

CQ14-2: UVB 療法は膿疱性乾癬 (汎発型) の妊婦例に有効か?

推奨度: C1 (第一選択薬が使用できないか抵抗性のとき)

推奨文: 膿疱性乾癬 (汎発型) の妊婦例に対して中波長紫外線療法を行うことを考慮しても良いが、十分な根拠が無い。

【文 献】

- 1) Weatherhead S, Robinson SC, Reynolds NJ. Management of psoriasis in pregnancy. *Br Med J* 2007; 334: 1218-1220. (エビデンスレベル VI)
- 2) Vun YY, Jones B, Mudhaffer MA, Egan C. Generalized pustular psoriasis of pregnancy treated with narrowband UVB and topical steroids. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: S28-30 (エビデンスレベル V)

CQ15. TNF α 阻害薬は膿疱性乾癬 (汎発型) に有効か?

推奨度: C1 (皮膚病変に対して)*, B (重症関節症合併例に対して)*

*: 委員会意見

推奨文: TNF α 阻害薬は、膿疱性乾癬 (汎発型) に対して有効である。

解説:

1) TNF α 阻害薬 (インフリキシマブ: infliximab, エタネルセプト: etanercept, アダリムマブ: adalimumab) が尋常性乾癬に有効であることは、各国でのランダム化対照比較試験 (RCT) の結果から明らかで、尋常性乾癬に対する推奨度は B (行うよう勧められる) である¹⁾²⁾。関節症性乾癬についても、複数のランダム化対照比較試験 (RCT) の報告があり、関節症性乾癬に対する推奨度は B (行うよう勧められる) である³⁾。しかしながら副作用報告も多数あり、点滴静注製剤のインフリキシマブでは注射時にみられるアナフィラキシー様反応 (infusion reaction) に対する予防的支持療法・対応が必要である。抗核抗体などの自己抗体出現とループス様症候群、TNF α 阻害薬に対する抗体出現、脱髄性疾患、血球減少などが報告されている⁴⁾。

一方、膿疱性乾癬については、症例報告や尋常性乾癬を含めた前向きコホートスタディの一部としての報告があるのみで^{5)~7)}、症例数は限られており、ランダム化対照比較試験 (RCT) の報告はない。これまでの報告では、主に他の治療法でコントロールが難しい重

症例に対して TNF α 阻害薬が使用されている。TNF α 阻害薬などの抗体製剤は一般に循環系に負荷をかけるため、膿疱性乾癬 (汎発型) では心・循環系不全を合併する可能性があり注意が必要である。また、TNF α 阻害薬の infusion reaction への対応も重要と思われる。なお、パラドキシカルな副作用として、TNF α 阻害薬による新たな乾癬の発症、既存の乾癬の悪化・膿疱化の報告が散見され、米国 FDA から警告にも明記された⁸⁾。本邦では、アダリムマブが尋常性乾癬と関節症性乾癬に、インフリキシマブが尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬と乾癬性紅皮症への保険適用がある。

インフリキシマブは即効性があり、24 時間から 48 時間以内に効果を認める症例が多いが、長期使用により約 20~30% に中和抗体が出現している。エタネルセプトはインフリキシマブほどの即効性は期待できないが、長期使用でも中和抗体の出現頻度が低く、膿疱性乾癬 (汎発型) に対してはインフリキシマブ使用後の維持療法として有効であった報告が 2 件ある。しかしながら長期使用の安全性については、未だ経験年数が浅く、明らかではない。アダリムマブの膿疱性乾癬 (汎発型) への使用例とその成績が次第に報告されてきた^{9)~11)}。

2) 妊婦への使用については (CQ20 参照)、関節リウマチ患者および Crohn 病¹²⁾、および尋常性乾癬、関節症性乾癬¹³⁾ における使用経験をみる限りでは、母体に対してはおおむね安全である。TNF α 阻害薬の催奇形性については明確な結論は得られていないが¹⁴⁾、VACTERL 連合 (症候群) (vertebral, anal atresia, cardiac defect, tracheoesophageal, renal and limb abnormalities) の発症には注意が必要であり、妊娠中の TNF α 阻害薬使用にあたってはリスク・ベネフィットを勘案して、十分なインフォームドコンセントが必要である^{15)~17)}。また、infusion reaction に対する前投薬として用いられるジフェンヒドラミンは催奇形性が知られており、妊婦には用いるべきではない。

3) 小児例 (16 歳未満) への使用は (CQ21 参照)、これまでに 1 件の報告例があり¹⁸⁾、その症例では有効性、安全性が示されている。しかし、2009 年、米国 FDA は TNF α 阻害薬で治療されていた小児と若年層にリンパ腫や他の悪性腫瘍の発現率が高いという警告を発した⁸⁾。しかし、多くの症例で TNF α 阻害薬以外にも免疫抑制薬が併用されているため、TNF α 阻害薬単独の影響か否かは不明である。同じ警告文のなかで、自己

免疫疾患や関節リウマチの治療目的で TNF α 阻害薬を用いられた群で、69 例の新規の乾癬発症があり、そのうち 17 例が膿疱性乾癬、15 例が掌蹠膿疱症類似であったと報告されている。

【文 献】

- 1) Nast A, Kopp IB, Augustin M et al ; Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) ; Berufsverband Deutscher Dermatologen (BVDD) . Evidence-based (S3) guidelines for the treatment of psoriasis vulgaris. J Dtsch Dermatol Ges 2007 Jul ; 5 Suppl 3 : 1-119. (エビデンスレベル I)
- 2) Reich K, Nestle FO, Papp K, Ortonne JP, Evans R, Guzzo C, Li S, Dooley LT, Griffiths CE ; Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis : a phase III, multicentre, double-blind trial. Lancet 2005 ; 366 (9494) : 1367-74. (エビデンスレベル II)
- 3) Woolacott NF, Khadjesari ZC, Bruce IN, Riemsma RP. Etanercept and infliximab for the treatment of psoriatic arthritis : a systematic review. Clin Exp Rheumatol 2006 ; 24 : 587-593. (エビデンスレベル I)
- 4) Aikawa NE, de Carvalho JF, Artur Almeida Silva C, Bonfá E. Immunogenicity of anti-TNF- α agents in autoimmune diseases. Clin Rev Allergy Immunol. E-pub. (エビデンスレベル : 研究データのレビューにつき評価外)
- 5) Elewski BE. Infliximab for the treatment of severe pustular psoriasis. J Am Acad Dermatol 2002 ; 47 : 796-797 (エビデンスレベル V)
- 6) Weisenseel P, Prinz JC. Sequential use of infliximab and etanercept in generalized pustular psoriasis. Cutis 2006 ; 78 : 197-9. (エビデンスレベル V)
- 7) Trent JT, Kerdel FA. Successful treatment of Von Zumbusch pustular psoriasis with infliximab. J Cutan Med Surg 2004 ; 8 : 224-8. (エビデンスレベル V)
- 8) FDA : Follow-up to the June 4, 2008 Early Communication about the ongoing safety review of tumor necrosis factor (TNF) blockers (marketed as Remicade, Enbrel, Humira, Cimzia, and Simponi), August 4, 2009. <http://www.FDA.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucml74474.htm>
- 9) Jordan J, Bieber T, Wilsmann-Theis D. Adalimumab : safe and successful in severe pustular psoriasis. J Eur Acad Dermatol Venereol 2009 ; 23 ; 592-593 Epub.
- 10) Zangrilli A, Papoutsaki M, Talamonti M, Chimenti S. Long-term efficacy of adalimumab in generalized pustular psoriasis. J Dermatolog Treat 2008 ; 19 ; 185-187.
- 11) Callen JP, Jackson JH. Adalimumab effectively controlled recalcitrant generalized pustular psoriasis in an adolescent. J Dermatolog Treat 2005 ; 16 ; 350-352.
- 12) Katz JA, Antoni C, Keenan GF et al. Outcome of pregnancy in women receiving infliximab for the treatment of Crohn's disease and rheumatoid arthritis. Am J Gastroenterol 2004 ; 99 : 2385-2392.
- 13) Berthelot JM, De Bandt M, Goupille P, et al ; CRI (Club Rhumatismes et Inflammation). Exposition to anti-TNF drugs during pregnancy : outcome of 15 cases and review of the literature. Joint Bone Spine. 2009 ; 76 : 28-34.
- 14) Carter JD, Valeriano J, Vasey FB. Tumor necrosis factor-alpha inhibition and VATER association : a causal relationship. J Rheumatol. 2006 ; 33 : 1014-7.
- 15) Roux CH, Brocq O, Breuil V, Albert C, Euler-Ziegler L. Pregnancy in rheumatology patients exposed to anti-tumour necrosis factor (TNF)-alpha therapy. Rheumatology (Oxford). 2007 ; 46 : 695-8.
- 16) Carter JD, Ladhani A, Ricca LR et al. A safety assessment of tumor necrosis factor antagonists during pregnancy : a review of the Food and Drug Administration database. J Rheumatol 2009 ; 36 : 635-641.
- 17) Ostensen M. Therapy : Are TNF inhibitors safe in pregnancy?. Nat Rev Rheumatol 2009 ; 5 : 184-185.
- 18) Pereira TM, Vieira AP, Fernandes JC, Antunes H, Basto AS. Anti-TNF- α therapy in childhood pustular psoriasis. Dermatol 2006 ; 213 ; 350-352.

