

E. 今後の予定

「2001年度膿疱性乾癬治療ガイドライン」を完成させ、以下の予定で本ガイドラインの情報活動を行い、実際臨床の場で用いることにより生じる問題点を明確化し、必要あれば改訂を行う。

1. 2002年度

1) 情宣活動

- ① 第101回日本皮膚科学会総会で、本ガイドラインについて報告し、配布を行う。
- ② 20th world congress of Dermatology (Paris) で本ガイドラインについて報告する。
- ③ Arch Dermatological Reserch に本ガイドラインを掲載する。

2) 臨床の現場での検討

実際臨床で本ガイドラインに基づいた治療を実践し、問題点を明確化する。また、それに基づいて変更もしくは、改訂を行う。

2001年度

汎発症膿疱性乾癬治療ガイドライン

「膿疱性乾癬治療ガイドライン作成委員会」

作成 厚生省特定疾患 皮膚・結合組織疾患研究 稀少難治性皮膚疾患に関する研究班

田上 八 朗（東北大学大学院医学系研究科内科病態学講座皮膚科学分野、教授）

照井 正（東北大学大学院医学系研究科内科病態学講座皮膚科学分野、助教授）

清水 宏（北海道大学大学院医学研究科感覚器病学講座皮膚粘膜病学分野、教授）

川嶋 利 瑞（札幌鉄道病院皮膚科、部長）

小川 秀 興（順天堂大学学長）

池田 志 孝（順天堂大学医学部皮膚科学教室、講師）

小澤 明（東海大学医学部医学科感覚学系皮膚科部門、教授）

梅澤 慶 紀（東海大学医学部医学科感覚学系皮膚科部門、助手）

手塚 正（近畿大学医学部皮膚科学教室、教授：日本乾癬学会 理事長）

川田 暁（近畿大学医学部皮膚科学教室、助教授：日本乾癬学会 事務局長）

原田 昭太郎（NTT 東日本関東病院、副院長：日本皮膚科学会 理事長）

五十嵐 敦 之（NTT 東日本関東病院皮膚科：日本乾癬学会 患者登録担当）

I. 治療ガイドラインの基本概念と目的	61
II. 膿疱性乾癬の概要	61
III. 診断基準	62
IV. 重症度の評価法	63
V. 治療の基礎知識	64
1. わが国における治療	64
2. 治療方法	65
VI. 治療ガイドライン	70
1. 治療の基本	70
2. 全身管理	70
3. 薬物療法	70
4. 予防／日常生活指導	71
VII. 引用文献	72
VIII. 参考資料	73
1. 膿疱性乾癬臨床調査個人票	73
2. PASI スコア	73
IX. 参考文献	75
X. ガイドライン作成協力者	81

※本ガイドラインは、2001年度膿疱性乾癬ガイドライン（案）（2001年7月5日作成）を基準に修正、追加し作成しました。

I. 治療ガイドラインの基本概念と目的

1. 基本概念

- 皮膚科専門医を対象とした治療ガイドラインとする。
- 診断基準は明記する。
- 主な治療法はすべて網羅する。
- 重症度別の治療ガイドラインを作成する。
- 日常生活指導も具体的に列記する。
- このガイドラインの検討、修正、追加などについては、研究班班員に留まらず、広く皮膚科専門医の意見を取り入れ、随時改訂を図る。

(2000年度第1回班会議より)

2. 治療目標

根治療法が確立されていない現状においては、その治療により、患者のQOLの向上をはかり、いわゆる社会生活がほぼ支障なく送れることを目標とする。

3. ガイドライン作成の目的

本症例の発症頻度は低く、同一施設内での治療の検討は難しい。本研究ではこれまでの全国的な調査を通して診断基準を作り、治療現状について調査し報告してきた。これらの資料をもとに治療ガイドラインを作成するのが目的である。

II. 膿疱性乾癬の概要

1. 定義

膿疱性乾癬は、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¹⁾。

2. 疫学

極めて稀な疾患とされているが、全国調査の結果から本邦の膿疱性乾癬推定患者数は約1,000例であり、16.5例/年の推定発症者数がある。性差はあまりなく、年齢も男の60~65歳がやや高いほかは著明な特徴は認めない²⁾。

3. 病因

現在のところ不明。遺伝素因(HLAが関与)を基盤に、何らかの誘因(感染症—とくに上気道感染、薬剤—とくに副腎皮質ホルモン薬など、妊娠、低カルシウム血症など)により発症すると考えられている。本症のHLAの検討から、尋常性乾癬先行の有無により遺伝的素因の違いが報告されている³⁾。

4. 病態

乾癬の病態(不全角化と角質増殖、Munro小膿瘍、表皮突起の延長、毛細血管の拡張・蛇行、真皮血管周囲性炎症性細胞浸潤など)を基盤とし、Kogoj海綿状膿疱を認め、全体として浮腫

と細胞浸潤が強くなった状態。

5. 臨床症状

①急性期症状：前駆症状なしに、あるいは上気道感染症などが先行後に（ときに乾癬皮疹が先行して）、灼熱感とともに紅斑が生じる。多くは悪寒・戦慄を伴って急激に発熱し、全身皮膚の潮紅とともに無菌性膿疱が全身に多発する。膿疱は融合して膿海を形成する。爪は爪甲肥厚、爪甲下膿疱（剥離）を認める。約30%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、稀に肺水腫、腎不全を併発し死亡する⁴⁾。

②慢性期症状：尋常性乾癬の病像、手足の再発性膿疱の病像、非特異的紅斑・丘疹局面を示すものなど多様な症状を呈する。

6. 厚生労働省難病申請

厚生労働省により指定された「膿疱性乾癬臨床調査個人票」〔各市、区役所などで配布〕（参考資料 p.15）に、必要事項を記載し、各市、区役所に提出する。

Ⅲ. 診断基準¹⁾

通常は全身症状と全身の潮紅皮膚上に多発する無菌性膿疱を確認する。その他の臨床症状を参考にし、病理組織学的に Kogoj 海綿状膿疱証明と臨床検査所見の中、経過中に表1の4)の①、②、③は最低満たす。

