

# 掌蹠膿疱症診療の手引き 2022

日本皮膚科学会掌蹠膿疱症診療の手引き策定委員会

照井 正 小林里実 山本俊幸 大久保ゆかり 阿部名美子 井汲菜摘 石井まどか 伊藤明子  
梅澤慶紀 金蔵拓郎 川上 洋 岸部麻里 黒木香奈 車谷紋乃 河野通良 清水忠道 辻 成佳  
十一英子 中村元樹 西田絵美 葉山惟大 平野宏文 藤澤大輔 藤城幹山 藤田英樹 松本由香  
森田明理 村上正基

2022年9月20日更新版

## 第1章

### 1. 背景と目標

掌蹠膿疱症 (palmoplantar pustulosis あるいは pustulosis palmo-plantaris ; 以下 PPP) は手掌と足底に無菌性の膿疱を中心とした病変を形成する疾患で、厚労省のレセプトデータから日本では約14万人の患者がいると推定されている<sup>1)</sup>。男性に比べて女性患者が多く、中年あるいはそれ以降に発症のピークがある。また、喫煙率が高い特徴を有する。PPPは比較的発症頻度の高い疾患であるが、治療に関してのランダム化比較試験 randomized controlled trial (以下 RCT) は少なく、これまで診療ガイドラインやそれに準ずるものがなかった。PPPは、類縁疾患である乾癬に比べると罹患面積は狭いが、他人の目につきやすい部位に生じること、また、副腎皮質ステロイド外用が長期にわたると皮膚萎縮が生じたり、体重負荷により亀裂などが生じやすく痛みを伴うことから患者の生活の質 (quality of life : QoL) が損なわれている。また、前胸壁の痛みを特徴とする骨関節症状 (掌蹠膿疱症性骨関節炎 : pustulotic arthro-osteitis ; 以下 PAO) を伴うと、さらに QoL が障害される。PAO の頻度は、上述のレセプトデータから 0.04% 程度とされているが<sup>1)</sup>、大学病院では PPP 患者の 30% にも及ぶ<sup>2)</sup>。PAO は胸鎖関節、胸肋関節等、胸骨を含む部位が最も頻度が高いが、体軸関節 (頸椎、胸椎、腰椎、仙腸関節、股関節) や肩関節、末梢関節も侵すことがあり、見逃されやすい。現時点で PAO の診断基準が確立されていないため、皮膚科だけでなくリウマチ科や整形外科領域でも知識が十分に浸透せず確定診断まで時間を要することがある。

今回の PPP 診療の手引きはこうした現状を鑑み、現

時点における適切な診断、治療、および生活指導に関する情報を提供・共有する目的で作成した。国内で PPP と PAO の診療に携わる医師に日常診療の指針として活用されることで、早期診断を通じて患者 QoL の向上に寄与することを目標とする。

### 2. PPP 診療の手引きの位置づけと特徴

本診療の手引きは、皮膚科医師を中心に作成されたが、関節症状を診療する整形外科やリウマチ膠原病内科の医師にも協力をお願いした。数回の審議によって草案を作成し、日本皮膚科学会の定めた手続きに従い、同理事会の承認を得て公表した。

本診療の手引きに記載されている医療行為に関する記載は、基本的に evidence-based medicine (EBM) に基づいてなされているが、PPP/PAO 診療における RCT が少ないことから、現状を踏まえた expert opinion を加えており、現時点 (2021 年 12 月) における PPP/PAO の診療方針における目安や治療の目標などを示すものである。しかし、臨床現場では、主治医が患者と相談の上、患者の価値観や希望を尊重しながら意思決定を行わねばならない。

### 3. 今後の更新計画

今回の PPP 診療手引きは、これまで国内に PPP と PAO の診療の指針となるものがなかった状況下で、臨床現場からの強い要望に応じて作成したものである。今後、PPP と PAO に関する基礎的研究や臨床研究が報告されることが期待されており、また、新しい治療の臨床治験も数多く実施されている。現時点では、RCT に基づく高いエビデンスの治療法は限られており、今後、改良を加える余地があることは明らかである。本診療の手引きの施行後、臨床現場から出される意見も反映させながら、3~5 年後を目途に更新を目指したい。

#### 4. 利益相反

本診療の手引きの作成委員が所属する施設の利益相反 (conflict of interest ; 以下 COI) に関する基準 (または日本医学会の「医学研究の COI マネージメントに関するガイドライン」\*) に基づき, 作成委員の COI 状況について自己申告を行った。本診療の手引きの作成に使用した費用は, 各委員の自己負担とした。また, 作成委員は, 本診療の手引きの原稿作成, 会議参加等に対する報酬を受け取っていない。全ての推奨決定は各担当に加えて他の作成委員を含めた全員のコンセンサスを重視し, 推敲を進めた。

以下の項目について診療の手引き作成委員および各委員の二親等内の親族が, PPP/PAO の診断・治療に関係する企業から何らかの報酬を得たかを申告した。対象期間は 2018 年 1 月 1 日から 2021 年 12 月 31 日までとした。1. 役員, 顧問報酬, 2. 株式の利益, 3. 特許権使用料, 4. 講演料など, 5. 原稿料など, 6. 臨床研究費 (受託研究費, 共同研究費, 治験研究費など), 7. 奨学寄付金, 8. 企業などの寄付講座, 9. 旅費, 贈答品などの受領。該当企業・団体が委員が関連特定薬剤の開発に関与した場合や COI がある場合には, 当該治療の推奨度判定に関与しないこととした。

照井 正: [マルホ株式会社 (講演料など, 奨学寄付金), ヤンセンファーマ株式会社 (講演料など), エーザイ株式会社 (講演料など, 奨学寄付金), 大鵬薬品工業株式会社 (奨学寄付金), 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社 (講演料など), サンファーマ株式会社 (奨学寄付金), アッヴィ合同会社 (講演料など, 奨学寄付金)], 小林里実: [ヤンセンファーマ株式会社 (講演料など), 大鵬薬品工業株式会社 (講演料など), セルジーン株式会社 (講演料など), ノバルティスファーマ株式会社 (講演料など), マルホ株式会社 (講演料など), 協和キリン株式会社 (臨床研究費)], 山本俊幸: [ノバルティスファーマ株式会社 (講演料など), ヤンセンファーマ株式会社 (講演料など), アッヴィ合同会社 (講演料など), エーザイ株式会社 (講演料など), 大鵬薬品工業株式会社 (講演料など)], 大久保ゆかり: [協和キリン株式会社 (講演料など, 奨学寄付金), ノバルティスファーマ株式会社 (講演料など, 奨学寄付金), セルジーン株式会社 (講演料など), アッヴィ合同会社 (講演料など, 臨床研究費, 奨学寄付金), ヤンセンファーマ株式会社 (講演料など, 臨床研究費), 大鵬薬品工業株式会社 (講演料など, 奨学寄付金), 株式

会社資生堂 (臨床研究費), 日本農薬株式会社 (臨床研究費), 持田ヘルスケア株式会社 (臨床研究費), サンファーマ株式会社 (臨床研究費, 奨学寄付金), ファイザー株式会社 (臨床研究費), ブリストルマイヤーズ スクイブ株式会社 (臨床研究費), 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社 (臨床研究費), 株式会社メディカルサイエンスプランニング (臨床研究費), 大塚製薬株式会社 (臨床研究費), イーピーエス株式会社 (臨床研究費), シミック株式会社 (臨床研究費), メビックス株式会社 (臨床研究費), ファイザー R & D 合同会社 (臨床研究費), パルクセル株式会社 (臨床研究費), ユーシービージャパン株式会社 (講演料など, 臨床研究費), 日本イーライリリー株式会社 (講演料など, 臨床研究費), エーザイ株式会社 (奨学寄付金), 鳥居薬品株式会社 (奨学寄付金), マルホ株式会社 (講演料など, 臨床研究費, 奨学寄付金), 科研製薬株式会社 (奨学寄付金), 株式会社 JIMRO (奨学寄付金), レオファーマ株式会社 (奨学寄付金, 臨床研究費), グラクソ・スミスクライン株式会社 (奨学寄付金)], 村上正基: [アッヴィ合同会社 (講演料など, 臨床研究費), ヤンセンファーマ株式会社 (講演料など), 大鵬薬品工業株式会社 (講演料など), マルホ株式会社 (講演料など), ノバルティスファーマ株式会社 (講演料など), 協和キリン株式会社 (奨学寄付金), 日本イーライリリー株式会社 (奨学寄付金), ARISTEA Therapeutics, USA (臨床研究費)], 阿部名美子: [株式会社資生堂 (臨床研究費), 日本農薬株式会社 (臨床研究費), 持田ヘルスケア株式会社 (臨床研究費), サンファーマ株式会社 (臨床研究費, 奨学寄付金), パルクセル株式会社 (臨床研究費), ユーシービージャパン株式会社 (臨床研究費), 日本イーライリリー株式会社 (臨床研究費), ヤンセンファーマ株式会社 (臨床研究費), アッヴィ合同会社 (臨床研究費, 奨学寄付金), ファイザー R & D 合同会社 (臨床研究費), ブリストルマイヤーズ スクイブ株式会社 (臨床研究費), 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社 (臨床研究費), 株式会社メディカルサイエンスプランニング (臨床研究費), 大塚製薬株式会社 (臨床研究費), イーピーエス株式会社 (臨床研究費), シミック株式会社 (臨床研究費), メビックス株式会社 (臨床研究費), マルホ株式会社 (臨床研究費, 奨学寄付金), エーザイ株式会社 (奨学寄付金), 鳥居薬品株式会社 (奨学寄付金), 大鵬薬品工業株式会社 (奨学寄付金), 協和キリン株式会社 (奨学寄付金), 科研製薬株式会社 (奨学寄付金), 株式会社 JIMRO (奨学寄付

金), レオファーマ株式会社 (臨床研究費, 奨学寄付金), ノバルティスファーマ株式会社 (奨学寄付金), グラクソ・スミスクライン株式会社 (奨学寄付金), 井汲菜摘: [マルホ株式会社 (講演料など, 奨学寄付金), 旭化成株式会社 (講演料など), ノバルティスファーマ株式会社 (講演料など), Abb Vie 合同会社 (講演料など), ヤンセンファーマ株式会社 (講演料など), 協和キリン株式会社 (講演料など), 大鵬薬品工業株式会社 (講演料など), ユーシービージャパン株式会社 (講演料など), サンファーマ株式会社 (奨学寄付金), エーザイ株式会社 (奨学寄付金)], 石井まどか: [マルホ株式会社 (奨学寄付金), エーザイ株式会社 (奨学寄付金), 大鵬薬品工業株式会社 (奨学寄付金), サンファーマ株式会社 (奨学寄付金), アッヴィ合同会社 (奨学寄付金)], 梅澤慶紀: [アッヴィ合同会社 (講演料など), イーライリリー株式会社 (講演料など), マルホ株式会社 (講演料など), ヤンセンファーマ株式会社 (講演料など), 協和キリン株式会社 (講演料など), 大鵬薬品工業株式会社 (講演料など), ユーシービージャパン株式会社 (講演料など), サンファーマ株式会社 (講演料など)], 金蔵拓郎: [マルホ株式会社 (奨学寄付金), サンファーマ株式会社 (奨学寄付金)], 岸部麻里: [大鵬薬品 (奨学寄付金)], 車谷紋乃: [マルホ株式会社 (奨学寄付金), エーザイ株式会社 (奨学寄付金), サンファーマ株式会社 (奨学寄付金)], 河野通良: [アッヴィ合同会社 (講演料など), 大鵬薬品工業株式会社 (講演料など), 日本ベーリンガーインゲルハイム社 (臨床研究費)], 清水忠道: [ヤンセンファーマ株式会社 (講演料など), ツムラ (講演料など), マルホ株式会社 (講演料など)], 辻 成佳: [旭化成ファーマ株式会社 (講演料など), アステラス製薬株式会社 (講演料など), アステラス・アムジェン・バイオファーマ株式会社 (講演料など), アッヴィ合同会社 (講演料など, 原稿料など, 臨床研究費, 奨学寄付金), アムジェン株式会社 (講演料など), あゆみ製薬株式会社 (講演料など), エーザイ株式会社 (講演料など), 株式会社 JIMRO (講演料など), 中外製薬株式会社 (講演料など), 地域医療機能推進機構 星ヶ丘医療センター (講演料など), 特定非営利活動法人東京乾癬の会 P-PAT (講演料など), 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社 (講演料など), 姫路赤十字病院 (講演料など), 協和キリン株式会社 (講演料など, 原稿料など), ギリアド・サイエンス株式会社 (臨床研究費), セルジーン株式会社 (講演料など), 大鵬薬品工業株式

会社 (講演料など), 田辺三菱製薬株式会社 (講演料など), 日本イーライリリー株式会社 (講演料など), ノバルティスファーマ株式会社 (講演料など, 原稿料など), ファイザー株式会社 (講演料など), プリストルマイヤーズ スクイブ株式会社 (講演料など), ヤンセンファーマ株式会社 (講演料など, 原稿料など), ユーシービージャパン株式会社 (講演料など, 臨床研究費), マルホ株式会社 (講演料など, 原稿料など), 第一三共株式会社 (奨学寄付金), 国立研究開発法人 日本医療研究開発機構 (臨床研究費)], 十一英子: [ヤンセンファーマ株式会社 (講演料など), アッヴィ合同会社 (講演料など), 大鵬薬品工業株式会社 (講演料など)], 中村元樹: [ウシオ電機株式会社 (臨床研究費), セルジーン株式会社 (臨床研究費), 株式会社インフォワード (臨床研究費), アムジェン株式会社 (臨床研究費), ヤンセンファーマ株式会社 (臨床研究費), 大鵬薬品工業株式会社 (奨学寄付金), 鳥居薬品株式会社 (奨学寄付金), マルホ株式会社 (奨学寄付金), 協和キリン株式会社 (奨学寄付金), レオファーマ株式会社 (奨学寄付金), 小野薬品工業株式会社 (奨学寄付金), サンファーマ株式会社 (奨学寄付金), アッヴィ合同会社 (奨学寄付金), 田辺三菱製薬株式会社 (奨学寄付金), エーザイ株式会社 (奨学寄付金), ノバルティスファーマ株式会社 (奨学寄付金), 科研製薬株式会社 (奨学寄付金), マンダム (企業などの寄付講座)], 西田絵美: [日本イーライリリー株式会社 (講演料など)], 葉山惟大: [アッヴィ合同会社 (講演料など), 大鵬薬品工業株式会社 (講演料など), マルホ株式会社 (奨学寄付金), エーザイ株式会社 (奨学寄付金), サンファーマ株式会社 (奨学寄付金)], 藤澤大輔: [マルホ株式会社 (奨学寄付金), サンファーマ株式会社 (奨学寄付金), エーザイ株式会社 (奨学寄付金)], 藤田英樹: [ノバルティスファーマ株式会社 (講演料など), アッヴィ合同会社 (講演料など), 大鵬薬品工業株式会社 (講演料など), マルホ株式会社 (奨学寄付金), サンファーマ株式会社 (奨学寄付金), エーザイ株式会社 (奨学寄付金)], 松本由香: [芳沢国芳 医療法人社団 芳沢医院 (役員, 顧問報酬), 医療法人社団駿圭美会 (役員, 顧問報酬)], 森田明理: [エーザイ株式会社 (講演料など, 奨学寄付金), アッヴィ合同会社 (講演料など, 奨学寄付金), 田辺三菱製薬株式会社 (講演料など, 奨学寄付金), マルホ株式会社 (講演料など, 奨学寄付金), ノバルティスファーマ株式会社 (講演料など, 奨学寄付金), ヤンセンファーマ株式会社 (講演料

など、臨床研究費)、イーライリリー株式会社(講演料など)、ユーシービージャパン株式会社(講演料など)、ミノファーゲン製薬株式会社(講演料など)、アムジェン株式会社(臨床研究費)、ウシオ電機株式会社(臨床研究費)、セルジーン株式会社(臨床研究費)、株式会社インフォワード(臨床研究費)、大鵬薬品工業株式会社(奨学寄付金)、鳥居薬品株式会社(奨学寄付金)、協和キリン株式会社(奨学寄付金)、レオファーマ株式会社(奨学寄付金)、小野薬品工業株式会社(奨学寄付金)、科研製薬株式会社(奨学寄付金)、メビックス株式会社(奨学寄付金)、サンファーマ株式会社(講演料など、奨学寄付金)]

\* : [http://jams.med.or.jp/guideline/coi\\_guidelines.pdf](http://jams.med.or.jp/guideline/coi_guidelines.pdf)

## 5. エビデンスの収集

すでに publish された論文をエビデンスとして収集する。欧米では PPP (palmoplantar pustulosis) と掌蹠限局型膿疱性乾癬 (palmoplantar pustular psoriasis) はしばしば同義語と解釈される。後述のように掌蹠限局型膿疱性乾癬は水疱を生じないので、異なる疾患である。したがって限局性膿疱性乾癬について記載されている文献は参考文献として採用しなかった。また、文献上 palmoplantar pustulosis であっても限局性膿疱性乾癬が含まれていないか確認を行った。

RCT という形で有効性が確認されていないものの有効と考えられる治療法で、作成委員の間で十分議論したうえで同意が得られる場合には、作成委員推奨度 B\* または (C1\*) とした。

## 6. エビデンスレベルと推奨度の決定事項

### (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 か良質のレベル 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)

## 7. 免責事項

本診療の手引きは、症例ごとの事情を踏まえて行われる医療行為が本診療の手引きに記載されているものと異なることを拒むものではない。また、本診療の手引きに記載されている内容が実施されなくても、実際の診療にあたる医師の責任を追訴する根拠に資するものではない。本診療の手引きを医事紛争や医事訴訟の資料として用いることは、本来の目的から逸脱するものである。

保険適用外使用(未承認薬)であっても、国内あるいは国外で報告のある治療であれば記載した。本診療の手引きに記載されている薬剤や治療法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。添付文書で禁忌や慎重投与などの記載のある薬剤の使用法や対象についても同様で、本診療の手引きへの記載を持ってその制限を免れることはない。個々の薬剤については、添付文書や安全性に関する最新の情報に基づき、患者へのインフォームド・コンセントを含めた対応を行うことが大切である。

## 第2章 掌蹠膿疱症の診断と重症度

### 1. PPP の定義・診断

#### 1.1 定義と診断

PPP の定義、診断に必要な主要項目を表1のように設定した。

#### 【定義】

PPP\*は、手掌と足底、あるいは、その何れかの部位に新旧の無菌性膿疱\*\*を多発する疾患である。膿疱に混じて水疱\*\*\*を同時期にみることがある。消長を繰り返しながら慢性の経過を辿る。

#### 【診断に必要な主要項目】

- 1) 手掌と足底、あるいは、その何れかの部位に新旧の

表 1 PPP の定義と診断

## 掌蹠膿疱症の定義

掌蹠膿疱症 (PPP) は、手掌と足底、あるいは、その何れかの部位に新旧の無菌性膿疱を多発する疾患である。膿疱に混じて水疱を同時期にみることがある。消長を繰り返しながら慢性の経過を辿る。

## 診断のための主要項目

- 1) 手掌と足底、あるいは、その何れかの部位に新旧の無菌性膿疱を多発する
- 2) 病変を繰り返し、慢性の経過を辿る
- 3) 乾癬、接触皮膚炎、汗疱・異汗性湿疹、手・足白癬、好酸球性膿疱性毛包炎や菌状息肉症を除外できる

## 参考となるその他の特徴

- ・膿疱形成を繰り返すうちに、紅斑、鱗屑を伴う病変を形成する。
- ・爪病変や掌蹠外皮膚疹を伴うことがある
- ・前胸壁の疼痛をはじめとする骨関節症状を伴うことがある (掌蹠膿疱症性骨関節炎)
- ・多くの症例で病巣感染を有する
- ・中年女性に好発し、喫煙者が多い

無菌性膿疱を多発する。

- 2) 病変を繰り返し、慢性の経過\*\*\*\*を辿る。
- 3) 乾癬、接触皮膚炎、汗疱・異汗性湿疹、手・足白癬、好酸球性膿疱性毛包炎や菌状息肉症を除外できる

## 【その他の特徴】

- 1) 膿疱形成を繰り返すうちに、紅斑、鱗屑を伴う病変を形成する。爪病変や掌蹠外皮膚疹を伴うことがある。
- 2) 前胸壁の疼痛をはじめとする骨関節症状を伴うことがある。PAO と呼ばれる。
- 3) 多くの症例で病巣感染\*\*\*\*\*を有する。
- 4) 中年女性に好発し、喫煙者が多い。

## 【解説】

\*PPP の Type A と Type B：本邦で意味する PPP は Andrews が提唱した “pustular bacterid of the hands and feet” であり、膿疱症の一型として分類される。しかしながら欧米では、Barber が報告した pustular psoriasis of extremities を PPP と考えることが多い。欧米論文で用いられる PPP (あるいは PPPP) は、palmo-plantar pustular psoriasis の略語として使われることが多く、acrodermatitis continua Hallopeau と共に localized pustular psoriasis (膿疱性乾癬の限局型) として、“乾癬”の一型とみなされる傾向にある。そこで、前者を Andrews の Type A、後者を Barber の Type B と呼ぶことがある<sup>3)</sup>。

\*\*膿疱 (pustule) には、その色調により三つの種類 (white pustule, yellow pustule, brown pustule) がある。Brown pustule (痂皮も含む) は先行する white pustule あるいは yellow pustule が変化したものである。

\*\*\*経過中に、膿疱のみならず、水疱を同時期にみることがある。その際、両者の移行病変と考えられる水

疱内に小膿疱が形成される膿疱化水疱 (pustulo-vesicle) が観察されることがある<sup>4)~6)</sup>。

\*\*\*\*急性扁桃炎を機に一過性に手足に無菌性膿疱を形成することがあるが、細菌疹として考え PPP とは診断しない。

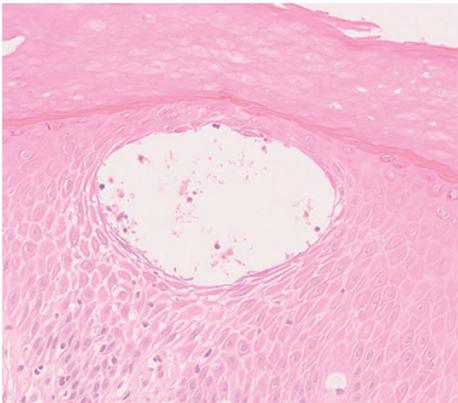
\*\*\*\*\*耳鼻科領域では扁桃炎、副鼻腔炎など。歯科領域では根尖病巣、歯周炎など。

## 1.2 臨床像

手掌、足底に無菌性小膿疱、小水疱、膿疱化水疱、痂皮、落屑、境界不明瞭な紅斑を呈する。これらの症状がすべて揃うわけではなく、PPP の最大の特徴である膿疱も、常時みられるわけではない。そのため、受診時に膿疱を確認できない場合は、疑い症例として経過をみていく必要がある。膿疱が極めて小さい場合は水疱か膿疱か肉眼的に判別が困難な場合もあり、ダーモスコピーで確認する。膿疱は、小水疱 (vesicle) → 膿疱化水疱 (pustulo-vesicle) → 膿疱 (pustule) の順で形成されるが、小水疱がすべて膿疱になるわけではない。痒みは、膿疱になる前の段階に自覚することが多く、膿疱になってしまうと痒くはないことが多い。皮疹の罹患部位は片側性のこともあるし、手または足のどちらかにしかみられないこともある。また、経過中に膿疱が出現しなくなり、角化が優位な臨床型へと変化してくることもあり、この時点だけをみると乾癬と区別はできない。手掌病変は、母指球、小指球部、手掌中央部に皮疹が好発する傾向がある。また、足底病変は、足底、踵に加え、足底と足背の境界部 (内側縁、外側縁) も高頻度に侵される。PPP でもケブネル現象はみられ、足では靴の刺激を受ける部位に皮疹がみられたり、足底に使い捨てカイロを貼付していた部

図1 PPPの初期病変 (H-E染色)

表皮内汗管付近に単房性水疱が形成される。



位から PPP が誘発された (ケブネル現象で発症した) 報告もみられる<sup>7)</sup>。また、後述の掌蹠外病変も、肘、膝、下着のゴムの刺激、臍病変などはケブネル現象と考えることができる。

乾癬と比較すると PPP に爪病変を伴う頻度は少なく、3割程度にみられる<sup>8)</sup>。爪甲肥厚、黄色調変化、爪甲の凹凸、爪甲下角質増殖、爪甲剝離、点状陥凹、爪甲下膿疱、爪甲破壊、線状出血、異栄養などさまざまな所見がみられ、乾癬とよく似ている。爪母病変、爪床病変に分かれ、爪母病変は点状陥凹、爪甲白斑、爪床病変は爪甲下膿疱や爪甲剝離が代表的であるが、両者が混在することはしばしばみられる。

PPP は日本人に多くみられ、その特徴は、女性患者が多いこと、男女問わず喫煙者に多いこと、前胸壁に関節症状を伴うことが稀ではないこと、皮膚症状・関節症状ともに病巣感染巣との関連が高いこと、乾癬との合併は稀であること、などが挙げられる<sup>9)</sup>。

### 1.3 病理組織像

初期病変として表皮内汗管付近の有棘層に単房性の水疱が形成される。この水疱が角層に接するようになると、その部位を中心に好中球の集積が始まり、膿疱化水疱 (pustulo-vesicle) となる。水疱はやがて好中球で満たされ、単房性膿疱が完成する。膿疱はその後崩壊し、痂皮化する<sup>4)10)</sup>。

1998年初めてエクリン汗腺と PPP での水疱、膿疱との関連性が報告され<sup>5)</sup>、2010年に水疱内にエクリン汗腺由来抗菌ペプチドである hCAP-18 および dermcidin が同定され、エクリン汗腺が水疱の形成の場であ

ることや、表皮内汗管を中心とした水疱形成の病理組織像の報告がなされた<sup>6)</sup>。以上より PPP の水疱や膿疱は、エクリン汗腺に生じていることが明らかになりつつある。また、PPP は軽症例や典型的な膿疱がみられない症例など、異汗性湿疹との鑑別にしばしば苦慮する場合があります。鑑別方法が議論されている<sup>11)~13)</sup>。両疾患を鑑別する際に、改めて病理組織像の有用性が検討され、表皮内の spongiosis の有無、pustulo-vesicle や膿疱辺縁の microabscess の有無に注目した鑑別法が提唱された<sup>13)</sup>。その際、初期水疱や完成した膿疱を生検すると特徴的な所見が得られにくくなるため、確定診断にはできるだけ pustulo-vesicle の病理組織所見を用いることが望ましいことも述べられている。

PPP の水疱と異汗性湿疹の水疱の相違点として、異汗性湿疹の水疱内にはヒアルロン酸を多量に含む多数の角化細胞を認めるが、PPP ではこの現象は見られず、PPP の水疱内の小円形細胞は単核球であることが確認され、両者の鑑別に有用であることが報告された<sup>14)</sup>。すなわち、pustulo-vesicle の生検が困難な場合、完成した膿疱より、むしろ水疱を生検し、水疱内に含まれる細胞が単核球か、角化細胞かを観察することが推奨される。以下に水疱、pustulo-vesicle、膿疱それぞれにおける病理組織像を記載する。

#### (1) 水疱

表皮内に単房性水疱が形成され、少数の単核球を水疱内に認める。水疱周囲には海綿状態 (spongiosis) を伴わない。また、好中球の遊走はほとんどみられないのが特徴である (図1)。

#### (2) 膿疱化水疱 (pustulo-vesicle)

表皮内の水疱は角層に到達し、到達した部分を中心に好中球が集積する。内部には単核球、好中球を認める (図2a)。水疱内膿疱の辺縁に微小膿瘍 (microabscess) があり (図2b, 矢印)、周囲に明らかな spongiosis はみられない (図2b, c)。

#### (3) 膿疱

表皮内の水疱は単核球と好中球で満たされた膿疱となり、周囲の表皮に明らかな spongiosis はみられない (図3a)。膿疱の辺縁には microabscess があり (図3b, 矢印)、膿疱底には好中球の浸潤を認める (図3c)。

### 1.4 ダーモスコピー像

PPP の典型的な皮膚病変は手掌の中央部や拇指球に、足底では土踏まず (足弓部) や踵部、足縁に、径 1~5 mm の無菌性の痒痒を伴う小水疱が多発し、後に

図2 a~c. pustulo-vesicle (H-E染色)

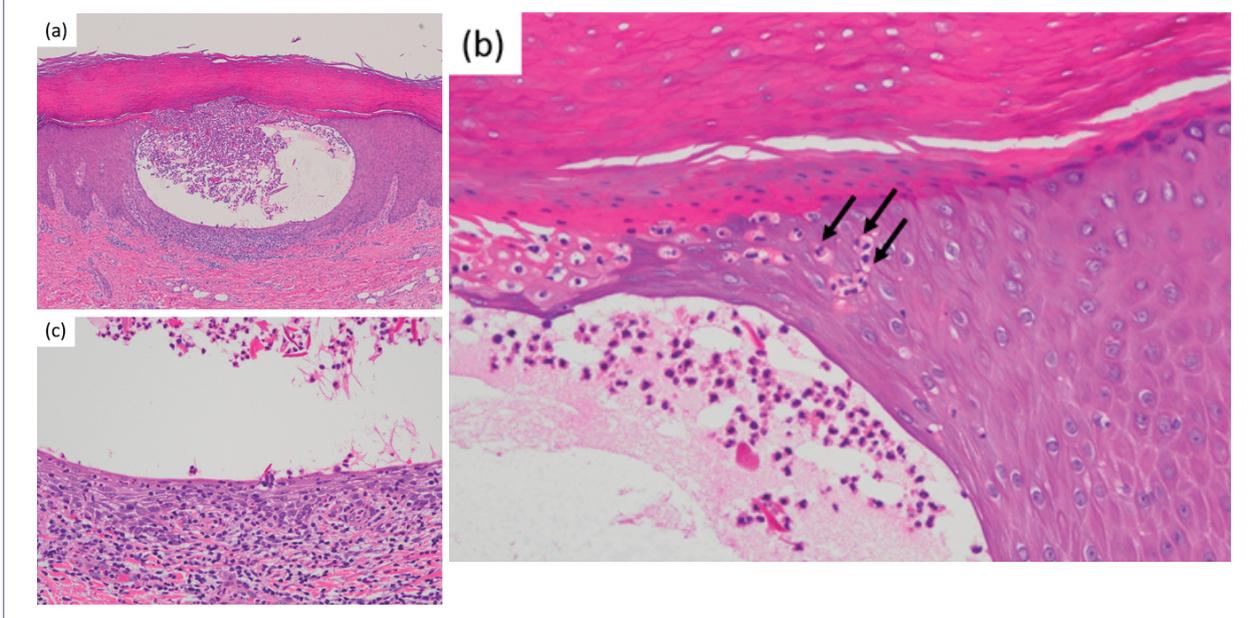
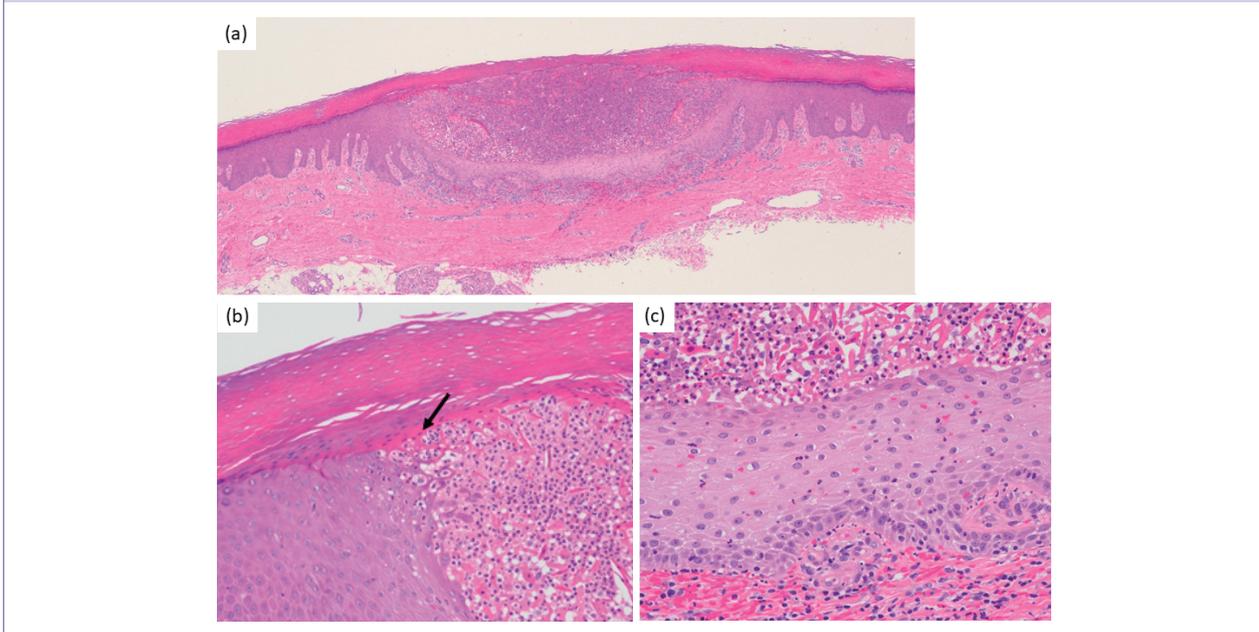


図3 a~c. 膿疱期 (H-E染色)



小膿疱が混在するようになる。ダーモスコピーで観察すると、小水疱と膿疱に混じて、水疱の中央に白色の小膿疱を有する皮疹がみられる。これを pustulo-vesicle とよぶ。病理組織像と対比させると、水疱が角層に接する際の角層への好中球の集積を表している<sup>4)13)15)</sup>。皮疹は、やがて内容が混濁、痂皮化し落屑となる。これらの皮疹が混在しながら、炎症反応を繰り返すうち

に、紅斑、鱗屑、肥厚、痂皮、亀裂がみられるようになる。

鑑別疾患として白癬や汗疱、膿疱性乾癬、好酸球性膿疱性毛包炎などがあげられるが、これらの疾患では pustulo-vesicle は見られず PPP による特徴的な所見といえる。

以上より PPP が疑われた際、ダーモスコピーで

pustulo-vesicle を注意深く探ることが診断に役立つ (図 4).

