

連. 第41回日本臨床分子形態学会、シンポジウム2、皮膚疾患解明の分子形態的アプローチ. 神戸国際会議場、神戸市. 2009, 9, 4,

7. 山本明美、角化細胞の分化と皮膚バリアの構築. 第61回日本皮膚科学科西部支部学術大会、ワークショップ2. B-Con Plaza 別府国際コンベンションセンター、別府市. 2009, 10, 25
8. S Igawa, M Kishibe, H Iizuka, A Ishida-Yamamoto. Degradation process proceeds differently between corneodesmosin and desmoglein 1 in normal human stratum corneum. 第34回日本研究皮膚科学会. JAL Resort Sea Hawk Hotel Fukuoka, Fukuoka, Japan. 2009, 12, 4-6

H. 知的所有権の出願・登録状況 (予定を含む) 該当なし。

### I. 引用論文

1. Descargues P, Deraison C, Prost C, *et al.*. Corneodesmosomal cadherins are preferential targets of stratum corneum trypsin- and chymotrypsin-like hyperactivity in Netherton syndrome. *J Invest Dermatol* 126:1622-1632. 2006

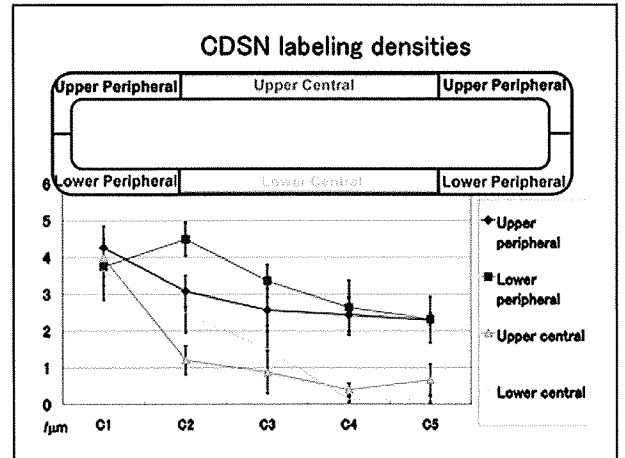


図1. CDSNの標識は2層目の上面中央部分から減少しはじめる。

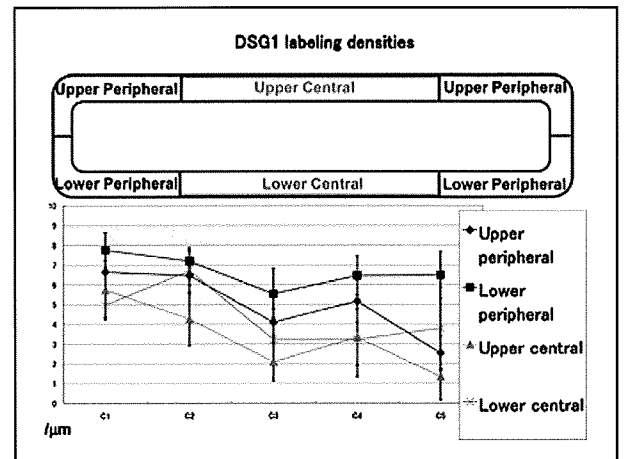


図2. DSG1の標識は2層目の上面中央部分から減少しはじめる。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

角層細胞間接着分子の分解過程－テープストリッピングサンプルにおける解析

研究分担者 山本明美 旭川医科大学医学部皮膚科学講座 准教授

**研究要旨** 先天性魚鱗癬様紅皮症における角層肥厚の機序を知るためには、まず正常の角層剥離機構の解明が必須である。角層の細胞間同志の接着構造はコルネオデスモゾームであり、この分解により角層は剥離する。コルネオデスモゾーム分解過程を明らかにするために、その主たる細胞外成分であるコルネオデスモシン(CDSN)とデスモグレイン1(DSG1)の局在を、テープストリッピングによって得られた角層細胞を蛍光抗体法にもちいることにより検討した。正常成人の前腕内側の角層細胞は1回目のテープストリッピングサンプルではCDSN、DSG1の標識はともに細胞の辺縁にみられたが、4,7,10回目と深部になるにつれ、前者の標識が細胞表面全体にびまん性に染まるものが増えた。DSG1では10回目でもほとんどが辺縁にのみ局在していた。コルネオデスモゾームの分解過程は成分によって異なることが示唆された。

共同研究者

岸部 麻里 旭川医科大学皮膚科学講座  
井川 哲子 旭川医科大学皮膚科学講座

ular Probes, Eugene, OR)と Cy3-labeled goat anti-mouse IgG (Amersham Bioscience, Buckinghamshire, UK)である。

A. 研究目的

先天性魚鱗癬様紅皮症の異常な角質形成機序を解明するためにまず正常の角層剥離機序を明らかにする。

(倫理面への配慮)

ヒト皮膚を用いた研究は旭川医大倫理委員会の承認のもとに行われた。

B. 研究方法

正常成人ヒト5名の前腕内側に市販の粘着テープT-118 (KOKUYO Co., Tokyo, Japan)をあててはがす(テープストリッピング)ことにより角層を採取した。同部位に連続して10回くりかえし、1,4,7,10回目のサンプルを用いて蛍光抗体法を施行した。用いた1次抗体はCDSNの中央部分に対するラビットポリクローナル抗体(Descargues *et al.*, 2005)および、DSG1の細胞外ドメインに対するマウスモノクローナル抗体(Dsg-1-P23, Progen Biotechnik GmbH, Heidelberg, Germany)である。2次抗体はhighly cross-absorbed Alexa-Fluor 488 goat anti-rabbit IgG (Molec-

C. 研究結果

1回目のテープストリッピングサンプルではCDSN、DSG1の標識はともに細胞の辺縁にみられたが、4,7,10回目と深部になるにつれ、前者の標識が細胞表面全体にびまん性に染まるものが増えた(図1,2)。DSG1では10回目でもほとんどが辺縁にのみ局在していた。

D. 考察

コルネオデスモゾームの成分の分解過程についてはカリクレインなどの分解酵素がどの接着分子を分解する活性があるかといった解析が過去の文献でなされているが、複数の成分を角層の層別に解析した報告はなされていない。今回の解析ではテープストリッピング

を10回までしか施行していないので、今後はさらに深部からも検体をとって解析していく予定である。またもう一つのコルネオデスモゾーム成分であるデスモコリン1についても検討する予定である。