表1 膿疱性乾癬の診断基準

-
- 1) 発熱・全身倦怠感の全身症状を伴う。
 - 2) 全身または広範囲の潮紅皮膚面の孤立性、無菌性膿疱が多発する。
 - 3) 病理組織学的に Kogoj の海綿状膿疱を証明する。
 - 4) 経過中に下記の臨床検査所見のいくつかを満たす。
 - ①白血球増多、核左方移動
 - ②血沈の亢進、CRP 陽性、ASLO の高値
 - ③IgG または IgA の上昇
 - ④低蛋白血症、低カルシウム血症など
 - 5) 以上の臨床的、組織学的所見を繰り返し生じること。
-

- (1) 尋常性乾癬が明らかに先行し、副腎皮質ホルモン薬などの治療により膿疱化した症例は原則として汎発性膿疱性乾癬から除くが、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) 教科書で circinate annulare form と分類されている型は、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のみ含む。
 - (3) 一定の期間慎重な観察により角層下膿疱症と確診された症例は含まない。
 - (4) 汎発性膿疱性乾癬に包括し得る疾患：①疱疹状膿疱疹；妊娠、ホルモンなどの異常に伴う膿疱性乾癬と理解。②稽留性肢端性皮膚炎の汎発化；厳密な意味での本症は稀で、かつ予後も不良なので診断は慎重に行う。③小児の膿疱性乾癬；汎発性膿疱性乾癬に含む。
- (※平成11年度 厚生省特定疾患 皮膚・結合組織疾患調査研究班稀少難治性皮膚疾患分科会報告書をもとに作成)

IV. 重症度の評価方法

重症度の評価については、未だ確立した方法はない。しかし、本研究班において、1つの試案として下記の方法が提示されている（大河原 章、川嶋利瑞⁷⁾ほか）。

- 1) 皮膚症状の評価（表2）により、合計点を算出する。
- 2) 重症度分類より、皮膚症状、発熱、赤沈、白血球数、血清 Alb、血清 Ca のスコア算定（表3）、その合計を算出する。
- 3) その合計をスコアにより重症度評価（表4）により軽症、中等症、重症に分類する。

表2 皮膚症状の評価：紅斑、膿疱の程度と粘膜疹、膿海の有無

	ほぼ全身におよぶ	体表面積の50%前後	一部の皮膚	なし
紅斑	3	2	1	0
膿疱	3	2	1	0

	あり	なし
膿海	1	0
粘膜疹	1	0

表3 重症度分類

スコア	2	1	0
皮膚症状	6～8	3～5	0～2
発熱	39℃以上	38℃以上 39℃未満	38℃未満
赤沈	60mm 以上	30～59mm	30mm 未満
白血球数	15000 以上	10000～14999	10000 未満
血清 Alb		3.4g/dl 以下	3.5g/dl 以上
血清 Ca		8.2g/dl 以下	8.3g/dl 以上

表4 重症度の評価

スコア合計	重症度の評価
0～2	軽症
3～6	中等度
7～10	重症

- 3) 乾癬においては、その臨床症状の評価法としていくつかの方法が提唱されているが、近年は、PASI (psoriasis ared and severity index) スコアが広く用いられている（参考資料、P.16）。

V. 治療の基礎知識

1. わが国における治療

本研究班における全国疫学調査によるケースカードは358例が集積された⁷⁾。それらの解析によるわが国における汎発性膿疱性乾癬の治療の概要を示す。

1) 臨床的有効性

著効、有効、やや有効、無効の4段階で各治療方の有効性を解析した結果⁵⁾、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%）であった⁵⁾。

2) 膿疱性乾癬の治療における各治療の特性

各治療における年齢、先行病変の有無、初発・再発、臨床症状、治療期間、総治療量などの解析により、それぞれの効果、予後、副作用などを検討した結果を表5にまとめた⁵⁾。

