

特集Ⅱ

Autoantigenとアレルギー疾患

慢性蕁麻疹と自己抗体*

葉山 惟大**

照井 正**

Key Words : chronic urticaria, mast cell, autoantibody, high affinity IgE receptor (FcεRI), immunoglobulin (Ig)E

はじめに

蕁麻疹は掻痒を伴った一過性の紅斑と膨疹が出没を繰り返す日常診療で最もよく遭遇する皮膚疾患の一つである¹⁾。本邦では5人に1人が蕁麻疹の既往を有し、そのうちの数%の患者において4週間以上症状が継続する慢性蕁麻疹へと移行する²⁾。慢性蕁麻疹はほとんどが原因不明であり、病態生理もいまだ明確にされていない。抗ヒスタミン薬の長期内服で多くの症例が改善するとはいえ、患者のQOLを著しく障害する。近年、慢性蕁麻疹の病態のメカニズムとして高親和性IgE受容体(FcεRI)やIgEに対する自己抗体や自己反応性IgEの関与が示唆されており(図1)、実際に抗IgE抗体であるオマリズマブが臨床応用されている³⁾。本稿では、慢性蕁麻疹と自己抗体の関連について文献とわれわれの実験結果をもとに解説する。

マスト細胞に対する抗体

1. 抗IgE抗体

慢性蕁麻疹の病態生理は長い間不明であったが、1983年にLezhoffらが甲状腺に対する自己抗

体と慢性蕁麻疹の関連を提唱して以来、自己免疫の関与が注目されるようになった⁴⁾。その後、Grattanらが1986年に慢性蕁麻疹患者の中に自己血清の皮内注射で膨疹が誘発される患者がいることを報告した⁵⁾。この報告では血清中になんらかのヒスタミン遊離因子があることを想定している。さらに、1988年にGruberらが骨髓腫由来IgEを用いた酵素免疫測定法で慢性蕁麻疹患者血清中に抗IgE-IgG抗体が存在することを証明した⁶⁾。その後の研究でGrattanらは慢性蕁麻疹患者でないヒトの末梢血由来の好塩基球を用いた実験を行い、慢性蕁麻疹患者の血清がヒスタミン遊離活性を示すかを調べた。すでにIgEが結合していると考えられる血清IgE高値のヒトの好塩基球に慢性蕁麻疹患者血清を加えるとヒスタミン遊離能が確認された。一方で、IgEが結合していないと考えられる血清IgE低値のヒトの好塩基球に慢性蕁麻疹患者の血清を加えてもヒスタミン遊離活性はみられなかった⁷⁾。さらに、IgEが結合している好塩基球を乳酸処理でIgEを除去するとヒスタミン遊離活性がみられなくなった。これらの結果から慢性蕁麻疹患者血清中に抗IgE自己抗体が存在することを証明できた⁷⁾。その後の研究により、血清IgE低値の健康人由来好塩基球でもヒスタミン遊離活性がみられることもあり、抗IgE自己抗体以外の自己抗体の関与が示唆された。

* Chronic urticaria and autoantibody.

** Koremasa HAYAMA, M.D., Ph.D. & Tadashi TERUI, M.D., Ph.D.: 日本大学医学部皮膚科学系皮膚科学分野 [〒173-8610 東京都板橋区大谷口上町30-1]; Division of Cutaneous Science, Department of Dermatology, Nihon University School of Medicine, Tokyo 173-8610, JAPAN

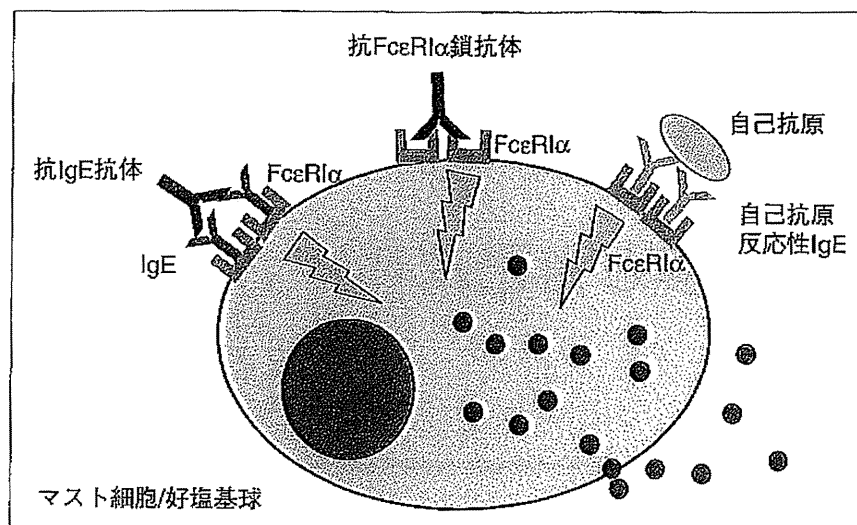


図1 マスト細胞に対する自己抗体

現在マスト細胞に対する自己抗体は3種同定されている。①抗IgE抗体、②抗FcεRI抗体、③自己抗原に対するIgE抗体(自己抗原反応性IgE)である。自己抗原反応性IgEは甲状腺ペルオキシダーゼやds-DNAに対するものが知られている。

2. 抗FcεRI抗体

Hideらは、慢性蕁麻疹患者血清中の自己抗体はIgEを加えると好塩基球ヒスタミン遊離活性が低下し、IgEを除去すると活性が上がることからFcεRIに対する抗体であることを示した⁸⁾。さらに同報告では、FcεRIのIgE結合部位であるα鎖のリコンビナント蛋白を用いて阻害実験を行い、慢性蕁麻疹患者血清中の抗FcεRI抗体がα鎖に対する抗体であることを証明している。その後の報告では、慢性蕁麻疹患者における自己抗体の保有率は抗IgE抗体で5.5%、抗FcεRI抗体で23%と報告されている⁹⁾。自己血清皮内テスト(ASST)の陽性率は60%と一致率が低いことから、他の抗体の存在あるいはヒスタミン遊離因子などのほかの要因などの関与が示唆されている。

3. 疾患との関連性

蕁麻疹以外の疾患でも抗FcεRI抗体が測定されている。Fiebigerら¹⁰⁾の報告ではwestern blot法を用いて抗FcεRI抗体を測定し、慢性蕁麻疹患者の血清で抗FcεRI抗体が確認されたが、アトピー性皮膚炎、健康人の血清で検出されなかった。この報告では抗IgE抗体も測定しているが、慢性蕁麻疹患者のみならず、アトピー性皮膚炎や健康人でも検出されており、抗FcεRI抗体と比べると特異度は低い結果であった。さらに、彼らは

ELISA法を用いて炎症性皮膚疾患の抗FcεRI抗体を測定している¹¹⁾。その結果、SLE、皮膚筋炎、水疱性類天疱瘡、尋常性天疱瘡でも検出されたが、慢性蕁麻疹患者とは異なりヒスタミン遊離活性を示さなかった。また、慢性蕁麻疹患者の抗FcεRI抗体はほとんどが補体活性のあるIgG1かIgG3に属していたが、皮膚筋炎で検出された抗FcεRI抗体は補体活性のないIgG2かIgG4に属していた。この結果からは疾患によって抗FcεRI抗体のサブクラスに差があり、脱顆粒能にも差があることを示唆している。さらに、慢性蕁麻疹患者でも抗FcεRI抗体のヒスタミン遊離活性には差があることが示され、ヒスタミン遊離活性を有する抗FcεRI抗体を持つ慢性蕁麻疹患者の方が有しない抗体を持つ患者より重症であることが報告されている¹²⁾。

抗FcεRI抗体が健康人では検出されないと報告がある一方で、検出されることもあるとの報告があり¹³⁾、一定の結果が確立されていない。そこで、われわれもELISA法とフローサイトメトリーを用いた方法で確認してみた。その結果、健康人にも抗FcεRI抗体が検出されることを再確認した。同時に末梢血由来マスト細胞を用いてヒスタミン遊離活性を観察した。この実験では健康者と慢性蕁麻疹患者の血清から抽出したIgG分画をIgE感作していないヒト末梢血由来マスト細胞

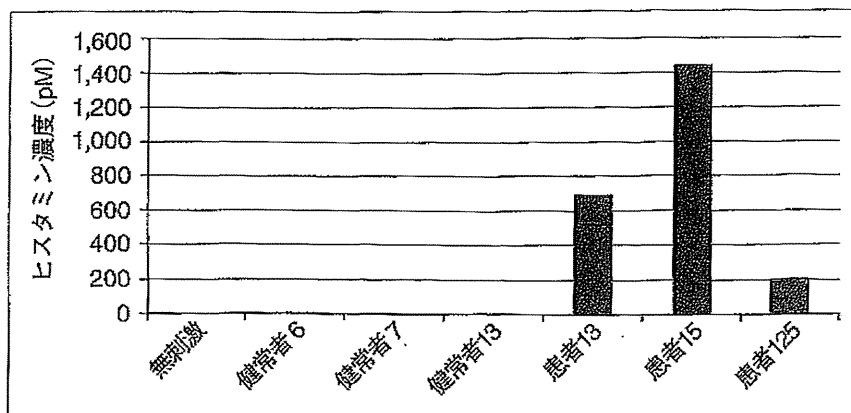


図2 患者血清による末梢血由来マスト細胞の脱顆粒
健常者と慢性蕁麻疹患者の血清のIgG分画でIgE感作していないヒト末梢血由来マスト細胞を刺激した。患者の一部では脱顆粒能がみられたものの健常者の者ではほとんど反応がなかった。(第77回日本皮膚科学会東京支部学術大会にて発表)

に添加した。その結果、健常者のIgG分画ではヒスタミン遊離活性がなかったが、慢性蕁麻疹患者の血清ではヒスタミン遊離活性が示された¹⁴⁾(図2)。これらの結果から健常人でも検出されることのある抗FcεRI抗体は慢性蕁麻疹患者のものとヒスタミン遊離活性の点で異なることを確認した。

これまでの知見から慢性蕁麻疹において抗FcεRI抗体は重要な役割を果たしていることが示唆されてきた。しかしながら、抗FcεRI抗体が陽性でヒスタミン遊離活性がない症例も全体の30%程度あるとの報告もあり⁹⁾、抗FcεRI抗体だけでは慢性蕁麻疹の病態生理のすべてを説明することは難しい。