CQ16. TNF α 阻害薬以外の生物学的製剤は膿疱性乾癬（汎発型）に有効か？

推奨度 : C2

推奨文 : アレファセプト (alefacept), 抗 IL-12/23p40 抗体 (ウステキヌマブ : ustekinumab) は, 膿疱性乾癬 (汎発型) に対する使用例が少ないため, 有効性が推測されるが十分なエビデンスがない. 他の治療に抵抗性の症例への使用にとどめたい. エファリツマブ (efalizumab) は, 致死的感染症合併症例がみられ販売中止になった.

【文 献】

- 1) Larsen R, Ryder LP, Svejgaard A, Gniadecki R. Changes in circulating lymphocyte subpopulations following administration of the leukocyte function-associated antigen-3 (LFA-3)/IgG1 fusion protein alefacept. *Clin Exp Immunol* 2007; 149: 23-30. (エビデンスレベル IV)
- 2) Gaylor ML, Duvic M. Generalized pustular psoriasis following withdrawal of efalizumab. *J Drugs Dermatol* 2004; 3: 77-79. (エビデンスレベル V)
- 3) Gottlieb AB, Cooper KD, McCormick TS, et al. A phase 1, double-blind, placebo-controlled study evaluating single subcutaneous administrations of a human interleukin-12/23 monoclonal antibody in subjects with plaque psoriasis. *Curr Med Res Opin* 2007; 23: 1081-1092. (エビデンスレベル II)

CQ17. TNF α 阻害薬は膿疱性乾癬（汎発型）患者の QOL を向上させるか？

推奨度：C1

推奨文：膿疱性乾癬（汎発型）においても QOL 向上が期待される。特に関節症状をとまなう症例では推奨される。

【文 献】

- 1) Feldman SR, Gordon KB, Bala M, et al. Infliximab treatment results in significant improvement in the quality of life of patients with severe psoriasis: a double-blind placebo-controlled trial. *Br J Dermatol* 2005; 152: 954-60. (エビデンスレベル II)
- 2) Kavanaugh A, Antoni C, Krueger GG, et al. Infliximab improves health related quality of life and physical function in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 471-477. (エビデンスレベル II)

CQ18. シクロスポリンは妊婦・授乳婦の膿疱性乾癬（汎発型）に有効か？

推奨度：C1（委員会評価）D（添付書・乾癬に対するシクロスポリンガイドラインの記載）

推奨文：本邦の乾癬に対するシクロスポリン使用ガイドラインや薬剤添付文書に従えばシクロスポリンは妊婦・授乳婦に対して「禁忌」である。しかし、全身炎症反応によって母体と胎児の生命を脅かす本症では、全身性ステロイド療法が十分に奏効しない場合があり、シクロスポリン投与を選択せざるを得ないことが

ある。シクロスポリン使用にあたっては、十分な説明の上、本人の同意を得る必要がある。

解説：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 class X「絶対禁忌」に指定されているが、シクロスポリンは class C 薬剤（安全性についてのデータを欠く）に分類されている¹⁾。しかし、本邦のガイドラインや薬剤添付文書では、「禁忌」薬剤に加えられている。

海外ではシクロスポリンを膿疱性乾癬の急性期（疱疹状膿痂疹）の妊婦例に、ステロイドと組み合わせて、あるいはその後療法に用いて奏効し、出産までコントロールできた症例が複数報告されている^{2)~4)}。移植後の妊娠中にシクロスポリン投与を受けた場合に先天奇形を生じるオッズ比は 3.83 (95%CI: 0.75~19.6)、発生頻度は 4.1% (95%CI: 2.6~7%) で、いずれも催奇形性を高めるとい証拠はない⁵⁾。

【文 献】

- 1) Weatherhead S, Robson SC, Reynolds N. Management of psoriasis in pregnancy. *Br Med J* 2007; 334: 1218-1220. (エビデンスレベル VI)
- 2) Kapoor R, Kapoor JR. Cyclosporine resolves generalized pustular psoriasis of pregnancy. *Arch Dermatol* 2006; 142: 1373-1375. (エビデンスレベル V)
- 3) Edmonds EV, Morris SD, Short K et al. Pustular psoriasis of pregnancy treated with ciclosporin and high-dose prednisolone. *Clin Exp Dermatol* 2005; 30: 709-710. (エビデンスレベル V)
- 4) Kura MM, Surjushe AU. Generalized pustular psoriasis of pregnancy treated with oral cyclosporine. *Dermatol Venereol Leprol* 2006; 72: 458-459. (エビデンスレベル V)
- 5) Oz BB, Hackman R, Einarson T, Koren G. Pregnancy outcome after cyclosporine therapy during pregnancy: A meta-analysis. *Transplantation* 2001; 71: 1051-1055 (エビデンスレベル III)

表 妊婦・授乳中の乾癬患者に対する治療の選択

局所療法	妊娠までの最低限の薬剤中止期間 3ヶ月（男女とも） 2年（女性）（本邦では男性は6ヶ月） <u>種々の乾癬治療法の安全性</u>	全身療法
エモリエント（ワセリンなど） 局所ステロイド（弱，中，強） デイスラノール	<u>安全な治療</u>	UVB
コールタール製剤 Very strong の局所ステロイド（少量）		<u>比較的安全な治療</u>
局所レチノイド* 活性型 VitD3 製剤	<u>避けるべき治療法</u>	
		<u>副作用の不明な治療</u>