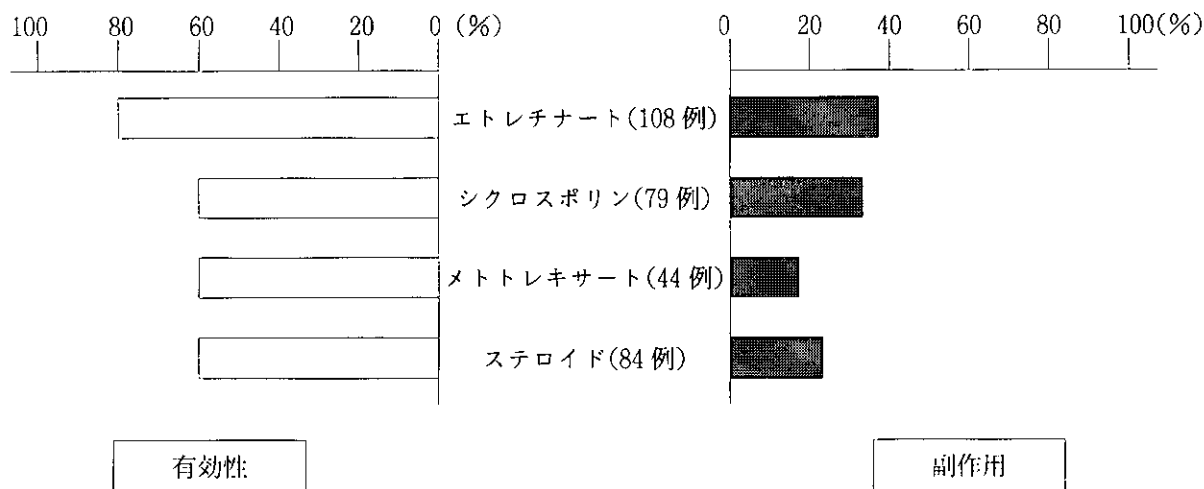


図1 膿疱性乾癬に対するわが国の治療における有効性と副作用（文献5より引用、作図）

表5 膿疱性乾癬に対するわが国の治療の特性⁶⁾

		Retinoid	PUVA	CYA	MTX	Steroid	扁摘
効果	治療年齢	◎		○		○	
	先行病変	○		○	◎	◎	
	初発	○	○		◎	◎	
	再発	○	○	◎			
予後	発熱					○	
	関節症状			○		○	
	検査異常					○	
副作用	治療期間	◎5年?		○			
	総治療量	○50g?		◎100g?			

◎：統計的に相関あり
○：傾向あり
治療年齢：高いほど臨床効果
先行病変：尋常性乾癬の先がな
いほど効果的
予後：いずれの治療法でも差異
はないが、ステロイド単
独より併用療法が良好

CYA（シクロスポリン）

MTX（メトトレキサート）

2. 治療方法

1) 内服療法

(1) エトレチナート

① 作用機序

レチノイドは天然型および合成ビタミンA、およびその誘導体で活性を有するものをいう。本邦ではエトレチナート（チガソン[®]）が用いられている。乾癬に対するレチノイドの作用は不明であるが、最終的に表皮細胞の角化・増殖を正常化することによると考えられている。

② 治療方法

チガソン[®]は乾癬に対し通常0.5~1.0mg/kg/日で漸減、維持量0.2~0.5mg/kg/日。または、初期量0.2~0.5mg/kg/日で漸増。重症度判定スコアにより用量を設定する。膿疱性乾癬に対するエトレチナート療法のガイドラインが提唱されている⁷⁾。

表6 重症度評価によるチガソンの用量⁷⁾

重症度	重症度スコア	初期量
軽症	0~2	20mg/日以下
中等症	3~6	20~40mg/日
重症	7~10	50mg/日以上

③ 副作用

治療開始2週間頃より、ビタミンA過剰症状である皮膚の剥奪、粘膜乾燥が認められる。すなわち、用量依存的に口唇炎、落屑、皮膚菲薄化、肝障害などが生じる。また長期内服患者では骨・関節症状が、小児では骨成長に影響を及ぼすことがあるので長期間の治療は注意が必要。

催奇形性があるため、男性では6ヶ月、女性では2年の避妊が必要で、処方の際に同意書が必要。

(2) シクロスポリン

① 作用機序

シクロスポリン（ネオーラル[®]またはサンディミュン[®]）は、主にT細胞に働き主としてIL-2などのサイトカインの産生を抑制することにより作用する。

② 治療方法

初期量3.0~5.0mg/kg/日（分2）で開始する。症状の改善に合わせて0.5~1.0mg/kg/日の漸減を行う⁸⁾。尋常性乾癬に対するシクロスポリン療法のガイドラインについては、わが国でも検討され、提唱されている⁸⁾。

表7 重症度評価によるシクロスポリンの用量（案）

重症度	重症度スコア	初期量
軽症	0~2	3.0mg/kg/日
中等症	3~6	3.5~4.5mg/kg/日
重症	7~10	50mg/kg/日/日

※ネオオーラル[®]は、既存のサンディミュン[®]にみられた吸収の不安定を改善し、マイクロエマルジョン化した新しい剤型である⁹⁾ (2000年発売)。したがって、その血中濃度のモニタリングなどを考えれば、今後はネオオーラル[®]を用いていくべきだと思われる。

③ 副作用

一過性の血圧上昇が7.4%、腎機能障害が4.0%に認められる。また、その出現時期は、血圧上昇は治療開始2～8週後、腎障害は2～4週後に生じる頻度が高い⁹⁾。しかし、3ヶ月以上たってからそれらの副作用が生じる症例も少なくないため、治療ガイドラインに準じた⁸⁾。定期的な血圧測定、臨床検査などが必要である。これらの副作用が出現した場合は、0.5～1.0mg/kg/日を目安に速やかに減量もしくは中止する必要がある。

(3) メトトレキサート (MTX)

① 作用機序

メトトレキサートは細胞の分化・増殖を抑制し、免疫系に対してはT・Bリンパ球の抑制効果の他に、マクロファージ・好中球の抑制作用があると言われている。

② 治療方法

乾癬表皮の細胞周期は37.5時間であるという報告に基づき¹⁰⁾、その表皮細胞動態（基底細胞分裂抑制）に合わせた治療が広く行われている。すなわち、メトトレキサートを、2.0～5.0mgを12時間毎に3回（合計6.0～15.0mg）、週1回内服する。しかし、乾癬表皮細胞動態については、その後、約100時間と報告され¹¹⁾、それによればその用量の増加も必要とされたが、従来の方で効果のあること、増量による副作用発現頻度の上昇などから、現在でも、12時間毎、3回、週1回の内服が標準的治療法として行われている。乾癬に対するメトトレキサート療法のガイドラインが提唱されている¹²⁾。

表8 重症度評価によるメトトレキサートの用量（案）

重症度	重症度スコア	初期量
軽症	0～2	6.0mg/週
中等症	3～6	7.5mg/週
重症	7～10	15.0mg/週

③ 副作用

骨髄抑制、肝障害、間質性肺炎、口内炎、消化器症状が挙げられる。また、生活指導として禁酒が必要である。特に、肝障害については、ガイドラインでは年1回の肝生検の必要性が強調されている。