自己抗原反応性IgE

近年、抗IgE抗体であるオマリズマブの慢性蕁麻疹患者に対する有効性が報告されている¹⁵⁾¹⁶⁾。I型アレルギーとしてIgEの関与が特定できる蕁麻疹はそれほど多くないと報告されていたが¹⁷⁾、オマリズマブの有効性にかんがみるとIgEクラスの抗体が慢性蕁麻疹の病態生理において重要な役割を果たしていることに疑う余地がない。

興味深いことに、自己抗原反応性IgEが皮膚炎症性疾患だけでなく慢性蕁麻疹でも検出されることが報告されている^{18)~20)}。Altrichterらは甲状腺ペルオキシダーゼ(TPO)に対するIgE抗体が慢性蕁麻疹患者では健常人より高値であることを示した²⁰⁾。しかし、抗TPO-IgE抗体の有無は患者

の離病期間や重症度、自己血清皮内テストの陽性率とは相関しなかった。慢性蕁麻疹患者では血清総IgEが多い傾向にあるとの既報²¹⁾と関連づけて、彼らは抗TPO-IgE抗体が慢性蕁麻疹患者の総IgE量を増やしている可能性があるかと推測している。

このような背景から、われわれも慢性蕁麻疹患者の自己抗原反応性抗体に注目し、ELISA法を用いてdsDNA、チオレドキシン、ペルオキシレドキシン、サイログロブリンに対するIgE抗体とIgG抗体を調べてみた²²⁾。対照として健常人とアトピー性皮膚炎患者の血清を同時に測定した。その結果、慢性蕁麻疹患者とアトピー性皮膚炎患者の抗dsDNA-IgE抗体が健常人と比べて吸光度が高値であったが、抗dsDNA-IgG抗体に差はなかった(図3)。また、抗チオレドキシン、ペルオキシレドキシン、サイログロブリンIgE抗体とIgG抗体には有意差が出なかった。なお、抗dsDNA-IgE抗体の吸光度は自己血清皮内テスト陽性患者と陰性患者の血清では差がなかった。次に活性化していない好塩基球内の顆粒膜に発現しているCD63が、脱顆粒すると細胞膜表面上に発現される現象を利用した方法で脱顆粒の有無を調べた。その結果、抗dsDNA-IgE抗体陽性患者の末梢血好塩基球にdsDNAを加えたところ、9人中2人において脱顆粒の指標となるCD63の発現が好塩基球上にみられた(健常人例と患者の1例を図4に示す)。このことは、一部の患者ではあるが、dsDNAが自己抗原として自己抗原反

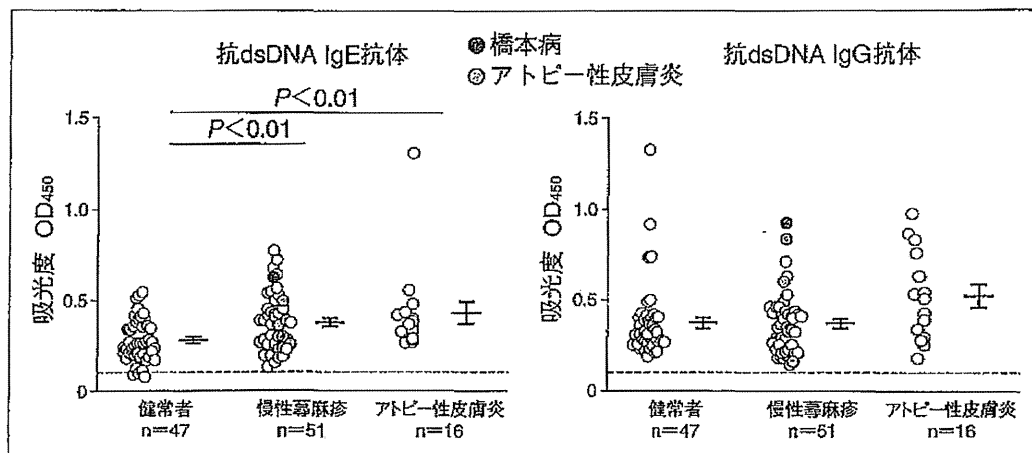


図3 血清中の抗dsDNA IgE抗体およびIgG抗体価の比較

ELISA法を用いてdsDNAに対するIgE抗体とIgG抗体を調べた。対照として健康人とアトピー性皮膚炎患者の血清を同時に測定した。その結果、慢性蕁麻疹患者とアトピー性皮膚炎患者の抗dsDNA-IgE抗体が健康人と比べて吸光度が有意に高値であったが、IgG抗体に差はなかった。橋本病と慢性蕁麻疹の合併は濃灰色丸で、慢性蕁麻疹とアトピー性皮膚炎の合併は薄灰色丸で示す。

(文献²²⁾より引用改変)

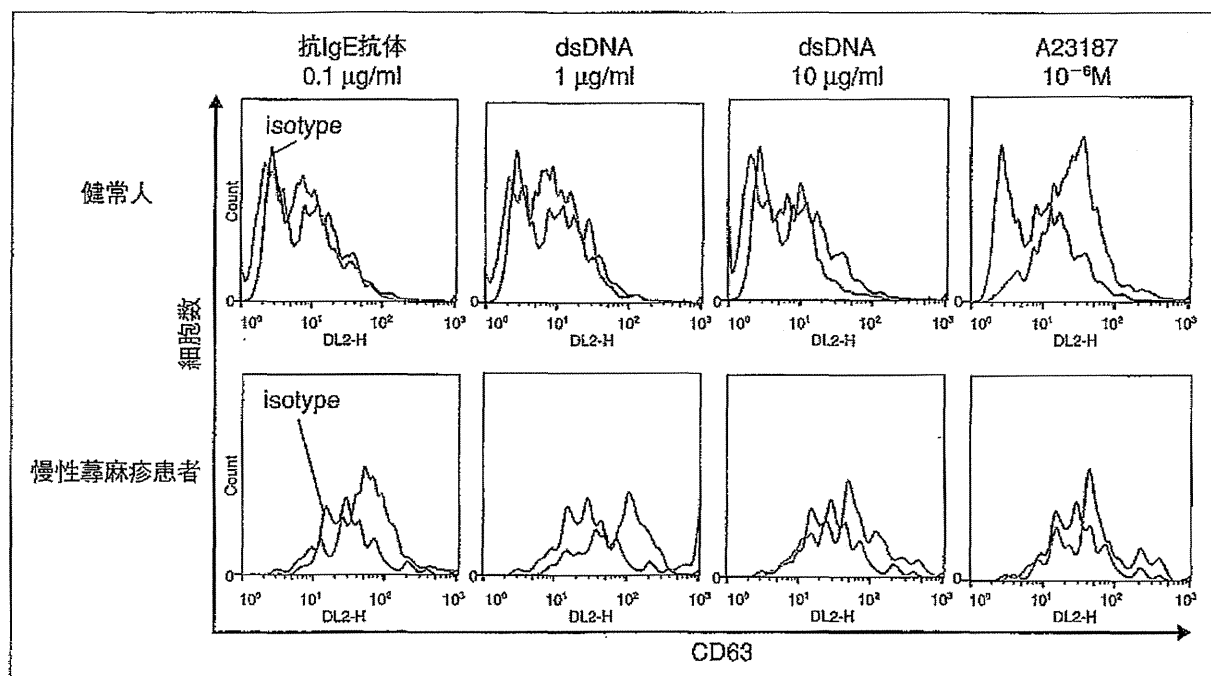


図4 dsDNAによる健康人および慢性蕁麻疹患者の好塩基球の活性化

抗dsDNA-IgE抗体陽性慢性蕁麻疹患者の末梢血好塩基球にdsDNAを加えたところ好塩基球活性化の指標となるCD63の発現が好塩基球上にみられるものが9名中2名いた。また健康人ではみられなかった。図に1例を示す。

(文献²²⁾より引用改変)

応性IgEと反応して蕁麻疹を生じさせていることを示唆した。

以上のようにさまざまな自己抗原反応性IgEが慢性蕁麻疹患者において検出されている。上記に示したような自己抗原反応性IgEを抑えることによって効果を示している可能性があるオマリ

ズマブは慢性蕁麻疹に対して強い効果を示すが、自己抗原反応性IgEがどのようなメカニズムで蕁麻疹を生じさせるのかはいまだ不明な点も多い。

まとめ

慢性蕁麻疹は難治性であることがしばしばあ

り、治癒までに数年かかることもある。多くの症例では原因は不明であり、患者が原因を知りたいと思う欲求は当然である。慢性蕁麻疹の治療は抗ヒスタミン薬が基本であるが、今後本邦でも、オマリズマブのような効果の高い薬剤が上梓されれば難治性慢性蕁麻疹患者を治療する上で頼もしい限りである。本稿で蕁麻疹と自己抗体の関係について解説した。すべてを説明できるものではないが自己抗体が慢性蕁麻疹の病態生理の一つであることに疑問の余地はない。今後、さらなる基礎と臨床の研究成果が期待され、慢性蕁麻疹がより一層注目されることであろう。