*授乳婦は避けるべき治療

（文献 1：Weatherhead S et al. Br Med J 2007 から引用）

CQ19. シクロスポリンは小児膿疱性乾癬（汎発型）に有効か？

推奨度：C1（委員会意見）

推奨文：小児膿疱性乾癬に対してシクロスポリンを第一選択として推奨するが、それが奏効しないときはエトレチナートあるいはステロイド全身投与もやむを得ない。

【文 献】

- 1) 西部明子：膿疱性乾癬. Visual Dermatology 2007 ; 6 : 1172-1173. (エビデンスレベル V)
- 2) Xiao T, Bo LI, Chun-Di HE, Chen H-D. Juvenile generalized pustular psoriasis. J Dermatol 2007 ; 34 : 573-576. (エビデンスレベル V)
- 3) Kim HS, Kim GM, Kim SY. Two-stage therapy for childhood generalized pustular psoriasis : low-dose cyclosporin for induction and maintenance with acitretin / narrowband ultraviolet B phototherapy. Pediatr Dermatol 2006 ; 23 : 306-308. (エビデンスレベル V)
- 4) Gerloni V, Cimaz R, Gattinara M et al. Efficacy and safety profile of cyclosporin A in the treatment of juvenile chronic (idiopathic) arthritis. Results of a 10-year prospective study. Rheumatol-

ogy 2001 ; 40 : 907-913. (エビデンスレベル V)

CQ20. TNF α 阻害薬は妊婦・授乳婦の膿疱性乾癬（汎発型）に有効か？

推奨度：C1

推奨文：シクロスポリンあるいは全身性ステロイドの単独あるいは併用療法で効果がみられず、妊婦・胎児に生命の危機がある場合には、TNF α 阻害薬の使用を考慮してもよい。催奇形性についての十分なデータは集積されていないが、VACTERL 連合（症候群）(vertebral, anal atresia, cardiac defect, tracheoesophageal, renal and limb abnormalities) の発症には注意が必要である。また、infusion reaction に対する前投薬として用いられるジフェンヒドラミンは催奇形性が知られており、妊婦には用いるべきではない。

【文 献】

- 1) Carter JD, Ladhani A, Ricca LR et al. A safety assessment of tumor necrosis factor antagonists during pregnancy : a review of the Food and Drug Administration database. J Rheumatol 2009 ; 36 : 635-641.

- 2) Lichtenstein G, Cohen R, Feagan B, et al: Safety of infliximab in Crohn's disease: Data from the 5,000-patient TREAT registry. *Gastroenterology* 2004; 126: A54.
- 3) Katz JA, Antoni C, Keenan GF et al. Outcome of pregnancy in women receiving infliximab for the treatment of Crohn's disease and rheumatoid arthritis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 2385-2392.
- 4) Mahadevan U, Kane S, Sandborn WJ et al. Intentional infliximab use during pregnancy for induction or maintenance of remission in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 733-738
- 5) Vasilias EA, Church JA, Silverman N et al. Case report: evidence for transplacental transfer of maternally administered infliximab to the newborn. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1255-1258.

CQ21. TNF α 阻害薬は小児膿疱性乾癬（汎発型）に有効か？

推奨度：C1

推薦文：シクロスポリン単独，あるいは全身性ステロイドで効果がなく，関節症状が重篤な場合や，即効性が求められる場合には TNF α 阻害薬の使用を考慮してもよい。

解説：小児膿疱性乾癬（汎発型）に TNF α 阻害薬を投与した症例は少ない¹⁾。シクロスポリンとアシトレチンに抵抗性の小児膿疱性乾癬（3歳）に対してインフリキシマブ 75mg/d (5mg/kg/日) を週 0, 2, 6 週に注射し，以後 7 週ごとに投与したところ，第 1 回目注射の 2 週間後に劇的な効果発現がみられた。再発時には，やはりシクロスポリン（5mg/kg/日）とプレドニソロン（1mg/kg/日）に反応せず，エタネルセプト（etanercept）の皮下注射（0.4mg/kg/日，週 2 回）をはじめたところ 4 週目で皮疹が改善している。16 歳と 17 歳の膿疱性乾癬に対する有効例²⁾³⁾は，16 歳以上の乾癬の治療指針の適用を受ける。

TNF α 阻害薬は juvenile idiopathic arthritis (JIA) では広く使用されており，小児膿疱性乾癬（汎発型）においても有効な治療オプションである。米国 FDA から，小児および若年層に対する TNF α 阻害薬で，リンパ腫などの悪性腫瘍発生頻度が増加するかもしれないとの警告が発せられたが⁴⁾，併用薬として 6-MP やアザチオプリンを用いている例が含まれており，発癌性については今後の検証を必要とする。

小児膿疱性乾癬に対して TNF α 阻害薬を用いる場

合には，長期使用に伴う続発性悪性腫瘍の発症の可能性を念頭に置き，急性期だけをコントロールするための crisis intervention として用いることが望ましい。そのような必要時使用の場合には，infusion reaction の頻度や，薬剤に対する抗体出現の頻度が高くなる可能性を考慮しなくてはならない。

【文献】

- 1) Pereira TM, Vieira AP, Fernandes JC, et al. Anti-TNF- α therapy in childhood pustular psoriasis. *Dermatology*. 2006; 213: 350-352. (エビデンスレベル V)
- 2) Weishaupt C, Metz D, Luger TA et al. Treatment of pustular psoriasis with infliximab. *J Dtsch Dermatol Ges* 2007; 5: 397-399. (エビデンスレベル V)
- 3) Trent JT, Kerdel FA. Successful treatment of Von Zumbush pustular psoriasis with infliximab. *J Cut Med. Surg* 2004; 224-228. (エビデンスレベル V)
- 4) <http://www.FDA.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm174474.htm> (エビデンスレベル IV)

CQ22. 抗リウマチ療法は関節症性乾癬に有効か？

推奨度：B~C2（各薬剤を参照）

推薦文：乾癬に伴う関節炎は関節リウマチ療法に準じた治療によって改善がみられる。

【文献】

- 1) Gladman DD, Antoni C, Mease P, Clegg DO, Nash P. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis* 2007; 64 Supple II: S14-17. (エビデンスレベル VI)
- 2) Jones G, Crotty M, Brooks P. Psoriatic arthritis: a quantitative overview of therapeutic options. The Psoriatic Arthritis Meta-Analysis Study Group. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 95-99. (エビデンスレベル VI)
- 3) Gladman DD. Psoriatic arthritis. *Dermatol Ther* 2004; 17: 350-363. (エビデンスレベル VI)
- 4) Gordon KB, Ruderman EM. The treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: An interdisciplinary approach. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: S85-91 (エビデンスレベル VI)

CQ22-1: メトトレキサート（リウマトレックス®）

推奨度: B~C1

推薦文: 低用量, 毎週のメトトレキサート療法は, 関節炎に効果が期待される。

【文 献】

- 1) Willkens RF, Williams HJ, Ward JR, Egger MJ, Reading JC, Clements PJ et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of low-dose pulse methotrexate in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 1984; 27: 376-381. (エビデンスレベル II)
- 2) Menter A, Griffiths EM. Current and future management of psoriasis. *Lancet* 2007; 370: 272-284. (エビデンスレベル VI)
- 3) Roenigk Jr HH, Auerbach R, Maibach, Weinstein G, Lebwohl M. Methotrexate in psoriasis: consensus conference. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 478-485. (エビデンスレベル VI)
- 4) Chalmers RJ, Kirby B, Smith A et al. Replacement of routine liver biopsy by procollagen III aminopeptide for monitoring patients with psoriasis receiving long-term methotrexate: a multicentre audit and health economic analysis. *Br J Dermatol* 2005; 152: 444-450. (エビデンスレベル IV)
- 5) Kalb RE, Strober B, Weinstein G, Lebwohl M: Methotrexate and psoriasis: 2009 National Psoriasis Foundation Consensus Conference. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60: 824-837 (エビデンスレベル VI)
- 6) Salim A, Tan E, Ilchyshyn A, Berth-Jones J. Folic acid supplementation during treatment of psoriasis with methotrexate: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Dermatol* 2006; 154: 1164-1174. (エビデンスレベル II)

