

マルホ皮膚科セミナー

2024年4月22日放送

「第38回日本乾癬学会 ①

教育講演 2-2 好中球性皮膚症の診断と鑑別」

東京医科大学八王子医療センター 皮膚科 教授
 梅林 芳弘

好中球性皮膚症とは

好中球性皮膚症とは、皮膚における好中球の集簇を特徴とする疾患群で、臨床的には、膿疱・水疱・膿瘍・丘疹・結節・局面・潰瘍など多彩な皮膚病変を呈します。皮膚以外の臓器にも病変を形成しうることから「neutrophilic disease」というカテゴリ名が提唱されています¹⁾。これは、全身疾患としての乾癬を最近「psoriatic disease」と呼ぶのに似ていますね。

Neutrophilic disease、好中球性皮膚症は、病変の深さによって、①表皮型 (superficial type)、②真皮型 (plaque type)、③皮下型 (deep type)、④表皮/真皮/皮下型の4つに分けられます。代表的な好中球性皮膚症である壊疽性膿皮症とSweet症候群をこの分類に当てはめると、壊疽性膿皮症は③皮下型、Sweet症候群は②真皮型に属し、それぞれにおいてプロトタイプとされています。ちなみに、①表皮型の代表的疾患はamicrobial pustulosis of the foldsとされています。また、④表皮/真皮/皮下型には、PAPA(pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum and acne)症候群などの自己炎症性疾患が含まれます。①表皮型と④表皮/真皮/皮下型については、本講演では触れません。

Neutrophilic diseaseの分類

- Superficial/epidermal
- Plaque type/dermal
- Sweet syndrome
- Deep/hypodermal
- Pyoderma gangrenosum
- Epidermal/dermal/hypodermal

Marzano AV et al: Clinic Rev Allerg Immunol54: 114-130. 2018

パテルギーとは

これから、好中球性皮膚症の代表的疾患である壊疽性膿皮症と Sweet 症候群の診断について述べていきますが、その前に、好中球性皮膚症において特徴的な所見の一つであるパテルギー (pathergy) について触れておきます。好中球性皮膚症では、好中球の機能亢進を背景として、活性化した好中球が皮膚に異常集積して病変を形成しますが、パテルギーとは軽微な刺激によって好中球が過剰に反応する現象を指します。壊疽性膿皮症も Sweet 症候群もパテルギーを呈し、壊疽性膿皮症においては多くの診断基準の一項目となっています。Sweet 症候群の近縁疾患とされる Behçet 病の検査として有名な針反応もパテルギーの範疇で理解することができます。

総論は以上で、次に各論に移りますが、まず壊疽性膿皮症について解説します。

壊疽性膿皮症

① 診断基準

最初に、壊疽性膿皮症の診断および診断基準について述べます。

医師国家試験でも、下腿潰瘍の写真と文字情報から壊疽性膿皮症を想起させ、その上で合併する全身疾患を問うような問題が出題されています。その問題文には、診断のキーとなる情報が盛り込まれている筈ですが、それは急速に拡大している、潰瘍の辺縁が堤防状に隆起している、圧痛・自発痛がある、という点です。

Su の診断基準²⁾では、診断に必須の大項目が2つあって、一つは急速に進行する有痛性壊死性潰瘍で辺縁は不整、紫紅色調、穿掘性であること。もう一つは潰瘍の原因となる他の疾患を除外することです。2つ以上が必要な小項目が4つあり、1つは先ほど触れたパテルギーあるいは篩状癬痕です。2つ目は壊疽性膿皮症に関連する全身疾患、3つ目は組織学的な無菌性好中球浸潤、4つ目はステロイド全身投与に反応良好であること、となっています。現時点で統一された診断基準はないのですが、壊疽性膿皮症の特徴がわかると思います。

いま統一した診断基準がないと申しましたが、日本皮膚科学会の「壊疽性膿皮症診療の手引き 2022」³⁾には先ほどの Su の診断基準を含め7つの診断基準が載っています。7つの診



壊疽性膿皮症の診断基準

Major(必須)

1. 急速に進行する有痛性壊死性潰瘍で、
辺縁は不整、紫紅色調、穿掘性
2. 潰瘍の原因となる他の疾患を除外

Minor(2つ以上)

