

令和2年度厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業  
分担研究報告書

本邦における膿疱性乾癬患者の実態の解明

研究分担者	照井 正	日本大学医学部 教授 (研究所)
	池田志孝	順天堂大学医学部皮膚科 教授
	下村 裕	山口大学医学部皮膚科 教授
研究協力者	葉山 惟大	日本大学医学部皮膚科 助教

研究要旨

- ① 汎発性膿疱性乾癬 (GPP) は疾患の希少性ゆえ、この疾患だけに特化した生活の質(QoL)の調査は行われていなかった。我々はアンケート調査を用いて本邦における GPP 患者の QoL 調査を行った。2003~7年までに集めたデータと 2016~19年までに集めた結果を比較したところ Sf-36v2 のすべての項目にて値が改善しており、8項目中4項目は統計学的に有意に改善していた。
- ② 生物学的製剤は長期投与に伴う効果減弱が問題となることがある。一方、顆粒球単球吸着除去療法 (GMA) は副作用が少なく安全性が高い治療と考えられており、生物学的製剤とも併用可能とされる。GPP に対し infliximab、brodalumab の効果減弱時に GMA を併用し症状が軽快、同じ生物学的製剤を継続、寛解を維持できた症例を報告する。
- ③ 膿疱性乾癬は遺伝学的に heterogenous な疾患であり、現在までに複数の疾患原因遺伝子や修飾遺伝子が報告されているが、日本人における本疾患の遺伝的背景については完全には解明されていない。令和2年度は、膿疱性乾癬の患者10名について3つの原因遺伝子 (*IL36RN*, *CARD14*, *AP1S3*) をサンガー法で解析した結果、2名の患者で *IL36RN* 遺伝子または *CARD14* 遺伝子に変異が同定された。一方、他の8名に変異は同定されなかった。また、本研究班が対象としているその他の疾患についても同様に遺伝子検査を実施し、病的変異の同定に至った。

A. 研究目的

① 治療の発達によって汎発性膿疱性乾癬 (以下、GPP) 患者の QoL が変化したかをアンケート調査を用いて調べることを目的とする。我々は2003年から2007年にかけて SF-36v2 (MOS 36-Item Short-Form Health Survey version 2) を用いた QoL 調査を行い、GPP 患者の QoL は健常人と比べて障害されていることを報告した。このデータと比較するために同様の方法でデータを収集、QoL が改善しているかを統計学的に解析した。今年度は昨年度まで集めたデータをもちいて国民標準値との比較をさらに進めた。

また本邦において膿疱性乾癬 (汎発型) のガイドラインが策定されており<sup>1)</sup>、2018年に英文版を作成した<sup>2)</sup>。これを踏まえ次回の改定の準備を行う。

② GPP は生物学的製剤を用いて加療することが比較的多いが、長期投与に伴い抗薬物抗体 (ADA : anti-drug antibodies) の産生などにより効果が減弱する場合がある<sup>3)</sup>。infliximab (IFX)、brodalumab (BRO) の効果減弱時に GMA を併用し有効性を取り戻した GPP の2症例を経験したので報告する。

③ GPP は、全身の皮膚に膿疱を伴う紅斑が出現し、全身性の激しい炎症を呈するために生死に関わ

る状態に陥ることもある重症型の乾癬で、国の指定難病の1つである。本疾患の発症に関与する遺伝的背景については、過去10年間で徐々に明らかになってきている。まず、特に尋常性乾癬を先行せずに突然 GPP を発症する患者には *IL36RN* 遺伝子の両方のアレルに機能喪失型変異が同定されることが報告された。その後、尋常性乾癬から GPP に移行した患者の一部には、*CARD14* 遺伝子の片方のアレルに機能獲得型のバリエーションが同定されることが明らかになった。さらに、*AP1S3* 遺伝子の片方のアレルの機能喪失型変異も GPP の患者で同定されることが報告された。本邦における GPP の遺伝的背景は本研究班の代表者らによってかなり解明されてきているが、上記のいずれの遺伝子にも変異が同定されない GPP の患者は多数存在する。また、遺伝子型と重症度・治療反応性との相関関係などについての知見は乏しいのが現状である。そこで、本研究では、日本人の GPP の患者について遺伝子検査を実施して遺伝子型を決定し、さらに臨床症状や治療経過なども含めて検討を行い、得られた成果を診断基準・重症度分類およびガイドラインの改訂の際に反映させることを目的とする。なお、本研究班が対象とする他の疾患についても適宜遺伝子検査を実施することで、疾患横断的に貢献することも

