

ン14遺伝子を Ecdysone-inducible Expression Vector に組み込んだコンストラクトをトランスフェクションした。この遺伝子改変細胞では、培養液中の Ecdysone 濃度を調節することにより変異ケラチン14が発現され、単純型表皮水疱症の病態が再現されるものと期待される。我々はこの細胞をケラチン遺伝子の異常によって発症する疾患群の細胞モデルとして、今後多くの実験を試みる予定である。特に、ケラチン病の角化細胞の細胞質内にはケラチン蛋白の異常凝集物が観察されるが、これらの凝集物は如何にして処理されているのであろうか？我々は変異ケラチンが「細胞内タンパク質の品質管理」に重要な役割を果たしているユビキチンと結合しているのではないかと考え、抗ユビキチン抗体を用いた蛍光抗体法と免疫ブロット法により検索する予定である。これにより変異ケラチンがユビキチン化され、ビオチン／プロテアソームシステムの標的分子となるか否かが解明されるものと思われる。もし、角化細胞の細胞質内の主要蛋白であるケラチンがユビキチン化されているなら、ユビキチンの大量の消費により細胞増殖に関与する因子の代謝に異常を来たすことが予想されよう。この検索はこれまで掴み所の無かったケラチン病の病態解明に多大な貢献をできるものと思われる。

7) *In situ* transglutaminase assay 法プロトコール

研究協力者：藤 本 亘（岡山大学医学部皮膚科）

共同研究者：中西 元、浅越 健治、荒田 次郎（岡山大学医学部皮膚科）

要 約

In situ transglutaminase assay 法のプロトコールを正常皮膚を用い、緩衝液の pH、カルシウム濃度、dansylcadaverine (DC) の濃度とそれを添加したのちの incubation time、皮膚採取部位など様々な点から検討した。その結果、1) 表皮における transglutaminase (TGase) 活性は DC 濃度と incubation time に依存して顆粒層から表皮下層への勾配を示し、2) この活性は TGase1 欠損マウスを用いた検討により主として TGase1 によるものであり、3) 掌蹠など肥厚した皮膚では TGase 活性が増強し、勾配は消失していることが明らかとなった。以上の結果に基づき、常染色体劣性遺伝性先天性魚鱗癬 (ARCI) 患者 3 名の皮膚病変部を用い、TGase 活性のスクリーニングを DC12 μ M で 2 分間 incubate する方法 (short-time incubation) で行ったところ、3 名のすべてに TGase 活性は陽性と判定できた。

は じ め に

In situ transglutaminase (TGase) assay 法は葉状魚鱗癬など常染色体劣性遺伝性先天性魚鱗癬 (ARCI) の皮膚病変部における transglutaminase 活性を迅速にスクリーニングするための方法であり、1998 年、Hohl らによって報告された。私どもは正常表皮を用い原法に従って本法を施行した結果、TGase1 に対する単クローン抗体が認識する TGase1 の発現部位をこえて TGase 活性陽性細胞を検出したことから、*in situ* TGase assay 法のプロトコールを様々な点から検討した。また、本法によって示される TGase 活性が TGase1 に特異的なものか、あるいは TGase2、TGase3 の活性も検出しているのかという疑問を解決するために TGase1 欠損マウスの皮膚を用いた検討をおこなった。

材 料 と 方 法

1) 正常人皮膚の凍結切片を用い、Hohl らが報告した方法を一部改変して施行した。すなわち、まず、鼠径部の正常皮膚切片をリン酸緩衝液で洗浄したのち、カルシウムと monodansylcadaverine (DC) を含む緩衝液で室温にて incubate し TG 反応をおこさせる。陰性コントロールとして切片の一部は 20mMEDTA を含む緩衝液で反応させる。20mMEDTA を含む緩衝液で反応を中止し、ついで抗 dansyl ウサギ IgG (Molecular Probes, Inc. Eugene, Oregon, USA) および抗ヒトケラチノサイトランスグルタミナーゼ抗体 B.C1 (Biomedical Technologies Inc. Stoughton, MA, USA) にて 1 時間反応させ、洗浄後、ビオチン化ヤギ抗マウス免疫グロブリンで 1 時間反応、さらに洗浄後、FITC 標識抗ウサギ IgG (H+L) (Jackson Immuno Research Laboratories, Inc. West Grove, PA, USA) および CyTM3 標識ストربتアビジン (Jackson Immuno Research Laboratories, Inc. West Grove, PA, USA) で 1 時間反応させ蛍光顕微鏡で観察した。Hohl らが報告した方法を基本とし、1) dansylcadaverine

濃度、2) カルシウム濃度、3) 緩衝液 pH、4) TG 反応時間、および 5) 正常皮膚採取部位について *in situ* TGase assay のパターンを検討した。

2) TGase1 に対する特異性を確認するため、正常新生仔マウスおよび TGase1 欠損マウスの凍結切片を用い、*in situ* TGase assay をおこないパターンを比較した。

3) 常染色体性劣性遺伝性先天性魚鱗癬の患者 3 名から承諾を得たのち病変部の生検を施行し、凍結切片を用いて *in situ* TGase assay をおこなった。

結 果

1. 正常皮膚における *in situ* TGase assay

1) カルシウム濃度を 5 mM、DC の濃度を 12 μ M と一定にし、緩衝液の pH を 8.9 から 6.4 まで変化させ、1 時間反応させたところ、pH8.5 から 6.8 までは *in situ* TGase assay のパターンに変化は認められず、表皮のほぼ全層の細胞膜に蛍光を認めた。pH8.9 および pH6.4 では蛍光が著明に減弱した。

2) DC の濃度を 12 μ M、緩衝液の pH を 7.4 と一定にし、カルシウム濃度を 5 mM から 0.125mM まで変化させ、1 時間反応させたが、やはり表皮のほぼ全層の細胞膜に蛍光を認めた。

3) 緩衝液の pH を 7.4、カルシウム濃度を 5 mM と一定にし、DC の濃度を 12 μ M から 0.01 μ M まで変化させ、1 時間反応させたところ、0.1 μ M では顆粒層にほぼ限局して蛍光が認められ、0.3 μ M では顆粒層とその直下の有棘層にも蛍光がみられ、1 μ M から 12 μ M までは表皮のほぼ全層の細胞膜に蛍光を検出した。

