

天疱瘡

I 概要

1. 定義

天疱瘡は、皮膚・粘膜に病変が認められる自己免疫性水疱性疾患であり、病理組織学的に表皮細胞間の接着が障害される結果生じる棘融解 (acantholysis) による表皮内水疱形成を認め、免疫病理学的に表皮細胞膜表面に対する自己抗体が皮膚組織に沈着するあるいは循環血中に認められることを特徴とする疾患と定義される。天疱瘡抗原蛋白は、表皮細胞間接着に重要な役割をしているカドヘリン型細胞間接着因子、デスマogleインである。

天疱瘡は、尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡、その他の3型に大別される。その他として、腫瘍随伴性天疱瘡、尋常性天疱瘡の亜型である増殖性天疱瘡、落葉状天疱瘡の亜型である紅斑性天疱瘡、疱疹状天疱瘡、薬剤誘発性天疱瘡などが知られる。

2. 疫学

厚生労働省稀少難治性皮膚疾患調査研究班によると、1997年の時点で全国での天疱瘡患者数は3,500~4,000人と推定される。男：女=1：1.36と女性にやや多い。40歳代に発症のピークを認め、ついで50歳代が多い。病型では、尋常性天疱瘡が最も多く(60.6%)、ついで落葉状天疱瘡(26.0%)、紅斑性天疱瘡(9.9%)、増殖性天疱瘡(3.5%)であった。

3. 病態生理

天疱瘡の水疱形成における基本的な病態生理は、IgG自己抗体が表皮細胞間接着において重要な役割をしているカドヘリン型の細胞間接着因子デスマogleインに結合し、その接着機能を阻害するために水疱が誘導されると考えられる。尋常性天疱瘡抗原はデスマogleイン3(Dsg3)、落葉状天疱瘡抗原はデスマogleイン1(Dsg1)である。尋常性天疱瘡は、さらに粘膜優位型と粘膜皮膚型に分類される。粘膜優位型尋常性天疱瘡では抗Dsg3 IgG抗体のみを認めるのに対し、粘膜皮膚型尋常性天疱瘡では、抗Dsg3 IgG抗体および抗Dsg1 IgG抗体の両抗体を認める。落葉状天疱瘡では、抗Dsg1 IgG抗体のみを認める。

デスマogleイン代償説 (desmoglein compensation theory ; 同じ細胞に2種類以上のデスマogleインアイソフォームが発現している場合、細胞間接着機能を補い合う) により、天疱瘡における水疱形成部位の多様性が論理的に説明される。表皮においてDsg3は表皮下層、特に基底層・傍基底層に強く発現しており、Dsg1は表皮全層に発現が見られ、上層に行くに従い発現が強くなる。一方、粘膜では、Dsg3が上皮全層に強く発現しており、Dsg1は基底層を除く全層に弱く発現している。血清中に抗Dsg1 IgG抗体のみが含まれる落葉状天疱瘡の場合、表皮では、Dsg3による接着機能の代償がない表皮上層に水疱形成が誘導されるが、粘膜では、全層で多く発現しているDsg3によりDsg1の接着機能障害が代償され明らかなびらんを形成しない。血清中に抗Dsg3抗体のみが認められる粘膜優位型尋常性天疱瘡の場合、皮膚ではDsg1が表皮全層にわたり発現が認められるため、抗体によるDsg3の接着機能障害をDsg1が代償し、水疱形成は認められないか、認められても限局されたものとなる。一方、粘膜では、発現レベルの低いDsg1は失われたDsg3の接着機能を補いきれず、びらんが形成されることになる。同様に、血清中に抗Dsg3抗体のみならず抗Dsg1抗体も含まれる粘膜皮膚型尋常性天疱瘡の場合、Dsg3、Dsg1ともに機能を阻害されるため、粘膜のみならず皮膚にも広範囲な水疱、びらんを生じる。

デスマogleインの接着機能障害の機序としては、自己抗体の結合によりデスマogleインの機能を空間的に直接障害する、あるいは、自己抗体結合後カルシウムイオンやプロテインキナーゼCを介した細胞内シグナル伝達が誘導され、デスマogleインあるいは裏打ち蛋白質のリン酸化を介して細胞膜上から細胞内に引き込まれ、細胞膜上のデスマogleインが減少するなどと考えられている。

腫瘍随伴性天疱瘡は、悪性または良性の新生物（主にリンパ球系増殖性疾患）に伴い、びらん形成を主体とした重篤な粘膜病変と多彩な皮膚病変を認め、デスマグレインおよびプラキン分子に対する IgG 自己抗体を有する自己免疫性皮膚疾患である。液性免疫のみならず細胞性免疫による粘膜上皮、皮膚への傷害も特徴的である。

4. 臨床症状および病理所見

1) 尋常性天疱瘡 (pemphigus vulgaris)

天疱瘡中最も頻度が高い。尋常性天疱瘡の最も特徴的な臨床的所見は、口腔粘膜に認められる疼痛を伴う難治性のびらん、潰瘍である。初発症状として口腔粘膜症状は頻度が高く、重症例では摂食不良となる。口腔粘膜以外に、口唇、咽頭、喉頭、食道、眼瞼結膜、膣などの重層扁平上皮が侵される。約半数の症例で、口腔粘膜のみならず皮膚にも、弛緩性水疱、びらんを生じる。水疱は破れやすく、辺縁に疱膜を付着したびらんとなる。びらんはしばしば有痛性で、隣接したびらんが融合し大きな局面を形成することがある。皮疹の好発部位は、頭部、腋窩、鼠径部、上背部、殿部などの圧力のかかる部位で、拡大しやすい。一見正常な部位に圧力をかけると表皮が剥離し、びらんを呈する（ニコルスキー現象）。臨床症状から、粘膜病変が主で、皮膚の水疱、びらんはある程度限局している粘膜優位型と、粘膜のみならず皮膚も広範囲に侵される粘膜皮膚型に分類できる。

生検は、新しい小水疱か水疱辺縁部を採取する。表皮細胞間接着が失われ、表皮基底層直上の表皮細胞間に裂隙形成が認められる。水疱内に棘融解細胞 (acantholytic cell) が認められる。基底細胞は上下もしくは隣接する細胞間の接着が障害されているが、基底膜との接着は保っており墓石状 (row of tombstones) となる。