目指す。

## B. 研究方法

①同意をいただいた施設で GPP 患者のアンケート調査を行う。ある時点での治療の開始している患者の QoL 調査と今後治療を始める患者の追跡調査をそれぞれ行う。(同意をいただく施設は片方の研究の参加のみでも可とする。) 調査は包括的健康関連 QoL 尺度である SF-36v2 を用いて行う。自己記入式であるので、患者に記入していただき、各施設で回収する。また重症度などの相関をみるために患者の重症度、治療法などを記載した調査表を主治医に記載していただく。回収したアンケート、調査表は日本大学医学部皮膚科に郵送していただき、集積し解析した。

SF-36v2 の各要素(身体機能、日常役割機能(身体)、体の痛み、全体的健康観、活力、社会生活機能、日常役割機能(精神) 心の健康、最低点 0 点、最高点 100 点)は NBS (国民標準値に基づいたスコアリング Norm-based Scoring) 得点で算出した<sup>4)</sup>。国民標準値を基準として、その平均値が 50 点、標準偏差が 10 点となるように換算し計算した。その上で各要素の点数を統計学的に解析した。

国民標準値は 2007 年と 2017 年のものを用いた。国民標準値との比較は Z 検定、2 群間の比較は Mann-Whitney 検定、患者背景の検定に Fisher の正確確率検定を用いた。統計ソフトは GraphPad Prism8 (GraphPad Software Inc. La Jolla, CA, USA)を用いた。p<0.05 を有意差ありと判断した。

②GPP に対して生物学的製剤と GMA を併用した患者を報告する。

③山口大学医学部附属病院を受診した GPP、遺伝性血管性浮腫 I 型および表皮水疱症の患者および患者の家系のメンバーから末梢血を採取し、ゲノム DNA を抽出した。その後、抽出したゲノム DNA を用いて、各疾患の原因遺伝子のエクソンおよびエクソン・イントロン境界部を PCR 法で増幅し、サンガー法で塩基配列を解析した。

(倫理面への配慮)

① 日本大学医学部附属板橋病院倫理委員会研究課題名「汎発性膿疱性乾癬患者の QoL 調査」承認 (2015 年 12 月 29 日 RK-151110-3) 承認を得て実施した。

② 症例報告であり該当しない。

③ 本研究は山口大学倫理委員会の承認を得ている(遺伝性皮膚疾患の病因・病態解析に関する研究; 承認番号 H2019-083)。対象者全員に対し、書面を用いたインフォームド・コンセントの後に試料採取および解析を行った。

## B. 研究結果

①患者背景を表 1 に示す。2003~2007 年の調査では 105 名のデータを集めた。(以下、過去群) 今回の調査(2016~2019 年)では 83 名のデータが集まった。(以下、現在群) 過去群では 105 名中 36 名が男性、69 名が女性だったのに対し、現在

群では 45 名が男性で 38 名が女性であり、男女比に差があった。(p=0.0076) 現在群と過去群で病型に差はなかった。

患者の行っていた治療を表 2 に示す。生物学的製剤や顆粒球吸着除去療法など新しい治療が増えたため、治療法に関する比較は行わなかった。しかし、新しい治療が増えた分、外用薬や経口薬を使用している患者の割合は減っている。

