

学会発表

なし

H. 知的所有権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

[IV]

診断基準・重症度分類

## 78 天疱瘡

### ○ 概要

#### 1. 概要

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、デスモグレインである。

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. 原因

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モグレインに結合し、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。

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る自己免疫性皮膚疾患である。

#### 3. 症状

##### (1) 尋常性天疱瘡 (pemphigus vulgaris)

天疱瘡中最も頻度が高い。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。皮膚の好発部位は、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）。

##### (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。

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

口腔を中心に広範囲の粘膜部にびらんを生じ赤色口唇に特徴的な血痂を伴う。皮膚症状は緊急性水疱、浮腫性紅斑、紫斑など多彩になりうる。閉塞性細気管支炎の合併に注意が必要。

#### 4. 治療法

早期診断と、初期治療が重要である。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、少量のステロイドによる治療のみで寛解が維持されることが必要である。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。

一般的には、まずプレドニゾロンを開始し、その後減量を開始する。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。

ステロイド内服が無効な場合や減量できない場合には、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。血漿交換療法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。

ステロイド内服などの通常の治療法に反応しない場合、 $\gamma$ グロブリン大量静注 (IVIG) 療法により、ヒト免疫グロブリンを投与する。全般的な免疫抑制を伴わない唯一の治療法である。

ステロイドパルス療法は、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。

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。

#### 5. 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。

#### ○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数 (平成 24 年度医療受給者証保持者数)  
5279 人
2. 発病の機構  
不明 (自己免疫疾患)
3. 効果的な治療方法  
根治療法なし
4. 長期の療養  
必要 (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)
5. 診断基準  
現行基準あり
6. 重症度分類  
PDAI (Pemphigus Disease Area Index, 国際的天疱瘡重症度基準) を用いてはどうか

○ 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

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

<診断基準>

(1) 臨床診断項目

- 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) 免疫組織学的診断項目

- 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 抗体）を間接蛍光抗体法あるいは ELISA 法（または CLEIA 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診断する。

<重症度分類>

PDAI (Pemphigus Disease Area Index, 国際的天疱瘡重症度基準)

1. 皮膚

| 部位        | 点数           |
|-----------|--------------|
| 耳         | 0・1・2・3・5・10 |
| 鼻         | 0・1・2・3・5・10 |
| 顔(鼻・耳を除く) | 0・1・2・3・5・10 |
| 頸部        | 0・1・2・3・5・10 |
| 胸部        | 0・1・2・3・5・10 |
| 腹部        | 0・1・2・3・5・10 |
| 背部・臀部     | 0・1・2・3・5・10 |
| 上肢        | 0・1・2・3・5・10 |
| 手         | 0・1・2・3・5・10 |
| 下肢        | 0・1・2・3・5・10 |
| 足         | 0・1・2・3・5・10 |
| 陰部        | 0・1・2・3・5・10 |
| A         |              |

点数(皮膚): びらん/水疱または新しい紅斑  
 0点 = なし  
 1点 = 1~3個 かつ 長径2cm以上の皮疹は1個以下  
 2点 = 2~3個 かつ 長径2cm以上の皮疹が2個以上  
 3点 = 4個以上 かつ 長径6cm以上の皮疹はない  
 5点 = 長径6cm以上の皮疹が1個以上  
 10点 = 長径16cm以上の皮疹が1個以上  
 または 領域全体に認める

注\* 上皮化した部分や炎症後の色素沈着は含まない

2. 頭皮

| 部位 | 点数           |
|----|--------------|
| 頭皮 | 0・1・2・3・4・10 |
| B  |              |

点数(頭皮): びらん/水疱または新しい紅斑  
 0点 = なし  
 1点 = 1/4領域に皮疹が限局  
 2点 = 1/2領域に皮疹が限局  
 3点 = 3/4領域に皮疹が限局  
 4点 = 頭皮全体に認める  
 10点 = 少なくとも長径6cmの皮疹が1個以上

3. 粘膜

| 部位  | 点数         |
|-----|------------|
| 眼   | 0・1・2・5・10 |
| 鼻腔  | 0・1・2・5・10 |
| 頬粘膜 | 0・1・2・5・10 |
| 硬口蓋 | 0・1・2・5・10 |
| 軟口蓋 | 0・1・2・5・10 |
| 上歯肉 | 0・1・2・5・10 |
| 下歯肉 | 0・1・2・5・10 |
| 舌   | 0・1・2・5・10 |
| 口腔底 | 0・1・2・5・10 |
| 口唇  | 0・1・2・5・10 |
| 後咽頭 | 0・1・2・5・10 |
| 外陰部 | 0・1・2・5・10 |
| C   |            |