2) 落葉状天疱瘡 (pemphigus foliaceus)

臨床的特徴は、皮膚に生じる薄い鱗屑、痂皮を伴った紅斑、弛緩性水疱、びらんである。紅斑は、爪甲大までの小紅斑が多いが、まれに広範囲な局面となり、紅皮症様となることがある。好発部位は、頭部、顔面、胸、背などのいわゆる脂漏部位で、口腔など粘膜病変を見ることはほとんどない。ニコルスキー現象も認められる。

表皮細胞間接着が失われ、角層下から顆粒層の表皮上層に裂隙形成が認められる。水疱内に認められる棘融解細胞は、数が少なく注意深く探さなければならない。

3) 腫瘍随伴性天疱瘡 (paraneoplastic pemphigus)

最も頻度の高い臨床症状は、難治性の口腔内病変である。口腔内から咽頭にかけて広範囲の粘膜部にびらん、潰瘍を生じ、赤色口唇まで血痂、痂皮を伴うびらんを認めることを特徴とする。大多数の患者は眼粘膜病変を伴い、偽膜性結膜炎を認め、高度の病変のため眼瞼癒着を生じることもある。食道、鼻粘膜、膣、陰唇、亀頭部粘膜病変も好発する。皮膚病変は多彩であり、紅斑、弛緩性水疱、緊満性水疱、びらん、多形滲出性紅斑様皮疹、扁平苔癬様皮疹などを認める。手掌・足蹠に多形滲出性紅斑様皮疹を認めれば、手掌・足蹠に皮疹をほとんど認めない尋常性天疱瘡との鑑別に有用である。慢性型では、苔癬型皮疹が見だつ。

随伴する腫瘍は、その多くがリンパ球系の増殖性疾患であり、一般的に頻度が高い固形腫瘍である消化管、肺、乳線における腺癌、扁平上皮癌、あるいは皮膚における基底細胞癌、扁平上皮癌を随伴することは稀である。閉塞性細気管支炎 (bronchiolitis obliterans) 様肺病変による進行性の呼吸器障害に注意する。

病理所見は、臨床症状を反映して多彩である。皮膚病変部は、尋常性天疱瘡様の所見、多形滲出性紅斑様の所見、扁平苔癬様の所見を混じる。水疱部は、基底層直上で棘融解を認めるが、表皮細胞壊死および表皮内へのリンパ球浸潤を伴う。さらに、基底細胞の空胞変性、真皮上層に帯状の密なリンパ球浸潤が見られることもある。好酸球浸潤は稀である。

4) 増殖性天疱瘡 (pemphigus vegetans)

本症は尋常性天疱瘡の亜型で、水疱、びらんの病変から増殖性変化を生じる Neumann 型と、間擦部などの膿疱性病変から増殖性変化を生じる Hallopeau 型の 2 型がある。自己抗体は、尋常性天疱瘡と同じ抗 Dsg3 IgG 抗体であり、一部の症例では抗 Dsg1 IgG 抗体も有する。病理学的に、基底層直上での裂隙形成に加え、表皮の著明な乳頭状増殖、好酸球性膿疱を特徴とする。Neumann 型は比較的進行性で難治であり、Hallopeau 型は自然消退もあり予後良好とさ

れる。

5) 紅斑性天疱瘡 (pemphigus erythematosus, Senear-Usher syndrome)

落葉状天疱瘡の局所型である。顔面の蝶形紅斑様の皮疹を伴うことが臨床上の特徴である。Senear-Usher 症候群が記載された時点では、天疱瘡と紅斑性狼瘡の中間に位置する、あるいは両者が合併した疾患であると推察されたが、その後本症は天疱瘡群に特徴的な抗表皮細胞膜 IgG 抗体を認め、天疱瘡としての特徴を持つことが明らかとなった。

6) 疱疹状天疱瘡 (herpetiform pemphigus)

古典的天疱瘡の亜型とされる臨床的にジューリング疱疹状皮膚炎に似て、掻痒性紅斑と環状に配列する小水疱を特徴とするが、蛍光抗体法所見にて天疱瘡と同様に IgG クラスの表皮細胞膜表面に対する自己抗体が検出される疾患を疱疹状天疱瘡とする。病理学的には古典的天疱瘡で見られる棘融解が明らかでなく、好酸球性海綿状態が主な所見である。

7) 薬剤誘発性天疱瘡 (drug-induced pemphigus)

明らかな薬剤投与の既往の後に、天疱瘡様の所見を呈するものを言う。様々薬剤の関与が報告されているが、D-ペニシラミン、カプトプリルが有名である。多くの症例では、薬剤中止後に症状は軽快する。

5. 治療

天疱瘡は自己免疫性疾患であることより、抗体産生を抑制するためのステロイド内服療法が主体となり、これに感染予防とびらん面の保護、上皮化促進のため外用療法を併用する。ステロイド内服療法の併用療法として、免疫抑制剤、血漿交換療法、 γ グロブリン大量静注療法がある。初期治療が重要であり、治療の目標は、プレドニゾロン 10mg/日以下で臨床的に症状を認めない寛解が少なくとも維持されることを目指す。詳細は治療指針参照。

6. 予後

尋常性天疱瘡は、一般的に落葉状天疱瘡に比べ、難治性で、予後は悪く、特に口腔粘膜病変は治療抵抗性であることが多い。ただし、紅皮症化した落葉状天疱瘡はこの限りではない。ステロイド療法導入により、その予後は著しく向上したが、その副作用による合併症が問題となる。

なお、臨床調査個人票の臨床的診断項目において、臨床的に皮膚・粘膜病変を認めず、治療がステロイド並びに免疫抑制剤のいずれもが不要になり、1年以上経過した場合、軽快者と考える。

II 診断

1. 認定基準

以下の認定基準を用いる

表1 天疱瘡の認定基準

- (1) 臨床的診断項目
 - ① 皮膚に多発する、破れやすい弛緩性水疱
 - ② 水疱に続発する進行性、難治性のびらん、あるいは鱗屑痂皮性局面
 - ③ 口腔粘膜を含む可視粘膜部の非感染性水疱、あるいはびらん
 - ④ Nikolsky 現象陽性
- (2) 病理組織学的診断項目
 - ① 表皮細胞間接着障害（棘融解 acantholysis）による表皮内水疱を認める。
- (3) 免疫学的診断項目
 - ① 病変部ないし外見上正常な皮膚・粘膜部の細胞膜（間）部に IgG（ときに補体）の沈着を直接蛍光抗体法により認める。
 - ② 血清中に抗表皮細胞膜（間）IgG 自己抗体（抗デスモグレイン IgG 自己抗体）を間接蛍光抗体法あるいは ELISA 法により同定する。