CQ22-2: TNF α 阻害薬

1) インフリキシマブ (infiximab) (レミケード®)

2) アダリムマブ (adalimumab) (ヒュミラ®)

3) エタネルセプト (etanercept) (エンブレル®)

推奨度: B

推薦文: インフリキシマブ, アダリムマブ, エタネルセプトはいずれも関節症性乾癬に有効である。このうち, 関節症性乾癬に保険適用がある薬剤は, インフリキシマブ (レミケード®) とアダリムマブ (ヒュミラ®) である。実際の使用にあたっては, リスク・ベネフィット, コスト・ベネフィット (医療費対効果), および長期的治療方針を考慮しなくてはならない。

【文 献】

- 1) Woolacott N, Bravo Vergel Y, Hawkins N, Kainth A, Khadjesari Z, et al. Etanercept and infliximab for the treatment of psoriatic arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2006; 10: iii-iv, xiii-xvi, 1-239. (エビデンスレベル I)
- 2) Woolacott NF, Khadjesari ZC, Bruce IN, Riemsma RP. Etanercept and infliximab for the treatment of psoriatic arthritis: a systematic review. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24: 587-593. (エビデンスレベル I)
- 3) Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, Siegel EL, Cohen SB, Ory P et al. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy and effect on disease progression. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 2264-2272. (エビデンスレベル III)
- 4) Mease PJ, Goffe BS, Metz J, VanderStoep A, Finck B, Burge DJ. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomized trial. *Lancet* 2000; 356: 385-390. (エビデンスレベル II)
- 5) Antoni C, Kavanaugh A, Kirkham B, et al. Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis. Results from the Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial (IMPACT). *Arthr Rheum* 2005; 52: 1227-1236. (エビデンスレベル III)
- 6) Antoni C, Krueger GG, de Valm K, Birbara C, Beutler A, Guzzo C et al. Infliximab improves sign and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT2 trial. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1150-1157 (エビデンスレベル III)
- 7) Mease P, Gladman D, Ritchlin C, Ruderman E, Steinfeld S, Choy E et al. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severe active psoriatic arthritis: results of double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 3279-3289. (エビデンスレベル II)

CQ22-3: サルファサラジン（サラゾピリン®）

推奨度: C1

推薦文: サルファサラジン 2~3g/日にて, 末梢の関節炎に軽度の効果がされる。

【文 献】

- 1) Clegg DO, Reda DJ, Abdellati M. Comparison of sulfasalazine and placebo for the treatment of axial and peripheral articular manifestations of the

sronegative spondylarthropathies : a Department of Veterans Affairs cooperative study. *Arthritis Rheum* 1996 ; 39 : 2013-2020. (エビデンスレベル IV)

- 2) Dougados M, van der Linden S, Leirisalo-Repo M, Huitfeldt B, Juhlin R, Veys E et al. Sulfasalazine in the treatment of spondylarthropathy. A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 1995 ; 38 : 618-627. (エビデンスレベル II)
- 3) Combe B, Goupille P, Kuntz JL, Tebib J, Lioté F, Bregeon C. Sulphasalazine in psoriatic arthritis : a randomized, multicentre, placebo-controlled study. *Br J Rheumatol*. 1996 ; 35 : 664-668. (エビデンスレベル II).

CQ22-4 : エトレチナート (チガソン®)

推奨度 : B~C1

推奨文 : 膿疱性乾癬皮疹に対し優れた効果を有するので, 中等症から重症の皮疹改善を主目的とし, 合併する軽度の関節炎症状をコントロールする適応があると思われる。

【文 献】

- 1) Hopkins R, Bird HA, Jones H, Hill J, Surrall KE, Astbury C et al. A double-blind controlled trial of etretinate (Tigason) and ibuprofen in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 1985 ; 44 : 189-193 (エビデンスレベル IV)
- 2) Klinkhoff AV, Gertner E, Chalmers A, Gladman DD, Stewart WD, Schachter GD et al. Pilot study of etretinate in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1989 ; 16 : 789-791. (エビデンスレベル V)

CQ22-5 : シクロスポリン (ネオーラル®)

推奨度 : B~C1

推奨文 : 膿疱性乾癬皮疹の中等度から重症皮疹の改善を主目的とし, 軽度の関節炎症状をコントロールする場合により適応と思われる。エトレチナートが禁忌の妊婦や, 小児に対する使用が可能だが, 安全性は確立していない。

【文 献】

- 1) Spadaro A, Riccieri V, Sili-Scavalli A, Sensi F, Tacari E, Zoppini A. Comparison of cyclosporin A and methotrexate in the treatment of psoriatic arthritis : a one-year prospective study. *Clin Exp*

Rheumatol 1995 ; 13 : 589-593. (エビデンスレベル IV)

- 2) Salvarani C, Macchioni P, Olivieri I, Marchesoni A, Cutolo M, Ferraccioli G et al. A comparison of cyclosporine, sulfasalazine, and symptomatic therapy in the treatment of psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2001 ; 28 : 2274-2282. (エビデンスレベル IV)
- 3) Griffiths CE, Dubertret L, Ellis CN, Finlay AY et al. Cyclosporin in psoriasis clinical practice : an international consensus statement. *Br J Dermatol* 2004 ; 150 Suppl 67 : 11-23. (エビデンスレベル VI)
- 4) 中川秀己ほか, シクロスポリン MEPC による乾癬治療のガイドライン 日皮会誌 2004 ; 114 : 1093-1105. (エビデンスレベル VI)

CQ22-6 : 副腎皮質ステロイド

推奨度 : C1 (他の薬剤に不応性の場合), C2 (皮膚症状に対して)

推奨文 : 罹患関節が少数の場合には関節内投与が有効。全身投与は減量によって膿疱性乾癬を誘発することがあるので注意して使用すべきである。

【文 献】

- 1) Nash P, Clegg DO. Psoriatic arthritis therapy : NSAIDs and traditional DMARDs. *Ann Rheum Dis* 2005 ; 64 Suppl 2 : S74-77. (エビデンスレベル VI)

CQ22-7 : 非ステロイド性抗炎症薬

推奨度 : C1 (疼痛, 腫脹), C2 (皮膚症状に対して)

推奨文 : 疼痛コントロールでは有効性が認められるが, 皮疹や血沈亢進などには効果は期待できない。

【文 献】

- 1) Sarzi-Puttini P, Santandrea S, Boccassini L, Panni B, Caruso I. The role of NSAIDs in psoriatic arthritis : evidence from a controlled study with nimesulide. *Clin Exp Rheumatol* 2001 ; 19 : S17-20. (エビデンスレベル IV)

謝辞 : 本診療ガイドライン作成には, 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」の厚生労働省科学研究費補助金を用いた。本編の作成にあたり, 「乾癬における TNF α 阻害薬の使用指針および安全性対策マニュアル」(日本皮膚科学会) 作成委員会メンバー