文 献

- 1) 秀 道弘, 森田栄伸, 古川福実, ほか. 蕁麻疹診療ガイドライン. 日皮会誌 2011 ; 121 : 1339.
- 2) 森田栄伸. 抗ヒスタミン薬の上手な使い方. 皮膚臨床 2010 ; 50 : 1751.
- 3) Altman K, Chang C. Pathogenic Intracellular and Autoimmune Mechanisms in Urticaria and Angioedema. Clin Rev Allergy Immunol 2013 ; 45 : 47.
- 4) Leznoff A, Josse RG, Denburg J, et al. Association of chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity. Arch Dermatol 1983 ; 119 : 636.
- 5) Grattan CE, Wallington TB, Warin RP, et al. A serological mediator in chronic idiopathic urticaria—a clinical, immunological and histological evaluation. Br J Dermatol 1986 ; 114 : 583.
- 6) Gruber BL, Baeza ML, Marchese MJ, et al. Prevalence and functional role of anti-IgE autoantibodies in urticarial syndromes. J Invest Dermatol 1988 ; 90 : 213.
- 7) Grattan CE, Francis DM, Hide M, et al. Detection of circulating histamine releasing autoantibodies with functional properties of anti-IgE in chronic urticaria. Clin Exp Allergy 1991 ; 21 : 695.
- 8) Hide M, Francis DM, Grattan CE, et al. Autoantibodies against the high-affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria. N Engl J Med 1993 ; 328 : 1599.
- 9) Niimi N, Francis DM, Kermani F, et al. Dermal mast cell activation by autoantibodies against the high affinity IgE receptor in chronic urticaria. J Invest Dermatol 1996 ; 106 : 1001.
- 10) Fiebiger E, Maurer D, Holub H, et al. Serum IgG autoantibodies directed against the alpha chain of Fc epsilon RI : a selective marker and pathogenetic factor for a distinct subset of chronic urticaria patients? J Clin Invest 1995 ; 96 : 2606.
- 11) Fiebiger E, Hammerschmid F, Stingl G, et al. Anti-FcepsilonRIalpha autoantibodies in autoimmune-mediated disorders. Identification of a structure-function relationship. J Clin Invest 1998 ; 101 : 243.
- 12) Sabroe RA, Fiebiger E, Francis DM, et al. Classification of anti-FcepsilonRI and anti-IgE autoantibodies in chronic idiopathic urticaria and correlation with disease severity. J Allergy Clin Immunol 2002 ; 110 : 492.
- 13) Horn MP, Gerster T, Ochensberger B, et al. Human anti-FcepsilonRIalpha autoantibodies isolated from healthy donors cross-react with tetanus toxoid. Eur J Immunol 1999 ; 29 : 1139.
- 14) 第77回日本皮膚科学会東京支部学術大会. シンポジウム マスト細胞から考える蕁麻疹の治療戦略. 2014.
- 15) Maurer M, Rosén K, Hsieh HJ, et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. N Engl J Med 2013 ; 368 : 924.
- 16) Kaplan A, Ledford D, Ashby M, et al. Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy. J Allergy Clin Immunol 2013 ; 132 : 101.
- 17) 田中稔彦, 亀好良一, 秀 道広. 広島大学皮膚科外来での蕁麻疹の病型別患者数. アレルギー 2006 ; 55 : 134.
- 18) Appenzeller U, Meyer C, Menz G, et al. IgE-mediated reactions to autoantigens in allergic diseases. Int Arch Allergy Immunol 1999 ; 118 : 193.
- 19) Dimson OG, Giudice GJ, Fu CL, et al. Identification of a potential effector function for IgE autoantibodies in the organ-specific autoimmune disease

- bullous pemphigoid. *J Invest Dermatol* 2003 ; 120 : 784.
- 20) Altrichter S, Peter HJ, Pisarevskaja D, et al. IgE mediated autoallergy against thyroid peroxidase—a novel pathomechanism of chronic spontaneous urticaria? *PLoS One* 2011 ; 6 : e14794.
- 21) Staubach P, Vonend A, Burow G, et al. Patients with chronic urticaria exhibit increased rates of sensitisation to *Candida albicans*, but not to common moulds. *Mycoses* 2009 ; 52 : 334.
- 22) Hatada Y, Kashiwakura J, Hayama K, et al. Significantly high levels of anti-dsDNA immunoglobulin E in sera and the ability of dsDNA to induce the degranulation of basophils from chronic urticaria patients. *Int Arch Allergy Immunol* 2013 ; 161 Suppl 2 : 154.

* * *

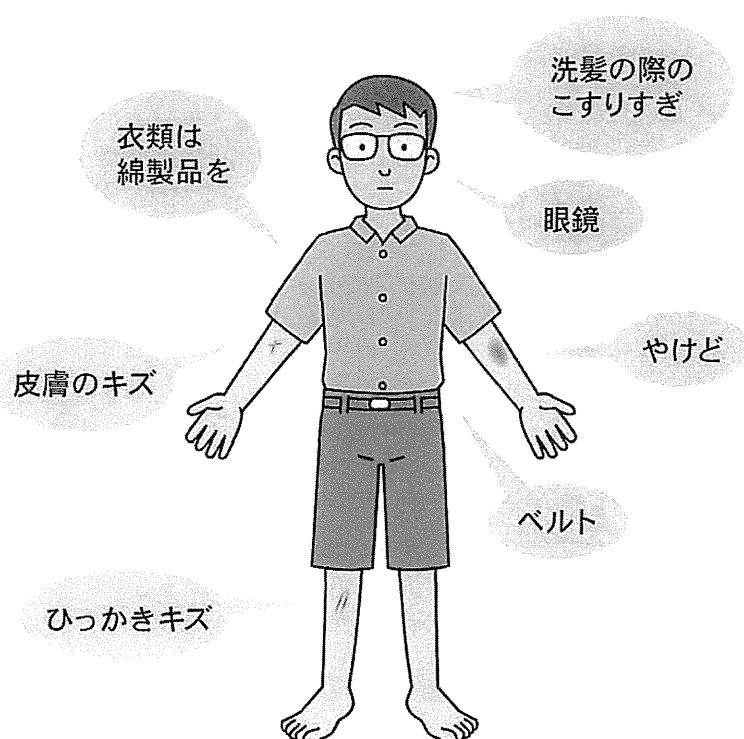
4. 内服療法

3) 抗ヒスタミン薬

乾癬のかゆみ

今まで乾癬はかゆみの少ない病気と言われていましたが、最近の研究では乾癬の患者さんの多くがかゆみを苦痛ととらえていることが分かってきました。また、乾癬では掻くと症状が悪化するケブネル現象が知られており、かゆみを軽くして掻くことを減らすことが重要となります。

かゆみのメカニズムはまだ不明な点が多いのですが、かゆみの治療には抗ヒスタミン薬が用いられます。わが国ではオロパタジン塩酸塩（アレロック®）とエピナスチン塩酸塩（アレジオン®）が保険適応となっています。



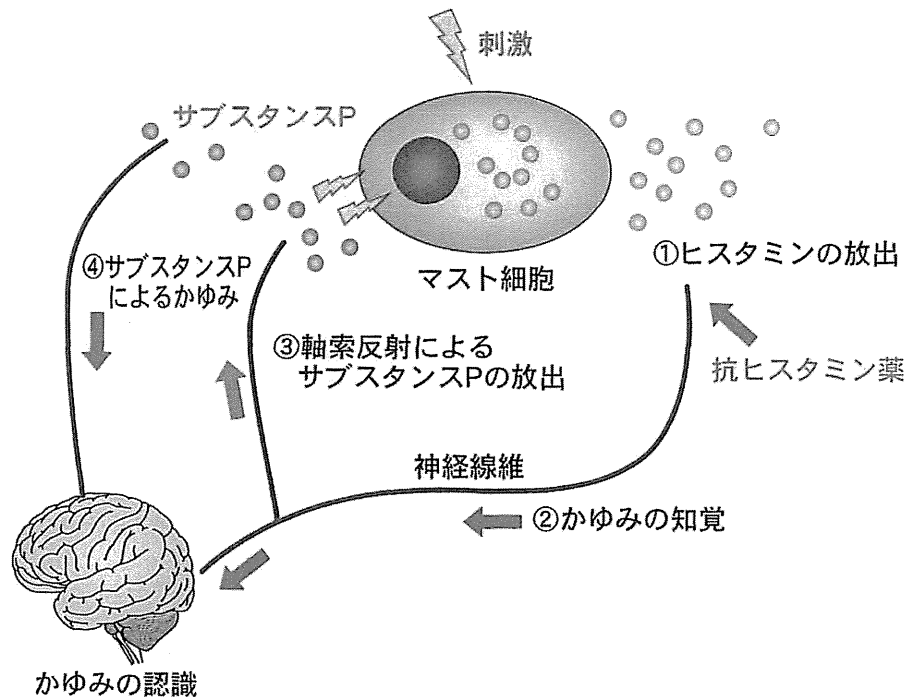
ケブネル現象の起きやすい部位

かゆみのメカニズム

皮膚疾患に伴うかゆみはヒスタミンという物質が重要な役割を果たしています。ヒスタミンは、さまざまな刺激により皮膚のマスト細胞から放出されます(図①)。ヒスタミンが末梢神経に結合すると刺激が神経を伝わってかゆみを感じます(図②)。また、ヒスタミンは神経からサブスタンスPなどの神経ペプチドを放出させます(図③)。これを軸索反射といいます。また、サブスタンスP自体もかゆみの原因となります(図④)。サブスタンスPはさらにマスト細胞を刺激し、ヒスタミンを放出させます。このようにかゆみの悪循環が皮膚疾患ではおきます。

したがってヒスタミンを阻害する抗ヒスタミン薬は尋常性乾癬のかゆみに効果があると考えられます。抗ヒスタミン薬を併用することで、かゆみが改善し、かつ皮疹の状態がよくなることが期待されます。

しかしながら抗ヒスタミン薬は乾癬自体を治すものではなく、あくまでも補助療法ですので、外用薬や紫外線療法など乾癬に対し効果がある治療が重要となります。



マスト細胞とかゆみの関係

(筆者提供)

(葉山 惟大・照井 正)

膿疱性乾癬（汎発型）診療ガイドライン 2014 年度版

日本皮膚科学会膿疱性乾癬（汎発型）診療ガイドライン作成委員会

照井 正¹ 秋山真志² 池田志孝³ 小澤 明⁴ 金蔵拓郎⁵ 黒澤美智子⁶
 小宮根真弓⁷ 佐野栄紀⁸ 根本 治⁹ 武藤正彦¹⁰ 山西清文¹¹ 岩月啓氏¹²

膿疱性乾癬（汎発型）診療ガイドライン作成協力者

青山裕美¹² 今井康友¹¹ 中島喜美子⁸ 馬淵智生⁴ 藤田英樹¹ 葉山惟大¹

第1章 ガイドライン作成にあたって

1. 背景と目的

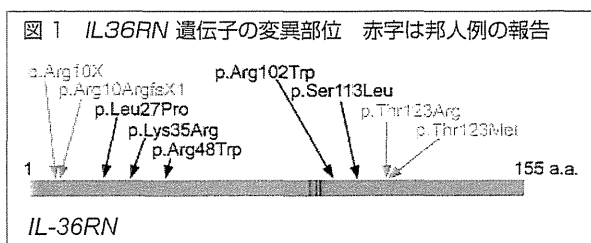
膿疱性乾癬（汎発型）は、通常、発熱と全身の潮紅皮膚上に多発する無菌性膿疱で発症し、病理組織学的に Kogoj 海綿状膿疱を特徴とする角層下膿疱を形成する。尋常性乾癬皮疹が先行する例としない例があるが、再発を繰り返すことが本症の特徴である。経過中に全身性炎症に伴う臨床検査異常を示し、しばしば粘膜症状、関節炎を合併するほか、まれに呼吸器不全、眼症状、二次性アミロイドーシスを合併することがある。