[判定及び診断]

- ① (1) 項目のうち少なくとも1項目と(2)項目を満たし、かつ(3)項目のうち少なくとも1項目を満たす症例を天疱瘡とする。
- ② (1) 項目のうち2項目以上を満たし、(3)項目の①、②を満たす症例を天疱瘡とする。

2. 天疱瘡の重症度判定基準

表1の認定基準により天疱瘡と診断された者のうち、「重症度判定基準」に従いスコアを算定し重症度を判定する。

表2 天疱瘡の重症度判定基準
(各項目に該当する所見のスコアを合計して、判定表に従い算定する)

項目 スコア	皮膚病変部の面積(*a)	Nikolsky現象	水疱の新生数/日	天疱瘡抗体価		口腔粘膜病変(c*)
				間接蛍光抗体法	ELISA法 (インデックス値)	
スコア0	なし	なし	なし	検出されな い	正常値内	なし
スコア1	5%まで	一部にわず か	ときどき (b*)	40倍未満	50未満	5%以上
スコア2	5~15%程 度	陽性	1~5個	40~320倍	50~150	5~30%
スコア3	15%以上	顕著	5個以上	640倍以上	150以上	30%以上
該当スコア	()	()	()	()	()	()
						合計スコア ()

5項目の合計スコアより算定

軽 症：5点以下

中等症：6~9点

重 症：10点以上

a：全体表面積に対する比率(%)

b：毎日ではないが、一週間のうち時折新生水疱の見られるもの。

c：粘膜病変が主病変である尋常性天疱瘡では、重症度分類においてスコアを2倍とする。あるいは、明らかな摂食障害を認めるものはスコアにかかわらず重症と判断する。

III 治療指針

1. 治療方針

早期診断を心がけ、初期治療の重要性を認識する。本疾患の治療は皮膚科専門医によりなされるべきであり、一次医療機関において天疱瘡が疑われるか、あるいは診断された場合は、速やかに二次、三次医療機関へ紹介し、加療すべきである。初期治療が不十分であるとステロイド減量中に再発を認めることがあるので、初期治療を十分に行うことが大切である。重症例においては、治療により水疱、びらんの出現が認められなくなるばかりでなく、ステロイド漸減後、少量のステロイド（プレドニゾロン 10mg/日以下）による治療のみで寛解が維持されることが必要である。

2. 一次医療機関に対する治療指針

天疱瘡において病初期にその予後を予測するのは困難な場合が多い。また、病初期の適切な治療が重要であるので、一次医療機関において天疱瘡が疑われるか、あるいは診断された場合は、速やかに二次、三次医療機関へ紹介し、加療すべきである。天疱瘡では、病勢が強いと全身に水疱、びらんが多発し、広範な熱傷のごとき臨床像を呈し、嚴重な全身管理を要する症例、難治性・有痛性の口腔粘膜疹のため食餌摂取に困難をきたし低栄養状態に陥る症例等も少なくない。従って、一次医療機関における治療は、軽症例ないしは寛解導入例を対象に行われるのが一般的である。以下軽症例を対象とした治療指針について述べる。

(1) ステロイド全身投与療法

不十分な治療にて治療が遷延することが多いので、二次、三次医療機関に紹介の上投与することが望ましい。

(2) 外用療法、局所療法

水疱、びらんの湿潤面には抗生物質含有軟膏、ステロイド軟膏を塗布する。口腔内のびらん、潰瘍には口腔粘膜用ステロイド含有軟膏、噴霧剤などを使用する。強力なステロイド外用剤は、落葉状天疱瘡の軽症例に有効なことがある。

3. 二次、三次医療機関に対する治療指針

天疱瘡重症度判定基準に従い重症度スコアを算定し、重症度を的確に把握することが肝要である。

(1) ステロイド全身投与療法

一般的には、プレドニゾロン 0.5~1.0 mg/kg/日で開始し、皮疹の新生が止まったことを確認後1週間程度して減量を開始する。2週間で初期投与量の約10%の割合で減量し、初期投与量の50%以下、あるいは20mg/日以下ではさらに慎重に行う。再燃傾向を認めた場合は、その時のステロイド投与量の1.5~2倍に増量するとともに、免疫抑制剤の補助療法を併用する。ステロイド増量のみでは減量の際、再燃する可能性が高い。ステロイド内服開始前に糖尿病、高血圧、消化管潰瘍、感染症などの合併症の検索を十分に行う必要がある。

(2) 免疫抑制剤

ステロイド内服が無効な場合や減量できない場合には、アザチオプリン（2~3 mg/kg/日）、シクロスポリン（5 mg/kg/日）、シクロフォスファミド（1~2 mg/kg/日）、ミコフェノレート・モフェティル（2~3g/日）などの免疫抑制剤の併用療法を考える。いずれの免疫抑制剤においても、肝臓、腎臓障害、骨髄抑制作用、感染症に注意する。

(3) 血漿交換療法及びその他の治療法

血漿交換療法（週2回、2~3ヶ月）が可能である施設では、積極的に導入を考慮すべきであり、ステロイドの減量を速やかに行うことが可能である。また重症例においても即効性のある治療法である。

(4) γ グロブリン大量静注療法

ステロイド内服などの通常の治療法に反応しない場合、400mg/kg/日を5日間連続投与する。全般的な免疫抑制を伴わない唯一の治療法である。

(5) その他の全身的治療法

ステロイドパルス療法（メチルプレドニゾロン 1 g/日、3日間）は、重症例において有用性が報告されている。今後、抗 CD20 抗体療法などの生物学的製剤の有用性について検討する必要がある。