(4) ステロイド

① 作用機序

優れたかつ即効性のある抗炎症作用、免疫抑制作用を有することは承知の事実であり、本症の治療でもとくに急性期において用いられる。

② 治療方法

全身症状を伴う重症例にプレドニゾロン30～60mg/日を用いる。症状軽快後は他治療に切り

かえる。また、エトレチナート、シクロスポリン、メトトレキサート治療時の急性増悪例にプレドニゾロン 30～60mg/日を併用する。症状の軽快とともに速やかに漸減中止する。

③ 副作用

長期治療後に伴う一般的な副作用や膿疱化の問題より慎重に用いるべきと考えられ、急性期の症状軽減を計る一時的治療に限るべきであろう。

表9 重症度評価によるプレドニゾロン用量（案）

重症度	重症度スコア	初期量
軽症	0～2	—
中等症	3～6	—
重症	7～10	30～60mg/日

2) 外用療法

汎発性膿疱性乾癬の治療に補助的に用いられる。

(1) ステロイド外用薬

強い薬理作用を持つステロイド外用薬の連用により、尋常性乾癬の皮疹が膿疱化することはよく知られており、その選択、治療期間などには十分な注意を払う必要がある。尋常性乾癬に対するステロイド外用療法ガイドラインが提唱されている¹³⁾。

表10 乾癬に対するステロイド外用療法のガイドライン¹³⁾

- 定期的に臨床経過を観察
- 皮膚科専門医の指導なしでの連用はしない
- 中等度クラスで 100g/月以下の外用
- 最強、強力クラスは、皮膚科専門医の監視下で
- 1年毎に治療の見直しを

(2) その他外用剤

○活性型ビタミンD₃外用薬

① 作用機序

活性型ビタミンD₃の作用としては、表皮細胞増殖抑制、分化誘導作用、リンパ球、単球、マクロファージ系細胞の作用すると考えられる。現在、臨床使用されている薬剤は3種類、ボンアルファ[®]軟膏、クリーム、ローション（タカルシトール（2ug/g））、ドボネックス[®]軟膏（カルシポトリオール（50ug/g））、オキサロール[®]軟膏（マキサカルシトール（25ug/g））である。使用法は尋常性乾癬の治療に準じて行われるべきと考える。

② 治療方法

表 11 活性型ビタミンD₃外用療法 (案)

外用部位	外用薬
顔面・頭部:	タカルシトール (2 μg/g) 外用
体幹・四肢:	カルシポトリオール (50 μg/g) 外用 マキサカルシトール (25 μg/g) 外用

③ 副作用

副作用として局所の刺激感があり、顔面ではタカルシトール (2 μg/g) では、約 2%、カルシポトリオール (50 μg/g) では 4-20%認めるとされる。したがって、顔面には、タカルシトール (2 μg/g) 外用が望ましい。

カルシポトリオール (ドボネックス^{LR}) の大量使用 (100g/週以上) では、高カルシウム血症などを生じる可能性があり、使用量は 90g/週以下とする。

○抗生剤など

膿疱性乾癬の外用治療にステロイド外用薬、活性型ビタミンD₃外用薬以外に病変部保護や感染予防のために下記薬剤が用いられる。

表 12 膿疱性乾癬治療に用いられる外用薬

目的	使用薬剤
病変部保護	アズノール軟膏 [®] 、亜鉛華単軟膏など
感染予防	抗生剤外用薬

3) 光線療法

(1) 光化学療法 (PUVA)

急性期を脱し、もとの尋常性乾癬の状態、あるいは非特異的紅斑・丘疹の状態に復した場合、尋常性乾癬の治療に準じて行われる。

① 作用機序

表皮細胞の DNA 合成抑制による増殖の抑制、抗原提示細胞数の減少と抗原提示能低下、局所に浸潤している Tリンパ球のサイトカインの産生抑制、肥満細胞からのヒスタミンなどの化学伝達物質の遊離抑制などが知られている。

② 治療方法

光増感物質 (psoralen) の内服または外用後に、長波長紫外線 (UVA) を照射する。膿疱性乾癬では病変が広範囲なことから内服 PUVA 療法が主に行われる。ソラレン 40mg/回内服 2 時間後、最小光毒量 (MPD) の 1/2~2/3 の UVA 照射、2~3 回/週行う。ソラレン内服後 24 時間以内は、保護眼鏡の着用が必要。わが国でも、尋常性乾癬に対する PUVA 療法のガイドラインが提唱されている¹⁴⁾。

表 13 重症度評価による PUVA 療法 (案)

重症度	重症度スコア	PUVA 療法
軽 症	0～2	適応
中等症	3～6	考慮
重 症	7～10	考慮

③ 副作用

急性の副作用には、サンバーン様紅斑と水疱形成などが挙げられる。また、長期治療による副作用として、色素斑（病変部の色素沈着、爪甲色素沈着、PUVA 黒子）、皮膚老化（皮膚のしわ、乾燥など）、角化性病変、腫瘍（日光角化症、ボーエン病、基底細胞癌、有棘細胞癌、悪性黒色腫など）、結膜炎、角膜炎、白内障などを生じる場合がある。

4) その他

(1) 扁桃摘出

上気道感染と誘発、再燃が関連する症例や小児例では有効なこともある。

(2) その他

対症的に、抗生物質、非ステロイド系消炎鎮痛薬、止痒薬を用いる。

5) 小児の汎発性膿疱性乾癬

小児の膿疱性乾癬の治療では、エトレチナートは約半数に用いられ、最も優れた効果を表すとされている。次いでシクロスポリン内服、PUVA 療法の順で有効とされる¹⁵⁾。小児に対するエトレチナート治療は、骨成長に影響を及ぼすことがあるので長期間の投与は注意が必要である。

6) 妊婦の汎発性膿疱性乾癬[疱疹状膿疱疹 (inpetigo herpetiformis)]

