

診る・わかる・治す
皮膚科臨床アセット

A S S e t

18

紅斑と痒疹

病態・治療の新たな展開

総編集●古江増隆
専門編集●横関博雄

中山書店

序

紅斑症と痒疹は一般臨床でよく遭遇する疾患であるが、診断、検査、治療など疾患としてどのようにとらえたらよいか理解に最も難渋する疾患でもある。しかし、紅斑症の分類、発症機序は次第に明らかになり、治療指針も作成され、診療上、次第に取り扱いやすくなってきている。特に重症型薬疹としての多形滲出性紅斑、SJS、TEN、DIHSなどは厚生労働省班会議で診断基準、治療指針が定められ、一般診療での指針は確立しつつある。また、紅斑が発現する疾患として中條-西村症候群も近年新たに注目されているが、紅斑症として本書に加えた。

一方、痒疹も過去にドイツ学派とフランス学派で概念、定義が全く異なり、一般臨床で最も概念の理解に苦しむ疾患であったが、近年の厚生労働省難治疾患克服事業にて診療ガイドラインが作成され、主にドイツ学派の定義を取り入れて概念、定義、分類が整理され、理解できる疾患になりつつある。今回、痒疹診療ガイドライン委員会の先生方を中心に詳細に定義、診断基準、分類、治療法、治療アルゴリズムをまとめていただいた。また、痒疹の発症機序も最近飛躍的に明らかにされつつあり、好塩基球が痒疹の病態に重要な役割を果たすという最新知見も論じていただいた。

本書は紅斑症、痒疹という一般診療では概念の把握、診断、治療などに難渋する疾患を、総論的に理解、把握するために非常に有用な総説としての意義があるのみならず、紅斑、痒疹の新たな展開である最新知見を得ることのできるジャーナルとして非常に価値のある一冊になったと自負している。この場を借りて、お忙しいなか、わかりやすく記述していただいたご執筆者に篤く御礼を述べたい。本書が皮膚科のみならず内科、外科など他科の先生方にも幅広く活用されることを切に願っている。

2013年11月

専門編集 横関博雄
東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科皮膚科学分野

Contents ● 目次

I 紅斑症

1. 紅斑の分類と臨床検査・治療指針	片山一朗	2
2. 紅斑の発症メカニズム	佐藤貴浩	7
3. 紅斑症の病理診断学	安齋眞一, 川名誠司	12
4. 多形滲出性紅斑の概念・分類・診断	今福信一	19
5. 多形滲出性紅斑の病態と感染性病原体の関与	今福信一	24
6. 薬剤による多形滲出性紅斑の最新知見	塩原哲夫	30
7. 多形滲出性紅斑の治療法	渡辺秀晃	39
8. 結節性紅斑の概念・病態・症状	永井弥生	44
9. 結節性紅斑の診断・鑑別診断・治療	永井弥生	48
10. Bazin 硬結性紅斑の概念・病態・診断・治療	谷口友則, 勝岡憲生	54
11. 持続性隆起性紅斑の概念・病態・診断・治療	藤本典宏	59
12. Sweet 病の概念・病態・診断・治療	川上民裕	63
13. Behçet 病の概念・疫学・病態	中村晃一郎	69
14. Behçet 病の粘膜・皮膚症状	金子史男	75
Column 【症例紹介】 血管型 Behçet 病	金子史男	80
15. Behçet 病の診断・鑑別診断・治療	金子史男	81
16. 関節リウマチに伴う紅斑の症状・診断・治療	山本俊幸	86
17. 成人 Still 病に伴う紅斑の症状・診断・治療	高山かおる	91
Column 【症例紹介】 非定型疹を伴った成人 Still 病	高山かおる	96
18. 環状紅斑の概念・分類	伊崎誠一	98
19. 遠心性環状紅斑の病態・診断・治療	伊崎誠一	101
20. 慢性遊走性紅斑の病態・診断・治療	橋本喜夫	105
21. 亜急性皮膚エリテマトーデスの環状紅斑の病態・診断・治療	古川福実	111
22. Sjögren 症候群の環状紅斑の病態・診断・治療	片山一朗	118
23. 悪性腫瘍に伴う環状紅斑の分類・診断・治療	末木博彦	124
24. 幼小児の環状紅斑の分類・病態・診断・治療	石黒直子	129
25. 中條-西村症候群の概念・病態	金澤伸雄	136
26. 中條-西村症候群の診断・鑑別診断・治療	金澤伸雄	142