（6）外用療法

外用療法として、水疱、びらんの湿潤面には抗生物質含有軟膏、ステロイド軟膏を塗布する。口腔内のびらん、潰瘍には口腔粘膜用ステロイド含有軟膏、噴霧剤などを使用する。

具体例を以下に示す。

未治療症例

重症・中等症

第一選択

- ① ステロイド内服（プレドニゾロン 1.0 mg/kg/日）

第二選択

1～2週間投与して明らかな効果が見られなければ、②～⑦のいずれかを選択する。

- ② ステロイド内服（プレドニゾロン 1.0 mg/kg/日）＋血漿交換療法
- ③ ステロイド内服（プレドニゾロン 1.0 mg/kg/日）＋免疫抑制剤（アザチオプリン 2 mg/kg/日）
- ④ ステロイド内服（プレドニゾロン 1.0 mg/kg/日）＋免疫抑制剤（シクロスポリン 5 mg/kg/日）
- ⑤ ステロイド内服（プレドニゾロン 1.0 mg/kg/日）＋免疫抑制剤（シクロフォスファミド 1 mg/kg/日）
- ⑥ ステロイド内服（プレドニゾロン 1.0 mg/kg/日）＋免疫抑制剤（ミコフェノレート・モフェティル 40 mg/kg/日）
- ⑦ ステロイド内服（プレドニゾロン 1.0 mg/kg/日）＋ γ グロブリン大量静注療法

第三選択

さらに、効果が明らかでない症例には、⑧、⑨のいずれかを選択する。

- ⑧ ステロイドパルス療法（メチルプレドニゾロン 1 g/日、3日間）
- ⑨ ステロイド内服（プレドニゾロン 1.0 mg/kg/日）＋血漿交換療法＋免疫抑制剤（シクロフォスファミド 1 mg/kg/日）

軽症

- ① ステロイド内服（プレドニゾロン 0.5 mg/kg/日）
- ② ステロイド外用

再燃症例

重症・中等症

再燃症例においては、前回初期治療により十分に抗体産生が抑制できていない事実を考慮し、前回初期治療とは異なる治療プロトコールを上記第二選択、あるいは第三選択より選択する。

2, 抗表皮基底膜部抗体疾患群

A：水疱性類天疱瘡 (bullous pemphigoid)

I. 概要

1. 定義

水疱性類天疱瘡は表皮基底膜部抗原（ヘミデスモソーム構成蛋白である BP230 と BP180）に対する自己抗体（IgG）の関与により、表皮下水疱を生じる自己免疫性水疱症の代表的疾患である。臨床的には、皮膚に多発するそう痒性紅斑と緊満性水疱を特徴とする。通常、ニコルスキー現象は陰性で、口腔内病変を生じる場合もある。水疱性類天疱瘡の診断には、臨床症状、病理組織学的所見、蛍光抗体法、免疫ブロット法、ELISA が用いられる。その他、特殊な病型として、限局性類天疱瘡、小水疱性類天疱瘡、結節型類天疱瘡、増殖性類天疱瘡、lichen planus pemphigoides、dyshidrosiform pemphigoid などが知られている。

2. 疫学

最も頻度の高い自己免疫性水疱症で、近年の高齢化に伴い急速に増加している。年齢的には60-90歳の高齢者に多く、まれに小児例もある。性差はない。

3. 病因

IgG 抗表皮基底膜部抗体による自己免疫性疾患である。BP180 は膜通過蛋白、BP230 は細胞内接着板蛋白であり、抗 BP230 抗体には直接水疱を誘導する病原性はなく、抗 BP180 抗体が病原性を有すると考えられている。主に BP180 の NC16a 部位（基底細胞の下面細胞膜に最も近い細胞外部位）に存在するエピトープに対する抗体が病原性を有する。活動期の患者の85%-90%が BP180 の NC16a 部位のリコンビナント蛋白に反応する。

4. 症状、検査所見

臨床的にはそう痒を伴う浮腫性紅斑・緊満性水疱を特徴とする。病理組織学的には表皮下水疱と水疱内および真皮の好酸球浸潤を認める。蛍光抗体直接法で病変表皮基底膜部への IgG および C3 の沈着を認め、蛍光抗体間接法で血中 IgG 抗表皮基底膜部自己抗体を検出する。この IgG 抗表皮基底膜部自己抗体は 1M 食塩水剥離皮膚の表皮側に反応する。免疫電顕ではヘミデスモソームに反応する。免疫ブロット法・免疫沈降法で、BP230 と BP180 に様々なパターンで反応する。BP180 と BP230 の ELISA が開発されており、今後、水疱性類天疱瘡の血清学的診断に応用されると思われる。

5. 治療

尋常性天疱瘡より治療への反応性がよくコントロール容易であるが、慢性に経過することもある。ときに治療に反応せず多量のステロイド内服ないし他の免疫抑制薬の内服を要することもある。

治療はステロイド内服が主体であるが、軽症、中等症ではテトラサイクリン（あるいはミノサイクリン）とニコチン酸アミドの併用内服が奏効する。また、テトラサイクリン（あるいはミノサイクリン）とニコチン酸アミドの併用内服を併用することにより、20-30mg/日程度の少量のステロイド内服でコントロールできることが多い。臨床的に限局性および非典型的な症例では DDS 内服が奏効することもある。難治例ではステロイドパルス療法、各種免疫抑制薬、血漿交換療法、γグロブリン大量静注療法、インターフェロン療法などを併用する。

II. 診断

1 診断基準

表 1 水疱性類天疱瘡の診断基準

- (1) 臨床的診断項目
 - ① 皮膚に多発する、そう痒性紅斑と緊満性水疱
- (2) 病理組織学的診断項目
 - ① 表皮下水疱と好酸球の浸潤
- (3) 免疫学的診断項目
 - ① 蛍光抗体直接法により皮膚の表皮基底膜部に IgG あるいは補体の沈着が認められる
 - ② 蛍光抗体間接法ないし ELISA 法により、流血中に抗表皮基底膜部抗体（水疱性類天疱瘡抗体）(IgG) を検出する。

[判定及び診断]

- ① (1)項目と(2)項目を満たし、かつ(3)項目のうち少なくとも1項目を満たす症例を水疱性類天疱瘡と診断する。
- ② (1)項目を満たし、かつ(3)項目の①、②を満たす症例を水疱性類天疱瘡と診断する。

[鑑別すべき疾患]