過去群における SF-36v2 の結果を国民標準値と比較した。国民標準値の標準偏差は 10 と分かっているため、この値を用いて Z 検定を行った。国民標準値は 2007 年のものを用いた。Z 検定の結果、すべての尺度が国民標準値と比べて有意に低下していた。(図 1)。次に過去群と同様の方法で現在群の偏差値を算出した。国民標準値は 2017 年のものを用いた。同様に Z 検定を行った。現在群は 8 項目中 5 項目が国民標準値と比べて有意に低下していた。(図 2)

次に過去群と現在群の各尺度の偏差値の平均値を比較した。(表 3) 比較するために現代群の偏差値も 2007 年度の国民標準値を用いて計算した。現在群の各尺度の平均値はすべての項目において過去群より数値が改善していた。特に全体的健康観、活力、社会生活機能、日常役割機能(精神)、心の健康は統計学的に有意に改善がみられた。

②GPP に対し GMA と生物学的製剤を併用した症例を報告する。

症例 1

患者: 45 歳、女。

既往歴: 特記事項なし。

家族歴: 父、妹 尋常性乾癬。

現病歴: X-8 年、上気道炎を契機にして GPP を発症した。前医で皮膚生検し診断後、cyclosporine (CyA) の内服により加療されていたが、X 年に膿疱が再燃、拡大した。生物学的製剤の導入や GMA 施行目的で当科を紹介受診した。

初診時現症: 体幹四肢に浮腫性紅斑と膿疱がみられた。血液検査所見は、白血球 12,500/ $\mu$ l、アルブミン 3.5g/dl、CRP 0.6mg/dl、抗核抗体 80 倍で、GPP 診療ガイドラインの重症度スコアは 7 点であった。

治療経過: まず GMA を 5 回 1 クール施行した後に前医の CyA を 150 mg (3 mg/kg) から 250 mg (5 mg/kg) に増量し、さらに GMA を 5 回×1 クール追加した。皮疹は初診時よりも改善し、膿疱は消失、白血球・CRP は正常化し重症度スコアは 7 点から 3 点になった。しかし大腿に紅斑と浮腫が残存したため、IFX を 300 mg (6 mg/kg) で導入した。IFX は著効し重症度スコア 0 点となり、その

後は IFX で維持療法を行った。しかし X+2 年頃より大腿、臀部に浮腫性紅斑や膿疱が再燃し、IFX の効果が減弱したと判断した。IFX 投与 13 回目より 4 から 5 週毎に期間短縮投与、18 回目より 8 mg/kg に増量投与したが無効であった。そこで X+3 年、21 回目の IFX 投与の後に GMA を 1 クール併用した。GMA 併用前は大腿を中心に紅斑・浮腫・膿疱があり、検査値の異常や発熱はみられず重症度スコアは 3 点だった。GMA 併用後は、浮腫・膿疱が消退し、一部のみ紅斑が残り、スコア 1 点に軽快した。以降は IFX の期間短縮継続投与のみで寛解を保っている。

#### 症例 2

患者：51 歳、女。

既往歴：特記事項なし。

家族歴：父 結核、叔母 関節リウマチ。

現病歴：Y 年 4 月、腹部に浮腫性紅斑を生じ、近医でステロイド外用により加療された。5 月に急速に拡大し、発熱や膿疱を伴ったため紹介受診した。

初診時現症：39.2 度の発熱と顔面を除く体幹・四肢の広範囲に浮腫性紅斑、膿疱がみられ、地図状舌を伴った。膿疱の細菌培養は陰性で、無菌性膿疱であった。白血球 10300/ $\mu$ l、アルブミン 3.7 g/dl、CRP 8.8 mg/dl で重症度スコアは 14 点であった。病理組織学的検査で Kogoj 海綿状膿疱がみられたため GPP と診断した。

