

病名：膿疱性乾癬（汎発型）

1. 「膿疱性乾癬（汎発型）」とは

「乾癬（かんせん）」という皮膚病のうち、発熱や皮膚の発赤とともに「膿疱（のうほう～皮膚に膿がたまったもの）」がたくさん出現する病型を「膿疱性乾癬」と呼び、尋常性（じんじょうせい）乾癬（最も多いタイプの乾癬）と区別しています（図1 - 3）。膿疱は血液中の白血球が集まったものですが、細菌感染ではありません（無菌性膿疱と呼ばれます）ので、他人に伝染する心配はありません。

膿疱性乾癬はさらにいくつかの病型に区別されます。膿疱性乾癬の皮疹が、体の一部だけ（手のひら、足の裏、指先など）にみられる病型（限局型と呼ばれます）や、環状の乾癬皮疹に小膿疱が混じる病型があります。また、尋常性乾癬の患者さんに一時的に膿疱を生じることがあります。これらの病型は、通常、全身症状は軽度で、一時的であるため特定疾患の対象外です。

一方、発熱、全身倦怠感、発赤や四肢のむくみとともに全身に膿疱が出現する重症な病型があります。このような病型は「膿疱性乾癬（汎発型）」と呼ばれます。また、妊娠中に生じる膿疱性乾癬（汎発型）は、「疱疹状膿痂疹（ほうしんじょうのうかしん）」という病名で呼ばれることがあります。これらは特定疾患の受給対象です。以下に、膿疱性乾癬（汎発型）について解説します。

2. この病気の患者さんはどのくらいいるのですか

膿疱性乾癬（汎発型）の特定疾患受給を受けている患者さんは、全国で約1,800-1,900人います。1年間に80名ぐらいが新規に特定疾患受給対象者になっています。

3. この病気はどのような人に多いのですか

尋常性乾癬（最も多い病型）は男性患者が女性患者の2倍多いのですが、膿疱性乾癬（汎発型）の場合には男女差はありません（図4、5）。特定疾患の受給者をみると50-70歳代に患者さんのピークがあります。20-30歳代の患者さんは、妊娠中の膿疱性乾癬（汎発型）（別の病名は「疱疹状膿痂疹」）が発症するために女性患者が多くみられます。つまり、妊婦さんは膿疱性乾癬（汎発型）を発症しやすくなります。幼児や小児期にも膿疱性乾癬（汎発型）が発症することがあります。

4. この病気の原因はわかっているのですか

一部の膿疱性乾癬（汎発型）患者さんには、炎症反応を抑える物質の一つである「インターロイキン（IL）-36受容体拮抗分子（IL-36Ra：IL-36受容体アンタゴニストと呼びます）」が遺伝的に欠損している例や、炎症を起こすCARD14遺伝子の機能が高いことがわかりました。つまり、炎症を止めるブレーキ役の物質が不足するか、炎症のアクセル役の分子が増加しているために、容易に全身性炎症を起こし、皮膚には発赤やむくみを生じるのです。そのほかの原因は、はっきり分かってはいません。感染症や妊娠などを契機として、

皮膚の細胞やリンパ球が分泌するある種の物質（サイトカイン）が高熱の原因となり、血液中の白血球を皮膚に呼び寄せて膿疱を形成すると考えられています。

## 5. この病気は遺伝するのですか

一部の膿疱性乾癬（汎発型）や尋常性乾癬では家族内で発生する（遺伝する）ことが知られ、いくつかの遺伝的因子があることが分かってきました（乾癬疾患感受性遺伝子：PSORSと呼ばれています）。最近、膿疱性乾癬の一部では、炎症反応を抑える物質の一つであるインターロイキン（IL）36 受容体拮抗分子（IL-36Ra）が作れない患者さんがいることが分かりました。IL36RN という IL-36 受容体拮抗分子を作り出す遺伝子は、両親から受け継いだ二対の遺伝子からなりますが、その両方に何らかの異常がみられると、この分子を作れません。どちらか片方だけ異常の場合でも膿疱性乾癬（汎発型）を発症することもあります。不思議なことに両方の遺伝子に異常があっても発症するとは限りません。

