylococcus aureus</i> (n = 1)
Rectal abscess	—
Tuberculosis	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> (n = 1)

特発性，感染症以外による結節性紅斑

免疫関連疾患

- Behçet's病
- 炎症性腸疾患(潰瘍性大腸炎,Crohn病)
女性で多く，眼や関節病変がある場合に多い。
潰瘍性大腸炎よりもCrohn病の方に多い。
- Sweet病(稀)
- 全身性強皮症
- 多発性筋炎
- 皮膚筋炎
- SLE(稀)
- サルコイドーシス
- 全身性壊死性血管炎(稀)

薬剤性

- 経口避妊薬
- サルファ剤
- 他の薬剤(稀)
スルホンアミド，抗菌薬(ペニシリン系，セフェム系，
テトラサイクリン系)，サリチル酸，ヨウ化物，臭化物，
フェニトイン，HBVワクチン，オメプラゾール...etc

その他

- 妊娠
- 脾疾患(脾炎，脾癌，Whipple病)
- 悪性腫瘍
悪性リンパ腫などが多いが固形腫瘍での報告もある

Q1 まとめ

- ✓ 結節性紅斑は何らかの抗原に対する遅発性アレルギーによる隔壁性脂肪織炎である.
- ✓ 結節性紅斑を起こす要因は感染(溶連菌が最多), 自己免疫性疾患, 薬剤性, 悪性腫瘍など多種多様であるが, 背景疾患のない特発性結節性紅斑が最も多くを占める.

