

# マルホ皮膚科セミナー

2009年12月17日放送

第108回日本皮膚科学会総会⑫ 教育講演19より

## 「膿疱性乾癬ガイドライン」

日本大学 皮膚科 教授  
照井 正

### はじめに

汎発性膿疱性乾癬は、発熱と全身の潮紅皮膚上に多発する無菌性膿疱が再発を繰り返し、病理組織学的に Kogoj 海綿状膿疱を形成します。本症は全身性炎症症候群としてとらえるべき病態で、時に種々の臓器障害を伴う難治性皮膚疾患の一つです。この放送では、厚生労働省研究班と日本皮膚科学会の共同事業として作成された膿疱性乾癬（汎発型）診療ガイドライン 2008年について概説します。

膿疱性乾癬には汎発性膿疱性乾癬と掌蹠膿疱症・アロポー稽留性肢端皮膚炎などが該当する限局性膿疱性乾癬があります。前者の汎発性膿疱性乾癬を以下、膿疱性乾癬と略してお話しします。膿疱性乾癬は経過中に、全身炎症反応に伴って臨床検査異常を示し、しばしば、粘膜症状、関節炎を合併するほか、稀に眼症状、心不全、循環器不全、呼吸器不全、二次性アミロイドーシスなどを合併することがあります。

膿疱性乾癬は尋常性乾癬が先行して発症するタイプがある一方で、尋常性乾癬と関連がないタイプもあります。ご存じの通り尋常性乾癬では、HLA-Cw6 の集積性がみられますが、膿疱性乾癬では必ずしも HLA-Cw6 との関連が明らかではありません。そのため、両者の遺伝的背景は異なると考えられています。

膿疱性乾癬に包含される亜型として、①急性汎発性膿疱性乾癬（von Zumbusch 型）、②小児汎発性膿疱性乾

### 急性汎発性膿疱性乾癬(von Zumbusch型)



膿海の形成

癬、③妊婦に生じる疱疹状膿痂疹、④手足に局限せず、躯幹四肢に汎発化したアロポー稽留性肢端皮膚炎があります。比較的経過が良好な小児 circinate annular form、尋常性乾癬の一次的膿疱化や局限性膿疱性乾癬は、病因的に類縁疾患であっても厚生労働省の特定疾患に含まれません。また、薬剤によって生じる一過性の膿疱型薬疹も受給対象から除外されます。

## 診断基準

膿疱性乾癬の診断基準について説明します。この診断基準には4つの主要項目があります。

- 1) 全身性炎症反応を反映する発熱や全身倦怠感などの全身症状
  - 2) 全身または広範囲の潮紅皮膚面に多発する無菌性膿疱と、時に融合して形成される膿海
  - 3) 病理組織所見：好中球が角層下へ集積して形成される Kogoj 海綿状膿疱
  - 4) 以上の臨床所見と病理組織所見を繰り返し生じる
- 以上の四項目です。

初発の場合は症状が繰り返すかどうかは判断できませんので、特徴的な臨床症状と病理組織所見、ならびに類縁疾患の除外で診断します。

また、以上の主要4項目を満たすものを膿疱性乾癬「確実例」と診断し、主要項目中、2)の特徴的な皮膚所見と3)の定型的病理組織所見の2項目のみ満たす場合は「疑い例」と診断して受給申請します。この「疑い例」では、翌年まで経過をみて「確実例」かどうかを再検討します。

膿疱性乾癬に特徴的な血液・尿検査項目はないのですが、重症度判定と合併症を評価する上で臨床検査が重要となります。感染病巣の検査や、合併症として強直性脊椎炎を含むリウマトイド因子陰性関節炎や眼病変に注意が必要です。また、肝臓や腎臓機能のスクリーニングは治療の選択や合併症の評価に有用です。

### 診断に必要な主要項目

- 1) 発熱あるいは全身倦怠感などの全身症状を伴う
- 2) 全身または広範囲の潮紅皮膚面に無菌性膿疱が多発し、時に融合して膿海を形成する
- 3) 病理組織学的にKogoj海綿状膿疱を特徴とする好中球性角層下膿疱を証明する
- 4) 異常の臨床的、組織学的所見を繰り返し生じる。ただし、初発の場合は臨床経過から下記(後述)の疾患を除外できる

★ 以上の4項目を満たすものを膿疱性乾癬(汎発型)「**確実例**」と診断

★ 主要項目2)と3)を満たす場合を「**疑い例**」と診断

#### <特徴>

★ 初発例を考慮して、「**確実例**」と「**疑い例**」を設けた

★ 「**疑い例**」は次年度の特定疾患・更新申請時に再評価

## 重症度分類

次に膿疱性乾癬の重症度分類について説明します。

膿疱性乾癬の急性期には心不全や循環不全が死因として多く、acute respiratory distress syndrome (ARDS) や capillary leak 症候群などの肺合併症を起こすことが報告されています。そのため、心・循環系の負担を適切に評価する必要があります。その様な背景のもとに、新重症度分類では、皮膚症状の評価として①紅斑の面積、②膿疱を生じた皮膚範囲、そして新たに、③浮腫の範囲が加えられました。さらに、全身性炎症に伴う検査所見として、体温、白血球数、血清 CRP 値、血清アルブミン値をスコア化します。皮膚症状ならびに全身症状・検査所見のスコアを合計した点数によって、軽症、中等症、重症に分類します。