## E. 結 論

コルネオデスモゾームの成分の分解過程は成分によって異なる可能性がある。

## F. 健康危険情報

該当なし。

## G. 研究発表

### 論文発表

1. Tolar J, Ishida-Yamamoto A, Riddle M, McElmurry RT, Osborn M, Xia L, Lund T, Slattery C, Uitto J, Christiano AM, Wagner JE, Blazar BR. Amelioration of epidermolysis bullosa by transfer of wild-type bone marrow cells. *Blood*. 113; 1167-1174, 2009
2. Ishida-Yamamoto A. Inherited Keratinocyte Diseases (Ichthyosis and Related Disorders), *Therapy of Skin Diseases*, Kriege T, Bickers DR, Miyachi Y, ed, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, pp561-573, 2010
3. 山本明美 遺伝性掌蹠角化症. 皮膚疾患診療実践ガイド、第2版、文光堂、東京、pp488-491, 2009
4. 山本明美 先天性魚鱗癬様紅皮症. 皮膚疾患診療実践ガイド、第2版、文光堂、東京、pp 487-488, 2009
5. 山本明美 ロリクリン角皮症. *Visual Dermatology* 8 (11) 1188-1189, 2009
6. 山本明美 魚鱗癬・先天性魚鱗癬様紅皮症. *からだの科学* 262 : 60-63, 2009
7. 山本明美. 水疱型・非水疱型魚鱗癬様紅皮症の臨床病型と本邦におけるガイドライン作成状況. *日皮会誌* 119; 25

17-2518, 2009

### 学会発表

1. Ishida-Yamamoto A. The Japanese experience on ichthyosis ultrastructure. *Ichthyosis Consensus Conference*. Soreze, France. 2009, 1, 23-24,
2. 山本明美. 水疱型・非水疱型魚鱗癬様紅皮症の臨床病型と本邦におけるガイドライン作成状況. 第108回日本皮膚科学会総会 教育講演4 遺伝性水疱症・遺伝性角化症. 福岡国際会議場、福岡市2009, 4, 24
3. A Ishida-Yamamoto, S Igawa, M Kishibe, Hajime Iizuka. Corneodesmosin-degradation occurs from the upper central surface area of cornified cells. *36th Society for Cutaneous Ultrastructure Research*. Florence, Italy 2009, 6, 11-13
4. A Ishida-Yamamoto. A new model for sorting out ichthyosis. *The 4th Joint Meeting of Japanese Dermatological Association and Australasian College of Dermatologists*. Sapporo, Japan 2009, 7, 10
5. A Ishida-Yamamoto. Lamellar body trafficking in the epidermal barrier and disease. *Gordon Research Conferences, Barrier Function of Mammalian Skin, Molecular, Biophysical & Biomechanical Understanding of Skin Barrier Formation, Function & Disease*. Waterville Valley, NH, USA. 2009, 8, 9-14
6. 山本明美, 岸部麻里. わかりやすくなった角化異常の機序と形態変化の関連. 第41回日本臨床分子形態学会、シンポジウム2、皮膚疾患解明の分子形態的アプローチ. 神戸国際会議場、神戸市. 2009, 9, 4,
7. 山本明美, 角化細胞の分化と皮膚バ

リアの構築. 第61回日本皮膚科学科  
西部支部学術大会、ワークショップ

2. B-Con Plaza 別府国際コンベン  
ションセンター、別府市 .2009,10,25

8. S Igawa, M Kishibe, H Iizuka, A  
Ishida-Yamamoto. Degradation pro-  
cess proceeds differently between  
corneodesmosin and desmoglein 1 in  
normal human stratum corneum. 第  
34回日本研究皮膚科学会 .JAL Resort  
Sea Hawk Hotel Fukuoka, Fukuoka, J  
apan. 2009,12,4-6

H. 知的所有権の出願・登録状況 (予定を含む)  
該当なし。

### I. 引用論文

1. Descargues P, Deraison C, Prost C, et  
al. Corneodesmosomal cadherins are  
preferential targets of stratum corneum  
trypsin- and chymotrypsin-like hyper-  
activity in Netherton syndrome. J In-  
vest Dermatol 126:1622-1632. 2006

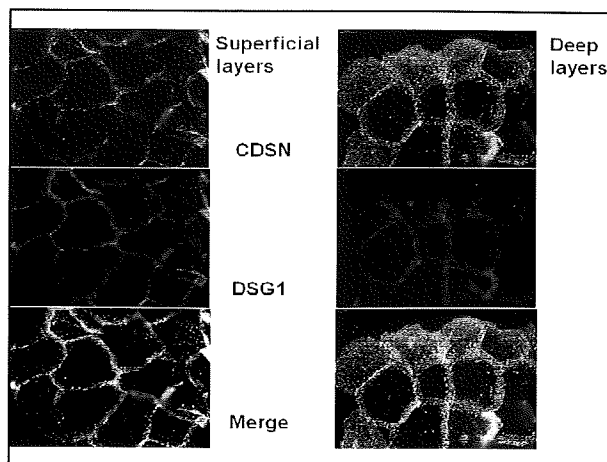


図1. CDSNとDSG1の標識は表層では両  
者とも細胞辺縁に陽性だが、前者は  
深部では細胞表面全体に陽性になる  
細胞が増える。

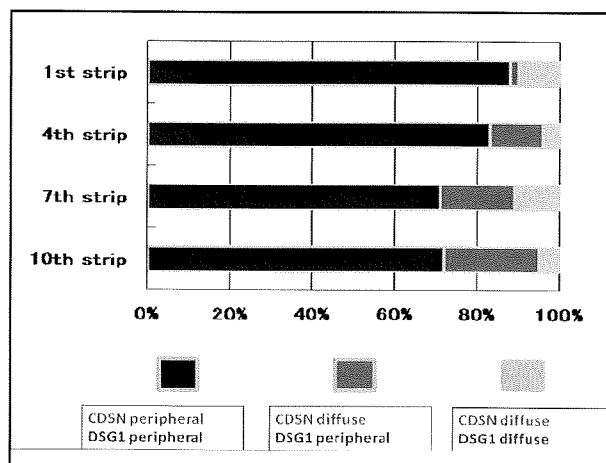


図2. テープストリップを深部から行う  
と、CDSNがびまん性に染まる細胞  
が増える。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症の皮疹形成におけるケラチンK1変異の関与

研究分担者 小宮根真弓 自治医科大学医学部皮膚科学 准教授

研究要旨 水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症（BCIE）においてケラチンK1遺伝子変異がどのように皮疹形成に関与しているのかを探るため、正常人表皮角化細胞に野生型ケラチンK1および変異ケラチンK1を導入して機械的刺激を加え、以前よりDNAアレイを用いて検討を加えていたが、今年度は、蛋白レベル、メッセンジャーRNAレベルでその形質を検討した。その結果、機械的刺激によって、プロスタグランジンE2、IL-8、IL-18などのマスト細胞活性化因子が産生誘導されること、変異ケラチン導入細胞では正常ケラチン導入細胞にくらべその産生能が高いという結果が得られた。

共同研究者

|                    |         |
|--------------------|---------|
| 唐川 大               | 東京大皮膚科  |
| Jitlada Meephansan | 自治医大皮膚科 |
| 大槻マミ太郎             | 自治医大皮膚科 |
| 玉置 邦彦              | 東京大皮膚科  |
| 花川 靖               | 愛媛大皮膚科  |
| 橋本 公二              | 愛媛大皮膚科  |