もう一つ、CARD14 という遺伝子の機能が高いために、炎症を起こしやすい患者さんがいることが分かりました。乾癬で知られている他の遺伝子異常と IL36RN 遺伝子や CARD14 遺伝子異常が組み合わされた場合にどのような病型をとるのか未だ不明です。しかし、これらの遺伝子が正常であっても膿疱性乾癬（汎発型）が発症することも多いので、未知の遺伝的要因やその他の要因が発症に関連していると思われる。

## 6. この病気ではどのような症状がおきますか

最初に灼熱感とともに全身に紅斑（こうはん～皮膚の赤み）ができます。多くの患者さんは、この時に寒気がして高い熱が出ます。また、全身がむくんだり、関節が痛んだりすることもあります。それに引き続いて、紅斑の上にたくさんの膿疱が出てきます。一部の患者さんでは、目の炎症（結膜炎、虹彩炎、ブドウ膜炎など）が一緒に出ることもあります。皮膚に膿疱が多発すると、皮膚の大切な機能であるバリア機能が下がり、体内の水分バランスは崩れやすくなります。また、高い熱が出ることが多く、体力を消耗してしまいます。こういった状態が長く続くと、心臓や腎臓に負担がかかり、特に高齢の患者さんでは命にかかわることもあります。適切な治療によって、皮膚の赤みは徐々に消え、膿疱は破れて皮がむけて治ってきます。その後は、全く正常の皮膚に戻る場合、通常の乾癬（尋常性乾癬）の発疹に変化していく場合、あるいは手足に膿疱が出たり消えたりを繰り返す場合などいろいろです。

## 7. この病気にはどのような治療法がありますか

同じ膿疱性乾癬（汎発型）でも患者さんの年齢、妊娠や他の病気の有無、重症度、使用する薬剤の副作用などを総合的に判断して治療法を選択する必要があります。現在は、膿疱性乾癬（汎発型）診療ガイドラインが作成されているので、それぞれの患者さんに適した治療を選択することが可能です。膿疱性乾癬（汎発型）のほとんどの患者さんでは、入院治療が必要です。安静を保ち、高熱に対して解熱剤を使用し、点滴で水分バランスを補正し、皮膚のバリア機能を補うために軟膏を外用します。

膿疱性乾癬に効果のあるいくつかの治療薬や治療機器が開発されていますが、妊婦・授乳婦や小児の患者には使用できない薬剤や、長期使用に注意が必要な場合がありますので、医師の指示に従ってください。膿疱性乾癬では、ビタミンA酸の誘導体であるエトレチナート（商品名チガソン）という内服薬が最も使用されています。免疫抑制剤であるメトトレキサート（平成26年、保険適用なし）やシクロスポリンが使われることもあります。最近では、生物学的製剤のうちTNF阻害薬も用いられます。さらに、血液を体外で専用カラムに活性化した好中球や単球を吸着させる療法（顆粒球・単球吸着除去療法：GMA）が保険適用になりました。紫外線治療（PUVAやNBUBV）が併用される場合もあります。これらの治療が無効なときや、患者さんの全身状態がおもわしくない場合は、副腎皮質ホルモン剤の全身投与が使用されることもあります。さらに、これらの治療法を組み合わせることもあります。

## 8. この病気はどのような経過をたどるのですか

急性期には強い炎症やむくみにより、血液循環が悪くなり、心臓や腎臓に負担がかかり、また、肺の毛細血管からも水分が漏れ出すことがあります。そのため、急性期に不幸な転帰をとる場合もありますが、早期に適切な治療をすることで多くの場合、危機を乗り切ることが可能です。皮膚症状に対しては、有効な治療法の組み合わせによって、症状の改善が期待できます。しかし、一旦、改善しても皮膚に紅斑や膿疱が繰り返し出現することが多いので、維持療法が必要になります。また、通常の乾癬（尋常性乾癬）に移行し、感染症や薬剤投与などをきっかけに膿疱が再発することがあります。