4) DC の濃度を 12 μ M、カルシウム濃度を 5 mM、緩衝液の pH を 7.4 と一定にし、反応時間を 2 分、5 分、15 分、30 分、1 時間と変化させたところ、2 分で顆粒層にほぼ限局して蛍光が出現し、5 分で顆粒層とその直下の有棘層にも蛍光が拡大し、15 分以上たつと表皮のほぼ全層の細胞膜に蛍光を検出した。1 時間反応させた場合は DC の蛍光が基底細胞にも認められたが (図 1 a、b、c)、2 分で反応をとめたもの (short-time incubation) では蛍光は B.C1 陽性細胞の蛍光にほぼ一致して観察された。(図 1 g、h、i)

5) 4) の条件で頭部、背部、腹部、単径部、足底からえられた正常皮膚でのパターンを検討した結果、腹部、単径部では short-time incubation で顆粒層の B.C1 陽性細胞にほぼ一致して蛍光が出現しているのに対し、頭部、背部では short-time incubation で顆粒層とその直下の有棘層にも蛍光が認められた。足底の皮膚では short-time incubation で基底層を除く表皮の全層に蛍光が観察され、B.C1 陽性細胞にほぼ一致していた。(図 2)

2. マウス皮膚の *in situ* TGase assay

新生仔マウス皮膚を用いた *in situ* TGase assay では、正常マウスの表皮細胞膜には DC の蛍光を認めたが、TGase1 欠損マウスの表皮には 1 時間反応させたのちも DC の蛍光が全く観察されなかった。この所見は緩衝液の pH8.0 と pH7.4 とで、あるいは DC 濃度 12 μ M と 0.1 μ M とで著しい差を認めなかった。組織の陽性コントロールとして施行した抗ロリクリン抗体を用いた蛍光抗体法では、正常マウス、TGase1 欠損マウスともに顆粒層に陽性であった。(図 3)

3. 先天性魚鱗癬患者病変部皮膚での *in situ* TGase assay

皮膚症状から非水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症と診断された患者 2 名 (症例 1、2)、およびコロジョン児として出生し常染色体性劣性遺伝性先天性魚鱗癬が強く疑われている患者 1 名 (症例

3) から、承諾を得たのちに皮膚生検をおこない、凍結切片を用いて *in situ* TGase assay を施行した。いずれの切片においても short-time incubation で表皮細胞に DC の蛍光が明瞭に観察され、TGase1 の活性は陽性であると判定した (図4)。ただし症例3では膜のみでなく細胞質にも蛍光が観察された。(図4 g、i)

考 察

今回、*in situ* TGase assay 法のプロトコールの各条件を正常皮膚を用いて詳細に検討したところ表皮における TGase 活性化部位が DC の濃度および DC との反応時間に依存しており、正常皮膚では表皮顆粒層から基底細胞にいたる TGase 活性の勾配が存在することがわかった。また、足底など生理的に肥厚している部位ではこの勾配は消失しており、2分間の反応 (short-time incubation) でもすでに基底細胞を除く表皮の全層に TGase の活性を明瞭に検出した。また皮膚の採取部位を問わず、short-time incubation で活性化される細胞レベルはモノクローナル抗 TGK 抗体、B.C1 が認識する TGase1 の発現部位にはほぼ一致していた。以上の結果より TGase1 の活性をスクリーニングするためには short-time incubation のほうがより適切ではないかと考えられた。

次に、正常マウス皮膚では人の皮膚と同様に TGase1、TGase2、TGase3 が発現しているので、この DC を基質とする *in situ* TGase assay 法が TGase1 以外の TGase、すなわち TGase2、TGase3 の活性をもあわせてみているのであれば TGase1 欠損マウスでも DC 蛍光が観察できるはずである。しかし、TGase1 欠損マウスを用いて検討した結果、表皮における DC の蛍光は1時間反応させた場合でも全く認められなかった。この結果より、DC を基質とする *in situ* TGase assay 法は TGase1 の活性を特異的に検出しており、TGase2、TGase3 の活性をも検出している可能性はきわめて低いと考えられた。ただ、ヒト皮膚で新しくクローニングされた TGx についてはまだ不明の点が多いが DC の架橋に関与している可能性は否定できず、今後さらに検討が必要である。

正常皮膚で DC と15分以上反応させると表皮のほぼ全層に DC の蛍光が観察されたことは、TGase1 活性が表皮のほぼ全層に存在することを意味している。TGase1 の発現が B.C1 によっては顆粒層以下の細胞に検出されない理由は不明であるが、低レベルの TGase1 が顆粒層以下の表皮細胞膜にも発現しているが B.C1 のエピトープが表出されていない可能性が考えられた。Kim らは新しく作成した TGase1 融合蛋白に対する抗体を用いて、TGase1 が表皮の全層に発現していることを報告したが、この抗体は細胞質の可溶性蛋白を認識しており、その酵素がいかんして DC を膜に架橋させるのかを明確には説明できない。顆粒層において低濃度の基質でしかも短時間の反応で架橋反応がおこる点については、表皮内カルシウム濃度勾配の存在により顆粒層ではアロステリック効果によって TGase1 の基質に対する親和性が増強している可能性も考えられた。

ARCI 患者病変部皮膚はわずか3名しか調べることができなかったが、いずれも short-time incubation で DC の蛍光が表皮細胞膜に明瞭に観察され、TGase1 活性は陽性と判定された。そのうち1例では膜のほかに細胞質へも蛍光が残るパターンを示しており、TGase1 の膜への局在が障害されていることが推測された。この点については今後さらに分子レベルでの検討が必要である。今回の検討により、short-time incubation による *in situ* TGase assay が TGase 活性のスクリーニングに有用であることが示された。従来の方法で施行した場合、TGase1 遺伝子の変

異が確認され、TGase 活性が低下もしくは消失している患者の病変部皮膚でも時に表皮上層に TGase 活性を検出することがある（偽陽性）と報告されている。short-time incubation がそのような例でどのような結果を示すか、さらに症例を重ねて検討すべきであろう。

謝 辞

本研究に御協力いただいた山西清文先生（京都府立医科大学皮膚科）に深謝いたします。

参考文献

1. Hohl D, Aeschlimann D, Huber M: In vitro and in situ transglutaminase assays for congenital ichthyosis-a comparative study. *J Invest Dermatol* 110: 268-271, 1998.
2. Raghunath M, Hennies HC, Velten F et al: A novel in situ method for the detection of deficient transglutaminase activity in the skin. *Arch Dermatol Res* 290: 621-627, 1998.
3. Kim S-Y, Chung S-I, Yoneda K, Steinert PM: Expression of transglutaminase 1 in human epidermis. *J Invest Dermatol* 104: 211-217, 1995.
4. Matsuki M, Yamanishi F, Ishida-Yamamoto A, et al: Defective stratum corneum and early neonatal death in mice lacking the gene for transglutaminase 1 (keratinocyte transglutaminase). *Proc Natl Acad Sci USA* 95: 1004-1049, 1998.