27. 点状紅斑の概念・病態・診断・治療	岡 恵子	149
28. 手掌紅斑の概念・病態・診断・治療	沢田泰之	153
29. symmetrical lividities of the soles of the feet の 概念・病態・診断・治療	中野 創	158

Ⅱ 痒疹群

30. 痒疹の定義・分類	佐藤貴浩	166
31. 痒疹発症における好塩基球の役割	宇賀神つかさ, 横関博雄	167
32. 急性痒疹・亜急性痒疹の概念・病態・症状	佐藤貴浩	172
33. 急性痒疹・亜急性痒疹の診断・治療・生活指導	西澤 綾	174
34. 慢性痒疹の定義・分類・症状・病理・診断・鑑別診断	横関博雄	179
35. 慢性痒疹の病態と発症メカニズム	梶島健治	184
36. 慢性痒疹の痒みのメカニズム	高森建二	189
37. 慢性痒疹の臨床症状と必要な検査	塩原哲夫	198
38. 慢性痒疹の疫学と労働生産性	室田浩之	203
39. 「慢性痒疹診療ガイドライン」の治療アルゴリズムと生活指導	三橋善比古	208
40. 慢性痒疹の治療(1) 外用療法	三橋善比古	213
41. 慢性痒疹の治療(2) 全身療法	森田栄伸	216
42. 慢性痒疹の治療(3) 紫外線療法	龍野一樹, 戸倉新樹	220
43. 慢性痒疹の治療(4) 活性型ビタミン D ₃ 療法	片山一朗	225
44. 色素性痒疹の概念・病態・診断・治療	早川和人	231
45. 妊娠性痒疹と PUPPP の概念・病態・診断・治療	寺木祐一	236
46. 妊娠に特異的な皮膚病変: atopic eruption of pregnancy (AEP) —新たな疾患概念の位置づけ—	谷川瑛子	241
47. デルマドロームとしての痒疹	片桐一元	247
48. 金属アレルギーとしての痒疹	足立厚子	254

References	261
------------	-----

Index	287
-------	-----

20

慢性遊走性紅斑の病態・診断・治療

定義

- 慢性遊走性紅斑（erythema chronicum migrans : ECM）はマダニ媒介感染症の一つであるライム病の代表的皮膚症状であり，マダニ刺咬後，数日から1か月後に刺咬部を中心に出現する紅斑である．まずマダニ刺咬部を中心に丘疹状紅斑で始まり，急速に拡大し，環状あるいは均一性紅斑となり，径10 cm以上になる．典型的なものではring-shaped erythemaが多く，次いでhomogeneous erythemaも頻度が高い．
- 症状は未治療であれば，数日から数週間に及ぶ．自覚症状は強くないが，痒痒感，灼熱感を伴う．マダニ刺咬部は多くは硬結，時に壊死，痂皮を伴う．放置すると数週間に及ぶことから，慢性遊走性紅斑（ECM）と呼ばれていたが，最近ではライム病の皮疹として遊走性紅斑（erythema migrans : EM）と呼ばれることも多い．Weberは6か月以上持続して見られるもののみECMと呼ぶべきであると述べている（Weber, 1986¹⁾）．