の中川秀己教授（慈恵医科大学）と大槻マミ太郎教授（自治医科大学）からご助言を賜りました。ここに深謝いたします。

す。本ガイドラインの完全版は日本皮膚科学会ホームページに掲載されている。

表皮水疱症診断と治療のガイドライン

清水 宏¹ 橋本 公二² 玉井 克人³
黒沢美智子⁴ 青山 裕美⁵ 北島 康雄⁶

1. 北海道大学大学院研究科 皮膚科学分野 2. 愛媛大学医学部 皮膚科 3. 大阪大学大学院医学系研究科 遺伝子治療学 4. 順天堂大学医学部 衛生学 5. 岐阜大学大学院医学研究科 皮膚病態学

診断基準

1. 概念

表皮水疱症は、主として先天的素因により、日常生活で外力の加わる部位に水疱が反復して生ずることを主な臨床症状とする一群の疾患である。先天的に皮膚が脆弱で、生後早期からわずかな外力で、全身とくに機械的刺激部位に水疱、びらん、潰瘍を形成する。本症は、表皮基底膜部における水疱形成部位により、①単純型（表皮内水疱）、②接合部型（透明層接合部水疱）、③栄養障害型（真皮内水疱）の3大病型に分類される。さらに臨床症状や原因遺伝子に基づき10の主要病型に細分される（表）。その他にも稀な10数の亜型の存在が臨床、遺伝子レベルで確立している。病型診断には患者皮膚の蛍光抗体法、電顕での検索、最終的には遺伝子変異の同定が重要である。有効な治療法は未だなく、対症療法が主となる。

2. 病名診断（表皮水疱症であるか否かの診断）

（1）主要事項

① 臨床的事項

- (a) 軽微な機械的刺激により皮膚（ときには粘膜）に容易に水疱を生ずる。
- (b) 原則として乳幼児期に発症し、長年月にわたり症状が持続する。
- (c) 薬剤・感染・光線過敏・自己免疫・亜鉛欠乏症・色素失調症・魚鱗癬・皮膚委縮症など他疾患に起因する水疱形成を除外できる。

② 病理学的事項：蛍光抗体法あるいは電顕検査により、水疱形成部位が表皮内、接合部または真皮内のいずれかに決定できる。

（2）判定：①(a)(b)(c)のすべてを満たし、かつ②を満たすものを表皮水疱症と診断する。

3. 3大病型診断（3大病型のいずれであるかの診断）

患者皮膚を蛍光抗体法（antigen mapping）あるいは電顕で調べ、表皮基底膜部のいずれの部位に水疱が発生しているのかを確定する。

- (1) 水疱発生位置が表皮内の場合：単純型と診断する。
- (2) 水疱発生位置が接合部の場合：接合部型と診断する。
- (3) 水疱発生位置が真皮内である場合：栄養障害型と診断する。

4. 病型診断

臨床症状の詳しい解析、基底膜蛋白（原因遺伝子・蛋白）の発現状態、遺伝子変異の同定により、以下の主な10病型に分類される。ただし、これらいずれの病型にも分類し得ない特殊型も存在する。

特殊型の例：

- 劣性単純型表皮水疱症（両方の対立遺伝子にケラチン5または14の変異を有する）
- プレクチン遺伝子変異に基づく単純型表皮水疱症
- Mottled pigmentation を呈する単純型表皮水疱症
- プレクチン遺伝子変異に基づく幽門閉鎖症合併・単純型表皮水疱症
- 反対型（接合部型表皮水疱症）
- 前頭骨部を中心に症状を呈する栄養障害型表皮水疱症（pretibial DDEB）
- 痒疹を主体とする栄養障害型表皮水疱症（DEB, pruriginosa）
- 爪変形だけを呈する栄養障害型表皮水疱症
- 新生児期に一過性水疱を生じる栄養障害型（bullous dermolysis of the newborn）など

表：表皮水疱症の主要10病型

3大病型	主要10病型	原因蛋白／遺伝子
単純型	Dowling-Meara型	ケラチン5・14
	Köbner型	ケラチン5・14
	Weber-Cockayne型	ケラチン5・14
	筋ジストロフィー合併型	プレクチン
接合部型	Herliz型	ラミニン5 (最近は laminin-332と称す)
	非Herliz型	ラミニン5・XVII型コラーゲン
	先天性幽門閉鎖症合併症	$\alpha 6 \cdot \beta 4$ インテグリン
栄養障害型	優性型	VII型コラーゲン
	Hallopeau-Siemens劣性型	VII型コラーゲン
	非Hallopeau-Siemens劣性型	VII型コラーゲン

5. 各病型の概要

- (1) 単純型表皮水疱症 epidermolysis bullosa simplex ;EBS

① 概説

- (a) Dowling-Meara型（重症型）、Köbner型（中等症型）、Weber-Cockayne型（軽症型）の主な3型に分類。ケラチン遺伝子（K5、K14）の変異による。常染色体優性遺伝。

- (b) 生後～乳幼児期から機械的刺激の受けやすい部位に水疱を形成。
- (c) 予後は一般的に良好で、成長とともに軽快。
- (d) 筋ジストロフィー合併型はプレクチン遺伝子の変異による。常染色体劣性遺伝。

② 症状

生後まもなく、手、足、肘、膝などの機械的刺激を受けやすい部位、あるいは衣類の擦れるような部位に大小の水疱を形成する。Dowling-Meara型（重症型）では健常皮膚部位を摩擦することで水疱を形成する(Nikolsky現象)。破れても瘢痕を形成せずに治癒する。夏季、温熱により増悪傾向にある。成長とともに軽快し、予後は一般的に良好である。臨床症状の重症度により以下の3型に細分類されるが、いずれもケラチン遺伝子変異の部位、種類の差によるもので、中間型も存在する。筋ジストロフィー合併型EBSはプレクチン変異に基づく稀な病型。

(a) Dowling-Meara（ダウリング・メアラ）型

水疱が環状に配列し全身に汎発、新生児期には全身びらんで死亡することもある重症型。

(b) Köbner（ケブネル）型

水疱が全身に出現する中等症型。

(c) Weber-Cockayne（ウェーバー・コケイン）型

水疱が手足に限局する軽症型。

③ 病因

基底細胞の細胞骨格（中間径線維）であるK5あるいはK14遺伝子いずれかの変異により、基底細胞が崩壊して裂隙が生じ、水疱を形成する。常染色体優性遺伝。K5、K14遺伝子のどの部位にどのような変異が生じるかによって、重症度が変化する。すなわち、臨床症状の重症度の程度は、遺伝子変異部位の位置や変異アミノ酸の種類によって規定されている。

④ 病理所見

表皮基底細胞の細胞質内に裂隙が生じ表皮内水疱を呈する。Dowling-Meara型（重症型）は基底細胞内にケラチン線維の凝集（clumping）が電顕で明瞭にみられる。

⑤ 治療

対症療法が主。機械的刺激、温暖を避ける。局所療法（水疱内容除去、抗生物質軟膏など）が基本。加齢とともに皮膚症状は改善する。

(2) 接合部型表皮水疱症 junctional epidermolysis bullosa ;JEB

① 概説

- (a) 基底膜透明帯での水疱形成。
- (b) 接合部型はすべて常染色体劣性遺伝。Herlitz型は生後1年以内にほぼ全例死亡。非Herlitz型は生命予後良好。
- (c) 特殊型である幽門閉鎖症合併型は $\alpha 6$ あるいは $\beta 4$ インテグリン遺伝子変異によるもので、予後不良。