点数(粘膜): びらん/水疱  
 0点 = なし  
 1点 = 1個  
 2点 = 2~3個  
 5点 = 4個以上 または 長径2cm以上の粘膜疹が2個以上  
 10点 = 領域の全体に認める

合計スコア A+B+C = ( )点

軽症: PDAI で 8 点以下

中等症: PDAI で 9 点から 24 点

重症: PDAI で 25 点以上

## 2-5 類天疱瘡(後天性表皮水疱症を含む)

### ○ 概要

#### 1. 概要

表皮基底膜構成タンパクに対する自己抗体(IgG)によって、表皮下水疱をきたす自己免疫性水疱症。全身の皮膚および粘膜に、水疱やびらんを生じる。類天疱瘡には、水疱性類天疱瘡(主に皮膚に症状)と粘膜類天疱瘡(主に粘膜に症状)の亜型が存在する。後天性表皮水疱症は、水疱性類天疱瘡と臨床症状が類似しており、病理学的所見、蛍光抗体法所見から両疾患を鑑別することは困難であり、現時点では同一の疾病として取り扱う。

#### 2. 原因

表皮-真皮間はヘミデスモゾーム構成タンパクと関連分子によって強固に結合しており、その接合を担うタンパクに対し自己免疫反応が生じることで、発症する。水疱性類天疱瘡では BP180 や BP230、粘膜類天疱瘡では BP180 やラミニン 332、後天性表皮水疱症では VII型コラーゲンを標的とする自己抗体が検出され、水疱形成に関与すると考えられている。これら自己抗体が産生される機序は未だ不明である。

#### 3. 症状

水疱性類天疱瘡は高齢者に発症することが多く、体幹四肢などでに痒疹を伴う浮腫性紅斑や緊満性水疱、びらんが多発する。粘膜疹の頻度は高くないが、約 20%の患者は口腔等に水疱やびらんを生じる。粘膜類天疱瘡では主に眼粘膜や口腔粘膜に水疱やびらんが生じるが、咽頭や喉頭、食道、鼻腔内、外陰部、肛囲の粘膜が侵されることもある。びらんが上皮化した後に瘢痕を残すことがある。後天性表皮水疱症は、四肢の外力のかかる部位を中心に水疱、びらんを生じることが多いが、水疱性類天疱瘡と鑑別することは困難である。水疱、びらんが上皮化した後に、瘢痕形成や稗粒腫の形成をきたし、爪の脱落が見られることもある。

#### 4. 治療法

重症度により治療方針を決定する。中等症以上では副腎皮質ステロイドの全身投与を要する。症状がコントロールされた後、投与量を緩徐に減量する。難治例では、免疫抑制薬の併用や、血漿交換、ステロイドパルス療法などを要する。

#### 5. 予後

副腎皮質ステロイド全身投与に対する反応は比較的良好であるが、治療抵抗性で難治の場合もある。副腎皮質ステロイドの減量に伴う再燃もしばしばみられ、長期間にわたる治療が必要となる。

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数

約 7,100 人(類天疱瘡(水疱性類天疱瘡と粘膜類天疱瘡を含む):約 6850 人、後天性表皮水疱症:約 250

人)

2. 発病の機構

不明(表皮基底膜部タンパクに対する自己抗体が検出されるが、その産生が誘発される機構は不明)

3. 効果的な治療方法

未確立(根治療法は確立されていない)

4. 長期の療養

必要(再燃を繰り返すことが多い)

5. 診断基準

あり(研究班作成の診断基準あり)

6. 重症度分類

BPDAI(Bullous pemphigoid disease area index)を用いて中等症以上を対象とする

○ 情報提供元

「稀少難治性皮膚疾患調査研究班」

研究代表者 慶應義塾大学医学部 教授 天谷雅行

「皮膚の遺伝関連性稀少難治性疾患群の網羅的研究」

研究代表者 久留米大学皮膚細胞生物学研究所 教授 橋本 隆



### <診断基準>

Definite を対象とする。

### 類天疱瘡(後天性表皮水疱症を含む)の診断基準

#### A 臨床的診断項目

1. 皮膚に多発する、癢痒性紅斑
2. 皮膚に多発する、緊満性水疱およびびらん
3. 口腔粘膜を含む粘膜部の非感染性水疱およびびらん

#### B検査所見

1. 病理組織学的診断項目
  - 1) 表皮下水疱を認める。
2. 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を認める。
  - 2) 蛍光抗体間接法により、血中の抗表皮基底膜部抗体(IgG)を検出する。あるいは ELISA(CLEIA)法により、血中の抗 BP180 抗体(IgG)、抗 BP230 抗体(IgG)あるいは抗 VII 型コラーゲン抗体(IgG)を検出する。