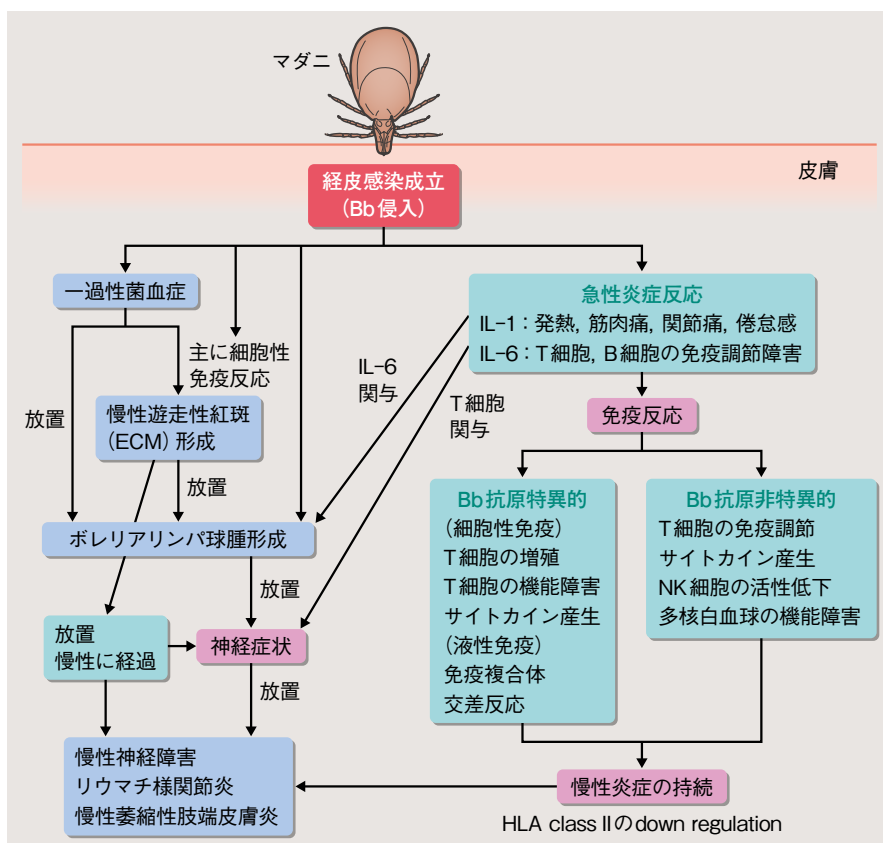
Box

ライム病

ライム病（ECM）は *Ixodes* 属のマダニにより媒介されるスピロヘータの一種 *Borrelia burgdorferi sensu lato*（広義の *B. burgdorferi* 〈Bb〉）の感染に起因し，地球規模に拡大している人畜共通感染症である．アメリカでは今でも年間10,000人を超え，北半球で年間10万人ほどのライム病患者が発生している．日本でも既に確実例は200例以上である．

日本の主な病原菌である *B. garinii* は欧米のものと遺伝子レベルで幾分差異があり，弱毒といわれているが，ヨーロッパで蔓延しているタイプ（神経症状をきたしやすい）に近い．また媒介者（ベクター）であるマダニは，現在のところ，すべてシュルツェマダニの雌成虫であり，このマダニの生息地が日本の好発地域である．シュルツェマダニは北海道では平地に，本州，九州では標高1,000 mを超える山岳地域に生息する．したがって，日本では北海道や長野などに多くみられる．

1 ライム病基本病態



病態および病態生理

- ライム病の基本病態は1のように、マダニが媒介するライム病ボレリアの経皮感染成立後、感染部位から一過性の菌血症を経て、全身に移行し、ライム病ボレリアが生着すると考えられる。
- その詳細なメカニズムは不明だが、ライム病ボレリアが各種組織細胞や、フィブロネクチン、デコリンなどの細胞外基質に接着して、宿主（ヒト）のプラスミノーゲンを活性化して、プラスミンを生成する。このようなプロテアーゼがECMの急速な拡大に関与するといわれている。発熱などの急性炎症にはIL-1, TNF- α , IL-6などのサイトカインが関与し、局所のIL-6の産生はボレリアリンパ球腫や慢性萎縮性肢端皮膚炎などの比較的後期の皮疹形成機序の一端を担うと推察される。
- ECMの皮疹形成機序もまだ不明なことが多い。ECM辺縁の真皮の炎症細胞はT細胞主体でCD4がわずかに優位であり、表皮内と表皮真皮接合部ではCD8が優位である。表皮内、真皮ともにLangerhans細胞は多数みられる。これに対しECM中心部に近づくにつれて、T細胞の比率が下がり、紅斑部のすぐ外側の非炎症部位では表皮内に多数の

2 ライム病の病期と症状

病期	臨床症状
I 期（限局性病変） マダニ刺咬後 数日～数週間	慢性遊走性紅斑（ECM）、インフルエンザ様症状、一過性関節痛、倦怠感、局所リンパ節腫脹、筋肉痛、頭痛など
II 期（播種性病変） マダニ刺咬後 数週間～数か月	二次性遊走性紅斑、ボレリアリンパ球腫、びまん性紅斑、膨疹、移動性関節痛、移動性筋肉痛、髄膜炎、脳神経炎、顔面神経麻痺、房室ブロック、心膜炎、心筋炎、結膜炎、肝炎、膀胱炎、強度の疲労、倦怠感
III 期（後期） マダニ刺咬後 数か月～数年	慢性萎縮性肢端皮膚炎（ACA）、モルフェア様皮疹、慢性関節炎、慢性脳脊髄炎、痙性不全麻痺、慢性多発性神経根炎、角膜炎、倦怠感