## 1.5 鑑別診断

掌蹠に膿疱がみられる疾患は感染症や膿疱性疾患など多数ある。代表的なものを表 2 にまとめた。

PPP でみられる膿疱は、感染症ではないため無菌性膿疱である。従って感染症を除外しなければならない。真菌感染が疑われる場合には KOH を用いた真菌検査を行い、膿疱疹の鑑別のために一般細菌培養を行う。二次感染が疑われる場合には抗生剤の投与を行い、感染症が軽快してから再度検査を行う。角化性病変の鑑別のためには皮膚生検も有用である。生検が難しい場合はダーモスコピーが有用である。ダーモスコピーによる pustulo-vesicle の所見が鑑別に有用である。

しばしば汗疱と PPP は鑑別に苦慮することがある。近年、両疾患の病理組織学的所見の鑑別が報告された<sup>13)</sup>。病理組織学的所見において汗疱は表皮内へのリンパ球浸潤が主であり、海綿状態がみられる。水疱は海綿状水疱であり、大小の水疱が混在する。それに対して PPP では海綿状態のない水疱、水疱の上端部の微小膿瘍がみられるのが特徴である。

## 2. 遺伝子と HLA

欧米では、本疾患は限局性膿疱性乾癬 (localized pustular psoriasis) の一型として分類される傾向にあったが、IPC Roundtable meeting (London, 2005) で、尋常性乾癬あるいは膿疱性乾癬とは病態が異なるとみなすべきとの意向が示された<sup>16)</sup>。本邦では以前より、本性は PAO を合併すること、ヒト白血球抗原 (human leukocyte antigen : HLA) の検索で、乾癬に頻度の高い HLA-A1, B13, B17, B37, Cw6 との関連が認められないことから、PPP を膿疱性乾癬とは異なる病態とみなす傾向にある。過去には、両親には明らかな既往は認めなかったが、同胞 5 名すべてとそのうちの娘 1 名計 6 名が PPP を発症していた例がある。PPP 家族内発生例の HLA タイピングを施行し、1 人を除き、HLA-A2, B46, Cw1, DR8, DQ1 のハプロタイプを有していた<sup>17)</sup>。また、過去の報告では、HLA-B8<sup>18)</sup>、HLA-Bw52, DR4<sup>19)</sup>、HLA-DR9<sup>20)</sup>、HLA-B27<sup>21)</sup> との相関が報告されている。

さらに膿疱性乾癬では *IL-36RN* 遺伝子変異が多くみられるが、PPP では少ないことが報告されている<sup>22)23)</sup>。

また 2017 年に *IL36RN* や *CARD14* などの遺伝子変

異と関連した疾患概念として、自己炎症性角化症 (Autoinflammatory keratinization diseases ; AiKD) が提唱された<sup>24)</sup>。PPP はこの AiKD に含まれると考えられており、特に *CARD14* 遺伝子変異を伴うものは *CARD14* mediated psoriasis (CAMPS) と呼ばれている。本邦からも *CARD14* 遺伝子変異<sup>25)</sup> を伴う PAO 合併 PPP が報告されている。

## 3. 掌蹠外病変

手足を超えて、足背、膝、下腿、臀部、肘、などに落屑を伴う紅褐色斑や小膿疱がみられることがあり、掌蹠外病変と呼ばれる<sup>26)</sup>。皮疹は乾癬に似るが、浸潤は軽度で厚い鱗屑を伴うこともなく、境界も不明瞭である。それに応じて、組織学的所見も、不全角化を伴う表皮の軽度の肥厚と、真皮上層の mild な炎症細胞浸潤がみられるが、Munro の微小膿瘍はみられない。掌蹠外病変は、大きく慢性型と急性型に分けられる。後者は病巣感染に引き続いて体幹や四肢に、小膿疱や、鱗屑を伴う紅斑～褐色斑が出現、拡大するが一過性であり、感染の収束に伴い消褪する。これに対し、慢性型は、足背や肘、膝に落屑を伴う紅斑が持続性にみられる。掌蹠外病変のことを知らないと、乾癬と間違われることも多いが、本邦例の場合、乾癬と PPP が同時にみられることは稀である。また、一つの落とし穴として、患者さんが最初に掌蹠外病変しか見せない場合は診断に苦慮する。乾癬や貨幣状湿疹にしてはおかしいと思いつつ、手足の皮疹があることが後からわかって PPP と診断がつくこともある。

この、掌蹠外病変という考え方は、PPP が主で、類似の反応が掌蹠外にも起こりうる、というものである。これに対し、海外での考え方は、掌蹠外病変を乾癬、手掌・足底の PPP を palmoplantar pustular psoriasis とみなす場合も多い。略語にすれば同じ PPP (または PPPP) となるため、益々厄介になっている。PPP の多い本邦での考え方は、前述のような解釈でコンセンサスを得ておくのがよいと考える。

## 4. 骨関節症状

### 4.1 PAO

PPP に骨関節症状がみられることは稀ではない。とくに本邦では PPP 患者が多いので、それに伴う骨や関節の痛みを有する患者もしばしばみられる。本邦では、Ishibashi ら<sup>27)</sup>が、132 例の PPP 患者のうち 14 例の骨

表2 PPPの鑑別疾患

疾患名		検査法	鑑別ポイント
感染症	足白癬	KOH検鏡	水疱周囲の鱗屑から検鏡し、真菌を確認する。
	梅毒	血液検査	丘疹性梅毒から移行し膿疱性梅毒になることがある。梅毒血清反応を確かめる。
	疥癬	KOH検鏡 ダーモスコピー	疥癬でも水疱がみられることがある。直接顕鏡で疥癬の中体、虫卵を見つける。
膿疱性疾患	膿疱性乾癬	ダーモスコピー 皮膚生検	膿疱のみがみられる。全身に膿疱、紅斑を伴うことが多い。
	稽留性肢端皮膚炎	ダーモスコピー 皮膚生検	指尖部を中心に膿疱、紅斑、落屑がみられる。
	好酸球性膿疱性毛包炎	ダーモスコピー 皮膚生検	全身に膿疱を伴うことが多い。病理で好酸球性膿疱を確認する。
湿疹 アレルギー性疾患	接触皮膚炎	問診	アレルゲンが接触した部分のみに皮疹がでる。
	異汗性湿疹、汗疱	ダーモスコピー	多房性の水疱がみられる。
腫瘍性疾患	菌状息肉症	皮膚生検	病理組織学的所見で Pautrier 微小膿瘍などの所見がみられる。
その他	掌蹠角化症	皮膚生検	病理組織学的所見で著名な過角化、不規則な表皮肥厚、顆粒層の肥厚がみられる。好中球の集積像が観察されない。

図4 ダーモスコピー所見

Pustule-vesicle を示す



関節症状を有する患者を Tietze 症候群（前胸壁の Tietze 領域に症状を有する骨格症）として報告し、うち 10 例に病巣感染巣との関連性が認められた。また、整形外科、皮膚科の共同研究で Sonozaki ら<sup>28)</sup>は 128 例の PPP 患者のうち前胸壁に疼痛や腫脹がみられた 12 例を報告し、Sonozaki syndrome と呼ばれることもある。PAO の頻度は、本邦の大学病院では 10~30% という数値が出されている<sup>2)29)~31)</sup>。胸骨、鎖骨が最も多いが、前胸壁以外にも、脊椎、仙腸関節、肩、膝、末梢関節などにも、骨シンチグラフィーで有意な集積が認められる<sup>31)</sup>。骨シンチグラフィーは全身の関節の評価

に有用であるが（図5）、被ばくの点から最近では MRI 検査が用いられる傾向にあり（図6）、脂肪抑制 T2 強調画像で高信号域が認められる。また、骨肥大は単純 X 線でもわかることがある（図7）。

上気道感染や扁桃炎などの感染症を契機に、掌蹠の皮疹とともに強い関節痛が腰背部や胸骨鎖骨部に出現することもしばしば経験される。病巣感染に対する治療がまず優先され、とくに扁桃摘出術が、皮膚と関節の両方の症状に奏効することも多い。扁桃炎を例にとると、溶連菌感染により活性化した扁桃リンパ球が CLA を発現し、ケモカイン・ケモカイン受容体を介して骨関節局所に遊走し炎症や骨増殖を誘導するものと推測される<sup>32)</sup>。

最近の、国内 4 大学による多施設共同研究<sup>32)</sup>では、PAO は PPP 患者の 28.6% にみられた。165 例の PAO 患者の男女比は 1 : 3.7 で、平均年齢は 50.2 歳であった。掌蹠外皮疹も 9.7% にみられた。痛みの部位は前胸壁が 134 例と圧倒的に多かった。

## 4.2 SAPHO 症候群の概念との違いについて

### (1) 皮膚科からの考え

PAO と SAPHO (Synovitis, Acne, Pustulosis, Hyperostosis, Osteitis) 症候群のとらえ方については、国や診療科によって差がある。SAPHO 症候群は 1987

図5 骨シンチグラフィー（文献<sup>31</sup>より引用）

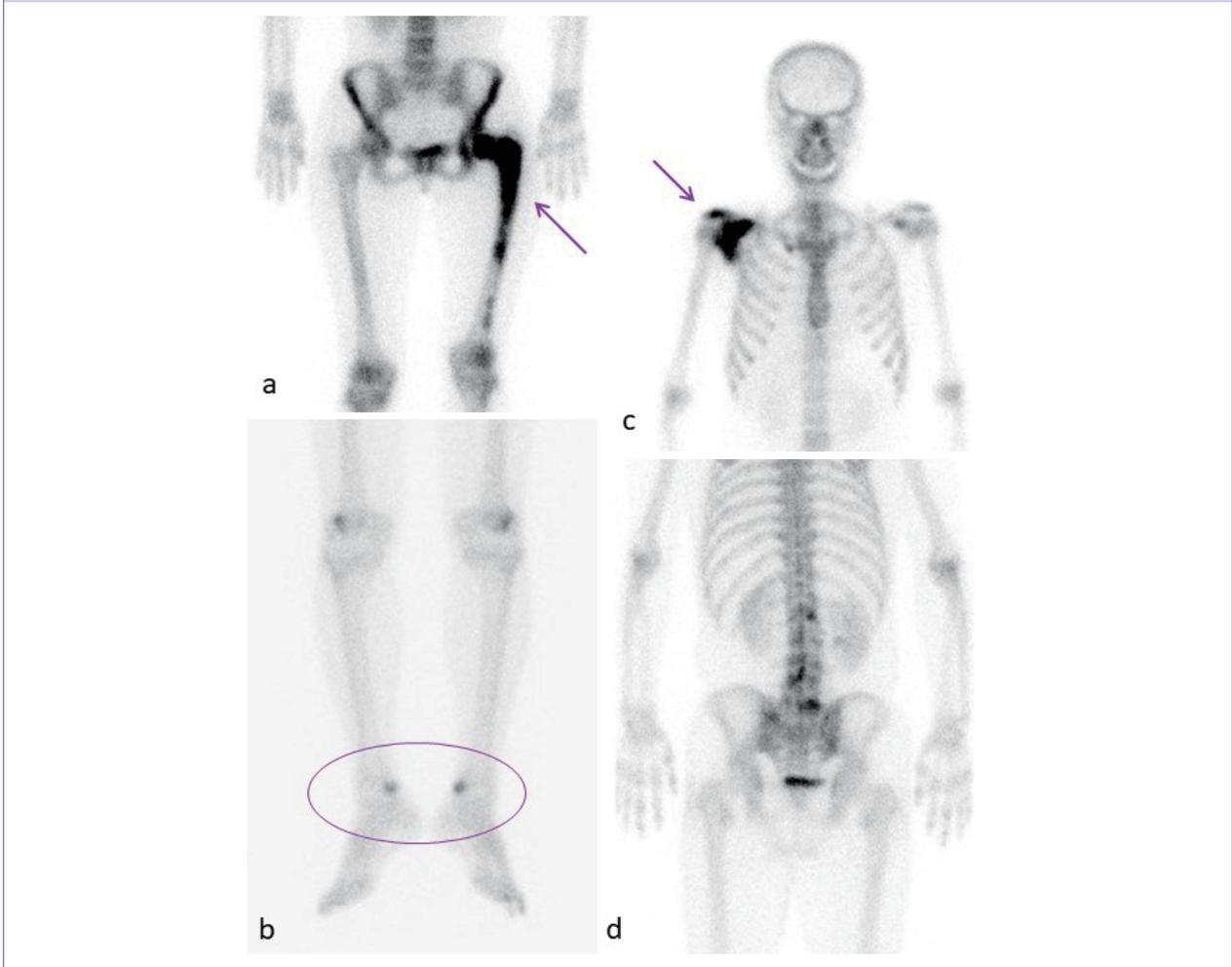
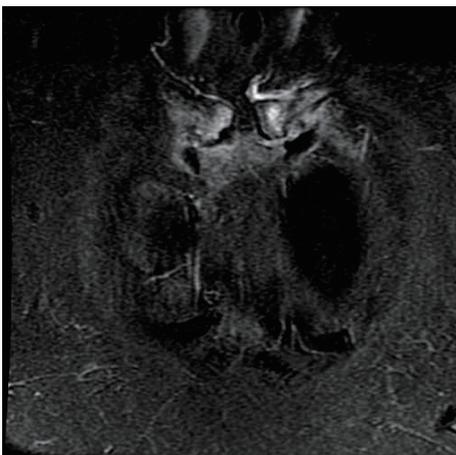


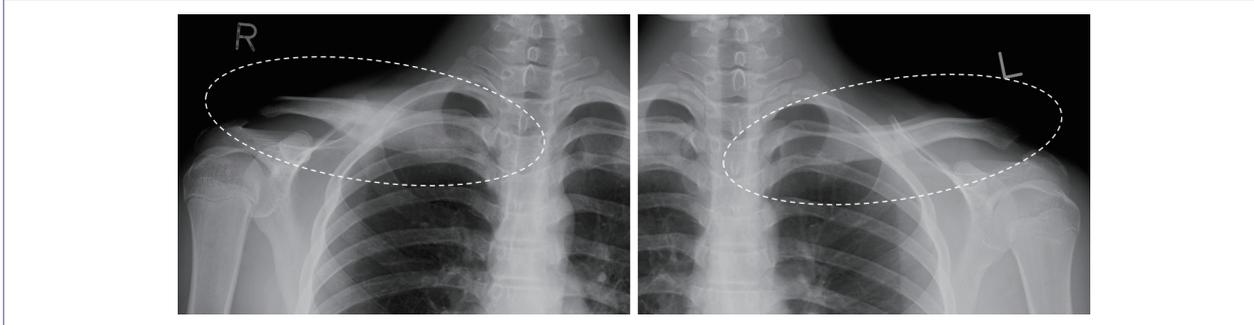
図6 MRI 脂肪抑制 T2 強調画像. 両側胸鎖関節部に高信号がみられる.



年 Chamot らによって提唱された。原著はフランス語で書かれたが、翌年英論文が出された<sup>33</sup>。皮膚症状は、ざ瘡 (acne) と膿疱症 (pustulosis) で、ざ瘡は重症 (acne conglobata, acne fulminans, cystic acne など) であることが多い。膿疱症は PPP が代表的であるが、化膿性汗腺炎 (acne inversa) でもよい。SAPHO 症候群に関する海外の論文を見ていると乾癬も皮膚症状に入れているものもあり、かなり拡大解釈されている。なかには皮膚症状がないものも含めている論文もある。骨シンチグラフィーで、胸骨部に特徴的な “bull-head (horn) sign” がみられるとされるが、PAO でも似たような所見はみられる。

病因論的に、PAO が病巣感染との関連性が高いのに対し、SAPHO 症候群は、感染症、免疫異常、遺伝的素因 (HLA-B27) などが考えられている。特に、*Cutibacterium. acnes* (*C. acnes* アクネ菌) の関与が想定されており、骨生検から *C. acnes* が検出された報告も散

図7 単純X線写真：左(L)に比較して右(R)鎖骨の肥厚が明瞭に見て取れる。



見られるが、その頻度は報告によってかなり異なる<sup>34)</sup>。*C. acnes*はIL-1 $\beta$ 、IFN- $\gamma$ 、IL-17などの産生を刺激することが近年報告されており、病態形成に関与しているかもしれない。SAPHO症候群は、自己炎症症候群としての性格を有し、若年男性に多い。とくに海外や他科領域ではPAOと同義語として使われる傾向もある。SAPHO症候群の診断には全ての症状が揃わなくてもよいが、SAPHO症候群では通常のPAOよりもはるかに骨関節症状（とくに骨増殖）が強い。SAPHO症候群とPAOの相違点を巡っては、i) 国によって考えが異なる、ii) 診療科によって考えが異なる、iii) PPPの多い本邦の皮膚科医の間でも考えが異なる、iv) PAOでも骨増殖の強い症例がある、など様々な問題点がある。しかし、仮にPAOをSAPHO症候群と呼ぶことにした場合、本邦でSAPHO症候群はいくらでもあることになる。実際、本邦の皮膚科以外の診療科からSAPHO症候群と診断されている症例の大部分はPAOであろう。また、例えばPPP患者が、上気道感染などを契機に関節症状が出現した場合、それまでのPPPという診断名がいきなりSAPHO症候群に変わるのもおかしい。

PPPと乾癬は類似点の多い疾患であるが、SAPHO症候群の皮膚症状に乾癬が含まれてしまうのには違和感を覚える。乾癬患者の前胸壁に関節症状がみられれば、SAPHO症候群ではなく乾癬性関節炎である。このように、拡大解釈はPPPを乾癬とみなすことと同じように思われる。PPPは乾癬とは違う独立した概念と本邦の多くの皮膚科医が考えているのなら、PAOは乾癬性関節炎ともSAPHO症候群とも異なるという立場をとるのがよいと考える。本邦PPP患者にざ瘡が見られることは少なく、PPPに重症ざ瘡や化膿性汗腺炎が見られた症例は、自己炎症症候群にかなり近いと思われる。SAPHO症候群のオリジナルの論文が発表され

た当時は、まだ自己炎症症候群という概念もなかった時代である。当時の論文で提唱されたinclusion featuresはかなり甘く、これだとなんでも入ってしまうためか、最近の総説をみると鑑別診断でかなりの項目が挙げられており、PAOもそこに含まれている<sup>35)</sup>。やはり他の疾患をきちんと鑑別した上でSAPHO症候群という言葉を使うべきであると思う。PPPの少ない海外ではPAOをSAPHO症候群と同一視する傾向があり、それを参考にする本邦のリウマチ科医や整形外科医には両者は同一のものと映るのであろうが、最近の調査では、少なくとも本邦の大学病院皮膚科医の多くは、PAOとSAPHO症候群を意識的に区別して考えている傾向が高い傾向が認められた<sup>36)</sup>。本邦患者においては、SAPHO症候群は極めて少ない<sup>9)</sup>。

## (2) 整形外科・リウマチ内科からの考え

リウマチ科および整形外科の医療者間においても、PAOとSAPHO症候群の違いは様々な見方<sup>37)38)</sup>があり、いまだに解決されていない大きな問題である。

そもそもPAOという病名は、1981年Sonozaki et al<sup>39)</sup>による初報告後に多くの論文引用がされていたが、2001年のHyodoh et al.<sup>40)</sup>とVaccaro et al.<sup>41)</sup>の報告以後、数年間、“PAO”の概念は国際的に消失していた。

このPAOの概念の消失現象は、1987年Chamot AM et al.<sup>42)</sup>のフランスからの報告に始まる。Chamotらは胸鎖肋骨、仙腸関節、脊椎に骨関節病変に加えて、重症痤瘡(acne)を有する患者44名、皮膚病変を有しない骨関節病変のある患者28名をフランスリウマチ学会主導の調査で“Syndrome Acne-Pustulosis-Hyperostosis-Osteitis: SAPHO症候群”とした。1988年Benhamou CL et al.<sup>33)</sup>らは、“SAPHO症候群”の初めの“S”をSynovitis(滑膜炎)に変更し、慢性反復性多発性骨髄炎(Chronic Recurrent Multifocal Osteo-

myelitis : CRMO) および血清反応陰性脊椎関節炎が関連した幅広い疾患概念であるとの考察を加え、SAPHO 症候群は新たに、①重度の瘡瘡に伴う骨関節病変、② PPP に伴う骨関節病変、③骨肥厚症、④慢性反復性多発性骨髄炎 (CRMO) のうち1つを満たす症候群と再定義された。

さらには、③、④については皮膚病変を合併する必要がないとし、PAO よりも非常に広い範囲の疾患概念としたため、国際的には PAO は SAPHO 症候群と言いつけられることとなる。1994 年には Kahn MF et al.<sup>43)</sup>により膿疱性乾癬や尋常性乾癬に伴う骨関節変化を認める場合も“SAPHO”症候群の疾患範疇に加えることとなった。

この頃から、“SAPHO 症候群”が拡大し続けることへの戸惑いと議論が生じ始めていく。この議論で大切なことは、“SAPHO 症候群”とは疾患の原因が明らかにされた新しい疾患概念ではなく、既知の疾患を集めて新しい線引きで疾患群を分類したことでありと理解する必要がある。つまり、SAPHO 症候群と PAO の違いは、PAO の原因、そもそもの PPP の病因が明らかでなかったため、“独立疾患”として報告しにくかったことと、SAPHO 症候群を構成する疾患群が多くなりすぎたために様々な疾患が SAPHO 症候群として診断されてきたという歴史に起因すると考える。

PAO は、SAPHO 症候群の“真部分集合”にあたる疾患概念でありかつ、最小単位の疾患概念である。その疾患の根本にあたる PPP の発症機序については、村上ら<sup>64)</sup>の報告をはじめその病態機序解明が進み、2018 年 11 月に IL-23p19 サブユニットに対するヒト型モノクローナル抗体製剤であるグセルクマブが PPP に対して保険収載されたことは大変意義深いことである。

今後、“PAO”や“Sonozaki syndrome”での報告<sup>9)32)45)~47)</sup>が増えていくことで、この疾患の病態究明・治療法の確立がさらに進み、SAPHO 症候群から PAO が独立疾患として国際的地位を確立することが期待される。

## 5. 併存症

PPP の併存症には、1) PPP の発症や症状悪化に関わる疾患や状態、2) PPP 治療に影響しうる疾患がある。前者として病巣感染と喫煙習慣が重要で、これらの治療が PPP または PAO の治療の主軸を成す。後者には自己免疫性甲状腺炎、糖尿病、精神科疾患などがあり、PPP 治療を効果的に進めるためにコントロール

すべきである。その他、脂質異常症や高血圧症、IgA 血管炎、PAO に対して TNF 阻害薬を使用する際に生じる paradoxical reaction など、併発することが知られている疾患にも注意する。併存症の頻度には報告者により差があるが、そもそも PPP が日本人、スウェーデン人に多く有病率に人種差があり、コホート研究の報告もこれらの国の他、アジアや欧州の一部の国のものに限られる。病巣感染のように本邦例で特に多いもの、喫煙習慣のように人種に関わらず高率に合併するものがある。

## 5.1 発症や症状悪化に関わる疾患や状態

### (1) 病巣感染

病巣感染とは、身体のどこかに限局した感染病巣があり、それ自身は無症状か軽微であるか、または間歇的に症状を繰り返すに過ぎないが、その慢性炎症が原因となって遠隔臓器に反応性の器質的あるいは機能的障害をもたらす病像をいう。本邦例では、病巣扁桃、歯性病巣、慢性副鼻腔炎など、無症状の病巣が発症に関わる例が多く、適切な感染病巣治療を行うことにより皮膚症状は1~2年という早期のうちに治癒または軽快すること<sup>49)~58)</sup>、骨関節炎症状も軽快または疼痛軽減が図れること<sup>49)51)59)</sup>が報告されている。このタイプは限局性膿疱性乾癬の中の pustular bacterid (Andrews)<sup>60)</sup>に該当するが、臨床および病理所見においてもほとんどの例で小水疱から膿疱化する経過をとる点で、いわゆる膿疱性乾癬とは異なる。提唱者 Andrews より A type とすることもある<sup>3)</sup>。欧米でいう PPP は、同じ病名でありながら膿疱性乾癬の掌蹠型または四肢型を指すことが多く<sup>61)62)</sup>、四肢に乾癬や膿疱を伴うもので<sup>61)~63)</sup>、病理所見も Kogoj 海綿状膿疱ではじまり、病巣感染の関与はほとんどない<sup>62)</sup>。なお、臨床試験における分類の標準化を主目的とした The European Rare and Severe Psoriasis Expert Network (ERASPEN) は、膿疱性乾癬を汎発型、掌蹠型、肢端型 (Hallopeau) に分類し、さらに遺伝子、病態を背景として、各々を局面型乾癬の有無などで phenotype に分けている<sup>64)</sup>。

本邦例において何らかの感染病巣を認める頻度は 80% 以上とする報告が多い<sup>48)~53)55)~57)</sup>。PPP の感染病巣は無症状の潜在性炎症であるため気付かれにくく、それによって引き起こされる皮膚症状、骨関節症状も慢性の経過をとるため、問診、耳鼻咽喉科や歯科への通常受診では検出できず<sup>65)66)</sup>、検索方法が検出頻度に大き

く影響することに注意が必要である<sup>48)</sup>。病巣感染の biomarker は未だ特定できておらず、Andrews らの提唱から 80 年以上経た現在も、治療抵抗性であった PPP や PAO の症状が病巣治療後 1~2 年かけて軽快していく経過を追うことで、関連性を確認するしか手立てがない<sup>48)49)52)53)</sup>。

原病巣としては菌性病巣と病巣扁桃が最多で<sup>48)~57)</sup>、副鼻腔炎、上咽頭炎と続く<sup>48)57)</sup>。菌性病巣には、①根尖病巣（根尖性歯周炎）②歯槽骨の融解を伴う中等症以上の歯周炎（辺縁性歯周炎、いわゆる歯槽膿漏）③智歯周囲炎の 3 種があり、いずれも無症状のことが多い。本邦例の 70~90% で菌性病巣の治療により皮膚症状の治癒または改善がみられる<sup>48)51)55)~58)</sup>。扁桃摘出術の有効率も 60~90%（current smoker を除くと 80% 以上）と報告されている<sup>48)~54)</sup>。これらの機序として dysbiosis と常在菌群に対する免疫寛容の破綻が推測されている<sup>67)</sup>。病巣扁桃も通常は無症状であるが、上気道炎時に皮膚症状や骨関節症状の悪化が明らかな例では臨床経過からその関連性が推測しうる。慢性副鼻腔炎には、通常の慢性副鼻腔炎と、上顎歯の根尖病巣が上顎洞内におよぶ菌性副鼻腔炎がある。菌性副鼻腔炎の治療は歯科で、それ以外は耳鼻咽喉科で治療を行う。扁桃摘出術無効例には、喫煙継続例のほか、上咽頭炎を原病巣とする例が含まれると推測されている。

## (2) 喫煙習慣

PPP における喫煙率は、62~94.9%<sup>61)63)65)68)69)</sup>と人種を問わず非常に高く、臨床的にも喫煙量の増加でしばしば皮膚および骨関節症状の悪化をみることから、発症や症状悪化に関連すると推測されている。禁煙のみで治癒する例はむしろ稀である一方で、喫煙は治療反応性に関わり<sup>68)</sup>、禁煙指導は重要である。

## (3) 便秘と下痢および過敏性腸症候群

スウェーデン人例でセリアック病の併存率が 18% と報告されており<sup>63)</sup>、本邦例でも下痢症や便秘、過敏性腸症候群が時々みられ、稀に潰瘍性大腸炎やクローン病の合併がある<sup>48)</sup>。腸内環境の改善により皮疹や骨関節症状の改善をみる例があり、扁桃・口腔粘膜・甲状腺・消化管などを含む粘膜関連リンパ組織（mucosal associated lymphoid tissue；MALT）の一部として<sup>67)70)</sup>、PPP や PAO においても腸の dysbiosis とそれに対する炎症惹起の関与が疑われる。

## (4) 歯科金属アレルギー

以前より歯科金属アレルギーの関与も報告されているが、金属除去時に同時に菌性病巣治療を行うことが

多いため、歯科金属除去のみによる効果の判定が難しい点が指摘されてきた。最近、金属除去のみで PPP が軽快した例は数%にすぎないとの報告がなされた<sup>71)</sup>。金属パッチテストが陽性であることが、すなわち PPP の原因とはいえないことに注意が必要であり、パッチテストの結果のみを根拠に歯科金属除去を行うべきではない。

## 5.2 PPP 治療に影響しうる併存症

### (1) 自己免疫性甲状腺炎

PPP に合併する自己免疫性甲状腺炎にはバセドウ病、橋本病の両者があり、スウェーデン例では 12%<sup>63)</sup>、ドイツでは少なくとも 8.2%<sup>62)</sup>と報告されているが、本邦例における併存率は 4~5%<sup>48)</sup>と頻度は決して高くない。しかし、PPP の病勢や治療反応性に影響することがあり、早期に発見し、適切な治療を要する。

### (2) 糖尿病

糖尿病の併存率は、スウェーデン女性例では 28% と高率であるが<sup>63)</sup>、本邦例およびドイツ人例における併存率は 10% 程度である<sup>62)72)73)</sup>。しかし、自己免疫性甲状腺炎と同様に、コントロール不良の糖尿病を治療することにより PPP の症状改善をみることがあり、関連性が推測され、内科と連携し適切な治療を要する。

### (3) 脂質異常症

脂質異常症の併存率は、本邦例において 22.7%<sup>73)</sup>、4.4%<sup>74)</sup>、海外例でも 49.3%<sup>62)</sup>、18.0%<sup>63)</sup>と報告者によりばらつきがある。高血圧症も同様であるが<sup>63)74)</sup>、PPP が乾癬の類縁疾患であることから、特に骨関節炎が慢性的に継続する例など、動脈硬化と虚血性疾患への影響については検討課題である。

### (4) 鬱と精神的ストレス

本邦例における鬱などの精神科疾患の併存率は 4.4%<sup>74)</sup>にとどまるが、精神的ストレスが PPP の発症や病勢にしばしば影響する。精神的ストレスによる症状悪化はドイツ人例でも 56.4% と報告されている<sup>62)</sup>。スウェーデン人例において鬱 13% を含む精神疾患の併存率は 18%<sup>63)</sup>、ドイツ人例では 32.8% 以上<sup>72)</sup>と報告されている。

### (5) アレルギー性疾患

ドイツ人例ではアレルギー性鼻炎が 15.1%、喘息が 11.6%、アトピー性皮膚炎が 7.0% にみられたとされる<sup>62)</sup>。本邦例においても、喘息が 1.5~7%<sup>70)72)</sup>にみられている。これらの多くは成人発症例であり、ともに IL-17 高値を示すことから<sup>75)76)</sup>、詳細は不明であるが

図8 PPPASI (palmoplantar Pustulosis Area Severity Index) の算出方法

スコア	0	1	2	3	4	5	6
紅斑	なし	軽度	中程度	高度	極めて高度	-	-
水疱・膿疱							
落屑・角化							
病巣範囲 (%)	0	<10	10<30	30<50	50<70	70<90	90<100

スコアを下記のように計算し合計する。

右手掌病巣範囲スコア×(紅斑+水疱/膿疱+角化スコア)×0.2

左手掌病巣範囲スコア×(紅斑+水疱/膿疱+角化スコア)×0.2

右足底病巣範囲スコア×(紅斑+水疱/膿疱+角化スコア)×0.3

左足底病巣範囲スコア×(紅斑+水疱/膿疱+角化スコア)×0.3

(参考：水疱膿疱数の目安として、0：なし、1：<10、2：<50、3：<100、4：≥100)

PPP との関連も否定できない。

## (6) IgA 血管炎

PPP の経過中に IgA 血管炎を併発する例があり、高率に尿蛋白を認めることから、注意を要する<sup>77)</sup>。IgA 血管炎も扁桃など病巣感染による疾患である。

## 6. PPP と骨関節症状の重症度評価

### 6.1 PPPASI

PPPASI (palmoplantar Pustulosis Area Severity Index) は乾癬における PASI をもとに考案されたもので尋常性乾癬における PASI スコアを参考としている<sup>55)78)</sup>。手掌、足底の症状を評価し、客観的な点数をつけることができる。まずは病巣範囲と臨床症状(膿疱、紅斑、角化)を評価する(図8)。本スコアは患者の病勢を客観的に評価できるため、治療の評価に有効なツールであるが、掌蹠外皮疹を評価できないなどの欠点もある。

### 6.2 PPSI

Palmo-Planter Severity Index (PPSI) は PPP 病変の重症度と治療に対する反応を評価するために使用される<sup>79)~81)</sup>。PPSI は最低点 0 点、最高点 12 点である。

評価部位は掌蹠いずれかの部位で最も重症な部分を

評価する。その後の評価も同じ部位を使用する。評価する病変において紅斑、膿疱/水疱、落屑/鱗屑を別々にそれぞれ 0 から 4 のスケールで評価する。

病変なし：0 点、軽度：1 点、中程度：2 点、重症：3 点、最重症：4 点

E：紅斑、P：膿疱と水疱の合計\*、D：落屑/鱗屑

PPSI = E + P + D

※水疱と膿疱の数の目安は PPPASI と同様。

PPSI は最も重症な 1 カ所を評価するため PPPSI と比べて簡易であり、臨床試験における治療薬の有効性判定に有用であるが、皮疹を全体的に評価していないため QoL などとは必ずしも関連しない。

### 6.3 PPP の爪病変の重症度評価

乾癬でも爪病変が 28.1~85.5%<sup>82)~84)</sup>で観察されるが、PPP でも 31.1%<sup>8)</sup>で爪病変を伴うとされる。乾癬では Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI) で評価することが多い<sup>85)</sup>。指趾の爪甲を水平方向と垂直方向に 4 分割し、各爪甲の爪床病変 4 項目のうち一番スコアの高いものと爪母病変 4 項目のうち一番スコアの高いものを合計する。爪床病変(爪甲剝離、線状出血、油滴変性、爪甲下角質肥厚)と爪母病変(点状陥凹、白濁、

爪半月の紅斑、爪破壊)をそれぞれ0から4の5段階評価して下記のごとく計算する。

### (1) NAPSI 計算式：

NAPSI score (0~160) = 爪床病変スコア (0-4) × 爪甲数 (0-20) + 爪母病変スコア (0-4) × 爪甲数 (0-20)

※爪床病変：爪甲剝離，線状出血，油滴変性，爪甲下角質肥厚，爪母病変：点状陥凹，白濁，爪半月の紅斑，爪破壊

手足の爪甲の中で最も症状の強い爪甲を評価する簡易版のNAPSIも提案されている。

### (2) 簡易版 NAPSI 計算式：

簡易版 NAPSI score (0-32) = 爪床病変 (爪甲剝離 (0-4) + 線状出血 (0-4) + 油滴変性 (0-4) + 爪甲下角質肥厚 (0-4)) + 爪母病変 (点状陥凹 (0-4) + 白濁 (0-4) + 爪半月の紅斑 (0-4) + 爪破壊 (0-4))

PPPの患者では爪乾癬に類似した爪病変が観察されるが、爪甲肥厚などPPPに特徴的な爪病変があることが報告されている<sup>8)</sup>。NAPSIはPPPに多い爪病変を評価できない欠点があるので、今後PPP爪病変を的確に評価できるツール作成を検討する必要がある。

## 6.4 PAOの重症度評価

PAOにおいて、疾患活動性の重症度を評価する方法は現在のところ確立されていない。それはPAOにおいては前胸部の疼痛いわゆるFront-Axial painが好発するが、この部位の疼痛の適切な評価方法が確立されていないためと考えられる。

本邦におけるPPPに対するグセルクマブ(トレムフィア<sup>®</sup>)の国内第3相2重盲比較試験(PPP3001試験)においてQoL評価方法としてEQ-5D index score(5項目法スコア)および健康指標としてEQ-5D pain/discomfort dimension score, visual analog scale(VAS)による評価が行われた<sup>86)</sup>。EQ-5D index scoreのベースラインから52週での変化量は、グセルクマブ群のPAOを有するPPP患者では0.20(SD±0.17)、PAOのないPPP患者では0.15(SD±0.17)と同等であったが、痛み/不快感のスコアが中程度以上である患者の割合の変化量は、16週において、プラセボ群の47.4%(9/19例)と比較して、PAOを有する群で73.3%(33/45例)と改善がみられ、痛み/不快感が無い軽微である状態は52週で87.5%(35/40例)と継続的であったとしている。また、16週でプラセボからグセル

クマブ投与に移行した群でも、52週で痛み/不快感が無いか軽微であった患者の割合は94.4%(17/18例)であった。ここでは、EQ-5Dの痛み/不快感のスコア(EQ-5D pain/discomfort dimension score)を無いか軽微；1~2と、中等度以上；3~5の2つに分けて解析している。