治療経過①：発症時は CyA や IFX が無効で、GMA 連続 10 回施行後に重症度スコア 14 点から 4 点まで改善した。以降は etretinate10mg から 30mg の投与を基本に、年に何クールか GMA を施行し、更に増悪時は CyA100mg を追加し寛解を保っていた。

治療経過②：しかし Y+7 年に寛解を保てなくなり再燃したため、BRO を導入した。BRO 開始後皮疹は完全消退したが、開始 10 ヶ月になる約 20 回投与後、腋窩などに浮腫性紅斑が再燃し効果減弱と判断した。血液検査異常や全身の炎症所見はみられず、重症度スコアでは 2 点であった。そこで GMA を 1 クール併用したところ腋窩や上肢の紅斑と浮腫は消退し、スコア 0 点となった。以降は BRO の単独投与のみで寛解を保っている。

#### ③1) GPP の解析結果

令和 2 年度は、GPP の患者計 10 名の解析を行った。10 名中 2 名が尋常性乾癬から GPP に移行していた。解析の結果、尋常性乾癬の先行なしに GPP を発症した 1 名の患者の *IL36RN* 遺伝子に、日本人の GPP の患者で比較的高頻度に同定されるナンセンス変異 p. R10\* がホモ接合型で同定された。また、尋常性乾癬から GPP に移行した患者 1 名の *CARD14* 遺伝子に、既知のミスセンスバリエ

アント p. D176H がヘテロ接合型で同定された (表 4)。一方、他の 8 名には、解析した 3 つの遺伝子のいずれにも変異が同定されなかった。

#### 2) 遺伝性血管性浮腫 I 型の解析結果

遺伝性血管性浮腫 I 型が疑われる 30 代女性について遺伝子検査を実施した結果、患者の *SERPING1* 遺伝子に既知のミスセンス変異 p. S150F がヘテロ接合型で同定されたので、学術誌に報告した (中村, 下村, 西日皮膚, 82(6): 418-421, 2020)。さらに、培養細胞中で発現・機能解析を行った結果、変異型蛋白が野生型蛋白を主に小胞体内に留まらせ、その分泌を著しく障害するという dominant-negative effect を発揮することを明らかにしたので、その成果をまとめた論文を投稿中である (注：発現・機能解析に本研究班の研究費は使用していない)。

#### 3) 表皮水疱症の解析結果

幽門閉鎖を伴う表皮水疱症の 0 ヶ月男児について遺伝子検査を実施した。まず、ITGA6 遺伝子と ITGB4 遺伝子を解析したが変異は同定されなかった。次に、PLEC 遺伝子を検査した結果、同遺伝子の最後のエクソン内に別々の早期終止コドン変異が複合ヘテロ接合型で同定されたため、幽門閉鎖型単純型表皮水疱症と確定診断した (論文投稿準備中)。

## D. 考察

①本研究は GPP 患者のみに焦点を当てた最初の QoL 研究である。GPP は疾患の希少性ゆえ尋常性乾癬の QoL 調査の一部として扱われることがあったが、GPP 単独の研究はなかった。

過去群では SF-36v2 のすべての下位尺度の偏差値の平均値が 2007 年の国民標準値より低かった。しかし現在群では改善がみられ、全体的健康感、活力、社会生活機能、心の健康で改善がみられた。この QoL の改善の原因は近年の治療の進歩が要因の一つとして挙げられる。しかし身体機能や日常役割機能は依然として低いままであるので、さらなる治療の改善が望まれる。

本研究にはいくつかの制限がある。

1) 過去群と現在群の間で患者背景に違いがある。理由は不明であるが男女比に大きな違いがあった。

2) 本邦の GPP ガイドラインが 2014 年に重症度基準を改訂されたため、過去群と現在群の重症度を比較できなかった。

3) SF-36v2 の国民標準値は時間とともに変化するため異なる期間に得られた QoL データを単純に比較するのは難しい。本研究では 2007 年の国民標準値を元に比較した。