A. 研究目的

水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症（BCIE）は、ケラチン1あるいはケラチン10の遺伝子異常により生じる遺伝性疾患である。変異の部位によって、臨床症状に違いがあることが知られている。ケラチンは中間径フィラメントに属する細胞骨格蛋白のひとつであり、表皮細胞の形状を維持し、外界からの機械的刺激に対して細胞を守る働きがあると考えられる。これまでの我々の検討から、正常表皮細胞に伸展刺激を加えると、多数の細胞骨格関連遺伝子の誘導が認められることが明らかとなっている。昨年度、DNAアレイによる包括的な遺伝子発現の検討により、アクチン関連蛋白、Rho-Rac関連遺伝子、細胞外マトリックス蛋白や細胞接着因子に分類される遺伝子の誘導も多くあった。今年度は、それらの結果を踏まえ、メッセンジャーRNAレベル、蛋

白レベルでも発現の変化を認めうるかどうかを検討した。

B. 研究方法

1) 変異ケラチンベクターの作成

ATCCより購入したヒトケラチン1遺伝子を、まずGFPベクターにサブクローニングし典型的な重症先天性魚鱗癬様紅皮症を生じることが報告されている、1Aドメインの変異を作成した。さらに、軽症の先天性魚鱗癬様紅皮症を生じることが報告されている、2Bドメインの変異を作成し、これらのGFP発現ベクターを、アデノウイルスに導入し、アデノウイルスベクターを作成した。

2) 変異ケラチンアデノウイルスベクター、正常ケラチンアデノウイルスベクターを、正常ヒト表皮細胞に導入し、伸展可能なシリコンウェルに播種し、4時間、16時間の繰り返し伸展刺激を加えた。これらのサンプルよりRNAを抽出し、リアルタイムPCRおよびELISA法にてその発現レベルを検討した。

3) BCIE患者病変部皮膚、Vörner型掌せ

き角化症患者病変部皮膚、健常人皮膚におけるトルイジンブルー陽性マスト細胞数を計測した。

### C. 研究結果

1) BCIE患者病変部皮膚、Vörner型掌せき角化症 (PPK) はともにケラチン遺伝子変異によって組織学的に顆粒変性を来たす遺伝性疾患であるが、これらの患者病変部皮膚において、マスト細胞が増数していることが予測されたため、単位皮膚長あたりのトルイジンブルー染色陽性のマスト細胞数を計測し、健常人皮膚と比較した。その結果、BCIE患者、PPK患者病変部皮膚において、マスト細胞数が増加していることがわかった。

2) マスト細胞遊走能、活性化能をもつことが知られているプロスタグランジンE<sub>2</sub>、IL-8、IL-18について、野生型ケラチンK1導入表皮角化細胞、変異ケラチンK1導入表皮角化細胞にそれぞれ機械的進展刺激を加えたのち、細胞あるいは培養上清を回収し、リアルタイムPCR、ELISA法にて、メッセンジャーRNAレベル、蛋白レベルにてその発現を検討したところ、いずれについても機械的伸展刺激にて誘導され、また変異ケラチンK1導入細胞において野生型ケラチンK1導入細胞にくらべ発現が多い傾向がみられた。

### D. 考察

BCIEはケラチンK1あるいはK10の変異が原因で表皮角化細胞に顆粒変性が生じる疾患であり、これまで炎症の関与についてはあまり注目されていなかったが、今回の検討により、病変部にマスト細胞が増加していること、またマスト細胞遊走あるいは活性化をもたらすプロスタグランジンE<sub>2</sub>、IL-8、IL-18などのサイトカイン産生が、変異ケラチンK1導入表皮角化細胞に機械的伸展刺激を加える

ことにより、より多く産生される可能性が示唆された。これらの結果はばらつきが大きくこれまでのところ統計学的有意差が得られていないが、さらに検討を加えたい。

### E. 結論

マスト細胞を皮膚に遊走させ、活性化する因子の産生が、変異ケラチンK1をもつ表皮細胞においては亢進している可能性があり、その結果皮膚が増数したマスト細胞がBCIEの皮疹形成に関与している可能性がある。

### F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

### G. 研究発表 (平成21年度)

#### 論文発表

- 1) Komine M. Analysis of the mechanism for the development of allergic skin inflammation and the application for its treatment : keratinocytes in atopic dermatitis - their pathogenic involvement. J Pharmacol Sci. 2009 Jul ; 110(3) : 260-4.
- 2) Shibata S, Saeki H, Tada Y, Karakawa M, Komine M, Tamaki K. Serum high molecular weight adiponectin levels are decreased in psoriasis patients. J Dermatol Sci. 2009 Apr 21.
- 3) Takatsuka Y, Komine M, Fujita E, Koike Y, Yamada T, Murata S, Ohtsuki M. Erythroderma associated with leukocytosis in premalignant myeloproliferative disorder. Int J Dermatol. 2009 Mar ; 48(3) : 324-6.
- 4) Futaki K, Komine M, Hosoda S, Hirashima M, Yokokura H, Yamada T, Murata S, Matsuyama Y, Nagashima T, Nara H, Minota S, Ohtsuki M. Pyoderma gangrenosum associated with Takayasu's arteritis without

typical symptoms. Eur J Dermatol.  
2009 May 1 ; 19(3) : 266-267.

- 5) 小宮根真弓 : [derm@tology](mailto:derm@tology)  
TIP-DC(解説)皮膚アレルギーフロンティア(1348-7280) 7巻3号  
Page198(2009.11)
- 6) 高塚由佳(自治医科大学 皮膚科)、  
小宮根真弓、大槻マミ太郎 : アトピー性皮膚炎を伴った尋常性魚鱗癬(解説/特集) Visual Dermatology 8巻11号  
Page1150-1152(2009.10)
- 7) 小宮根真弓 : 表皮細胞の角化と皮膚疾患(解説/抄録あり) 日本皮膚科学会雑誌(0021-499X)119巻11号  
Page2151-2156(2009.10)
- 8) 小宮根真弓 : 皮膚科セミナーウム  
炎症性角化症 乾癬の病態と治療2008、  
日本皮膚科学会雑誌 119巻5号  
Page863-871(2009.04)
- 9) 南谷洋策(東京大学 皮膚科学教室)、  
小宮根真弓、桜井直樹、竹腰知紀、三井浩、多田弥生、佐伯秀久、玉置邦彦 :  
腎障害を伴った汎発性膿疱性乾癬、  
日本皮膚科学会雑誌 119巻1号  
Page39-47(2009.01)
- 10) 小宮根真弓 : 新しい検査法と診断法  
TARCの読み方 :  
臨床皮膚科(0021-4973)63巻5号  
Page59-63(2009.04)

#### H. 知的所有権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得  
該当なし。
2. 実用新案登録  
該当なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