(d) 対症療法が主。遺伝相談、出生前診断も行われる。

② 症状

Herlitz型は生下時から全身に水疱やびらん、潰瘍を形成し、治癒せず次々と新生拡大する。粘膜病変および歯牙、爪などの発育不良を伴う。ほぼ全例が生後1年以内に死亡する。非Herlitz型は生命予後良好で、生殖可能年齢に達しうる。頭部脱毛、掌蹠角化、爪の変形、歯エナメル質形成不全を伴う。いずれもNikolsky現象陽性である。

③ 分類・病因

予後不良で、ほとんどが生後1年以内に死亡するHerlitz型はラミニン5（最近ではlaminin-332と称される）の完全欠損により生じ、生命予後の良い非Herlitz型はラミニン5の不完全欠損、あるいはXVII型コラーゲンの欠損により発症する。

幽門閉鎖症合併型はヘミデスモソームに存在する膜リガンドである $\alpha 6$ あるいは $\beta 4$ インテグリン遺伝子変異により発症、全身性の水疱、皮膚潰瘍に加え、先天性幽門閉鎖を合併する。予後不良で、生後まもなく死にいたる症例が多い。

④ 病理所見

基底細胞細胞膜と基底板との間の透明帯における水疱形成が認められる。

⑤ 治療

対症療法が主。機械的刺激を避け、局所療法、全身療法（補液、栄養管理、軟膏外用、抗生物質など）を行う。Herlitz型に対しては、出生前診断も行われる。

(3) 栄養障害型表皮水疱症 dystrophic epidermolysis bullosa ;DEB

① 概説

(a) 栄養障害型は複数の病型に分類されるが、すべてanchoring fibrilの構成成分である

VII型コラーゲン遺伝子の変異により発症、全身に表皮下水疱を形成。

(b) 常染色体優性遺伝と劣性遺伝のものが存在。Nikolsky現象陽性。

② 症状

(a) Hallopeau-Siemens（アロポー・シーメンス）劣性型（HS recessive DEB）

最重症型。生下時ないし生後まもなくから、外力の有無にかかわらず水疱やびらんが四肢、体幹に繰り返し出現し、治癒後、稗粒腫や瘢痕を残す。そのため指趾は融合して棍棒状となる。爪、口腔粘膜、食堂粘膜などにも侵襲が激しく、食道狭窄、閉塞にもとづく嚥下困難が起こりやすい。加齢によっても症状は改善せず、青年期以降には瘢痕部に悪性腫瘍（主に有棘細胞癌）が頻発する。VII型コラーゲンの発現が完全に欠損しており、非常に重篤で若年期に死に至ることもある。

(b) 非Hallopeau-Siemens劣性型（n-HS recessive DEB）

VII型コラーゲンの減少を認める。しかし、完全欠損をきたすような遺伝子変異ではないため、Hallopeau-Siemens劣性型に比べて臨床所見が比較的軽い。

(c) 優性型（dominant DEB）

出生児～乳児期に発症。四肢伸側に多くの水疱を形成する。食道閉塞などをきたすものや体幹に白色丘疹を形成するものがある。治癒後に瘢痕を残す。爪変形がある。加齢とともに改善する症例もある。

③ 病因

表皮と真皮の接着に重要な役割を果たしている anchoring fibril の主要構成成分 VII 型コラーゲンの遺伝子の変異による。anchoring fibril の形成不全により表皮下に水疱が形成される。

④ 病理所見

表皮化水疱 (dermolysis) であり、電顕では基板直下での水疱形成が認められる。anchoring fibril の形成不全が特徴的である。

⑤ 検査所見・鑑別診断

臨床症状、蛍光抗体法所見、電顕所見、により診断。優性型と劣性型との鑑別のためには DNA 検査を行い変異の同定が必要な場合がある。臨床症状の重篤な Hallopeau-Siemens 劣性型に対しては遺伝子レベル、あるいは胎児皮膚生検による出生前診断も行われている。

⑥ 治療

有効な治療法は未だ確立されていない。機械的刺激を避け、局所療法。劣性型に対しては補液、栄養管理、遺伝相談なども行われる。

出生前診断

1. 概念

表皮水疱症は、原因遺伝子、臨床症状の両面において、多彩な疾患である。きわめて重症な臨床型はいずれも常染色体劣性遺伝形式をとる。過去に重症型の患児を出産した両親は保因者である可能性が非常に高い。1990年以前は、保因者同士のカップルで再び妊娠した際、胎児が同様に罹患している25%の危険率を恐れて、墮胎というつらい選択をせざるを得ないケースが大半であった。

しかし各病型の原因遺伝子が同定され、出生前診断が技術的に可能となった1990年以降、このような両親が出生前診断を希望することは十分理解しえる。

国際的にも、表皮水疱症の出生前診断は、技術的に可能であり、十分に経験を積んだ複数の限られた施設でのみ施行されている。個々の施設、各国の事情により出生前診断の施行基準、診断基準にある程度の多様性があるが、いずれの場合においても、出生前診断の施行にあたっては、倫理の問題を十分考慮することが必要不可欠である。

以下に、日本における施行基準を示す。

2. 施行基準

(1) 対象は重症型の表皮水疱症の患児を過去に出産した両親（保因者であることが確実であ

- る)が再び妊娠した場合に限る。
- (2) 遺伝性皮膚疾患の十分な知識、診断技術、経験をもつ医師により遺伝相談を受けることが必須である。リスクなども十分認識したうえで当事者が出生前診断を強く希望する場合に限る。
- (3) 当該医療機関の倫理委員会の承認を得ていること。
- (4) 主な対象病型は、Herlitz接合部型 (laminin-332変異)、先天性幽門閉鎖症合併接合部型 ($\alpha 6$ あるいは $\beta 4$ インテグリン変異)、先天性幽門閉鎖合併単純型 (プレクチン変異)、Hallopeau-Siemens劣性栄養障害型 (VII型コラーゲン変異)の4病型。その他の病型については、個々の症例、事情により勘案する。

3. 診断法の基準

- (1) DNAレベルの診断：原因遺伝子と当該家系における遺伝子変異が確定しており、技術的に診断可能な場合。
- (2) タンパクレベル、微細形態レベルの診断：DNAレベルの診断が不可能な場合、胎児皮膚生検によりタンパクレベル、微細形態レベルで出生前診断が施行可能。妊婦の負担を考えた場合、妊娠より早期に施行可能なDNA診断が望まれる。
- (3) タンパクレベルの診断 (胎児皮膚生検)
- ① Herlitz接合部型
ラミニン5 (laminin-332) に対するモノクローナル抗体が陰性である
 - ② 幽門閉鎖合併接合部型
 $\alpha 6$ インテグリンあるいは $\beta 4$ インテグリンにたいするモノクローナル抗体が陰性である
 - ③ Hallopeau-Siemens劣性栄養障害型
VII型コラーゲンに対するモノクローナル抗体が陰性であること

治療指針

表皮水疱症は病型ならびに重症度に従って治療方針が異なることがあり、初期の正確な病型診断確定が重要である。しかし、実際の医療現場において、初診時に病型診断を確定することは極めて困難であり、重症度の決定にも原因遺伝子の同定やその変異の種類の設定が必要不可欠である。以下に、一次医療機関における治療指針 (病型確定前) と二次・三次医療機関における治療指針 (病型確定後) の2つに大きく分類し、更に後者を単純型、接合部型、栄養障害型に分けて、それぞれの治療指針を記す。

1. 一次医療機関に対する治療指針 (病型確定前)