4) 本研究において各治療の有効性は検討されていない。 現在群のすべての下位尺度で生物学的使用者と非使用者の間に統計学的な有意差はなかったが（未発表データ）、初診時の重症度と治療が長期的に患者の QoL にどのように影響するかを調べる必要がある。このためには前向き研究が必要である。

②GMA は吸着担体として酢酸セルロースビーズが充填されたカラム（Adacolumn®：JIMRO）を用いる体外循環で、主に活性化した顆粒球・単球を選択的に吸着除去する<sup>5)</sup>。活性化した病的な血球が吸着・除去されるだけでなく、カラムを通過した血球に機能変化を生じさせると言われている<sup>5)</sup>。治療後末梢血顆粒球数、単球数が一時的に減少するが、CD 陰性未熟顆粒球が動員され、24 時間後には GMA 施行前と同程度まで戻る<sup>6)</sup>。2012 年に GPP、さらに 2019 年に乾癬性関節炎について有効性と安全性が確認され、保険収載されている。GPP では週に 1 度、計 5 回が 1 クールとして現在認められている。治療間隔は 4 週間以上あければ繰り返し施行できるため、寛解維持療法としても期待される<sup>6)</sup>。

GPP は全身症状を伴う疾患であるため、生物学的製剤を用いて治療することが多い。しかし、抗体製剤は長期使用に伴い ADA 産生などの機序により効果が減弱する可能性がある。先に GMA の適応が通った IBD では、生物学的製剤の効果減弱、いわゆる二次無効の際に GMA を併用し、有効性を取り戻した報告がみられる<sup>5)</sup>。近年 GPP においても IFX や usutekinumab の効果減弱時に GMA を併用し、同薬剤の有効性を取り戻し継続使用できたとの報告がある。自験例においても症例 1 は IFX の効果減弱時、症例 2 では BRO の効果減弱時に GMA を併用し、バイオスイッチせずと同じ薬剤を継続使用できた。BRO での同様の報告は調べた限りでは自験例が初めてであった。

GMA が GPP の症状だけでなく、生物学的製剤の二次無効を改善させうる機序について、沢辺らは Treg の誘導により IL-10 が産生され、B 細胞による抗体産生を抑制し、B 細胞のアポトーシスを誘導、抗原提示細胞を制御する等の機序により ADA 産生が抑制された可能性を指摘している<sup>7)</sup>。さらに、GMA により TNF- $\alpha$  の産生が抑制され TNF- $\alpha$  全量が減少することで、相対的に IFX が十分量存在する状態となり効果が回復した可能性も述べている<sup>7)</sup>。

二次無効の際の治療選択肢としては、GMA の追加以外にバイオスイッチや、生物学的製剤の種類により増量投与、期間短縮投与、抗 TNF 製剤に対してはメトトレキサート（MTX）の追加などが挙

げられる。生物学的製剤の種類は限られているため、できる限りバイオスイッチせず 1 剤を長期使用したいが、GMA の追加はバイオスイッチの前に試せる選択肢といえる。また薬剤の増量や MTX 追加と比較し、GMA は薬剤特有の副作用を増やさず、安全性が高い可能性があると考ええる。

GMA と生物学的製剤を併用した場合の安全性については、Motoya らが IBD において、何らかの合併症を持つ患者や高齢者、小児、妊婦・授乳婦、免疫抑制剤の併用など特別な状態にある患者に対して GMA を行った多施設共同研究の結果を報告している。Motoya らによると、全 437 例のうち 50 例（11.4%）に有害事象があったのに対し TNF 阻害薬単剤併用の 21 例では 4 例（19.0%）に有害事象がみられたが、いずれも頭痛、嘔気、発熱など軽微なものであり、重篤な有害事象との関連はみられなかった<sup>8)</sup>。また、Rodríguez-Lago ら<sup>9)</sup>は潰瘍性大腸炎の 47 例に TNF 阻害薬と GMA の併用療法を行い、そのうち 2 例（4%）にのみ有害事象みられたが、重篤な有害事象はなかったとしている。有害事象の出現に注意しながら、比較的安全に併用可能と考える。