皮膚症状のほかに、しばしば関節炎や、まれに目の症状や粘膜病変を起こします。関節炎や全身炎症反応が長期にわたると、関節や背骨の変形や、まれにアミロイドが腎臓、消化管や心臓に沈着するために内臓の症状を起こすことがあります。

## 9. この病気は日常生活でどのような注意が必要ですか

急性期は入院加療が原則です。感染症、妊娠や薬剤服用を契機に症状が再発することがありますので、そのような兆候があれば主治医にご相談ください。再発を抑えるためには、医師の指示に従って、飲み薬や外用療法を続けることが大切です。

エトレチナート（商品名：チガソン）やメトトレキサートは妊娠や授乳婦に使うことができません。また、それらの薬剤を使用した患者さんは、一定期間（薬剤によって異なるので注意）は妊娠や献血が制限されます。長期にわたって薬物療法を受ける場合が多いので、薬の副作用や治療薬の選択などは担当医とよく相談して決めることが大切です。

## 10. この病気に関する資料・関連リンク

1. 稀少難治性皮膚疾患に関する診療の手引き（改訂版 2014年版）
2. 一般・患者さん向けパンフレット（2014年版）
3. 医療者向けパンフレット（2014年版）

稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班ホームページ（[kinan.info](http://kinan.info)）にて最新版の閲覧可能。

### 病名：膿疱性乾癬（汎発型）

#### 1) 概要

膿疱性乾癬（汎発型）は通常、発熱と全身の潮紅皮膚上に多発する無菌性膿疱で発症し（図1）、再発を繰り返す。重症例では浮腫を伴うことがある。膿疱が多発すると融合し膿海を形成することがある（図2）。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（図3）。膿疱性乾癬（汎発型）は経過中に臨床検査異常を示し、皮膚だけでなく関節や眼、肺、心臓などの皮膚外臓器症状を示すことのある全身性炎症症候群（SIRS）としてとらえるべき病態である。本稿では、厚生労働省稀少難治性皮膚疾患に関する調査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（関連資料1）をもとに概説する。

##### a. 定義

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）と限局型膿疱性乾癬（掌蹠膿疱症、アロポー稽留性肢端皮膚炎）がある。特定疾患の受給対象疾患は膿疱性乾癬（汎発型）であり、限局型膿疱性乾癬は含まれない。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（妊娠中の膿疱性乾癬）、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。病理組織学的には、Kogoj 海綿状膿疱を特徴とする角層下膿疱を形成する（図3）。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による腎、消化管、心不全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。

##### b. 疫学

全国で約 1,800-1,900 人の特定疾患受給者がいる。1 年間に 80 人ぐらいが新規に特定疾患受給対象者になっている。尋常性乾癬は男性患者が女性患者の 2 倍多いが、膿疱性乾癬（汎発型）には男女差はない（図4、5）。特定疾患受給者をみると 50-70 歳代に患者のピークがある。20-30 歳代の患者は、妊娠中の膿疱性乾癬（汎発型）（疱疹状膿痂疹）が発症するために女性に多い。幼児や小児期に膿疱性乾癬（汎発型）が発症することもある。

##### c. 病因・病態

【遺伝的背景と病因】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場合や、全く尋常性乾癬皮疹を先行しない場合がある。乾癬の遺伝的背景を解析すると、尋常性乾癬では HLA-Cw6（PSORS1: 乾癬疾患感受性遺伝子を PSORS と呼ぶ）の集積性がみられるが、膿疱性乾癬（汎発型）では HLA-Cw6 との関連が少なく、両者は異なる遺伝的素因を有することが示唆され

る。一部の膿疱性乾癬（汎発型）患者は、炎症反応を抑える物質の一つである「IL-36 受容体アンタゴニスト」（IL-36Ra）が遺伝的に欠損している。すなわち、IL-36 シグナルの抑制ができず、容易に全身性炎症を起こすと考えられる。このような病態は「DITRA」（deficiency of IL-36 receptor antagonist）とも呼ばれる。DITRA は常染色体劣性遺伝と考えられるが、本邦の膿疱性乾癬（汎発型）ではヘテロ接合体変異のこともある。不思議なことに両方の *IL36RN* 遺伝子に変異があっても発症するとは限らない。