既存の諸外国における乾癬ガイドライン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、全身性炎症反応症候群（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、関節炎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、ガイドラインが作成されている³⁾⁴⁾。膿疱性乾癬（汎発型）に関しては厚生労働省稀少難治性皮膚

疾患調査研究班によって、その疫学調査、本邦における治療実態調査⁵⁾に基づき、診断基準、重症度判定基準と診療ガイドラインが提唱された⁶⁾⁷⁾。その後新しい治療薬の登場や EBM を用いた手法が導入され、初版の診療ガイドライン⁷⁾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 20～25 年度）において、特定疾患受給申請用の様式を全国統一とし、臨床調査個人票を全国レベルで解析することが可能になった。研究班の症例と臨床調査個人票をデータベースにして、診断基準項目の鋭敏度や特異度の検定を進め、実態に即した重症度判定基準を提唱した⁷⁾。それらの基準をもとに、EBM に基づく診療ガイドライン作成を進め、生物学的製剤治療の位置づけについても検討してきた^{8)～10)}。膿疱性乾癬（汎発型）の家族内発症例の検討によって、その原因遺伝子として好中球の遊走に重要な IL-8 をはじめとする炎症性サイトカイン産生に関与する IL-36 の働きを制御する IL-36 受容体アンタゴニストをコードする *IL36RN* 遺伝子の変異が相次いで報告された^{11)～13)}。その後、孤発例においても検討され、膿疱性乾癬（汎発型）（尋常性乾癬が先行しない）の大半は *IL36RN* 遺伝子の変異があることが報告された¹⁴⁾。解析が進み *IL36RN* 遺伝子変異のホモ接合体あるいは複合ヘテロ接合体のみならず、ヘテロの変異でも膿疱性乾癬（汎発型）が発症することが分かってきた¹⁴⁾。ペニシリンや妊娠などの膿疱性乾癬（汎発型）の誘発因子を予測し患者を指導するうえでも *IL36RN* 遺伝子変異を解析する意義は大きい¹⁵⁾¹⁶⁾。これまでに報告されている *IL36RN* 遺伝子の変異箇所を図 1 に示す。日本人は c.28C>T(p.Arg10X) と c.115+6T>C(p.Arg10ArgfsX1) の 2 つの創始者変異にほぼ集約される¹⁷⁾。一方、膿疱性乾癬（汎発型）の治療についての高いエビ

- 1) 日本大学医学部皮膚科学系皮膚科学分野
- 2) 名古屋大学大学院医学系研究科皮膚病態学分野
- 3) 順天堂大学医学部皮膚科学教室
- 4) 東海大学医学部専門診療学系皮膚科学
- 5) 鹿児島大学医学部皮膚科学教室
- 6) 順天堂大学医学部衛生学講座
- 7) 自治医科大学医学部皮膚科学講座
- 8) 高知大学医学部皮膚科学講座
- 9) 札幌市
- 10) 山口大学大学院医学系研究科皮膚科学分野
- 11) 兵庫医科大学皮膚科学教室
- 12) 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚科学分野



デンスを有する論文の収集は困難であったが、現時点での重要な論文を可能な限り渉猟しかつ最近米国で発表されたガイドライン等も参照して¹⁸⁾¹⁹⁾、委員会で検討を加えた。2012年に本症への適応拡大が承認された顆粒球と単球の除去を目的とした顆粒球単球吸着療法（granulocyte and monocyte adsorption apheresis：GMA）が新規治療法としてその有用性に対する中長期的効果に対する評価が待たれる。

2. ガイドラインの位置づけ

膿疱性乾癬の定義は成書によって異なり、病態類似性をもとに局所型として掌跖膿疱症を含める場合がある。また、小児 circinate annular form や尋常性乾癬の一時的膿疱化も膿疱性乾癬として論じられることがある。本ガイドライン策定委員会は、日本皮膚科学会と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」の共同事業として発足したものである。したがって、膿疱性乾癬（汎発型）として取り上げる病態は、厚生労働省のいわゆる「特定疾患（平成27年1月より指定難病に名称変更）としての膿疱性乾癬」と定義され、その診断と重症度判定基準は、厚生労働省研究班で提唱したものに準拠している。本ガイドラインは現時点における本邦での標準を示すものであるが、個々の膿疱性乾癬（汎発型）においては、症状や合併症に多様性があり、診療にあたる医師が患者とともに治療選択を決定すべきものである。その治療内容が本ガイドラインに完全に合致することを求めているわけではない。

3. 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) 関節炎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、小児に対する治療など、CQ20～25 参照）、委員会の見解としてガイドラインに記載した。その適用にあたっては、十分なインフォームド・コンセントが必要である。

4. 資金提供者、利益相反

本ガイドライン作成に要した費用は、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、上記の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。これ以外に各委員は、本ガイドライン作成に当たって明らかにすべき利益相反はない。

5. エビデンスの収集

使用したデータベース：PubMed, SCIRUS, SCOPUS, 医学中央雑誌 web, Cochrane database systemic review, 米国 FDA データベース。

検索期間と文献：2013年8月までに検索可能であった文献。検索期間後発表された論文でも重要論文であれば追加した。

採択基準：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。

6. エビデンスレベルと推奨度決定基準

本ガイドラインのエビデンスレベルと推奨度は日本皮膚科学会編「皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン」に示された基準に従っている（表1）。

表 1 エビデンスのレベルと推奨度の決定基準

A. エビデンスのレベル分類

- I システマティック・レビュー/メタアナリシス
- II 1 つ以上のランダム化比較試験
- III 非ランダム化比較試験
- IV 分析疫学的研究（コホート研究や症例対照研究）
- V 記述研究（症例報告や症例集積研究）
- VI 専門委員会や専門家個人の意見⁺

B. 推奨度の分類⁺

- A 行うよう強く勧められる
(少なくとも 1 つの有効性を示すレベル I もしくは良質のレベル II のエビデンスがあること)
- B 行うよう勧められる
(少なくとも 1 つ以上の有効性を示す質の劣るレベル II が良質のレベル III あるいは非常に良質の IV のエビデンスがあること)
- C1 行うことを考慮してもよいが、十分な根拠*がない
(質の劣る III~IV, 良質な複数の V, あるいは委員会が認める VI)
- C2 根拠*がないので勧められない
- D 行わないよう勧められる
(無効あるいは有害であることを示す良質のエビデンスがある)

⁺基礎実験によるデータ及びそれから導かれる理論はこのレベルとする

*根拠とは臨床試験や疫学研究による知見を指す。

⁺本文中の推奨度が必ずしも上表に一致しないものがある。国際的にも皮膚悪性腫瘍診療に関するエビデンスが不足している状況、また海外のエビデンスがそのまま我が国に適用できない実情を考慮し、さらに実用性を勘案し、(エビデンス・レベルを示した上で) 委員会のコンセンサスに基づき推奨度のグレードを決定した箇所があるからである。

7. 公開前のレビューと公開方法

旧ガイドラインは、2008 年 3 月に日本皮膚科学会ホームページ上に暫定版を掲載し、さらに生物学的製剤に関するデータ収集を行い、第 23 回、24 回、第 25 回日本乾癬学会において学会報告し、意見を聴取して修正を加えて 2009 年に公開した。本改訂版は、病因・病態や治療に関する新知見を組み入れたものであり、一般公開を前に、稀少難治性皮膚疾患調査研究班の班員のレビューを経て、必要に応じて変更を加えた。

8. ガイドラインの評価と更新計画

作成したガイドラインは日本皮膚科学会において承認され、学会誌に掲載される。ガイドラインは、そのアウトカムとしての臨床効果および患者 QOL の改善をもって評価されなくてはならない。臨床評価については、厚生労働省難治性疾患政策研究事業「稀少難治性皮膚疾患調査研究班」にて、データベース化が可能な様式に改訂された臨床調査個人票の活用が待たれる。

続々と新薬の開発される現状にあっては、本ガイド

ラインは適宜、更新を行わざるを得ないが、治療効果のアウトカムを評価しながら、3~5 年を目途に改訂を予定している。

9. 免責事項

1) 医師裁量権・医療訴訟に関する事項

診療ガイドラインは医師の裁量権を規制するものではなく、臨床医の視点において、現段階における医療水準を客観的事実から記載したものである。

2) 未承認薬と未承認療法に関する事項

保険適用外使用（未承認薬）であっても、本邦・海外においてエビデンスのある治療であれば、ガイドラインに記載し、推奨度を書き加えた。すなわち、ガイドラインは学術的根拠に基づく記載であり、保険診療の手引き書ではない。ガイドラインに記載のある薬剤が、実地診療において自由に使用可能であるという考えは正しくない。未承認薬使用については各施設において申請・承認を受けるなど、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守して、患者の利益を損なうことがないように個々に適切に対応する必要がある。薬剤使用にあたって、インフォームド・コンセントが必要であることは他の薬剤と同様である。

文 献

- 1) Griffiths CEM, Clark CM, Chalmers RJG, et al: A systematic review of treatments for severe psoriasis, *Health Technol Assess*, 2000; 4.(エビデンスレベル I)
- 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. (エビデンスレベル I)
- 3) Smith CH, Anstey AV, Barker JN, et al: British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions in psoriasis 2009, *Br J Dermatol*, 2009; 161: 987-1019.(エビデンスレベル I)
- 4) Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U, et al: German S3-guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (short version), *Arch Dermatol Res*, 2012; 304: 87-113. (エビデンスレベル I)
- 5) Ozawa A, Ohkido M, Haruki Y, et al: Treatment of generalized pustular psoriasis: a multicenter study in Japan, *J Dermatol*, 1999; 26: 141-149.(エビデンスレベル IV)
- 6) Umezawa Y, Ozawa A, Kawashima T, et 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-S54.(エビデンスレベル VI)
- 7) 岩月啓氏ほか：膿疱性乾癬（汎発型）診療ガイドライン