③GPP については、解析した 10 名中 2 名のみに遺伝子変異が同定された。過去の報告の通り、IL36RN 変異は尋常性乾癬を先行しなかった患者に、CARD14 変異は尋常性乾癬先行型の患者に同定された。一方、他の 8 名については遺伝子変異の同定に至らなかった。これは、GPP の発症に関与する他の原因遺伝子の存在を強く示唆している。実際、GPP の新たな原因遺伝子、修飾遺伝子として、SERPINA3 と MPO がそれぞれ報告されている。令和 3 年度には、これらの遺伝子についても検索を行う予定である。なお、今回解析を行った患者については、ほとんどが生物学的製剤をはじめとする全身療法で安定した状態を維持している。N 数が少ないものの、遺伝型と治療反応性には有意義な相関関係はないとみられる。

遺伝性血管性浮腫 I 型については遺伝子検査によって診断がより確実になり、患者の最寄りの病院に C1INH 製剤を常備してもらおう契機になった。本疾患については、推定される患者数に比べて本邦で把握されている患者数は極めて少なく、特に症状が軽微な患者は見逃されている可能性がある。

表皮水疱症の患者は極めて重症型だが、早期の幽門閉鎖の外科的治療、適切な全身管理および局所療法によって生後 6 か月まで生存している。ただし、PLEC 変異による本疾患の情報は乏しいのが現状であり、今後の症例のさらなる蓄積を要する。

## E. 結論

①今回の研究においてSF-36v2を用いたGPP患者のQoL調査の横断的調査の結果を示した。治療の発達によりGPP患者のQoLはある程度改善していると考えられる。しかし身体機能などは依然として低いままであり、改善の余地があるといえる。生物学的製剤の導入など治療の発達によりQoLが改善したと考えられる。個々の患者のQoLの変化を確認するために前向き調査が必要である。本研究は欧文誌に掲載された。(Hayama K, et al. J Dermatol. 48: 203-206, 2021)

今後、これらの結果を踏まえガイドラインの改定を行っていく。

②GPPに対して生物学的製剤の効果が減弱した際にGMAを併用した2症例を報告した。GMAと生物学的製剤の併用による重篤な有害事象の報告はごく少数であり、生物学的製剤の効果が減弱した際の治療選択肢になると思われた。GPPにおいて両者を併用した場合の有効性と安全性に関しては、今後更なる症例の集積が必要と考えた。

③GPPの遺伝的背景はまだ一部しか解明されていない可能性が高く、今後も更に症例を集積するとともに遺伝子検査を進めていく必要がある。

## ※A-Fの参考文献

- 1) 照井正, 他. 日皮会誌. 125: 2211-57, 2015
- 2) Fujita H, et al. J Dermatol. 45: 1235-70, 2018
- 3) Yokoyama Y, et al. Cytokine. 103: 25-8, 2018
- 4) 福原俊一, 錫鴨よしみ. 医学のあゆみ. 213: 133, 2005
- 5) Kanekura T. J Dermatol. 45: 943-950, 2018
- 6) 大久保ゆかり: 膿疱性乾癬・関節症性乾癬に対するアフェレシス, 日アフェレシス会誌, 2018; 37: 187-196.
- 7) 沢辺優木子, 他. 臨皮. 73: 35-40, 2019
- 8) Motoya S, et al. BMC Gastroenterology. 19: 196, 2019

- 9) Rodríguez-Lago I, et al. Scand J Gastroenterol. 54, 459-464, 2019

## F. 健康危険情報

- ①アンケート調査であるため該当しない。
- ②なし。
- ③なし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Hayama K, Fujita H, Iwatsuki K, Terui T. Improved quality of life of patients with generalized pustular psoriasis in Japan: A cross-sectional survey. J Dermatol. 48: 203-206, 2021
- 2) 中村紗和子, 下村 裕. SERPING1 遺伝子に既知の変異を認めた遺伝性血管性浮腫 I 型の 1 例. 西日皮膚. 82: 418-421, 2020