症状が軽度の場合は、ステロイド外用を第一選択とする。これらの治療で無効な症例に対しては、活性型ビタミンD₃外用、外用 PUVA 療法を行う。また、重症例あるいは胎児への影響が考えられる症例に対しては、プレドニゾロン 30mg/日内服、シクロスポリン 3.0mg/kg/日の内服などを考慮する。妊婦に対する活性型ビタミンD₃外用、シクロスポリン内服の安全性は確立されていないため、全身療法を行う際は催奇形性の問題などを十分配慮したうえで使用する必要がある。これらの治療に抵抗性な重症例に対しては妊娠中絶も考慮する。

VI. 治療ガイドライン

1. 治療の基本

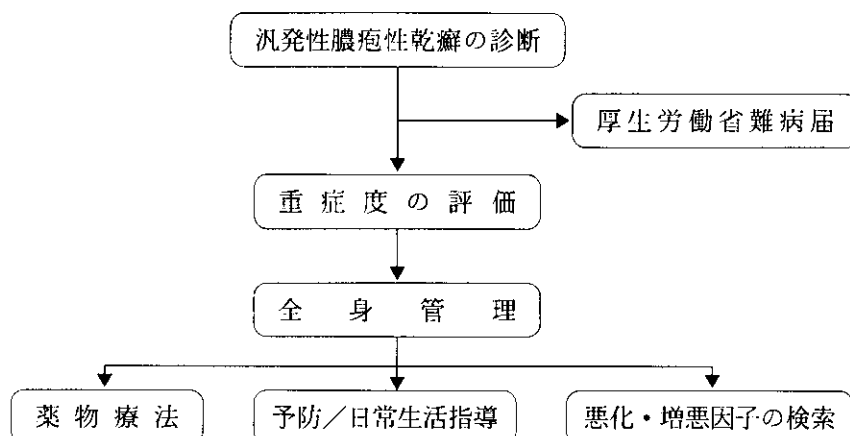


図2 汎発性膿疱性乾癬の治療の基本

2. 全身管理

膿疱性乾癬は、まれに致死的となる経過をとる。その原因として低蛋白血症、低アルブミン血症、低カルシウム血症などが挙げられる⁴⁾。致死的経過をたどる症例ではこれらの体液バランスの以上に引き続きDICとなり致死的な経過をとる。膿疱性乾癬の重症例の急勢期には、全身管理が必要とされる(表14)。

表14 重症症例における治療ポイント⁴⁾

1) 病歴・身体所見の把握
① 全身所見、合併症、検査所見異常の正確な把握
② 薬剤歴の把握と、適切な継続・中止の判断
2) 補助療法
① ことに老人では体液バランスに配慮
② 低蛋白血症の補正を積極的に行う

3. 薬物療法

1) 治療の選択

以下の要因を個々の症例毎に検討し、その治療方法を選択すべきである。

表15 治療の選択要因

患者要因	症状要因	治療要因
I) 治療効果への期待	I) 治療効果への期待	I) 臨床的有用性
II) 直接条件	II) 全身症状の有無	II) 副作用
III) 年齢	III) 部位	III) 治療効果の特性
IV) 生活環境	IV) 再発頻度	IV) 治療による生活制限
V) 性格	V) 悪性疾患、合併症	V) 簡便さ
VI) 経済的要因	VI) その他	VI) 併用・維持療法
VII) その他		VII) その他

2) 治療の評価

治療については、つねにその評価を重症度のスコアに従い経時的に検討する。その評価により、他治療への変更、併用療法などの治療方法の変更を逸することなく行うことが重要である。