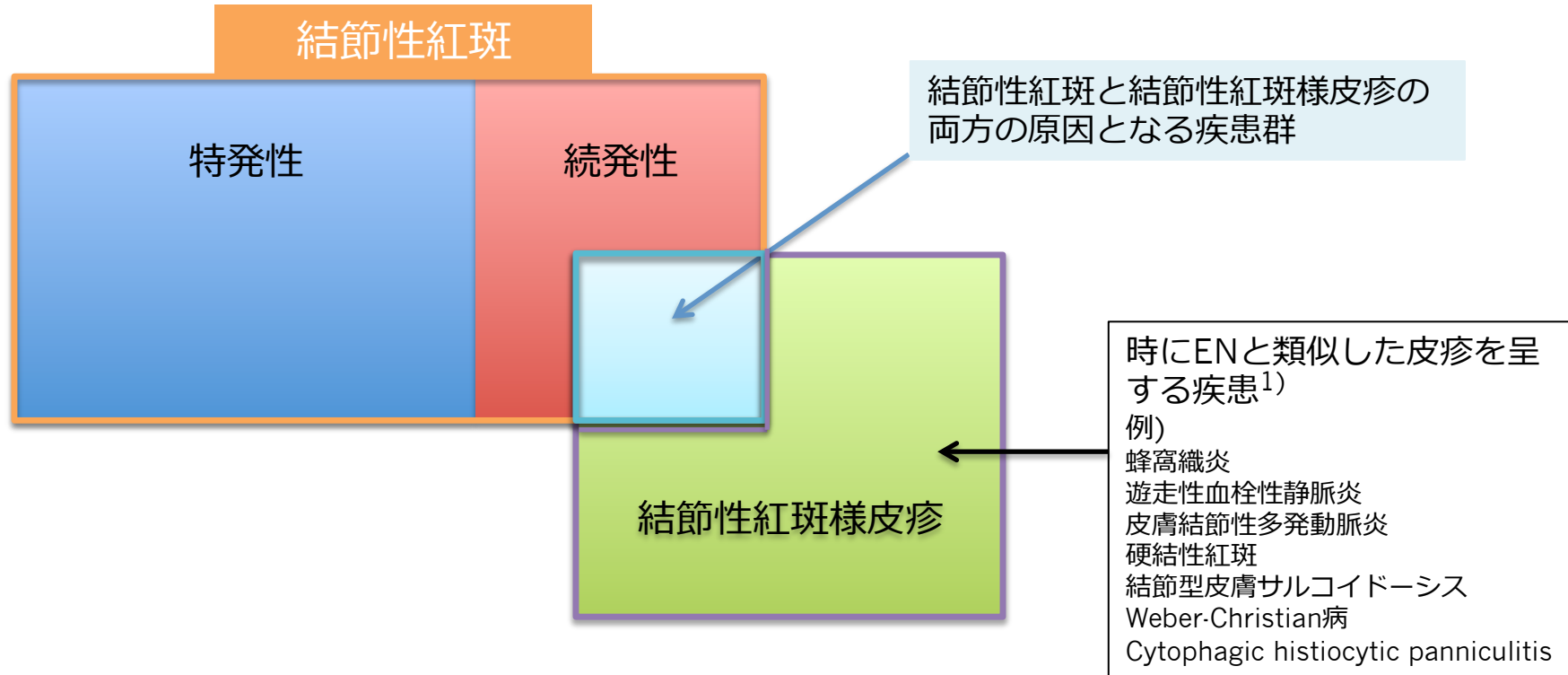
Clinical question

(1)結節性紅斑の病態は？

(2)結節性紅斑はどのように診断するのか？

(3)結節性紅斑に対する治療は？

結節性紅斑は いわゆる一つの臨床症状



結節性紅斑はどのように診断されるのか？¹⁾

- 典型的な結節性紅斑は臨床診断が可能である.
- 非典型的な経過や所見で，診断が難しい場合には時に生検による組織学的診断が必要となる.



**典型的なENの臨床像を理解し，
適切なH&P(History&Physical examination)に基づいた，
合理的で費用対効果に優れる診断アプローチが必要とされる²⁾.**

1) British Association of DermatologistsのENに関するリーフレットより引用

2) Dermatol Clin. 2008;26:425-438

病歴 何を聞くか？なぜ重要か？

- **先行感染**を疑う症状はあったか？
→原因として最多の溶連菌感染
- **下痢，血便，腹痛**がないか？
→炎症性腸疾患や細菌性腸炎など
- **口内炎**や**陰部潰瘍**，**眼症状**(霧視，視力低下，充血)は？
→Behçet's病の可能性
- **体重減少**の有無は？
→悪性腫瘍や結核など
- 最近投与された**薬**は？内服歴は？
→特に経口避妊薬や抗菌薬
- **反復性**ではないか？**経過**が長くないか？
→6週間を超えたり反復する場合には続発性を疑う

身体診察所見 どこをみるか？それはなぜ大切か？

典型的な特発性の結節性紅斑の特徴を押さえる

- 皮疹は**下腿伸側**中心か？
→下腿屈側の場合は硬結性紅斑を考える
- **圧痛や局所の熱感**はあるか？
→通常は顕著であり，無い場合には別の疾患を考える
- **静脈瘤，網状皮疹や潰瘍病変**はあるか？
→あれば続発性の要素や別の疾患を考える
- **リンパ節腫脹**はあるか？
→あれば悪性リンパ腫などの続発性の要素を考える

検査所見

何を調べるか？その目的は？

最低限実施を考慮する検査

血算, 生化

通常白血球やCRPは高値

抗ストレプトリジンO抗体(ASO)