粘膜類天疱瘡、後天性表皮水疱症などの他の抗表皮基底膜部抗体症候群の疾患を鑑別する必要がある。粘膜類天疱瘡では、病変がほぼ口腔内や眼などの粘膜に局限していることから除外できる。後天性表皮水疱症では、外力の当たる部位に好発し、瘢痕と稗粒腫を残すことから鑑別されるが、最終的には 1M 食塩水剥離ヒト皮膚切片を用いた蛍光抗体間接法で真皮側に反応することと、免疫ブロット法で VII 型コラーゲンに反応することで除外する。

2 水疱性類天疱瘡の重症度判定基準

表1の認定基準により水疱性類天疱瘡と診断されたもののうち「重症度判定基準」に従いスコアを算定し重症度を判定する。

表2 水疱性類天疱瘡の重症度判定基準

(各項目に該当する所見のスコアを合計して、判定表に従い判定する)

	皮膚病変部の面積 (*a)	水疱の新生数 (/日)	水疱性類天疱瘡抗体価	
			蛍光抗体 間接法	ELISA BP180、BP230 (インデックス値)
スコア0	なし	なし	検出 されない	正常値内
スコア1	5%未満	ときどき (*b)	40倍未満	50未満
スコア2	5%以上 15%未満	1-5個	40- 320倍	50以上 150未満
スコア3	15%以上	5個以上	640倍以上	150以上
	(点)	(点)	(点)	

3項目の合計スコアより判定

- 軽症：3点以下
- 中等症：4-6点
- 重症：7点以上

a: 全体の表面積に対する比率 (%)

b: 毎日ではないが、1週間のうちときおり水疱の新生が見られるもの。

III 治療指針

水疱性類天疱瘡などの自己免疫性水疱症は皮膚・粘膜のみに病変を認める皮膚科特異的疾患であり、間違った診断や不適切な治療により重篤な経過をとることがあるため、熟練した皮膚科専門医による診療が必須である。

1 一次医療機関における治療指針

厚生労働省調査研究班の策定した重症度判定基準において、重症と判定される症例では、大量のステロイド投与にもかかわらず、水疱の新生を繰り返す症例や、全身に水疱やびらん面が多発して、広汎な熱傷のような臨床像を呈し嚴重な全身管理を要する症例も少なくない。また、中等症と判定された症例でも、中等量のステロイド投与では軽快しない症例がある。そのため、水疱性類天疱瘡の一次医療機関における治療は、軽症例を対象に行われる場合が一般的である。下記治療に対して軽快しない中等症-重症例は速やかに二次・三次医療機関に紹介し加療するように要請する。したがって、本項では軽症例を対象とした治療方針について述べる。

(1) テトラサイクリン・ニコチン酸アミド併用療法

軽症例では、テトラサイクリン 750-1500 mg/日 (あるいはミノサイクリン 100-200 mg/日) とニコチン酸アミド 600-1500 mg/日の併用療法が奏効する。臨床症状の改善とともに投与量を漸減する。

(2) 局所療法

皮疹部にはベリーストロング、ストロングクラスのステロイド外用薬の外用が一般的である。限局性の軽症例では抗生物質含有ステロイド軟膏の外用のみで治療効果の期待できる症例も存在する。その他、抗生物質含有軟膏（ゲンタシン軟膏®など）、エキザルベ®、亜鉛華単軟膏の貼付も用いられる。

(3) その他の療法

軽症例ではマクロライド系抗生物質のルリッド®の有効性も報告されている。

2 二次・三次医療機関における治療指針

まず、厚生労働省調査研究班の水疱性類天疱瘡重症度判定基準に従い重症度スコアを算定し重症度を的確に把握することが肝要である。厚生労働省特定疾患稀少難治性皮膚疾患調査研究班では水疱性類天疱瘡に対して以下のような治療指針を提唱している。

- (4) テトラサイクリン（あるいはミノサイクリン）とニコチン酸アミドの併用療法に加えて、重症度判定基準によって中等症と判定された症例では、PSL 初回投与量 0.4-0.6 mg/kg/日、また、重症と判定された症例では、PSL 初回投与量 0.6-1 mg/kg/日とし、それ以上の過量投与は控える。臨床症状の改善とともにステロイドの量を漸減する。
- (5) テトラサイクリン（あるいはミノサイクリン）とニコチン酸アミドの併用療法にステロイド内服を加えても十分な効果が得られない重症症例では、ステロイドパルス療法、血漿交換療法、免疫抑制薬内服が行われる。ステロイドパルス療法としては、メチルプレドニソロン 0.5-1 g/日を3日間投与する。免疫抑制薬としては、シクロスポリン 3 mg/kg/日、アザチオプリン 50-100 mg/日、シクロフォスファミド 50-100 mg/日が投与される。
- (6) 今後は、免疫抑制薬としてはミコフェノール酸モフェチル内服（40 mg/kg/日、通常 2g/日）、グロブリン大量静注療法、インターフェロン療法の臨床効果について症例を集積して検討する必要がある。

B: 妊娠性疱疹 (herpes gestationis)

1 定義

妊娠ないし産褥期の女性に出現する水疱性類天疱瘡類似疾患と考えられる。血中の HG (herpes gestationis) 因子は実際には補体結合能の高い IgG 抗表皮基底膜部抗体であり、水疱性類天疱瘡同様、この抗体は BP180 の NC16a 部位に反応する。血中自己抗体の IgG サブクラスの検討で、水疱性類天疱瘡では補体結合能のない IgG4 が主体をしめ、妊娠性疱疹では補体結合能のある IgG1, IgG3 が多いことが示されており、HG 因子の高度の補体結合性を裏付けるものと考えられる。

妊娠・性ホルモンの関与については一定した見解はない。胎盤基底膜部に発現する BP180 との交叉反応の可能性が示唆される一方、HLA-DR3, DR4 (夫の HLA-DR2) が高頻度に見られることから特定の免疫遺伝学的機序が想定されている。ときに一過性に新生児に母親同様の皮疹が見られることがあり、これは母親の血中 IgG が胎盤を通過して児に移行したためと考えられ、皮疹は自然に消退する。これは自己抗体が病原性を有していることを示している。

2. 疫学

本邦報告例は約 60 例でまれな疾患と考えられる。

3. 症状、検査所見

激しいそう痒を伴う浮腫性紅斑として出現し遠心性に拡大する。全身にみられるが臍周囲に初発することが多い。紅斑周辺に比較的小型の緊満性水疱が出現するがあまり著明でない。粘膜疹は約 20%にみられる。発症時期は妊娠 7 カ月以降が多いが、約 20%は産褥期に初発する。