疾患活動性の重症度評価への試みとしては、本邦から90例のPAOについてASDAS-CRPの第1項目“首、背中、腰の全体的な痛みはどの程度でしたか?”の項目に“胸骨周囲のエリア”を加えた“modified ASDAS-CRP”で重症度評価が検討されている。PAOの90%以上に出現する胸骨周囲の疼痛部位の評価を首、背中、腰といった体軸の項目に加えた理由は、体軸の範囲に胸骨周囲のエリアが含まれることに由来する。体軸の範囲の定義を図9に示す。その結果、寛解に相当する“疾患活動性なし”は全体の50%，“低疾患活動性”は21.8%，“高疾患活動性”は21.7%，“非常に高い疾患活動性”は6.5%であった<sup>88)</sup>。今後さらなる適切な重症度(疾患活動性指標)の評価方法の確立が待たれる。

## 第3章 掌蹠膿疱症の臨床統計とQoL

### 1. 疫学

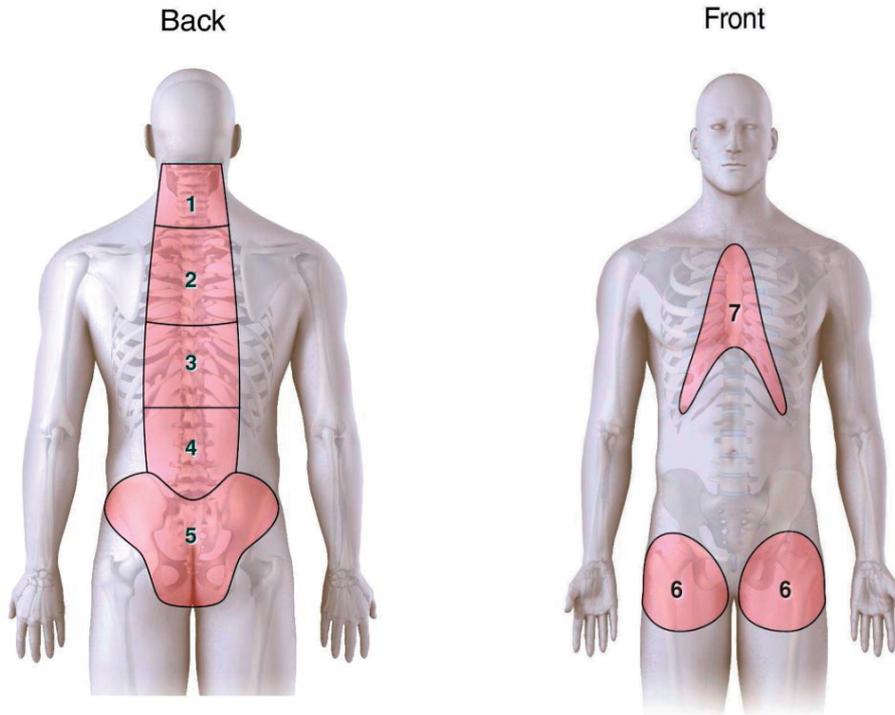
#### 1.1 PPPの疫学

Kubotaら<sup>1)</sup>は総人口の90%以上をカバーする厚生労働省のレセプト情報等データベースを用いてPPPの大規模疫学調査を行った。観察期間は2010年4月から2011年3月の間で、患者数は136,224例、有病率は0.12%であった。この有病率は欧米での0.01<sup>89)</sup>、0.05%<sup>90)</sup>の有病率より高かった。男性47,248例、女性88,976例であり、男女比は約1:2で女性に多かった。平均発症年齢は55.5歳で中年女性に多く認められた。夏季受診者数が40.7%(7月)と多く、冬季受診者数が30.7%(4月)と低い傾向があった。治療内容としては、ステロイド外用療法が109,692例(80.5%)と最も多く、次いで活性型ビタミンD3製剤42,903例(31.5%)、光線療法10,408例(7.6%)、エトレチナート内服1,950例(1.4%)、シクロスポリン内服251例(0.2%)、メトトレキサート内服174例(0.1%)、インフリキシマブ197例(0.1%)、アダリムマブ64例(0.05%)、治療なし21,209例(15.6%)であった。

他に100症例単位でのいくつかの単独施設からの疫学調査報告がある<sup>28)(65)(68)(69)(91)~(93)</sup>。罹病期間は2<sup>68)</sup>、8年<sup>93)</sup>

図9 Front-axial および Back-axial の定義<sup>87)</sup>

Axial (体軸) の定義は、図の1～7のエリアを含む範囲である。1～5のエリアは“Back-axial”, 6, 7のエリアは“Front-axial”と呼ばれいずれも“体軸”となる。PAOやSAPHO症候群では7のエリアである胸骨を中心とした胸鎖関節・胸肋関節・胸骨結合が含まれる。



(中央値), 喫煙率は約40<sup>65)</sup>, 49<sup>69)</sup>, 62<sup>68)</sup>, 76%<sup>93)</sup>, 爪病変は約11<sup>69)</sup>, 22<sup>92)</sup>, 31%<sup>68)</sup>, 骨関節症状は約9<sup>28)</sup>, 15<sup>65)</sup>, 17<sup>69)</sup>, 35<sup>93)</sup>, 45%<sup>68)</sup>であった。病巣感染において, 扁桃炎は約5<sup>69)</sup>, 30<sup>68)</sup>, 31%<sup>91)</sup>, う歯は約5<sup>65)</sup>, 6<sup>69)</sup>, 49%<sup>68)</sup>, 扁桃肥大は58%<sup>68)</sup>, 副鼻腔炎は約2<sup>65)</sup>, 5%<sup>68)</sup>に認められた。一方海外からの報告としては, 韓国では116例のPPP患者の爪の特徴を検討しており, 平均年齢は51.5歳で男女比1:1.4で, 1つ以上の爪の症状がある患者は58.7%であったと報告している<sup>94)</sup>。ドイツでは172例のPPP患者の検討を行っており, 平均年齢41.6歳で男女比1:3.9であると報告している<sup>62)</sup>。またオーストリアではPPP患者102例の検討を行っており, 平均年齢42歳で男女比1:5.8であったと報告している<sup>95)</sup>。またヨーロッパではイギリスの203例のPPP患者と北ヨーロッパの193例のPPP患者の疫学を調査しており, イギリスと北ヨーロッパでそれぞれ, 平均年齢は48歳と45歳, 男女比は1:3.7と1:5であったと報告している<sup>96)</sup>。

Miyazakiら<sup>97)</sup>は2011年から2017年の6年間における5,162名の日本のレセプトデータベースの解析で,

PPP治療実態を解析しており, 生物学的製剤の使用は18例(0.4%)であったと報告している。一方Andersenら<sup>98)</sup>は各国の2015年から2016年の1年間の保険データベースを用いてPPPの治療実態を調査しており, 生物学的製剤の使用はアメリカが1,435例のPPP患者のうち264例(18.4%), デンマークが751例のPPP患者のうち64例(8.5%), ドイツが1,832例のPPP患者のうち45例(2.5%)であったと報告している。

藤城ら<sup>68)</sup>は過去3年間で111例のPPP患者の統計学的検討を行い, 骨関節症状を有する患者は, 骨関節症状のない患者に比べ, 爪病変, 金属アレルギーの既往, 50歳未満での発症が多いと報告している。また爪病変を有する群, 金属アレルギーの既往のある群は治療効果が低いと報告している。さらに喫煙継続群は喫煙歴なし群と比べ, 治療効果が低く, 40歳以上で発症した群は, 40歳未満で発症した群と比較して治療効果が低かったと報告している。以上のように, まだPPPに関する大規模疫学調査は少なく, 欧米より有病率の高い日本において, さらなる大規模疫学調査が望まれる。

## 1.2 PAOの疫学

本邦ではPPPはcommon diseaseであり、10～30%に胸鎖関節炎や脊椎炎を呈する骨関節炎がみられ、これをPAOと呼称している<sup>39)</sup>。しかし、海外では、PAOはSAPHO症候群に含めて報告されており、海外文献をそのまま利用することができない。SAPHO症候群とは、Chamotら<sup>42)</sup>が、滑膜炎、ざ瘡、膿疱症、骨化過剰症、骨炎を伴い、特に胸鎖関節炎と骨化過剰症を臨床的特徴とする85例をSAPHO症候群の名称で提唱したもので、PPPに伴う例が44例と最も多いが、重症ざ瘡に伴う例が13例、皮疹のない例も28例含まれていた。その後、小児を中心とした慢性再発性多発性骨髄炎Chronic recurrent multifocal osteomyelitis：CRMOも類似の症状を呈することなどから議論となり、SAPHO症候群の提唱グループ自身がこの概念を拡大し、体軸の骨化過剰症があり（inclusion criteria）、感染症や椎間板変性症でない（exclusion criteria）疾患すべてが含まれる<sup>33)</sup>とした結果、現在ではSAPHO症候群は50種類もの異なる疾患名が包括されるumbrella diseaseと捉えられている<sup>99)</sup>。ここで重要なのは、本邦例と欧米例でPPPの臨床が異なり、欧米では掌蹠に膿疱を伴う限局性膿疱性乾癬をPPPと呼んでいる点である。そして、膿疱性乾癬であるPPP欧米例に骨炎を伴った場合、SAPHO症候群とされる。一方、PPP本邦例に骨炎を伴った場合は、PAOという病名があるため、わざわざSAPHO症候群とする必要がなく、PAOの名称を用いることで、PPPと同様の発症契機を有し同じ治療アルゴリズムを用いる点が理解しやすい。しかし、本邦でもPAO、SAPHO症候群の2通りで報告されてきたことから、疫学を論ずるには各文献の中からPAOまたはPAOを含む記述を抜き出して集計する必要が生じる。

SAPHO症候群のうちPAOが占める割合は、整形外科を中心にまとめた本邦67例中の単施設コホート研究<sup>100)</sup>によると、皮疹を有する47例のうち29例（70.7%）がPAOと報告されており、次いで重症ざ瘡と乾癬がともに4例（9.8%）としている。しかし実際は、本邦の皮膚科で皮疹を診断された殆どの症例がPPPに伴うPAOである。中国人例の単施設コホート研究<sup>101)</sup>では、SAPHO症候群164例中、皮疹を認める155例の143例（92.3%）にPPPを認め、皮疹がPPPのみであるPAO確診例も108例（69.7%）あり、アジア地域ではPAOがSAPHO症候群の多くを占める。欧米人の

単施設コホート研究<sup>102)103)</sup>でも最も多くを占めるのはPAOであるが、55～65%とやや少なく、重症ざ瘡が25%、尋常性乾癬が10～30%とこれらの割合が増加する。このように、SAPHO症候群でみられる皮膚疾患には人種差が大きい。

PPPにおけるPAOの併存率は、Sonozakiら9.8%<sup>39)</sup>、Akiyamaら14.9%<sup>65)</sup>、橋本ら16.5%<sup>69)</sup>、Hradilら22%<sup>104)</sup>、Yamamotoら28.6%<sup>2)</sup>、Yayamaら30.4%<sup>105)</sup>、加瀬ら34.8%<sup>93)</sup>、Jurikら36%<sup>106)</sup>、藤城ら45%<sup>68)</sup>と施設により差がみられ、おおよそ10～30%と思われる。本邦におけるPPPの有病率は、Kubotaら<sup>1)</sup>による厚生労働省レセプトデータベース（2010年4月～2011年3月）によると0.12%と報告されており、PAOの有病率は0.03～0.04%と推定される。発症年齢は、30～40代にピークがある<sup>39)101)</sup>。性別は女性に多く、63～65%を占める<sup>2)28)</sup>。海外例ではHLA-B27が4～18%で陽性であるが、日本人例ではほとんどみられない。その他、HLA-B61などの関連が研究されている<sup>1)</sup>。

PPPと骨関節炎は前後2年以内に出現する例が70%以上を占め<sup>39)69)104)</sup>、皮疹先行例と骨関節炎先行例は同程度で、骨関節炎が10年以上先行する例もある<sup>39)</sup>。体軸関節を侵す頻度が高く、とくに前胸壁病変は65～90%の患者にみられる<sup>2)39)100)～103)</sup>。中でも胸鎖関節、第1肋骨の胸肋関節、次いで胸骨結合を侵すことが多く<sup>39)</sup>、骨増殖を伴ってPAOに特徴的な前胸壁の隆起や、骨シンチグラフィおよびMRI脂肪抑制画像における‘bull’s head’を呈する。脊椎炎は30～40%にみられる<sup>39)100)103)</sup>。欧米のSAPHO症候群では胸椎>腰椎>頸椎<sup>102)103)</sup>、中国人例では腰椎>胸椎>頸椎<sup>101)</sup>の頻度で多いとされ、強直性脊椎炎と異なり、多発性にスキップ病変がみられる。仙腸関節炎の頻度は13～52%で、片側性が多い<sup>99)</sup>。末梢関節炎は30～40%にみられ、肩峰関節など近位末梢関節も多く、膝、手足も含め、骨炎、関節炎、付着部炎をきたす<sup>39)100)104)</sup>。Yamamotoらは167例のPAOについて痛みの部位を集計しており、81%で前胸部に、15.2%で末梢関節に、18.8%で脊椎に、4.8%で仙腸関節に疼痛を認めたとしている<sup>2)</sup>。

PAOではしばしば急性かつ激しい疼痛を伴い、可動域制限を来し、QoLが大きく障害される。緩徐に骨化や骨強直が進行する経過から予後良好とされてきたが<sup>39)107)</sup>、数年のうちに脊椎の骨強直や骨折に至る例も稀ではなく<sup>108)</sup>、決して予後良好とはいえない。本邦例ではPPPと同様に、病巣扁桃、菌性病巣、副鼻腔炎などによる病巣感染が発症契機として重要で、抗菌薬が

奏効するほか<sup>109)110)</sup>、扁桃摘出術や歯科治療など適切な病巣治療より疼痛の改善が得られる例が多い<sup>32)111)~113)</sup>。ただし、再発例も報告されている<sup>114)115)</sup>。

## 2. PPP と PAO の QoL

PPP は代表的な慢性炎症性皮膚疾患のひとつであり、経過中に軽快・増悪を繰り返し、治療に難渋する症例も少なくない。そのため患者の生活の質、quality of life (QoL) が著しく障害されていることが国内外の報告で明らかにされている<sup>62)95)96)116)</sup>。すなわち病変のある手掌は常に人から見える部位であり、足蹠は歩行時に痛みを伴うことがあり、皮膚の痛みや痒み、さらに爪病変や関節痛を伴うことなどから、QoL が損なわれやすい。

日本の PPP 患者 64 例を対象とした QoL アンケート調査 (2005~2007 年) では<sup>116)</sup>、平均 PPPASI は 10.2、痒み有りの患者割合は 50.9%、関節症状有りは 43.5% であった。皮膚疾患特異的 QoL 尺度である Skindex-16 では、特に感情に関する項目が損なわれ、GHQ-28 を用いた PPP 患者の精神健康度調査では約 48% の患者は何らかの神経症様症状をもっており、さらに 25.4% の患者がうつ傾向を有していた<sup>116)</sup>。乾癬と同様に、皮膚病変の重症度と QoL、特に精神健康度とは必ずしも相関しないことが示されている。また、治療満足度は“満足”“やや満足”が約 60% にすぎず、1 日あたりの外用薬塗布時間は、平均 14.6 分であり、30 分を超すとストレスを感じる患者が増加することが報告されている。

日本と欧米では PPP の疾患概念が必ずしも一致しないが、ヨーロッパにおいて日本の PPP の概念と近い患者を対象としている論文が 3 報、報告されている。オーストリアにおける PPP 患者 102 名 (2003~2013 年) の横断研究では<sup>95)</sup>、疼痛が 46.2% に、痒みが 51.9% にみられ、歩行中の疼痛は 25% に伴っていると報告されている。平均 PPPASI スコアは 8.9 で、皮膚疾患特異的 QoL 尺度である DLQI (Dermatology Life Quality Index) の平均は 7 で、そのうち 24.7% が中等度、27.3% が重度であった。皮疹の重症度と DLQI には正の相関がみられた。ドイツにおける PPP 患者 172 名の横断研究 (2011~2014 年) では<sup>62)</sup>、平均 PPPASI スコアは 12.6、平均 DLQI は 12.2 であり、約半数に中等度以上の QoL 低下がみられた。PPPASI > 10 の集団の DLQI は、PPPASI ≤ 10 と比較して有意に高く、QoL は低下しており、皮膚病変の重症度と DLQI は正の相関がみ

られた。また、UK 203 名 (2016~2019 年)、北欧 193 名 (2016~2020 年) の PPP 患者について、2 つのコホート研究が報告されている<sup>96)</sup>。英国のコホートでは平均 PPPASI スコアは 8.2、平均 DLQI は 10 であった。PPPASI スコアと罹患年齢に負の相関が認められ、PPPASI スコアは若年者、女性、喫煙者で有意に高く、皮膚病変が重症であることが示されている。北欧のコホートにおいても同様の傾向を示している。さらに英国のコホートにおいて、DLQI は女性、喫煙者で有意に高く、QoL は低下しており、皮膚病変の重症度と DLQI には正の相関がみられた。

治療前後における QoL を評価した報告は少ない。グセルクマブの日本人 PPP 患者を対象とした国内第 III 相試験において<sup>81)</sup>、100 mg 投与群 54 例におけるベースラインの平均 PPPASI スコアは 27.5、平均 DLQI は 9.3、包括的健康度の尺度である EQ-5D (EuroQol 5 dimension) index score の平均は 0.7 であった。投与 16 週後には PPPASI スコアは 12.4、DLQI は 4.3、EQ-5D index score は 0.8 と、QoL は有意に改善した。すなわちグセルクマブは PPP に対して有効であり、QoL も改善することが示された。

PAO を対象とした QoL 評価の報告は少ない。日本からの報告では、治療抵抗性を示す 7 名の PAO 患者を対象としてシクロスポリンを 8 週間投与し、その前後で包括的健康度の尺度である SF-8 を用い評価したところ、QoL は有意に改善し、それは痛みのスコアと相関したと報告されている<sup>117)</sup>。シクロスポリンは PAO に対して有効であり、QoL も改善することが示された。また、グセルクマブの日本人 PPP 患者を対象とした国内第 III 相試験において、66 例の骨関節症状を伴う PAO 合併例の解析では<sup>80)</sup>、ベースラインの平均 PPPASI スコアは 27.24、平均 DLQI は 10.6 であり、平均 EQ-5D index score は 0.64 から投与 52 週後には 0.84 に改善した。PAO 非合併例の解析でも EQ-5D index score は 0.75 から 0.93 に QoL は改善した。EQ-5D 「痛み・不快感」スコアの割合は、投与 52 週後には PAO 合併の有無に拘わらず、改善した。すなわちグセルクマブは PAO に対しても QoL を改善することが示された。

以上より、PPP および PAO 患者の QoL は低下しており、その治療では皮膚病変の重症度だけでなく、患者の QoL や治療満足度に基づいた治療選択が求められている。

## 第4章 掌蹠膿疱症の発症病理

### 1. 病態生理

#### 1.1 皮膚病変

欧米では本疾患は限局性膿疱性乾癬 (localized pustular psoriasis) の一型として分類される傾向にあったが、IPC Roundtable meeting (London, 2005) で、尋常性乾癬あるいは膿疱性乾癬とは病態が異なるとみなすべきとの意向が示された<sup>16)</sup>。本邦では以前より、1) 本症はPAOを合併すること、2) ヒト白血球抗原 (human leukocyte antigen : HLA) の検索で、乾癬に頻度の高いHLA-A1, B13, B17, B37との関連が認められないことなどから、PPPを膿疱性乾癬とは異なる病態とみなす傾向にある。近年、PPPの膿疱が完成する前に生じる表皮内水疱が、エクリン汗腺と関連性があることが明らかとなり、本症が手掌足底に好発する有力な理由となったが、根本的な発症機序については現時点では解明されていない<sup>6)118)</sup>。

2008年欧州で行われた完全ヒト型抗IL-8抗体によるPPP治療におけるRCT第二相試験が行われ、その有効性が報告された<sup>119)</sup>。水疱発生機序は未だ明らかではないが、水疱内に好中球が誘導されるメカニズムとして、病変部での補体 (C3, C5a) とIL-8の局所での濃度勾配の変化が報告されている<sup>120)</sup>。PPP病変組織から採取されたpustulo-vesicle周囲角化細胞に対するTh17関連mRNAマイクロアレイ解析により、IL-8のみならず、IL-17C, IL-22, IL-23p19などの発現増加がみられる (図10)<sup>75)</sup>。しかしながら、IFN $\gamma$ , IL-10の上昇もみられることから、PPPでは乾癬のようにTh17のみならず、多因子の関与により病態が形成されている可能性、あるいは、サンプリングの時期がすでに膿疱期に差し掛かっており、すでに出来上がったpustulo-vesicleによる周囲角化細胞の状態を示しているに過ぎない可能性をも含む。IL-8に加えてIL-36 $\gamma$ がPPP病変部組織、表皮内汗管周囲、膿疱周囲組織において免疫組織学的に過剰発現されていることが確認されたが、IL-36Raの発現はほとんど見られない<sup>121)</sup>。

これに先立ち、エクリン汗内に含有される抗菌ペプチドhCAP-18/LL-37及びdermcidinがPPP水疱内で確認されている<sup>6)</sup>。水疱内容で確認されたLL-37濃度で二次元及び三次元培養表皮を刺激すると、炎症性サイトカイン (IL-8, IL-17C, IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ) mRNAが発

現増加し、さらに抗LL-37抗体を用いた抗体カラムによって、水疱内容に内在するhCAP-18/LL-37を吸着除去したのち、処理後水疱内容による刺激実験結果より、内因性hCAP-18/LL-37がIL-8mRNA誘導に大きく関わっていたことが明らかとなった<sup>122)</sup>。hCAP-18はprotease3, elastaseなどにより、LL-37の形で活性を得る。汗内ではpost-secretory processingとして、生理的にRK-31, KS-30, KR-20のフラグメントが生成されるが、これらはLL-37同様あるいはそれ以上の抗菌活性を示すことが明らかとなっている<sup>123)</sup>。しかしながら酒さの皮膚では、KLK5, 7の異常な増加により産生されるhCAP18フラグメントは、むしろ炎症促進的に作用し病的状態の形成に寄与する<sup>124)</sup>。PPPの水疱内にも、新たなhCAP-18のprocessing formが見つかり (TLN-58)、これも同様にさらに強力にIL-8 mRNA及びタンパクレベルで誘導することが明らかとなった<sup>125)</sup>。

IL-36<sup>126)</sup>がPPPの膿疱形成病態に関与していることは前述したが、hCAP-18の活性型であるLL-37は表皮角化細胞に対してIL-36 $\gamma$ 発現を誘導することが報告されており<sup>127)</sup>、抗菌ペプチドhCAP-18/LL-37及びdermcidinがPPP水疱内で確認されていることを合わせて鑑みるに、PPPの病態にIL-36 $\gamma$ の関与が強く示唆される。さらにIL-36 (IL-36 $\alpha$ , IL-36 $\beta$ , IL-36 $\gamma$ ) は好中球由来のカテプシンG, エラスターゼ, およびプロテナーゼ-3により、非活性型から活性型IL-36へ変化し、500倍もの生物学的活性を示すようになることが明らかとなっている<sup>126)</sup>。これら既報論文の結果を鑑みて、現時点で考えられる病態仮説 (水疱から膿疱への変化) につき、図11に示す。

他、現在までに病態と関連した報告として、ソマトスタチン受容体<sup>128)</sup>、クロモグラニンとシナプトフィジン<sup>129)</sup>、ランゲルハンス細胞とIL-17陽性細胞<sup>130)</sup>などの病変部での発現様式が異なることが見いだされ、PPP病変部汗腺で何らかの役割を果たしている可能性が指摘されている。

#### 1.2 病巣扁桃

PPP患者の扁桃リンパ球は、口腔内常在菌である $\alpha$ レンサ球菌に対する免疫寛容の破綻によって過剰な免疫応答や活性化を起し、掌蹠皮膚へとホーミングして浸潤する<sup>131)</sup>。これに加えて、扁桃組織あるいは $\alpha$ レンサ球菌と掌蹠皮膚の共通抗原に対する自己抗体が産生され、病巣を形成すると想定されている<sup>131)</sup>。

この根拠として、PPP患者の扁桃リンパ球培養上清

および血清中に、 $\alpha$ レンサ球菌に対する抗体価が高値を示していること、 $\alpha$ レンサ球菌の刺激により患者扁

桃リンパ球からの TNF- $\alpha$  や IFN- $\gamma$  などの炎症性サイトカインの産生が亢進することが挙げられている<sup>132)</sup>。PPP 患者の扁桃 T 細胞は、T 細胞の抑制に関わる cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 (CTLA-4) が低下しており、同時に制御性 T 細胞から産生される transforming growth factor  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) の細胞内シグナル伝達を抑制する Smad7 が過剰発現している<sup>133)</sup>。このことから、T 細胞が活性化しやすい状態にあると考えられている。PPP 患者の扁桃 T 細胞は、掌蹠皮膚に高い親和性を有することが示されている。病変部皮膚では Cutaneous Lymphocyte Antigen (CLA) 陽性 CCR6 陽性 T 細胞が浸潤しているが、扁桃および末梢血中の T 細胞も CLA と chemokine receptor 6 (CCR6) の発現が高い<sup>134)135)</sup>。また、PPP 患者の扁桃と末梢血中の CD4 陽性 T 細胞は、 $\beta$ 1 インテグリンを高発現している<sup>133)</sup>。 $\beta$ 1 インテグリンは、T 細胞活性化の共因子であり、かつ皮膚炎症部への T 細胞の遊走を促進する。PPP 病変部では、 $\beta$ 1 インテグリンのリガンドである vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) が有意に上昇している<sup>133)</sup>。In vitro 研究により、 $\alpha$ レンサ球菌刺激が CLA 陽性 CCR6 陽性 T 細胞を増加させ、さらに患者由来の扁桃 CD4 陽性 T 細胞

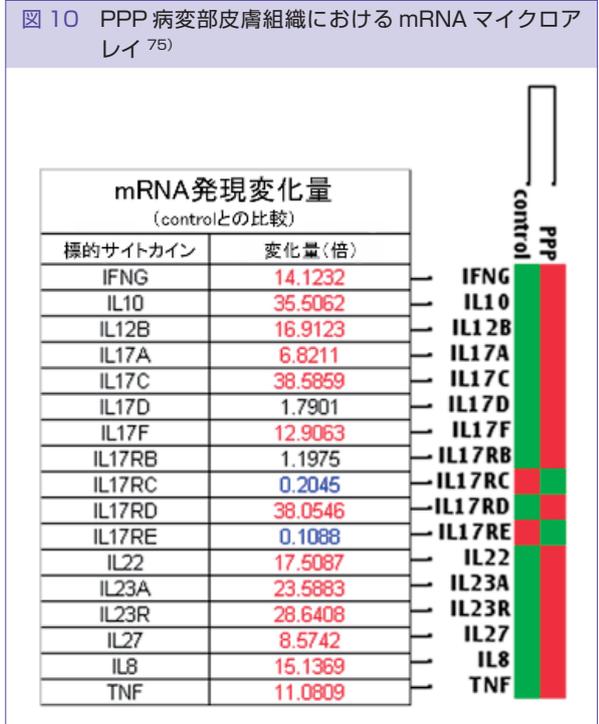


図 11 PPP の膿疱形成機序 (仮説) (文献<sup>3)</sup> より改変)

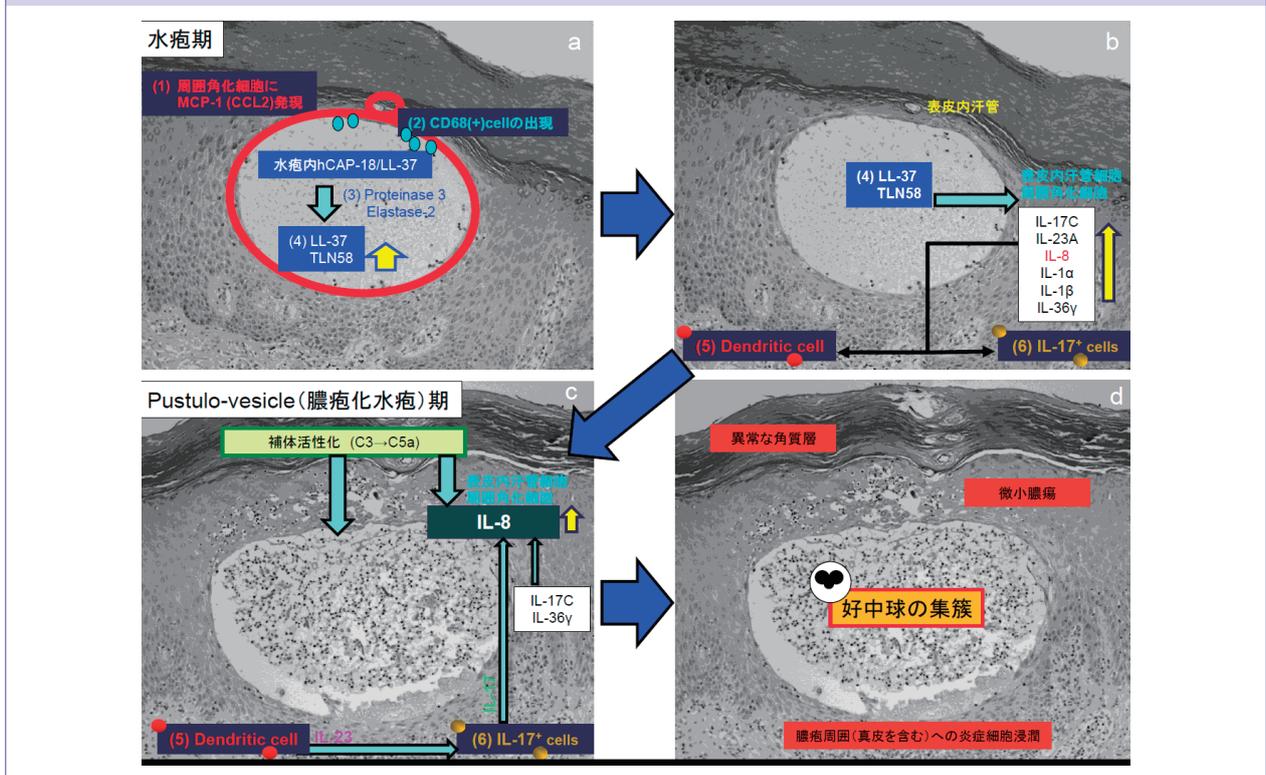
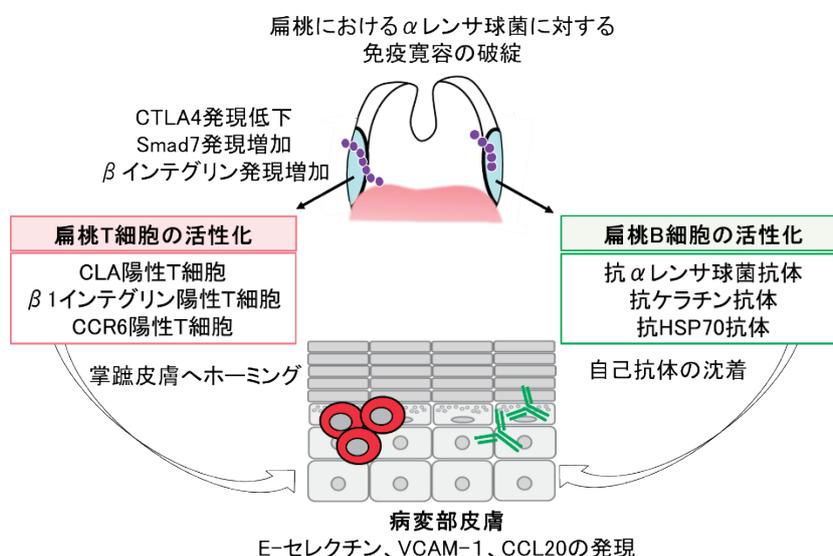


図 12 病巣扁桃による PPP の免疫学的機序

扁桃常在菌である  $\alpha$  レンサ球菌に対する免疫寛容が破綻しているため、 $\alpha$  レンサ球菌に対する過剰な免疫反応が起こる。活性化 T 細胞は掌蹠皮膚へホーミングし、活性化 B 細胞は扁桃陰窩上皮、掌蹠皮膚、 $\alpha$  レンサ球菌に共通する抗原に対する自己抗体を産生する。(文献<sup>141)</sup>より引用、一部改変)



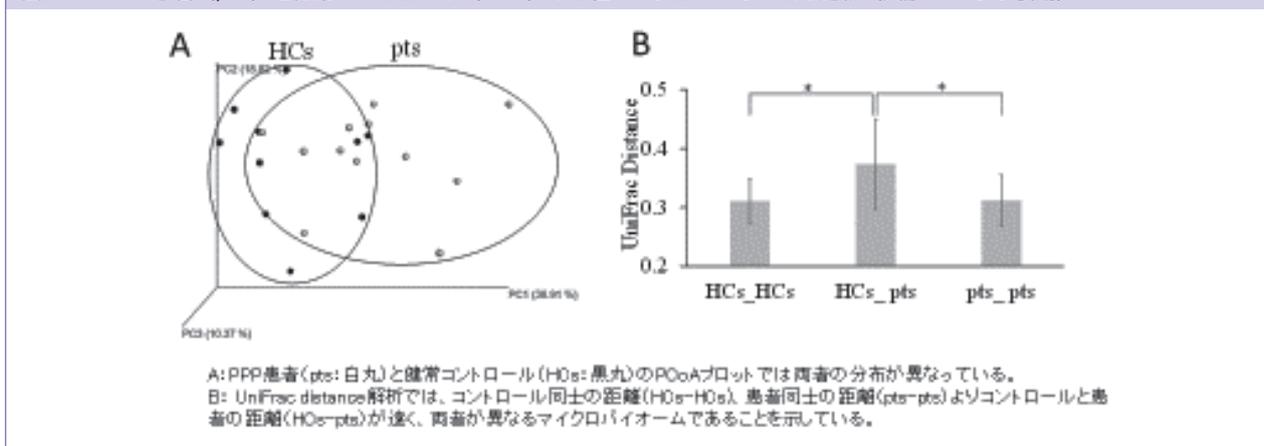
胞における  $\beta$  1 インテグリンの発現を増強させることが明らかにされている。以上のことから、患者扁桃において掌蹠皮膚に親和性を有する T 細胞が増加しているが、これは常在菌の刺激が関与している可能性がある(図 12)。扁桃病巣疾患として、PPP のほか、IgA 腎症、IgA 血管炎、胸肋鎖骨過形成症などが知られている。IgA 腎症患者の扁桃は、パラインフルエンザ菌に対する免疫寛容が破綻しており、遺伝的素因を背景に菌体成分や細菌由来 DNA に対する過剰な免疫応答を起し、ヒンジ部糖鎖修飾異常 IgA1 (galactose-deficient IgA1 : Gd-IgA1) を産生する<sup>136)</sup>。Gd-IgA1 は抗 Gd-IgA1 IgG/IgA 抗体や可溶性 Fc $\alpha$ RI と免疫複合体を形成し、腎メサンギウム領域に沈着して腎炎を誘導する<sup>140)</sup>。IgA 血管炎の発症には、A 群  $\beta$  溶連菌、パラインフルエンザ菌、ヘリコバクターピロリなど種々の病原体が関与するとされる。IgA 血管炎の腎障害は IgA 腎症と同様の機序により起こるが、血管炎は IgA1 が血管内皮細胞抗原に結合することで惹起されると推測されている<sup>136)</sup>。