臨床症状及び家族歴から病型診断を確定し得ない場合 (家系内孤発例の新生児など) は、その重症度に従い治療内容を選択する。とくに新生児期においては、臨床症状のみから病型診断

するのは不可能である。皮膚生検が必要不可欠であるが、通常のHE光顕標本は役にたたず、凍結生皮膚切片、電顕検査が必要である。従って生検皮膚標本の処理ができない場合、生検の仕方、採取方法、処理方法などの詳細を大学など専門施設に問い合わせた上で行うことが望ましい。

軽症な症例

① 水疱・びらん

上皮化促進、二次感染予防を主眼とした外用療法を行う。すなわち、新生水疱に対しては、消毒後その内容液を十分に排出し、水疱蓋を破らずに非固着性のガーゼあるいは類似するドレッシング剤で保護した後、軽く圧迫固定する。明らかなびらんがある場合はワセリン基剤軟膏をあらかじめ塗布した非固着性ガーゼを用いる。

② 難治性潰瘍

難治性潰瘍が存在する場合は、創面より細菌ならびに真菌培養を行い、菌陽性の場合には感受性のある抗生剤ないし抗真菌剤を外用し、非固着性ガーゼで保護する。抗生剤は耐性菌の出現を予防するため、長期間の継続使用を避ける。長期使用が必要な場合は、別系統の抗生剤などに変更する。

2. 二次・三次医療機関に対する治療指針（病型確定後）

中等症あるいは重症な症例

上記の軽症な症例の症状に加え、以下の症状がある場合は、二次、三次医療機関での治療が原則で、必要ならば入院の上、適切な治療を行う。表皮水疱症では、皮膚粘膜症状の他にも、眼、歯、消化管、筋肉、泌尿器、心臓、肺、などの諸臓器にも症状をきたす症例が多いため、複数の診療科、コメディカルスタッフとのチーム医療が必要である。

① 哺乳困難

経静脈的に高カロリー輸液を行う。

② 体重減少

栄養評価を行いながら経口成分栄養剤、末梢高カロリー輸液、注射用脂肪乳剤などにより栄養管理を行う。

③ 二次感染（MRSA感染など）

適切な抗生剤を選択し、全身的に投与する。

病型による対応：

表皮水疱症の治療指針を決定するうえで、正確な病型診断が必要不可欠である。臨床所見に加え、皮膚生検組織における基底膜構成蛋白の発現状態、電顕的検索、遺伝子診断により病型を確定し、病型に応じた治療法を選択する。家系内孤発例の新生児など、臨床症状や家族歴を考慮しても病型診断を確定し得ない場合は、その重症度に従い治療内容を選択する。

表皮水疱症は症例数が少なく、大規模コントロール治験が不可能なため、エビデンスレベルの高い治療法は確立されておらず、論文などで有効として報告されている治療法は、少数の症例報告に基づくものがほとんどである。

(1) 単純型

単純型は、表皮基底細胞の融解により水疱を形成し、治療後は軽度の色素沈着あるいは脱失を残すのみで皮膚萎縮・瘢痕は生じない。ほとんどが優性遺伝形式をとる。加齢とともに軽快傾向を示すことが多く、一部の症例を除いて生命予後は良好である。

① 軽症（限局型）

治療方針は、水疱・びらんに対する外用療法が基本である。局所感染を合併する場合は必ず培養して菌を同定し、感受性のある適切な抗生剤、抗真菌剤を選択して局所的、あるいは全身的に投与する。

② 重症（汎発型）

新生児期には汎発性の水疱を生じ、二次感染、体液バランス不全などで重症化することがあるので、ICUなどでの全身管理を含め、慎重な対応を要する。

③ 筋ジストロフィー症

プレクチン遺伝子変異により、劣性遺伝形式をとり、生後数年～十数年後に筋ジストロフィー症状が出現する単純型の亜型。治療は水疱に対する対症療法のみで、筋ジストロフィー症状に対する有効な治療法はない。筋ジストロフィーの重症度がQOLに大きく影響する。

(2) 接合部型

接合部型は、表皮基底細胞層と基底板に挟まれた透明層に水疱を形成し、治癒後に皮膚の萎縮を伴う。全例劣性遺伝形式をとり、生命予後の比較的良好な軽症型（非Herlitz型）と生後数カ月～1年でほとんどの症例が死亡する重症型（Herlitz型）および先天性幽門閉鎖症合併型に分類される。

① 予後良好型（非Herlitz型）

単純型と同様の外用療法を主体とする。脱毛や、歯牙形成不全を伴うことが多く、後者に対しては歯科医と連携して治療する。

② 予後不良型（Herlitz型及び先天性幽門閉鎖症合併型）

有効な治療法はない。入院の上、局所及び全身管理を必要とするが、そのほとんどが予後不良である。幽門閉鎖症の手術が必要な症例もある。

(3) 栄養障害型

栄養障害型は、優性型・劣性型いずれも電顕的基底板直下の真皮内に水疱が形成されるため、治癒後に瘢痕形成を生じることを特徴とする。家系内孤発例の場合、症状の完成していない新生児期、乳幼児期に臨床的所見だけで優性型か劣性型かの鑑別を行うことは不可能で

ある。患者及び両親のVII型コラーゲン遺伝子変異を検索することによってのみ鑑別可能であるため、遺伝子診断が可能な施設と連携して病型を確定させることが望ましい。しかし、118のエクソンを持つVII型コラーゲン遺伝子を調べ、遺伝子変異を確定するには巨額な費用がかかるため、国際的には国の補助、あるいは自費で検索せざるをえない場合が多い。

優性型は加齢とともに軽快傾向を示し、指間癒着や食道狭窄をきたすことは稀なため、新生水疱、難治性潰瘍、瘢痕形成に対する対症的治療が主体となる。

劣性型は、優性型と臨床的に鑑別困難な軽症例から、水疱新生や難治性潰瘍形成が著明で、指間癒着、食道狭窄、低栄養、貧血、骨塩減少、全身感染症状、有棘細胞癌の合併などを伴うことのある重症例まで、その臨床症状は極めて多彩である。

① 水疱

(a) 局所療法

栄養障害型の水疱は基板直下に生じるため、水疱蓋を破らないようにしながら水疱内溶液を完全に排出し、圧迫固定すれば水疱蓋の再接着が可能である。この際、不十分な排液では、数時間後に水疱内にフィブリン析出によると思われる白色凝固膜が生じ、水疱蓋と水疱底の生着が妨げられ、その結果水疱蓋は壊死・脱落して潰瘍となる。また、水疱内溶液排出後の軟膏塗布は、基剤の水疱内への侵入が生着の妨げになることがあるので注意が必要である。重症型の場合、生後数年間の丁寧な局所治療と水疱新生予防がその後の臨床的予後に影響する可能性があることを家族に説明するとともに、必要に応じて短期入院による処置法の指導を行う。

(b) 蛋白分解酵素阻害を目的とした全身療法

蛋白分解酵素阻害剤、プラスミン活性阻害剤が有効であったとする症例報告があるが、エビデンスは無い。

② 難治性潰瘍

難治性潰瘍に対する治療法として、外用療法と培養表皮シート移植法がある。

(a) 外用療法

創面より細菌培養を行い、菌陰性の場合はワセリン基剤の外用剤で創面を保護し、菌陽性の場合は感受性のある抗生剤を含有した外用剤を塗布し、非固着性ガーゼで保護する。炎症症状が強い場合には弱いステロイド含有軟膏の短期使用が有効であり、またプロスタグランジン含有軟膏も上皮化促進に有効である。