#### C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

表皮水疱症、虫刺症、蕁麻疹様血管炎、ポルフィリン症、多形紅斑、薬疹、アミロイドーシス、水疱型エリテマトーデス

### <診断のカテゴリー>

Definite: 以下の①又は②を満たすもの

- ①: Aのうち1項目以上かつB-1かつB-2のうち1項目以上を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの
- ②: Aのうち1項目以上かつB-2の2項目を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの

<重症度分類>

BPDAI を用いて中等症以上を対象とする。

| 皮膚    | びらん／水疱       | 膨疹／紅斑        |
|-------|--------------|--------------|
| 部位    | 点数           | 点数           |
| 頭部・顔面 | 0・1・2・3・5・10 | 0・1・2・3・5・10 |
| 頸部    | 0・1・2・3・5・10 | 0・1・2・3・5・10 |
| 胸部    | 0・1・2・3・5・10 | 0・1・2・3・5・10 |
| 左上肢   | 0・1・2・3・5・10 | 0・1・2・3・5・10 |
| 右上肢   | 0・1・2・3・5・10 | 0・1・2・3・5・10 |
| 手     | 0・1・2・3・5・10 | 0・1・2・3・5・10 |
| 腹部    | 0・1・2・3・5・10 | 0・1・2・3・5・10 |
| 陰部    | 0・1・2・3・5・10 | 0・1・2・3・5・10 |
| 背部・臀部 | 0・1・2・3・5・10 | 0・1・2・3・5・10 |
| 左下肢   | 0・1・2・3・5・10 | 0・1・2・3・5・10 |
| 右下肢   | 0・1・2・3・5・10 | 0・1・2・3・5・10 |
| 足     | 0・1・2・3・5・10 | 0・1・2・3・5・10 |
| 合計    | ／120         | ／120         |

| 粘膜  | びらん／水疱     |
|-----|------------|
| 部位  | 点数         |
| 眼   | 0・1・2・5・10 |
| 鼻腔  | 0・1・2・5・10 |
| 頬粘膜 | 0・1・2・5・10 |
| 硬口蓋 | 0・1・2・5・10 |
| 軟口蓋 | 0・1・2・5・10 |
| 上歯肉 | 0・1・2・5・10 |
| 下歯肉 | 0・1・2・5・10 |
| 舌   | 0・1・2・5・10 |
| 口腔底 | 0・1・2・5・10 |
| 口唇  | 0・1・2・5・10 |
| 後咽頭 | 0・1・2・5・10 |
| 外陰部 | 0・1・2・5・10 |
| 合計  | ／120       |

皮膚：びらん／水疱

0点 = なし

1点 = 1～3個 かつ 長径1cm以上の皮疹はない

2点 = 1～3個 かつ 長径1cm以上の皮疹が1個以上

3点 = 4個以上 かつ 長径2cm以上の皮疹はない

5点 = 4個以上 かつ 長径2cm以上の皮疹が1個以上

10点 = 4個以上 かつ 長径5cm以上の皮疹が1個以上または領域の全体に認める

注：上皮化した部分は含まない

皮膚：膨疹／紅斑

0点 = なし

1点 = 1～3個 かつ 長径6cm以上の皮疹はない

2点 = 1～3個 かつ 長径6cm以上の皮疹が1個以上

3点 = 4個以上 あるいは 長径10cm以上の皮疹が1個以上

5点 = 4個以上 かつ 長径25cm以上の皮疹が1個以上

10点 = 4個以上 かつ 長径50cm以上の皮疹が1個以上または領域の全体に認める

注：炎症後の色素沈着は含まない

粘膜：びらん／水疱

0点 = なし

1点 = 1個

2点 = 2～3個

5点 = 4個以上 または 長径2cm以上の粘膜疹が2個以上

10点 = 領域の全体に認める

下記①～③でそれぞれ判定を行い、最も高い重症度を採用する。

① 皮膚：びらん／水疱の合計スコア

1. 軽 症  $\leq 14$ 点

2. 中等症 15～34点

3. 重 症  $\geq 35$ 点

② 皮膚：膨疹／紅斑の合計スコア

1. 軽 症  $\leq 19$ 点

2. 中等症 20～34点

3. 重 症  $\geq 35$ 点

③ 粘膜：びらん／水疱の合計スコア

1. 軽 症  $\leq 9$ 点

2. 中等症 10～24点

3. 重 症  $\geq 25$ 点

※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者については、医療費助成の対象とする。

## 38 膿疱性乾癬

### ○ 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、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(全身性汎発性発疹性膿疱症: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、わ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何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ヶ月とされている。