3 CDC のライム病診断基準

- A. 流行地での滞在、マダニ刺咬の確認がある場合
- 慢性遊走性紅斑（ECM）の存在
 - ECM がみられない場合：少なくとも 1 臓器以上の症状＋血清診断陽性
ただしマダニ刺咬が明確で、30 日以内に a) ECM があればそれだけで診断できる
b) のみでも診断できる
- B. 流行地での滞在、マダニ刺咬が未確認の場合
- 典型的な ECM 症状があり、少なくとも 2 臓器以上の症状がある
 - 典型的な ECM 症状があり、かつ血清診断が陽性である

Langerhans 細胞が認められる。このような T 細胞や Langerhans 細胞の存在により、ECM の初期病変形成には細胞性免疫の関与（Buchner ら、1987²⁾）が推察される。ECM（Mullegger ら、2007³⁾）には T 細胞活性化ケモカイン CXCL9 と CXCL10 の mRNA が高レベルに検出され、逆に B 細胞活性化ケモカイン CXCL13 が低レベルにしか検出されないことも前述のメカニズムを示唆する。蛍光抗体法（Mullegger ら、2007³⁾）でも、ECM では CD3 陽性 T 細胞と、CXCL9 が優位に検出される。

診断

- ECM を診断することは、ライム病の診断をすることにほかならない。**2**にライム病の病期とそれぞれの臨床症状（Steere, 1989⁴⁾）を示したが、ECM は I 期（限局性病変）にみられる重要な皮膚症状であるが、時に II 期（播種性病変）に二次性遊走性紅斑としてみられることもある。
- 診断のポイントは**3**に示した米国疾患管理予防センター（CDC）の診断基準（Ciesielski ら、1988⁵⁾）に尽きる。つまりマダニ刺咬後 1 か月以内に生じる ECM の症状を正確に診断することが重要である。ECM がみられないときは他の臨床症状が少なくとも 1 個あり、後述の血清診断でボレリア抗体陽性または病原体の検出が必要になる。ここでは ECM の診断について詳述する。

4 ECM の臨床像 (ring-shaped erythema)



5 ECM の臨床像 (homogeneous erythema)



- ECM の自験 113 例の検討 (橋本ら, 2006⁶⁾) では, 環状紅斑 (ring-shaped) が 72 例 (63.7 %), 均一性紅斑 (homogeneous) が 36 例 (31.9 %) であり, それぞれの臨床像を示す (4, 5). ECM の付随症状としては発熱, 全身倦怠, 頸部痛, 筋肉痛, マダニ刺咬部位の近傍の関節痛, リンパ節腫脹などがみられる. 日本では 5 % 以下に顔面神経麻痺などの神経症状もみられる.
- またライム病全体における ECM の頻度であるが, 欧米では当初 50~70 % といわれていたが, 患者教育とライム病診断の厳格化によって 90 % に達するといわれている. 自験例 (橋本ら, 2006⁶⁾) でも ECM はライム病にほぼ必発で認められた.
- 筆者らは血清診断を 65 例に施行し, 陽性率は 61.5 % であった. 検査方法の内訳は ELISA 65 例, IFA (immunofluorescence assay) 3 例, MCAT (microcapsule agglutination test) 4 例, ウェスタンブロット法 23 例 (重複検査症例多数) であるが, CDC では 2 段階法が推奨され, これが世界のスタンダードになっている. つまり第一段階で EIA (enzyme immunoassay) もしくは IFA を行い, 陽性であった場合に第二段階としてウェスタンブロット法で確認する方法である. 現在, 日本では保険収載されておらず, 国立感染症研究所への問い合わせを要する*1.

*1 国立感染症研究所
<http://www.nih.go.jp/niid/ja/diseases/ra/lyme.html>

病理所見

- ECM の病理組織は一般に非特異的で, 真皮上層の血管周囲性のリンパ球, 形質細胞主体の軽度の浸潤で, 好酸球も混じる (6). ECM 中心部の生検では細胞浸潤はより深く, 稠密である.
- またマダニ刺咬部位が含まれていれば, マダニの口下片残存や, 表皮の壊死, 真皮上層の出血 (赤血球漏出) がみられることもある.