魚鱗癬に関する医療情報提供と啓発活動について

研究分担者 橋本 隆 久留米大学医学部皮膚科学教室 教授

**研究要旨** 魚鱗癬は稀な遺伝性皮膚疾患であり、近年その病態が少しずつ明らかになりつつある。重篤な病型では患者の生命やQOLに大きな影響を与えるが、社会的認知度は未だ低い。我々は本疾患の臨床と研究、患者の生活環境などを広く普及させる目的で医療情報提供と啓発活動を行うこととした。平成21年度は魚鱗癬患者団体を主な対象として講演会や医療相談会を行った。また、患者団体が作成する手引書やホームページを運営する上で必要となる医療情報を提供した。今後は一般市民を対象とした公開講座や医療従事者を対象とした講演会を開催したり、魚鱗癬の最新知見を盛り込んだ一般臨床医向けの冊子を編集するなどして啓発活動を継続する予定である。

共同研究者

濱田 尚宏 久留米大学医学部皮膚科学教室  
講師

石井 文人 久留米大学医学部皮膚科学教室  
助教

福田 俊平 久留米大学医学部皮膚科学教室  
助教

#### A. 研究目的

魚鱗癬は単一遺伝子の異常により、出生時あるいは幼小児期から様々な程度で皮膚の過角化を認める非常に稀な疾患群である。重篤な病型では全身皮膚に強い過角化をきたし、患者の生命やQOLに大きな影響を与える。近年の急速な科学の進歩により、多くの病型において病因遺伝子が同定され、病態が少しずつ明らかにされている。一方で本疾患に対する社会的認知度は未だ低く、臨床症状や新しい治療、厚生労働科学研究を含む研究成果、患者の生活環境などの情報を積極的に公開し普及させることは非常に重要である。そのため、本研究の施行は国民・患者とその家族に対して啓発活動を推進すること、地域の一般臨床医や医療従事者へ新しい医療情報を提供することに基づく教育活動を行うことなどを

目的とする。

#### B. 研究方法

「魚鱗癬の会」は1996年に発足した患者団体である。最重症の病型である道化師様魚鱗癬から比較的軽症な尋常性魚鱗癬の病型まで様々な患者とその家族50組以上が会員として登録し、まれな遺伝性疾患である魚鱗癬患者の交流と社会への広い理解・支援を求めて活動を行っている。本研究推進のために、我々は患者団体が作成する魚鱗癬の手引書やホームページを運営する上で必要となる医療情報を提供することとした。また、年1回開催される患者団体の交流会において、患者と家族を対象とした講演会や医療相談会を実施することとした。

さらに交流会に参加した患者のうち、希望者については久留米大学生命の倫理委員会において承認を受けた「遺伝性皮膚疾患の遺伝子解析研究」に基づいて各種魚鱗癬の遺伝子検査を実施することとした。

#### C. 研究結果

作成した魚鱗癬の手引書は、患者団体から各地の教育・医療機関に随時配布された。ま



た、患者団体のホームページ上において新しい医療情報についての更新を行った。平成21年度の患者団体交流会は5月23-24日に福岡県で開催され、共同研究者である久留米大学医学部皮膚科学教室助教の福田俊平が「魚鱗癬における遺伝子検査」と題して、魚鱗癬の遺伝子検査の現状と研究活動について講演を行った。

また、交流会に参加し遺伝子検査を施行した患者のうち、先天性魚鱗癬様紅皮症3症例においてABCA12遺伝子変異を、同じく1症例においてTGM1遺伝子変異を、表皮融解性魚鱗癬1症例においてケラチン1遺伝子変異を明らかにした。

#### D. 考 察

平成21年度は患者団体を主な対象として医療情報を提供しながら、魚鱗癬の啓発活動を行ってきた。患者と家族の本疾患に対する理解は徐々に得られていると考える。今後は一般市民を対象とした公開講座、臨床医・コメディカルを含めた医療従事者を対象とした講演会、そして地方公共団体などから、集会に講師派遣の依頼などがあれば、これに応じつつ啓発活動を行うこととする。また、魚鱗癬の最新の知見を盛り込んだ一般臨床医向け冊子の編集なども行う予定である。

#### E. 結 論

魚鱗癬に関する医療情報を積極的に提供し普及させることにより、国民・患者・一般臨床医の理解や協力を得ることができる。これらの成果は本疾患の調査・研究のさらなる発展につながるものと期待される。

#### F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

#### G. 研究発表 (平成21年度)

論文発表

1. Dainichi T, Kurono S, Ohyama B, Ishii N, Sanzen N, Hayashi M, Shimono

- C, Taniguchi Y, Koga H, Karashima T, Yasumoto S, Zillikens Z, Sekiguchi K, Hashimoto T. Anti-laminin gamma-1 pemphigoid. Proc Natl Acad Sci USA. 2009;106 (8) :2800-2805.
2. Nakama T, Hashikawa K, Higuchi M, Ishii N, Miyasato M, Hamada T, Hashimoto T. Pigmentary demarcation lines associated with pregnancy. Clin Exp Dermatol. 2009;34: e573-576.
3. Hamada T, Fukuda S, Ishii N, Abe T, Nagata K, Koro O, Hatano Y, Nakano H, Sawamura D, Hashimoto T. A Japanese family with dominant pretibial dystrophic epidermolysis bullosa: Identification of a new glycine substitution in the triple-helical collagenous domain of type VII collagen. J Dermatol Sci. 2009;54: 212-214.
4. Tanaka N, Dainichi T, Ohyama B, Yasumoto S, Oono T, Iwatsuki K, Elfert S, Bruckner-Tuderman L, Hashimoto T. A case of epidermolysis bullosa acquisita with clinical features of Brunsting-Perry pemphigoid showing an excellent response to colchicines. J Am Acad Dermatol. 2009;61 (4) :715-719.
5. Dainichi T, Ohyama B, Ishii N, Yamaguchi Z, Yasumoto S, Hashimoto T. Refractory oral ulcers with multiple IgG/IgA autoantibodies without skin lesions. J Am Acad Dermatol; in press.
6. Imada K, Dainichi T, Yokomizo A, Tsunoda T, Song YH, Nagasaki A, Sawamura D, Nishie W, Shimizu H, Fukagawa S, Urabe K, Furue M, Hashimoto T, Naito S. Birt-Hogg-Dube syndrome with clear-cell and oncocytic renal tumour and tricho-