続発性の最多要因の溶連菌感染の傍証

咽頭ぬぐい液培養, 迅速溶連菌検査, 便培養

感染を疑う病歴や所見があれば実施

胸部レントゲン

肺門リンパ節や肺野の評価の基本

TPHA/RPR, HIV

性感染症のリスクが高い場合

皮膚生検

典型的なENと臨床診断できる場合は不要

想定疾患に応じて追加すべき検査

ACE, リゾチーム*, Gaシンチグラフィ サルコイドーシスを疑う場合

IGRA(T-spot, QFT), ツベルクリン反応 結核を疑う場合

上下部消化管内視鏡

悪性腫瘍やIBDを疑う場合

リンパ節生検

悪性リンパ腫を疑う場合

骨髓生検

白血病やMDSを疑う場合

Whole body CT

悪性腫瘍を疑う場合

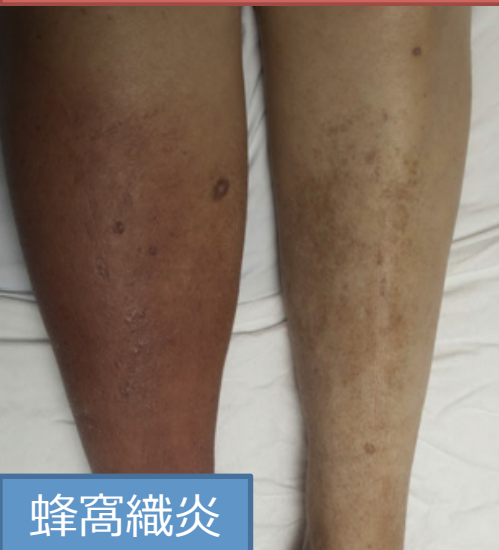
*2018年9月時点で保険適応外

皮膚生検の適応は？

- 典型的なENについては通常は臨床診断で構わない.
- しかし、外観や経過からEN類似の皮疹と区別が難しい場合には時に生検による組織学的診断が必要となる.
- 脂肪織を取り切る為に、パンチ生検より深部切開生検が推奨される.

外観だけで区別は可能か？

ENと時に類似した 皮疹を呈する疾患



蜂窩織炎



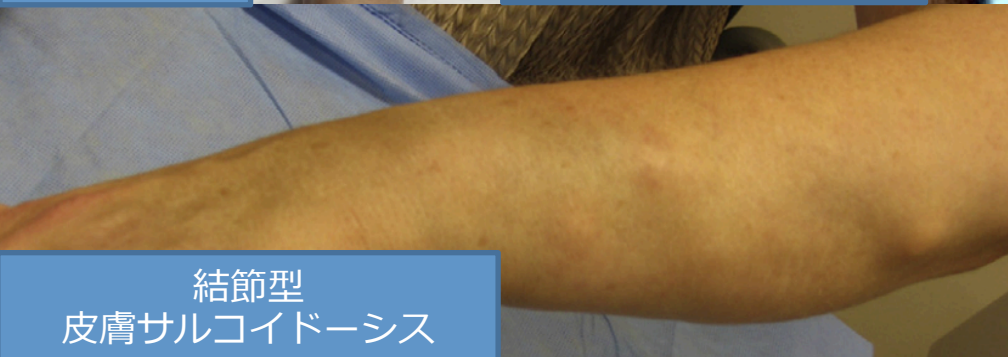
結節性多発血管炎



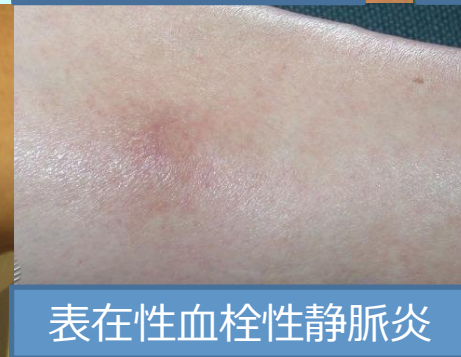
Cytophagic histiocytic
panniculitis(CHP)



