

## 37 膿疱性乾癬(汎発型)

### ○ 概要

#### 1. 概要

乾癬には、最も発症頻度の高い尋常性乾癬の他に亜型として、乾癬性関節炎(関節症性乾癬)、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬がある。広義の膿疱性乾癬には膿疱性乾癬(汎発型)と限局性膿疱性乾癬(掌蹠膿疱症、アロポー稽留性肢端皮膚炎)があり、本稿で取り扱うのは膿疱性乾癬(汎発型)である。膿疱性乾癬(汎発型)には急性汎発性膿疱性乾癬(von Zumbusch 型)、小児汎発性膿疱性乾癬、疱疹性膿痂疹などが含まれる。von Zumbusch 型は、急激な発熱とともに全身の皮膚が潮紅し、無菌性膿疱が多発するまれな疾患である。その他の型では、全身症状はないか、あっても軽度で紅斑と膿疱を繰り返し、慢性に経過する。

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、まれに眼症状、心・循環器不全、呼吸器不全、二次性アミロイドーシスを合併することがある。膿疱性乾癬(汎発型)と鑑別を要する疾患として、膿疱型薬疹(急性汎発性発疹性膿疱症(acute generalized exanthematous pustulosis: AGEP)を含む。)や角層下膿疱症がある。

#### 2. 原因

膿疱性乾癬(汎発型)は、尋常性乾癬(肉眼的に膿疱を形成することが少ない炎症性角化症の代表的疾患の一つ)が先行して発症する症例がある一方で、全く尋常性乾癬と関連がない症例もある。尋常性乾癬のHLA(遺伝的背景)解析の結果、我が国および海外においてHLA-Cw6の集積性がみられるが、膿疱性乾癬(汎発型)では関連がなく、両者は異なる遺伝的素因を有することが示唆される。

近年の膿疱性乾癬(汎発型)の家族内発症例の検討によって、その原因遺伝子として好中球の遊走に重要なIL-8をはじめとする炎症性サイトカイン産生に関与するIL-36の働きを制御するIL-36受容体アンタゴニストをコードする*IL36RN*遺伝子の変異が相次いで報告され、さらに孤発例においても尋常性乾癬が先行しない膿疱性乾癬(汎発型)の大半は*IL36RN*遺伝子の変異を有していることが明らかになってきた。

#### 3. 症状

急性期症状は、前駆症状なしに、あるいは尋常性乾癬皮疹が先行し、灼熱感とともに紅斑を生じる。多くは悪寒・戦慄を伴って急激に発熱し、全身皮膚の潮紅、浮腫とともに無菌性膿疱が全身に多発する。膿疱は3~5mm大で、容易に破れたり、融合して環状・連環状配列をとり、ときに膿海を形成する。爪甲肥厚や爪甲下膿疱、爪甲剥離などの爪病変、頬粘膜病変や地図状舌などの口腔内病変がみられる。しばしば全身の浮腫、関節痛を伴い、ときに結膜炎、虹彩炎、ぶどう膜炎などの眼症状、まれに呼吸不全、循環不全や腎不全を併発することがある。

慢性期には、尋常性乾癬の皮疹や、手足の再発性膿疱の他、非特異的紅斑・丘疹など多様な症状を呈する。急性期皮膚症状が軽快しても、強直性脊椎炎を含むリウマトイド因子陰性関節炎が続くことがある。

#### 4. 治療法

エトレチナートとシクロスポリンはいずれも第一選択薬である。メトトレキサートは、他の全身治療に抵抗性の症例や、関節炎の激しい症例に推奨されるが、副作用(肝障害、骨髄抑制、間質性肺炎など)に留意し、十分なインフォームドコンセントに配慮する必要がある。

妊娠までの最低限の薬剤中止期間は、エトレチナートでは女性2年間、男性6か月、メトトレキサートでは男女とも3か月とされている。

TNF α阻害薬は、膿疱性乾癬(汎発型)に対して有効であり、特に重症関節症合併例に対して推奨される。また、IL-17A 阻害薬、IL-17 受容体阻害薬も膿疱性乾癬に有効性が示され適応が追加された。

顆粒球吸着除去療法は膿疱性乾癬(汎発型)に対して副作用の少ない安全な治療として推奨されている。

#### 5. 予後

治癒あるいは膿疱出現が減少した軽快例は、43.0%の患者で認められる。しかし、膿疱出現をくり返す例や、膿疱出現が増加した再発例も多く、これに尋常性乾癬に移行した例と死亡した例を加えると、約半数の症例は同程度の再発をくり返すため、難治といわざるを得ない。また、まれながら不幸な転帰をとる症例が存在する。死亡統計では、4.2 例/年で、55 歳以上の男性に多い。海外の報告では、死因として心血管系異常、アミロイドーシス、メトトレキサート合併症などの報告がある。