- blastoma associated with a novel FLCN mutation. *Br J Dermatol*.2009;160:1350-1353.
7. Miyakura T, Yamamoto T, Okubo Y, Ishii N, Oyama B, Hashimoto T, Tsuboi R. Pemphigus foliaceus with prominent neutrophilic pustules initially presenting as erythroderma. *Clin Exp Dermatol*.2009;34 (5) : e46 - e49.
  8. Muller R, Heber B, Hashimoto T, Messer G, Mullegger R, Niedermeier A, Hertl M. Autoantibodies against desmocollins in European patients with pemphigus. *Clin Exp Dermatol*.2009;34:898-903.
  9. Toyama T, Nakamura K, Kuramochi A, Ohyama B, Hashimoto T, Tsuchida T. Two cases of childhood bullous pemphigoid. *Eur J Dermatol*.2009;19 (4) :368-71.
  10. Takeichi S, Kubo Y, Arase S, Hashimoto T, Ansai S. Brunsting-Perry type localized bullous pemphigoid, possibly induced by furosemide administration and sun exposure. *Eur J Dermatol*.2009;19:500-503.
  11. Ishii N, Hashimoto T, Zillikens D, Ludwig RJ. High-Dose Intravenous Immunoglobulin (IVIg) Therapy in Autoimmune Skin Blistering Diseases. *Clin Rev Allergy Immunol*.2009.
  12. Abreu-Velez AM, Howard MS, Hashimoto K, Hashimoto T. Autoantibodies to sweat glands detected by different methods in serum and in tissue from patients affected by a new variant of endemic pemphigus foliaceus. *Arch Dermatol Res*.2009;301:711-718.
  13. Akin MA, Gunes T, Akýn L, Ohyama B, Kontas O, Hashimoto T. A newborn with bullous pemphigoid associated with linear IgA bullous dermatosis. *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat*.2009;18 (2) :66-70.
  14. Howard MS, Yepes MM, Maldonado-Estrada JG, Villa-Robles E, Jaramillo A, Botero JH, Patiño PJ, Hashimoto T, Abreu-Velez AM. Broad histopathologic patterns of non-glabrous skin and glabrous skin from patients with a new variant of endemic pemphigus foliaceus-part 1. *J Cutan Pathol*.2009 Jul 13. [Epub ahead of print]
  15. Hashikawa K, Hamada T, Ishii N, Fukuda S, Kuroki R, Nakama T, Yasumoto S, Tamai K, Nakano H, Sawamura D, Hashimoto T. The compound heterozygote for new/recurrent COL7A1 mutations in a Japanese patient with bullous dermolysis of the newborn. *J Dermatol Sci*.2009;56:66-68.
  16. Grover RK, Stites PC, Helm TN, Hashimoto T, Beutner EH. A case of bullous disease limited to the skin illustrates the spectrum of neoplasia induced autoimmunity. *Dermatol Online J*.2009;15 (7) :5.
  17. Amagai M, Ikeda S, Shimizu H, Iizuka H, Hanada K, Aiba S, Kaneko F, Izaki S, Tamaki K, Ikezawa Z, Takigawa M, Seishima M, Tanaka T, Miyachi Y, Katayama I, Horiguchi Y, Miyagawa S, Furukawa F, Iwatsuki K, Hide M, Tokura Y, Furue M, Ihn H, Fujiwara S, Nishikawa T, Ogawa H, Kitajima Y, Hashimoto K, Hashimoto T. Pemphigus Study Group. A randomized double-blind trial of intravenous immunoglobulin for pemphigus. *J Am Acad Dermatol*.2009;60 (4) :595-603.

18. Hashimoto T, Tokura Y, Shimizu H. Editorial: Welcome all international dermatology researchers to the 34th Annual Meeting of the Japanese Society of Investigative Dermatology (JSID) and the JSID-Asia-Oceania-Forum on "Hair Research and Stem Cells" December 4-6, in Fukuoka City, Kyushu, Japan. *J Dermatol Sci.* 2009;55:143.
19. Probst C, Schlumberger W, Stocker W, Recke A, Schmidt E, Hashimoto T, Zhu XJ, Zillikens D, Komorowski L. Development of ELISA for the specific determination of autoantibodies against envoplakin and periplakin in paraneoplastic pemphigus. *Clin Chim Acta.* 2009;410:13-18.
20. Natsuga K, Nishie W, Shinkuma S, Moriuchi R, Shibata M, Nishimura M, Hashimoto T, Shimizu H: Clinical and laboratory investigations Circulating IgA and IgE autoantibodies in anti-laminin-332 mucous membrane pemphigoid. *Br J Dermatol.* 2009 Sep 14. [Epub ahead of print]
21. Kobayashi K, Tanaka M, Nakajima S, Ito H, Harada T, Hashimoto T. Simultaneous occurrence of anti-BP180 mucous membrane pemphigoid and mucosal-dominant pemphigus vulgaris. *Clin Exp Dermatol.* 2009;34: e785-788.
22. Takahara M, Tsuji G, Ishii N, Dainichi T, Hashimoto T, Kohno K, Kamezaki K, Nagafuji K, Takeuchi S, Moroi Y, Furue M. Mucous membrane pemphigoid with antibodies to the beta (3) subunit of Laminin 332 in a patient with acute myeloblastic leukemia and graft-versus-host disease. *Dermatology.* 2009;219:361-364.
23. Furukita K, Ansai S, Hida Y, Kubo Y, Arase S, Hashimoto T. A case of epidermolysis bullosa acquisita with unusual clinical features. *Clin Exp Dermatol.* 2009;34: e702-704.
24. Demitsu T, Yoneda K, Iida E, Sasaki K, Umemoto N, Kakurai M, Wakatabi K, Yamada T, Ohyama B, Hashimoto T. A case of mucous membrane pemphigoid with IgG antibodies against all the alpha3, beta3 and gamma2 subunits of laminin-332 and BP180 C-terminal domain, associated with pancreatic cancer. *Clin Exp Dermatol.* 2009;34 (8) :e992-994.
25. Matsuo A, Tanaka R, Shiotani A, Haruma K, Ishii N, Hashimoto T, Fujimoto W. Remission of sublamina densa-type linear IgA bullous dermatosis after Helicobacter pylori eradication. *Clin Exp Dermatol.* 2009;34: e988-989.
26. Düker I, Schaller J, Rose C, Zillikens D, Hashimoto T, Kunze J. Subcorneal pustular dermatosis-type IgA pemphigus with autoantibodies to desmocollins 1, 2, and 3. *Arch Dermatol.* 2009;145 (10) :1159-62.
27. Abreu Velez AM, Howard MS, Hashimoto T. Palm tissue displaying a polyclonal autoimmune response in patients affected by a new variant of endemic pemphigus foliaceus in Colombia, South America. *Eur J Dermatol.* 2009 Nov 4[Epub ahead of print]
28. Dainichi T, Kawaguchi A, Ueda S, Tajiri R, Fumimori T, Kakuma T, Hashimoto T. Skin Tightening Effect Using Fractional Laser Treatment: I. A Randomized Half-Side Pilot Study on Faces of Patients with Acne. *Dermatol Surg.* 2009 Nov