膿疱性患者のなかには、炎症を起こす機能が高い *CARD14* 遺伝子多型（PSORS2 に相当すると考えられてる）を持つものがあることが分かった。*CARD14* 遺伝子の遺伝子産物である caspase recruitment domain-containing protein 14 は好中球を遊走させる IL-8 や IL-36（IL-36 シグナルを活性化する）の産生を増加させることが分かってきた。しかし、これらの遺伝子が正常であっても膿疱性乾癬（汎発型）が発症することも多いので、未知の遺伝的要因やその他の要因が複雑に絡んで膿疱性乾癬を発症するものと思われる。

【病態】尋常性乾癬では、炎症性樹状細胞（TIP-DC）やタイプ1インターフェロンを産生する形質細胞様樹状細胞の活性化に続き、IL-23/IL-17/IL-22 サイトカインを主たるメディエーターとする炎症の増幅が起きるとされている。これらのサイトカインを抑える生物学的薬剤が膿疱性乾癬（汎発型）にも有効なことから、同様の炎症機序が働いていると考えられているが、詳細は不明である。前述の IL-36 受容体アンタゴニスト欠損症（DITRA）のほか、IL-1 受容体アンタゴニスト欠損症（DIRA）でも膿疱性乾癬と同様の皮膚症状を示すことから、自己炎症症候群と同様に IL-1 が膿疱性乾癬（汎発型）発症にも関与していると考えられている。

#### d. 症状

急性期は、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3～5mm大で、容易に破れ、融合して環状・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、悪液質や腎不全を併発する。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、体軸型脊椎炎（強直性脊椎炎を含む）やリウマトイド因子陰性関節炎が続くことがある。慢性・長期の炎症の結果、二次性全身性アミロイドーシスによる腎、消化器、心障害をきたすことがある。

#### e. 治療

膿疱性乾癬（汎発型）の診療アルゴリズムを紹介する（関連資料1：改訂版は日本皮膚科学会誌掲載予定）。その治療指針では、1）急性期全身管理、2）成人（非妊婦・授乳婦）に対する治療、3）妊婦・授乳婦に対する治療、4）小児の膿疱性乾癬（汎発型）に対する治療、5）乾癬性関節炎に対する治療を区別して治療方針を提示している。新規に保険承認された顆粒球・単球吸着除去療法（GMA：granulocyte-monocyte adsorption apheresis）を組み入れた。

生命を脅かす病態への対応のため、保険適応外の治療薬や、他の治療指針では妊婦への使用を控えるように推奨されている薬剤も、場合によっては使用するようアルゴリズムには組み入れてあるので、実際の治療においては症例ごとに十分な検討を要する。治療の具体的内容の詳細は、下記3)の治療指針を参照。



## f. ケア

膿疱性乾癬(汎発型)は急性期を脱すると、維持療法だけで症状は比較的安定する。しかし、広範な皮膚落屑に対する外用療法や全身消耗などへのケアが必要になる。さらに、感染症、妊娠、薬剤服用(炭酸リチウム、ブロッカー、NSAID、インターフェロンなど)や副腎皮質ステロイドの突然の中止などを契機に症状が再発することがあるので注意を要する。

エトレチナート(商品名:チガソン)やメトトレキサートを使用した場合には、患者本人やパートナーについても一定期間は妊娠や献血が制限される。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。

## g. 食事・栄養

乾癬では糖尿病やメタボリック症候群の基盤を持つことが知られており、脂肪細胞から分泌される生理活性物質であるアディポサイトカイン(adipocytokine)のコントロールのためにバランスのいい食生活が大切である。