Weber-Christian病



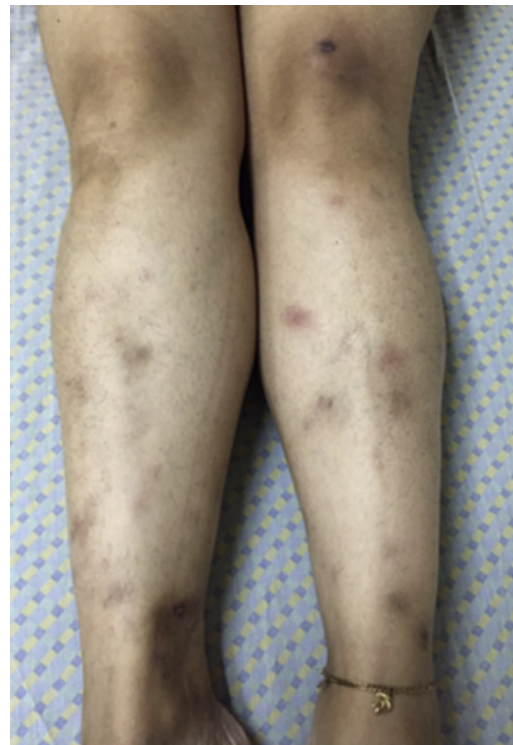
結節型
皮膚サルコイドーシス



表在性血栓性静脈炎

Julio C. Sartori-Valinotti, Catherine C. Newman. Diagnosing Cellulitis for the Nondermatologist. Hosp Med Clin 3 (2014) e202-e217
Karolyn A. Wanat, Misha Rosenbach. Cutaneous Sarcoidosis. Clin Chest Med 36 (2015) 685-702. 他

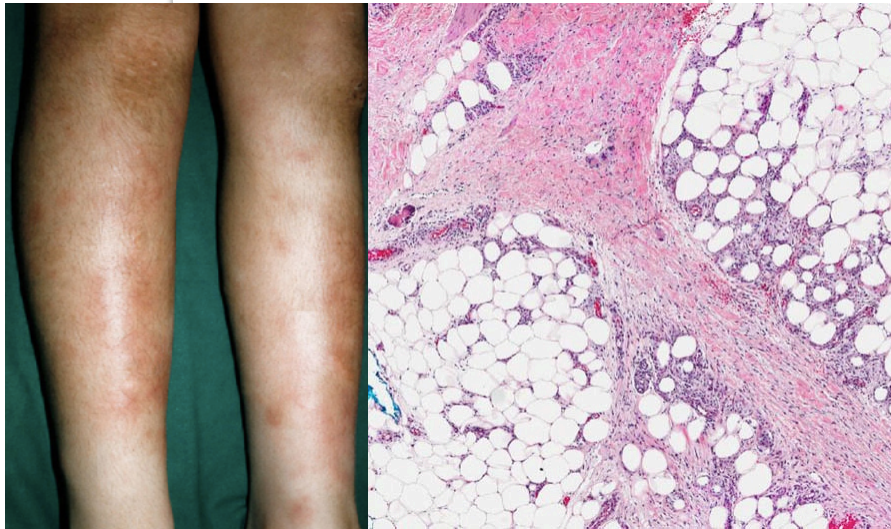
外観だけでは難しいこともある
例えば・・・



どちらが結節性紅斑??

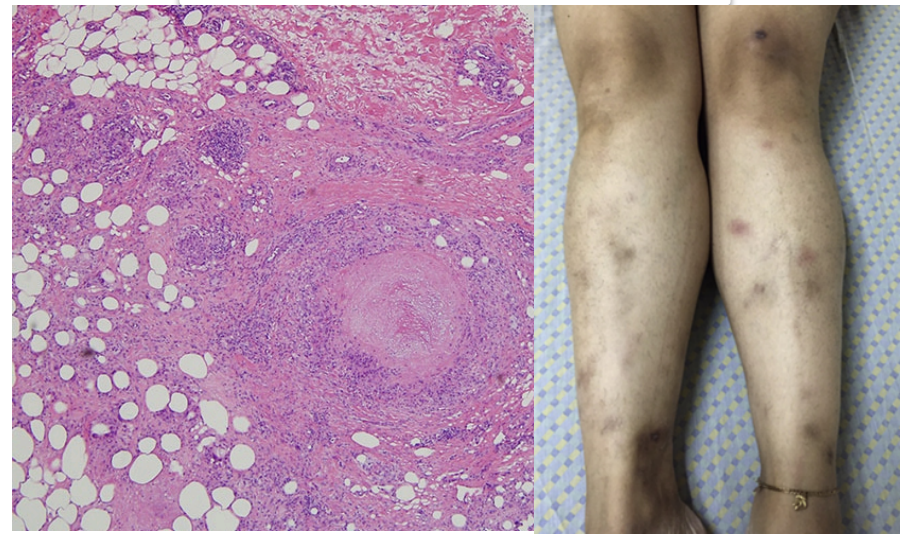
生検してみると・・・

結節性紅斑



脂肪隔壁の結合組織に主な炎症がある
=septal panniculitis
血管炎(-)