病理組織学的には表皮下水疱と水疱内および真皮の好酸球浸潤を認める。蛍光抗体直接法で生検皮膚の表皮基底膜部に C3 の線状沈着を見る。30-40%では IgG の沈着も見る。蛍光抗体補体法で、血中 HG 因子 (補体結合性 IgG 抗表皮基底膜部抗体) を検出するが、通常の蛍光抗体間接法で IgG 抗表皮基底膜部抗体を検出することもある。これらは 1M 食塩水剥離皮膚の表皮側に反応する。表皮抽出液を基質とした免疫ブロット法で BP180 に反応し、BP180 NC16a 部位のリコンビナント蛋白を基質とした免疫ブロット法で陽性を示す。

Pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy (PUPPP)、妊娠性痒疹、ジューリング疱疹状皮膚炎、水疱性類天疱瘡との鑑別を要する。妊婦に見られること、臨床症状、蛍光抗体直接法 (表皮基底膜部の C3 の沈着) と血中 HG 因子の検出で診断する。

多くの例で出産後軽快する。胎児に対しては早死産が多いという報告と多くはないという報告があり一致していない。本邦では死産が 1 例のみで奇形の報告はない。

C: 粘膜類天疱瘡 (mucous membrane pemphigoid)

1 定義

粘膜類天疱瘡では、主に口腔・眼粘膜に水疱・びらん性病変を生じ、瘢痕を残す。皮膚病変は全く認めないか、ごくわずかである。多様性があり、異なった自己抗原を示す。大多数は BP180 に反応する IgG あるいは IgG/IgA 両方の抗表皮基底膜部抗体を示し、約 10%の症例ではラミニン 5 (エピリグリン) に反応する IgG 抗体を示す。眼病変のみを示す症例では未知抗原に対する IgA 抗体の検出が報告されている。

2 疫学

比較的まれで高齢者に好発する。性差はない。

3 病因、症状、検査成績

a. 抗 BP180 型粘膜類天疱瘡

BP180 に反応する IgG あるいは IgG/IgA 抗体により生じる自己免疫性水疱症である。水疱性

類天疱瘡が BP180 の表皮基底細胞の細胞膜に近い NC16a 部位に反応するのに対して、BP180 の深部の基底膜に近い部位に反応するため異なった症状を示すと考えられている。

主として口腔・眼粘膜に水疱・びらん性病変を生じ、皮膚病変は全く認めないか、認めてもごくわずかである。外陰部、肛囲、鼻粘膜も侵される。口腔粘膜は歯肉部に好発するが、咽頭部、喉頭部、食道にも生じる。重症例では、急速に眼病変が進行して眼球癒着のため失明に至ったり、喉頭病変による呼吸困難で気管切開を要したり、重篤な食道病変を生じる。通常口腔粘膜、皮膚には癒痕を残すことはない。

病理組織学的には表皮下水疱を示す。水疱性類天疱瘡より炎症性細胞浸潤は少ない。蛍光抗体直接法で表皮基底膜部に IgG あるいは IgG/IgA 両方および C3 の線状沈着をみる。蛍光抗体間接法で血中にも IgG あるいは IgG/IgA の抗表皮基底膜部抗体を検出し、1M 食塩水剥離皮膚の表皮側に反応するが、血中抗体の抗体価は低く約 30%程度に検出されるのみである。一部は免疫ブロット法で BP180 と反応する IgG/IgA を検出し、BP180 の C 末端のリコンビナント蛋白に反応する。

b. 抗ラミニン 5 (エピリグリン) 型粘膜類天疱瘡

IgG 抗ラミニン 5 (エピリグリン) 抗体による自己免疫性水疱症である。主として口腔・眼粘膜に水疱・びらん性病変を生じ、ときに皮膚病変も認める。外陰部、肛囲、鼻粘膜も侵される。口腔粘膜は歯肉部に出現するが、咽頭部、喉頭部、食道にも高率に生じる。重症例では、急速に眼病変が進行して眼球癒着のため失明に至ったり、喉頭病変による呼吸困難で気管切開を要したり、重篤な食道病変を生じる。通常口腔粘膜、皮膚には癒痕を残すことはない。

病理組織学的には表皮下水疱である。水疱性類天疱瘡より炎症性細胞浸潤は少ない。蛍光抗体直接法で表皮基底膜部に IgG および C3 の線状沈着をみる。蛍光抗体間接法で血中にも IgG の抗表皮基底膜部抗体を検出し、1M 食塩水剥離皮膚の真皮側に反応する。免疫沈降法、免疫ブロット法でラミニン 5 (エピリグリン) と反応する IgG を検出する。

予後は、抗 BP180 型粘膜類天疱瘡と同様であるが、一般により重症で、著明な眼病変・喉頭病変を生じることが多い。

c. 眼型粘膜類天疱瘡

眼粘膜病変のみ生じる。眼瞼結膜、眼球結膜に疼痛を伴うびらん性病変がみられ、癒痕・萎縮・癒着を生じる。涙管の閉塞のために流涙が著明となることが多い。慢性に経過し、徐々に進行し、高度な場合は失明に至る。

蛍光抗体間接法で、血清中に IgA 抗表皮基底膜部抗体を検出し、1M 食塩水剥離皮膚の表皮側に反応する。抗体価は非常に低く検出率は低い。この抗体が反応する抗原は明らかではない。

D: ジューリング疱疹状皮膚炎 (dermatitis herpetiformis Duhring)

1. 定義

消化管で形成された IgA 免疫複合体の皮膚への沈着が原因とされ、欧米では本症と高率に合併するグルテン過敏性腸炎と関連が想定されている。皮膚抗原に対する自己抗体はない。

2. 疫学

欧米では比較的多い疾患であるが、本邦では非常に稀である。これは欧米の患者に特異的に検出される HLA-B8/DR3 ハプロタイプが本邦にはないという免疫遺伝学的な相違による。本邦にもまれながら報告があるが、いずれも HLA-B8/DR3 ハプロタイプがないことおよびグルテン過敏症腸炎を合併しないことなど、欧米の疾患と多少異なっている。青年期に発症し、性差はない。