掌蹠に病変を形成する機序の一つとして、扁桃陰窩上皮と掌蹠皮膚の抗原共通性も指摘されている。SCID マウスに PPP 患者の扁桃リンパ球を移植すると血清中抗ケラチン抗体が上昇し、PPP 様皮疹が誘導される<sup>137)</sup>。実際、PPP 患者では、扁桃および末梢血の IgG

ケラチン特異的ホーミング細胞、血清中の抗ケラチン抗体ないしケラチン特異的 IgG 抗体が有意に上昇しているが、これらは扁桃摘出によって減少する<sup>138/139)</sup>。最近、喫煙による PPP 病態への影響に関する興味深い研究が報告された<sup>140)</sup>。IL-36 の活性化は膿疱性乾癬など好中球浸潤を伴う皮膚炎症に関与する。PPP 患者扁桃上皮細胞にタバコ抽出液を作用させると有意に IL-36 の産生が増加し、同時に IL-17A を添加すると相乗的に IL-36 $\gamma$  の産生が増加した。これらの所見から、扁桃上皮細胞における免疫反応が病態形成に関与し、喫煙がこれを修飾する可能性が示唆される。粘膜免疫を担う粘膜関連リンパ組織 (mucosa-associated lymphoid tissue : MALT) は、呼吸器系の鼻咽頭関連リンパ組織 (nasopharyngeal associated lymphoid tissue : NALT)、気管支関連リンパ組織 (bronchus associated lymphoid tissue : BALT) と消化管系の腸管関連リンパ組織 (gut associated lymphoid tissue : GALT) などに分類されるが、PPP については扁桃を中心とする NALT の粘膜免疫異常に由来する考え方が提唱されている。

### 1.3 歯性病巣

近年、PPP では、これまで指摘されてきた扁桃病巣感染だけでなく、歯周病、根尖病巣などの歯性病巣感

図 13 PPP 患者 (pts) と健常コントロール (HCs) の口腔マイクロバイオームの比較 (文献<sup>142)</sup> より引用)

染との関連が報告されるようになった<sup>32)</sup>。PPP患者を対象とした臨床研究において、8割以上の患者で菌性病巣を認め、6割以上の患者で歯科治療により皮膚症状の改善が見られており<sup>55)~57)</sup>、PPPの発症に関わる機序として、PPP患者の口腔細菌叢 (マイクロバイオーム) の解析が行われている。

Kounoら<sup>142)</sup>はPPP患者12例、健常人10例の唾液から得られた口腔内細菌の16S遺伝子の可変領域を次世代シーケンサーで解析し、菌叢間の構造の違いを距離として示すUniFrac解析、求められた数値に基づく距離行列を用いた主座標分析 (principle coordinate analysis: PCoA) によりグループ間の分布を比較したところ、PCoA解析では患者群とコントロール群は異なる分布を示し、UniFrac distance解析では2群の細菌叢間の距離が有意に遠く、PPP患者で口腔内 dysbiosis が認められた (図13)。さらに、PAO患者7名と関節症状のないPPP患者5名との比較で、PCoA解析においてPAO患者は関節症状のないPPP患者と異なる分布を示しており、UniFrac distance解析でも両群の細菌叢間の距離は有意に遠く、PAO患者の口腔マイクロバイオームは関節症状のないPPP患者と異なっていることが示唆された。同様に、歯周病の有無 (歯周病あり6名: なし6名)、喫煙の有無 (喫煙者9名: 非喫煙者3名) により患者を2群に分けてUniFrac distance解析で比較した結果、歯周病群、喫煙群は異なるマイクロバイオームを有していることが示された。

口腔内細菌叢を構成する菌種組成の変化について健常コントロールと比較した結果、PPP患者ではProteobacteria門の減少、Prevotella属の増加、Haemophilus属の減少が認められ、この菌種組成の変化は、関節症

状のないPPP患者ではなく、PAO患者の菌種組成の変化によって特徴づけられている可能性が示唆された。喫煙は歯周病のリスクファクターであり<sup>143)</sup>、喫煙者の口腔マイクロバイオームではFirmicutes属が増加していることが報告されているが<sup>144)</sup>、PPP患者においても喫煙群ではFirmicutes属の増加が認められ、歯周病、喫煙がPPPの増悪因子であることの背景に、口腔マイクロバイオームの変化が関与している可能性が指摘されている。

PPP患者では血中および病変部においてIL-17の上昇が認められる<sup>75)</sup>。IL-17の上昇は歯周病患者でも認められ<sup>145)</sup>、Prevotella属がIL-17関連サイトカインを誘導して口腔粘膜の炎症に関与するという報告がある<sup>146)</sup>。Prevotella属の増加がPPP患者に認められ、そのうち特に歯周病、喫煙と関連が強いことは、PPPの発症に歯周病および喫煙がIL-17関連サイトカインを介して関与している可能性が推測される。

関節リウマチ患者においても、PAO患者でのみ有意に見られたPrevotella属の増加とHaemophilus属の減少が認められている<sup>147)</sup>。これらの共通した菌種組成の変化は関節炎と関連している可能性も考えられる。Prevotella属の増加は炎症性腸疾患患者の口腔マイクロバイオームにおいても認められ、患者の唾液中のIL-1 $\beta$ と相関することが報告されている<sup>148)</sup>。また、Prevotella属の増加、Haemophilus属の減少はIgA血管炎の患者の扁桃陰窩においても認められる<sup>149)</sup>。このことから、病巣感染が関与する炎症性疾患で見られる口腔マイクロバイオームの変化には共通する傾向があることが推測されている。

## 2. 病巣感染とPPPの関係

PPPと扁桃、菌性病巣などの病巣感染の関連が示されており、病巣に対する治療がPPPの改善または皮疹消退に有効と考えられている<sup>48)60)141)</sup>。病巣感染の病態は感染症ではなく、鼻咽頭および口腔粘膜における自己免疫的・自己炎症的機序による<sup>67)</sup>。小林<sup>48)</sup>のPPP患者513例を対象とした単施設調査によると、PPP患者の約80%に感染病巣があり、感染病巣治療によるPPPの改善率は約80%であった。複数の感染病巣を重複して有しているため、検出可能な菌性病巣、副鼻腔炎、腸症状の検索と治療を先行させたところ、菌性病巣は66.1%、副鼻腔炎は6.2%にみられた。その無効例、および残りの症例に扁桃摘出などの病巣扁桃治療を行ったところ、40%で有効であった<sup>48)</sup>。一方、Takaharaら<sup>59)</sup>は病巣扁桃に関わる頻度について、扁桃炎症状の有無にかかわらず、保存的治療に反応しないPPP患者138例を対象に扁桃摘出術を施行したところ、術後12カ月、24カ月の皮疹の改善率はそれぞれ71%、95%と高い有効性が示されている。PAOにおいても、術後12カ月での疼痛消失が78%と高く<sup>59)</sup>、PPPおよびPAOの病態に病巣扁桃が深く関わっている。特に、非喫煙群または禁煙群で有効率が高かった<sup>59)</sup>。同様に、喫煙群と非喫煙群に分けて扁桃摘出術の有効性を検証したサブグループ解析では、改善以上が喫煙群50%、非喫煙群83.3%と有意差はないものの非喫煙群で高く、治療まで至った症例は非喫煙群のみであり<sup>54)</sup>、禁煙は、扁桃摘出術の効果を高めると考えられる。また、菌性病巣に対する歯周治療の効果について、治療後4カ月～3年(平均8.7カ月)の観察期間中のPPPの改善率は約8割であった<sup>66)</sup>。病巣治療から1～2年後の適切な評価時期における感染病巣治療の効果は、80%前後と考えるとよさそうである。

Akiyamaら<sup>65)</sup>のPPP患者469例の単施設症例研究で、扁桃誘発試験や血液検査で検出できた病巣扁桃は173例、27.1%にとどまり、全例X線検索を実施しない場合の菌性病巣検出率も4.7%であった。藤城ら<sup>68)</sup>は、単施設における後ろ向き研究で、PPP患者111例のうち病巣感染は65例(58.6%)であったとしており、歯科病巣が38例(47%)、扁桃炎21例(30%)、その他、副鼻腔炎5例(4.5%)、下顎骨骨髓炎1例と報告している。また、扁桃肥大を31例中18例(58.1%)に、扁桃誘発試験で1項目以上陽性は18例中10例(55.6%)にみられたとしている。ただ、扁桃摘出術の

有効性と扁桃肥大、扁桃誘発試験、上気道炎時のPPP症状の悪化の有無は相関しなかったと報告されており<sup>59)67)150)</sup>、PPPにおける感染病巣の多くは無症状であることに注意が必要である。最近、高原らは、禁煙達成例、PAO合併例の方が扁桃摘出術の有効性が高いと報告している<sup>59)</sup>。

## 3. タバコとの関係

### 3.1 タバコ・AhRと免疫

PPPとタバコは以前から強い関連が示唆されている。1995年の報告では本疾患の75%がヘビースモーカーであり<sup>65)</sup>、最新の報告でも喫煙は特に女性において、PPPの発症とその後の重症度の両方に関与していることが報告されている<sup>140)</sup>。また禁煙によって症状の有意な改善がみられる<sup>151)</sup>。その機序の一つとして芳香族炭化水素受容体(aryl hydrocarbon receptor; AhR)の関与がある。AhRはタバコ煙中の多環芳香族炭化水素(polycyclic aromatic hydrocarbons; PAHs)と結合し、核内に移行することで様々な遺伝子の転写を調節する。炎症の惹起、免疫抑制、色素産生、皮膚がんの発症などが皮膚への作用として知られているが、Stat1の制御を介してTh17細胞を誘導し<sup>152)</sup>、PPPの発症、悪化にも関わる。本疾患では健常人に比べ末梢血に多く存在するTh17細胞<sup>153)</sup>が局所に集積し炎症反応を引き起こす。Th17細胞は喫煙により誘導され、患者末梢血中でその数を増やすことも明らかとなっている<sup>154)</sup>。またTh17細胞より産生されるIL-17Aは、扁桃上皮細胞におけるIL-36 $\gamma$ の発現を増加させる<sup>151)</sup>。好中球遊走因子であるIL-8も、タバコ煙で活性化されたAhRにより、活性酸素の産生を介して誘導されPPPを悪化させる<sup>155)</sup>。AhRはNF- $\kappa$ Bとも相互に作用し<sup>156)</sup>、炎症系サイトカインの誘導を促し炎症の増強、遷延を引き起こす。一方、PPPの治療として広く行われているUVB照射もAhRを活性化させることが知られており<sup>157)</sup>、UVB療法の治療効果はAhRのリガンド特異的な活性とTh17/Treg細胞のバランスの上で得られていると考えられる。

### 3.2 皮膚アセチルコリン受容体(AchR)とニコチン

PPPにおける習慣性喫煙の関連性について国内外から指摘されている。本邦では1975年から1994年までの20年間、PPP患者(男性203名、女性266名)の

喫煙率を調査した結果、1日20本以上のヘビースモーカーは、男性74.7%（健常群37.2%）、女性32.9%（健常群9.8%）と患者群で有意に高率であった<sup>56)</sup>。その後の調査では、男性84.6%、女性72.0%と女性患者の喫煙率が上昇しており<sup>158)</sup>、PPP 229例を対象とした後ろ向き研究でも、喫煙歴を有する症例の割合は85.5%と高く、特に女性は93.8%と著明に高率であった<sup>69)</sup>。海外からも、PPP患者の発症時の喫煙率は95%と高率であることが報告されている<sup>5)</sup>。禁煙した9例と喫煙を継続した8例を前向き調査で比較した研究では、禁煙群では3カ月後の皮疹と患者自身の重症度評価が有意に改善していた<sup>151)</sup>。さらに、喫煙継続群は、喫煙歴なし、禁煙+喫煙歴なしと比較し、有意に治療効果が低いことが示されている<sup>68)</sup>。症例数は少ないものの、喫煙がPPPの病勢と治療効果に影響することが示唆される。

喫煙がPPPの発症ないしは増悪因子となる機序のひとつに、ニコチン性アセチルコリン受容体(nicotinic acetylcholine receptor ; nAChR)を介したコリン作動性シグナル経路があげられる。nAChRは、神経系細胞のほか、免疫細胞や表皮、掌蹠に豊富なエクリン汗腺・エクリン汗管など広く発現する<sup>159)160)</sup>。表皮では $\alpha 7$ 、 $\alpha 9$ 、 $\alpha 3\beta 2$ 、 $\alpha 3\beta 4$ などのサブタイプが発現するとされ、分化の程度に応じてサブタイプの発現パターンが変化している<sup>159)</sup>。例えば、 $\alpha 7$ nAChRは表皮上層、 $\alpha 3$ AChRは表皮下層に発現し、それぞれ表皮の分化、増殖に関与するとされる<sup>159)</sup>。さらに $\alpha 7$ nAChRは、表皮における自然免疫反応に影響を与える<sup>159)</sup>。発汗を誘導するアセチルコリンとタバコの主成分であるニコチンは、nAChRのアゴニストであることから、掌蹠が侵され、かつ喫煙によって悪化するPPPの病態にコリン作動性シグナル経路が関与する可能性があると考えられてきた。PPP患者、健常喫煙者、健常非喫煙者の掌蹠皮膚におけるnAChRの発現について、免疫染色による検討が行われている。健常者では受容体サブタイプのうち $\alpha 3$ nAChRと $\alpha 7$ nAChRが、表皮顆粒層表面、表皮内汗管、エクリン汗管およびエクリン腺に発現するのに対し、PPPでは表皮内汗管とその周囲の表皮細胞で $\alpha 7$ nAChRの発現が増強していた<sup>160)</sup>。 $\alpha 7$ nAChRの発現変化が、表皮角化細胞の分化や自然免疫反応に影響する可能性がある。また、PPPではnAChRに対する自己抗体が検出されている。PPP患者45例と慢性手湿疹患者23例を対象に、血清中の抗nAChR抗体の有無を解析した結果、PPP患者の23%に抗体が陽性、慢性手湿疹患者は陰性だった。抗

nAChR抗体は、真皮乳頭層の血管内皮に陽性を示すが、喫煙者では汗管に陽性となったことから、喫煙によって誘導される自己免疫異常の側面が指摘されている<sup>161)</sup>。さらに、PPP患者の膿疱中の顆粒球では、アセチルコリン合成酵素であるコリンアセチルトランスフェラーゼが強く発現する一方、アセチルコリン分解酵素であるアセチルコリンエステラーゼは、喫煙者の肥満細胞では減少していた<sup>162)</sup>。このことから、アセチルコリンの合成分解のインバランスが、炎症反応に影響する可能性が示唆されている。

#### 4. 金属アレルギーとの関係

PPPの発症に金属アレルギーが関与する可能性を示唆した症例報告は散見されるが<sup>163)~170)</sup>、金属アレルギーがPPPを発症する病態メカニズムについて詳細に検討した研究は少ない。Nakamura<sup>170)</sup>らは、PPPと診断され、パッチテストでニッケル、白金、パラジウム、スズ、コバルト、鉄のいずれかの金属が陽性となった7人の患者において、パッチテストの前後の皮疹部位の無菌性膿疱の内容と血清中のLTB4濃度を調べたところ、すべての症例でパッチテスト後に膿疱内容、血清いずれにおいても上昇を認め、貼布から48時間後には、全例で症状の悪化を確認し、2例は歯科金属を除去して症状が改善したことから、金属アレルギーによりPPPの膿疱形成が惹起される可能性を示唆している<sup>170)</sup>。渡邊らは、金属パッチテストでクロム、コバルト、ニッケルが陽性となり、関節痛を有するPPPの患者に対し、ロイコトリエン拮抗薬であるモンテルカスト内服薬を使用したところ、4カ月で略治したと報告している<sup>171)</sup>。

一方で、Masuiらは、金属パッチテストを実施したPPP 257例における金属除去の効果を検討し、パッチテストで陽性反応を確認した歯科金属アレルギーを口腔内より除去した群と除去しなかった群でその効果に有意差は認められず、歯科金属除去の効果を評価する場合には、金属除去と並行して行われた歯周病治療などの菌性病巣治療が奏功した可能性を含めて検討すべきと述べている。ただし、パッチテストでニッケルが陽性であった症例については、ニッケルを含有している歯科金属の除去やニッケル含有食品の摂取制限が有効性を示唆している<sup>71)</sup>。

### 第5章 掌蹠膿疱症の治療アルゴリズム

PPPの治療は①生活指導、②発症契機となる悪化因

子の除去、③対象療法としての局所療法および全身療法に大別される。

PPPの約80%の症例で病巣感染、喫煙などが発症に関与しており、これら悪化因子を検索し、該当するものがあればそれらを除去する治療が優先される。禁煙を達成し病巣を効果的に除去できた例では、病巣治療終了後1~2年で治癒が期待できるからである<sup>59)173)</sup>。そのため、局所療法（外用療法、光線療法）、全身療法（内服療法、生物学的製剤、顆粒球吸着療法）は対症療法として位置づけられる（図14）。

## 1. 初診時に行うべき問診・採血・歯性病巣の検索<sup>172)</sup>

発症契機となりうる要因について、以下の項目を検索する（図15）。

①問診：家族歴、関節症状の有無

喫煙歴、扁桃炎の既往、歯科治療歴、副鼻腔炎の有無、便秘や下痢の有無

②血液検査：糖尿病、自己免疫性甲状腺炎、脂質異常症など併存疾患の有無

③歯科依頼：歯性病巣の検索、歯科治療中の場合は治療経過と今後の見通しの把握

その結果により、必要に応じて以下を行う

④PAOの診断と鑑別診断：単純X線画像、脂肪抑制画像を含むMRIなど。鑑別診断、治療方針に関するリウマチ科・整形外科との連携

⑤副鼻腔炎の診断と治療の依頼

⑥腸症状に対する治療の依頼

⑦糖尿病、自己免疫性甲状腺炎の精査と治療の依頼

## 2. 発症契機/悪化因子の除去を優先する<sup>48)</sup>

①禁煙指導

②歯性病巣が発見されれば歯科に治療を依頼する

③経過から病巣扁桃が強く疑われる例、他に発症契機がないが膿疱の多発例、骨関節炎の活動性が持続する例では扁桃摘出術を考慮する<sup>174)</sup>。その際、扁桃摘出術の適応については、リスクとベネフィットを勘案し、皮膚科医が決定するのが望ましい。

④副鼻腔炎があれば耳鼻科へ、歯性副鼻腔炎では歯科へ治療を依頼する

PPPの歯性病巣のほとんどが、通常では治療の対象にならない無症候性の病変であるため、無症候性の歯性病巣でもPPPおよびPAOの発症契機、重症化や遷

延化の原因になりうることを患者と歯科に説明し、歯科治療の必要性について理解を得ることが肝要である。PPPおよびPAOの重症度を考慮し、歯科治療の必要性と方法について話し合い、治療を依頼する。

扁桃組織は複数のリンパ組織からなり（ワルダイエル咽頭輪：咽頭扁桃、耳管扁桃、口蓋扁桃、舌扁桃）、扁桃摘出術はそのうちの口蓋扁桃のみを摘出するものである。口蓋扁桃摘出後に喫煙を継続した場合、他の扁桃組織が代償性に活発化し、扁桃摘出後の症状再発につながる懸念されており、禁煙が達成できた例に限定して口蓋扁桃摘出術の適応を考えることを原則とする。歯性病巣や副鼻腔炎が存在する場合も同様に、それらの治療が終了してもなおPPPやPAOの症状が改善しない場合に考慮する。

## 3. 病巣治療中および病巣治療後の対症療法<sup>175)</sup>

病巣治療中、病巣に刺激が加わることによりid反応を誘発し、PPPやPAOの症状が悪化することがある。また、症状悪化をきたさない場合も、病巣治療には数カ月以上の期間を要するため、対症療法として、外用療法や紫外線療法の局所療法、内服療法を併用する。明らかな病巣が残存する状況下では、全身に免疫抑制効果を及ぼす全身療法はできるだけ避ける、投与が必要な場合も短期とするなど、病巣治療の速やかな完了を妨げぬよう留意する（図16）。

①外用療法：ステロイド外用薬、活性化ビタミンD3外用薬、保湿剤、角化治療薬など

②紫外線療法：NB-UVB、エキシマライト、PUVA、UVA1

③全身の免疫抑制を来さない内服療法・病巣治療を補助する内服療法

皮膚症状：感染病巣に対する静菌性抗菌薬、漢方薬、エトレチナート（PAO併存例では短期間に留める）、高容量ビオチン\*、顆粒球吸着療法など

関節症状：NSAIDs、感染病巣に対する静菌性抗菌薬、漢方薬、高容量ビオチン\*（疼痛緩和のみ）、コルヒチン\*、ビスフォスネート\*、炎症性骨粗鬆症の抑制/抜歯時は避ける）、顆粒球吸着療法など

④全身性の免疫抑制効果を有する全身療法

皮膚症状：シクロスポリン\*、アプレミラスト\*、グセルクマブなど

関節症状：シクロスポリン\*、アプレミラスト\*、グ

図 14 PPP/PAO の治療概要 (文献<sup>172)</sup>より改変)

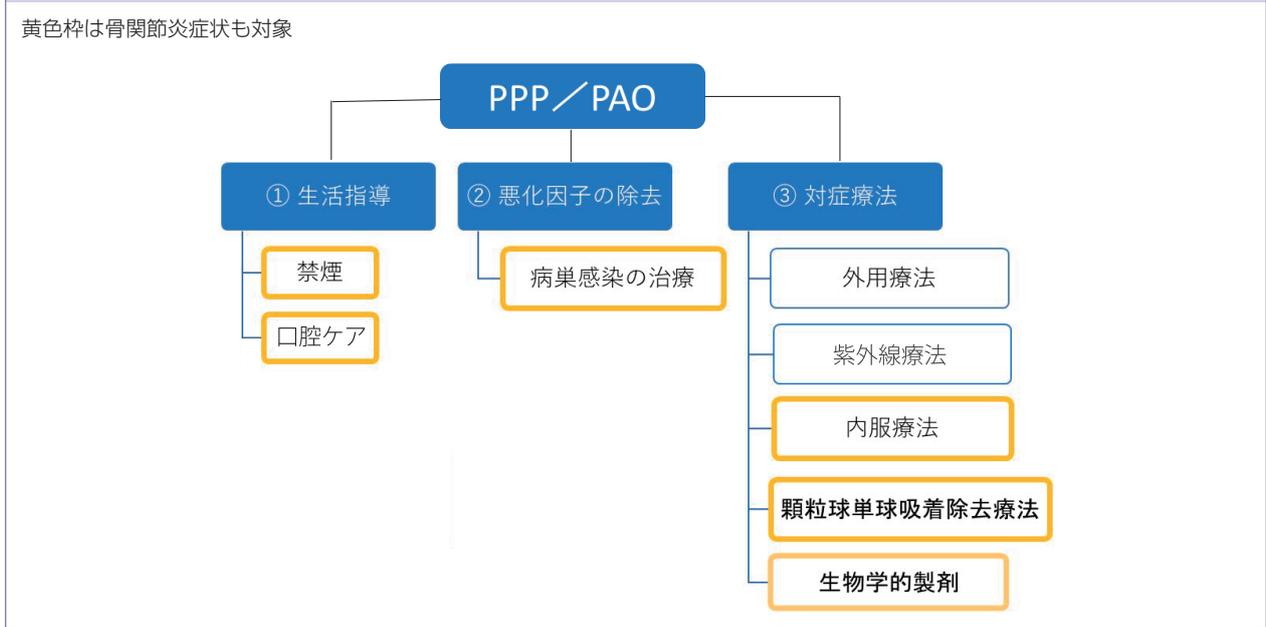
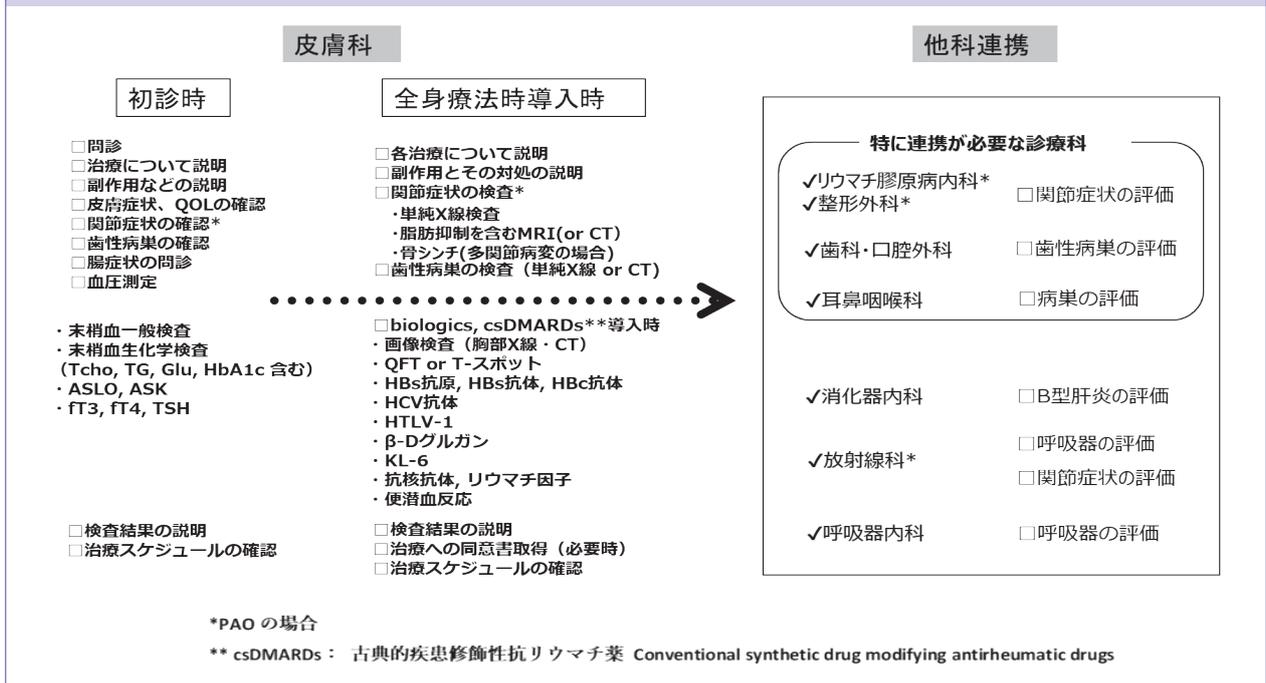


図 15 PPP の検査と他科連携



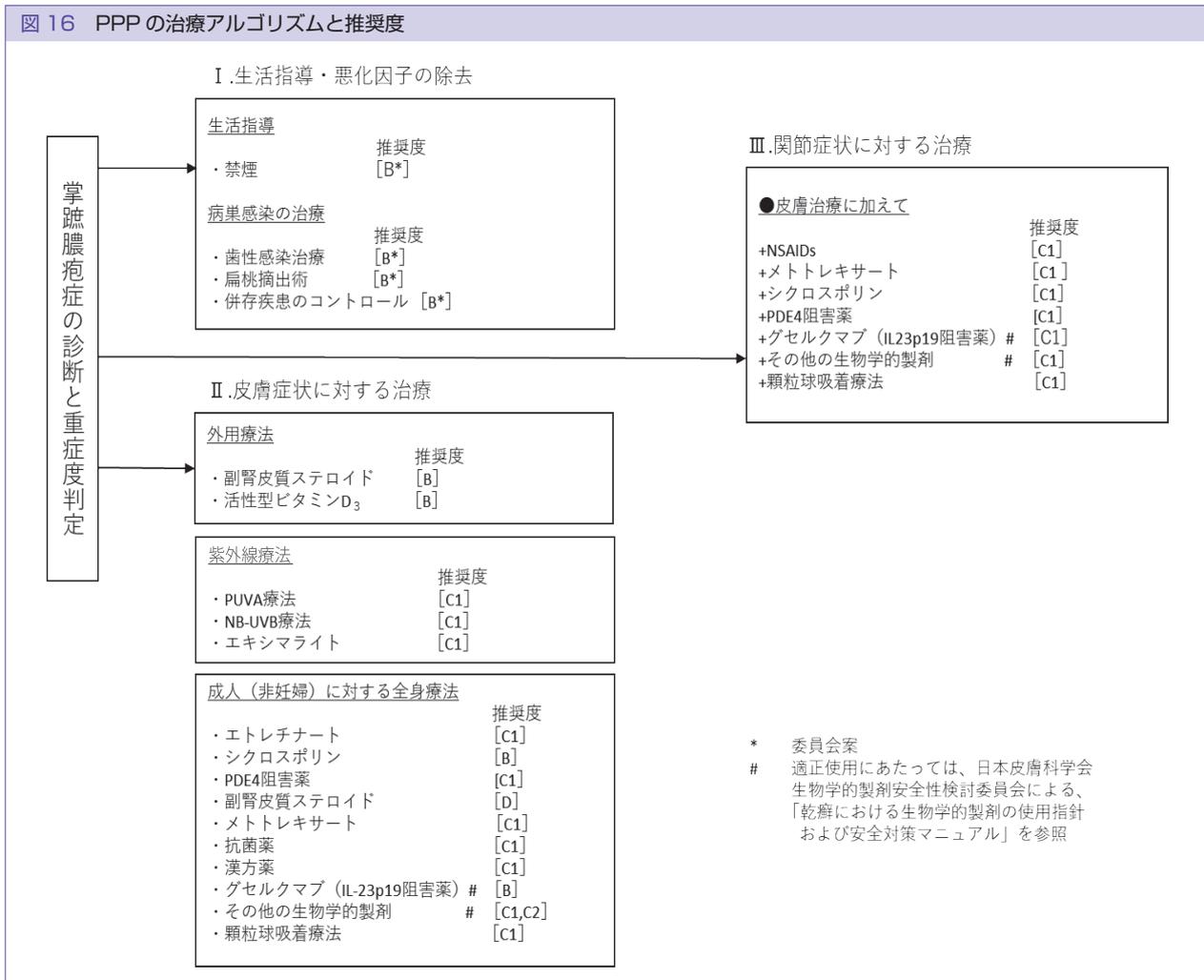
セルクマブ\*, TNF 阻害薬\*, 内服副腎皮質ステロイド (短期), メトトレキサート\*, サラゾスルファピリジン\* など

\*保険適用外

病巣治療終了後, 病巣に関連する免疫学的炎症の低減に数カ月を要し, 皮膚症状, 骨関節症状の改善にも

1~2年を要する. そのため, 病巣治療後6カ月は全身の免疫抑制をきたさない治療を優先して経過を追い, 6カ月を過ぎた頃より改善の兆しが見られれば, さらに半年の経過を追う. グセルクマブの皮膚症状に対する有効性及び安全性<sup>81)</sup>も, 病巣治療後6カ月以上を経過した症例におけるデータである. PAOの改善は皮疹

図 16 PPP の治療アルゴリズムと推奨度



より早期に現れる傾向がある。一方で、病巣治療終了後、皮膚や骨関節炎の症状が重症でQOLを大きく障害する場合は、症状緩和のための積極的な治療が必要である。PAOの急性炎症期で強い疼痛を伴う場合は、入院も考慮し、局所の安静、病巣の残存が疑われる場合は抗菌薬の点滴静注や内服、短期副腎皮質ステロイド、顆粒球吸着療法の併用などが考慮され、これらが無効の場合は病巣の再燃に注意しながら生物学的製剤を含む免疫抑制薬の適応を検討する。なお、病巣治療が終了している場合でも、難治性かつ重症のPAOに対するTNF阻害薬の投与により、掌蹠のみならず全身に膿疱が多発することがある。また、咽頭痛、リンパ節腫脹などを伴った例も報告されている<sup>176)177)</sup>。

#### 4. 器質的障害をきたしたPAOの慢性期治療と連携の重要性

脊椎炎や長管骨骨髓炎で炎症や炎症性骨粗鬆症により脊椎圧迫骨折、長管骨骨膜の微小骨折をきたした例では外科的固定術を要する。股関節炎と大腿骨頭壊死や変形性股関節症の合併例などで人工関節置換術を要する例もある。また、骨強直をきたした例では、炎症が消失した後も可動域制限と骨折リスク、慢性疼痛に対する治療と管理が必要である。炎症性骨粗鬆症の評価と治療、適切なリハビリテーションと日常生活指導など、整形外科、リウマチ科、リハビリテーション科と連携して治療にあたるのが重要である。

#### 文献

- 1) Kubota K, Kamijima Y, Sato T, et al: Epidemiology of psoriasis and palmoplantar pustulosis: a nationwide

- study using the Japanese national claims database, *BMJ Open*, 2015; 5: e006450.
- 2) Yamamoto T, Hiraiwa T, Tobita R, et al: Characteristics of Japanese patients with pustulotic arthro-osteitis associated with palmoplantar pustulosis: a multicenter study, *Int J Dermatol*, 2020; 59: 441-444.
  - 3) Murakami M, Terui T: palmoplantar pustulosis: Current understanding of definition and pathomechanism, *J Dermatol Sci*, 2020; 98: 13-19.
  - 4) Uehara M, Ofuji S: The morphogenesis of pustulosis palmaris et plantaris, *Arch Dermatol*, 1974; 109: 518-520.
  - 5) Eriksson MO, Hagforsen E, Lundin IP, et al: Palmoplantar pustulosis: a clinical and immunohistological study, *Br J Dermatol*, 1998; 138: 390-398.
  - 6) Murakami M, Ohtake T, Horibe Y, et al: Acrosyringium is the main site of the vesicle/pustule formation in palmoplantar pustulosis, *J Invest Dermatol*, 2010; 130: 2010-2016.
  - 7) Yamamoto T, Yokozeki H, Tsuboi R: Koebner's phenomenon associated with palmoplantar pustulosis, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2007; 21: 990-992.
  - 8) Hiraiwa T, Yamamoto T: Nail involvement associated with palmoplantar pustulosis, *Int J Dermatol*, 2017; 56: e28-29.
  - 9) Yamamoto T: Clinical characteristics of Japanese patients with palmoplantar pustulosis, *Clin Drug Investig*, 2019; 39: 241-252.
  - 10) 照井 正: 掌蹠膿疱症の病態と治療. PPP フロンティア vol 1, 大阪, メディカルレビュー社, 2016, 4-5.
  - 11) Kim DY, Kim JY, Kim TG, et al: A comparison of inflammatory mediator expression between palmoplantar pustulosis and pompholyx, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2013; 27: 1559-1565.
  - 12) Yoon SY, Park HS, Lee JH, et al: Histological differentiation between palmoplantar pustulosis and pompholyx, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2013; 27: 889-893.
  - 13) Masuda-Kuroki K, Murakami M, Kishibe M, et al: Diagnostic histopathological features distinguishing palmoplantar pustulosis from pompholyx, *J Dermatol*, 2019; 46: 399-408.
  - 14) Murakami M, Muto J, Masuda-Kuroki K, et al: Pompholyx vesicles contain small clusters of cells with high levels of hyaluronate resembling the pustulovesicles of palmoplantar pustulosis, *Br J Dermatol*, 2019; 181: 1325-1327.
  - 15) 藤澤大輔, 照井 正: ダーモスコピー所見, *Visual Dermatol*, 2012; 11: 1022-1023.
  - 16) Griffiths CE, Christophers E, Barker JN, et al: A classification of psoriasis vulgaris according to phenotype, *Br Dermatol*, 2007; 156: 258-262.
  - 17) 柳内 充, 荻野 武, 高原 幹ほか: 掌蹠膿疱症家族内発生例の HLA タイピング, 耳鼻咽喉科臨床, 2001; 94: 909-913.
  - 18) Ward JM, Barnes RM: HLA antigena in persistent palmoplantar pustulosis and its relationship to psoriasis, *Br J Dermatol*, 1978; 99: 477-483.
  - 19) 形浦昭克: 掌蹠膿疱症における遺伝的要因 (HLA) の検討, 扁桃病巣感染症, 第 87 回日本耳鼻咽喉科学会宿題報告モノグラフ, 札幌, 札幌医科大学耳鼻咽喉科学教室, 1986, 97-100.
  - 20) Torii H, Nakagawa H, Ishibashi Y, et al: Geneti polymorphisms in HLA-A,-B,-C and -DR antigens in Japanese patients with palmoplantar psoriasis, *Dermatology*, 1994; 188: 290-292.
  - 21) Szanto E, Linse U: Arthropathy associated with palmoplantar pustulosis, *Clin Rheumatol*, 1991; 10: 130-135.
  - 22) Wang TS, Chiu HY, Hong JB, Chan CC, Lin SJ, Tsai TF: Correlation of IL36RN mutation with different clinical features of pustular psoriasis in Chinese patients, *Arch Dermatol Res*, 2016; 308: 55-63.
  - 23) Takahashi T, Fujimoto N, Kabuto M, Nakanishi T, Tanaka T: Mutation analysis of IL36RN gene in Japanese patients with palmoplantar pustulosis, *J Dermatol*, 2017; 44: 80-83.
  - 24) Akiyama M, Takeichi T, Mc Grath JA, et al: Autoinflammatory keratinization diseases, *J Allergy Clin Immunol*, 2017; 140: 1545-1547.
  - 25) Tobita R, Egusa C, Maeda T, et al: A novel CARD14 variant, homozygous c.526G>C (p. Asp176His), in an adolescent Japanese patient with palmoplantar pustulosis, *Clin Exp Dermatol*, 2019; 44: 694-696.
  - 26) Yamamoto T: Extra-palmoplantar lesions associated with palmoplantar pustulosis, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2009; 23: 1227-1232.
  - 27) Ishibashi A, Nishiyama Y, Endo M, et al: Orthopedic symptoms in pustular bacterid (pustulosis palmaris et plantaris): Tietze's syndrome and arthritis of manubriosternal joint due to focal infection, *J Dermatol*, 1977; 4: 53-59.
  - 28) Sonozaki H, Kawashima M, Hongo O, et al: Incidence of arthro-osteitis in patients with pustulosis palmaris et plantaris, *Ann Rheum Dis*, 1981; 40: 554-557.
  - 29) Ohashi T, Yamamoto T: Low prevalence of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in Japanese patients with pustulotic arthro-osteitis, *Indian J Dermatol*, 2016; 61: 221-222.
  - 30) Torii H, Nakagawa H, Ishibashi Y: Osteoarthritis in 84 Japanese patients with palmoplantar pustulosis, *J Am Acad Dermatol*, 1994; 31: 732-735.
  - 31) Hiraiwa T, Yamamoto T: Bone scintigraphy analysis of 44 cases of pustulotic arthro-osteitis associated with palmoplantar pustulosis, *J Dermatol*, 2019; 46: e122-e123.
  - 32) Yamamoto T: Pustulotic arthro-osteitis associated with palmoplantar pustulosis, *J Dermatol*, 2013; 40: 857-863.
  - 33) Benhamou CL, Chamot AM, Kahn MF: Synovitis-acne-pustulosis hyperostosis-osteomyelitis syndrome (Sapho): a new syndrome among the spondyloarthropathies?, *Clin Exp Rheumatol*, 1988; 6: 109-112.
  - 34) Rozin AP: Trends of SAPHO therapy should we be content?, *Curr Rheumatol Rev*, 2013; 9: 28-33.
  - 35) Carneiro S, Sampaio-Barros PD: SAPHO syndrome, *Rheum Dis Clin N Am*, 2013; 39: 401-418.