- 2010：TNF α 阻害薬を組み入れた治療指針（簡略版），日皮会誌，2010；120：815-839.（エビデンスレベル VI）
- 8) 中川秀己ほか：乾癬における TNF α 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年．http://www.dermatol.or.jp/archive/news_091216_2.pdf（エビデンスレベル VI）
 - 9) 大槻マミ太郎ほか：日本皮膚科学会生物学的製剤検討委員会：乾癬における TNF α 阻害薬の使用指針および安全対策マニュアル，日皮会誌，2010；120：163-171.（エビデンスレベル VI）
 - 10) 大槻マミ太郎ほか：日本皮膚科学会生物学的製剤検討委員会：乾癬における生物学的製剤の使用指針および安全対策マニュアル（2011年版），日皮会誌，2011；121：1561-1572.（エビデンスレベル VI）
 - 11) Marrakchi S, Guigue P, Renshaw B, et al: Interleukin-36-receptor antagonist deficiency and generalized pustular psoriasis, *N Engl J Med*, 2011; 365: 620-628.（エビデンスレベル IV）
 - 12) Onoufriadis A, Simpson MA, Pink AE, et al: Mutations in IL36RN/IL1F5 are associated with the severe episodic inflammatory skin disease known as generalized pustular psoriasis, *Am J Hum Genet*, 2011; 89: 432-437.（エビデンスレベル IV）
 - 13) Sugiura K, Takeichi T, Kono M, et al: A novel IL36RN/IL1F5 homozygous nonsense mutation, p.Arg10X, in a Japanese patient with adult-onset generalized pustular psoriasis, *Br J Dermatol*, 2012; 167: 699-701.（エビデンスレベル IV）
 - 14) Sugiura K, Takemoto A, Yamaguchi M, et al: The majority of generalized pustular psoriasis without psoriasis vulgaris is caused by deficiency of interleukin-36 receptor antagonist, *J Invest Dermatol*, 2013; 133: 2514-2521.（エビデンスレベル IV）
 - 15) Sugiura K, Shoda Y, Akiyama M: Generalized pustular psoriasis triggered by amoxicillin in monozygotic twins with compound heterozygous IL36RN mutations: comment on the article by Navarini, et al, *J Invest Dermatol*, 2014; 134: 578-579.（エビデンスレベル IV）
 - 16) Sugiura K, Oiso N, Iinuma S, et al: IL36RN mutations underlie impetigo herpetiformis, *J Invest Dermatol*, doi: 10.1038/jid.2014.177.（エビデンスレベル IV）
 - 17) Sugiura K: The genetic background of generalized pustular psoriasis: IL36RN mutations and CARD14 gain-of-function variants, *J Dermatol Sci*. 2014; 74: 187-92.（エビデンスレベル VI）
 - 18) Robinson A, Van Voorhees AS, Hsu S, et al: Treatment of pustular psoriasis: From the medical board of the National Psoriasis Foundation, *J Am Acad Dermatol*, 2012; 67: 279-288.（エビデンスレベル VI）
 - 19) Viguier M, Aubin F, Delaporte E, et al: Efficacy and safety of tumor necrosis factor inhibitors in acute generalized pustular psoriasis, *Arch Dermatol*, 2012; 148: 1423-1425.（エビデンスレベル V）

第Ⅱ章 膿疱性乾癬（汎発型）の診断基準と重症度判定基準

1. 膿疱性乾癬（汎発型）の定義と診断に必要な主要項目（2006年）

【定義】膿疱性乾癬（汎発型）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．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先行しない例があるが，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反応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，まれに眼症状，二次性アミロイドーシスを合併することがある．

1 主要項目

- 1) 発熱あるいは全身倦怠感等の全身症状を伴う．
- 2) 全身または広範囲の潮紅皮膚面に無菌性膿疱が多発し，ときに融合し膿海を形成する．
- 3) 病理組織学的に Kogoj 海綿状膿疱を特徴とする好中球性角層下膿疱を証明する．
- 4) 以上の臨床的，組織学的所見を繰り返し生じること．ただし，初発の場合には臨床経過から下記の疾患を除外できること．

以上の4項目を満たす場合を膿疱性乾癬（汎発型）（確実例）と診断する．主要項目2）と3）を満たす場合を疑い例と診断する．

解 説：旧版における改訂の要点は，膿疱性乾癬（汎発型）を全身性炎症疾患としてとらえ，皮膚病変だけではなく，重篤な合併症にも注目したことである．また，「厚生労働省稀少難治性皮膚疾患調査研究班」が収集した膿疱性乾癬（汎発型）症例と，特定疾患臨床個人調査票データを解析して，鋭敏度や特異度をもとに主要項目を決定した．

本ガイドラインで取り上げる膿疱性乾癬（汎発型）の病型は，特定疾患（平成27年1月より指定難病に名称変更）対象疾患としての急性汎発性膿疱性乾癬（von Zumbusch型），小児汎発性膿疱性乾癬，疱疹状膿疱疹と稽留性肢端皮膚炎の汎発化が含まれる．小児の circinate annular form や，尋常性乾癬の一時的膿疱化は含まれない（「2. 膿疱性乾癬（汎発型）診断の参考項目」を参照）．したがって膿疱性乾癬の臨床疫学統計に関する Ryan と Baker の論文²⁰⁾における対象疾患とは

異なる。

膿疱性乾癬（汎発型）の診断基準は、平成 18 年度稀少難治性皮膚疾患（厚生労働省）の診断基準に準拠する²¹⁾。最新の診断基準では、膿疱性乾癬（汎発型）を全身性炎症疾患ととらえ、皮膚症状のみならず、予後を左右する関節症状やアミロイドーシスなどの合併症を定義に組み入れた²²⁾。診断には、皮膚症状の臨床・病理組織診断が必須である。繰り返し症状が発現することが重要な診断根拠であるが、初発例を考慮して確実例と疑い例を設けた。疑い例については次年度の特定疾患更新申請時に再評価が行われる。

「稀少難治性皮膚疾患調査研究班」で収集した 41 症例の膿疱性乾癬（汎発型）解析では、主要項目 1)、2)、3)、4) の鋭敏度は、それぞれ 83%、95%、95%、87% であり、すべてを満たす確定診断例の鋭敏度は 78%、上記 2) と 3) を満たす疑診例の鋭敏度は 90% であった²³⁾。鑑別診断の急性汎発性発疹性膿疱症 (acute generalized exanthematous pustulosis: AGEP) を除外するためには、項目 4) の「繰り返す」症状と除外診断を入れて特異度を確保した。

*：特異度は急性汎発性発疹性膿疱症（8 症例）を対象疾患として算定した。

2. 膿疱性乾癬（汎発型）診断の参考項目

1) 重症度判定および合併症検索に必要な臨床検査所見*

- (1) 白血球増多，核左方移動
- (2) 赤沈亢進，CRP 陽性
- (3) IgG 又は IgA 上昇
- (4) 低蛋白血症，低カルシウム血症
- (5) 扁桃炎，ASLO 高値，その他の感染病巣の検査
- (6) 強直性脊椎炎を含むリウマトイド因子陰性関節炎
- (7) 眼病変（角結膜炎，ぶどう膜炎，虹彩炎など）
- (8) 肝・腎・尿所見：治療選択と二次性アミロイドーシス評価

2) 膿疱性乾癬（汎発型）に包括しうる疾患

(1) 急性汎発性膿疱性乾癬（von Zumbusch 型）：膿疱性乾癬（汎発型）の典型例。

(2) 疱疹状膿疱疹：妊娠，ホルモンなどの異常に伴う汎発性膿疱性乾癬。

(3) 稽留性肢端皮膚炎の汎発化：厳密な意味での本症は稀であり，診断は慎重に行う。

(4) 小児汎発性膿疱性乾癬：circinate annular form

は除外する。

3) 一過性に膿疱化した症例は原則として本症に含まれないが，治療が継続されているために再発が抑えられている場合にはこの限りではない。

解 説：膿疱性乾癬（汎発型）の診断においては、臨床・病理組織検査を除いて、疾患特異性の高い検査項目がない。旧診断基準において主要項目にふくまれていた諸検査項目は、臨床統計の結果、十分な特異性と鋭敏度があるとは言えないので*、主要項目から外し、参考項目に入れた。しかし、これらの検査は病態、重症度や合併症を判定するために重要な検査項目であり、実施することが強く望まれる。

膿疱性乾癬の定義は教書によって異なるが、本ガイドラインでは特定疾患（平成 27 年 1 月より指定難病に名称変更）対象疾患としての膿疱性乾癬（汎発型）を取り扱っている（「第 I 章 2. ガイドラインの位置づけ」を参照）。小児に多い circinate annular form は組織学的には好中球性小膿瘍が見られることが多いが、軽症例が多いため除外される。

*第 3 回全国調査結果での鋭敏度は、白血球増多：65%，赤沈亢進：67%，CRP 高値：81%，低カルシウム値：12%であった。ASLO や免疫グロブリン値は未記入が多くデータの解析ができなかった。

3. 膿疱性乾癬（汎発型）の除外項目

3 除外診断

1) 尋常性乾癬が明らかに先行し、副腎皮質ホルモン剤などの治療により一過性に膿疱化した症例は原則として除外するが、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) circinate annular form 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は本症に含む。

3) 一定期間の慎重な観察により角層下膿疱症、膿疱型薬疹 (acute generalized exanthematous pustulosis: AGEP を含む) と診断された症例は除く。

解 説：尋常性乾癬が一過性に膿疱化する場合は、原則的に本症には含まれないが，治療によって膿疱化の再発が抑えられていると判断される場合はこの限りではない。膿疱性乾癬（汎発型）と類似の臨床および病理組織学所見を示す角層下膿疱症や急性汎発性発疹