3. [Epub ahead of print]
29. Koga H, Hamada T, Ohyama B, Nakama T, Yasumoto S, Hashimoto T. An association of idiopathic chronic eosinophilic pneumonia with pemphigoid nodularis: a rare variant of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol*. 2009;145:1339-1340.
30. Ando S, Sato-Matsumura KC, Kasai M, Nemoto-Hasebe I, Hoshina D, Ohyama B, Hashimoto T, Shimizu H. Desmoglein1 and BP 180 ELISA indexes correlating with disease activity in a patient with coexisting pemphigus foliaceus and bullous pemphigoid. *Clin Exp Dermatol*. 2009;34(8):e995-996.
31. Miura T, Kawakami Y, Oyama N, Ohtsuka M, Suzuki Y, Ohyama B, Hashimoto T, Motoki Y, Yamamoto T. A case of pemphigus herpetiformis with absence of antibodies to desmogleins 1 and 3. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24(1):101-103.
32. Abreu-Velez AM, Howard MS, Hashimoto T, Grossniklaus HE. Human eyelid meibomian glands and tarsal muscle are recognized by auto-antibodies from patients affected by a new variant of endemic pemphigus foliaceus in El-Bagre, Colombia, South America. *J Am Acad Dermatol*. 2010 Jan 8. [Epub ahead of print]
33. Csorba K, Sesarman A, Oswald E, Feldrihan V, Fritsch A, Hashimoto T, Sitaru C. Cross-reactivity of auto-antibodies from patients with epidermolysis bullosa acquisita with murine collagen VII. *Cell Mol Life Sci*. 2010 Jan 20. [Epub ahead of print]
34. Nakashima H, Fujimoto M, Watanabe R, Ishiura N, Ishida-Yamamoto A, Hashimoto T, Tamaki K. Herpetiform Pemphigus without Anti-Desmoglein 1/3 Autoantibodies. *J Dermatol*, in press.
35. Hashimoto T, Dainichi T, Ohyama B, Hamada T, Ishii N, Sato N, Tanigawa O, Nakayama J, Amano S, Nishiyama T, Karashima T, Nakama T, Yasumoto S. A case of anti-laminin-332 mucous membrane pemphigoid showing a blister on the bulbar conjunctiva and a unique epitope on the  $\alpha 3$  subunit. *Br J Dermatol*, in press.
36. Groves R, Liu L, Dopping-Hepenstal P, Markus H, Lovell P, Ozoemena L, Lai-Cheong J, Gawler J, Owaribe K, Hashimoto T, Mellerio J, Mee J, McGrath J. A homozygous nonsense mutation within the dystonin gene coding for the coiled-coil domain of the epithelial isoform of BPAG1 underlies a new subtype of autosomal recessive epidermolysis bullosa simplex. *J Invest Dermatol*, in press.
37. Hashimoto T, Hamada T, Dainichi T, Ishii N, Karashima T, Nakama T, Yasumoto S. How does intramolecular epitope spreading occur in BPAG2(BP180)? *J Invest Dermatol*, in press.
38. Hamada T, Ishii N, Fukuda S, Takagi A, Yasumoto S, Ikeda S, Hashimoto T. A new c.2541delC mutation in the ATP2A2 gene in a Japanese patient with Darier's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23(4):457-458.

#### 学会発表

1. Ahmed R, Ghohestani R, Hashimoto T. Controversies in medical dermatology: Role of steroid sparing

- agents, IVIG and rituximab in pemphigus vulgaris. Medical Dermatology Society 2009 Annual Meeting, California, March 5, 2009
2. Hashimoto T (Chairman), Susan M, Maurice S, Shimizu H. Hereditary Diseases of the Epidermis. American Academy of Dermatology: Lectureships for 67th Annual Meeting, California, March 6-10, 2009
  3. Hashimoto T. Dermadrome associated with internal malignancies. Core Symposium CS SD8. The 10th International Congress of Dermatology, Prague, May 21, 2009
  4. Hashimoto T. The Excellent effectiveness of cyclosporin for severe psoriasis patients in Japan. Symposium SY6-Biologicals and Psoriasis. The 10th International Congress of Dermatology, Prague, May 22, 2009
  5. Hashimoto T. Summary. Symposium SY7-Bullous Diseases. The 10th International Congress of Dermatology, Prague, May 23, 2009
  6. Hashimoto T. Experience of IVIg for Pemphigus in Japan. Symposium SY34-Intravenous Immunoglobulins. The 10th International Congress of Dermatology, Prague, May 23, 2009
  7. Schmidt E, Probst C, Teegen B, Stocker W, Dahnrich C, Schlumberger W, Hashimoto T, Xue Jun Zhu, Zillikens D, Komorowski L. ELISA for determination of autoantibodies against envoplakin and periplakin in paraneoplastic pemphigus. International Pemphigus Meeting, Berne, June 27-29, 2009
  8. Hamada T, Ishii N, Sakaguchi S, Ono F, Yasumoto S, Hashimoto T. Eight new ATP2C1 mutations and epigenetic regulation of microRNAs in Hailey-Hailey disease. The 39th Annual European Society for Dermatological Research Meeting, Budapest, Sep 9-12, 2009
  9. Ishii N, Recke A, Mihai S, Hirose M, Hashimoto T, Zillikens D, Ludwig RJ. Autoantibody-induced intestinal inflammation and weight loss in experimental epidermolysis bullosa acquisita. The 39th Annual European Society for Dermatological Research Meeting, Budapest, Sep 11, 2009
  10. Koga H, Ishii N, Dainichi T, Hamada T, Karashima T, Yasumoto S, Hashimoto T. An attempt of mouse animal model for anti-laminin gamma-1 pemphigoid. The 34th annual meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology. Fukuoka, Dec 4, 2009.
  11. Natsuaki Y, Ishii N, Fukuda S, Hamada T, Ishikawa T, Yasumoto S, Goto M, Fujiwara S, Hashimoto T. Anti-eplakin autoantibodies in paraneoplastic pemphigus. The 34th annual meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology. Fukuoka, Dec 4-6
  12. Hamada T, Ishii N, Fukuda S, Sakaguchi S, Yasumoto S, Hashimoto T. Eight new ATP2C1 mutations and epigenetic regulation of micro RNA in Hailey-Hailey disease. The 34th annual meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology. Fukuoka, Dec 5, 2009.
  13. Abe T, Hamada T, Ishii N, Koga H, Hashikawa K, Tamai K, Nakano H, Sawamura D, Hashimoto T. Clinical and molecular characterization in 24 Japanese patients of dystrophic epidermolysis bullosa: 12 new muta-

- tions in COL7A1 gene. The 34th annual meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology. Fukuoka, Dec 4-6, 2009.
14. Fukuda S, Hamada T, Ishii N, Sakaguchi S, Sakai K, Yasumoto S, Akiyama M, Shimizu H, Hashimoto T. Identification of five new mutations in ABCA12 gene of four Japanese cases of non-bullous congenital ichthysiform erythroderma. The 34th annual meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology. Fukuoka, Dec 4-6, 2009.
  15. Ishii N, Hashimoto T, Zillikens D, Ludwig RJ. Autoantibodies to the non-NC1 domain of type VII collagen can induce subepidermal cleavage in cryosection assay using human skin. The 34th annual meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology. Fukuoka, Dec 4, 2009.
  16. Hashimoto T. Symposium1; The recent topics on the researches for autoantigen identification in various autoimmune bullous skin diseases. The 34th annual meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology. Fukuoka, Dec 4, 2009.