1. パテルギー or 篩状癬痕
2. 壊疽性膿皮症に関連する全身疾患
3. 組織学的に真皮の無菌性好中球浸潤
4. ステロイド全身投与に反応良好

Su WP et al: Int J dermatol 43: 790-800. 2004

断基準に共通する項目こそが壊疽性膿皮症のコアになる概念でしょう。それは、辺縁穿掘性の潰瘍、組織学的な好中球浸潤、合併する基礎疾患、ステロイドに反応する、の4つです。ちょっとコメントすると、壊疽性膿皮症の診断を確定してからステロイド全身投与を行おうとする場合、ステロイドに反応する、という項目は意味をなしませんね。

7つの診断基準のうち6つに共通しているのは、辺縁紫紅色調の潰瘍、有痛性、無菌性、他疾患の除外の4項目です。以下、5つに共通するのはパテルギー、急速な進行。4つに共通するのが不整形の潰瘍、3つに共通するのが篩状癒痕です。

壊疽性膿皮症診断の要点
(括弧は項目として挙げている診断基準の数)

- 辺縁穿掘性の潰瘍(7)
- 組織学的に好中球浸潤(7)
- 合併する基礎疾患(7)
- ステロイドに反応(7)
- 辺縁紫紅色調の潰瘍(6)
- 有痛性(6)
- 無菌性(6)
- 他疾患の除外(6)
- パテルギー(5)
- 急速な進行(5)
- 不整形の潰瘍(4)
- 篩状癒痕(3)

② 合併症

壊疽性膿皮症のどの診断基準でも挙げられている項目が基礎疾患の合併ですが、これについて説明します。全身性の基礎疾患は、壊疽性膿皮症の3割から5割に合併すると言われています⁴⁾。逆に半数以上では合併症はないので、そういう症例では診断は難しくなります。

合併症の頻度としては、壊疽性膿皮症の2~3割に潰瘍性大腸炎などの炎症性腸疾患、1割に関節リウマチ・関節炎、1割に造血系腫瘍(monoclonal gammopathyを含む)が合併するとされ、海外でも日本でもほぼ同様です⁴⁾⁵⁾。大動脈炎症候群の合併は医師国家試験に出題されるほど有名ですが、本邦では1%程度です。また、末梢動静脈障害、糖尿病といった壊疽性膿皮症との関連ではあまり意識されることのない疾患がそれぞれ3割程度合併しているとされ⁶⁾、いずれも潰瘍を形成しうる全身疾患ですから、診断を難しくする要因になっています。

壊疽性膿皮症の合併症(頻度順)

合併症全体 (合併症なし)	33-50% 50-67%
炎症性腸疾患	20-30%
関節リウマチ・関節炎	10%
造血系腫瘍 (monoclonal gammopathyを含む)	10%
固形腫瘍	5%

Ormerod AD et al: Rook's Textbook of Dermatology, 9th ed, 2016

③ 鑑別診断

最後に鑑別診断です。潰瘍を呈する疾患は非常に多く、私自身皮膚潰瘍に対する鑑別の表を作成した際72の疾患を列挙したことがあります⁷⁾が、このように多くの疾患を網羅的に並べても実臨床の役には立ちません。鑑別診断を考える有用な手段の一つとして、頻度からアプローチする方法があります。壊疽性膿皮症の2/3は下肢に発生します。また、下腿潰瘍の9割は循環障害で、8割は静脈性、1割は動脈性と言われています⁸⁾。

そこで、下腿潰瘍の場合は、生検前に循環障害の否定をするのがよく、静脈還流障害の検査（立位での静脈瘤確認、超音波検査、Dダイマー）、末梢動脈疾患の検査（超音波血流計、ABI など）を先行させます。生検は潰瘍を一時的にせよ増悪させますから、行う場合は目的を明確にすべきで、血管炎、悪性腫瘍、抗酸菌症・真菌感染症を疑った場合は行うべきです。壊疽性膿皮症の組織像は非特異的なものですが、ここに入れてもよいかもしれません。

下腿潰瘍の鑑別アルゴリズム

生検前に循環障害の否定

- 静脈還流障害の検査
(立位での静脈瘤確認、超音波検査、Dダイマー)
- 末梢動脈疾患の検査
(ドップラー聴診器、ABIなど)