表2 膿疱性乾癬（汎発型）の重症度判定

A 皮膚症状の評価：	紅斑、膿疱、浮腫（0～9）			
B 全身症状・検査所見の評価：	発熱、白血球数、血清 CRP、血清アルブミン（0～8）			
○重症度分類：	軽症	中等症	重症	
（点数の合計）	（0～6）	（7～10）	（11～17）	

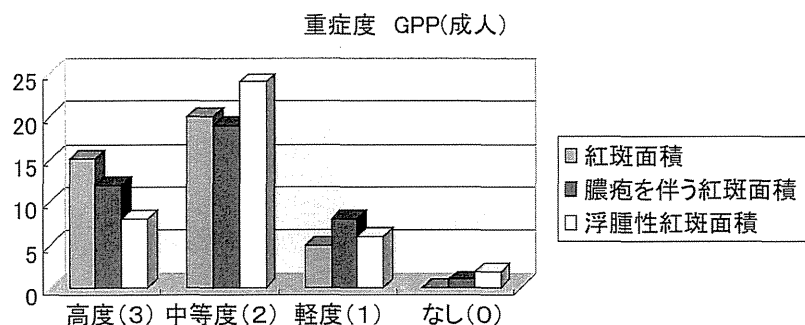
A. 皮膚症状の評価（0～9）				
	高度	中等度	軽度	なし
紅斑面積（全体）*	3	2	1	0
膿疱を伴う紅斑面積**	3	2	1	0
浮腫の面積**	3	2	1	0

*体表面積に対する％（高度：75％以上、中等度：25以上75％未満、軽度：25％未満）

**体表面積に対する％（高度：50％以上、中等度：10以上50％未満、軽度：10％未満）

B. 全身症状・検査所見の評価（0～8）			
スコア	2	1	0
発熱（℃）	38.5 以上	37 以上 38.5 未満	37 未満
白血球数（/μL）	15,000 以上	10,000 以上 15,000 未満	10,000 未満
CRP（mg/dl）	7.0 以上	0.3 以上～7.0 未満	0.3 未満
血清アルブミン（g/dl）	3.0 未満	3.0 以上～3.8 未満	3.8 以上

参考データ1 重症度判定基準を用いた場合の皮膚症状分布（研究班施設41症例）



性膿疱症（AGEP）を含む膿疱型薬疹などは除外しなくてはならない。

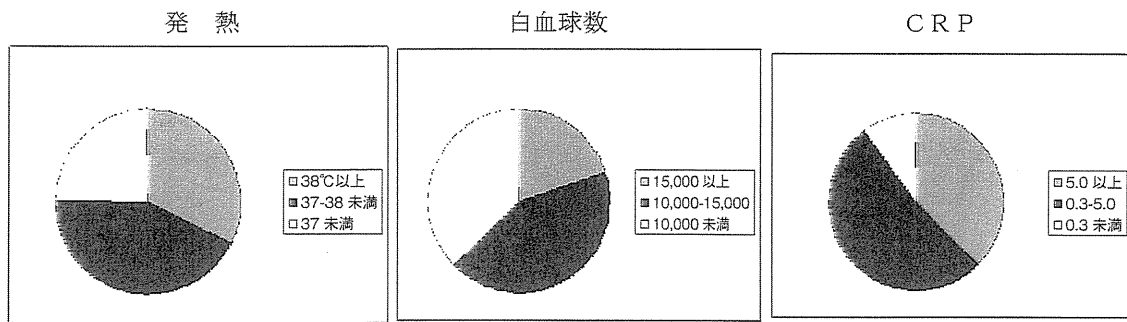
4. 膿疱性乾癬（汎発型）の臨床統計と参考事項

解説：日本乾癬学会登録データ（2003～2006年）によれば、膿疱性乾癬（汎発型とそれ以外の病型が含まれる）は乾癬全体の約1％を占め、小児期と30歳代にピークをもつ。小児期では女兒の罹患が目立つ。尋常性乾癬が男性に2倍発症しやすいのに対し、膿疱性乾癬（汎発型）は女性にやや多い（男1：女1.2）。厚生労働省特定疾患克服事業で取り扱う病型は、上記の診断基準を満たす「膿疱性乾癬（汎発型）」に限定される（「第1章 2. ガイドラインの位置づけ」を参照）。2004～2010年の膿疱性乾癬の医療費受給者数は1,426

～1,679人/年で、厚生省が2003年より開始した受給申請時に提出される臨床調査個人票のオンラインシステムデータによると膿疱性乾癬の入力率は50.1～80.4％/年、そのうち、新規申請者数は全体の9.2～13.0％となっている。入力されている膿疱性乾癬7年分の新規申請データ767人（2004～10年）の性比は男性が多い（男1：女0.88）傾向にあり、日本乾癬学会登録データによる男女比と異なる。発症年齢の分布は男性では30～39歳と50～69歳に2つのピーク、女性では25～34歳と50～64歳に2つのピークがあるが、ほぼ全体に分布している。

また、膿疱性乾癬（汎発型）がTurner症候群に合併して出現することがある²⁴⁾²⁵⁾。

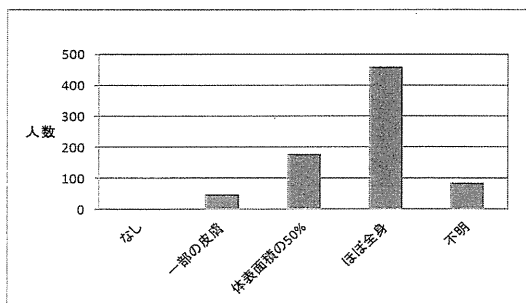
参考データ 2 重症度判定基準を用いた検査異常値分布（成人膿疱性乾癬（汎発型）40 例：研究班症例の解析）



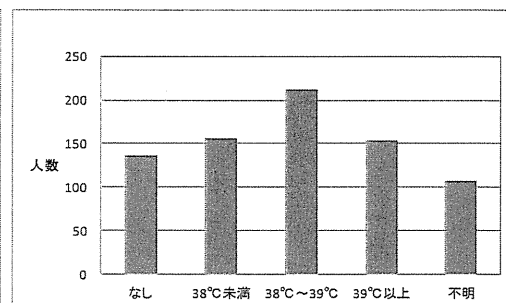
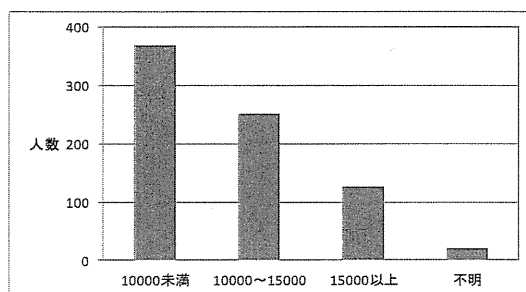
参考データ 3 重症度判定基準に沿った分布（臨床調査個人票データ）

2004～2010 年の新規 767 例の分布

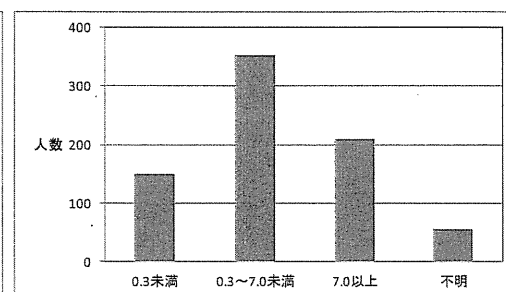
1. 紅斑の分布(発症時または悪化時)



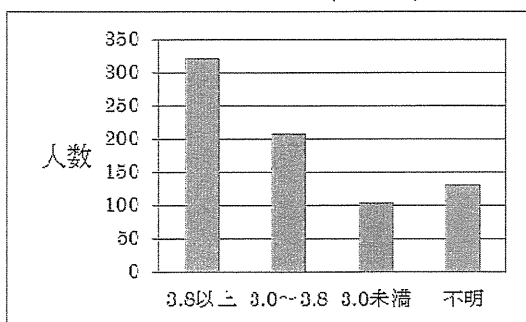
2. 発熱の分布(発症時または悪化時)

3. 白血球数 (/mm³)の分布(検査時)

4. 血清 CRP (mg/dl)値の分布(検査時)



5. 血清アルブミン値の分布(検査時)



5. 膿疱性乾癬（汎発型）の重症度判定（表2）と患者分布

解 説：皮膚症状（紅斑，膿疱，浮腫）および全身性炎症に伴う検査所見（発熱，白血球数，血清CRP値，血清アルブミン値）の評価をスコア化し，その点数を合計することにより軽症，中等症と重症に分類する．新重症度判定基準では，「浮腫」を皮膚症状の項目にとりあげた（表2）．その理由は，死亡例の解析により心・血管系障害などの循環不全が死因として多く，またacute respiratory distress syndrome（ARDS）やcapillary leak症候群を起こす症例でも浮腫が重要な症候であるという理由に基づく（CQ1，2を参照）．

重症度基準の検査項目の異常値の区分にあたっては，「稀少難治性皮膚疾患調査研究班」で収集した40症例の臨床データと，全国の臨床調査個人票の臨床統計データ（2003～05年）をもとに，重症度を高度，中等度，軽度に階層化したデータをもとに設定した（参考データ2～3）．

なお，軽快者とは，1）疾患特異的治療をしなくても皮膚症状の再燃を認めないか，尋常性乾癬に移行した者で，2）急性期，慢性期の合併症（関節症，眼症状など）を認めず，3）日常生活に支障ない状態が1年以上続いている者，と定義する．

文 献

- 20) Ryan TJ, Baker H: The prognosis of generalized pustular psoriasis, *Br J Dermatol*, 1971; 85: 407-411.(エビデンスレベル V)
- 21) 難治性皮膚疾患に関する調査研究（難治性疾患克服研究事業）．平成18年度 総括・分担研究報告書（平成19年3月発行：北島康雄主任研究者），192-198.(エビデンスレ

ベル V)