- 36) 山本俊幸：掌蹠膿疱症性骨関節炎と SAPHO 症候群～両者の考え方についてのアンケート調査～, 日皮会誌, 2016; 126: 1915-1921.
- 37) 辻 成佳, 岸本暢将, 森田明理, 富田哲也：SAPHO 症候群, リウマチ科, 2018; 59: 554-560.
- 38) 辻 成佳, 橋本 淳：DEBATE 私はこう考える“PAO と SAPHO 症候群膠原病・整形外科の立場から”, PPP フロンティア vol 1, 大阪, メディカルレビュー社, 2016, 62-63.
- 39) Sonozaki H, Mitsui H, Miyanaga Y, et al: Clinical features of 53 cases with pustulotic arthro-osteitis, *Ann Rheum Dis*, 1981; 40: 547-553.
- 40) Hyodoh K, Sugimoto H: Pustulotic arthro-osteitis: defining the radiologic spectrum of the disease, *Semin Musculoskelet Radiol*, 2001; 5: 89-93.
- 41) Vaccaro M, Borgia F, Guarneri F, et al: Successful treatment of pustulotic arthro-osteitis (Sonozaki syndrome) with systemic cyclosporin, *Clin Exp Dermatol*, 2001; 26: 45-47.
- 42) Chamot AM, Benhamou CL, Kahn MF, et al: Acne-pustulosis-hyperostosis-osteitis syndrome. Results of a national survey, 85 cases, *Rev Rhum Mal Osteoartic*, 1987; 54: 187-196. (French).
- 43) Kahn MF, Chamot AM: SAPHO syndrome, *Rheum Dis Clin North Am*, 1992; 18: 225-246. Review.
- 44) Murakami M, Muto J, Masuda-Kuroki K, et al: Pompholyx vesicles contain small clusters of cells with high levels of hyaluronate resembling the pustulovesicles of palmoplantar pustulosis, *Br J Dermatol*, 2019; 181: 1325-1327.
- 45) Kose R, Senturk T, Sargin G, Cildag S, Kara Y: Pustulotic Arthro-Osteitis (Sonozaki Syndrome): A Case Report and Review of Literature, *Eurasian J Med*, 2018; 50: 53-55.
- 46) Resorlu H, Inceer BS, Kilic S, Isik S: Pustulotic arthro-osteitis (Sonozaki Syndrome): A rare case report, *J Back Musculoskelet Rehabil*, 2017; 30: 1137-1139.
- 47) Kawakami H, Nagaoka Y, Hirano H, et al: Evaluation of the efficacy of granulocyte and monocyte adsorption apheresis on skin manifestation and joint symptoms of patients with pustulotic arthro-osteitis, *J Dermatol*, 2019; 46: 144-148.
- 48) 小林里実：治療に難渋する病態への対応③掌蹠膿疱症の診断と治療, 皮膚臨床, 2018; 60: 1539-1544.
- 49) 小野友道：掌蹠膿疱症—特に扁桃摘の効果について, 皮膚臨床, 1982; 24: 1205-1213.
- 50) 坪田 大, 浜本 誠, 石川忠孝ほか：掌蹠膿疱症に対する扁桃摘の臨床効果：その長期予後, 口咽窩, 2000; 12: 329-335.
- 51) 熊谷武夫, 川島愛雄, 金原武司, 鍛冶友昭：掌蹠膿疱症—治療と予後—, 臨皮, 1971; 25: 795-801.
- 52) 石井敏直, 斎藤義雄：掌蹠膿疱症の臨床的観察, 特に予後について, 皮膚臨床, 1969; 11: 182-190.
- 53) 藤原啓次, 山本良一, 林 泰弘, 山中 昇：耳鼻臨床, 1999; 92: 119-122.
- 54) 山北高志, 鷺見康子, 矢上晶子ほか：掌蹠膿疱症に対する口蓋扁桃摘出術の有効性—80 例の検討—, 日皮会誌, 2004; 114: 2319-2326.
- 55) 山本洋子, 橋本明彦, 富樫きょう子ほか：掌蹠膿疱症における歯性病巣治療の有効性について, 日皮会誌, 2001; 111: 821-826.
- 56) 石黒 壽, 森 和久, 又賀 泉：歯性病巣感染と掌蹠膿疱症との関連に関する臨床的研究, 歯学, 2000; 88: 256-271.
- 57) Kouno M, Nishiyama A, Minabe M, et al: Retrospective analysis of the clinical response of palmoplantar pustulosis after dental infection control and dental metal removal, *J Dermatol*, 2017; 44: 695-698.
- 58) Ueda Y, Shiota S: Clinical Studies on the dental focal infection-interrelationship of a skin disease, pustulosis palmaris et plantaris, *Jpn J Oral Diag/Oral Med*, 1991; 4: 464-468.
- 59) Takahara M, Hirata Yui, Nagato T, et al: Treatment outcome and prognostic factors of tonsillectomy for palmoplantar pustulosis and pustulotic arthro-osteitis, A retrospective subjective and objective quantitative analysis of 138 patients, *J Dermatol*, 2018; 45: 812-823.
- 60) Andrews GC, Machacek GF: Pustular bacterid of the hands and feet, *Arch Dermatol*, 1935; 32: 837-847.
- 61) Barber HW, Cantab BCh, Lond FRC: Acrodermatitis continua vel perstans (dermatitis repens) and psoriasis pustulosa, *Br J Dermatol*, 1930; 42: 500-518.
- 62) Wilmann-Theis D, Jacobi A, Frambach Y, et al: Palmoplantar pustulosis – a cross-sectional analysis in Germany, *Dermatology Online Journal*, 2017; 23: 1-11.
- 63) Hagforsen E, Michaelsson K, Lundgren E, et al: Women with palmoplantar pustulosis have distributed calcium homeostasis and a high prevalence of diabetes mellitus and psychiatric disorders, a case-control study, *Acta Derm Venereol*, 2005; 85: 225-232.
- 64) Navarini AA, Burden AD, Capon F, et al: European consensus statement on phenotypes of pustular psoriasis, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2017; 31: 1792-1799.
- 65) Akiyama T, Seishima M, Watanabe H, et al: The relationships of onset and exacerbation of pustulosis palmaris et plantaris to smoking and focal infections, *J Dermatol*, 1995; 22: 930-934.
- 66) 形浦昭克, 志藤文明, 菊池恭三ほか：扁桃病巣感染症診断基準の標準化に関する委員会報告 (第 4 報), 口腔・咽頭科, 1997; 9: 213-221.
- 67) Harabuchi Y, Takahara M: Pathogenic role of palatine tonsils in palmoplantar pustulosis, a review, *J Dermatol*, 2019; 46: 931-939.
- 68) 藤城幹山, 坪井良治, 大久保ゆかり：当科における過去 3 年間の掌蹠膿疱症 111 例の統計学的検討, 日皮会誌, 2015; 125: 1775-1782.
- 69) 橋本喜夫, 飯塚 一：旭川医科大学最近 17 年間の掌蹠膿疱症の統計, 臨皮, 2006; 60: 633-637.
- 70) Maeda Y, Kurakawa T, Umemoto E, et al: Dysbiosis contributes to arthritis development via activation of autoreactive T cells in the intestine, *Arthritis & Rheumatol*, 2016; 68: 2646-2661.

- 71) Masui Y, Ito A, Akiba Y, et al: Dental metal allergy is not the main cause of palmoplantarpustulosis, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2019; 33: 180-181.
- 72) Becher G, Jamieson L, Leman J: Palmoplantar pustulosis—a retrospective review of comorbid conditions, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2015; 29: 1854-1856.
- 73) 平野宏文, 大久保ゆかり: レセプトデータからみた PPP 患者の検討, PPP フロンティア vol 3, 大阪, メディカルレビュー社, 2018, 6-10.
- 74) Hiraiwa T, Yamamoto T: Comorbidities of Japanese patients with palmoplantar pustulosis, a report from a single center, *Int J Dermatol*, 2018; 57: e40-e41.
- 75) Murakami M, Hagforsen E, Morhenn V, et al: Patients with palmoplantar pustulosis have increased IL-17 and IL-22 levels both in the lesion and serum, *Exp Dermatol*, 2011; 20: 845-847.
- 76) Linden A, Dahlen B: Interleukin-17 cytokine signalling in patients with asthma, *Eur Respir J*, 2014; 44: 1319-1331.
- 77) 室 繭子: 経過中に注意すべき合併症, 1) アナフィラクトイド紫斑, IgA 腎症, *Visual Dermatol*, 2012; 11: 1024-1028.
- 78) Bhushan M, Burden AD, McElhone K, et al: Oral liorzole in the treatment of palmoplantar pustular psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study, *Br J Dermatol*, 2001; 145: 546-553.
- 79) Muro M, Kawakami H, Matsumoto Y, et al: Topical combination therapy with vitamin D3 and corticosteroid ointment for palmoplantar pustulosis: A prospective, randomized, left-right comparison study, *J Dermatolog Treat*, 2016; 27: 51-53.
- 80) Terui T, Kobayashi S, Okubo Y, et al: Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin 23 monoclonal antibody, for palmoplantar pustulosis: a randomized clinical trial, *JAMA Dermatol*, 2018; 154: 309-316.
- 81) Terui T, Kobayashi S, Okubo Y, et al: Efficacy and safety of guselkumab in Japanese patients with palmoplantar pustulosis, *JAMA Dermatol*, 2019; 155: 1153-1161.
- 82) Salomon J, Szepietowski JC, Proniewicz A: Psoriatic nails: a prospective clinical study, *J Cutan Med Surg*, 2003; 7: 317-321.
- 83) Choi JW, Kim BR, Seo E, Youn SW: Identification of nail features associated with psoriasis severity, *J Dermatol*, 2017; 44: 147-153.
- 84) Ito T, Takahashi H, Kawada A, et al: Japanese Society For Psoriasis Research. Epidemiological survey from 2009 to 2012 of psoriatic patients in Japanese Society for Psoriasis Research, *J Dermatol*, 2018; 45: 293-301.
- 85) Rich P, Scher RK: Nail Psoriasis Severity Index: a useful tool for evaluation of nail psoriasis, *J Am Acad Dermatol*, 2003; 49: 206-212.
- 86) Yamamoto T, Fukuda K, Morita A, et al: Efficacy of guselkumab in a subpopulation with pustulotic arthro-osteitis through week 52: an exploratory analysis of a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study in Japanese patients with palmoplantar pustulosis, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020; 34: 2318-2329.
- 87) Weisman MH: Inflammatory Back Pain, *Rheum Dis Clin North Am*, 2012; 38: 501-512.
- 88) 辻 成佳, 石原陽子, 岸本暢将, 西川浩文, 谷口義典, 富田哲也: 掌蹠膿疱症性骨関節炎 (PAO: pustulotic arthro-osteitis) の臨床的特徴および治療についての検討, 第 29 回日本脊椎関節炎学会抄録集, 2019; 35.
- 89) Lomholt G: Prevalence of skin diseases in a population: A Census Study from the Faroe Islands, *Dan Med Bull*, 1964; 11: 1-7.
- 90) Hellgren L, Mobacken H: Pustulosis palmaris et plantaris, Prevalence, clinical observations and prognosis, *Acta Derm Venereol*, 1971; 51: 284-288.
- 91) 木村敦子, 石崎 宏: 金沢医科大学病院皮膚科における掌蹠膿疱症の統計, 金沢医科大学雑誌, 1985; 10: 149-153.
- 92) 山田義貴, 出来尾哲, 地土井襄聖: 島根医科大学皮膚科における開院後 5 年間の掌蹠膿疱症の統計的観察, 西日皮, 1987; 49: 1082-1087
- 93) 加瀬貴美, 肥田時征, 米田明弘ほか: 札幌医科大学附属病院皮膚科で経験した掌蹠膿疱症 66 例の統計学的検討, 日皮会誌, 2012; 122: 1375-1380.
- 94) Kim M, Yang S, Kim BR, Youn SW: Nail involvement features in palmoplantar pustulosis, *J Dermatol*, 2021; 48: 360-365.
- 95) Trattner H, Blüml S, Steiner I, et al: Quality of life and comorbidities in palmoplantar pustulosis—a cross-sectional study on 102 patients, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2017; 31: 1681-1685.
- 96) Benizian-Olsson N, Dand N, Chaloner C, et al: Association of Clinical and Demographic factors with the severity of palmoplantar pustulosis, *JAMA Dermatol*, 2020; 156: 1-8.
- 97) Miyazaki C, Sruamsiri R, Mahlich J, et al: Treatment patterns and healthcare resource utilization in palmoplantar pustulosis patients in Japan: a claims database study, *PLoS One*, 2020; 22: 15.
- 98) Andersen YMF, Augustin M, Petersen J, et al: Characteristics and prevalence of plaque psoriasis in patients with palmoplantar pustulosis, *Br J Dermatol*, 2019; 181: 976-982.
- 99) Depasquale R, Kumar N, Lalam RK, et al: SAPHO: what radiologists should know, *Clin Radiol*, 2012; 67: 195-206.
- 100) Okuno H, Watanabe M, Kuwahara Y, et al: Clinical features and radiological findings of 67 patients with SAPHO syndrome, *Modern Rheumatology*, 2018; 28: 703-708.
- 101) Li C, Zuo Y, Wu N, et al: Synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis and osteitis syndrome: a single center study of a cohort of 164 patients, *Rheumatol*, 2016; 55: 1023-1030.
- 102) Hayem G, Bouchaud-Chabot A, Benali K, et al: SAPHO syndrome: a long-term follow-up of 120 cases, *Seminars Arthritis Rheumatol*, 1999; 29: 159-171.
- 103) Nguyen MT, Borchers A, Selmi C, Naguwa SM, Cheema G, Gershwin ME: The SAPHO syndrome, *Semin Arthri-*

- tis Rheum*, 2012; 42: 254–265.
- 104) Hradil E, Gentz CF, Matilainen T, Möller H, Sanzén L, Udén A: Skeletal involvement in pustulosis palmo-plantaris with special reference to the sterno-costo-clavicular joints, *Acta Derm Venereol (Stockh)*, 1988; 68: 65–73.
- 105) Yayama T, Uchida K, Kobayashi S, Sato R, Baba H: Clinical and histological features of pustulotic arthro-osteitis: experience of 71 cases, *日関外誌*, 2005; 2: 111–116.
- 106) Jurik AG, Ternowitz T: Frequency of skeletal disease, arthro-osteitis, in patients with pustulosis palmpplataris, *J Am Acad Dermatol*, 1998; 18: 666–671.
- 107) Aljuhani F, Tournadre A, Tatar Z, et al: The SAPHO syndrome; a single-center study of 41 adult patients, *J Rheumatol*, 2015; 42: 329–334.
- 108) Fritz P, Baldauf G, Wilke HJ, Reitter I: Sternocostoclavicular hyperostosis: its progression and radiological features, A study of 12cases, *Ann Rheum Dis*, 1992; 51: 658–664.
- 109) Takigawa T, Tanaka M, Nakanishi K, et al: SAPHO syndrome associated spondylitis, *Eur Spine J*, 2008; 17: 1391–1397.
- 110) Matzaroglou Ch, Velissaris D, Karageorgos A, Marangos M, Panagiotopoulos E, Karanikolas M: SAPHO syndrome diagnosis and treatment: report of five cases and review of the literature, *Open Orthopaedics J*, 2009; 3: 100–106.
- 111) Murakami M, Masuda K, Utsunomiya R, Oda F, Namba C, Sayama K: Cefcapene Pivoxil Hydrochloride Is a Potentially New Treatment for Palmoplantar Pustulosis with Pustulotic Arthro-Osteitis, *Dermatology*, 2015; 231: 304–311.
- 112) 藤岡 愛, 山岡敏文, 小川文秀, 佐藤伸一, 関山華子: 歩行困難をきたした仙腸関節炎を伴い, 扁桃摘出にて軽快した掌蹠膿疱症の1例, *西日皮膚*, 2009; 71: 21–25.
- 113) 高原 幹: 扁桃との関連が明らかになった新たな疾患 SAPHO 症候群, *口腔・咽頭科*, 2016; 29: 111–114.
- 114) Kikuchi N, Yamamoto T: Dental infecton as a triggering factor in palmoplantar pustulosis, *Acta Derm Venereol*, 2013; 91: 721–722.
- 115) 小林里実, 金子富美恵: 掌蹠膿疱症と関節炎, *Visual Dermatol*, 2010; 9: 42–43.
- 116) 大久保ゆかり: 掌蹠膿疱症はいかに患者のQOLを低下させるか? *J Visual Dermatol*, 2012; 11: 1032–1035.
- 117) Hayama K, Inadomi T, Fujisawa D, Terui T: A pilot study of medium-dose cyclosporine for the treatment of palmoplantar pustulosis complicated with pustulotic arthro-osteitis, *Eur J Dermatol*, 2010; 20: 758–762.
- 118) Murakami M, Kawakami R, Tsuda N, et al: New fluorescent three-dimensional and deep-imaging technique confirms a direct relationship between the acrosyringium and vesicles/pustules of palmoplantar pustulosis, *J Dermatol Sci*, 2021; 102: 130–132b.
- 119) Skov L, Beurskens FJ, Zachariae CO, et al: IL-8 as antibody therapeutic target in inflammatory diseases: reduction of clinical activity in palmoplantar pustulosis, *J Immunol*, 2008; 181: 669–679.
- 120) Ozawa M, Terui T, Tagami H, et al: Localization of IL-8 and complement components in lesional skin of psoriasis vulgaris and pustulosis palmaris et plantaris, *Dermatology*, 2005; 211: 249–255.
- 121) Xiaoling Y, Chao W, Wenming W, et al: Interleukin (IL)-8 and IL-36 $\gamma$  but not IL-36Ra are related to acrosyringia in pustule formation associated with palmoplantar pustulosis, *Clin Exp Dermatol*, 2019; 44: 52–57.
- 122) Murakami M, Kaneko T, Nakatsuji T, et al: Vesicular LL-37 contributes to inflammation of the lesional skin of palmoplantar pustulosis, *PlosONE*, 2014; 9: e110677.
- 123) Murakami M, Lopez-Garcia B, Braff M, et al: Postsecretory processing generates multiple cathelicidins for enhanced topical antimicrobial defense, *J Immunol*, 2004; 172: 3070–3077.
- 124) Yamasaki K, Di Nardo A, Bardan A, et al: Increased serine protease activity and cathelicidin promotes skin inflammation in rosacea, *Nat Med*, 2007; 13: 975–980.
- 125) Murakami M, Kameda K, Tsumoto H, et al: TLN-58, an Additional hCAP18 Processing Form, Found in the Lesion Vesicle of Palmoplantar Pustulosis in the Skin, *J Invest Dermatol*, 2017; 137: 322–331.
- 126) Henry CM, Sullivan GP, Clancy DM, et al: Neutrophil-Derived Proteases Escalate Inflammation through Activation of IL-36 Family Cytokines, *Cell Rep*, 2016; 14: 708–722.
- 127) Li N, Yamasaki K, Saito R, et al: Alarmin Function of Cathelicidin Antimicrobial Peptide LL37 through IL-36 $\gamma$  Induction in Human Epidermal Keratinocytes, *J Immunol*, 2014; 193: 5140–5148.
- 128) Hagforsen E, Michaëlsson G, Stridsberg M: Somatostatin receptors are strongly expressed in palmoplantar sweat glands and ducts: studies of normal and palmoplantar pustulosis skin, *Clin Exp Dermatol*, 2011; 36: 521–527.
- 129) Hagforsen E, Michaëlsson G, Stridsberg M: Normal and PPP-affected palmoplantar sweat gland express neuroendocrine markers chromogranins and synaptophysin differently, *Arch Dermatol Res*, 2010; 302: 685–693.
- 130) Hagforsen E, Hedstrand H, Nyberg F, et al: Novel findings of Langerhans cells and interleukin-17 expression in relation to the acrosyringium and pustule in palmoplantar pustulosis, *Br J Dermatol*, 2010; 163: 572–579.
- 131) 高原 幹: 扁桃病巣疾患の発症機序, *日本医事新報*, 2011; 4527: 35–38.
- 132) Murakata H, Harabuchi Y, Kataura A, et al: Increased interleukin-6, interferon-gamma and tumour necrosis factor-alpha production by tonsillar mononuclear cells stimulated with alpha-streptococci in patients with pustulosis palmaris et plantaris, *Acta Otolaryngol*, 1999; 119: 384–391.
- 133) Ueda S, Takahara M, Tohtani T, et al: Up-regulation of  $\beta$ 1 integrin on tonsillar T cells and its induction by in vitro stimulation with  $\alpha$ -streptococci in patients with pustulosis Palmaris et Plantaris, *J Clin Immunol*, 2010;

- 30: 861-871.
- 134) Nozawa H, Kishibe K, Takahara M, et al: Expression of cutaneous lymphocyte-associated antigen (CLA) in tonsillar T-cells and its induction by in vitro stimulation with alpha-streptococci in patients with pustulosis palmaris et plantaris (PPP), *Clin Immunol*, 2005; 116: 42-53.
- 135) Yoshizaki T, Bando N, Ueda S, et al: Up-regulation of CC chemokine receptor 6 on tonsillar T cells and its induction by in vitro stimulation with alpha-streptococci in patients with pustulosis palmaris et plantaris, *Clin Exp Immunol*, 2009; 157: 71-82.
- 136) Heineke MH, Ballering AV, Jamin A, Ben Mkaddem S, Monteiro RC, van Egmond M: New insights in the pathogenesis of immunoglobulin A vasculitis (Henoch-Schönlein purpura), *Autoimmun Rev*, 2017; 16: 1246-1253.
- 137) Hayashi Y, Kumimoto M, Kuki K, et al: Animal model of focal tonsillar infection: human tonsillar lymphocytes induce skin lesion in SCID mice, *Acta Otolaryngol Suppl*, 1996; 523: 193-196.
- 138) 相良ゆかり, 田中紀充, 黒野祐一: 掌蹠膿疱症におけるケラチン特異的抗体活性とその臨床的意義. 治療効果予測の指標の確立を目指して, 口腔・咽頭科, 2007; 19: 341-346.
- 139) Tanimoto Y, Fukuyama S, Tanaka N, et al: Presence of keratin-specific antibody-forming cells in palatine tonsils of patients with pustulosis palmaris et plantaris (PPP) and its correlation with prognosis after tonsillectomy, *Acta Otolaryngol*, 2014; 134: 79-87.
- 140) Kobayashi K, Kamekura R, Kato J, et al: Cigarette Smoke Underlies the Pathogenesis of Palmoplantar Pustulosis via an IL-17A-Induced Production of IL-36 $\gamma$  in Tonsillar Epithelial Cells, *J Invest Dermatol*, 2021; 141: 1533-1541.
- 141) 原測保明, 高原 幹: 1. 掌蹠膿疱症, 2) 扁桃摘出術, 皮膚臨床, 2010; 52: 1507-1513.
- 142) Kouno M, Akiyama Y, Minabe M, et al: Dysbiosis of oral microbiota in palmoplantar pustulosis patients, *J Dermatol Sci*, 2019; 93: 67-69.
- 143) Johnson GK, Hill M: Cigarette smoking and the periodontal patient, *J Periodontol*, 2004; 92: 1-8.
- 144) J Wu, BA Peters, C Dominianni, et al: Cigarette smoking and the oral microbiome in a large study of American adults, *ISME J*, 2016; 10: 2435-2446.
- 145) Abusleme L, Moutsopoulos NM: IL-17: overview and role in oral immunity and microbiome, *Oral Dis*, 2017; 23: 854-865.
- 146) Larsen JM: The immune response to Prevotella bacteria in chronic inflammatory disease, *Immunology*, 2017; 151: 363-374.
- 147) Graves DT, Correa JD, Silva TA: The oral microbiota is modified by systemic diseases, *J Dent Res*, 2019; 98: 148-156.
- 148) Said HS, Suda W, Nakagome S, et al: Dysbiosis of salivary microbiota in inflammatory bowel disease and its association with oral immunological biomarkers, *DNA Res*, 2014; 21: 15-21.
- 149) Watanabe H, Goto S, Mori H, et al: Comprehensive microbiome analysis of tonsillar crypts in IgA nephropathy, *Nephrol Dial Transplant*, 2017; 32: 2072-2079.
- 150) 藤原啓次, 山中 昇: 根拠に基づく皮膚疾患診療 掌蹠膿疱症に対する扁桃摘出のエビデンス, 皮膚アレルギーフロンティア, 2005; 3: 114-117.
- 151) Michaëlsson G, Gustafsson K, Hagforsen E, et al: The psoriasis variant palmoplantar pustulosis can be improved after cessation of smoking, *J Am Acad Dermatol*, 2006; 54: 737-738.
- 152) Kimura A, Naka T, Nohara K, et al: Aryl hydrocarbon receptor regulates Stat1 activation and participates in the development of Th17 cells, *Proc Natl Acad Sci*, 2008; 105: 9721-9726.
- 153) Torii K, Furuhashi T, Saito C, et al: Increased peripheral Th17 in patients with pustulosis palmaris et plantaris, *Arch Dermatol Res*, 2011; 303: 441-444.
- 154) Torii K, Saito C, Furuhashi T, et al: Tobacco smoke is related to Th17 generation with clinical implications for psoriasis patients, *Exp Dermatol*, 2011; 20: 371-373.
- 155) Tsuji G, Takahara M, Uchi H, et al: An environmental contaminant, benzo (a) pyrene, induces oxidative stress-mediated interleukin-8 production in human keratinocytes via the aryl hydrocarbon receptor signaling pathway, *J Dermatol Sci*, 2011; 62: 42-49.
- 156) Vogel CFA, Khan EM, Leung PSC, et al: Cross-talk between aryl hydrocarbon receptor and the inflammatory response: A role for nuclear factor- $\kappa$ B, *J Biol Chem*, 2014; 289: 1866-1875.
- 157) Fritsche E, Schäfer C, Calles C, et al: Lightning up the UV response by identification of the arylhydrocarbon receptor as a cytoplasmic target for ultraviolet B radiation, *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007; 104: 8851-8856.
- 158) 石川忠孝, 浜本 誠, 大黒慎二ほか: 掌蹠膿疱症に対する口蓋扁桃摘出術の効果と喫煙との関係, 耳鼻咽喉科展望, 1997; 40: 186-191.
- 159) Curtis BJ, Radek KA: Cholinergic regulation of keratinocyte innate immunity and permeability barrier integrity: new perspectives in epidermal immunity and disease, *J Invest Dermatol*, 2012; 132: 28-42.
- 160) Hagforsen E, Edvinsson M, Nordlind K, et al: Expression of nicotinic receptors in the skin of patients with palmoplantar pustulosis, *Br J Dermatol*, 2002; 146: 383-391.
- 161) Hagforsen E, Awder M, Lefvert AK, Nordlind K, Michaëlsson G: Palmoplantar pustulosis: an autoimmune disease precipitated by smoking?, *Acta Derm Venereol*, 2002; 82: 341-346.
- 162) Hagforsen E: The cutaneous non-neuronal cholinergic system and smoking related dermatoses: studies of the psoriasis variant palmoplantar pustulosis, *Life Sci*, 2007; 80: 2227-2234.
- 163) Nakayama H, Nogi N, Kasahara N, et al: Allergen con-

- trol, An indispensable treatment for allergic contact dermatitis, *Dermatol Clin*, 1990; 8: 197-204.
- 164) Kosugi M, Ishihara K, Okuda K: Implication of responses to bacterial heat shock proteins, chronic microbial infections, and dental metal allergy in patients with pustulosis palmaris et plantaris, *Bull Tokyo Dent Coll*, 2003; 44: 149-158.
- 165) Dantzing P: The role of mercury in pustulosis palmaris et plantaris, *J Occup Environ Med*, 2003; 45: 468-469.
- 166) Yanagi T, Shimizu T, Abe R, et al: Zinc dental fillings and palmoplantar pustulosis, *Lancet*, 2005; 366: 1050.
- 167) Song H, Yin W, Ma Q: Allergic palmoplantar pustulosis caused by cobalt in cast dental crowns: a case report, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2011; 111: e8-e10.
- 168) 伊藤明子: これだけは知っておきたい接触皮膚炎の基礎知識 金属アレルギーとパッチテスト—歯科との連携の重要性, *医学のあゆみ*, 2012; 240: 601-606.
- 169) 松村康子, 内田敬久, 藤村奈緒ほか: 金属亜鉛が原因と考えられる掌蹠膿疱症の一例, *アレルギーの臨床*, 2013; 33: 740-744.
- 170) Nakamura K, Imakado S, Takizawa M, et al: Exacerbation of pustulosis palmaris et plantaris after topical application of metals accompanied by elevated levels of leukotriene B4 in pustules, *J Am Acad Dermatol*, 2000; 42: 1021-1025.
- 171) 渡邊友也, 内田敬久, 広田理映ほか: ロイコトリエン拮抗薬内服で改善したと思われる掌蹠膿疱症の1例, *皮膚科の臨床*, 2014; 12: 2108-2111.
- 172) 大久保ゆかり: 掌蹠膿疱症の治療法, PPP フロンティア vol 1, 大阪, メディカルレビュー社, 2016, 18-22.
- 173) 掌蹠膿疱症 扁桃を取ったらよくなりますか, *皮膚臨床*, 2021; 63: 844-847.
- 174) 藤原啓次, 林 正樹, 山中 昇: 扁桃病巣皮膚疾患に対する扁桃摘出術の効果と限界 掌蹠膿疱症に対する扁桃摘出術の効果とその適応, *口腔・咽頭科*, 2009; 22: 39-42.
- 175) 小林里実: 掌蹠膿疱症の診療, *皮膚臨床*, 2020; 63: 469-478.
- 176) 劉 陽, 甲斐浩通, 菊池英豪: 掌蹠膿疱症性骨関節炎にインフリキシマブを投与し paradoxical adverse reaction を呈した1例, *臨床*, 2019; 73: 29-33.
- 177) Mori M, Tobita R, Egusa C, et al: Clinical background of patients with psoriasiform skin lesions due to tumor necrosis factor antagonist administration at a single center, *J Dermatol*, 2021; 48: 1745-1753.