The Protocol for *In Situ* Transglutaminase Assay

Wataru Fujimoto, Gen Nakanishi, Kenji Asagoe, Jirô Arata
Department of Dermatology, Okayama University Medical School

In situ transglutaminase (TGase) assay is a powerful tool used in the screening of TGase activity in patients with autosomal recessive congenital ichthyosis. The protocol for *in situ* TGase assay was analysed using normal human skin obtained from various sites by immunofluorescent method with several different conditions. We found that the pattern of incorporation of monodansylcadaverine (DC) in normal epidermis was dependent on concentrations of DC, incubation time and body site. Preferential TGase activation in the granular cell layers was confirmed with low concentration, 0.1-0.3 μ M, of DC, or with short-time incubation, down to 2 minutes, in normal skin from the abdomen and buttock. In normal skin from the sole, TGase activation was observed from the suprabasal layers with incubation for only 2 minutes. No significant difference of fluorescence patterns was observed with reaction buffer of different pH, between 8.5 and 6.8. Specificity of *in situ* TGase assay for detecting TGase 1 (keratinocyte TGase) activity was confirmed by comparing patterns in skin sections from wild-type and TGase 1-deficient mice. In lesional skin samples from three patients with autosomal recessive congenital ichthyosis examined, TGase activity was positive after 2 minutes of incubation and the pattern of TGase-

activation was not changed with different concentration of DC or incubation time. Short-time incubation with DC appeared to be sufficient and specific for screening TGase 1 activity in lesional skin samples as observed in patients suspected of having autosomal recessive congenital ichthyosis.

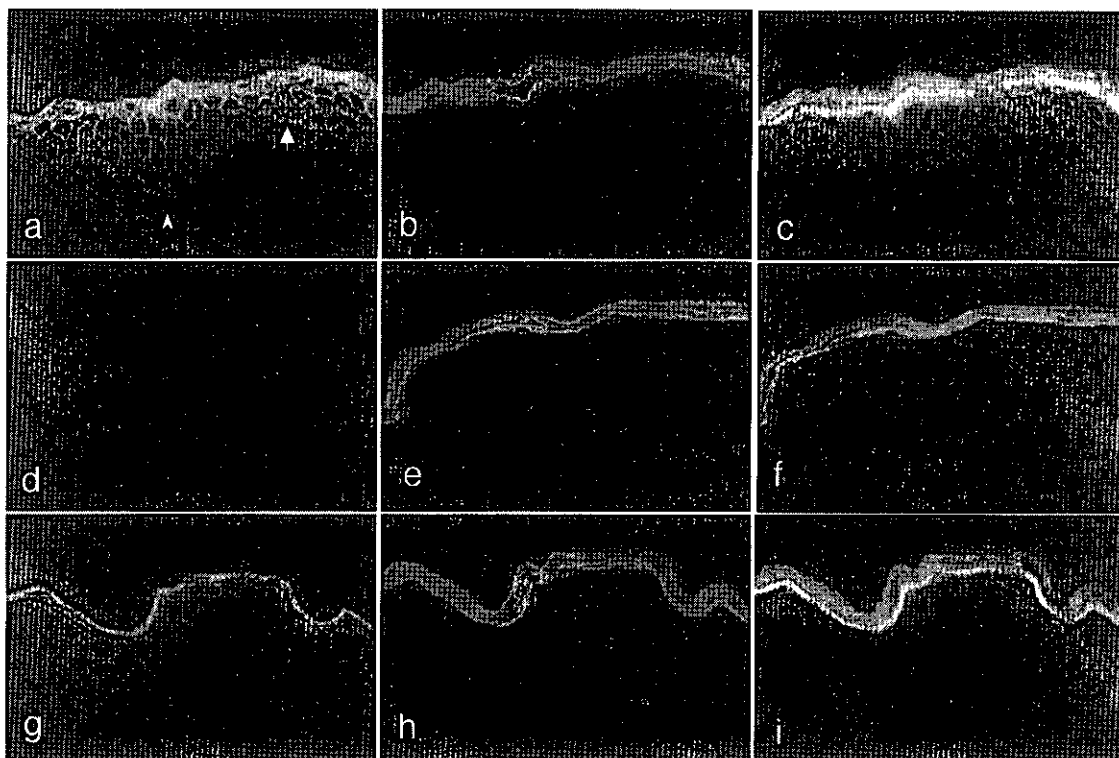


図1 正常皮膚（単徑部）の in situ TGase Assay

DCと1時間反応（a、b、c）、DC+EDTA20mMで1時間反応（d、e、f）、DCと2分間反応（g、h、i）。抗dansyl抗体によるTGase活性（a、d、g）、抗TGK抗体（B.C1）によるTGaseIの発現（b、e、h）、両者のdouble exposure（c、f、i）。1時間の反応でTGase活性は表皮のほぼ全層に認められる（a、c）が、2分では顆粒層にのみ活性を検出する（g、i）。矢印：基底細胞、矢じり：表皮突起の基底膜部。B.C1は顆粒層と角層に陽性。