乾癬では、その治療による臨床効果に対する評価法としていくつかの方法が提唱されており、PASI スコアと積算した評価を行う E-PAP 法は有用である¹⁶⁾。

なお、その予後は「治癒」、「膿疱減少」、「乾癬皮疹のみ」、「不変」、「悪化」、「死亡」に分類する。

3) 治療基本プラン

(1) 重症度に合わせ、エトレチナート、シクロスポリン、メトトレキサートなど開始する。

(2) (1)の治療が無効な場合

① プレドニンなどの他薬剤を併用する。

例) エトレチナート→エトレチナート+プレドニン

エトレチナート→エトレチナート+メトトレキサート

シクロスポリン→シクロスポリン+プレドニン

② エトレチナートでは PUVA 療法 (Re-PUVA 療法) を併用する。

※PUVA 療法とシクロスポリン、メトトレキサートの併用は相対禁忌¹⁴⁾

③ 他の治療に切りかえる。

例) シクロスポリン→エトレチナート、メトトレキサート

エトレチナート→シクロスポリン、メトトレキサート

(3) 症状が軽快した場合

治療により膿疱性乾癬が安定した時点で、原則として尋常性乾癬の治療に準じた治療法に変更し、最終的には、外用療法主体とした治療にしよう努力する。

(4) 乾癬の増悪因子の検索・生活指導

気候因子、精神的ストレス、外傷、感染症、薬剤、ステロイド、妊娠、紫外線暴露などには注意を要する。

4. 予防/日常生活指導

1) 膿疱性乾癬の発症に関する因子

① 膿疱性乾癬発症のリスクを高くする要因¹⁷⁾

○睡眠時間が短く、朝食をとらず、喫煙習慣がある症例の頻度が高い。

○塩分、牛肉、フライ、バターなどの摂取頻度が高い。

○蕁麻疹の既往のある場合が多い。

② 膿疱性乾癬発症のリスクを低くする因子要因¹⁷⁾

○飲酒、野菜炒め、干魚、ニンジン、みかんなどの摂取頻度が高い。

VII. 引用文献

- 1) 大河原 章：厚生省特定疾患稀少難治性皮膚疾患調査研究班昭和63年度報告書、厚生省、東京、1989、P. 9
- 2) 稲葉 裕：膿疱性乾癬・難病の記述疫学—既存資料による比較を中心に—（稲葉 裕、大野良之編）、厚生省特定疾患調査研究事業 特定疾患に関する疫学研究班、1997、P.206-208.
- 3) Ohkawara A et al: Generalized pustular psoriasis in Japan; Two distinct groups formed by differences in symptoms and genetic background, *Acta Derm Venerol* 76: 68-71. 1996.
- 4) 大河原 章、他：致死的汎発性膿疱性乾癬 —死亡原因・治療ポイントの考察—、厚生省特定疾患 稀少難治性皮膚疾患調査研究班、厚生省、東京、平成6年研究報告書 1995. P.123-128.
- 5) 大河原 章、他：膿疱性乾癬全国調査の結果、—病型・病態の検討—：厚生省特定疾患稀少難治性皮膚疾患調査研究班平成7年度研究報告書、厚生省、東京、1996、P.157-162.
- 6) Ozawa A, et al: Treatments of Generalized Pustular Psoriasis: A Multicenter Study in Japan, *J Dermatol*, 26: 141, 1999.
- 7) 大河原 章、他：膿疱性乾癬重症度分類診断基準作成の試み：厚生省特定疾患稀少難治性皮膚疾患調査研究班平成9年度研究報告書、厚生省、東京、1998、P.44-45.
- 8) 中川秀巳：シクロスポリン乾癬治療の本邦におけるガイドライン：石橋康正、大城戸宗男、原田昭太郎編：乾癬とシクロスポリン、国際医学出版、東京、1994、P.121-126.
- 9) ネオーラル総合製品情報概要：ネフローゼ症候群、乾癬、ベーチェット病、再生不良性貧血、ノバルティスファーマ、東京、2000.
- 10) Einstein GD & Frost P: Abnormal cell proliferation in psoriasis, *J Invest Derm* 50: 254-259, 1968
- 11) Gelfant S: Psoriasis versus Cancer: Adaptive versus iatrogenic Human Cell Proliferative Diseases, *Int Rev Cytology* 81: 145-162, 1983.
- 12) 大河原 章：Methotrexateと乾癬の治療、*皮膚臨床* 20 ; 789-794, 1978.
- 13) Williams REA: Guidelines for management of patients with psoriasis, *Br Med J*, 303: 829-835, 1991.
- 14) 吉川邦彦、他：感染のPUVA療法ガイドライン、*日皮会誌* 110 : 807-814、2000.
- 15) 古川福実、他：小児難治性稀少皮膚疾患における免疫抑制療法の実際、*日小皮会誌* 19 : 153-158、2000.
- 16) 小澤 明、他：乾癬の臨床経過における予後の評価法の検討—E-PAP (evaluation for prognosis with averaged PASI) 法—：厚生省特定疾患稀少難治性皮膚疾患調査研究班平成6年度研究報告書、厚生省、東京、1995、P.129-131.
- 17) 黒澤美智子、他：Pooled controlを用いた膿疱性乾癬の症例対照研究、*日本皮膚科学会誌* 109: 1461-1469, 1999.

Ⅷ. 参考資料

1. 膿疱性乾癬臨床調査個人票
2. PASI スコア

1. 膿疱性乾癬臨床調査個人票

2. PASI スコア

Psoriasis Area and Severity Index (PASI)

1. 皮膚所見の点数方法

点 数	0	1	2	3	4	5	6
紅 斑 浸 潤 落 屑	な し	軽 度	中 等 度	高 度	極 め て 高 度	…	…
病巣範囲 (%)	0	<10	10<30	30<50	50<70	70<90	90<100

2. PASI の計算方法

$$\text{PASI} = 0.1 (\text{Eh} + \text{Ih} + \text{Dh}) \times \text{Ah} + 0.3 (\text{Et} + \text{It} + \text{Dt}) \times \text{At} \\ + 0.2 (\text{Eu} + \text{Iu} + \text{Du}) \times \text{Au} + 0.4 (\text{El} + \text{Il} + \text{Dl}) \times \text{Al}$$

Eh: 頭部における 紅斑の重症度スコア

Ih: " 浸潤の "

Dh: " 落屑の "

Ah: " 病巣部位の範囲に対するスコア

Et: 体幹部における 紅斑の重症度スコア

It: " 浸潤の "

Dt: " 落屑の "

At: " 病巣部位の範囲に対するスコア

Eu: 上肢における 紅斑の重症度スコア

Iu: " 浸潤の "

Du: " 落屑の "

Au: " 病巣部位の範囲に対するスコア

El: 下肢における 紅斑の重症度スコア

Il: " 浸潤の "

Dl: " 落屑の "

Al: " 病巣部位の範囲に対するスコア

計算例

頭 部: 中等度の紅斑、高度の浸潤、中等度の落屑、病巣範囲 (40%)

体幹部: 高度の紅斑、高度の浸潤、高度の落屑、病巣範囲 (35%)

上 肢: 極めて高度の紅斑、極めて高度の浸潤、極めて高度の落屑、病巣範囲 (35%)

下 肢: 高度の紅斑、中等度の浸潤、中等度の落屑、病巣範囲 (80%) の場合

	紅 斑	浸 潤	落 屑	病巣範囲
頭 部	2	3	2	3
体 幹 部	3	3	3	3
上 肢	4	4	4	4
下 肢	3	2	2	5

$$\text{PASI} = 0.1 \times (2 + 3 + 2) \times 3 + 0.3 \times (3 + 3 + 3) \times 3 + 0.2 \times (4 + 4 + 4) \times 5 + 0.4 \times (3 + 2 + 2) \times 5 = 36.2$$