3. 病因

グルテン摂取により本症を発症する遺伝子操作マウスモデルが報告されている。このモデルはヒトにおける本症と類似の組織所見を示し、蛍光抗体直接法でも基底膜下部に IgA の沈着

が認められる。グルテン除去食および DDS(ダブソン)の投与により症状は軽快する。もともと I 型糖尿病を自然発生する系統のマウスにヒトの HLA 遺伝子を導入したことから、本症の病因に遺伝的背景が重要であることが示唆された。なお、このマウスモデルでは腸管病変(セリアック病)は観察されなかった。

4. 症状と検査成績

全身、とくに肘頭・膝蓋・腰部などに、周辺に小水疱の環状配列を示す浮腫性紅斑を生じる。そう痒が非常に強いいため搔破により湿疹様変化を示す。粘膜疹はない。欧米の患者では高率にグルテン過敏性腸炎を合併するが本邦ではみられない。全身症状はない。

病理組織学的に真皮乳頭部の好中球性微小膿瘍を示し、それが進行した部位では表皮下水疱を形成する。蛍光抗体直接法で真皮乳頭部への IgA の顆粒状あるいは細線維状の沈着を呈する。補体 C3 も同時に沈着する。本邦では真皮乳頭部への IgA の細線維状沈着を呈する症例が多い。血中抗皮膚自己抗体は存在しないが、欧米の症例ではグリアジン、レチクリン、エンドミシウム、トランスグルタミナーゼ 1 に対する血中 IgA 自己抗体が検出されジューリング疱疹状皮膚炎の診断に有用である。欧米の患者では HLA-B8/DR3 ハプロタイプが高率に検出されるが本邦では通常検出されない。

E: 線状 IgA 水疱性皮膚症 (linear IgA bullous dermatosis)

1 定義

臨床的にジューリング疱疹状皮膚炎に類似するため以前はジューリング疱疹状皮膚炎の亜型と考えられていた。しかし、IgA が表皮基底膜部に線状に沈着すること、血中自己抗体が検出されること、グルテン過敏性腸炎や HLA-B8/DR3 ハプロタイプを示さないことなどから独立疾患と考えられるようになった。血中の IgA 抗表皮基底膜部抗体が 1M 食塩水剥離皮膚の表皮側と真皮側に反応するものがあり、それぞれ透明層型 (lamina lucida 型) および基板下部型 (sublamina densa 型) と呼ばれる。

透明層型の血清は、表皮抽出液の免疫ブロット法では 97 kDa 蛋白と、培養ケラチノサイト上清の免疫ブロット法では 120 kDa 蛋白と反応する (LAD-1 とよばれる)。これらの抗原は BP180 から生じ、まず細胞膜近傍で切断され 120 kDa 蛋白になり、次いで C 末端で切断されて 97 kDa 蛋白となる。一部の基板下部型の血清は VII 型コラーゲンと反応するが、多くの症例ではその抗原は不明である。

2. 疫学

本邦で比較的多い。小児と成人の症例があり、本質的には同一疾患と考えられている。

3. 病因

IgA 抗表皮基底膜部抗体が病因に関連していると考えられる。IgA 抗体の受動免疫マウスモデルにおける皮膚病変の誘発の報告がある。

4. 症状と検査成績

ジューリング疱疹状皮膚炎類似の臨床像を示すが水疱性類天疱瘡に近い皮疹を示す場合もある。成人例では全身に浮腫性の環状紅斑を示し水疱は小型で少ないことが多い。小児では外陰部周囲および殿部に好発する小水疱をみる。

病理組織学的にジューリング疱疹状皮膚炎と類似の水疱底から真皮乳頭部の好中球浸潤を示す。蛍光抗体直接法では病変皮膚の表皮基底膜部への線状の IgA の沈着を示す。血中 IgA 抗表皮基底膜部抗体は小児の症例には比較的多く、成人症例では殆ど検出されない。透明層型では 1M 食塩水剥離皮膚の表皮側に反応し、基板下部型では真皮側に反応する。免疫電顕学的な抗原の局在も異なる。

表皮基底膜部への IgA の線状沈着により古典的な疱疹状皮膚炎と鑑別する。慢性に経過することが多いが、ジューリング疱疹状皮膚炎ほどではない。

F: 後天性表皮水疱症 (epidermolysis bullosa acquisita)

1. 定義

係留線維の主成分である VII 型コラーゲンと反応する IgG 抗表皮基底膜部抗体による自己免疫水疱症である。

2 疫学

中高年に発症するが水疱性類天疱瘡より若い年齢に発症する。比較的まれで水疱性類天疱瘡の 10 分の 1 以下である。性差はない。

3 症状、検査成績

栄養障害型先天性表皮水疱症類似の皮膚病変を示す。四肢を中心に外力の当る部位に水疱を形成し治癒後に瘢痕と稗粒腫の形成をみる。爪変化が見られることもある。口腔内病変も多い。古典型では炎症症状は少ないが、炎症型では著明な紅斑を示し、臨床的に水疱性類天疱瘡と鑑別が困難である。通常極めて難治である。種々の治療法に抵抗し長期にわたって水疱の新生が続くことが多い。

病理組織学的には表皮下水疱を示す。古典型では炎症所見は少ないが、炎症型では著明な炎症性細胞浸潤を示す。

蛍光抗体直接法で表皮基底膜部への IgG、C3 の線状沈着をみる。蛍光抗体間接法で血中に IgG 抗表皮基底膜部抗体を認め、1M 食塩水剥離皮膚の真皮側に反応する。免疫電顕にて基板あるいは係留線維と反応し、真皮抽出液の免疫ブロット法で VII 型コラーゲンと反応する。

臨床症状、蛍光抗体法所見で診断するが、最終診断には免疫電顕による抗原の局在しないし生化学的な抗原の同定が必要である。

3, 膿疱性乾癬

I. 概要

1 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稀な疾患である。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。

2 疫学

全国調査の結果から本邦の膿疱性乾癬（汎発型）の推定患者数は約 1,000 例であり、毎年、16.5 例の推定発症者がある。女性にやや多く（男 1: 女 1.2）、発症年齢は幼児から高齢者にわたるが、小児期と 30 歳代にピークをもつ。小児期では女兒の罹患が多い。