以下の鑑別のために皮膚生検

- 血管炎
- 腫瘍
- 抗酸菌症・真菌感染症
- 壊疽性膿皮症

Sweet 症候群

次に、真皮型好中球性皮膚症の代表である Sweet 症候群について説明します。日本では Sweet 病といわれることが多いのですが、欧米ではおしなべて Sweet syndrome ですし、本邦でも 1971 年に初めて学会発表されたときは、邦訳の Sweet 症候群だったので、以下 Sweet 症候群として、その診断の概要について簡単に述べます。

① 診断基準

まず、診断基準です。von den Driesch の診断基準⁹⁾では、突然発症の有痛性局面・結節、組織学的に好中球浸潤があつて血管炎がない、が必須の大項目です。2つ以上が必要な小項目は、38℃超の発熱、悪性腫瘍等の全身疾患の合併ないし上気道炎等の先行、白血球>8000 などの検査値異常、ステロイド等の全身投与に反応良好であること、の4つです。壊疽性膿皮症のところでも述べましたが、診断してからステロイド全身投与を、と考えると最後の項目は意味をなしません。溝口の提唱した診断基準¹⁰⁾には、ステロイドに反応するという項目は入っておらず、より実用的かと思われます。

② 合併症

次に合併症について。これは、壊疽性膿皮症とほぼ同じです、恐らく本当に関連しているのは、悪性腫瘍、感染症（上気道、消化管）、炎症性腸疾患、G-CSF などの薬剤、妊娠、ワクチン（BCG、インフルエンザ）とされています¹¹⁾。

Sweet症候群の診断基準(von den Drieschによる)

Major(必須)

1. 突然発症の有痛性局面、結節
2. 組織学的好中球浸潤。血管炎(-)

Minor(2つ以上)

1. 38℃超の発熱
2. 悪性腫瘍等の全身疾患の合併、上気道炎等の先行
3. WBC>8000、好中球>70%、ESR>20、CRP上昇
4. ステロイド等の全身投与に反応良好

von den Driesch P et al: J Am Acad Dermatol 31:535-556. 1964

Sweet症候群の診断基準(溝口による)

必須項目

1. 有痛性紅斑性皮疹あるいは結節(典型疹)
2. 壊死性血管炎を伴わない好中球優細胞浸潤

主要項目(2つ以上)

a. 臨床症状

1. 発熱
2. 先行する上気道感染症または基礎疾患の存在

b. 検査成績

1. 好中球を主体とする白血球の増多
2. CRP陽性または赤血球沈降速度亢進

溝口昌子: 最新皮膚科学体系, 9巻: 中山書店, 2002. 233-239頁

③ 鑑別診断

最後に鑑別診断です。Sweet 症候群の鑑別診断として教科書では 40 近い疾患が挙がっています¹¹⁾。一番鑑別が必要なのは感染症で、丹毒や蜂窩織炎そっくりな臨床像を呈することがあります。そういう場合は、抗菌薬への反応の乏しきで疑うことになりますが、丹毒・蜂窩織炎の好発部位以外の皮疹に注目するとよいでしょう。

Sweet症候群の臨床像



右頬部の紅斑。鼻唇溝を超えない臨床像が丹毒様である。

Sweet症候群の臨床像



項の浮腫性～浸潤性の紅斑は丹毒よりもSweet症候群を思わせる。

文献

- 1) Marzano AV et al: Clin Rev Allerg Immunol 54: 114-130, 2018
- 2) Su WP et al: Int J Dermatol 43: 790-800, 2004
- 3) 山本俊幸ほか：日皮会誌 132：415-1440, 2022
- 4) Ormerod AD et al: Rook's Textbook of Dermatology, 9th ed, 2016, pp49.1-49.6
- 5) Yamamoto T: J Dermatol: e145-e146. 2018
- 6) Binus AM et al: Br J Dermatol 165: 1244-1250, 2011
- 7) 梅林芳弘：Visual Dermatol 13：450-455, 2014
- 8) 前川武雄ほか：日皮会誌 134：225-272, 2024
- 9) von den Driesch P et al: J Am Acad Dermatol 31：535-556, 1964
- 10) 溝口昌子：最新皮膚科学体系，9巻，中山書店，2002，233-239頁
- 11) Cohen PR et al: Fitzpatrick's Dermatology, 9th ed, 2019, pp587-604

「マルホ皮膚科セミナー」

https://www.radionikkei.jp/maruho_hifuka/