## h. 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、二次性全身性アミロイドーシス、メトトレキサート合併症などの報告がある。

## 2) 診断

### 診断基準

膿疱性乾癬(汎発型)には、(1)急性汎発性膿疱性乾癬(von Zumbusch型)、(2)小児汎発性膿疱性乾癬、(3)疱疹状膿痂疹と、(4)稽留性肢端皮膚炎の汎発化が含まれる。一方で、小児のcircinate annular form、尋常性乾癬の一次的膿疱化や限局性膿疱性乾癬として包含される掌蹠膿疱症は、病因的に類縁疾患であっても特定疾患に含まれない。薬剤によって生じた一過性膿疱型薬疹(AGEP: acute generalized exanthematus pustulosisを含む)も受給対象から除外される。膿疱性乾癬(汎発型)の診断基準は、(1)全身性炎症反応、(2)特徴的皮膚症状、(3)定型的病理学的所見の3要素に加えて(4)再発性であることが重要な因子である(表1)。

### 表1 膿疱性乾癬(汎発型)の診断基準(厚生労働省研究班)

主要項目

- 1) 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) 以上の臨床的、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こと

以上の4項目を満たすものを膿疱性乾癬(汎発型)「確実例」と診断する。主要項目2)と3)を満たす場合を「疑い例」と診断する。

{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。

#### 診断に必要な臨床検査

膿疱性乾癬に特徴的な血液・尿検査項目はないが、全身性炎症反応にともなう白血球増多、核左方移動、赤沈亢進、CRP 陽性のモニターは重症度判定に重要である。その他に、IgG または IgA 上昇、低蛋白血症、低カルシウム血症を示すことがある。病巣感染としての扁桃炎、ASLO 高値、その他の感染病巣の検査や、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、眼病変（角結膜炎、虹彩炎、ぶどう膜炎、ほか）に注意が必要である。肝・腎・尿所見のスクリーニングは治療の選択や二次性アミロイドーシス評価に有用である。

#### 重症度分類（2010年）

発症後短期間に膿疱が多数生じ、全身症状を示す急性汎発性膿疱性乾癬（von Zumbusch 型）においては心・循環不全を伴うことがあり、急性呼吸窮迫症候群（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あるため、心・循環系の負担を評価する必要性が強調されている。そのため、皮膚症状の評価では、(1)紅斑の面積、(2)膿疱を生じた皮膚範囲に加えて、(3)浮腫の範囲を評価する（図1）。(1)～(3)をスコア化し、皮膚症状を評価する。さらに、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、その点数を皮膚症状の点数と合計することにより、軽症、中等症、重症に分類される（表2）。

表2 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 ( )	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

### 3) 治療 治療指針

#### 急性期の全身管理

膿疱性乾癬（汎発型）の直接死因は心・循環不全が多く、全身管理と薬物療法が必須である。乾癬治療薬による重症の副作用（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）に注意する必要がある。ARDS（急性呼吸促迫症候群）や capillary leak 症候群（毛細血管漏出症候群）に伴う呼吸不全と循環不全のため重症化する症例が散見される。急性期の肺合併症にはステロイド内服が用いられる。

#### 急性期の皮膚病変に対する治療

##### 【成人（非妊婦、授乳婦）に対する内服療法】

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。エトレチナートの用量は 0.5~1.0mg/kg/day から開始し、症状にあわせて用量を調節する。長期治療における副作用（肝障害、過骨症、骨端の早期閉鎖、催奇性など）に留意する。

シクロスポリンは 2.5~5.0mg/kg/day で開始され、症状にあわせて用量を調節する。長期治療では腎障害や高血圧などに注意し、血清クレアチン値が上昇した場合は用量調整を行う。

メトトレキサート（平成 26 年、保険適用なし）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。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。

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。

##### 【小児の膿疱性乾癬（汎発型）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ないが、シクロスポリンが奏効しない場合や減量が難しい場合には選択せざるを得ないことがある。十分な説明と同意を取得した上で適応を考慮する

##### 【妊婦、授乳婦の膿疱性乾癬（汎発型）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る。シクロスポリンは、本邦の「シクロスポリン MEPC による乾癬治療のガイドライン 2004 年度版コンセンサス会議報告」では妊婦・授乳婦には「禁忌」の扱いだが、米国 FDA ではカテゴリ C（危険性は除外されていない）である。膿疱性乾癬（汎発型）診療ガ