硬結性紅斑



脂肪細胞の小葉に主な炎症がある
=lobular panniculitis
血管炎(+)

病理所見による脂肪織炎の分類

	血管炎なし	血管炎あり
小葉性脂肪織炎	SLE(lupus profundus), サルコイドーシス, Sweet病, 悪性リンパ腫, 白血病, 深部真菌症, Weber-Christian病, CHPなど	硬結性紅斑
隔壁性脂肪織炎	結節性紅斑 強皮症, 好酸球性筋膜炎 皮膚筋炎, 糖尿病性リポイド類壊死症	皮膚結節性多発動脈炎

ただし炎症の程度によってはlobularとseptalとを明確に区別できないこともあり,
ENであっても時に出血を来して血管炎を伴う場合もある。

ENの診断 フローチャート(私案)

皮疹は典型的な結節性紅斑の所見か？

下腿伸側に
左右対称性に出現する
コイン大の有痛性紅斑

Yes

No

他に確からしい診断はあるか？

Yes

No

基本的には皮膚生検

病理所見は血管炎を伴わない
隔壁性脂肪織炎か？

Yes

感染症、自己免疫性疾患、悪性腫瘍
薬剤性、妊娠、瘧疾患など

No

溶連菌感染を示す傍証はあるか？

ASO, 咽頭ぬぐい液培養
迅速溶連菌チェック

Yes

続発性最多要因の溶連菌
についてまず想起する

No

続発性の要素を疑う病歴や所見はあるか？

Yes

No

想定疾患に応じて必要
な検査を追加して行う

続発性結節性紅斑

特発性結節性紅斑

ENとよく似た皮疹の鑑別へ

No

Q2 まとめ

- ✓ 「若い女性の上気道炎後に有痛性の紅斑が両側下腿伸側に出現した」ような典型例であれば結節性紅斑と臨床診断することは可能.
- ✓ 一方で, 結節性紅斑と類似する皮疹との区別が難しい場合には皮膚生検を行う.
- ✓ 結節性紅斑と診断がついた場合には, 続発性の要因として最多である溶連菌については血清学的(ASO)に評価を行う.
- ✓ 病歴や身体所見から膠原病や悪性腫瘍など, 他の続発性の要因を疑った場合には想定疾患に応じた追加検査を行う.

Clinical question

(1)結節性紅斑の病態は？

(2)結節性紅斑はどのように診断するのか？

(3)結節性紅斑に対する治療は？

ENの治療

- ・ 軽症であれば安静と挙上，冷却のみの対症療法で対応しても良い.
- ・ 痛みが強い場合や関節炎がある場合には薬物療法を検討する.
- ・ 基礎疾患があればその治療を行う.

1)すぐに使える リウマチ・膠原病診療マニュアル

2)Up to date“erythema nodosum”

ENに対する薬物治療

第一選択は**非ステロイド系消炎鎮痛薬(NSAIDs)**

何らかの理由でNSAIDsが使えない,

または治療反応不良の場合は以下の薬を選択

- ・ステロイド
- ・コルヒチン
- ・ヨウ化カリウム

他, ダブソンやヒドロキシクロロキンも治療に用いられることがある

NSAIDs

- 用量：選択する薬剤による
 - ①ナプロキセン 300mg 1日2回
 - ②セレコキシブ 100mg 1日2回
- 高齢者の場合，慢性腎臓病など合併している疾患によって**第一選択にしづらい状況**がしばしばある.
- IBD関連のENにおいてはNSAIDsが原病の疾患活動性を悪化させる恐れがあり注意を要する.