## 膿疱性乾癬(汎発型)の新重症度分類

A. 皮膚症状の評価: 紅斑、膿疱、浮腫 (0-9)				
B. 全身症状・検査所見の評価: 発熱、白血球数、血清CRP、血清アルブミン(0-8)				
◎ 重症度: 軽症 中等症 重症				
(点数の合計) (0-6) (7-10) (11-17)				
A. 皮膚症状の評価(0-9)				
	高度	中等度	軽度	なし
紅斑面積(全体)*	3	2	1	0
膿疱を伴う紅斑面積**	3	2	1	0
浮腫性紅斑面積**	3	2	1	0
*体表面積に対する% (高度:75%、中等度:75~25%、軽度:25%未満)				
**体表面積に対する% (高度:50%、中等度:50~10%、軽度:10%未満)				
B. 全身症状・検査所見の評価(新分類) (0-8)				
スコア	2		1	
発熱(°C)	38.5以上	38.5未満、37以上	37未満	
白血球数(/μL)	15,000以上	15,000未満、10,000以上	10,000未満	
CRP (mg/dl)	7.0以上	7.0未満、0.3以上	0.3未満	
血清アルブミン(g/dl)	3.0以下	3.0以上、3.5未満	3.5以上	

## 治療

次は膿疱性乾癬の治療についてです。

膿疱性乾癬は稀な疾患であり、現時点で、エビデンスに基づく確立された診療指針を提言することはできません。

また、本症は生命を脅かす病態であるため、妊婦や授乳婦、小児の患者治療に際しては、安全性が確立されていない薬剤を組み入れざるをえません。そこで、新しい診療ガイドラインには一部ガイドライン策定委員の推奨案を加えてあります。その診療ガイドラインの要点について説明します。

## GPP治療アルゴリズム



## ◎急性期の全身管理

膿疱性乾癬の直接死因は心不全や循環不全が多く、全身管理と薬物療法が必須です。また、最近では、ARDSやcapillary leak症候群に伴う呼吸不全と循環不全のため重症化する症例報告があります。このような急性期の肺合併症などにはステロイド全身投与が有効です。また、乾癬の治療に使用される薬剤による重度の副作用に注意する必要があります。例えば、メトトレキサートによる肺線維症や肝不全、レチノイン酸症候群と呼ばれる呼吸不全などの報告があります。

## ◎成人患者に対する治療（妊婦・授乳婦を含まない）

妊婦、授乳婦を含まない成人患者に対しては、エトレチナートとシクロスポリンが第一選択薬です。エトレチナートは0.5～1.0 mg/kg/dayから開始し、シクロスポリンは2.5～5.0 mg/kg/dayで開始します。その用量は症状にあわせて調節し、漸減します。何れの治療薬も、長期治療における副作用に留意する必要があります。

## ◎小児例に対する治療

エトレチナート療法は骨成長障害があるため、小児には第一選択薬として推奨できません。そのため、小児ネフローゼ患者治療にも使用されているシクロスポリンを投与することがあります。しかし、シクロスポリンが奏効しない場合やその減量で悪化する場合にはエトレチナートを選択せざるを得ないことがあります。その際には、十分なインフォームドコンセントが重要です。

## ◎妊婦・授乳婦に対する治療

欧米ではエトレチナートとメトトレキサートは妊婦や授乳婦に対して絶対禁忌に指定されています。シクロスポリンが催奇形性を高めるという証拠はありませんが、添付文書を参考に当診療ガイドラインでは妊婦・授乳婦に対して禁忌にしています。しかし、重症例ではその使用を容認せざるをえないこともあります。この際、十分なインフォームドコンセントが必要です。

## ◎生物学的製剤について

生物学的製剤は近年の免疫学や分子生物学の進歩のもとに、開発された薬剤です。本邦でも、抗TNF- $\alpha$ 抗体はCrohn病や関節リウマチ、ベーチェット病などで使用されています。尋常性乾癬や関節症性乾癬に対するランダム化二重盲検試験の報告があり、本邦でも2010年に認可されます。しかし、膿疱性乾癬に対する治療経験は少数であり、EBMの見地から治療の位置づけや長期安全性を明確にされていないのが実情です。エトレチナートやシクロスポリンが使用できない症例や関節症状がある症例に適応があると考えています。

### ◎合併症とその対策について

膿疱性乾癬では、合併する関節症状や虹彩炎などの眼合併症の治療を必要とすることがあります。特に関節症は 20～40%程度に合併し、関節変形の後遺症が問題となります。皮膚症状だけでなく、関節症の活動性や重症度を判断し、両者に効果的な薬物療法を選択し、皮疹がコントロールされた後でも関節症に対する治療計画をたてることが患者 QOL の改善に必要です。また、長期間の炎症症状に起因する二次性アミロイドーシスを生じることもありますので、継続したスクリーニング検査が必要です。

以上、膿疱性乾癬（汎発型）診療ガイドライン 2008 年に記載されている膿疱性乾癬の診断基準、重症度分類、治療について概説しました。