イドラインでは、生命を脅かすような膿疱性乾癬（汎発型）の治療として、十分なインフォームドコンセントのもとで、妊婦・授乳婦に対しての使用を容認している。

#### 【生物学的製剤を用いた治療】

TNF 阻害薬は尋常性乾癬や乾癬性関節炎に用いられているが、本邦においては、インフリキシマブだけが膿疱性乾癬（汎発型）に対して保険適用がある。膿疱性乾癬の米国ガイドラインでは、成人と妊婦例では速効性を期待してインフリキシマブが、小児例では安全性を考慮してエタネルセプトが第一選択薬に推奨されている。生物学的製剤は米国FDAではカテゴリB（ヒトでの証拠がない）に分類されている。生物学的製剤の膿疱性乾癬（汎発型）の治療経験は少数のため、どのようなプロトコルで使用すべきか、また、EBM的見地から治療の位置づけや長期安全性を明確にすることは難しく、症例報告の蓄積に頼らざるを得ない。

#### 【顆粒球単球吸着除去療法（GMA: granulocyte-monocyte adsorption apheresis）】

体外循環させた末梢血をアダカラムによってMac-1を表面に持つ活性化した顆粒球と単球を吸着させ、除去する治療である。妊婦の膿疱性乾癬（汎発型）にも適応可能である。

#### 慢性期の治療方針

##### 【再発の抑制療法】

膿疱性乾癬（汎発型）は急性期を脱すると、維持療法だけで症状は比較的安定する。しかし、感染症、妊娠、薬剤服用（炭酸リチウム、ブロッカー、NSAID、インターフェロン など）や副腎皮質ステロイドの突然の中止などを契機に症状が再発することがある。

エトレチナート（商品名：チガソン）やメトトレキサートを使用した場合には、患者本人やパートナーについても一定期間は妊娠や献血が制限される。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。

##### 【合併症とその対策】

膿疱性乾癬（汎発型）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、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る。とくに関節症は20%程度に合併し、関節変形の後遺症が問題となる。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QOL改善に必要である。

## 4) 鑑別診断

・尋常性乾癬が一過性に膿疱化した症例：ただし、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、膿疱性乾癬（汎発型）に含めた方がよいと判断した症例は本症に含む。

・環状膿疱性乾癬 circinate annular form：小児に多い環状乾癬皮疹に小膿疱を混じるタイプは、通常、全身症状が軽微なので特定疾患受給対象外である。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。

・角層下膿疱症 subcorneal pustular dermatosis：腋窩、鼠径部、乳房下などに環状局面とともに角層下膿疱を形成する。通常、全身症状を欠き、他部位の発赤や浮腫は無いが軽度である。

・急性汎発性発疹性膿疱症 (AGEP: acute generalized exanthematous pustulosis)：抗菌薬や抗真菌薬の内服後に、全身発赤と多数の膿疱形成がみられる。乾癬の素因をもつ患者が多く、病理組織学的にも膿疱性乾癬(汎発型)との鑑別が難しい。膿疱性乾癬(汎発型)に見られる *IL36RN* 遺伝子変異を持つ症例もあるので、遺伝子検査だけに頼った診断はできない。AGEP は通常、10 日程度で軽快する。

## 5) 最近のトピックス

一部の膿疱性乾癬(汎発型)患者は、炎症反応を抑える物質の一つである「IL-36 受容体アンタゴニスト」(*IL36Ra*)が遺伝的に欠損している。すなわち、IL-36 シグナルの抑制ができずに、容易に全身性炎症を起こすと考えられる。このような病態は「DITRA」(deficiency of *IL-36* receptor antagonist)で顕著だが、*IL-36RN* 遺伝子のヘテロ接合体変異でも膿疱性乾癬は発症し、その変異を欠く症例も多い。また、これまでに乾癬疾患感受性遺伝子 *PSORS2* (染色体 17q-25.3)の候補として *CARD14* 遺伝子変異が膿疱性乾癬(汎発型)においても注目されている。*CARD14* 変異によって、*CCL20*、*IL-8*、*IL-36* などの炎症性ケモカインが発現し、炎症が増強するものと考えられている。IL-36 シグナル系のアゴニスト(*IL-36*、*IL-36A*)とアンタゴニスト(*IL-36Ra*)のバランスが膿疱性乾癬(汎発型)発症に重要と思われ、その制御が新たな治療戦略になると思われる。