- 22) Roth PE, Grosshans E, Bergoend H: Psoriasis: evolution et complications mortelles, *Ann Dermatol Venerol*, 1991; 118: 97-105.(エビデンスレベル V)
- 23) 岩月啓氏：汎発性膿疱性乾癬の認定診断基準の鋭敏度・特異度の再検討．稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究．平成18年度 総括・分担研究報告（北島康雄 主任研究者），76-82.
- 24) Kawakami Y, Oyama N, Kishimoto K, et al: A case of generalized pustular psoriasis associated with Turner syndrome, *J Dermatol*, 2004; 31: 16-20.(エビデンスレベル V)
- 25) Oiso N, Ota T, Kawara S, Kawada A: Pustular psoriasis and vitiligo in a patient with Turner syndrome, *J Dermatol*, 2007; 34: 727-729.(エビデンスレベル V)

6. 膿疱性乾癬（汎発型）治療法とその効果（臨床調査個人票データ）（表3）

解 説：膿疱性乾癬（汎発型）の医療費自己負担軽減の申請時に提出される2010年度臨床調査個人票の新規176例，更新者1,174例，計1,350例（入力率は全体の80.4%）のデータを用いて膿疱性乾癬（汎発型）の治療法のそれぞれ効果を表にまとめた．新規は最近6カ月以内，更新者は最近1年間の治療選択の有無とその効果について担当医が申請書に記載したものである．内服薬について，エトレチナートは全体では35.6%が選択し，87.1%が効果ありとしている．シクロスポリンは37.8%で選択され，87.6%が効果あり，メトトレキサートは6.4%で選択され，84.9%に効果あり，副腎皮質ステロイドは16.6%で使用され，83.5%で効果ありと報告されていた．外用薬については，副腎皮質ステロイドは84.2%で選択され，87.8%で効果あり，活性型ビタミンD₃は65.7%に選択され，86.6%に効果ありと報告されていた．光線療法は11.1%で選択され，

表3 2010年度膿疱性乾癬臨床調査個人票（新規・更新別）選択治療法とその効果

治療法		新規（176 例）		更新（1,174 例）		新規・更新（1,350 例）	
		治療有り（％）	効果あり（％）	治療有り（％）	効果あり（％）	治療有り（％）	効果あり（％）
内服	エトレチナート	77 (43.8)	44 (74.6)	404 (34.4)	375 (92.8)	481 (35.6)	419 (87.1)
	シクロスポリン	76 (43.2)	49 (64.5)	434 (37.0)	398 (91.7)	510 (37.8)	447 (87.6)
	メトトレキサート	10 (5.7)	5 (50.0)	76 (6.5)	68 (89.5)	86 (6.4)	73 (84.9)
	副腎皮質ステロイド	49 (27.8)	35 (71.4)	175 (14.9)	152 (86.9)	224 (16.6)	187 (83.5)
	内服治療その他	37 (21.0)	12 (32.4)	259 (22.1)	211 (81.5)	296 (21.9)	223 (75.3)
外用	副腎皮質ステロイド外用	163 (92.6)	120 (73.6)	974 (83.0)	878 (90.1)	1,137 (84.2)	998 (87.8)
	活性型ビタミン D ₃ 外用	114 (64.8)	79 (69.3)	773 (65.8)	689 (89.1)	887 (65.7)	768 (86.6)
	光線療法	44 (25.0)	21 (47.7)	105 (8.9)	90 (85.7)	149 (11.0)	111 (74.5)
	PUVA 療法	9 (5.1)	5 (55.6)	19 (1.6)	17 (89.5)	28 (2.1)	22 (78.6)

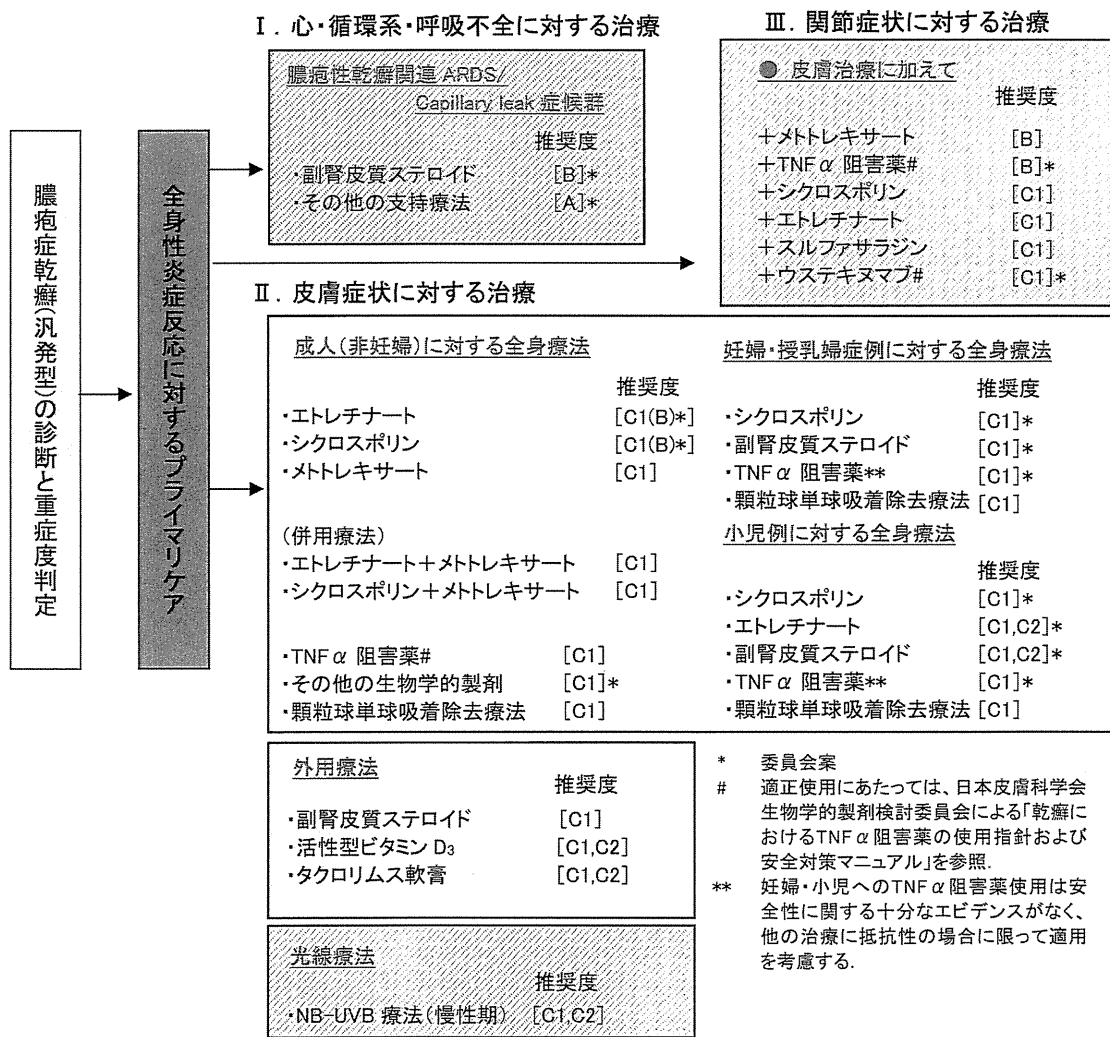
74.5%に効果あり、光線療法の PUVA 療法は 2.1%で選択され、78.6%に効果ありと報告されていた。全国調査結果など^{26)~28)}から過去 25 年間の治療の推移を概観すると、シクロスポリンの選択割合のみが増加し、他の治療の選択割合は減少している。

文 献

- 26) 大河原章, 北村清隆, 小林 仁, 安田秀美, 芝木晃彦: 汎発性膿疱性乾癬—第 2 次, 3 次全国調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 年度研究報告書, 1991, 11-40.
- 27) 大河原章, 小林 仁, 川嶋利瑞, 稲葉 裕, 川村 孝: 膿疱性乾癬全国調査の結果—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 7 年度研究報告書, 1996, 157-161.

図 2 膿疱性乾癬（汎発型）治療アルゴリズム

注) 膿疱性乾癬（汎発型）治療は、生命を脅かす全身性炎症疾患であり、妊婦、授乳婦や小児例に対して安全性が確立していない薬剤を使用せざるを得ないことがある。妊婦・授乳婦に対するシクロスポリンの使用は、本邦ガイドラインに従えば禁忌であるが、妊婦の膿疱性乾癬（汎発型）である疱疹状膿痂疹に対するシクロスポリン使用をガイドラインに組み入れた。また、TNF α 阻害薬（インフリキシマブ、アダリムマブ）は、妊婦・授乳婦、小児の膿疱性乾癬（汎発型）に対する十分な使用経験例は蓄積されていないが、尋常性乾癬、関節リウマチなどに対する使用経験をもとに、治療選択の一つとして取り上げた。最近報告されたドイツのガイドラインでは禁忌と報告している（「第 V 章 5. 生物学的製剤」と「第 V 章 7. 妊婦・授乳婦、小児に対する治療薬選択」を参照）TNF α 阻害薬は、他剤が無効で、しかも、生命を脅かすような症例に限って使用を考慮すべきである。その使用に際しては、十分なインフォームド・コンセントが必要である。顆粒球単球吸着除去療法は十分な根拠はないが、副作用は少ないため、治療選択の一つとして取り入れた。



- 28) Ozawa A, Ohkido M, Haruki Y, et al: Treatment of generalized pustular psoriasis: a multicenter study in Japan. *J Dermatol*, 1999; 26: 141-149.(エビデンスレベル IV)

第 III 章 膿疱性乾癬（汎発型）の治療ガイドラインと治療指針の要約

1. 膿疱性乾癬（汎発型）治療アルゴリズム（図 2）

2. 膿疱性乾癬（汎発型）に推奨される治療指針のまとめ

1) 膿疱性乾癬（汎発型）急性期の全身症状に対するプライマリーケア

膿疱性乾癬（汎発型）の直接死因は心・循環不全が多く、全身管理と薬物療法が必須である。肺合併症や、乾癬治療薬のメトトレキサートやレチノイン酸による肺合併症がまれに生じる。呼吸管理、抗菌薬、原因薬の中止とともに副腎皮質ステロイド全身投与（プレドニソロン換算 1 mg/kg/日）が奏効する。TNF α 阻害薬のインフリキシマブ（infliximab）の有効例がある。しかし、逆に infusion reaction による心・循環系への