ステロイド

- 用量：文献により異なる¹⁾²⁾
 - ①PSL 1mg/kg/日 x 3日間
→0.5mg/kg/日 x 3日間
→その後は症状に合わせて漸減
 - ②PSL 20mg/日 x 7-10日間
- 続発性の場合，背景疾患の症状を時にマスクしてしまい診断がつきにくくなる点がある点に注意.

1)すぐに使える リウマチ・膠原病診療マニュアル

2)Up to date“erythema nodosum”

ヨウ化カリウム

- 用量：300mg 1日3回
- 24時間以内に疼痛が改善し，数日で皮疹が消退する．
効果があれば2-3週間継続し漸減，終了．
- 代表的な副作用は甲状腺機能低下症と高K血症．
- 禁忌：妊娠中，ヨード過敏症，肺結核*
- 日本では**保険適応外使用**となるため各施設の方針に準拠．

*添付文書上，**肺結核**を悪化させる恐れありと禁忌扱い（肺外結核についての記載はない）

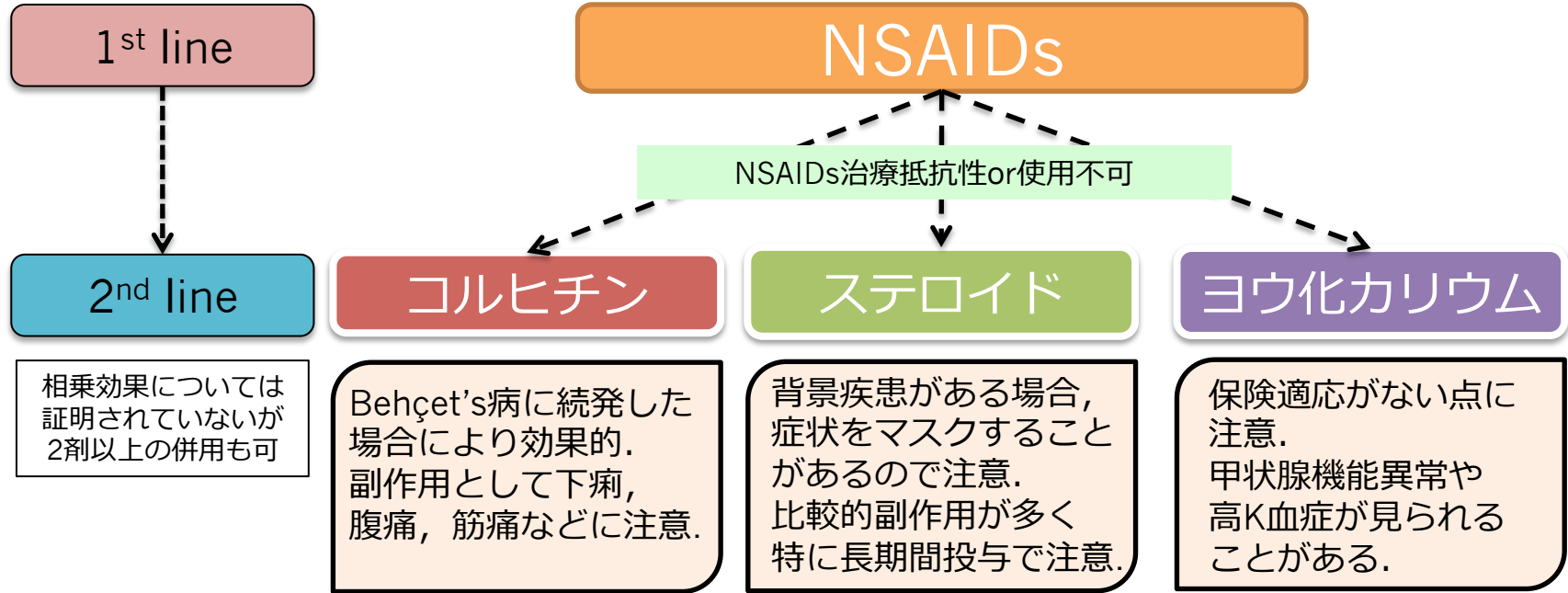
コルヒチン

- 用量：文献により異なる¹⁾²⁾
 - ①0.5mg 1日1～3回
 - ②2mg 1日1回 x 3日間→1mg 1日1回 x 2-4週間
- 副作用
 - よくある：嘔気，嘔吐，下痢，腹痛
 - まれ：末梢神経障害，筋痛，骨髓抑制
- 特にBehçet's病に続発した場合に効果的とされる。

1)すぐに使える リウマチ・膠原病診療マニュアル

2)Up to date“erythema nodosum”

治療薬まとめ



注意

多くの薬が**妊娠中は禁忌**であり、**妊娠に伴うENの治療は難しい**。
それ故RICEなど対症療法を勧める意見もある。

Q3 まとめ

- ✓ 内服治療の場合はNSAIDsが第一選択.
- ✓ NSAIDsで改善が乏しい, または使用しにくい状況であればステロイド, コルヒチン, ヨウ化カリウムの3つの選択肢がある.
- ✓ 特に妊娠に伴うENの場合は禁忌となる薬が多いので, 軽症の場合と同様, bed restだけで対処を試みるのも悪くはない.

冒頭症例の転帰①

- 先行する咽頭痛と皮疹の特徴からは典型的な結節性紅斑と考えられたため皮膚生検は施行しなかった.