Topics

新しいマダニ媒介感染症——重症熱性血小板減少症候群——

日本における主なマダニ媒介感染症はツツガムシ病、日本紅斑熱、ライム病の3つに限定されていたが、2013年に厚生労働省により新たに4つ目の重症熱性血小板減少症候群（severe fever with thrombocytopenia syndrome：SFTS）が報告された。この感染症は2009年に初めて中国で発見・報告されたウイルス感染症（Yuら、2011⁷⁾）で、日本では2013年3月までに7人の死亡患者が報告された。

このウイルスはフレボウイルス科に属する新規ウイルスで、SFTSウイルスと命名された。突然

の発熱、嘔吐、下痢、下血、血小板減少が生じ、現在のところ抗ウイルス薬、ワクチンは存在しないので、対症療法に限られる。致死率は10%を超え、重篤な感染症である。日本の媒介者は近畿から九州など西日本に多く生息するフタトゲチマダニと推測されるが、詳細は明らかでない。ヒトからヒトへの感染が考えにくく、急激な感染拡大はないと推察されるが、今まで以上に野外活動におけるマダニ刺咬症の予防が重要になっている。

なお、SFTSは四類感染症の一つとして、2013年3月4日に届出義務が生じている。

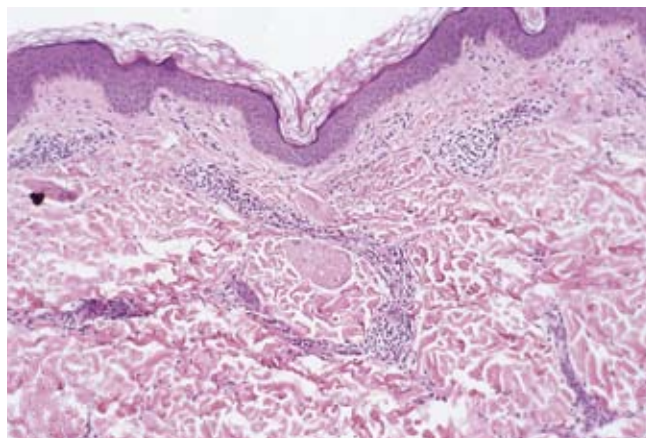
Advice

マダニ媒介感染症の予防

ライム病をはじめマダニ媒介感染症を予防するためには何といてもマダニ刺咬症の予防が重要である。流行地で野外活動するときは布目が細かく、表面の滑らかな、明るい色の衣類を身に付け、裾は長靴やハイソックスの中に入れてマダニの衣服内への侵入を予防すべきである。帰宅後、入浴時に衣服、体への付着を観察することも重要である。24時間以内であればマダニ虫体は除去しやすいし、ライム病の感染成立の可能性も低い。筆

者は過去にマダニ刺咬症700例を集積し（橋本ら、2002⁸⁾）、そのうち33例のマダニが有毒（ボレリア菌培養陽性）であったが、皮膚ごとの切除と、予防的抗生物質投与5～7日間で33例すべてがライム病を発症しなかった。2011年からのSFTS（重症熱性血小板減少症候群）の出現もあり、マダニ刺咬症といえども適切な皮膚科的処置が今まで以上に必要になる。

6 ECM 辺縁部の病理組織像



7 ECM の治療例

A：治療前。矢印部位が刺咬部位で硬結，紅斑がある。

B：抗生物質治療2週間後。ECMの消褪とともに矢印部位の硬結，紅斑が消褪している。



治療

- ドキシサイクリン，テトラサイクリン，アモキシシリンの2週間の内服，より進行期（顔面神経麻痺合併など）にはセフトリアキソンの静注2週間が基本である。
- 処方例
 - ① ドキシサイクリン（ビブラマイシン®）200 mg 分2 14日間.
 - ② アモキシシリン（サワシリン®）1,500 mg 分3 14日間.
 - ③ セフトリアキソン（ロセフィン®）1日2 g 1日1回点滴 14～21日間.
- ECMの皮疹は通常治療で早期に消褪するが，マダニ刺咬部位の硬結，紅斑が残存することが多いため注意を要する（7）。完全に消褪するまで抗生物質を使用するのが望ましい。（橋本喜夫）

▶ 文献は巻末に収載