TNF  $\alpha$  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。

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、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 24 年度医療受給者証保持者数)

1,843 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(特定疾患治療研究事業の診断基準)

#### 6. 重症度分類

膿疱性乾癬(汎発性)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

### ○ 付属資料

診断基準

重症度基準

## <診断基準>

確実例と疑い例を対象とする

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. 膿疱性乾癬(汎発型)診断の参考項目

#### 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含まれないが、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 (acute generalized exanthematous pustulosis 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(汎発性)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(/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    |

※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者については、医療費助成の対象とする。



## 37 表皮水疱症

### ○ 概要

#### 1. 概要

表皮水疱症は、主として先天的素因により、日常生活で外力の加わる部位に水疱が反復して生ずることを主な臨床症状とする一群の疾患である。本症は、遺伝形式、臨床症状ならびに電顕所見に基づき30以上の亜型に細分されるが、各亜型間に共通する特徴をまとめることにより、7型、4型、又は3型に大別される(表)。これらの分類法のうち、5大病型、すなわち、①単純型、②接合部型、③優性栄養障害型、及び④劣性栄養障害型、⑤キンドラー症候群に分ける方法が最新の分類である。

#### 2. 原因

一般に、単純型と優性栄養障害型は常染色体優性遺伝、接合部型と劣性栄養障害型、キンドラー症候群は常染色体劣性遺伝形式をとる。単純型の水疱はトノフィラメントの異常に起因する基底細胞やヘミデスモゾームの脆弱化に基づく。前者はケラチン5、14 遺伝子、後者はプレクチン遺伝子異常に起因する。プレクチン遺伝子の変異で、幽門閉鎖や筋ジストロフィーを合併することがある。

接合部型は、重症なヘルリッツ型と比較的軽症な非ヘルリッツ型に大別される。ヘルリッツ型は、ラミニン 332(以前はラミニン5と呼ばれる)の遺伝子の変異が原因である。

一方、非ヘルリッツ型の水疱は、その原因として 17 型コラーゲン、ラミニン 332 の遺伝子変異が同定されている。また、 $\alpha 6$ や $\beta 4$ 遺伝子の変異で、幽門閉鎖を合併することがある。

栄養障害型では、優性型も劣性型も、係留線維の構成成分である7型コラーゲンの変異で生ずる。

#### 3. 症状

一般に、四肢末梢や大関節部などの外力を受けやすい部位に、軽微な外力により水疱やびらんを生ずる。水疱・びらん自体は、比較的速やかに治癒し、治癒後、瘢痕も皮膚萎縮も残さないものもあるが、難治性で治癒後に瘢痕を残すものもある。

合併症としては、皮膚悪性腫瘍、食道狭窄、幽門狭窄、栄養不良、貧血(主に鉄欠乏性)、関節拘縮、成長発育遅延などがあり、とくに重症型において問題になることが多い。

#### 4. 治療法

現段階では根治療法は無く、対症療法のみである。その対症療法も病型により異なるので、まず正確な病型診断が必須不可欠である。最新の知見として、劣性重症汎発型の栄養障害型表皮水疱症において、骨髄移植を行い皮疹の改善を認めたという報告がなされている。

また本症は病型によっては種々の合併症を発生することにより、病状が増悪し、患者の日常生活を著しく制限することがあるので、各種合併症に対する処置も必要になる。さらに本症は難治の遺伝性疾患であるため、家系内患者の再発の予防にも配慮する必要がある。

#### 5. 予後

生後間もなく死に至るものから普通の社会生活を送ることが可能な軽症な病型もあるため、まず

正確な病型診断が必要不可欠である。

接合部型あるいは劣性栄養障害型表皮水疱症では、有棘細胞癌などの皮膚悪性腫瘍を併発することが多く、予後を左右することがある。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(平成 24 年度医療受給者証保持者数)  
347 人
2. 発病の機構  
不明(遺伝子異常が示唆されている)
3. 効果的な治療方法  
対症療法のみ
4. 長期の療養  
必要(生後間もなく死に至るものから普通の社会生活を送ることが可能な軽症な病型もある)
5. 診断基準  
あり(現行の特定疾患治療研究事業の診断基準あり)
6. 重症度分類  
中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