- 他に続発性を疑う要素も乏しいと考え、胸部レントゲンとASOのみ検査を行った.
- 胸部レントゲンは特記すべき所見なし.
- ASO測定したところ150IU/ml (基準上限239)であった.
- 来院時はすでに咽頭所見は消失しており、咽頭ぬぐい液は検査しなかった.

冒頭症例の転帰②

- 疼痛が強く，治療としてはNSAIDs(ナプロキセン)で治療開始したが最大用量でも改善は見られなかった.
- コルヒチンを併用しても改善傾向なし.
- 糖尿病，精神疾患の既往からステロイド投与は最後まで避けたかったため，ヨウ化カリウムを開始したところ，翌日には疼痛改善，皮疹も消退.
- ASOは2週間後のペア血清で150→280IU/mlと上昇あり.

抗ストレプトリジンO抗体

(ASO:anti-streptolysin O antibody)

- 溶連菌は特定可能なENの原因で最多である.
- 先行症状がなかったり, 患者がはっきり覚えていないことも多いので, 血清評価(antistreptolysin:ASO)が推奨されている.
- ただしピークまで4週間程度を要するので場合によってペア血清で評価する(30%以上の上昇があれば有意)
- A群以外でもC群やG群溶連菌でも上昇し得る点にも注意.
- 関節炎がある場合, ENによる関節炎なのか, 溶連菌感染後反応性関節炎(poststreptococcal reactive arthritis:PSRA)なのかの鑑別が難しい.

冒頭症例の転帰③

- ASOの上昇についてはペア血清で30%以上であり有意な上昇と解釈した.
- 定期的に採血で甲状腺機能や電解質をチェックしたが特に問題なく経過した.
- 経過良好のため, ヨウ化カリウムを漸減し終了したが再燃なく経過している.

最終診断

溶連菌感染後の続発性結節性紅斑

Take home message

- ✓ 結節性紅斑の典型像を理解して正しく診断することが重要(正確さを期すには病理診断).
- ✓ 続発性の要素を疑う病歴, 身体所見があれば想定疾患に応じた精査を行う(特に溶連菌).
- ✓ 治療についてはNSAIDsが第一選択であるが, 効果が乏しい場合にはステロイドやヨウ化カリウム(保険適応外)などを考慮する.