## 第6章 各治療の推奨度と解説 (表3)

### 1. 実臨床での frequently asked questions (FAQ)

#### CQ1-1 PPP は自然消退するか?

**推奨文:** PPP が自然消退するという確固たるエビデ

ンスはない。

**推奨度:** 未設定, エビデンスレベル: V

**解説:** 治癒までの平均期間は3~7年<sup>178)</sup>という記載もあるが, エキスパートオピニオンレベルであり, 現時点で確固たる科学的エビデンスはない。また, 治療介入せずに自然消退を確認している報告はない。

#### CQ1-2 水疱と膿疱の内容は出した方が良いか?

**推奨文:** 水疱・膿疱内容物を出したほうが, その後の経過が良好になるという明らかな根拠は今のところ存在しない。

**推奨度:** C2, エビデンスレベル: V

**解説:** 水疱が形成されたのち, 速やかに膿疱形成へ移行し, その後紅斑, 著明な鱗屑, 異常な角層剝離を来すことは知られているが<sup>56)</sup><sup>179)</sup>, 水疱・膿疱内容を早期に除去した群と行わなかった群間での比較検討はされていないため, 現時点では根拠に乏しいと言わざるを得ない。

#### CQ1-3 診断に有用な臨床検査項目はあるか?

**推奨文:** ルーチンで行うべき血液検査はないが, 白血球数や ASO, ASK は病巣感染の発見に役立つことがある。また, 併存症に対する検査は適宜行う。

**推奨度:** C1, エビデンスレベル: VI

**解説:** 現在までに PPP に対してルーチンで行うべき, 血液検査として十分なエビデンスを有するものはない。白血球数や ASO, ASK は病巣感染の発見に役立つことがある。また, 糖尿病や甲状腺機能障害などを伴うことがあるので<sup>180)</sup>, 適宜血液検査を行う。

#### CQ1-4 診断にダーモスコピーは有用か?

**推奨文:** ダーモスコピーは侵襲のない検査であり, PPP の診断にも有用である。

**推奨度:** B\*, エビデンスレベル: V

**解説:** PPP の皮疹をダーモスコピーで観察すると, 小水疱と膿疱に混じて, 水疱の中央に白色の小膿疱を有する皮疹がみられる<sup>4)</sup>。これを pustulo-vesicle とよび, PPP に特徴的な所見である。また, 膿疱の検出率は視診よりも統計学的に有意に優れていることが症例集積研究で示されている<sup>181)</sup>。

#### CQ1-5 どうして手掌・足底に限局するのか?

**推奨文:** 手掌足底には他部位に比較して非常に多く

表3 臨床設問 (clinical question : CQ) \*委員会案

カテゴリー	CQ	CQの要約	推奨度	エビデンスレベル	
実臨床でのFAQ	CQ1-1	PPPは自然消退するか？	未設定	V	
	CQ1-2	水疱と膿疱の内容は出した方が良いか？	C2	V	
	CQ1-3	診断に有用な臨床検査項目はあるか？	C1	VI	
	CQ1-4	診断にダーモスコピーは有用か？	B*	V	
	CQ1-5	どうして手掌・足底に限局するのか？	未設定	V	
	CQ1-6	PAOは治癒するか？	未設定	V	
	CQ1-7	禁煙は皮疹の改善のために勤めるべきか？	B*	未記載	
	CQ1-8	禁煙は関節痛の改善のために勤めるべきか？	B*	未記載	
	CQ1-9	扁桃誘発試験は有用か？	C2	V	
	CQ1-10	糖尿病や自己免疫性甲状腺疾患をはじめとする併存症のスクリーニングは必要か？	C1	V	
皮疹に対する治療	病巣感染治療	CQ2-1-1	歯性病巣感染治療は有用か？	B*	V
		CQ2-1-2	扁桃摘出術は有用か？	B*	V
		CQ2-1-3	扁桃摘出術が有効なことを予測しうる扁桃の特徴はあるか？	C2	V
	外用薬	CQ2-2-1	ステロイド外用薬は有用か？	B	I~V
		CQ2-2-2	活性型ビタミンD3外用薬は有用か？	B	II~V
	紫外線療法	CQ2-3-1	PUVAは有用か？	C1	I~V
		CQ2-3-2	NB-UVBは有用か？	C1	II~V
		CQ2-3-3	エキシマライトは有用か？	C1	III~V
	内服	CQ2-4-1	レチノイドは有用か？	C1	II~V
		CQ2-4-2	内服副腎皮質ステロイドは有用か？	D	IV
		CQ2-4-3	シクロスポリンは有用か？	B	II
		CQ2-4-4	ホスホジエステラーゼ4 (PDE4) 阻害薬は有用か？	C1	III~V
		CQ2-4-5	MTXは有用か？	C1	V~VI
		CQ2-4-6	ピオチンは有用か？	C1	IV~V
		CQ2-4-7	漢方薬は有用か？	C1：十味敗毒湯，黄連解毒湯，温清飲 C2：桂枝茯苓丸	IV~V
		CQ2-4-8	その他の内服は有用か？：抗菌薬（ミノマイシンやマクロライド），コルヒチン，DDS	C1：抗菌薬，コルヒチン C2：DDS	IV~V
	生物学的製剤	CQ2-5-1	IL-23p19 & p40 阻害薬は有用か？	B：グセルクマブ C1：ウステキヌマブ	II~V
		CQ2-5-2	TNF 阻害薬は有用か？	C2	II~V
		CQ2-5-3	IL-17 阻害薬は有用か？	C2：セクキヌマブ	II~V
	CQ2-6	歯科金属除去は有用か？	C1：金属除去	IV	
CQ2-7	顆粒球吸着療法は有用か？	C1	V		
骨関節症状に対する治療	病巣感染治療	CQ3-1-1	歯性病巣治療は有用か？	B*	IV~V
		CQ3-1-2	扁桃摘出術は有用か？	B*	V
	内服	CQ3-2-1	NSAIDsは有用か？	C1	VI
		CQ3-2-2	内服副腎皮質ステロイドは有用か？	C1	VI
		CQ3-2-3	レチノイドは有用か？	C2	V
		CQ3-2-4	シクロスポリンは有用か？	C1	V
		CQ3-2-5	PDE4 阻害薬は有用か？	C1	V
		CQ3-2-6	MTXは有用か？	C1	II~VI
		CQ3-2-7	アザルフィジンは有用か？	C1	未記載
		CQ3-2-8	ピオチンは有用か？	C1	II~VI
		CQ3-2-9	ビスフォスフォネート製剤は有用か？	C1	未記載
	生物学的製剤	CQ3-3-1	IL-23p19 & p40 阻害薬は有用か？	C1：グセルクマブ C1：ウステキヌマブ	V
		CQ3-3-2	TNF 阻害薬は有用か？	C1	V
		CQ3-3-3	IL-17 阻害薬は有用か？	C1	V
CQ3-4	顆粒球吸着療法は有用か？	C1	V		

のエクリン汗腺が分布していることが、現時点での一番有力な仮説である。

**推奨度：**未設定，エビデンスレベル：V

**解説：**エクリン汗腺とPPPの病態との関連性については以前より指摘があったが<sup>5)</sup>，PPPの水疱あるいは水疱膿疱からエクリン汗中に含有される抗菌ペプチドhCAP-LL-37及びdermcidinが確認され，さらに水疱・水疱膿疱周囲には拡張したと思われる表皮内汗管細胞が組織学的・免疫組織学的に観察された<sup>6)</sup>。現時点では，手掌・足底に限局する理由に関する病態研究報告は非常に少ないため，仮説の域にとどまる。

## CQ1-6 PAOは治癒するか？

**推奨文：**PAOで最も頻度の高い胸鎖関節炎では，時に疼痛が消失し臨床的寛解をみることがある。ただし，多くの場合で画像的軽快の有無は未確認である。また，長期経過を追ったデータがなく，PPPの皮膚症状と異なり，PAOの自然寛解は期待できず，経年的に進行し不可逆的な骨関節破壊をきたすため，早期より感染病巣の検索と治療，禁煙指導を行ったうえで，薬物療法による適切な治療介入をすべきである。

**推奨度：**未設定，エビデンスレベル：V

**解説：**Sonozakiら<sup>39)</sup>は，PAOが関節リウマチのように機能障害をきたすことは稀であり，予後良好な疾患であるとしている。Colinaら<sup>182)</sup>は，SAPHO症候群の臨床経過について，i) 一度きりのエピソードで消失してしまう例，ii) 軽快と再燃を繰り返す例，iii) 短期の軽快期を入れながら慢性に経過し治療の継続が必要な例の3つのパターンがあるとしている。一方，Fritzら<sup>108)</sup>は1例のPAOを含むSAPHO症候群12例について臨床，検査，画像，病理の各所見を15年間追跡した前向きコホート研究を行い，臨床的には再燃と軽快を繰り返しつつ，画像的变化はゆっくり進行し，十年以上を経て完全に強直すると炎症が終息するとしている。画像所見の重症度としてStage I：骨破壊を伴わない肋鎖骨の靭帯の石灰化（骨化）と付着部の硬化，Stage II：胸肋鎖関節部，鎖骨，胸骨柄，肋骨，肋軟骨の骨化，Stage III：これらの完全な骨強直，を指標として評価し，12例中5例でStageの進行がみられたほか，Stage IIでは経年的に徐々に画像上の進行がみられたとしている。PAO症例も経過中に脊椎炎を併発し，最終的に強直性脊椎炎に酷似した骨強直を呈したとしており，全例で骨・関節・靭帯の器質的不可逆的变化を残している。Fritzら<sup>108)</sup>の症例はColinaら<sup>182)</sup>の

ii) およびiii) に当たり，炎症によって生じた骨びらんや骨強直が回復することはないことを示している。また，PAOを143例含むSAPHO症候群中国人例のコホート研究<sup>101)</sup>では，治療薬を中止すると再燃するとの記述もあり，薬物療法を中止できない可能性がある。

実臨床において，PAOで最も頻度の高い胸鎖関節炎では，時に疼痛が消失し臨床的寛解をみることがあり，Colinaら<sup>182)</sup>のi) やii) に相当すると推測される。ただし，多くの場合で画像的軽快の有無は未確認である。また，10年以上の経過で，脊椎炎や仙腸関節炎などのBack-axialの病変が出現，進行し，Fritzら<sup>108)</sup>の前向きコホート研究のごとく強直に至る例も稀ではない。本邦の長期進行例では，しばしば菌性病巣や慢性副鼻腔炎，喫煙など，発症や悪化に関わる因子が発見される。

以上より，特に胸鎖関節炎では治癒または臨床寛解がみられることがある。ただし，長期を経て再燃を繰り返す例，脊椎炎へ発展する例が稀ではなく，皮膚症状と異なり骨関節炎では強直などの不可逆的な骨関節破壊をきたすことから，早期より感染病巣の検索と治療，禁煙指導が必要であり，必要に応じて薬物療法による適切な治療介入をすべきである。

## CQ1-7 禁煙は皮疹の改善のために勧めるべきか？

**推奨文：**PPPの喫煙患者に禁煙を行った前向き観察研究は，1件しかないが，禁煙後，数カ月で明らかな症状の軽減がみられている。喫煙とPPPの関連は疫学調査からあきらかであること，ニコチン受容体や芳香族炭化水素受容体（AhR）を介した経路がPPPの発症に関与することから，理論的に，禁煙の有効性は十分に考えられる。また，喫煙を継続した場合には，治療効果が得られにくいことも明らかとなっており，治療効果を高めるためにも，禁煙を勧めるべきである。

**推奨度：**B\*，エビデンスレベル：未記載

**解説：**PPP患者では，喫煙率が高いことが知られており，70～90%である<sup>5) (65) (69) (93)</sup>。コホート研究からは，乾癬における喫煙者の膿疱性病変との関連は，オッズ比10.5であり<sup>183)</sup>，現在喫煙している患者と，喫煙歴がまったくない患者に比べて年齢補正したPPPの発症リスクは74倍である<sup>162)</sup>。PPPの喫煙患者に禁煙を行った前向き観察研究は1件しかない。小規模ではあるが，新生する膿疱の減少と紅斑・鱗屑・範囲を考慮したスコアでは，禁煙後，数カ月で明らかな症状の軽減がみられた<sup>151)</sup>。

ニコチン受容体の  $\alpha 7$  サブユニットの発現が、病変部で強く、特に表皮内汗管や汗腺において高くなっている<sup>160)</sup>。病変部の好中球やマスト細胞のコリンアセチルトランフェラーゼが、高くなっており、喫煙で上昇することも示されている<sup>184)</sup>。表皮内汗管が、PPPの炎症の中心であり、水疱のできる場所で、IL-17や好中球が誘導され、膿疱が形成されることが明らかとなった<sup>6)130)</sup>。

一方、タバコ煙中の多環芳香族炭化水素 (PAHs) は、AhRと結合し、核内に移行することで遺伝子の転写を調節する。AhRは、T細胞であれば、Th17細胞と制御性T細胞に存在する。PPPでは、健常人に比べ末梢血にTh17細胞が多く<sup>153)</sup>、Th17細胞はタバコ煙抽出液により誘導され、CD4陽性T細胞から容易に誘導されることもあきらかとなった<sup>154)</sup>。ニコチン受容体やAhRを介した経路がPPPの発症に関与することが明らかとなり、疫学調査を含め、喫煙とPPPの発症との関連は明らかである。さらに、喫煙を継続した場合には、治療効果が得られにくいことも明らかとなっているため、禁煙を勧めるべきである<sup>59)68)</sup>。

### CQ1-8 禁煙は関節痛の改善のために勧めるべきか？

**推奨文：**骨関節症状に対する治療として禁煙を推奨する。骨関節症状に対する十分なエビデンスはないが、PPP発症と喫煙との関連、喫煙の有害性を考慮し、まず検討される治療法と考えられる。

禁煙に際しては、ニコチン依存等の影響を考慮し、必要に応じて医療的な介入 (禁煙外来) を検討する。

**推奨度：**B\*, エビデンスレベル：未記載

**解説：**禁煙の治療効果を評価するランダム化比較試験は実施されていない。

禁煙の治療効果を示す報告は、皮膚症状と骨関節症状を一括評価した少数症例の症例対照研究<sup>68)</sup>と、骨関節症状の評価はないが皮膚症状を評価した少数症例での前向き研究<sup>151)</sup>のみである。したがって、同症に対する禁煙の有効性はエビデンスが乏しいといえる。ただし、PPP患者は喫煙率が高く<sup>5)65)68)69)93)</sup>、女性では非喫煙者に対して喫煙歴のある群の年齢調整したオッズ比が36.5とする報告<sup>63)</sup>もあり、PPPと喫煙には強い相関が考えられる。また、有害事象については、禁煙よりむしろ喫煙が高いと考えられている<sup>185)</sup>。エビデンスは乏しいが、有害事象が考えにくい治療方法であり、まず検討される治療法と考えられる。ただし、ニコチ

ン依存等の影響から禁煙の実行には困難が予想されるため、医療的な介入 (禁煙外来) を必要とする場合がある<sup>185)</sup>。

### CQ1-9 扁桃誘発試験は有用か？

**推奨文：**扁桃摘出術の有効性を術前に予測するために、扁桃誘発試験では識別困難であり、勧められない。施行する場合は、参考所見として使用に留まる。

**推奨度：**C2, エビデンスレベル：V

**解説：**PPPの治療として扁桃摘出術が有効と考えられている。扁桃摘出術の有効性を術前に評価する方法として、扁桃誘発試験、扁桃打消試験、扁桃局所所見、扁桃炎との関連、臨床検査所見などが用いられてきたが、診断基準の確立には至っていない。

扁桃誘発試験、扁桃打消試験には数種類の手技があげられ、扁桃誘発試験には扁桃マッサージ法、超短波誘発法、ヒアルロニダーゼ法、低周波誘発法があり、扁桃打消試験には陰窩洗浄法、扁桃吸引法、インプレトール試験がある。評価項目として、体温、赤沈、白血球、補体、尿、CRP、ASO、臨床所見 (PPPでは皮疹など)などを試験前後で比較する。

扁桃摘出術における扁桃誘発試験の効果については症例集積研究の報告があるのみで、RCTはない。

扁桃誘発試験は野坂により有効性が提案<sup>186)</sup>されて以降、本邦で行われてきたが、その後の多くの報告で限界と問題点が指摘されてきた。そのため日本扁桃研究会の扁桃病巣感染症診断基準の標準化に関する委員会による多施設調査<sup>66)187)</sup> (病巣感染症1,090例、うちPPP349例)が行われたところ、これまでの報告と同様に扁桃誘発試験は陽性的中率が高いが陰性的中率が極めて低く、診断的中率は低いと報告されている。また、健常人と患者に対して扁桃誘発試験で、体温、白血球数、赤沈、尿所見、ASO、CRPの陽性率の間に差が無かったと報告されている<sup>66)</sup>。なお、扁桃誘発試験の精度向上のために新しい評価項目を検討した報告として、掌蹠のサーモグラフを用いた方法 (22例のPPP患者)が有効であったとの報告されている<sup>188)</sup>が、追従報告はなく一般的に用いられていない。扁桃誘発試験の評価項目に別の項目を用いることでの中率が向上する可能性があるかは不明である。

以上より、扁桃摘出術の有効性を予測するために、現段階での評価項目 (体温、白血球数、赤沈、尿所見、ASO、CRP、皮疹の増悪)を用いた扁桃誘発試験の診断的中率は低く、勧められない。陽性的中率は高いこ

と等から参考所見として使用に留まる。

## CQ1-10 糖尿病や自己免疫性甲状腺疾患をはじめとする併存症のスクリーニングは必要か？

**推奨文：**PPPに甲状腺疾患や糖尿病のスクリーニングを行うことを考慮する。

**推奨度：**C1, エビデンスレベル：V

**解説：**厚生労働省の平成29年患者調査<sup>189)</sup>によると、甲状腺疾患の総患者数(傷病別推計)は38万9千人で、男性が7万3千人で、女性が31万6千人である。甲状腺中毒症(ほとんどがバセドウ病と考えられる)が男性3万5千人、女性9万7千人である。甲状腺炎が男性8千人、女性5万7千人である。また同調査による糖尿病の総患者数(傷病別推計)は328万4千人である。

一方、PPPの患者において、自己免疫性甲状腺炎の合併は欧米の報告では約10<sup>191)</sup>、12<sup>63)</sup>、14<sup>5)</sup>、24%<sup>190)</sup>と比較的多いという報告がある。国内においては194例中7例(3%)に甲状腺の異常があったという報告<sup>91)</sup>、29例中1例(3%)にバセドウ病の合併があったという報告<sup>192)</sup>があるが、大規模な疫学調査報告はなく、現時点では全例に甲状腺のスクリーニングを強くすすめるエビデンスは乏しい。健常人でも約10%に抗サイログロブリン抗体が認められるという報告<sup>193)</sup>もあり、スクリーニングの際は必ず甲状腺ホルモン値の異常の有無を確認する。

また、国内において41例中8例(20%)で耐糖能異常がみられたという報告<sup>194)</sup>や、糖尿病の合併は229例中17例(8%)<sup>69)</sup>、194例中13例(7%)<sup>91)</sup>でみられたという報告がある。欧米でも60例中17例(28%)で糖尿病の合併がみられたという報告<sup>63)</sup>がある。大規模な調査報告はなく、現時点では全例に糖尿病のスクリーニングを強くすすめるエビデンスは乏しいが、上記のような報告もあり、考慮してもよい。

なお、平野ら<sup>73)</sup>はPPP患者6,978例のレセプトデータから合併症の併存率の解析を行っており、高脂血症は1,586例(22.7%)、高血圧は1,241例(17.8%)、糖尿病は895例(12.8%)、甲状腺障害は389例(5.6%)、心疾患は315例(4.5%)、脳血管疾患は292例(4.2%)、円形脱毛症は109例(1.6%)、白斑は43例(0.6%)であったと報告している。その他、高血圧194例中13例(6.7%)<sup>91)</sup>、206例中13例(6.3%)<sup>69)</sup>、136例中25例(18.4%)<sup>74)</sup>、高脂血症206例中4例(1.9%)<sup>69)</sup>、136例中6例(4.4%)<sup>74)</sup>、心疾患60例中18例(30%)<sup>63)</sup>、136例

中2例(1.5%)<sup>74)</sup>、白斑59例中3例(5%)<sup>5)</sup>、円形脱毛症59例中2例(3%)<sup>5)</sup>、194例中1例(0.5%)<sup>91)</sup>なども報告されている。

## 2. 皮疹に対する治療

### 2.1 病巣感染治療

#### CQ2-1-1 菌性病巣感染治療は有用か？

**推奨文：**本邦例において菌性病巣感染は発症契機として最多であり、治癒も含めた高い有効性が報告されているため、皮疹の重症度と歯科治療の侵襲を考慮したうえで行うよう勧められる。

**推奨度：**B\*, エビデンスレベル：V

**解説：**根拠となる報告は単施設コホート研究または臨床研究にとどまるが、PPPの本邦例は病巣感染を契機に発症するpustular bacterid (Andrews) タイプ<sup>60)</sup>が多く、菌性病巣治療により皮膚症状の消失または軽快がみられることが複数の施設より報告されている<sup>55)56)58)195)196)</sup>。発症契機となる菌性病巣には根尖性歯周炎、中等症以上の辺縁性歯周炎、智歯歯周炎があり、複数の施設で菌性病巣の併存率、菌性病巣治療の有効性に関する臨床研究が集積されてきた。PPP患者において菌性病巣は47~96.7%に認められ<sup>48)55)56)65)68)196)</sup>、菌性病巣治療の有効率は64.5~80.0%<sup>55)58)</sup>と非常に高い。施設間での菌性病巣の頻度に違いがあることについて、無症状である菌性病巣の検出方法が影響することが推測される。通常では治療の対象にならない無症状の病巣はオルソパントモグラフィーにて顎骨融解による透過像で検出するが、歯科では治療対象となる病巣は無いと判断されることが少なくないと指摘されている<sup>48)</sup>。オルソパントモグラフィーで検出できない場合、拡大撮影や3次元CTを要する場合もある。

根尖性歯周炎では、歯髄炎が進行して根尖へ至った口腔内細菌が集塊となってバイオフィームを形成している。辺縁性歯周炎でも、歯周病菌により歯肉や歯槽骨の破壊をきたして歯周ポケットを形成し、そこにはバイオフィームを形成する菌塊(プラーク)が存在する<sup>48)196)</sup>。いずれもdysbiosisの状態であり、病巣扁桃と同様に、dysbiosisに対する免疫寛容の破綻と自己炎症の惹起が推測されている。菌性病巣治療には、根管治療、歯根端切除術のほか、支持組織や歯牙の状態によっては抜歯を余儀なくされることもあるが、対症療法では治癒までに7~13年を要すると報告されているのに

対して、病巣治療は1~2年という早期に治癒または略治が得られ、QoL改善のほかに、慢性的な薬物治療の継続を回避できるという利点もある。そのため、皮膚症状の重症度、咀嚼機能の保持、患者負担などを考慮したインフォームドコンセントが重要である。さらに、病巣治療はPAOの発症抑止になることが期待され、歯性病巣の検索と治療を行わなかった場合の患者の長期的不利益は計り知れない。

### CQ2-1-2 扁桃摘出術は有用か？

**推奨文：**保存的治療に反応しない症例に対して、治療選択肢のひとつとして挙げるができる。

**推奨度：**B\*, エビデンスレベル：V

**解説：**PPPに対する皮疹の改善度に対する有効性について、いくつかの疫学的研究がなされている<sup>50)53)54)56)59)68)69)93)141)158)174)197)~203)</sup>。口蓋扁桃摘出(扁桃)を実施した基準が記されているものでは、保存的治療を受けても皮疹が消失しない難治例を対象に行われている。評価方法は、医師による肉眼的観察<sup>50)54)68)69)93)197)~199)</sup>、PPPAST<sup>59)141)174)</sup>、患者自身による自己採点法<sup>53)</sup>、医師に対するアンケート調査<sup>53)</sup>など様々な手法が用いられている。このように、報告によって対象の選択と評価方法は異なるものの、扁桃摘後の皮疹の改善率は、有効以上もしくは50%以上改善が80%前後(60.8~89%)と高率である。扁桃摘群と比較した検討では、扁桃摘群は統計学的有意差をもって改善している<sup>174)197)200)202)</sup>。発症後から扁桃摘までの期間が短い群で有効性が高い傾向にあるが、長期経過例でも効果がある<sup>199)</sup>。皮疹に対する効果は、術後1カ月から有意であり、術後1年で消退に至る例が多い<sup>59)141)</sup>。再燃率は低く、再燃しても扁桃摘前の状態に戻る、またはそれ以上に悪化することは稀である<sup>50)141)</sup>。非喫煙群および禁煙群で、扁桃摘後の改善率が有意に高いことから術前術後の禁煙が推奨される<sup>59)158)</sup>。扁桃炎の既往、扁桃誘発試験陽性者に効果が高いとされるが、扁桃肥大などの肉眼的所見や上気道感染後の皮疹の悪化など病巣疾患を疑う所見は、扁桃摘の有効性と相関しない<sup>59)</sup>。また、扁桃誘発試験は偽陰性が多いため、有効性を予測する因子にはならない<sup>59)</sup>。扁桃摘はPPPに有効であるが、手術侵襲や術後出血などの合併症を考慮したうえで、耳鼻科医との十分な連携のもと、PPP治療の選択肢のひとつとして考えられる。

### CQ2-1-3 扁桃摘出術が有効なことを予測する扁桃の特徴はあるか？

**推奨文：**扁桃摘出術が有効なことを予測する扁桃の特徴はない。

**推奨度：**C2, エビデンスレベル：V

**解説：**扁桃摘出術は全身麻酔になるので患者の負担も大きい。皮疹や関節痛がよくなるかどうかは、扁桃を取ってみないとわからない、という説明が多く皮膚科医や耳鼻科医から説明される。それはその通りであるが、前もってある程度予測することができれば、患者さんにとって大変役に立つ。しかし実際は、扁桃に特徴的な局所所見についてのエビデンスはないようである<sup>174)</sup>。

## 2.2 外用薬

### CQ2-2-1 ステロイド外用薬は有用か？

**推奨文：**PPPに対するステロイド外用療法は、その高い抗炎症効果から有効と考えられる。RCTは2件と十分なエビデンスとはいえないまでも、対症療法として推奨される。

**推奨度：**B, エビデンスレベル：I~V

**解説：**PPPに対するステロイド外用薬の効果については、密封包帯法(ODT)と単純塗布とのRCT<sup>204)</sup>においてODTの優位性を示す報告と、ステロイド単独と活性化ビタミンD<sub>3</sub>外用薬との併用療法とのRCTで有効性を示す報告<sup>79)</sup>がある。RCTが2件で十分な根拠があるとはいえないが、複数の症例集積研究<sup>205)~209)</sup>で60%以上の有効性が示されており、治療の第一選択として広く行われている<sup>210)211)</sup>。ステロイドは炎症に関与するNFκBの抑制因子であるIκB-aの発現を増強することや、NF-κBの転写因子であるAP-1と直接結合して活性を抑制することから高い抗炎症作用を有することが示されている<sup>212)</sup>。さらには、炎症性サイトカインの産生抑制<sup>213)</sup>や、表皮細胞増殖抑制作用を持つことも示されており<sup>214)</sup>、PPPにおける角化異常の是正、膿疱形成の抑制に寄与すると考えられる。掌蹠は角質が厚くステロイド外用薬の浸透が困難であることから、一般にvery strong以上のステロイド外用薬の使用が必要となる。局所使用のため全身的な副作用は軽微と考えられるが<sup>205)215)</sup>、皮膚の萎縮、菲薄化など局所の副作用に注意が必要である。ODTについては局所の副作用や感染に対する注意を要するが、初期や増悪時に抗

炎症効果を期待して短期間あるいは間歇的に行うことは有用である。また、低いランクのステロイド外用薬でも効果を得やすいことや、ステロイド使用量を減量できる利点がある<sup>216)</sup>。

### CQ2-2-2 活性型ビタミンD<sub>3</sub>外用薬は有用か？

**推奨文：**活性型ビタミンD<sub>3</sub>外用薬はステロイド外用薬との併用療法、または軽快例における単独外用療法として行うよう勧められる。

**推奨度：**B, エビデンスレベル：II~V

**解説：**PPPに対する外用活性型ビタミンD<sub>3</sub>の有効性については複数のRCT<sup>79)</sup><sup>217)</sup>および症例研究<sup>218)</sup>~<sup>220)</sup>により有用性が示されている。活性型ビタミンD<sub>3</sub>外用薬の作用機序として、好中球の遊走を誘導するIL-6やIL-8などの産生を抑制することにより膿疱形成を抑制すると考えられており<sup>221)</sup>、マキサカルシトールは特に膿疱・小水疱に対する効果が高いことが確認されている<sup>217)</sup>。また、PPPの血清中や病変部ではIL-17が高発現していることから病態との関連が示唆されており<sup>75)</sup>、IL-17の産生抑制を介した活性型ビタミンD<sub>3</sub>外用薬の作用機序も推察される<sup>222)</sup>。外用ステロイド外用薬と活性型ビタミンD<sub>3</sub>外用薬の併用療法は、ステロイド外用薬単独療法と比べ膿疱・小水疱に対する改善率が有意に高く、角化・鱗屑を早期に改善する傾向が示された<sup>79)</sup>。スーパー抗原存在下でステロイドの抗炎症作用が低下することが知られているが<sup>223)</sup>、活性型ビタミンD<sub>3</sub>外用薬はその効果を補完することが示されている<sup>224)</sup>。初期療法としてステロイド外用薬との併用療法を行い、軽快時に活性型ビタミンD<sub>3</sub>外用薬単独療法への切り替えを行うことは有益と考えられる<sup>219)</sup>。

活性型ビタミンD<sub>3</sub>外用薬の副作用として、局所の刺激症状と腎機能低下例における高カルシウム血症に注意を要する。

活性型ビタミンD<sub>3</sub>外用薬でPPPに対して保険適用を有するのはマキサカルシトールと低用量タカルシトールのみである。

## 2.3 紫外線療法

### CQ2-3-1 PUVAは有用か？

**推奨文：**PPPに対してPUVAを行うことを考慮しても良いが、十分な根拠がない。またRe-PUVAについては、システマティックレビューがあるが、レチノイドの内服量については本邦と海外で使用可能なレチ

ノイドの種類が異なっており、十分な検討が必要である。またPUVAにおいては、一定の治療回数、照射量が定められていない。

**推奨度：**C1, エビデンスレベル：I~V

**解説：**長期のPUVA療法の副作用は、乾癬についてはUVA総照射量、総治療回数に依存すると報告されているが、PPPにおいては報告がなく、照射量、回数については検討が必要である。PPPに対するPUVA療法の報告は、ナローバンドUVB、エキシマライトといった他の光線療法が行われる前の報告がほとんどであり、比較試験が行われていないことから、今後より副作用が少なく治療効果の高い方法についての検討が必要である。

PUVAは1970年代に始められ、約30年を経て紫外線療法として確立された治療法で、大きくは内服(全身)、外用(局所)、PUVAバスの3種類の方法で行われる。さらにレチノイドとPUVA療法の併用であるいわゆるRe-PUVA療法の有効性に関しても報告がある<sup>227)</sup><sup>230)</sup><sup>232)</sup>。PPPのPUVAに関するシステマティックレビュー<sup>225)</sup>では、プラセボとPUVAの比較、PUVAとレチノイドの比較が行われている。全身レチノイド(改善率44%, 95% CI: 28~59%)、内服PUVA(改善率44%, 95% CI: 26~62%)単独での効果は支持されているも、PUVAとレチノイドの併用の方が単独治療よりも優れているとしている。内服PUVAについては、Murrayら<sup>226)</sup>は、22人に対し片側のみUVAを週4回、初回0.5 J/cm<sup>2</sup>から最大2 J/cm<sup>2</sup>、計30回照射し、照射部は12例がクリア、改善5例、やや改善5例、変化なしと悪化はなかった。非照射部は改善13例、変化なし6例、増悪が32例であり、照射、非照射部に有意差が認められた(p<0.001)。また外用PUVAも同様に行われ、7例が完治、改善2例、やや改善6例、変化なし、悪化例はなかったが、副作用として、熱傷については内服PUVAでは1例、外用PUVAでは4例認められた。

外用PUVAについては、1976年Mizunoら<sup>228)</sup>が、4人のPPP患者に外用PUVAを施行し、有効性を示した報告が最初であり、その後Lytonら<sup>229)</sup>が27人の患者の44部位で、topical PUVAとプラセボとを比較するも68%と66%で差は認められなかった。またLassusら<sup>231)</sup>が、PUVAの方法として内服、外用、トリオキソラレンバスを12週行い、内服PUVAは改善率0%に対し、外用PUVAは8%であったと報告している。Re-PUVAについては、Lawrenceら<sup>232)</sup>は、17人のPPP患

者をPUVA-エトレチネート (1 mg/kg) またはPUVA-プラセボに無作為割り付けし、PUVAは、週3回、最大18週間、毎日プラセボまたはエトレチネート単独群に2週間治療を行った。PUVA-エトレチネート群の10人の患者は全て消失したが、PUVA-プラセボ群では4人は改善を認めなかった ( $p=0.03$ )。PUVA-エトレチネート治療患者は、PUVA-プラセボ群 ( $23.2 \pm 4.2$  回,  $59.2 \pm 11.5$  日,  $p \leq 0.05$ ) より有意に少ないPUVA治療回数 ( $13.1 \pm 2.9$ ; 平均  $\pm$  se), 治療期間 ( $30.3 \pm 7.1$  日) であり、消失までの累積UV-A量は、PUVA-プラセボ群 ( $113.1 \pm 33.4$  J/cm<sup>2</sup>) よりもPUVA-エトレチネート群 ( $53.9 \pm 18.5$  J/cm<sup>2</sup>) の方が少なかったが有意ではなかった。Rosenら<sup>227)</sup>は、30人のPPP患者を無作為にプラセボ ( $n=14$ ) またはエトレチネート ( $n=23$ ) 治療に割り付け、2週間片側の手または足でPUVAを、他方の手または足を未治療対照として用いた。18人の手足のうち14人が併用療法で消失し、エトレチネート治療を受けた18人のうち3人、PUVA治療を受けた12人のうち3人であった。Matsunamiら<sup>230)</sup>は、20人のPPP患者を10人ずつエトレチネート内服ありとなしに分け、エトレチネート内服なし群の右手足はlocal PUVA、左手足はコントロール、エトレチネート内服群は左手足をRe-PUVA、右手足はコントロールとした。Local PUVAは週1回、0.3% 8-MOPを2時間ODTし、UVAを1.0 J/cm<sup>2</sup>から開始し、1.0 J/cm<sup>2</sup>ずつ最大9.0 J/cm<sup>2</sup>まで照射した。エトレチネート内服は1.0 mg/kgを4週毎日内服後は、0.5 mg/kg内服とした。12週で完全消失したのはRe-PUVAの10カ所で、エトレチネート内服のみは10カ所中2カ所、PUVAは1カ所、コントロール群は消失しなかった。これらのことからRe-PUVAが最も効果があると報告している。PUVAバスについては、本邦ではLocal PUVA-bath療法については2例の症例報告<sup>233)234)</sup>がある。

長波紫外線療法として1日150点の保険算定が可能な治療である。

### CQ2-3-2 NB-UVBは有用か?

**推奨文:** PPPに対してNB-UVBを行うことを考慮しても良いが、十分な根拠がない。

**推奨度:** C1, エビデンスレベル: II~V

**解説:** PPPのナローバンドUVB (NB-UVB) による治療例が報告されているが、RCTにおいては、有意にUVA1治療が改善を認めた。

ナローバンドUVB療法 (NB-UVB) はそのほとん

どが311~313 nm付近に分布する狭い波長幅の紫外線である。2008年4月より308 nm以上313 nm以下に限定した中波長紫外線療法で、1日340点の算定 (2021年2月現在) を行うことがPPPでも可能となっている。しかしナローバンドUVB療法の報告は、本邦からは、エキシマが発売される前の2003年に4例の報告のまとめ<sup>235)</sup>と1例の症例報告<sup>236)</sup>、UVA1との比較試験が報告されている<sup>237)</sup>。2021年3月、UVA1照射機器が本邦でも保険収載された。64名のPPP患者に対し、UVA1照射群とナローバンドUVB照射群に分け、それぞれ週3回、30回の照射を行った。評価についてはPPPASIで行い、pre-PPPASIに差はなかった。UVA1群では照射前が7.538  $\pm$  2.906が30回照射時1.556  $\pm$  1.265、ナローバンドUVB群では6.919  $\pm$  1.893が30回照射時2.569  $\pm$  1.796と各照射群とも治療前後では有意に改善を認めた ( $p < 0.05$ )。またPPPASI改善率を各群比較すると、有意にUVA1治療群が改善していることがわかった ( $p < 0.05$ )。

NB-UVB療法は、中波長紫外線療法として1日340点の保険算定が可能な治療である。

### CQ2-3-3 エキシマライトは有用か?

**推奨文:** エキシマライト照射は治療選択肢の1つとしてよい。

**推奨度:** C1, エビデンスレベル: III~V

**解説:** PPPに対してエキシマライト照射を行うよう勧められるが、試験ごとに使用された照射機器や照射プロトコルが異なるため、各試験を統合して評価することが困難である。また、被験者は100名以下と小規模で厳密なRCTはなされてない。しかし治療効果とともに、エキシマライト治療前後における末梢血でのTregの有意な増加が認められており、免疫学的な作用も働いていることが考えられる。