#### ○ 要件の判定に必要な事項

##### 1. 患者数(平成 28 年度医療受給者証保持者数)

2072 人

##### 2. 発病の機構

不明

##### 3. 効果的な治療方法

未確立

##### 4. 長期の療養

必要

##### 5. 診断基準

あり

##### 6. 重症度分類

膿疱性乾癬(汎発型)の重症度分類基準(2010 年)を用いて、中等症以上を対象とする。

#### ○ 情報提供元

皮膚・結合組織疾患調査研究班(稀少難治性皮膚疾患)「稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班」  
研究代表者 慶應義塾大学医学部皮膚科 教授 天谷雅行

## <診断基準>

Definite と Probable を対象とする。

膿疱性乾癬(汎発型)の定義と診断に必要な主要項目(2006年)

### 【定義】

膿疱性乾癬(汎発型)は、急激な発熱とともに全身の皮膚が潮紅し、無菌性膿疱が多発するまれな疾患である。病理組織学的にKogoj海綿状膿疱を特徴とする角層下膿疱を形成する。尋常性乾癬皮疹が先行する例としない例があるが、再発を繰り返すことが本症の特徴である。経過中に全身性炎症反応に伴う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、まれに眼症状、二次性アミロイドーシスを合併することがある。

### 1. 主要項目

- 1)発熱あるいは全身倦怠感等の全身症状を伴う。
- 2)全身又は広範囲の潮紅皮膚面に無菌性膿疱が多発し、ときに融合し膿海を形成する。
- 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)以上の臨床的、組織学的所見を繰り返し生じること。ただし、初発の場合には臨床経過から「3. 膿疱性乾癬(汎発型)の除外項目」記載の事項を除外できること。

### 診断のカテゴリー

以上の4項目を満たす場合を膿疱性乾癬(汎発型)(Definite)と診断する。

主要項目2)と3)を満たす場合を Probable と診断する。

### 2. 膿疱性乾癬(汎発型)診断の参考項目

- 1)重症度判定及び合併症検索に必要な臨床検査所見
  - (1)白血球増多、核左方移動
  - (2)赤沈亢進、CRP陽性
  - (3)IgG又はIgA上昇
  - (4)低蛋白血症、低カルシウム血症
  - (5)扁桃炎、ASLO高値、その他の感染病巣の検査
  - (6)強直性脊椎炎を含むリウマトイド因子陰性関節炎
  - (7)眼病変(角結膜炎、ぶどう膜炎、虹彩炎など)
  - (8)肝・腎・尿所見:治療選択と二次性アミロイドーシス評価

### 2)膿疱性乾癬(汎発型)に包括しうる疾患

- (1)急性汎発性膿疱性乾癬(von Zumbusch型):膿疱性乾癬(汎発型)の典型例。
- (2)疱疹状膿痂疹:妊娠、ホルモンなどの異常に伴う汎発性膿疱性乾癬。
- (3)稽留性肢端皮膚炎の汎発化:厳密な意味での本症はまれであり、診断は慎重に行う。
- (4)小児汎発性膿疱性乾癬:circinate annular formは除外する。

3)一過性に膿疱化した症例は原則として本症に包含されないが、治療が継続されているために再発が抑えられている場合にはこの限りではない。

### 3. 膿疱性乾癬(汎発型)の除外項目

1)尋常性乾癬が明らかに先行し、副腎皮質ホルモン剤などの治療により一過性に膿疱化した症例は原則として除外するが、皮膚科専門医が一定期間注意深く観察した結果、繰り返し容易に膿疱化する症例で、本症に含めた方がよいと判断した症例は、本症に含む。

2)circinate annular form は、通常全身症状が軽微なので対象外とするが、明らかに汎発性膿疱性乾癬に移行した症例は、本症に含む。

3)一定期間の慎重な観察により角層下膿疱症、膿疱型薬疹(AGEP を含む。)と診断された症例は除く。

<重症度分類>

中等症以上を対象とする。

膿疱性乾癬(汎発型)の重症度分類基準(2010年)

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)

重症度分類(点数の合計)

軽症(0~6)

中等症(7~10)

重症(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
浮腫の面積**	3	2	1	0

\* 体表面積に対する%(高度:75%以上、中等度:25以上75%未満、軽度:25%未満)

\*\* 体表面積に対する%(高度:50%以上、中等度:10以上50%未満、軽度:10%未満)

B. 全身症状・検査所見の評価(0~8)

スコア	2	1	0
発熱(°C)	38.5以上	37以上38.5未満	37未満
白血球数(/ $\mu$ L)	15,000以上	10,000以上15,000未満	10,000未満
CRP(mg/dL)	7.0以上	0.3以上~7.0未満	0.3未満
血清アルブミン(g/dL)	3.0未満	3.0以上~3.8未満	3.8以上

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る。)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態であって、直近6か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要なものについては、医療費助成の対象とする。