3 病因

遺伝素因を基盤に何らかの誘因により発症するとされているが詳細は不明。病因として、免疫学的炎症反応と表皮角化細胞増殖シグナルの異常という両面からの研究が進められている。膿疱形成を特徴とする全身性炎症反応には、好中球の活性化と遊走、発熱を促すサイトカインの関与、サイトカイン産生を規定する遺伝的背景が存在することが示唆されている。

4 臨床症状

膿疱性乾癬（汎発型）の病型には、急性汎発性膿疱性乾癬（von Zumbusch 型）小児汎発性膿疱性乾癬、疱疹状膿痂疹と稽留性肢端皮膚炎の汎発化が含まれる。

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（図 1）。膿疱は 3～5 mm 大で、容易に破れ融合し、環状・連環状配列をとり、ときに膿海を形成する（図 2）。爪甲肥厚、爪甲下膿疱（爪甲剥離）、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、悪液質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ほか、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。

5 誘因

感染症（特に上気道感染）、紫外線曝露、薬剤（特に副腎皮質ホルモン薬など）、妊娠・月経、低カルシウム血症、ストレスなどが知られている。抗生物質、鎮痛解熱薬によって誘発されることもあるが、膿疱型薬疹（acute generalized exanthematous pustulosis を含む）との鑑別が必要である。また、尋常性乾癬に対する不適切な治療、ことに強力な副腎皮質ホルモン薬治療の中止が発症の誘因になることがある。

6 検査所見

病理組織学所見は、表皮肥厚や表皮突起延長に加えて、表皮角層下に好中球性膿疱を認め、その周囲の海綿状膿疱（Kogoj）がみられるのが特徴である（図 3）。

血液検査所見として、白血球増多・核左方移動、血沈亢進・CRP 強陽性・ASLO 高値、IgG または IgA の上昇、低蛋白血症・低カルシウム血症などが認められる。

7 治療

1) 治療法の指針と現状

治療法は、急性期と慢性期で異なり、皮膚症状の改善を目的とするか関節症状などの合併症を目的とするか、あるいは年齢や妊娠の有無を考慮して薬剤選択がなされている（表 1）。EBM に基づく治療ガイドライン策定が進行中である。全国調査（1994 年）の結果（急性、慢性期を含む）では、エトレチナートの内服が最も高頻度に使用されている（67.6%）。続いて PUVA 療

法 (32.4%)、ステロイド内服 (29.5%)、シクロスポリン内服 (22.5%)、その他の療法 (16.4%)、メトトレキサート (16.2%)、扁桃摘 (8.2%)、シクロスポリン以外の免疫抑制剤 (2.9%) の順で治療が選択されている。

2)各治療法の効果・副作用

全国調査において、著効、有効、やや有効、無効の4段階で各治療法の有効性を調査した結果、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%) を示していた。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%) である。

8 合併症

急性期の全身性炎症反応症候群 (SIRS), capillary leak 症候群や急性呼吸窮迫症候群 (ARDS) のほかに、本症の 15 - 20%に関節炎を合併する。まれに結膜炎、ぶどう膜炎などの眼症状や、長期に継続する炎症により二次性アミロイドーシスを合併することがある。また、長期の治療に関連した重篤な合併症に注意を要する。

9 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し、難治といわざるを得ない。2回の全国調査 (1989年、1994年) において、208例の汎発性膿疱性乾癬患者中 10例 (第1回目調査)、244例中 7例 (第2回目調査) の死亡患者の登録があり、稀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、死因として悪液質、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。

II. 診 断

1 膿疱性乾癬（汎発型）の認定基準（2006年）

表 1 膿疱性乾癬（汎発型）の認定基準（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稀な疾患である。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。尋常性乾癬皮膚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)全身また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下記の疾患を除外できること。
- 以上の 4 項目を満たす場合を膿疱性乾癬（汎発型）（確実例）と診断する。主要項目 2)と 3)を満たす場合を疑い例と診断する。

2 参考事項

- 1)重症度判定およ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稀であり、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 除外診断

- 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（acute generalized exanthematous pustulosis を含む）と診断された症例は除く。

（厚生労働省特定疾患「稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班」平成 18 年度第 2 回総会、東京、2007 年 2 月 23 日）

2 重症度判定基準（2006年）

皮膚症状（紅斑、膿疱、浮腫）および全身性炎症に伴う検査所見（発熱、白血球数、血清CRP値、血清アルブミン値）の評価をスコア化し、その点数を合計することにより軽症、中等症と重症に分類する。

なお、軽快者とは、1）疾患特異的治療をしなくても皮膚症状の再燃を認めないか、尋常性乾癬に移行したもので、2）急性期、慢性期の合併症（関節症、眼症状など）を認めず、3）日常生活に支障ない状況が1年以上続いている者、と定義する。

表2 膿疱性乾癬（汎発型）の重症度分類診断基準

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	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％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（℃）	38.5 以上	37 以上 38.5 未満	37 未満
白血球数（/μL）	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

III. 治療指針

膿疱性乾癬（汎発型）の治療は、急性期の全身症状に対する治療、急性皮膚症状に対する治療および寛解維持療法、関節症状などの皮膚外合併症に対する治療が必要である。重症乾癬治療にはEBMに基づく系統的レビューがなされているが、乾癬治療は必ずしも膿疱性乾癬（汎発型）に適合するとはいえない。EBMに基づく膿疱性乾癬治療のガイドライン作成は準備中であるが、以下にエキスパート オピニオン（表1）に基づき概説する。

1 一次医療機関に対する治療指針

1) 診断・鑑別診断

急速に進行する発熱、全身皮膚の潮紅・膿疱を主徴とする皮膚疾患には種々のものが含まれるので、確定診断のためには臨床症状と血液検査所見に加えて、組織学的検査が必要である。全身性感染症や膿疱型薬疹の鑑別が重要であり、その的確な診断の可否によって治療・予後は大きく異なる。

2) 一次医療機関では、まず患者の全身状態を把握し、全身性炎症反応や低蛋白血症、電解質バランス異常による全身衰弱、循環不全、呼吸不全などに対するプライマリーケアを行い、二次・三次医療機関に移送する。

2 二次・三次医療機関に対する治療指針

1) 診断・鑑別診断

診断基準に準拠して行うが、薬剤により膿疱性乾癬（汎発型）が誘発されることがあるので、患者の薬剤内服歴を厳密に聴取し、被疑薬剤は直ちに中止する。時機を逸することなく臨床検