「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

○ 付属資料

診断基準

重症度基準

## <診断基準>

### 1. 概念

表皮水疱症は、主として先天的素因により、日常生活で外力の加わる部位に水疱が反復して生ずることを主な臨床症状とする一群の疾患である。本症は、遺伝形式、臨床症状ならびに電顕所見に基づき30以上の亜型に細分されるが、各亜型間に共通する特徴をまとめることにより、7型、4型、又は3型に大別される(表)。これらの分類法のうち、5大病型、すなわち、①単純型、②接合部型、③優性栄養障害型、及び④劣性栄養障害型、⑤キンドラー症候群に分ける方法が最新の分類である。

### 2. 病名診断(表皮水疱症であるか否かの診断)

#### (1) 主要事項

##### ① 臨床的事項

- (a) 軽微な機械的刺激により皮膚(ときには粘膜)に容易に水疱を生ずる。
- (b) 原則として乳幼児期に発症し、長年月にわたり症状が持続する。
- (c) 薬剤・感染・光線過敏・自己免疫・亜鉛欠乏・重症魚鱗癬・皮膚萎縮症による水疱症を除外できる。

② 病理学的事項: 光顕検査、電顕検査又は表皮基底膜部抗原局在検査により、水疱形成の初発位置は表皮・真皮境界部(表皮内、接合部又は真皮内のいずれか)に一定している。

(2) 判定: ①(a) (b) (c)のすべてを満たし、かつ②を満たすものを表皮水疱症と診断する。

### 3. 病型診断(表皮水疱症のうちどの病型であるかの診断)

電顕検査又は表皮基底膜部抗原局在検査により水疱初発位置を確定したのち、次のように病型診断を行う。

(1) 水疱初発位置が表皮内の場合: 単純型と診断する。

(2) 水疱初発位置が接合部の場合: 接合部型と診断する。

(3) 水疱初発位置が真皮内である場合

① 家族内に患者が2人以上発生している場合で、

- (a) 患者が親子関係にあるものは優性栄養障害型と診断する。
- (b) 患者が同胞関係にあるものは劣性栄養障害型またはキンドラー症候群と診断する。

② 家族内に患者が1人のみ(孤発例)の場合で、

- (a) 指間癒着が著しいものは劣性栄養障害型と診断する。
- (b) 指間癒着が認められない場合、もしくは乳幼児のため

これらの症状に関する判定が困難な場合は、

ア) 特定の施設に依頼して患者ならびに両親の血液DNAにつき、Ⅶ型コラーゲン遺伝子(COL7A1)およびKindlin遺伝子検査を実施する。その結果、Ⅶ型コラーゲン遺伝子(COL7A1)が患児のみに認められ健常な両親に認められなかった場合は優性栄養障害型と診断する。いずれかの遺伝子の病的変異が患者のみならず健常な両親にも認められた場合は劣性栄養障害型またはKindler症候群と診断する。

イ) 遺伝子検査が実施できない場合は、患児の年齢が3~5歳に達し、症状が完成するのを待ってから鑑別診断を行う。

表: 表皮水疱症の分類

| 4大分類   | 5大分類    | 8大分類    | 35病型   |
|--------|---------|---------|--|
| 単純型    | 単純型     | 優性単純型   | Köbner 型<br>Weber-cockayne 型<br>Dowling-Meara 型<br>色素異常型<br>色素異常を伴う疱疹状型<br>Ogna 型<br>表在型<br>棘融解型 |
|        |         | 劣性単純型   | 筋ジストロフィー合併型致<br>死型<br>Kallin 型<br>劣性疱疹状型   |
|        |         | 伴性劣性単純型 | Mendes da Costa 型  |
|        |         | 接合部型    | 接合部型   |
| 栄養障害型  | 優性栄養障害型 | 優性接合部型  | Traupe-Belter-Kolde-Voss 型   |
|        |         | 優性栄養障害  | Cockayne-Touraine 型<br>Pasini 型<br>前頸骨型<br>新生児一過性型<br>Bart 型<br>限局型<br>優性痒疹型                     |
|        | 劣性栄養障害型 | 劣性栄養障害  | Hallopeau-Siemens 型<br>非 Hallopeau-Siemens 型<br>限局型<br>求心型<br>強皮症型<br>劣性痒疹型                      |
| その他の病型 |         |         | Kindler症候群   |