IX. 参考文献

<諸外国における治療>

- 1) Zelickson BD, Muller SA: Generalized pustular psoriasis. A review of 63 cases, Arch Dermatol 127: 1339-1345, 1991.
- 2) Zelickson BD, Mullaer SA: Generalized pustular psoriasis in childhood. Report of thirteen cases, JAAD 24: 186-194, 1991.
- 3) Tay YK, Tham SN: The profile and outcome of pustular psoriasis in Singapore; a report of 28 cases. Int J Dermatol 36: 266-271., 1997
- 4) Farber Em, nall L: Pustular psoriasis, Cutis 51; 29-32, 1993.
- 5) Kumar B, Dhar S, Hands s Kaur l: Methotrexate in childhood psoriasis, Pediatr Dermatol, 11; 271-273, 1994.
- 6) Kalla G, Goyal AM: Juvenile generalized pustular psoriasis, pediatr Dermatol, 13: 45-46, 1996

<乾癬の総論>

- 1) Farber EM, Nall ML, Watson W: Natural history of psoriasis in 61 twin pairs. Arch Dermatol 1974; 109: 207-211.
- 2) Krueger GG, Bergstresser PR, Lowe NJ, Voorhees JJ, Weinstein GD: Psoriasis. J Am Acad Dermatol 1984; 11: 937-947.
- 3) Terui T, et al: Role of neutrophils in induction of acute inflammation in T-cell-mediated immune dermatosis, psoriasis: A neutrophils-associated inflammation-boosting loop. Exp Dermatol 9: 1-10, 2000.

<疫学、総論>

- 1) Ohkawara A, Yasuda H, Kobayashi H, Inaba Y, Hashimoto I, Ogawa H, Imamura S: Generalized pustular psoriasis in Japan: Two distinct groups formed by differences in symptoms and genetic background. Acta Derm-Venereol 1996; 76: 68-71.
- 2) 安田秀美、小林 仁、大河原 章、今村貞夫、北村清隆、稲葉 裕：本邦における膿疱性乾癬の疫学、日皮会誌 1992; 102: 971-976.
- 3) 稲葉 裕、黒澤美智子、大野良之、川村 孝、玉腰暁子、橋本 功、大河原 章：稀少難治性皮膚疾患全国疫学調査、厚生省特定疾患稀少難治性皮膚疾患調査研究班 平成6年度研究報告書 P11-24, 1995.
- 4) 大河原 章、小林 仁、西川勝司、松村和子：致死的汎発性膿疱性乾癬 —死亡原因・治療ポイントの考察—、厚生省特定疾患稀少難治性皮膚疾患調査研究班 平成6年度研究報告書 P123-127, 1995.
- 5) 大河原 章、小林 仁、安田秀美：汎発性膿疱性乾癬診断基準 —感度・特異度の検討—、厚生省特定疾患稀少難治性皮膚疾患調査研究班 平成5年度研究報告書 P107-111, 1994.
- 6) 稲葉 裕、林 修、安田秀美、小林 仁、大河原 章：膿疱性乾癬全国調査個人票の解析、厚生省特定疾患稀少難治性皮膚疾患調査研究班 平成2年度報告書 P17-21, 1991.
- 7) 大河原 章、北村清隆、安田秀美、小林 仁：膿疱性乾癬—第3次調査の結果—、厚生省特定疾患稀少難治性皮膚疾患調査研究班 平成元年度報告書 P31-40, 1990.
- 8) 大河原 章、北村清隆、安田秀美、小林 仁、芝木晃彦：汎発性膿疱性乾癬—第2、3次検査における治療の検討—、厚生省特定疾患稀少難治性皮膚疾患調査研究班 平成2年度報告書 P11-15, 1991.
- 9) 大河原 章、安田秀美、小林 仁、小泉洋子：膿疱性乾癬における HLA、厚生省特定疾患稀少難治性皮膚疾患調査研究班 平成元年度報告書 P25-30, 1990.
- 10) 西川武志、安田秀美、小林 仁、大河原 章：膿疱性乾癬の統計的観察、西日本皮膚科 1990; 52: 560-564

- 11) 大河原 章、安田秀美：膿疱性乾癬の統計的監察。西日本皮膚科 1990; 52: 560-564
- 12) Camp RDR. Pustular forms of psoriasis. In Textbook of Dermatology, edited by Rook A, et al, 5th edition, Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1992, p1446-57.
- 13) Roujeau J-C, Bioulae-Sege P, Bourseau C, Beylot C, et al: Acute generalized exanthematous pustulosis. Arch Dermatol 1991; 127: 1333-8.
- 14) von Zumbusch LR. Psoriasis und pustuloses Exanthem. Arch Dermatol Syph 1910; 99: 335-46.
- 15) Zelichson BD, Muller SA. Generalized pustular psoriasis. A review of 63 cases. Arch Dermatol 1991; 127: 1339-1345.
- 16) Impetigo herpetiformis: A variant of pustular psoriasis or a separate entity? J Am Acad dermatol 1989; 20: 338-341.

<HLA>

- 1) 大河原 章、安田秀美、小林 仁、小泉洋子：膿疱性乾癬における HLA。厚生省特定疾患稀少難治性皮膚疾患調査研究班。平成元年度報告書 P25-30. 1990.
- 2) 小澤 明、宮原素美、猪子英俊、小林 仁：汎発性膿疱性乾癬と HLA-HLA クラス II 抗原の DNA タイピング。厚生省特定疾患稀少難治性皮膚疾患調査研究班平成 6 年度報告書、P133-135.
- 3) 山本昇壯、森田栄伸、望月 満、佐藤茂樹、小林 仁：乾癬とベーチェット病、厚生省特定疾患稀少難治性皮膚疾患調査研究班平成 6 年度報告書、P141-143.
- 4) Ohkawara A, Yasuda H, Kobayashi H, Inaba Y, Hashimoto I, Ogawa H, Imamura S: Generalized pustular psoriasis in Japan: Two distinct groups formed by differences in symptoms and genetic background. Acta Derm-Venereol 1996; 76: 68-71.