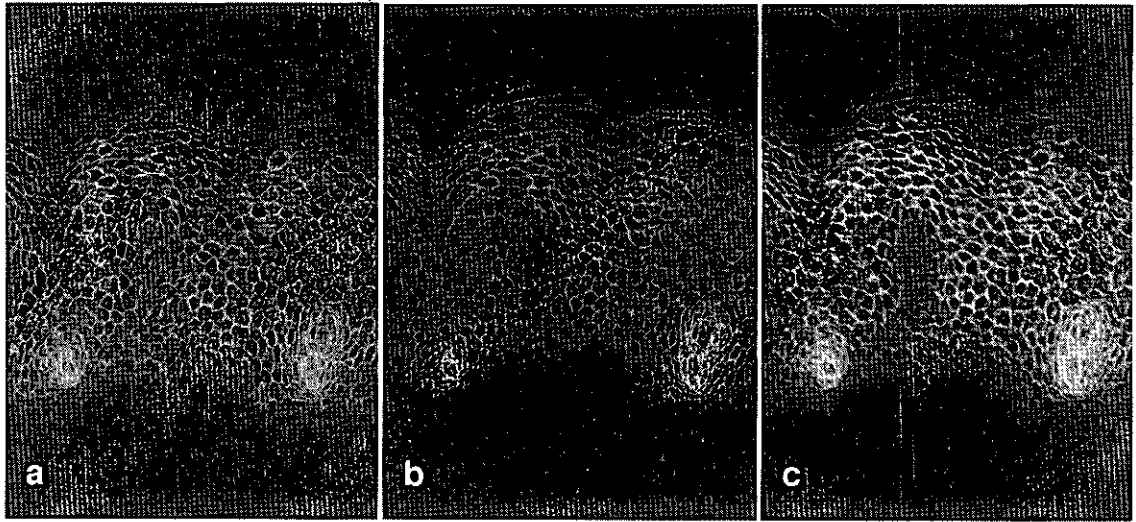


図2 正常皮膚（足底）の in situ TGase assay

DCと2分間反応したのちの抗 dansyl 抗体による TGase 活性(a)、抗 TGK 抗体 (B.C1) による TGase1 の発現(b)、両者の double exposure(c)。基底細胞を除く表皮のほぼ全層に TGase1 の発現と活性を検出する。

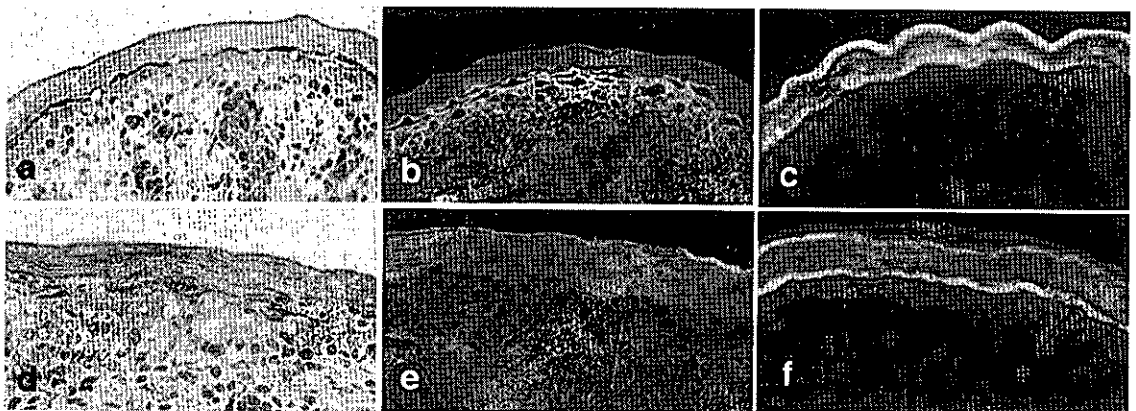


図3 TGase1欠損マウスの in situ TGase Assay

wild-type マウス皮膚 (a、b、c) および TGase1^{-/-}マウス皮膚 (d、e、f)。DCと1時間反応させたのちの抗 dansyl 抗体による TGase 活性は wild-type マウス皮膚の表皮細胞膜に陽性(b)であるが、TGase1^{-/-}マウス皮膚の表皮では活性を検出できない(e)。抗ロリクリン抗体によるロリクリンの発現は wild-type マウス、TGase1^{-/-}マウスとも顆粒層に陽性 (c、f)。