エキシマライト・レーザーは308 nmを作用波長とする光線療法機器であり、NB-UVBと同様、308 nm以上313 nm以下に限定した中波長紫外線療法として、1日340点の保険算定が可能な治療である。

F.Aubinら<sup>238)</sup>は、17人のPPP患者に対し、毎週エキシマライトを照射し5~10週間の照射期間で平均5.3回、11.8MED (平均318.2  $\pm$  28.4 mJ/cm<sup>2</sup>) 照射にて79%の改善率を認めた。また高原ら<sup>239)</sup>は8人のPPP患者に対し、週1回、計16回照射を行いPPPASIにて評価を行ったところ、照射前は10.8であったが、8週後6.5 ( $p < 0.05$ )、12週後4.6 ( $p < 0.01$ )、16週後4.2

( $p < 0.01$ ) と 8, 12, 16 週で有意に改善が認められた。さらに PPP の皮膚局所や末梢血の Th17 の割合が有意に増加し、制御性 T 細胞 (Treg) が減少していることが、病態に関与しているとしている。Fumimori ら<sup>240)</sup> は、34 人の PPP 患者に対し、週 2 回エキシマライト照射を行い、PPPASI の改善率をスコア化し (初回 PPPASI の 25% 未満 : 1, 25.1~50% : 2, 50.1~75% : 3, 75.1% 以上 : 4)、照射前 PPSASI は  $8.49 \pm 5.82$ 、照射後  $4.24 \pm 2.85$  で、改善率 50% 以下であるスコア 1, 2 の割合は 44.1% であった。

古橋ら<sup>241)</sup> は、PPP 患者の末梢血における Th17 の割合が高く、Treg の割合が低いという報告とともに、エキシマライト治療前後で患者末梢血単核球をフローサイトメトリーにて解析を行うと、Th17 では変化を認めなかったのに対し、Treg では有意に増加を認めたと報告している。また同時に PPP の評価を PPPASI にて、PPP 患者 20 人で行ったところ、光線治療前では平均  $19.5 \pm 8.1$  だったスコアが平均照射回数  $26.9 \pm 5.9$  回、総照射量  $2.1 \pm 0.9 \text{ J/cm}^2$ 、光線照射後  $10.8 \pm 9.8$  であった。

## 2.4 内服

### CQ2-4-1 レチノイドは有用か？

**推奨文：**PPP に対するレチノイドの有用性はコントロールをおいた二重盲検法で確認されている。この試験では短期投与の際の副作用として粘膜症状が報告されている。長期の副作用については、用量と治療期間に関連するとされ、小児では成長障害 (骨端の早期閉鎖)、過骨症、靭帯への異所性石灰化、肝障害、視力障害が挙げられる。十分に説明しインフォームド・コンセントに配慮し治療を行わなければならない。

**推奨度：**C1, エビデンスレベル : II~V

**解説：**Foged らは、PPP 患者 50 人の皮膚症状に対して RCT を行い、エトレチナート  $1 \text{ mg/kg}$  を連日内服する群とプラセボ群に分け 8 週間観察した。エトレチナート群の 20 例中 18 例で良好から中等度の効果が得られたのに対し、プラセボ群では 21 例中 6 例であった。( $p < 0.001$ ) エトレチナートは、プラセボと比較し個々の症状と膿疱のいずれにも明らかに有効であった。エトレチナート群ではすべての患者において軽度の粘膜への副作用を生じた。3 例が治療とは無関係に、プラセボ群 4 例は効果不十分、エトレチナート群では 2 例が副作用のため、4 週間後に治験を中断している。

エトレチナートは他の全身治療と同等の効果があったとしている<sup>242)</sup>。

また Lassus らは PPP 患者 60 例 (男性 18 例, 女性 42 例) を、エトレチナートと、同じくビタミン A 誘導体であるアシトレチンに割り付け二重盲検で比較している。最初の 4 週は過去の乾癬の試験での使用量に準じてアシトレチン、エトレチナートをともに  $30 \text{ mg/日}$  内服し、次の 8 週で個々の臨床的改善と耐性に応じて内服量を調整し、1 日 1 回食後に内服した。12 週間の治療期間終了時点で、膿疱の平均個数 ( $\pm \text{SEM}$ ) は、アシトレチン群は  $57.8 (\pm 8.6)$  から  $3.9 (\pm 1.6)$  まで、そして、エトレチナート群は  $57.1 (\pm 14.1)$  から  $5.7 (\pm 2.7)$  まで減少した。紅斑、浸潤、鱗屑と関係する面積は、両群で同程度改善がみられた。ビタミン A 過剰症による有害反応として、口唇炎、口内、皮膚、鼻腔内、目の乾燥、結膜炎、落屑、脱毛、掻痒、爪の脆弱性などがみられたが、両群で頻度、重症度ともにほぼ同程度であった。連日内服する  $10 \text{ mg}$  のカプセルの平均個数は、2 つの群で相当であり、アシトレチン群は 2.82 個 (range : 1.23~4.67) とエトレチナート群は 2.77 個 (range : 1.60~4.82) であった。アシトレチンとエトレチナートが PPP 患者の治療で有効性と安全性に関して有意な差はないと結論づけている<sup>243)</sup>。ただし、本邦でエトレチナートは保険適用があるが、アシトレチンは本邦では使用できない。用量について統一された見解はないが、これまでの症例報告では維持量  $10 \sim 20 \text{ mg/日}$  程度でコントロール可能であったと報告されている<sup>244)~247)</sup>。

これまでエトレチナートの副作用については、乾癬での使用についての検討が多く、用量と治療期間に関連すると報告されている。レチノイドの副作用で頻度の高いものとしては、落屑、口唇炎、口内乾燥、肝障害、高脂血症、皮膚の痒み、骨異常 (過骨症、骨端の早期閉鎖)、靭帯への異所性石灰化、腎機能障害、視力障害などが挙げられ、注意を要する<sup>248)</sup>。過骨症や異所性石灰化の発症と治療期間とは関連がないという報告もあるが<sup>249)</sup>、1 つの目安として総用量が  $30 \text{ g}$  という考えもある<sup>250)</sup>。使用する際は十分に説明しインフォームド・コンセントに配慮し治療を行わなければならない。

### CQ2-4-2 副腎皮質ステロイド内服は有用か？

**推奨文：**皮疹のみの場合、有効性、安全性に問題があり、行わないよう勧められる。

**推奨度**：D, エビデンスレベル：IV

**解説**：内服副腎皮質ステロイドの有効性は一時的であり、減量、中止により高率に症状が再燃するため、長期の内服を余儀なくされることになる。全身性の副作用が問題となること、急な中止によりかえって膿疱の拡大をみる例があることが経験の蓄積により広く知られている。そのため、教科書に指導的記述があり<sup>178)251)</sup>、二重盲検プラセボ対照試験などは行われてこなかった。安全性が有効性を上まわらないことから、避けるべきである。

### CQ2-4-3 シクロスポリンは有用か？

**推奨文**：PPPの治療でシクロスポリン (CyA) を治療薬の1つとして推奨する。ただし、血圧の上昇、腎障害などの種々の副作用に留意する必要がある。また、PPPは乾癬と同様に慢性疾患であるため、CyAは長期使用となる可能性がある。しかし、CyAの投与期間は副作用予防の観点から乾癬の使用指針に準じ1~2年までに留めるべきである<sup>252)253)</sup>。

**推奨度**：B, エビデンスレベル：II

**解説**：PPPに対するCyAの有効性は2つのRCT (二重盲検) で示されている。Reitamoら<sup>254)</sup>は、40例のPPP患者に対してCyA 2.5 mg/kg (分2) とプラセボ群で4週間投与したところ、CyA群で89%、プラセボ群で21%に有効性を認め、CyA群で有意に高かったとしている。また、同試験ではプラセボ群の15例に対し非盲検で1.25 mg/kg (分2) で投与継続したところ、60%の症例で有効性を認めたと報告している。Erkkoら<sup>255)</sup>は58例に対してCyA群 (1.0 mg/kg分2) とプラセボ群で4週間投与したところ、48%の症例で有効性を認め、CyA群で有意に高かったとしている。更に応症例 (CyA群とプラセボ群) に対して1.0 mg/kg ずつ用量を増量しPPPに有効性を認める至適用量を検討したところ、CyAの至適投与量は1.2~1.7 mg/kg/日であったと報告している。なお、これらの2試験で使用されたシクロスポリン製剤はネオーラル<sup>®</sup>ではなくサンディミュン<sup>®</sup>である。

PPPに対するCyAの有効性を示す報告は少ないものの、RCTの検討で有効性を認めている。また、PPPでは、乾癬で使用される用量と比較して低用量で有効性を認めている。従って、PPPにCyAを使用する場合は1.0 mg/kg/日程度から開始し漸増する方法が妥当と考える。

なお、CyAはPPPに対しての保険適用はない。

### CQ2-4-4 ホスホジエステラーゼ4 (PDE4) 阻害薬は有用か？

**推奨文**：PPPに対して現時点では保険適用がないが、治療に難渋する症例には使用することを考慮しても良い。

**推奨度**：C1, エビデンスレベル：III~V

**解説**：PDE4阻害薬阻害薬 (アプレミラスト) は、炎症細胞のPDE4を阻害することにより細胞内cAMPレベルを上昇させ、炎症性サイトカインの産生抑制、抗炎症性サイトカインの産生亢進を誘導する低分子阻害薬で、尋常性乾癬、乾癬性関節炎およびパーचेット病による口腔内潰瘍の治療に使用されている。PPP患者では、血清および皮疹においてIL-23, IL-17, TNFなどの炎症性サイトカインの産生亢進が認められ<sup>75)</sup>、PDE4阻害薬の有効性が期待されることから、国内で無作為化二重盲検プラセボ対照第2相試験 (CC10004-PPP-001試験) が実施され、プラセボ群と比較して、主要評価項目である投与16週後のPPPASI 50の有意な改善がみられ (P=0.0003)<sup>256)</sup>、安全性上も新たな有害事象を認めなかったことから、第3相試験が行われている。加えて、case series<sup>257)258)</sup>、case report<sup>259)~262)</sup>の報告があり、PPPASI, QoLの有意な改善がみられているほか、1例でPAOにも有効であったと報告されている<sup>260)</sup>。

### CQ2-4-5 MTXは有用か？

**推奨文**：PPPに対して本邦では保険適用がない。治療に難渋する症例には使用することを考慮しても良いが、十分な根拠がない。

**推奨度**：C1, エビデンスレベル：V~VI

**解説**：メトトレキサート (MTX) は古くから関節リウマチ、尋常性乾癬<sup>263)</sup>やPPP<sup>264)</sup>に使用されている。MTXは、葉酸代謝拮抗薬であり、骨髄抑制、肝機能障害、脱毛、間質性肺炎などの副作用が知られている。関節リウマチ治療におけるMTX診療ガイドラインにあるように、本剤使用前に肝機能とB型肝炎ウイルスのスクリーニング検査 (HBs抗原, HBs抗体, HBc抗体) とC型肝炎ウイルス検査を行い肝機能障害の危険因子を把握する必要がある<sup>265)</sup>。本剤使用中の男性と女性は内服終了してから3カ月間は避妊が必要である。また、血液透析患者は使用できない。以上のことを踏まえ、患者にインフォームドコンセントを取得した上で使用する。

投与方法は、週1から2回の投与で、初期量は2.5 mg～5.0 mg/weekであり、症状に応じて週3回投与7.5 mg～16 mg/weekに漸増する。定期的な貧血、肝機能や間質性肺炎などのスクリーニング検査が必要である。乾癬におけるMTX投与診療指針は各国で肝機能障害発現時の対応方法が異なる。米国は、肝障害低リスク群で、累積内服量が3.5～4.0 gであれば肝生検を考慮する<sup>266)</sup>が、本邦の関節リウマチ治療におけるガイドラインでは、肝炎ウイルス非感染者はAST/ALTが基準値上限の3倍以上に増加した場合は、薬剤を減量ないしは中止し、消化器内科専門医へコンサルトする<sup>265)</sup>となっており、PPPにおいても同様の対応が必要である。

MTXは以前から尋常性乾癬<sup>263)</sup>や、PPP<sup>264)</sup>にも使用されている。本邦で2019年3月に既存治療で効果不十分な尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬と乾癬性紅皮症に承認されたが、PPPには保険適用がない。また、世界的にも治療効果を評価するためのRCTは行われていない。1例の症例報告や7例と限られた症例数を対象にした症例集積研究の結果からは、2.5 mg/weekと少量でも改善し得えた症例<sup>267)</sup>や、MTX内服治療を行った約6割の患者で皮疹が改善したと<sup>268)</sup>報告される一方で、13例中例の1例に改善を認めたとのみ、改善に乏しかったという報告<sup>264)</sup>もあり、評価は一定していない。しかし、海外での投与量は通常15～25 mg/weekと多く、肝機能障害や間質性肺炎などのリスクが上昇すると考えられる。フランスの治療指針では皮疹に対して3rd line therapyとなっている<sup>269)</sup>。

以上のようにMTXの有益性については、今後エビデンスレベルの高い臨床試験で検証されるべきであるが、多くの国でfirst line therapyとされており<sup>270)</sup>、日常診療において、治療に難渋する症例に投与を考慮してもよいと考える。ただし本邦では保険適用がない。

## CQ2-4-6 ビオチンは有用か？

**推奨文：**病巣感染など他の発症契機に関わる要因の検索と治療を行ったうえで、補助的療法として高用量療法が有効なことがある。

**推奨度：**C1, エビデンスレベル：IV～V

**解説：**ビオチンの効果は古くから東北大学のグループにより研究されてきた。同グループは、血清ビオチン濃度を測定し、健常人(580±150 ng/dL, n=30)に比べてPPP患者(215±108 ng/dL, n=19)で低下していたことから、PPP患者30例にビオチン9 mg/日

を経口投与し、効果不十分例に対して2～3回/週のビオチン2 mg筋注を追加したところ、2カ月から1年10カ月で皮疹の治癒または略治4例、著効7例、有効6例と56.7%に効果がみられたとしている<sup>271)</sup>。ただ、乾癬患者(219±132 ng/dL, n=25)でも同様にビオチンの低下がみられたとしており、疾患特異的な現象とは言えない。また、その後他のグループが、血清ビオチンはPPP患者(0.219±0.050 ng/mL, n=19)と対照群(0.205±0.042 ng/mL, n=47)で差がなく、血清ビオチナーゼ活性も両群で差がなかったと報告した<sup>272)</sup>。同グループはPPP患者27例でステロイド外用薬を継続しながらビオチン10 mg/日を内服し、1カ月後と6カ月後の血清ビオチン値はいずれも約100倍に上昇し、皮疹に対する効果は著効0例、有効16例と59.3%に効果がみられたが、多くの例で速やかな効果は示さなかったとしている<sup>272)</sup>。それ以降研究は進まず、多数例の解析もなかったが、最近、PPP30例に対しビオチン4～6 mg/日経口投与し、皮疹に対する有効性をPPPASI改善率を用いて3カ月、6カ月で評価したところ、PPPASI70%以上の改善が24例(80%)でみられたと報告された<sup>273)</sup>。この検討では外用剤、PUVA、抗菌薬の併用例、鬍鬚治療や扁桃摘出例も含まれており、また、有効であった24例中20例は喫煙者で、そのうち14例が禁煙達成しており、治療効果はビオチン単独のものではないとしている<sup>273)</sup>。症例報告でも、ビオチン単独治療では無効で、他の治療を併用している例が多い。このことは、PPPの治療に重要な、病巣感染や喫煙などの発症契機に対する治療なしには十分な有効性が得られないことを示している。

安全性について、ビオチンは水溶性ビタミン剤であり、成人において過剰摂取による副作用は報告がないが、妊娠16日マウスでは過剰摂取による催奇形性が報告されている一方で<sup>274)</sup>、8週齢の妊娠ラットでは異常がみられなかったとの報告もあり、厚生労働省食品安全委員会(2014)<sup>275)</sup>は自然発生頻度などを勘案するとビオチンの催奇形性を示唆するデータとは捉えていない。ただ、ラットにおいて着床前後で大量ビオチン投与を行った実験で、胎児および胎盤の成長阻害および胚吸収が認められたという報告もあり、安全性に関する情報が十分でない現状では、妊婦や妊娠を積極的に希望する患者に対して、ビオチンの高用量投与は勧められない。

ビオチンは食品中にも広く存在するimidazol誘導体で、ヒトでは腸内細菌からも産生されるビタミンB群

に属する水溶性ビタミン（ビタミンH）であり、ピルビン酸カルボキシラーゼ、アセチル CoA カルボキシラーゼなどの補酵素としてカルボキシル化反応を触媒し、多価不飽和脂肪酸の合成、プロスタグランディン、ロイコトリエンの産生、グルコース応答性インスリン分泌の増強作用によるグルコースの利用<sup>276)</sup>などの代謝経路へ直接作用が推測されている。間接的な作用は未だ不明な部分が多いが、近年、ビオチン欠乏下で培養したマウス由来のマクロファージではLPS刺激によるTNF- $\alpha$ 産生が亢進していること<sup>277)</sup>、ビオチン欠乏下で培養したヒト末梢血由来の樹状細胞では、LPS刺激に対してTNF- $\alpha$ 、IL-1 $\alpha$ 、IL-23、IL-12/23 p40産生が亢進しており、ビオチン添加によりそれが抑制されること<sup>278)</sup>、小腸粘膜構造の維持にも必要であること<sup>279)</sup>などが報告されている。さらに、健康人末梢血CD4<sup>+</sup>T細胞をビオチン欠乏下にて抗CD3/CD28抗体で刺激すると、Th1、Th17への分化促進とTregの減少がみられること、ビオチン欠乏食で16週間飼育されたマウスにおいて腸粘膜への好中球やCD4<sup>+</sup>T細胞の浸潤増加、鼠径リンパ節のCD4<sup>+</sup>T細胞におけるmammalian target of rapamycin (mTOR)の活性化を介したIFN $\gamma$ 、TNF、IL-17産生促進とTregの減少が報告され<sup>280)</sup>、ビオチン欠乏状態が炎症性サイトカインの産生促進とTregへの分化抑制をもたらすことが示されている。しかし、PPP患者でビオチンが低下しているのかについても施設間で結果の一致をみておらず、ビオチン欠乏の皮膚症状はPPPとは異なるなど、ビオチンがPPPの皮疹改善にどのように関わっているのかについてはほとんど研究されていないため、推測の域を出ないのが現状である。ビオチンは皮膚炎に対し、2 mg/日で保険適用があるが、有効とするこれまでの報告は、それを超える4.5~9 mg/日の高用量療法を行っている。

#### CQ2-4-7 漢方薬は有用か？

**推奨文：**他の治療が無効、あるいは他の治療が実施できない状況では、掌蹠膿疱症に対して十味敗毒湯、黄連解毒湯、温清飲の投与を選択肢の一つとして推奨する。桂枝茯苓丸の投与は行ってもよいが推奨はしない。

**推奨度：**C1（十味敗毒湯、黄連解毒湯、温清飲）

：C2（桂枝茯苓丸）エビデンスレベル：IV~V

**解説：**PPPに対しては、十味敗毒湯、黄連解毒湯、温清飲、桂枝茯苓丸など種々の処方を使用されてきた。

PPPに対する漢方療法の有効性を検討した臨床検討の多くは、前後比較研究や症例集積研究であり、RCTは行われていない。PPPの紅斑に対しては清熱剤として黄連解毒湯、角化性局面に対しては清熱滋潤作用を有する温清飲や駆瘀血剤として桂枝茯苓丸、膿疱に対しては十味敗毒湯を使用した報告が多い<sup>281)</sup>。

十味敗毒湯では4~8週間の投与により10名中7名で膿疱と過角化の改善が得られ、PPP ASIスコアが $8.34 \pm 9.00$ から $5.46 \pm 7.02$ と有意に低下（ $p=0.01$ ）したと報告されている<sup>282)</sup>。また、38名の患者に対し十味敗毒湯12週間の投与により皮膚病変に関してやや有効以上が50%、自覚症状に関して有効以上74%であったとの報告がある<sup>283)</sup>。黄連解毒湯では4~8週間の投与により有効以上69%であり、赤ら顔の患者に多かったと報告されている<sup>284)</sup>。また、24名に黄連解毒湯とミノサイクリンを併用し、その後黄連解毒湯単独療法に変更して22名に有効以上の効果が報告されている<sup>285)</sup>。温清飲については97例を対象に4週間で有効率59.8%、8週間で有効率69.8%と投与期間の延長により有効率が上昇するとの報告がある<sup>286)</sup>。桂枝茯苓丸では、温清飲や十味敗毒湯など他漢方薬との併用での使用経験の報告<sup>287)~289)</sup>のみである。ただし、副作用が少ない点が考慮され、他の治療に抵抗性、あるいは他の治療が実施できない状況では、上記の漢方エキス剤も選択肢の一つとなりうる。なお、PPPに対して保険適用を有しているものはなく、十味敗毒湯は化膿性皮膚疾患に対して適応をもつ。

以上より、他の治療が無効、あるいは他の治療が実施できない状況では、PPPに対して十味敗毒湯、黄連解毒湯、温清飲の投与を選択肢の一つとして推奨する。桂枝茯苓丸の投与は行ってもよいが推奨はしない。

#### CQ2-4-8 その他の内服は有用か？：抗菌薬（ミノマイシンやマクロライド）、コルヒチン、ジアフェニルスルフォン（DDS）

**推奨文：**抗菌薬は有効なことがあるが中止による再発が問題となる。コルヒチンは他の治療が無効、または施行できない場合に検討する。DDSは十分な根拠がないので薦められない。

**推奨度：**C1（抗菌薬）、C1（コルヒチン）、C2（DDS）、エビデンスレベル：IV~V

**解説：**抗菌薬：症例集積報告にてセフカベンピボキシルの有効性が示されている<sup>111)</sup>。また、テトラサイクリンが無効であったPPPにヨウ化カリウムを追加し

たところ、13例中5例で著効、4例で有効であり、ヨウ化カリウムとの併用が有用であったとする報告がある<sup>290)</sup>。SAPHO症候群ではマクロライド系抗菌薬が有効であったとの症例集積報告がある<sup>110)291)292)</sup>。病巣への抗菌作用のほか、抗炎症作用が推測されることから投与を検討してよいが、効果は一時的なことが多く、根本的な病巣治療を優先するべきである。

コルヒチン：以前よりPPPに対してのコルヒチンの効果は報告されているが<sup>210)293)~295)</sup>、RCTは行われておらず、十分なエビデンスはない。他の治療が無効または施行できない場合に考慮する。

DDS：症例報告レベルでも報告はなく、薦められない。

なお、いずれの薬剤もPPPに対する保険適用はない。

## 2.5 生物学的製剤

### CQ2-5-1 IL-23p19 & p40 阻害薬は有用か？

**推奨文：**既存治療で効果不十分なPPPに対してグセルクマブを投与することを勧める。PPPに対してウステクシマブを投与することを考慮してもよいが、有効性は確立されていない。

**推奨度：**B（グセルクマブ）、C1（ウステクシマブ）、エビデンスレベル：II～V

**解説：**IL-23のp19サブユニットに対するヒト型モノクローナル抗体製剤であるグセルクマブは2018年5月より既存治療で効果不十分な尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症への保険適用となった。また日本人PPP患者を対象とした国内第III相試験の結果<sup>81)</sup>に基づき、2018年11月より既存治療で効果不十分なPPPへ追加承認された。承認された用法・用量では1回100mgを初回、4週後、以降8週間隔で皮下投与する。Teruiらによる日本人PPP患者へのグセルクマブの国内第II相RCT<sup>80)</sup>および国内第III相臨床試験<sup>81)</sup>の概要を示す。無作為化された49例（薬剤投与群25例、プラセボ群24例）に対し、プラセボあるいはグセルクマブ200mgを0、4週に皮下投与し、24週後までPPSI（palmoplantar pustulosis severity index）合計スコアでの評価を行い、実薬投与群ではプラセボ群に比べてPPSIスコアのベースラインからの変化量で統計学的有意差を認めた。

日本人PPP患者を対象とした国内第III相試験では、無作為化された159例（100mg群54例、200mg群

52例、プラセボ群53例）に対し、実薬群では0、4週、以降8週間隔で投与、プラセボ群では16週に再無作為化し、100mgもしくは200mgの投与を行い52週までのPPPASIスコアの変化を評価し、16週時のPPPASI合計スコアのベースラインからの変化量でプラセボ群に比べ統計学的有意差が認められた。また、100mg投与群でのPPPASI50達成率は16週で57.4%、52週で83.3%、200mg投与群では、16週で36.5%、52週で84.6%であった。PPPASI50達成率は52週では80%を超えているが、16週時点では、50%にとどまり、効果発現まで時間を要する点に留意すべきである。100mg投与群、200mg投与群ともに、投与終了6カ月後の84週においても有効性が維持されていた<sup>296)</sup>。

ウステクシマブはIL-12とIL-23の共通サブユニットp40に対する遺伝子組み換えヒトIgG1モノクローナル抗体で、PPPに対するウステクシマブの効果については、RCTが1報告<sup>297)</sup>あり（PPP13例）、ウステクシマブ45mg投与群（n=5）とプラセボ群（n=8）の間での16週時点でのPPPASI達成度はそれぞれ20%と37.5%でPPP皮膚の改善度には、統計学的有意差は認めなかったとしている。症例集積研究報告および症例報告レベルにおいては、全例での有効例を示す報告があったが<sup>298)299)</sup>、部分奏功の報告（11例中5例<sup>300)</sup>、3例中1例<sup>301)</sup>）も2編ある。

### CQ2-5-2 TNF 阻害薬は有用か？

**推奨文：**PPPの皮膚症状に対するTNF阻害薬の使用については、現時点では有効性を示すエビデンスがあるとはいえない。

**推奨度：**C2、エビデンスレベル：II～V

**解説：**TNF阻害薬には、キメラ型抗体であるインフリキシマブ、ヒト型抗体であるアダリムマブ、ヒト型可溶性TNF受容体-Fc融合蛋白であるエタネルセプトがある。関節リウマチ、若年性特発性関節炎、強直性脊椎炎、炎症性腸疾患、ベーチェット病、川崎病の急性期などに保険適用を有し、皮膚科領域では2010年にインフリキシマブとアダリムマブが承認されている。膿疱性乾癬に対する効果については、RCTはなく、症例報告レベルが主体であるが、TNF阻害薬での治療例の報告は蓄積されてきている<sup>302)~305)</sup>。

掌蹠膿疱症性皮膚疹へのTNF阻害薬の効果については、エタネルセプトでRCTが一報ある<sup>305)</sup>が、インフリキシマブ、アダリムマブについては、症例集積研究、

症例報告が基本となる。PPPの皮膚症状に対するTNF阻害薬の治療効果には、エタネルセプトでのRCT (n=15) では24週でのエタネルセプト群でPPPの皮疹スコアでのPPPASIがプラセボ群に比し有意に改善したと報告されている<sup>306)</sup>。インフリキシマブ、アダリムマブについてのRCTはなく、PPPの皮疹への治療効果についてはアダリムマブでの12週までのPGA (Physician's Global Assessment) を用いた症例集積研究が1報告 (n=11) あり、5例で50%以上の改善を認めたと報告されている<sup>307)</sup>。インフリキシマブのPPPの皮疹への報告例はほとんどが骨関節症状を伴うPPPに対する骨関節症状に対する投与であり、皮疹に対しては、海外で有効例と無効例が1例ずつ報告されており、国内では有効例1例と効果は一定しない<sup>308)~310)</sup>。

TNF阻害薬投与中に生じるparadoxical reactionについては、関節リウマチや強直性脊椎炎患者、乾癬患者での発症についてのレビューがあり、様々な皮疹を呈するとされるが、PPP様皮疹が最も多く、その他乾癬様皮疹や汎発性膿疱性乾癬様皮疹が報告されている<sup>177)311)312)</sup>。また、乾癬に対するTNF阻害薬投与後のPPP様皮疹の出現の報告<sup>313)</sup>やインフリキシマブやアダリムマブ投与による既存のPPPの皮疹の悪化の報告もあり<sup>177)314)</sup>、TNF阻害薬投与中に皮疹の増悪や新規乾癬様皮疹の出現を生じた際には、paradoxical reactionの可能性を常に念頭に置く必要がある。

インフリキシマブは尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性関節炎、乾癬性紅皮症に、アダリムマブは尋常性乾癬、乾癬性関節炎に保険適用があるが、エタネルセプトは皮膚科領域疾患での保険適用はなく、3剤ともPPPへの保険適用はない。

### CQ2-5-3 IL-17阻害薬は有用か？

**推奨文：**PPPの皮膚症状に対するセクキヌマブの使用については、現時点では有効性を示すエビデンスがあるとはいえない。

**推奨度：**C2 (セクキヌマブ)、エビデンスレベル：II~V

**解説：**IL-17阻害薬には、ヒト型抗IL-17Aモノクローナル抗体であるセクキヌマブ、ヒト化抗IL-17Aモノクローナル抗体であるイクセキズマブ、ヒト型抗IL17受容体Aモノクローナル抗体であるプロダルマブの3剤がある。2015年にはセクキヌマブが尋常性乾癬、乾癬性関節炎に承認され、さらに同年中に膿疱性乾癬に対して効能追加となり、2016年にイクセキズマブおよ

びプロダルマブが、尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬および乾癬性紅皮症に承認された。3剤ともに、オープンラベル試験で汎発性膿疱性乾癬への有効性、長期安全性が報告されている<sup>315)~317)</sup>。いずれの薬剤もPPPに対しての保険適用はない。

PPP患者患部では健常者に比べIL-17Aが多く発現されているという報告がある<sup>75)297)</sup>。セクキヌマブについては、PPPに対して海外で第III相試験 (2PRECISE試験) が行われており<sup>318)</sup>、300 mg投与群 (n=79)、150 mg投与群 (n=80)、プラセボ群 (n=78) において16週後のPPPASI75達成率は、300 mg投与群では26.6%であったがプラセボ群14.1%との有意差を認めなかった。52週後では41.8%の患者がPPPASI75を達成したと報告されているが、被験者には投与群中43~47.5%の局面型乾癬患者が含まれていたとされ、結果は参考値と考えるのが妥当であろう。症例集積研究報告は2報あり、1報は3例中2例で、もう1報は4例全例で皮膚症状の改善を認めたと報告されている<sup>301)319)</sup>。

イクセキズマブ、プロダルマブでは、現時点でRCTの報告はない。プロダルマブでは、症例研究レベル<sup>320)321)</sup>での報告が散見されるが、いずれも本邦でのPPPではなく、掌蹠乾癬と考えられるため、有効例には含めない。PPPに対するイクセキズマブでの有効例は1例のみ報告されている<sup>322)</sup>。

近年、IL-17阻害薬によるparadoxical reactionが国内外で報告されてきている。すべて乾癬患者であり、報告例は症例ベースであるが、セクキヌマブによる乾癬様皮疹の悪化<sup>323)</sup>、膿疱性乾癬<sup>324)</sup>、イクセキズマブによる湿疹用皮疹<sup>325)</sup>、PPP様皮疹<sup>326)</sup>、掌蹠乾癬の出現<sup>327)</sup>、セクキヌマブからプロダルマブへの薬剤変更に伴うPPP皮疹、壊疽性膿皮症の発現<sup>328)</sup>などが報告されている。現時点で機序は不明である。

IL-17阻害薬に関しては、PPPに対するエビデンスは十分ではないため、他の薬剤が無効の場合のみ、リスク・ベネフィットを考慮の上慎重に使用すべきであると考えられる。

## 2.6 歯科金属

### CQ2-6 歯科金属除去は有用か？

**推奨文：**扁桃摘出、歯周病を含めた歯性病巣の治療をしても改善しない場合に、歯科金属の除去もしくは食事により経口摂取される金属の制限を検討してもよい。しかし、歯科金属除去は患者に経済的または身体

的な負担をかけ、食事の制限はQOLを低下させる恐れがあるため、パッチテストや金属（金属含有食）負荷試験などの検査を行わず、根拠がないまま漫然とおこなわないよう留意する。

**推奨度：**C1（金属除去）、エビデンスレベル：IV

**解説：**PPPに歯科金属の除去や食事の金属の摂取制限が有効であるという報告のほとんどが症例報告か、数例の症例を報告した記述研究である<sup>163)~170)</sup>。一方で、歯周病を代表とする歯性病巣との関連が指摘されており<sup>55)57)60)71)333)</sup>、歯科金属除去とともに行われた歯周病治療などの歯科治療が奏功した可能性を念頭において歯科金属除去の効果を評価する必要がある。

金属パッチテストを実施したPPP 257例における金属除去の効果を検討した報告では、パッチテストで陽性反応を確認した歯科金属アレルギーを口腔内より除去した群と除去しなかった群でその効果に有意差は認められなかったが、パッチテストでニッケルが陽性であった症例に関してはニッケルを含有している歯科金属の除去やニッケル含有食品の摂取制限の有効性を示唆している<sup>71)</sup>。

## 2.7 顆粒球吸着療法

### CQ2-7 顆粒球吸着療法は有用か？

**推奨文：**副作用の少ない安全な治療として顆粒球吸着療法を行うことを考慮しても良いが、十分な根拠がない。

**推奨度：**C1、エビデンスレベル：V

**解説：**顆粒球吸着療法（GMA）は炎症の病因となっている好中球、単球およびマクロファージを選択的に吸着・除去し、かつそれらの細胞機能を制御する体外循環療法である。膿疱性乾癬に対するGMA療法の効果と安全性については多施設共同でオープン・シングル試験が実施され有効性と安全性が確認された<sup>333)</sup>。

PPPに対するGMA療法の効果と安全性については症例報告や、症例集積研究の報告と総説があるのみで、RCTはない<sup>334)~336)</sup>。

症例数が限られていること、また体外循環療法という治療の性質上、二重盲検プラセボ対照試験を行うことは困難であることから、症例報告の蓄積に頼らざるを得ない。多施設共同試験、症例報告、症例集積研究で重篤な副作用は報告されていない。また活性化した病的顆粒球を選択的に吸着除去する機序を示した報告があり<sup>337)</sup>、作用機序からは有用性が期待できる。

## 3. 骨関節症状に対する治療

### 3.1 病巣感染治療

#### CQ3-1-1 歯性病巣治療は有用か？

**推奨文：**本邦例において歯性病巣感染は発症契機として最多であり、高い有効性が報告されているため、明らかな歯性病巣が認められる場合は治療を行うよう勧められる。

**推奨度：**B\*、エビデンスレベル：IV~V

**解説：**PPPと同様に、PAOに対しても歯性病巣治療の有効性が報告されている<sup>114)</sup>。PAOの3例中、1例で根尖病巣に対し抗菌薬投与、他の2例は抜歯を行った結果、いずれも皮疹は治癒または著明軽快を示し、2例でPAOも治癒しており、PAOにも歯性病巣治療が有効であることを示している。また、根尖病巣の抜歯後、皮疹、爪病変、MRI所見を含む胸鎖関節炎の治癒例が報告されている<sup>338)</sup>。PAOに関するコホート症例集積研究はないが、PPPの感染病巣として歯性病巣が最多であり、エキスパートオピニオンより、歯性病巣の検索と治療はまず行うべきである<sup>175)</sup>。歯性病巣治療を行わなかった場合の長期の骨病変の進行について、二重盲検試験は倫理的に困難である。また、評価項目としてCRPや赤血球沈降速度といった炎症反応も用いられるが、これら臨床検査所見の変化が症状と相関しない症例も多く、今のところ効果判定の指標は疼痛VASや脂肪抑制画像を含むMRIなど画像所見しかない。PAOを含む海外のSAPHO症候群の経過に関する前向きコホート研究で、骨関節症状は経年的に進行し骨強直など不可逆的变化を来すことが示されており<sup>108)</sup>、長期的に有効な治療法が他に見出されていない現状において、PAO本邦例に対し、症状の緩和のみならず、治癒に至らしめる可能性のある歯性病巣の検索と治療を行わなかった場合の患者の長期的不利益は大きい。進行例においても、疼痛緩和のみでも患者のQoL改善に大きく寄与する。