## 6) 本疾患の関連資料・リンク

### 【関連資料】

1. 膿疱性乾癬(汎発型)診療ガイドライン 2010：TNF 阻害薬を組み入れた治療指針(簡略版)岩月啓氏、他、日皮会誌：120(4), 815-839, 2010(平22)【改訂版：2014 近々掲載予定】
2. 稀少難治性皮膚疾患に関する診療の手引き(改訂版)：2014年版、稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班による監修・編集 【稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班HP：[kinan.info](http://kinan.info) で閲覧可能】
3. 一般・患者さん向けパンフレット(2014年版)【稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班HP：[kinan.info](http://kinan.info) で閲覧可能】
4. 医療者向けパンフレット(2014年版)【稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班HP：[kinan.info](http://kinan.info) で閲覧可能】

## 【リンク】

- 1 . 稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班ホームページ ([kinan.info](http://kinan.info))
- 2 . 日本皮膚科学会ホームページ : <http://www.dermatol.or.jp/>

**病名： 膿疱性乾癬（汎発型）**

Q. 何か発症の誘因になるものはありますか？

A. 全ての患者さんで誘因がはっきりするわけではありませんが、感染症（特にのどの感染症）、薬剤（鎮痛・解熱剤、抗生剤など）、紫外線、妊娠などが発症の誘因となる患者さんがいます。副腎皮質ホルモンを内服している患者さんでは、急に内服を中止した後に発症することがあります。扁桃腺が誘因となっている患者さんでは、扁桃腺の切除が有効な場合があります。

Q. エトレチナート（商品名チガソン）は、なぜ膿疱性乾癬に効くのですか？

A. 膿疱性乾癬に対するエトレチナートの作用は、まだよく分かっていませんが、皮膚を構成している表皮角化細胞の角化・増殖を正常化する、炎症の原因となるサイトカインと言われる物質の合成を抑える、白血球の動きを抑えるなどの働きがあり、これらの働きが結果として皮膚の症状に効くと考えられます。

Q. 掌蹠膿疱症と膿疱性乾癬はどのように違うのでしょうか？非常に症状が似ていると思いますがご教授ください。よろしく申し上げます。

A. 掌蹠膿疱症は、日常診療でしばしばみられる疾患で、手のひら、足底の限局した膿疱を形成します。ときに胸（胸鎖肋関節炎）や指（指節間関節炎）に痛みがあります。中年の女性に多くみられ、喫煙者が多いのが特徴の一つです。扁桃腺や歯周病などの病巣感染や金属アレルギーが関与することがありますが、6~8割の患者は原因不明です。しかし、3~5年で自然消退します。

微生物が皮膚にいなくても膿疱を形成するなど、掌蹠膿疱症と膿疱性乾癬は共通する特徴があり、臨床症状から区別するのが難しいときもあります。欧米では、掌蹠膿疱症は「局在型」膿疱性乾癬に分類されることがあります。一方、厚生労働省の特定疾患として取り上げている膿疱性乾癬は、「汎発性」膿疱性乾癬で、体表の広範囲にみられる紅斑と膿疱、浮腫を特徴として、急性期には発熱、循環動態不全や全身倦怠などの激しい全身症状をおこす病態です。両者には類似点がありますが、病変がでる部位や全身症状の有無などに違いがあります。

Q. 膿疱などの皮疹が手と足に見られますが、全身ではありません。関節の痛みがあります。掌蹠膿疱症は限局型膿疱性乾癬に分類されるとのことですが、厚生労働省の特定疾患公費

負担助成の認定は受けられるのでしょうか？

A. 掌蹠膿疱症は、厚生労働省で認定する難病として特定疾患の一つである膿疱性乾癬（汎発型）には含まれません。掌蹠膿疱症は膿疱性乾癬（汎発型）とともに、無菌性膿疱症の範疇に入りますが、掌蹠膿疱症はそれほど稀な疾患ではなく、全身に病変が拡大することはほとんどなく、慢性に経過します。そのため、特定疾患の膿疱性乾癬（汎発型）とは区別されます。