(b) 自己培養表皮シート移植法

生検皮膚から角化細胞を培養し培養表皮シートを作製し、潰瘍面に移植する。切手大の生検皮膚よりかなりの面積を被覆する表皮シートの作製が可能であり、繰り返し移植することで潰瘍面積の縮小が期待できる。表皮シートの作製が可能な施設との連携を必要とする。他人の細胞を用いた同種培養表皮シートも有効な場合もある。

(c) 同種培養真皮移植法

同種培養真皮線維芽細胞から真皮シートを作製し、潰瘍面に貼布する。自己の細胞では

なく、同種の細胞であるため、正常VII型コラーゲン蛋白が供給される。本シートの作製可能な施設との連携が必要である。

(d) 三次元培養皮膚移植法

コラーゲングル内で線維芽細胞を培養し、その上に角化細胞を培養することにより三次元培養皮膚を作製する。皮膚欠損部や指間癒着解離の際の皮膚欠損部への移植に有効な場合がある。作製が可能な施設との連携を必要とする。

③ 癒痕形成

一般的な癒痕治療に従う。

④ 指趾間癒着

完成された指趾間癒着に対しては、外科的療法が有効な場合がある。上記三次元培養皮膚移植法が有効であった症例報告もある。手術の成否と術後の臨床的予後は、栄養状態、麻酔方法及び術式選択、術後処置と密接な関連があり、皮膚科医を中心として、小児科医、麻酔科医、整形外科医などとの術前・術後の連携が重要である。

⑤ 食道狭窄

強い狭窄症状のある症例に対しては、バルーンカテーテルを用いた食道狭窄拡張術が有効である。

⑥ 低栄養

難治性潰瘍を含む皮膚症状の改善には、栄養状態が良好であることが必須である。しかし開口障害、食道狭窄を有する重症例ではしばしば経口摂取不良による低栄養状態を伴うことが多い。そのため、定期的に栄養状態を評価し、必要に応じて成分栄養、高カロリー経口飲料や輸液などにより栄養状態の改善をはかる。

⑦ 貧血

劣性栄養障害型では、慢性炎症状態あるいは潰瘍部からの慢性出血に伴う鉄欠乏性（小球性）貧血を合併することが多い。血清鉄低値の場合は鉄剤を補給する。ただし、慢性炎症による鉄利用障害が原因の貧血では鉄剤は無効であり、フェリチン値を測定して両者を鑑別しなくてはならない（鉄欠乏性貧血ではフェリチン値は低く、鉄利用障害ではフェリチン値は高い）。また、経口摂取不良によるB12や葉酸欠乏に伴う（大球性）貧血では、B12や葉酸の補給が必要である。高度な貧血に対してエリスロポエチンが有効との報告がある。

⑧ 骨塩減少

慢性の低栄養状態をきたした症例では骨密度が低下し、続発性の骨粗鬆症を併発することがある。骨塩の低下している症例に対しては、低栄養状態の改善をはかるとともに、活性型ビタミンD3製剤、乳酸カルシウムを投与する。

⑨ 全身感染症

局所の感染から敗血症を併発することがあるため、常に感染症の有無に留意する。特に発熱などの全身症状を伴う症例には、局所及び血液培養を頻回に行い、菌の有無、感受性を確認し、適切な抗生剤、抗真菌剤を投与する。

⑩ 有棘細胞癌の合併

劣性栄養障害型表皮水疱症では、難治性病巣部に若年者から高率に有棘細胞癌を合併する。12歳で複数の有棘細胞癌を生じた症例報告もあり、生命予後に直結する。そのため、診察時には定期的に皮疹を詳細に観察し、長期間難治性の潰瘍や増殖性病変を認めた際には、積極的に皮膚生検を行い、有棘細胞癌の早期発見に努め、必要があれば適切な外科的切除術を行う。また、通常の有棘細胞癌に比較して転移例が多いため、転移病巣の有無を詳細に検討し、必要に応じて所属リンパ節廓清及び化学療法を併用する。

⑪ その他の合併症

続発性の全身性アミロイドーシス、下垂体機能低下、高グロブリン血性紫斑病、拡張型心筋症などを合併することがある。関係各科との連携を密にして、適切な処置を行う必要がある。

日本皮膚科学会診療ガイドライン：水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症

ガイドライン作成委員会

池田 志孝¹⁾ 黒沢美智子²⁾ 山本 明美³⁾ 玉井 克人⁴⁾
米田 耕造⁵⁾ 青山 裕美⁶⁾ 北島 康雄⁷⁾

日本皮膚科学会においては皮膚科医が取り扱うべき各疾患に対する診療ガイドラインを作成中である。水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症に関しては、厚生労働科学研究費補助金・難治性疾患克服研究事業・稀少難治性皮膚疾患に関する研究班（北島康雄班長）において、

診断・診療ガイドラインが作成された。今後3年毎にこの診療ガイドラインは更新される予定である。

2008年1月

厚生労働科学研究費補助金・難治性疾患克服研究事業・稀少難治性皮膚疾患に関する研究班
分担研究者 池田 志孝

水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症 (Bullous Congenital Ichthyosiform Erythroderma, BCIE) 診断書と治療指針 (案：平成20年1月) (厚生労働科学研究費補助金、難治性疾患克服研究事業、稀少難治性皮膚疾患に関する研究班版)	
臨床的項目	a) 生下時あるいは稀に生後3歳までに生じる、全身性潮紅・または四肢の対称性掌蹠外限局性潮紅*1 b) 機械的刺激を受ける部位の弛緩性水疱と浅いびらん*1 c) 全身性角質増殖、鱗屑、または四肢の対称性掌蹠外限局性角質増殖、鱗屑*1 (参考) 常染色体優性遺伝*1、劣性遺伝性のものの報告あり*2
組織学的項目	a) 光顕でみられる過角化と表皮肥厚、顆粒変性 (有棘層上層から顆粒層にかけての表皮細胞の核周囲の空胞と粗大なケラトヒアリン顆粒、細胞内浮腫)*1
診断	a) 組織学的項目を満たし、かつ臨床的項目のいずれかに該当する症例を BCIE と診断する
注意	a) ケラチン 1, 10 または 2e の遺伝子変異を検出するのが望ましい*3 b) 以下の疾患を除外出来る 葉状魚鱗癬、非水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症、表皮水疱症、ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群、掌蹠角化症*4、線状表皮母斑*5
治療	1) 尿素剤、サリチル酸ワセリン、保湿剤などの外用 (刺激性、中毒などに注意)*6 2) 活性型 Vitamin D3 外用 (高カルシウム血症に注意)*7 3) レチノイド薬 (催奇性、成長障害、皮膚脆弱性惹起などに注意)*8 4) 栄養管理*9 5) その他 (二次感染に対する抗生剤軟膏、アトピー性皮膚炎様皮疹に対する外用など)*10

*ガイドラインの作成に当たって種々調査を行ったが、医学専門家報告あるいは症例報告といった資料しか検出されなかった。従って本ガイドラインにはエビデンスが無いことを付記する。

¹⁾ 順天堂大 (委員長)

²⁾ 順天堂大衛生学

³⁾ 旭川医大

⁴⁾ 大阪大遺伝子治療

⁵⁾ 香川大

⁶⁾ 岐阜大、稀少難治性皮膚疾患に関する研究班 (事務局長)

⁷⁾ 岐阜大 (同班長)