### 2. 学会発表

- 1) 葉山惟大, 藤田英樹, 岩月啓氏, 照井 正. 本邦における汎発性膿疱性乾癬患者のQoLの改善. 第72回日本皮膚科学会西部支部学術大会(愛媛)令和2年10/24-25)
- 2) 須田孝博, 田中由華, 浅野伸幸, 山口道也, 下村 裕, 廣田 徹. 尋常性乾癬の加療中に発症した膿疱性乾癬にセククヌマブが著効した1例. 第183回日本皮膚科学会山口地方会(山口)令和2年12/13)

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 1. その他

なし

	過去群 (2003-2007)	現在群 (2016-2019)	P value
患者数			
総数	105	83	
男性	36 (34.3%)	45 (54.2%)	<b>0.0076*</b>
女性	69 (65.7%)	38 (45.8%)	
平均年齢 (年齢±SD)			
総数	53.42 ± 17.71	55.84 ± 20.94	0.2964
男性	54.27 ± 16.27	56.73 ± 20.48	0.3376
女性	52.96 ± 18.42	54.79 ± 21.44	0.6388
病型分類			
von Zumbusch 型	99 (94.3%)	80 (96.4%)	0.479
疱疹状膿痂疹	2 (1.9%)	0	
稽留性肢端皮膚炎	1 (1.0%)	0	
不明	3 (2.9%)	3 (3.6%)	

表 1 患者背景

治療		過去群 (2003-2007)	現在群 (2016-2019)
外用薬	ステロイド	82 (78.1%)	52 (63.8%)
	活性型ビタミン D3	60 (57.1%)	29 (36.1%)
経口薬	エトレチネート	53 (50.8%)	24 (28.9%)
	シクロスポリン	38 (36.2%)	16 (19.3%)
	メトトレキサート	12 (11.4%)	12 (14.6%)
	経口ステロイド	18 (17.1%)	13 (15.7%)
生物学的製剤	インフリキシマブ	0	22 (26.5%)
	アダリムマブ	0	3 (3.6%)
	ウステキヌマブ	0	2 (2.4%)
	セクキヌマブ	0	12 (14.5%)
	プロダルマブ	0	1 (1.2%)
	イキセキズマブ	0	1 (1.2%)
その他	紫外線療法	9 (8.5%)	1 (1.2%)
	GCAP	0	6 (7.2%)