<小児の GPP>

- 1) 大河原 章、安田秀美、小林 仁：小児汎発性膿疱性乾癬の全国調査。厚生省特定疾患稀少難治性皮膚疾患調査研究班。平成 3 年度報告書 P17-24、1992.
- 2) 安田秀美、小林 仁、大河原 章、今村貞夫：本邦における小児汎発性膿疱性乾癬の疫学。日本皮膚科学会雑誌 1994; 104: 759-766.
- 3) 安田秀美、小林 仁、大河原 章、安田和則：エトレチナート長期内服が骨および関節に与える影響—低～中年齢層における検討—。日皮会誌 1995; 105: 1099-1107.
- 4) Zwlichson BD, Muller SA. Generalized pustular psoriasis in childhood. J Am Acad Dermatol 1991; 24: 186-94.
- 5) Lever WF: Psoriasis. Histopathology of the skin. Ed. Lever WF & Lever GS, 7th edition, Lippincott, Philadelphia, 1990, p156.
- 6) 古川福美、阪口 順、櫻根幹久、上出康二：小児難治性稀少皮膚疾患における免疫抑制療法の実際、日本小児皮膚科学会雑誌 19: 153-158. 2000.

<病因>

<neutrophil chemotaxis>

- 1) Basset-Seguín N, Caughman SW, Yancey KB: A 431 cells and human keratinocytes synthesize and secrete the third component of complement. J Invest Dermatol 1990; 95: 621-625.
- 2) Yancey KB, Overholser O, Domloge-Hultsch N, et al: Human keratinocytes and A-431 cells synthesize and secrete factor B, the major zymogen protease of the alternative complement pathway. J Invest Dermatol 1992; 98: 379-383.

- 3) Basset-Seguín N, Porneuf M, Dereure O, et al: C3d, g deposits in inflammatory skin diseases: Use of psoriatic skin as a model of cutaneous inflammation. *J Invest Dermatol* 1993; 101: 827-831.
- 4) Rosenberg EW, Noah PW, Skinner RB Jr: Psoriasis is a visible manifestation of the skin's defense against micro-organisms. *J Dermatol* 1994; 21: 375-381.

<Adhesion molecules, capillaries, fibroblasts>

- 1) Picker LJ, Kishimoto TK, Smith CW, Warnock RA, Butcher EC: ELAM-1 is an adhesion molecule for skin-homing T cells. *Nature* 1991; 349: 796-799.
- 2) Piquet PF, Gran GE, Vassalli P: Subcutaneous effusion of tumor necrosis factor induces local proliferation of fibroblasts, capillaries, and epidermal cells or massive tissue necrosis. *Am J Pathol* 1990; 136: 103-110.
- 3) Van Osselaer N, Van Damme J, Rampart M, Herman AG: Increased microvascular permeability in vivo response to intradermal injection of neutrophil-activating protein (NAP-2) in rabbit skin. *Am J Pathol* 1991; 138: 23-27.
- 4) Griffiths CEM, Barker JNWN, Kunkel S, Nickoloff BJ: Modulation of leukocyte adhesion molecules, a T cell chemotaxin and a regulatory cytokine in allergic contact dermatitis (rhus dermatitis). *Br J Dermatol* 1991; 124: 519-526.
- 5) Barker JNWN, Mitra RS, Griffiths CEM, Dixit VM, Nickoloff BJ: Keratinocyte as initiators of inflammation. *Lancet* 1991; 337: 211-214. IL-1, 4, TNF- α , and IFN- γ upregulation in psoriasis.
- 6) Lee ML, To SST, Cooper A, et al: Augmented lymphocyte binding to cultured endothelium in psoriasis. *Clin Exp Immunol* 1993; 91: 346-350.
- 7) Diamond MS, Stauton DE, Marlin SD, Springer TA: Binding to the integrin Mac-1 (CD11b/CD18) to the third immunoglobulin-like domain of ICAM-1 (CD54) and its regulation by glycosylation. *Cell* 1991; 65: 961.
- 8) Hughes BJ, Hollers JC, Crockett-Torabi E, Smith CW: Recruitment of CD11b/CD18 to the neutrophil surface and adherence-dependent cell locomotion. *J Clin Invest* 1992; 90: 1687

<Superantigen>

- 1) Tokura Y, Yagi J, O'Malley M, Lewis JM, Takigawa M, Edelson RL, Tigelaar RE: Superantigenic staphylococcal endotoxins induce T-cell proliferation in the presence of Langerhans cells or class II-bearing keratinocytes and stimulate keratinocytes to produce T-cell-activating cytokines. *J Invest Dermatol* 1994; 102: 31-38.
- 2) Tomai MA, Aclion JA, Dockter ME, et al: T cell receptor V gene usage by human T cells stimulated with the superantigen streptococcal M protein. *J Exp Med* 1991; 174: 285-288.
- 3) Baker BS, Fry L: The immunology of psoriasis. *Br J Dermatol* 1992; 126: 1-9.

<Infiltrating cells in psoriasis>

- 1) Nikaein A, Phillips C, Gilber SC, et al: Characterization of skin-infiltrating lymphocytes in patients with psoriasis. *J Invest Dermatol* 1991; 96: 3-9.
- 2) Morganroth GS, Chan LS, Weinstein GS, et al: Proliferating cells in psoriatic dermis are comprised primarily of T cells, endothelial cells, and factor XIIIa+ perivascular dendritic cells. *J Invest Dermatol* 1991; 96: 333-340.
- 3) Baadsgaard O, Tong P, Elder JT, et al: UM4D4+ (CDw60) T-cells are compartmentalized into psoriatic skin and release lymphokines that induce a keratinocyte phenotype expressed in psoriatic lesions. *J Invest*