Q. 11歳と7歳の姉妹の母です。ふたりとも膿疱性乾癬（汎発型）と診断されました。姉妹で診断されるのは稀なケースだと言われました。年別受給者数が発表されていましたが、そのデータがどのように集められているのか、この病気の男女別・小児数を教えていただきたいです。同病の子供が全国にどれ位いるのかが知りたいです。

A. 厚生労働省の指定する特定疾患の公費負担助成を受ける際に、臨床個人調査票に必要事項を記入し申請しています。この臨床個人調査票の第一の目的は認定基準に合致しているかを調べることです。さらに、記載された内容を個人が特定されないようにして（匿名化）情報を収集し、疾患の特徴や治療効果の判定を全国的に調査する資料としています。膿疱性乾癬（汎発型）の受給者は全国で1,800名ほどおられ、小児膿疱性乾癬例（16歳未満）は全体の約10%です。したがって、100名を超える小児の方が膿疱性乾癬（汎発型）の小児がいると推定されます。

Q. 皮膚科の先生に類乾癬は「皮膚科特定疾患」の一つと言われました。「厚生労働省の特定疾患（難病）」とは違いがありますか。

A. 「類乾癬」は皮膚のリンパ球増殖性疾患の一つで、「乾癬」とは異なります。「類乾癬」は、「皮膚科特定疾患」とされ、月1回保険点数の加算が認められている皮膚疾患ですが（参考1）、厚生労働省が難病としている「特定疾患」とは異なります。掌蹠膿疱症や尋常性乾癬も「皮膚科特定疾患」ですが、膿疱性乾癬（汎発型）と異なり、難病（特定疾患）対象疾患ではありません。難病（特定疾患）は、原因が不明で、治療方法が確立されていないので、治療が難しく、病状も慢性に経過し、自然に消退することがない疾患「特定疾患」と定義し、公費負担助成の対象となっています。

<参考1>

皮膚科特定疾患指導管理の対象疾患（平成26年度 現在）

1. 皮膚科特定疾患指導管理（ ）

天疱瘡、類天疱瘡、エリテマトーデス、紅皮症、尋常性乾癬、掌蹠膿疱症、先天性魚鱗癬、類乾癬、扁平苔癬、結節性痒疹及びその他の痒疹（慢性型で1年以上のものに限る）

2. 皮膚科特定疾患指導管理（ ）

帯状疱疹、じんま疹、アトピー性皮膚炎（16歳以上の患者が罹患している場合に限る）、尋常性白斑、円形脱毛症および脂漏性皮膚炎。ただし、アトピー性皮膚炎については、外用療法を必要とする場合に限り算定できる。

Q. 厚生労働省の皮膚・結合組織疾患調査研究班の中に「稀少難治性皮膚疾患」がありますが、どのような皮膚病が助成や研究の対象なのですか。

A. 稀少難治性皮膚疾患は、特定の疾患を定義する用語や病名ではなく、特定疾患（いわゆる難病）や研究対象疾患として選択されたいくつかの皮膚疾患の総称です。平成25年度までは、特定疾患受給対象疾患として膿疱性乾癬、天疱瘡、先天性表皮水疱症（一部）と、研究対象疾患として先天性魚鱗癬様紅皮症が含まれていました。平成26年度から、天疱瘡、類天疱瘡、膿疱性乾癬、表皮水疱症、道化師様魚鱗癬、先天性魚鱗癬様紅皮症、表皮融解性魚鱗癬（水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症）、重症型魚鱗癬症候群、男性線維性仮性黄色腫、眼皮膚白皮症、特発性後天性全身性無汗症、遺伝性血管性浮腫、肥厚性皮膚骨膜炎を対象にして研究しています。