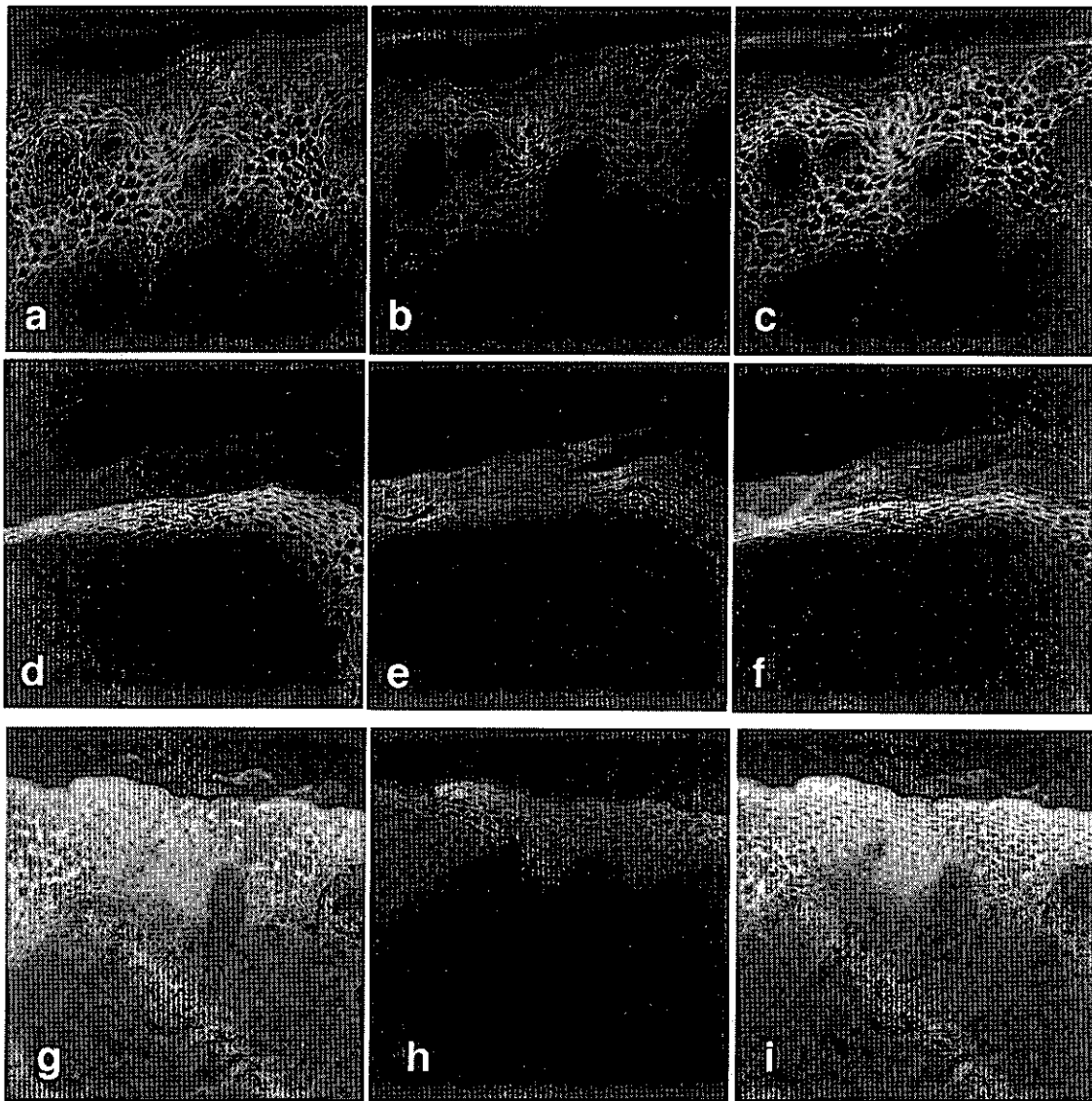


図4 ARCI患者病変部皮膚の in situ TGase Assay

症例1 (a、b、c)、症例2 (d、e、f) および症例3 (g、h、i) のTGase 活性 (a、d、g)、抗TGK抗体 (B.C1) によるTGase1の発現 (b、e、h)、両者のdouble exposure (c、f、i)。症例3ではTGase活性が膜のみでなく細胞質にも検出される (g、i)。

IV. 膿疱性乾癬

1) 汎発性膿疱性乾癬治療ガイドライン作成

研究協力者：小 澤 明（東海大学皮膚科）
共同研究者：田 上 八 朗、照 井 正（東北大学皮膚科）
清 水 宏、川 嶋 利 瑞（北海道大学皮膚科）
小 川 秀 興、池 田 志 孝（順天堂大学皮膚科）
梅 澤 慶 紀（東海大学皮膚科）

要 旨

「膿疱性乾癬治療ガイドライン（案）」を作成した。以下の基本概念に基づき作成を行った。①皮膚科専門医を対象とした治療ガイドラインとする。②診断基準は明記する。③主な治療方法はすべて網羅する。④重症度別の治療ガイドラインを作成する。⑤日常生活指導も具体的列記する。⑥このガイドラインの検討、修正、追加などについては、研究班班員に留まらず、広く皮膚科専門医の意見を取り入れ、随時改訂を図る。

本年度は、重症度別汎発性膿疱性乾癬の疫学調査班の個人票と、既存の乾癬治療について検討を行い、本症の重症度別判定に基づく治療方法を明記し、「膿疱性乾癬治療ガイドライン（案）」を作成した。

A. 研究目的

膿疱性乾癬に対する治療について、確立したガイドラインの報告はない。また、その疾患頻度からも、その治療法について大規模調査解析報告もほとんどなく、多くは、1症例あるいは数例の治療報告例である。今回、汎発性膿疱性乾癬治療ガイドライン作成にあたって、本年度はその基本概念を明確化し、現時点における膿疱性乾癬の治療上の問題点について検討を行う。

B. 研究方法

作成にあたり、治療目標と作成の基本概念を明確化した。重症度別汎発性膿疱性乾癬の疫学調査班の個人票と、既存の乾癬治療について検討を行い、本症の重症度別判定に基づく治療方法を検討した。

C. 研究成果

2000年度は、第1回班会議で作成にあたっての基本概念について検討され、以下の基本概念に基づき作成されることとなった。

基本概念

- ① 皮膚科専門医を対象とした治療ガイドラインとする。
- ② 診断基準は明記する。
- ③ 主な治療方法はすべて網羅する。
- ④ 重症度別の治療ガイドラインを作成する。

⑤ 日常生活指導も具体的に列記する。

⑥ このガイドラインの検討、修正、追加などについては、研究班班員に留まらず、広く皮膚科専門医の意見を取り入れ、随時改訂を図る。

治療目標を以下のものとした。

根治療法が確立されていない現状においては、その治療により、患者の QOL の向上をはかり、いわゆる社会生活がほぼ支障なく送れること。

以上の基本概念と目標により、別資料の如く内容で、「2000 年度膿疱性治療ガイドライン（案）」を作成した。

D. 考 案

膿疱性治療ガイドライン（案）作成にあたり、幾つかの問題点が挙げられた。①新たな治療薬について、ドボネックス軟膏[®]などで膿疱性乾癬に対する治療効果について検討の必要性や、活性型ビタミンD₃外用剤においてもステロイドのようなクラス分けについて検討の必要性があること。②初期治療について、エトレチナート、シクロスポリン、メトトレキサート、PUVA 療法を選択する基準がないこと。③寛解維持療法について、膿疱性乾癬では、皮疹が完全に消失してしまう症例や膿疱の再燃を繰り返す症例など存在し、これらの症例に対してはそれぞれの治療指針を作成する必要性があること。④薬剤の使用頻度について、今まで乾癬の治療経緯において本邦では、エトレチナートを使用する頻度が多かった。そのため、集計データについてもエトレチナート以外の薬剤の報告は少ない。したがって、シクロスポリン、MTX などについても膿疱性乾癬に対する再評価の必要性があること。⑤エトレチナートについて、チガソンの改良型薬剤として諸外国で用いられているのが「アシトレチン」である。日本以外はすべてアシトレチンに切り換えられている。したがって、膿疱性乾癬のガイドラインの作成にあたって、わが国だけがチガソン[®]を用いている以上、その国際評価は得にくいという問題があること。これらの問題について再検討を行い、ガイドラインの作成を進めていく必要性があると考えられた。