負荷も予測されるので、TNF α 阻害薬の使用に関しては慎重に行うべきである。

要点：ARDS/capillary leak 症候群と心・循環不全への対応

【推奨度；A*】

*治療に関する臨床研究はないが、死因解析に関する良質な臨床疫学データあり（CQ1, 2 参照）

1-1) 心・循環不全に対する全身管理

- ・バイタルサインのモニター
- ・体重増加（浮腫）・尿量のモニターと薬物療法
- ・循環不全，心不全モニターと薬物療法

1-2) 呼吸不全（ARDS/capillary leak 症候群）に対する療法

- ・画像検査，血液検査，血液ガス検査などでモニター
- ・感染症の除外
- ・薬剤性原因除去（メトトレキサート，レチノイン酸など）
- ・ARDS/capillary leak 症候群であれば，全身ステロイド療法導入

1-3) 皮膚病変のコントロール

- ・専門施設にて治療計画・治療実施

2) 急性期膿疱性乾癬に推奨される全身療法（表 4）

症例ごとに推奨される全身療法の用法や推奨度、関連する臨床設問（CQ）などについて表 4 にまとめた。

表 4 急性期膿疱性乾癬皮疹に対する推奨療法

推奨される療法	用量・用途	推奨度	関連 CQ	備考
〔成人：非妊娠時〕				
エトレチナート	0.5 ～ 1.0 mg/kg/d	C1 (B*)	3	膿疱性乾癬は 0.5 ～ 0.75 mg/kg/day でも反応あり 尋常性乾癬よりも効果発現が早い。関節炎にやや効果。 長期使用の骨関節障害に注意。 本剤内服中の男性（半年）、女性患者（2 年）の避妊必要。
シクロスポリン	2.5 ～ 5 mg/kg/d	C1 (B*)	4, 18, 19	シクロスポリン MEPC による乾癬治療のガイドライン 2004 年度版に準拠する〔文献 29 ～ 32〕。使用上の注 意は後述 4) と関連 CQ を参照。
メトトレキサート	5 ～ 7.5 (15) mg/wk	C1	5, 22	薬剤による致死例あり（CQ1 参照） 本剤使用中の男性、女性患者（3 カ月）の避妊必要。 血液透析患者には禁忌。
エトレチナート+メトトレキサート		C1	3, 5	乾癬では最大効果を、最小用量で達成するため併用。
シクロスポリン+メトトレキサート		C2	4, 5	同上。皮膚悪性腫瘍発症頻度増加の可能性あり。
生物学的製剤				
インフリキシマブ (レミケード®)		C1®	15, 17	生物学的製剤使用指針〔文献 33 ～ 35〕に準拠。ただし、 妊婦・授乳婦、小児膿疱性乾癬についての使用は CQ15 ～ 17, 20 参照。
アダリムマブ (ヒュミラ®)		C1®	15, 17	5 mg/kg, 2 時間以上かけて緩徐に点滴静注。初回投与後、 2 週後、6 週後に投与し、以後 8 週間隔で投与を継続。1 ～ 3 回のみ投与で十分な効果が得られる場合もあり。
顆粒球単球吸着除去療法		C1®	18, 19	成人には初回に 80 mg 皮下注。2 週め以降は 2 週に 1 回、 40 mg 皮下投与。効果が不十分な場合には 1 回 80 mg まで増量可。
〔妊婦例〕				
シクロスポリン	2.5 ～ 5 mg/kg/d	C1®	4, 20	乾癬ガイドライン〔文献 32〕では妊婦、授乳婦には禁忌 だが、膿疱性乾癬（汎発型）に対する治療成功例が報告さ れている。有益性が優る場合にはインフォームド・コンセ ントを得て使用（CQ20 参照）
副腎皮質ステロイド		C1®	7, 20	
TNFα 阻害薬		C1	15, 22	他剤が無効で、しかも、生命を脅かすような症例に限って 使用を考慮すべきである。CQ15 ～ 17, 22 参照
顆粒球単球吸着除去療法		C1	24	妊婦には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場 合に使用する。
〔小児例〕				
シクロスポリン	2.5 ～ 5 mg/kg/d	C1®	4, 21	ガイドラインあり。小児の治療成功例あり。 日本乾癬学会データでは小児例に対するシクロスポリン療 法が増加（CQ21 参照）
エトレチナート	0.5 ～ 1.0 mg/kg/d	C1, C2®	3, 21	骨端線の早期閉鎖などの副作用に留意して選択。シクロス ポリンといずれを第一選択にするかを慎重に決定。
副腎皮質ステロイド		C1, C2®	7, 21	
TNFα 阻害薬		C1	15, 23	他剤が無効で、しかも、生命を脅かすような症例に限って 使用を考慮すべきである。CQ15 ～ 17, 23 参照
顆粒球単球吸着除去療法		C1	25	体重 25 kg 以上の小児に使用可
*：委員会見解：検証論文からの推奨度は C1 であるが、他の推奨度 C1 の治療よりも明らかに治療実績がある。委員会は B として推奨する。				
®：総合的判断に基づく委員会見解				

3) 標準的乾癬治療の安全使用のために（表 5）

本邦で使用されている乾癬治療を安全に使用するための注意点について表 5 にまとめた。

表 5 標準的乾癬治療の安全使用のためのまとめ		
療法	治療上の制限/考慮すべき事項	安全への配慮
エトレチナート	異所性石灰化、過骨症モニター（長期内服、30 g 超の内服）	・ 催奇形性、高脂血症など（妊婦、授乳婦、パートナーは絶対禁忌） 服用中止後、女性は 2 年間、男性は半年間避妊。（CQ3 参照）
シクロスポリン	長期漫然投与の回避 ・ 2 年まで（英国、独） ・ 1 年まで（米国）（文献 28～30）	・ 腎毒性、高血圧*、免疫抑制、発癌（文献 32）など（CQ4 参照）。 ・ 降圧薬はレニン・アンギオテンシン系を抑制し、腎保護作用を有するアンギオテンシン II 受容体拮抗薬（ARB）、アンギオテンシン変換酵素阻害薬（ACE-I）が推奨されている。 従来のカルシウム拮抗薬も腎保護作用を有するが、ニフェジピンは、歯肉肥厚を起こす可能性がある（文献 33）。 ・ 妊婦、妊娠の可能性のある婦人、授乳婦への投与は禁忌* （*：海外では class C 薬剤に分類され必ずしも禁忌ではない） ・ タクロリムス（プログラフ®）、ピタバスチン（リパロ®）併用禁忌 ・ PUVA、レチノイドとの併用は原則として行わない（文献 33）
メトトレキサート	・ 危険因子チェック ・ 肝機能モニター ・ 間質性肺炎モニター ・ 葉酸投与による副作用軽減	・ 肝障害、骨髄抑制、催奇形性、免疫抑制、発癌、間質性肺炎など。（妊婦、授乳婦、パートナーは絶対禁忌、血液透析中は禁忌） ・ 服用中止後、女性は 1 カ月、男性は 3 カ月の避妊。（CQ5-3 参照）
PUVA	・ 200 回/1000 J を超えない	・ 免疫抑制、発癌（発癌の危険性のために妊婦、授乳婦は禁忌） ・ 膿疱性乾癬に有効とする根拠はない（CQ13）。
Narrow band UVB		・ 特に制限はない。膿疱性乾癬に有効とする根拠はない（CQ14）
TNF α 阻害薬 ウスデキヌマブ	使用にあたって施設認定必要	日本皮膚科学会生物学的製剤検討委員会「乾癬における TNF α 阻害薬の使用指針および安全対策マニュアル」を参照。本ガイドラインでは妊婦、授乳婦、小児の膿疱性乾癬（汎発型）の使用報告例を渉猟して推奨度を加えた。
顆粒球単球吸着除去療法	顆粒球数 2,000/mm ³ 以下の患者、感染症を合併している患者あるいは合併が疑われる患者には使用しない。	肝障害、腎障害のある患者、アレルギー素因のある患者、抗凝固剤に対する過敏症の既往のある患者、赤血球減少（300 万/mm ³ 以下）、極度の脱水（赤血球 600 万/mm ³ 以上）、凝固系の高度亢進（フィブリノーゲン 700 mg/dL 以上）のある患者、重篤な心血管系疾患のある患者、体温 38℃ 以上の患者には慎重に適用する。

4) 膿疱性乾癬に合併する乾癬性関節炎*に対する治療（表 6）

膿疱性乾癬に合併する乾癬性関節炎の治療に推奨される療法について表 6 にまとめた。

表 6 膿疱性乾癬に合併する乾癬性関節炎に対する治療				
推奨される療法	用量・用法	推奨度	参照 CQ	備考
（皮疹治療に加えて） +メトトレキサート	5～7.5（15）mg/wk	C1	22	抗リウマチ療法と同様の使用法。 乾癬においては肺線維症とともに、肝線維化、肝硬変に注意。血液透析患者には禁忌
+TNF α 阻害薬 インフリキシマブ （レミケード®）	5 mg/kg div（2～3 時間） （0、2、6 週、以後 8 週ごと）	B*	15, 17, 20	ヒト化キメラ抗 TNF α 単クローン抗体
アダリムマブ （ヒュミラ®）	初回 80 mg 皮下注 40 mg 隔週（80 mg へ増量可）	B*	15, 17	完全ヒト型抗 TNF α 単クローン抗体
+ウスデキヌマブ	初回 45 mg 皮下注 （0、4 週、以降 12 週ごと、90 mg へ増量可）	C1	26	完全ヒト型抗 IL-12/23 p40 単クローン抗体
+シクロスポリン	2.5～5 mg/kg/d	C1	20	長期投与に対する制限あり。特に腎障害注意
+エトレチナート	0.5～1.0 mg/kg/d	C1	20	シクロスポリンとの併用は注意。骨・関節病変注意
+スルファサラジン	2 g/d	C1	20	
+アザチオプリン	3 mg/kg/d	C1	20	
+顆粒球単球吸着除去療法		C1	27	
*：委員会意見				
*：乾癬は、尋常性、膿疱性、関節症性などさまざまな病型が合併するため、主たる症候によって診断名（保険病名）は流動的にならざるを得ない。膿疱性乾癬（汎発型）症例が、激しい関節炎（関節症性乾癬）を合併することは 30% 程度に認められる。				