H. 知的所有権の出願・登録状況（予定を含む）  
該当なし

[IV]

診療ガイドライン・その他

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

膿疱性乾癬（汎発型）診療ガイドライン2010：  
TNF  $\alpha$  阻害薬を組み入れた治療指針

研究代表者 岩月啓氏 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚科学分野 教授

**研究要旨** EBMに基づく膿疱性乾癬（汎発型）治療ガイドライン策定を進め、生物学的製剤治療の適正で、安全な使用について検討してきた。とくに、小児例や妊婦例に対するTNF  $\alpha$  阻害薬治療の妥当性について検討した。膿疱性乾癬（汎発型）は生命を脅かす全身炎症性疾患であるが、稀少疾患ゆえに治療についての高いエビデンスを有する論文の収集が困難であった。現時点での重要な論文と情報を可能な限り渉猟し、委員会で検討を加えて、TNF  $\alpha$  阻害薬を組み入れた膿疱性乾癬（汎発型）の治療ガイドラインを作成した。

共同研究者

照井 正 日本大学医学部皮膚科  
小澤 明 東海大学医学部皮膚科  
小宮根真弓 自治医科大学皮膚科  
梅沢 慶紀 東海大学医学部皮膚科(留学中)  
鳥居 秀嗣 社会保険中央総合病院皮膚科  
中西 元 滋賀医科大学皮膚科  
青山 裕美 岡山労災病院皮膚科  
北島 康雄 木沢記念病院

**A. 研究目的**

既存の乾癬ガイドライン [1, 2] は、主に局面型尋常性乾癬に対して、皮膚症状の改善をエンドポイントにした体系的レビューである。しかし、膿疱性乾癬（汎発型）は、全身炎症反応症候群（SIRS）としてとらえるべき病態であり、プライマリーケア、全身管理、皮膚病変治療、関節症などの合併症などが考慮されなくてはならない。乾癬の病態に関する新知見が提唱され、生物学的製剤を用いた治療が現実のものになり、ガイドライン作成作業が進められてきた [3]。厚生労働省稀少難治性皮膚疾患調査研究班として、膿疱性乾癬（汎発型）に対する診断基準、重症度判定基準と治療ガイドラインが提唱したが [4]、TNF  $\alpha$  阻害薬などの新しい治療薬の登場と

乾癬に対する安全使用の指針が示され [5]、膿疱性乾癬（汎発型）の治療ガイドラインの改訂が必要になった。

**B. 研究方法**

使用したデータベースは、PubMed、SCI-RUS、SCOPUS、医学中央雑誌 web、Cochrane database systemic review、米国FDAデータベース等である。

ランダム化対照比較試験（Randomized Control Trial: RCT）のシステマティック・レビュー、個々のRCTの論文を優先した。それが収集できない場合は、コホート研究、ケースコントロール試験、国内外のガイドライン、治療に関する総説などの論文を採用した。さらに、症例集積研究も参考とした。基礎的実験の文献は除外した。

ガイドライン作成委員は、特定の薬剤や開発過程での利益相反がないことを確認した。

**C. 研究結果**

「膿疱性乾癬（汎発型）診療ガイドライン2010：TNF  $\alpha$  阻害薬を組み入れた治療指針」として日本皮膚科学会ホームページに掲載したが、その「簡易版」を日皮会誌に掲載予定である（巻末資料参照）。



## D. 考察

本ガイドラインの特徴は、1) 膿疱性乾癬(汎発型)を全身性炎症反応とみなし、2) 一次医療機関のプライマリーケア、3) 二次・三次医療機関での全身管理、4) 皮膚症状に対する治療に加えて、5) 関節症などの合併症に対する治療を考慮し、6) 急性期治療とともに、7) 生物学的製剤の適応、8) 副作用に配慮した長期的治療計画、9) QOL向上についての視点での標準的治療を検討した。

膿疱性乾癬(汎発型)は稀少疾患であり、エビデンスレベルが高い臨床研究データを渉猟することが難しい。十分なエビデンスが得られない治療法の羅列では診療にあたる医師にかえって混乱を招くことが危惧されたので、委員会として推奨する治療法についての記述を盛り込んだ。薬剤の安全使用には最大限に配慮しつつも、生命を脅かす病態に対応するために、安全性が確立されていない薬剤を組み入れざるを得ない箇所があり(妊婦、授乳婦、小児に対する投薬など)、委員会の見解としてガイドラインに記載した。

## E. 結論

膿疱性乾癬(汎発型)の診療ガイドラインを改訂し、TNF  $\alpha$  阻害薬を使用する場合の指針を提案した。

## F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

## G. 研究発表(平成21年度)

### 論文発表

1. Amagai M, Ikeda S, Shimizu H, Iizuka H, Hanada K, Aiba S, Kaneko F, Izaki S, Tamaki K, Ikezawa Z, Takigawa M, Seishima M, Tanaka T, Miyachi Y, Kaytayama I, Horiguchi Y, Miyagawa S, Furukawa F, Iwatsuki K, Hide M, Tokura Y, Frue M, Hashimoto T, Ihn H, Fujiwara S, Nishikawa T, Ogawa H, Kitajima Y, Hashimoto

K: A randomized double-blind trial of intravenous immunoglobulin for pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 60: 595-603, 2009.

2. Morizane S, Setsu N, Yamamoto T, Hamada T, Nakanishi G, Asagoe K, Iwatsuki K: Ichthyosiform eruptions in association with primary cutaneous T-cell lymphomas. *Brit J Dermatol* 161: 115-120, 2009.

3. Kimura H, Miyake K, Yamauchi Y, Nishiyama K, Iwata S, Iwatsuki K, Gotoh K, Kojima S, Ito Y, Nishiyama Y: Identification of Epstein-Barr virus (EBV)-infected lymphocyte subtypes by flow cytometric in situ hybridization in EBV-associated lymphoproliferative diseases. *J Infectious Diseases* 200: 1078-1087, 2009.

4. Suzuki R, Suzumiya J, Yamaguchi M, Nakamura S, Kameoka J, Kojima H, Abe M, Kinoshita T, Yoshino T, Iwatsuki K, Kagami Y, Tsuzuki T, Kurokawa M, Ito K, Kawa K, Oshimi K for the NK-cell Tumor Study Group: Prognostic factors for mature natural killer (NK) cell neoplasms: aggressive NK cell leukemia and extranodal NK cell lymphoma, nasal type. *Annals of Oncology*, Epib, 2009.

5. Tanaka N, Dainichi T, Ohyama B, Yasumoto S, Oono T, Iwatsuki K, Elfert S, Fritsch A, Brunckner-Tuderman L, Hashimoto T: A case of epidermolysis bullosa acquisita with clinical features of Brunsting-Perry pemphigoid showing an excellent response to colchicine. *J Am Acad Dermatol* 61:715-719, 2009.

6. Senoh A, Tokuyama Y, Nakayama Y, Fujii K, Iwatsuki K: Erythema multiforme-like contact reaction due to

liquid- formulated 2,2-dibromo-3- nitripropionamide: involvement of cytotoxic. Clin Exp Dermatol 34; e732-736, 2009.