2000年度

膿疱性乾癬 治療ガイドライン（案）

作成

厚生省特定疾患 皮膚・結合組織疾患研究 稀少難治性皮膚疾患に関する研究班

「膿疱性乾癬治療ガイドライン作成委員会」

田 上 八 朗（東北大学大学院医学系研究科内科病態学講座皮膚科学分野、教授）
照 井 正（東北大学大学院医学系研究科内科病態学講座皮膚科学分野、助教授）
清 水 宏（北海道大学大学院医学研究科感覚器病学皮膚粘膜病学、教授）
川 嶋 利 瑞（北海道大学医学部付属病院皮膚科講師）
小 川 秀 興（順天堂大学学長）
池 田 志 孝（順天堂大学医学部皮膚科学教室、講師）
小 澤 明（東海大学医学部医学科感覚学系皮膚科部門、教授）
梅 澤 慶 紀（東海大学医学部医学科感覚学系皮膚科部門、助手）

作成日 2001年1月19日

I. 治療ガイドラインの基本概念	51
II. 膿疱性乾癬の概要	51
III. 診断基準	52
IV. 重症度の評価方法	52
V. 治療の基礎知識	54
1. わが国における治療	54
2. 諸外国における治療	55
3. 治療方法	55
VI. 治療ガイドライン	60
1. 治療の基本	60
2. 全身管理	60
3. 薬物療法	60
4. 予防／日常生活指導	61
VII. 治療の問題点	61
VIII. 引用文献	62
IX. 参考資料	63
1. 膿疱性乾癬臨床調査個人票	63
2. PASI スコア	64
X. 参考文献	65
XI. ガイドライン作成協力者	74

I. 治療ガイドラインの基本概念

1. 基本概念

- 皮膚科専門医を対象とした治療ガイドラインとする。
- 診断基準は明記する。
- 主な治療方法はすべて網羅する。
- 重症度別の治療ガイドラインを作成する。
- 日常生活指導も具体的に列記する。
- このガイドラインの検討、修正、追加などについては、研究班班員に留まらず、広く皮膚科専門医の意見を取り入れ、随時改訂を図る。

(2000年度第1回班会議より)

2. 治療目標

根治療法が確立されていない現状においては、その治療により、患者のQOLの向上をはかり、いわゆる社会生活がほぼ支障なく送れることを目標とする。

II. 膿疱性乾癬の概要

1. 定義

膿疱性乾癬は、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稀な疾患である¹⁾。

2. 疫学

極めて稀な疾患とされているが、全国調査の結果から本邦の膿疱性乾癬推定患者数は約1,000例であり、16.5例/年の推定発症者数がある。性差はあまりなく、年齢も男の60~65歳がやや高いほかは著明な特徴は認めない²⁾。

3. 病因

現在のところ不明。遺伝素因(HLAが関与)を基盤に、何らかの誘因(感染症—とくに上気道感染、薬剤—とくに副腎皮質ホルモン薬など、妊娠、低カルシウム血症など)により発症すると考えられている。本症のHLAの検討から、尋常性乾癬先行の有無により遺伝的素因の違いが報告されている³⁾。

4. 病態

乾癬の病態(不全角化と角質増殖、Munro小膿瘍、表皮突起の延長、毛細血管の拡張・蛇行、真皮血管周囲性炎症性細胞浸潤など)を基盤とし、Kogoj海綿状膿疱を認め、全体として浮腫と細胞浸潤が強くなった状態。

5. 臨床症状

- ① 急性期症状：前駆症状なしに(ときに乾癬皮疹が先行して)、灼熱感とともに紅斑が生じる。多くは悪寒・戦慄を伴って急激に発熱し、全身皮膚の潮紅とともに無菌性膿疱が全身に

多発する。膿疱は融合して膿海を形成する。爪は爪甲肥厚、爪甲下膿疱（剥離）を認める。約30%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、稀に肺水腫、腎不全を併発し死亡する⁹⁾。

- ② 慢性期症状：尋常性乾癬の病像、手足の再発性膿疱の病像、非特異的紅斑・丘疹局画を示すものなど多様な症状を呈する。

6. 厚生省難病申請

厚生省により指定された「膿疱性乾癬臨床調査個人票」〔各市、区役所などで配布〕に、必要事項を記載し、各市、区役所に提出する。

Ⅲ. 診断基準¹⁾

通常は全身症状と全身の潮紅皮膚上に多発する無菌性膿疱を確認する。その他の臨床症状を参考にし、病理組織学的に Kogoj 海綿状膿疱証明と臨床検査所見の中、経過中に表1の4)の①、②、③は最低満たす。

表1 膿疱性乾癬の診断基準

-
- 1) 発熱・全身倦怠感の全身症状を伴う。
 - 2) 全身または広範囲の潮紅皮膚面の孤立性、無菌性膿疱が多発する。
 - 3) 病理組織学的に Kogoj の海綿状膿疱を証明する。
 - 4) 経過中に下記の臨床検査所見のいくつかを満たす。
 - ①白血球増多、核左方移動
 - ②血沈の亢進、CRP 陽性、ASLO の高値
 - ③IgG または IgA の上昇
 - ④低蛋白血症、低カルシウム血症など
 - 5) 以上の臨床的、組織学的所見を繰り返し生じること。
-

- (1) 尋常性乾癬が明かに先行し、副腎皮質ホルモン薬などの治療により膿疱化した症例は原則として汎発性膿疱性乾癬から除くが、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) 教科書で circinate annulare form と分類されている型は、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のみ含む。
- (3) 一定の期間慎重な観察により角層下膿疱症と確診された症例は含まない。
- (4) 汎発性膿疱性乾癬に包括し得る疾患：①疱疹状膿痂疹；妊娠、ホルモンなどの異常に伴う膿疱性乾癬と理解。②稽留性肢端性皮膚炎の汎発化；厳密な意味での本症は稀で、かつ予後も不良なので診断は慎重に行う。③小児の膿疱性乾癬；汎発性膿疱性乾癬に含む。