表2 治療

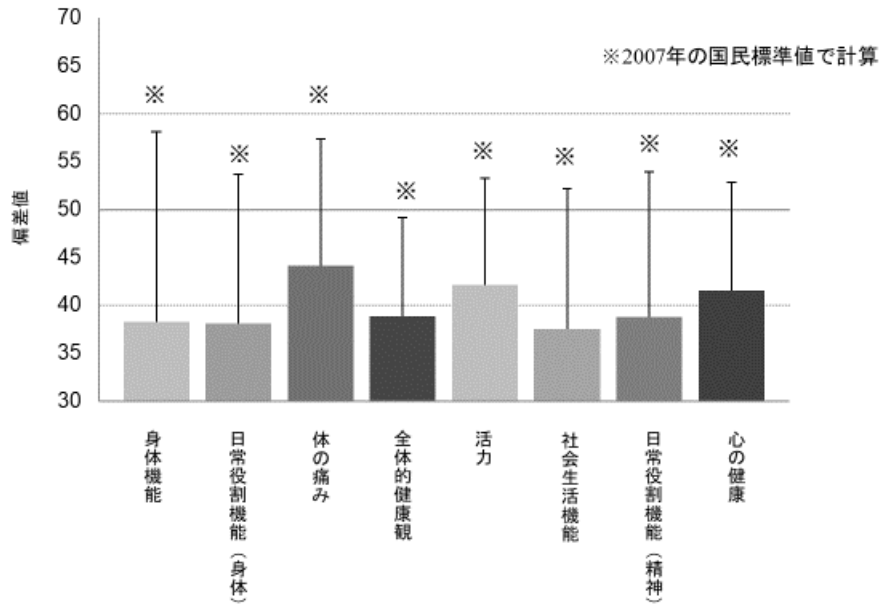


図1 過去群(2003-2007)の各要素の平均値

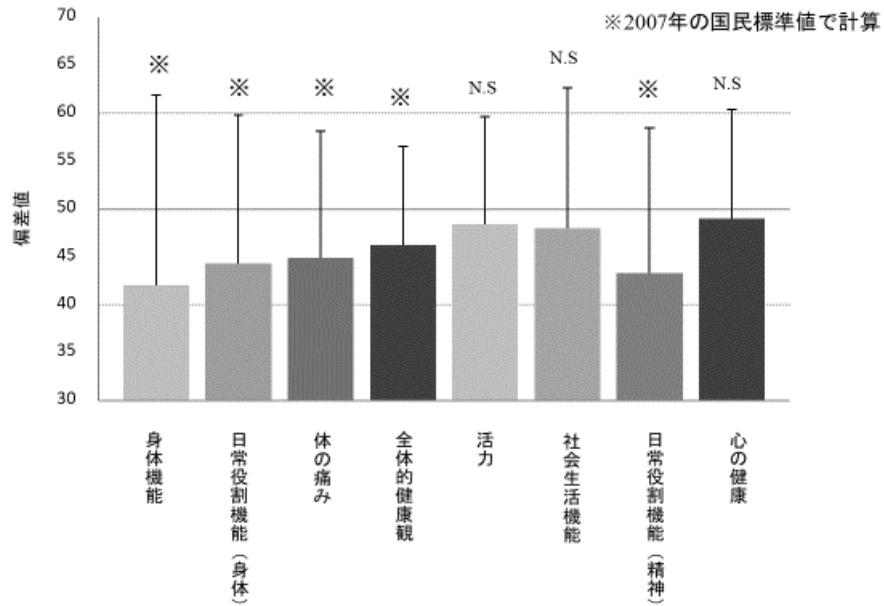


図2 現在群(2016-2019)の各要素の平均値



	過去群 (2003-2007)	現在群 (2016-2019)	<i>p</i>
身体機能	38.28±19.82	42.59±20.02	0.1741
日常役割機能 (身体)	38.05±15.55	41.89±14.69	0.0705
体の痛み	44.13±13.20	45.80±12.54	0.481
全体的健康観	38.84±10.27	43.53±8.97	<b>0.0004</b>
活力	42.07±11.20	45.09±10.67	<b>0.0417</b>
社会生活機能	37.51±14.63	46.66±12.54	<b>&lt; 0.0001</b>
日常役割機能 (精神)	38.74±15.13	40.94±15.38	0.1559
心の健康	41.50±11.34	45.83±12.46	<b>0.0089<sup>*</sup></b>

表3 過去群と現在群の比較

現在の年齢	性別	内服	biologics	現在の状況	備考
57	M	なし	IFX倍量 →BRO	安定	IL36RN: p.R10 <sup>*</sup> homo
47	M	なし	ADA倍量	安定	MINOで誘発
71	M	ETR	なし	安定	前立腺Ca
44	M	なし	BRO	安定	IFX2時無効→UST無効 →ADA二次無効
56	F	なし	IFX	安定	ラミシールで誘発
63	M	なし	SEC →BRO	安定	尋常性乾癬からの移行 CARD14: p.D176H het
87	M	ETR	なし	脳出血で死亡	ラミシールで誘発
45	M	なし	IFX	安定	
68	F	ETR	なし	安定	
40	F	なし	SEC	安定	尋常性乾癬からの移行

表4 解析を実施したGPP患者の情報