7. Sugiyama-Fukamatsu H, Suzuki N, Nakanishi G, Iwatsuki K: Epidermolysis bullosa nevus arising in a patient with Dowling-Meara type epidermolysis bullosa simplex with a novel K5 mutation. J Dermatol 36: 447-452, 2009.
8. Nakanishi G, Fujii K, Asagoe K, Iwatsuki K: Human papillomavirus genome integration in multifocal vulvar Bowen's disease and squamous cell carcinoma. Clin Exp Dermatol 34: e965-967, 2009.
9. 岩月啓氏、照井 正、小澤 明、小宮根真弓、梅澤慶紀、中西 元、原弘之、馬淵智生、青山裕美、北島康雄。膿疱性乾癬（汎発型）診療ガイドライン2009年度版。http://www.dermatol.or.jp/medical/guideline/pdf/nouhou\_kansen.pdf  
簡易版日皮会誌掲載予定

#### 学会発表

1. Iwatsuki K: Internaional Society for Cutaneous Lymphomas Annual Meeting, San Francisco, U.S.A., March 5, 2009.
2. Iwatsuki K: Cutaneous disorders associated with Epstein-Barr virus-associated NK/T lymphoproliferative disorders: Cellular and molecular events. (Symposia) The 4th Joint Meeting of Japanese Dermatological Association and Australasian College of Dermatologists, Sapporo, Japan, July 10-12, 2009.
3. Iwatsuki K: Cutaneous disorders associated with Epstein-Barr virus in-

fections. 35th Annual Meeting of the Taiwanese Dermatological Association, Taipei, Taiwan, November 21-22, 2009.

H. 知的所有権の出願・登録状況（予定を含む）  
なし。

#### I. 引用文献

- 1) Griffiths CEM, Clark CM, Chlmers RJG, Li Wan Po A, Williams HC. A systematic review of treatments for severe psoriasis. Health Technology Assessment 2000; Vol 4: No.40
- 2) Nast A, Kopp I, Banditt KB et al. German evidence-based guidelines for the treatment of psoriasis vulgaris (short version) . Arch Dermatol Res 2007; 299: 111-138.
- 3) Smith CH, Anstey AV, Barker JN et al. British Association of Dermatology guidelines for use of biological interventions in psoriasis 2005. Br J Dermatol 2005; 153: 486-497.
- 4) Umezawa Y, Ozawa A, Kawashima T e al. Therapeutic guidelines for the treatment of generalized pustular psoriasis (GPP) based on a proposed classification of disease severity. Arch Dermatol Res 2003; 295: Suppl 1: S43-54.
- 5) 中川秀己、他：乾癬におけるTNF  $\alpha$  阻害薬の使用指針および安全対策マニュアル  
日本皮膚科学会生物学的製剤検討委員会、2009。http://www.dermatol.or.jp/news/news\_091216\_2.pdf

## 膿疱性乾癬（汎発型）診療ガイドライン2010：

### TNF $\alpha$ 阻害薬を組み入れた治療指針（簡略版）

岩月啓氏<sup>1</sup>、照井 正<sup>2</sup>、小澤 明<sup>3</sup>、小宮根真弓<sup>4</sup>、梅澤慶紀<sup>3\*</sup>、鳥居秀嗣<sup>5</sup>、  
中西 元<sup>1\*\*</sup>、原 弘之<sup>2</sup>、馬淵智生<sup>3</sup>、青山裕美<sup>6</sup>、北島康雄<sup>7</sup>

1. 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 皮膚科学
  2. 日本大学医学部皮膚科
  3. 東海大学医学部専門診療学系皮膚科
  4. 自治医科大学皮膚科
  5. 社会保険中央総合病院皮膚科
  6. 岡山労災病院皮膚科
  7. 岐阜大学名誉教授・木沢記念病院
- \* 現、King's College London School of Medicine, UK
- \*\* 現、滋賀医科大学皮膚科

本ガイドラインの完全版（解説文を含む）は、日本皮膚科学会ホームページ  
[http://www.dermatol.or.jp/medical/guideline/pdf/nouhou\\_kansen.pdf](http://www.dermatol.or.jp/medical/guideline/pdf/nouhou_kansen.pdf)  
に掲載されている。

## 第I章 ガイドライン策定にあたって

### 1. 背景と目的

膿疱性乾癬（汎発型）は、通常は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、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、まれに呼吸器不全、眼症状、二次性アミロイドーシスを合併することがある。

既存の乾癬ガイドライン [1、2] は、主に局面型尋常性乾癬に対して、皮膚症状の改善をエンドポイントにした体系的レビューである。しかし、膿疱性乾癬（汎発型）は、全身炎症反応症候群（SIRS）としてとらえるべき病態であり、プライマリーケア、全身管理、皮膚病変治療、関節症などの合併症などが考慮されなくてはならない。乾癬の病態に関する新知見が提唱され、生物学的製剤を用いた治療が現実のものになり、ガイドライン作成作業が進められた [3]。厚生労働省稀少難治性皮膚疾患調査研究班によって、膿疱性乾癬（汎発型）に対する診断基準、重症度判定基準と治療ガイドラインが提唱されたが [4]、TNF  $\alpha$  阻害薬などの新しい治療薬の登場や、EBMを用いた手法が導入され、治療ガイドラインの改訂が必要になった。

厚生労働省難治性疾患克服研究事業「稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究」（研究代表：北島康雄、平成14-19年度、岩月啓氏、平成20年度から）では、EBMに基づく膿疱性乾癬（汎発型）治療ガイドライン策定を進め、生物学的製剤治療の位置づけについて検討してきた [5]。膿疱性乾癬（汎発型）は稀少疾患であり、治療についての高いエビデンスを有する論文の収集が困難であったが、現時点での重要な論文を可能な限り渉猟し、委員会で検討を加えた。

### 2. ガイドラインの特徴

本ガイドラインの特徴は、1) 膿疱性乾癬（汎発型）を全身性炎症反応とみなし、2) 一次医療機関のプライマリーケア、3) 二次・三次医療機関での全身管理、4) 皮膚症状に対する治療に加えて、5) 関節症などの合併症に対する治療を考慮し、6) 急性期治療とともに、7) 生物学的製剤の適応、8) 副作用に配慮した長期的治療計画、9) QOL向上についての視点での標準的治療を検討した。

膿疱性乾癬（汎発型）は稀少疾患であり、エビデンスレベルが高い臨床研究データを渉猟することが難しい。十分なエビデンスが得られない治療法の羅列では診療にあたる医師にかえって混乱を招くことが危惧されたので、委員会として推奨する治療法についての記述を盛り込んだ。薬剤の安全使用には最大限に配慮しつつも、生命を脅かす病態に対応するために、安全性が確立されていない薬剤を組み入れざるを得ない箇所があり（妊婦、授乳婦、小児に対する投薬など、CQ20、21参照）、委員会の見解としてガイドラインに記載した。それらの薬剤使用にあたっては、インフォームド・コンセントが必要である。

### 3. 資金提供者、利益相反

本ガイドライン策定に要した費用は、厚生労働省難治性疾患克服研究事業「稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究」の研究費を用いた。なお、ガイドライン作成委員が関連特定薬剤の開発に関与していた場合は、当該治療の推奨度判定に関与しないこととした。