Ⅳ. 重症度の評価方法

重症度の評価については、未だ確立した方法はない。しかし、本研究班において、1つの試案として下記の方法が提示されている（大河原章、川嶋利瑞⁶⁾ほか）。

- 1) 皮膚症状の評価（表2）により、合計点を算出する。
- 2) 重症度分類より、皮膚症状、発熱、赤沈、白血球数、血清 Alb、血清 Ca のスコア算定（表

3)、その合計を算出する。

3) その合計スコアにより重症度評価(表4)により軽症、中等症、重症に分類する。

表2 皮膚症状の評価：紅斑、膿疱の程度と粘膜疹、膿海の有無

	高 度	中等度	軽 度	なし
紅 斑	3	2	1	0
膿 疱	3	2	1	0

	あ り	な し
膿 海	1	0
粘膜疹	1	0

表3 重症度分類

スコア	2	1	0
皮膚症状	6～8	3～5	0～2
発 熱	39℃以上	38℃以上 39℃未満	38℃未満
赤 沈	60mm 以上	30～59mm	30mm 未満
白血球数	15000 以上	10000～14999	10000 未満
血清 Alb		3.4g/dl 以下	3.5g/dl 以上
血清 Ca		8.2g/dl 以下	8.3g/dl 以上

表4 重症度の評価

スコア合計	重症度の評価
0～2	軽 症
3～6	中等度
7～10	重 症

乾癬においては、その臨床症状の評価法としていくつかの方法が提唱されているが、近年は、PASI (psoriasis area and severity index) スコアが広く用いられている(参考資料、P.25)。

V. 治療の基礎知識

1. わが国における治療

本研究班における全国疫学調査によるケースカードは、358例が集積された⁷⁾。それらの解析によるわが国における汎発性膿疱性乾癬の治療の概要を示す。

1) 臨床的有効性

著効、有効、やや有効、無効の4段階で各治療方の有効性を解析した結果⁹⁾、エトレチナートが有効性79.4%（著効+有効）と最も優れており、続いてステロイド、シクロスポリン、メトトレキサートはほぼ同等の効果（60%）を示した。副作用の頻度はエトレチナートにおいて最も高く（38.8%）、続いてシクロスポリン（30.9%）、ステロイド（26.4%）、メトトレキサート（20.4%）であった⁹⁾。

2) 膿疱性乾癬の治療における各治療の特性

各治療における年齢、先行病変の有無、初発・再発、臨床症状、治療期間、総治療量などの解析により、それぞれの効果、予後、副作用などを検討した結果を表5にまとめた⁹⁾。

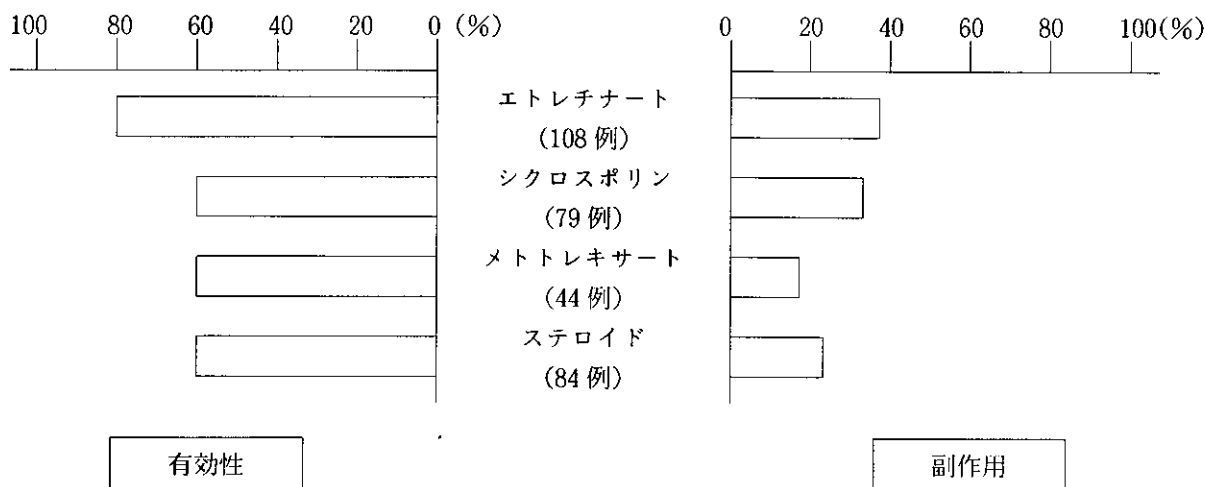


図1 膿疱性乾癬に対するわが国の治療における有効性と副作用（文献5より引用、作図）

表5 膿疱性乾癬に対するわが国の治療の特性⁹⁾

		Retinoid	PUVA	CYA	MTX	Steroid	扁摘
効果	治療年齢	◎		○		○	
	先行病変	○		○	◎	◎	
	初発	○	○		◎	◎	
	再発	○	○	◎			
予後	発熱					○	
	関節症状			○		○	
	検査異常					○	
副作用	治療期間	◎5年?		○			
	総治療量	○50g?		◎100g?			

◎：統計学的に相関あり。
○：傾向あり。
治療年齢：高いほど臨床効果を認める。
先行病変：尋常性乾癬の先行がないほど効果的。
予後：いずれの治療法でも差異はないが、ステロイドでは単独より併用療法が良好。

2. 諸外国における治療

膿疱性乾癬に対する治療について、確立したガイドランの報告は見あたらない。また、その疾患頻度からも、その治療法について大規模調査解析報告もほとんどない。その多くは、1症例あるいは、数例の治療報告例である。

以下に諸外国の報告として、ある程度の症例数を対象とした報告、何らかの要因、項目に注目して解析した報告を列記した。なお、本症の治療に関する症例報告については、本ガイドラン参考文献に一括してまとめた。

○Zelickson BD, et al: Arch Dermatol 127: 1339, 1991

Mayo Clinic の汎発性膿疱性乾癬 63 例を解析、外用療法も有効だが、全身療法も必要

○Zelickson BD, et al: JAAD 24: 186, 1991

Mayo Clinic の小児の汎発性膿疱性乾癬 13 例を解析

ステロイド外用 (10/13)、retinoid (2/13)、PUVA (3/13) が有効

○Tay YK, et al: Int J Dermatol 36: 266, 1997

28 例の膿疱性乾癬で retinoid が有効

○Farber Em, et al: Cutis 51: 29, 1993

病型・症状による治療法の提唱

Localized type: Anthralin, topical PUVA

Generalized type: MTX, PUVA, Hydroxyurea, dapsone, systemic steroid, CYA

○Kumar B, et al: Pediatr Dermatol, 11 271, 1994

2 例の小児の汎発性膿疱性乾癬では MTX が有効

○Kalla G, et al: Pediatr Dermatol, 13: 45, 1996

4 歳の汎発性膿疱性乾癬で MTX2.5mg/日が有効

3. 治療方法

1) 内服療法

(1) エトレチナート

① 作用機序

レチノイドは天然型および合成ビタミンA、およびその誘導体で活性を有するものをいう。本邦ではエトレチナート（チガソン^{LR}）が用いられている。乾癬に対するレチノイドの効果は表皮細胞の角化・増殖を正常化することによる。

② 治療方法

チガソン^{LR}は乾癬に対し通常 0.5~1.0mg/kg/日投与する。初期量 1.0mg/kg/日で漸減、維持量 0.2~0.5mg/kg/日。または、初期量 0.2~0.5mg/kg/日で漸増。重症度判定スコアにより用量を設定する。膿疱性乾癬に対するエトレチナート療法のガイドランが提唱されている⁷⁾。

表 6 重症度評価によるチガソンの用量⁷⁾

重症度	重症度スコア	初期量
軽 症	0 ~ 2	20mg/日以下
中等症	3 ~ 6	20~40mg/日
重 症	7 ~ 10	50mg/日以上

③ 副作用

治療開始2週間後頃より、ビタミンA過剰症状である皮膚の剥奪、粘膜乾燥が認められる。すなわち、量依存的に口唇炎、落屑、皮膚菲薄化、肝障害などが生じる。また長期ない服患者では骨・関節症状が、小児では骨成長に影響が発現する。催奇形性があるため処方の際に同意書が必要。

(2) シクロスポリン

① 作用機序

シクロスポリン（ネオーラル[®]またはサンディミュン[®]）は、主にT細胞に働き主としてIL-2などのサイトカインの産生を抑制することにより作用する。

② 治療方法

初期量3.0~5.0mg/kg/日（分2）で開始する。症状の改善に合わせて0.5~1.0mg/kg/日の漸減を行う⁹⁾。乾癬に対するシクロスポリン療法のガイドランについては、わが国でも検討され、提唱されている⁹⁾。

表7 重症度評価によるシクロスポリンの用量（案）

重症度	重症度スコア	初期量
軽症	0~2	3.0mg/kg/日
中等症	3~6	3.5~4.5mg/kg/日
重症	7~10	50mg/kg/日/日

※ネオーラル[®]は、既存のサンディミュン[®]にみられた吸収の不安定を改善し、マイクロエマルジョン化した新しい剤型である⁹⁾。（2000年発売）したがって、その血中濃度のモニタリングなどを考えれば、今後はネオーラル[®]を用いていくべきと思われる。

③ 副作用

一過性の血圧上昇が7.4%、腎機能障害が4.0%に認められる。また、その出現時期は、血圧上昇は治療開始2~8週後、腎障害は2~4週後に生じる頻度が高い⁹⁾。しかし、3ヶ月以上たってからそれらの副作用が症じる症例も少なくないため、治療ガイドランに準じた⁹⁾。定期的な血圧測定、臨床検査などが必要である。これらの副作用が出現した場合は、0.5~1.0mg/kg/日を目安に速やかに減量もしくは中止する必要がある。

(3) メトトレキサート (MTX)

① 作用機序

メトトレキサートは細胞の分化・増殖を抑制し、免疫系に対してはT・Bリンパ球の抑制効果の他に、マクロファージ・好中球の抑制作用があると言われている。

② 治療方法

乾癬表皮の細胞周期は37.5時間であるという報告に基づき¹⁰⁾、その表皮細胞動態（基底細胞分裂抑制）に合わせた治療が広く行われている。すなわち、メトトレキサートを、2.0~5.0mgを12時間毎に3回（合計6.0~15.0mg）、週1回内服する。しかし、乾癬表皮動態については、その後、約100時間と報告され¹¹⁾、それによればその用量の増加も必要とされたが、従来の方法で

効果のあること、増量による副作用発現頻度の上昇などから、現在でも、12時間毎、3回、週1回の内服が標準的治療法として行われている。乾癬に対するメトトレキサート療法のガイドラインが提唱されている¹²⁾。

表8 重症度評価によるメトトレキサートの用量（案）

重症度	重症度スコア	初期量
軽症	0～2	6.0mg/週
中等症	3～6	7.5mg/週
重症	7～10	15.0mg/週

③ 副作用

骨髄抑制、肝障害、間質性肺炎、口内炎、消化器症状が挙げられる。また、生活指導として禁酒が必要である。特に、肝障害については、ガイドラインでは年1回の肝生検の必要性が強調されている。

(4) ステロイド

① 作用機序

優れたかつ即効性のある抗炎症作用、免疫抑制作用を有することは承知の事実であり、本症の治療でもとくに急性期において用いられる。

② 治療方法

全身症状を伴う重症例にプレドニゾン 30～60mg/日を用いる。症状軽快後は他治療に切りかえる。また、エトレチナート、シクロスポリン、メトトレキサート治療時の急性増悪例にプレドニゾン 30～60mg/日を併用する。症状の軽快とともに速やかに漸減中止する。

③ 副作用

長期治療後に伴う副作用や膿疱化の問題より慎重に用いるべきと考えられ、急性期の症状軽減を計る一時的治療に限るべきであろう。

表9 重症度評価によるプレドニゾン用量（案）

重症度	重症度スコア	初期量
軽症	0～2	—
中等症	3～6	—
重症	7～10	30～60mg/日

2) 外用療法

強い薬理作用を持つステロイド外用薬の連用により、尋常性乾癬の皮疹が膿疱化することはよく知られており、その選択、治療期間などには十分な注意を払う必要がある。乾癬に対するステロイド外用療法ガイドラインが提唱されている¹³⁾。