歯性病巣には根尖性歯周炎、辺縁性歯周炎、智歯歯周炎があり、これらのdysbiosisと炎症の惹起が推測されている<sup>142)</sup>。根尖性歯周炎の治療には根管治療や根尖切除術のほか抜歯を余儀なくされることがあるが、歯性病巣は無症状であることから通常は歯科治療の対象外とされており、PPPやPAOのための歯科治療に関する治療指針がないのが現状である。そのため、治

療の適応には PAO の重症度と QoL 障害の程度、今後進行した場合のリスクを含め、インフォームドコンセントが必要である。2018 年、既存治療に抵抗性の PPP に対し生物学的製剤が承認され、PAO への効果も期待されるが、感染病巣がある場合、それを放置した状態で生物学的製剤や免疫抑制剤を投与した場合の有効性や安全性は確認されておらず、まず発症契機として重要な因子の検索と治療を優先すべきである<sup>339)</sup>。

### CQ3-1-2 扁桃摘出術は有用か？

**推奨文：**骨関節病変による疼痛の消失および軽減が期待され、治療選択肢の一つとして挙げることができる。

**推奨度：**B\*, エビデンスレベル：V

**解説：**医師に対するアンケート調査では、PAO に対して扁桃摘出術が有効（改善度 50%以上）と回答したのは 4 割以上であり、皮疹の改善度と同程度に評価されている<sup>340)</sup>。単施設での後ろ向き研究では、PAO 31 例のうち非ステロイド性消炎鎮痛剤（NSAIDs）の内服が無効かつ扁桃誘発テスト陽性者に扁桃を施行したところ、皮疹の改善には劣るものの、8 例（25.8%）で骨関節病変の改善が得られている<sup>341)</sup>。胸肋鎖骨過形成症を合併した掌蹠膿疱症 79 例のうち、扁桃摘出術後に疼痛が軽減したのは 80.9%と高い効果を認めている<sup>342)</sup>。歩行困難を来した仙腸関節炎合併 PPP 12 例の検討では、他の治療方法で十分な効果が得られなかった 6 例に扁桃摘出術が施行され、6 例とも軽快もしくは歩行可能な状態まで改善している<sup>343)</sup>。PAO 関節痛を疼痛重症度スコアで評価した検討では、術後 1 か月からスコアが有意に低下し、術後 1 年での疼痛消失率は 78%である<sup>59)</sup>。一方、扁桃摘出術前に関節症状を訴えた PPP 患者 6 例中、改善したのは 1 例のみで 5 例は不変だったとする報告<sup>53)</sup>もある。扁桃摘出術の骨関節症状に対する効果は、皮疹の改善度と比較するとやや劣るものの有効と考えられる。今後、有効例の特徴や再発率など解析課題があるが、現時点においては、手術侵襲、術後出血などの合併症を考慮したうえで、耳鼻咽喉科医との十分な連携のもと、PAO 治療の選択肢の一つとして考慮できる。

## 3.2 内服

### CQ3-2-1 NSAIDs は有用か？

**推奨文：**病巣感染の検索と治療を行ったうえで、疼

痛緩和の補助療法として NSAIDs を投与してもよい。

**推奨度：**C1, エビデンスレベル：VI

**推奨文：**実際の診療現場では、PAO の関節痛に対してまず最初に NSAIDs が使用されることが多いが、PAO に有効であることを示すエビデンスはない。プラセボと比較したデータはなく、経験的に使用しているのが現状である。しかし、第一選択で使用されることが多いものの、それほど有効でないことが多く、単独での使用では痛みをコントロールするほどのものではないことを認識して使うべきものと思われる。

### CQ3-2-2 副腎皮質ステロイド内服は有用か？

**推奨文：**あくまで急性増悪時の症状緩和を目的として、短期内服を考慮しても良い。全身性副作用を防ぐため、プレドニゾロン 10~20 mg/日を 1~2 週間など限定した使用とし、即効性がなければすみやかに中止する。

**推奨度：**C1, エビデンスレベル：VI

**解説：**PAO や SAPHO 症候群、胸肋鎖関節骨化症で、NSAIDs 効果不十分例に対し、副腎皮質ホルモン 10~20 mg/日内服やトリアムシロンの関節内注射や付着部周囲への局注が行われてきた<sup>102)182)</sup>。内服の効果は一定しない一方で<sup>104)344)</sup>、長期投与により糖尿病などの全身性の副作用が問題となることから、他の炎症性関節炎に対する使用経験に基づき、2 週間程度などの短期間に限って投与されている。トリアムシロンの関節内注射が急性期の激痛に対する疼痛コントロールを目的に行われることがあり、これも全身性副作用を回避するため、1~2 回に限定した使用とされる。トリアムシロン 20 mg の単回注射では、CRP、血沈、MRI 画像所見のいずれも有意な改善は得られなかったとの報告があり<sup>345)</sup>、あくまで急性症状のコントロールを目的とする。二重盲検プラセボ対照試験などは行われていない。

### CQ3-2-3 レチノイドは有用か？

**推奨文：**PAO にレチノイドが有効であるという確固たるエビデンスはない。

**推奨度：**C2, エビデンスレベル：V

**解説：**PAO にたいしてエタネルセプトとアシトレンチンで治療し奏功した報告はあるが<sup>346)</sup>、症例報告レベルであり、現時点で確固たる科学的エビデンスはない。

### CQ3-2-4 シクロスポリンは有用か？

**推奨文：**PPPの関節症状に関しては、現時点では十分なエビデンスがあるとはいえない。従って、治療に難渋する症例にCyAを使用することを考慮しても良いが、第一選択薬とはならない。

**推奨度：**C1, エビデンスレベル：V

**解説文：**CyAはPPPの皮膚症状に対する有効な治療法の1つとされる。一方、PPPの関節症状に対する報告は少ない<sup>41)117)347)348)</sup>。Hayamaら<sup>117)</sup>は7例のPAOを伴うPPPにシクロスポリン投与について検討している。CyAの平均用量は2.48 mg/kgで、全例で2週目に有意に疼痛の軽減を認め、7例中6例では疼痛が消失したと報告している。また、更にSF-8を用いたQOL評価においても有意にQOLの改善を認めたと報告している。CyAはPPPに対しては保険適用を有しないものの、その用法・モニタリング法は乾癬治療で確立されている。したがって、PPP難治例において試みてもよい治療法の1つと考えられる。ただし、NSAIDsとCyAとの併用は腎障害のリスクを上昇させるため、腎障害の発生には留意する必要がある。

### CQ3-2-5 PDE4阻害剤は有用か？

**推奨文：**他の治療法でコントロールできない場合に使用してもよい。

**推奨度：**C1, エビデンスレベル：V

**解説文：**現在本邦で保険適用はないが、PDE4阻害薬（アプレミラスト<sup>®</sup>）は乾癬・乾癬性関節炎で使用されており、PAOに対する効果が期待される。症例数は少ないが、case report, case seriesの本邦からの報告が散見される<sup>349)350)</sup>。海外からは、PPPを有するSAPHO症候群としての報告になるが、複数の生物学的製剤によっても難渋した症例にアプレミラスト<sup>®</sup>が有効であった症例が報告されている<sup>260)</sup>。乾癬と同様の投与方法で5例を検討した論文では、著効が2例、有効1例、軽度有効1例、悪化1例であった<sup>350)</sup>。しかし観察期間は短く、有効性がどの程度持続するかは不明である。なお、プラセボとの比較試験については今後の検討を要する。

### CQ3-2-6 MTXは有用か？

**推奨文：**メトトレキサート（MTX）は関節痛に対して関節リウマチや尋常性乾癬や乾癬性関節炎でも使用する薬剤である。PPPにおいても、関節痛が強く、治

療に難渋する症例では、単剤での使用、他薬剤との併用を考慮してよいと考える。

**推奨度：**C1, エビデンスレベル：II~VI

**解説文：**MTXはCQ2-4-5で概要の項で記述した様に、葉酸代謝拮抗薬であり、骨髄抑制、肝機能障害、脱毛、間質性肺炎などの副作用が知られている。本剤使用中の男性と女性は内服終了してから3カ月間は避妊が必要である。また、血液透析患者には使用できない。さらに本邦ではPPPおよびPAOに保険適用がなく、患者にインフォームドコンセントを取った上で使用する。

投与方法は、週1から2回の投与で、48時間後に貧血、肝機能障害予防のため葉酸を内服する。初期量は2.5 mg~5.0 mg/weekであり、症状に応じて7.5 mg~16 mg/weekに漸増する。定期的な貧血、肝機能や間質性肺炎などのスクリーニング検査が必要であり、肝機能障害を生じた場合は薬剤を減量ないしは中止し、消化器内科専門医へコンサルトする必要がある。

MTXは抗リウマチ薬（DMARD）であり、乾癬性関節炎に効果があると報告されている<sup>351)</sup>。PAOは、末梢性の骨関節病変より胸鎖関節や仙腸関節など体軸性の病変が多く<sup>352)</sup>、全く同様とは言えない。日本ではPAOが多い<sup>27)30)</sup>が、海外ではざ瘡を含むSAPHO症候群が多く報告されている。その中で有効性を検討しているRCTはないが、症例報告や症例蓄積研究がある。それらで1例から10例のMTX治療前後の関節痛などについて検討しているが、有効であった報告<sup>353)354)</sup>や、全く効果がなかった報告<sup>355)</sup>もあり、評価は一定ではない。またフランスの治療指針では、関節痛を有する症例に対してsecond lineとされている<sup>269)</sup>。

その他、MTXとその他のDMARDsを併用して効果を認めた症例<sup>356)</sup>、ビスフォスフォネートとの併用で効果があった報告<sup>357)</sup>がある。

以上より、エビデンスレベルの高い報告はないものの、関節痛に対して使用頻度の高い薬剤であり、関節痛を伴うPPPの中で、治療に難渋する症例に単剤での使用、他薬剤との併用を考慮してもよいと考える。ただし、PAOに対して保険適用はない。

### CQ3-2-7 アザルフィジンは有用か？

**推奨文：**アザルフィジンが有効という明らかな根拠がないため勧められない。

**推奨度：**C1

**解説文：**SAPHO症候群の後ろ向き研究でスルファサラジンが使用されていたという報告はあるものの<sup>102)</sup>、

十分なエビデンスを示した報告はみられない。本邦でもリウマチ科では使用されているという症例集積研究がある<sup>358)</sup>。なお本邦ではPAOに対しての保険適用はない。

### CQ3-2-8 ビオチンは有用か？

**推奨文：**病巣感染など他の要因の検索と治療を行った上で、高用量投与が骨関節炎の疼痛軽減に有効なことがある。

**推奨度：**C1, エビデンスレベル：II～VI

**解説：**ビオチンの有効性に関する報告は限られるが、PAOの疼痛に対して緩和作用が報告されており、4～9 mg/日経口投与または筋注の追加にて、胸鎖関節炎の疼痛消失や単純X線画像上で骨びらんの改善がみられた例が1施設より示されているほか<sup>271)</sup>、PPP 30例を対象とした補助的効果の臨床研究もある<sup>273)</sup>。しかし、無効例<sup>359)360)</sup>、疼痛緩和にのみとどまる骨病変進行例<sup>361)</sup>が報告されており、PAOの根本的な治療にはなり得ず、病巣感染など他の発症契機を検索、治療した上で、あくまでも疼痛緩和を目的とした補助療法としての投与にとどめるべきである。疼痛緩和の作用機序は不明であり、カルボキシル化反応の補酵素としてのプロスタグランジン産生促進という点ではむしろ矛盾する一方で、口腔内細菌による病巣感染で関与が推測されるLPS刺激によるサイトカイン産生抑制効果<sup>278)279)</sup>が*in vitro*で報告されている。ビオチンは水溶性ビタミン剤であるため、高用量投与でも蓄積性はないが、妊娠マウスの催奇形性<sup>274)</sup>やラットにおける胎盤成長阻害の報告があり<sup>275)</sup>、妊娠を積極的に希望する患者に対しては勧められない。妊婦以外では、長期にわたるNSAIDs服用量の低減や、同じく保険適用のないDMARDs、感染病巣に対する抗菌薬の長期投与を回避する疼痛緩和を目的とした補助療法として、4～9 mg/日の内服、あるいは1～2 mgの筋注、皮下注が考慮し得る。

### CQ3-2-9 ビスフォスフォネート製剤は有用か？

**推奨文：**病巣感染など発症契機の検索および治療と並行して考慮される。

**推奨度：**C1

**解説：**Amitaら<sup>362)</sup>は、NSAIDs、DMARDs、インフリキシマブで効果不十分であったSAPHO症候群10例に対し、第2世代のビスフォスフォネート製剤であるpamidronateを点滴投与し、9例で著効したと報告

した。この10例は全例にPPPがあり、9例にacne、3例に腸炎や炎症性腸疾患も合併しているが、皮膚症状がPPPのみの1例にも有効であったとしている。Colinaら<sup>363)</sup>のSAPHO症候群14例のうち、11例がPAOであり、いずれも前治療のNSAIDs、DMARDs、プレドニゾロンが無効で、pamidronate点滴により10例で疼痛VASの有意な改善、CRP低下を認めている。最近でもZwawnepoelら<sup>364)</sup>がSAPHO症候群21例において多くの症例でビスフォスフォネートが有効であったと報告している。本邦例では、経口アレンドロネートにより、PAOの胸鎖関節炎<sup>360)</sup>、脊椎炎<sup>365)</sup>、長管骨の非化膿性骨髓炎<sup>366)</sup>など、改善例が継続的に報告されている。コホート研究やRCTは実施されていない。ビスフォスフォネートはP-C-P構造を有するピロフォスフォネート誘導体で骨組織に親和性が高く、長期間骨に留まり、主に単球マクロファージ系細胞である破骨細胞の骨吸収作用抑制により骨リモデリングを抑制する。*In vitro*において単球からのIL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-6などの炎症性サイトカイン産生を抑制することにより急性期炎症を緩和すると考えられるほか<sup>362)363)</sup>、骨リモデリング抑制効果が骨炎の改善、骨炎後の骨粗鬆症の軽減をもたらすと推測されている<sup>367)</sup>。PAO本邦例の発症契機として喫煙や病巣感染が関わる例が多く、ビスフォスフォネート製剤の副作用にビスフォスフォネート製剤関連顎骨壊死が知られていることから<sup>368)</sup>、投与を検討する際には歯科と連携し、抜歯の予定や口腔環境の改善に注意する。3カ月程度で効果が得られなければ他の治療に切り替える。また、疼痛が軽減される場合でも、脂肪抑制画像を含むMRIなどで画像的改善を確認した方がよい。

なお、本邦においてビスフォスフォネート製剤はPPPの骨関節症状に対して保険適用はない。ただし、慢性的な骨炎により炎症性骨粗鬆症をきたす例が稀ではなく、骨強直と相まって骨折リスクを増大させるため、炎症性骨粗鬆症の発生に注意し、その観点からの適応も視野に入れる必要がある。

## 3.3 生物学的製剤

### CQ3-3-1 IL-23p19 & p40 阻害薬は有用か？

**推奨文：**IL-23p19阻害薬であるグセルクマブは、2018年11月より既存治療で効果不十分なPPPへの適用が追加されている。PAOに対する適用承認はなく、エビデンスの集積が行われている途上であり、十分な

根拠とはいえないが、PAOを有するPPP患者のQoL改善が示されているほか、PAO患者において胸鎖関節炎の疼痛改善に有効との報告がある。それ以外の製剤の保険適用はない。

**推奨度**：C1 グセルクマブ

：C1 ウステキヌマブ，エビデンスレベル：V

**解説**：グセルクマブにおける日本人PPP患者を対象とした国内第III相試験<sup>36)</sup>では、無作為化された66例のPAO合併例（100 mg投与群21例，200 mg投与群24例，プラセボ群21例）にQoL尺度であるEQ-5D<sup>369)</sup>（EuroQol 5 dimension）の痛み・不快感の項目について被験者により1～5で評価（1なし，2軽度，3中等度，4重度，5極度）され，100 mg群では中等度以上の症例数がベースラインで14例，16週時点で6例に減少，200 mg群では，ベースラインで18例，16週時点で6例に減少，プラセボ群ではベースラインで14例，16週時点で12例であった。ただし，客観的指標がないため，評価は困難と結論付けられている。また，グセルクマブを投与したPAO 5例中3例で，投与28週における疼痛の改善がみられたとの報告がある<sup>370)</sup>。ただし，画像所見の改善については，胸鎖関節炎の炎症は改善したものの他部位の信号増強がみられ，長期経過の検討が必要としている。胸鎖関節以外に，脊椎関節の長期間継続した頑固な痛みにもグセルクマブの単回投与が著効した症例も報告されている<sup>371)</sup>。

IL-23p40阻害薬であるウステキヌマブは，2011年に他領域に先んじて皮膚科で尋常性乾癬および乾癬性関節炎に対し保険適用となり，2016年のGRAPPA（Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis）<sup>372)</sup>，2019年のEULAR（European League Against Rheumatism）による治療指針<sup>373)</sup>による乾癬性関節炎の治療指針では，体軸関節炎以外はTNF阻害薬と同列の推奨に位置付けられている。SAPHO症候群の関節症状に対する症例集積研究，症例報告がそれぞれ1報ずつあり，有効例が1例，無効例が3例である<sup>374)375)</sup>。PAOに対してウステキヌマブ，グセルクマブを使用することを考慮してもよいが，ウステキヌマブのPAOに対する有効性を示すエビデンスはない。他の治療に抵抗性である症例にのみ使用を検討するのが適切と考えられる。

### CQ3-3-2 TNF阻害薬は有用か？

**推奨文**：PAOに対するTNF阻害薬の有効性に関する複数の症例報告があるが，十分なエビデンスがない。

PPPの皮疹を有する場合のTNF阻害薬の影響は一定せず，使用時は，paradoxical reactionによる皮疹の悪化や出現について十分なインフォームドコンセントと注意が必要である。

**推奨度**：C1，エビデンスレベル：V

**解説**：PAOに対するTNF阻害薬の有効性を検討したRCTはなく，症例報告にとどまる。報告された5症例中4症例は国内からである<sup>308)310)376)377)</sup>。インフリキシマブは5症例，アダリムマブは2症例（インフリキシマブからのバイオスイッチ）で投与され，いずれも関節症状の改善を認めたと報告されている。国外ではSAPHO症候群の関節症状に対するTNF阻害薬の有効例が報告されており<sup>378)</sup>，報告症例5例中3例は，PAOと合致する。インフリキシマブは1例で，アダリムマブは1例で有効であったと報告されている。

TNF阻害薬であるインフリキシマブとアダリムマブは，2010年に尋常性乾癬および乾癬性関節炎に対し保険適用となり，乾癬性関節炎に対する有効性はRCTで示されている<sup>379)380)</sup>。また，2016年のGRAPPA（Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis）による乾癬性関節炎の治療指針<sup>372)</sup>，2019年のEULAR（European League Against Rheumatism）による治療指針<sup>373)</sup>で，DMARDsが効果不十分であった際にファーストラインで投与を検討すべき薬剤に位置付けられている。しかし，本邦におけるPPPは病巣感染と関連し小水疱を初期病変とするA typeが大半を占めることから，乾癬とは区別すべき疾患であり，乾癬性関節炎とPAOも異なる。PAOに対するTNF阻害薬の有効例がある一方で，投与時にparadoxical reactionによる膿疱の汎発化をきたすことがあり<sup>176)381)</sup>，十分なインフォームドコンセントと対応が必要である。

### CQ3-3-3 IL-17阻害薬は有用か？

**推奨文**：PPPに伴う骨関節症状に対して，IL-17阻害薬を使用することを考慮してもよいが，十分なエビデンスがない。

**推奨度**：C1，エビデンスレベル：V

**解説**：

いずれのIL-17阻害薬もPPPに伴う骨関節症状に対しての保険適用はない。セクキヌマブを投与したSAPHO症候群として報告される症例集積研究のうち，PAOに合致すると考えられる報告が2報あり，1報では骨関節症状に対しては3例全例で無効であった

と報告されている<sup>375)</sup>が、もう一報では4例全例で、画像所見を含み、改善を認めたと報告されている<sup>319)</sup>。ただし、現時点でのエビデンスが症例集積研究にとどまる点、また、効果が一定しない点を踏まえ、他の治療に抵抗性である症例にのみ、リスク・ベネフィットを考慮の上慎重に使用すべきであると考えられる。保険適用はない。

### 3.4 顆粒球吸着療法

#### CQ3-4 顆粒球吸着療法は有用か？

**推奨文：**PAOに対して副作用の少ない安全な治療として顆粒球吸着療法を行うことを考慮しても良いが、十分な根拠がない。

**推奨度：**C1, エビデンスレベル：V

**解説：**顆粒球吸着療法 (GMA) はCQ2-7の概要の項に既述したように炎症の病因となっている好中球、単球およびマクロファージを選択的に吸着・除去し、かつそれらの細胞機能を制御する体外循環療法で、骨関節症状に対する効果も期待される。乾癬性関節炎に関する報告はほとんどが症例研究である<sup>335)337)382)383)</sup>。PPPと同様の理由によりRCTが困難であり症例報告の蓄積に頼らざるを得ないが、2014年から2015年にかけて乾癬性関節炎に対するGMA療法に関して多施設共同でオープン・シングル試験が実施され、有効性と安全性が確認された<sup>384)</sup>。多施設共同試験、症例研究で重篤な副作用は報告されていない。皮膚病変と同じくGMAの作用機序からは有用性が期待できる。

これまでの報告例にはPAOが16例含まれ、骨関節症状は疼痛の程度、罹患関節数、関節可動域を総合したvisual analog scale (VAS)で評価されている。VASスコアが20%以下に改善した例が4例、50%以下に改善した例が10例、90%以下に改善した例が2例あり全ての例で効果がみられた。また重篤な副作用は報告されていない。なお、顆粒球吸着療法はPAOに対しての保険適用がない。

#### 文献

- 178) 照井 正ほか：掌蹠膿疱症，最新皮膚科学大系，東京，中山書店，2002；6：226-231.(エビデンスレベルVI)
- 179) Kaneko T, Murakami M, Kishibe M, et al: Over-expression of kallikrein related peptidases in palmoplantar pustulosis, *J Dermatol Sci*, 2012; 67: 73-76.(エビデンスレベルV)
- 180) 小林里実：掌蹠膿疱症の併存症，PPPフロンティア vol 1,

大阪，メディカルレビュー社，2016；11-14.(エビデンスレベルV)

- 181) Nakanishi T, Kokubu H, Fujimoto N, Tanaka T: Detection rate of pustules in palmoplantar pustulosis with dermoscopy, *J Dermatol*, 2021; 10: 1111/1346-8138.16222.(エビデンスレベルV)
- 182) Colina M, Govoni M, Orzincolo C, Trotta F: Clinical and radiologic evolution of synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis syndrome: a single center study of a cohort of 71 subjects, *Arthritis Rheum*, 2009; 61: 813-821.(エビデンスレベルIV)
- 183) Naldi L, Peli L, Parazzini F: Association of early stage psoriasis with smoking and male alcohol consumption, *Arch Dermatol*, 1999; 135: 1479-1484.(エビデンスレベルIV)
- 184) Hagforsen E, Einarsson A, Aronsson F, et al: The distribution of choline acetyltransferase- and acetylcholinesterase-like immunoreactivity in the palmar skin of patients with palmoplantar pustulosis, *Br J Dermatol*, 2000; 142: 234-242.(エビデンスレベルV)
- 185) 9学会合同研究会編：禁煙ガイドライン(2010年改訂版)，<http://www.j-circ.or.jp/guideline/>
- 186) 野坂保次：扁桃性病巣感染，特にその診断，第62回日本耳鼻咽喉科学会宿題報告モノグラフ，1961.
- 187) 形浦昭克，志藤文明，菊池恭三ほか：扁桃病巣感染症診断基準の標準化に関する委員会報告—第3報 現行診断法の意義と限界—，日扁桃誌，1993；32：139-145.(エビデンスレベルV)
- 188) Asada H, Miyagawa S, Tamura M, et al: Evaluation of provocation test monitoring palmoplantar temperature with the use of thermography for diagnosis of focal tonsillar infection in palmoplantar pustulosis, *J Dermatol Sci*, 2003; 32: 105-113.(エビデンスレベルV)
- 189) 厚生労働省：平成29年患者調査上巻第62表 総患者数，性・年齢階級×傷病小分類別，<https://www.e-stat.go.jp/dbview?sid=0003318621>
- 190) Rosén K, Mobacken H, Nilsson LA: Increased prevalence of antithyroid antibodies and thyroid diseases in pustulosis palmoplantaris, *Acta Derm Venereol*, 1981; 61: 237-240.(エビデンスレベルV)
- 191) Rosén K, Lindstedt G, Mobacken H, et al: Thyroid function in patients with pustulosis palmoplantaris, *J Am Acad Dermatol*, 1988; 19: 1009-1016.(エビデンスレベルV)
- 192) 富樫きょう子，橋本明彦：掌蹠膿疱症治療のポイント，臨皮，1998；52：123-128.(エビデンスレベルV)
- 193) Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al: Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer, *Thyroid*, 2009; 19: 1167-1214.(エビデンスレベルV)
- 194) Uehara M, Fujigaki T, Hayashi S: Glucose tolerance in pustulosis palmaris et plantaris, *Arch Dermatol*, 1980; 116: 1275-1276.(エビデンスレベルV)
- 195) Sakiyama H, Kobayashi S, Dianzani U, et al: Possible involvement of T cell co-stimulator in pustulosis pal-

- maris et plantaris via the induction of inducible co-stimulator in chronic focal infections, *J Dermatol Res*, 2008; 50: 197-207.(エビデンスレベル V)
- 196) 高橋慎一, 森本光明, 山根源之: 菌性病巣感染と皮膚疾患, 東京都歯科医師会雑誌, 2004; 52: 213.(エビデンスレベル V)
- 197) Ono T, Jono M, Kito M, et al: Evaluation of tonsillectomy as a treatment for pustulosis palmaris et plantaris, *Acta Otolaryngol Suppl*, 1983; 401: 12-16.(エビデンスレベル V)
- 198) 山田義貴, 出来尾哲, 土井襄壘, 片岡真吾: 掌蹠膿疱症に対する扁桃摘除の効果, *西日皮膚*, 1988; 50: 103-107.(エビデンスレベル V)
- 199) 形浦昭克: 扁桃病巣感染症の臨床 現状と今後の展望, *耳鼻臨床* 2002; 95: 763-772.(エビデンスレベル V)
- 200) 原測保明: 扁桃が病巣となる皮膚疾患—臨床と病態—, *日皮会誌*, 2008; 118: 2967-2969.(エビデンスレベル V)
- 201) 小林里実: 扁桃病巣皮膚疾患に対する扁桃摘出術の効果と限界 皮膚疾患における扁桃摘出術の適応を考える, *口腔・咽喉科*, 2009; 22: 55-59.(エビデンスレベル V)
- 202) 乾 智一, 比嘉輝之, 比嘉麻乃ほか: 口蓋扁桃摘出術を行った掌蹠膿疱症患者へのアンケート調査, *耳鼻臨床*, 2012; 105: 653-659.(エビデンスレベル V)
- 203) 長門利純, 高原 幹, 岸部 幹ほか: 他科からみた扁桃摘出術のクリニカルエビデンス 扁桃病巣疾患における扁桃摘出術についてのアンケート調査, *日腔・喉頭科*, 2012; 25: 61-71.(エビデンスレベル V)
- 204) Kragballe K, Larsen FG: A hydrocolloid occlusive dressing plus triamcinolone acetonide cream is superior to Clobetasol cream in palmo-plantar pustulosis, *Acta Derma Venereol*, 1991; 71: 540-542.(エビデンスレベル II)
- 205) 田村俊哉, 橋本喜夫, 松尾 忍ほか: プデソニド (プデソン®) の尋常性乾癬および掌蹠膿疱症に対する臨床効果と安全性, *新薬と臨牀*, 1993; 42: 1239-1245.(エビデンスレベル V)
- 206) 諸橋正昭, 中野道夫, 浜田正明, 上田恵一, 石黒和守: デリゼランローション (IDL-91) の各種皮膚疾患に対する臨床的検, 薬理と治療, 1992; 20: 4251-4265.(エビデンスレベル V)
- 207) DFBA ローション多施設臨床研究班: DFBA ローションの難治性を含む各種皮膚疾患に対する有用性の検討, *臨床医薬*, 1992; 8: 733-743.(エビデンスレベル V)
- 208) 石橋康正, 武田克之, 原田昭太郎, 新村真人, 島雄周平, 玉置邦彦: 難治性を含む各種皮膚疾患に対する 0.3% Deprodone Propionate (DP) 軟膏およびクリームの臨床効果の検討, *臨床医薬*, 1989; 5: 2435-2499.(エビデンスレベル V)
- 209) 太田 孝, 清島真理子, 大谷道広: トブシム E クリームの各種皮膚疾患に対する治療成績, 基礎と臨床, 1986; 20: 4971-4977.(エビデンスレベル V)
- 210) Adışen E, Gürer MA: Therapeutic options for palmo-plantar pustulosis, *Clin Exp Dermatol*, 2010; 35: 219-222.(エビデンスレベル VI)
- 211) 照井 正: 掌蹠膿疱症の治療戦略, *MB Derma*, 2012; 190: 137-141.(エビデンスレベル VI)
- 212) Adcock IM, Caramori G: Cross-talk between pro-inflammatory transcription factors and glucocorticoids, *Immunol Cell Biol*, 2001; 79: 376-384.(エビデンスレベル VI)
- 213) Brack A, Rittner HL, Younge BR, Kaltschmidt C, Weyand CM, Goronzy JJ: Glucocorticoid-mediated repression of cytokine gene transcription in human arteritis-SCID chimeras, *Clin Invest*, 1997; 15: 2842-2850.(エビデンスレベル VI)
- 214) Segaert S, Ropke M: The biological rationale for use of vitamin d analogs in combination with corticosteroids for the topical treatment of plaque psoriasis, *J Drugs Dermatol*, 2013; 12: e129-137.(エビデンスレベル VI)
- 215) 中野朝益, 鈴木雅裕, 原田 正ほか: 吉草酸ジフルコルトロン長期外用時の血中コーチゾル値の変動, 薬理と治療, 1985; 13: 6115-6123.(エビデンスレベル V)
- 216) Volden G: Successful treatment of chronic skin diseases with clobetasol propionate and a hydrocolloid occlusive dressing, *Acta Derm Venereol*, 1992; 72: 69-71.(エビデンスレベル V)
- 217) Umezawa Y, Nakagawa H, Tamaki K: Phase III clinical study of maxacalcitol ointment in patients with palmo-plantar pustulosis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *J Dermatol*, 2016; 43: 288-293.(エビデンスレベル II)
- 218) 根本 治: 掌蹠膿疱症に対するマキサカルシトールローションの有効性の検討, *新薬と臨牀*, 2010; 59: 406-411.(エビデンスレベル V)
- 219) 安部正敏, 井上千鶴, 横山洋子, 石川 治: 掌蹠膿疱症に対するマキサカルシトールローションの定量連日外用療法の有効性に関する検討, *新薬と臨牀*, 2010; 59: 2331-2339.(エビデンスレベル V)
- 220) TV-02 軟膏研究会: TV-02 軟膏の角化症に対する臨床成績, *西日本皮膚科*, 1989; 51: 1182-1189.(エビデンスレベル V)
- 221) Komine M, Watabe Y, Shimaoka S, et al: The action of a novel vitamin D<sub>3</sub> analogue, OCT, on immunomodulatory function of keratinocytes and lymphocytes, *Arch Dermatol Res*, 1999; 291: 500-506.(エビデンスレベル VI)
- 222) Joshi S, Pantalena LC, Liu XK, et al: 1,25-dihydroxyvitamin D (3) ameliorates Th17 autoimmunity via transcriptional modulation of interleukin-17A, *Mol Cell Biol*, 2011; 31: 3653-3669.(エビデンスレベル VI)
- 223) Hauk PJ, Hamid QA, Chrousos GP, Leung DY: Induction of corticosteroid insensitivity in human PBMCs by microbial superantigens, *J Allergy Clin Immunol*, 2000; 105: 782-787.(エビデンスレベル VI)
- 224) Usui K, Okubo Y, Hirano T, Tsuboi R: Vitamin D<sub>3</sub> derivatives, alone or in combination with glucocorticoids, suppress streptococcal pyrogenic enterotoxin A-stimulated proliferation of peripheral blood mononuclear cells in patients with psoriasis, *J Dermatol*, 2017; 44: 567-572.(エビデンスレベル VI)
- 225) Chalmers R, Hollis S, Leonardi-Bee J, et al: Interventions for chronic palmo-plantar pustulosis, *Cochrane Database Syst Rev*, 2006; 25.(エビデンスレベル I)

- 226) Murray D, Corbett MF, Warin AP: A controlled trial of photochemotherapy for persistent palmoplantar pustulosis, *Br J Dermatol*, 1980; 102: 659-663.(エビデンスレベル II)
- 227) Rosen K, Mobacken H, Swanbeck G: PUVA, etretinate, and PUVA-etretinate therapy for pustulosis palmoplantaris, A placebo-controlled comparative trial, *Arch Dermatol*, 1987; 123: 885-889.(エビデンスレベル III)
- 228) Mizuno N, Uematsu S, Ohno M: Mehtoxsalen and irradiation: treatment for pustulosis palmaris et plantaris, *Arch Dermatol*, 1976; 112: 883-884.(エビデンスレベル V)
- 229) Layton AM, Sheehan-Dare R, Cunliffe WJ: A double-blind, placebo-controlled trial of topical PUVA in persistent palmoplantar pustulosis, *Br J Dermatol*, 1991; 124: 581-584.(エビデンスレベル III)
- 230) Matsunami E, Takashima A, Mizuno N, et al: Topical PUVA, Etretinate, and Combined PUVA and Etretinate for Palmoplantar Pustulosis; Comparison of Therapeutic Efficacy and the Influences of Tonsillar and Dental Focal Infections, *J Dermatol*, 1990; 17: 92-96.(エビデンスレベル IV)
- 231) Lassus A, Lauharanta J, Eskelinen A: The effect of etretinate compared with different regimens of PUVA in the treatment of persistent palmoplantar pustulosis, *Br J Dermatol*, 1985; 112: 455-459.(エビデンスレベル V)
- 232) Lawrence CM, Marks J, Parker S, et al: A comparison of PUVA-etretinate and PUVA-placebo for palmoplantar pustular psoriasis, *Br J Dermatol*, 1984; 110: 221-226.(エビデンスレベル III)
- 233) 長谷川正規ほか：掌蹠膿疱症に対する洗面器を用いた Local PUVA-bath 療法, *西日皮膚*, 2002; 64: 754.(エビデンスレベル V)
- 234) 磯村 巖, 森田明理：光線療法をよく用いる疾患 Local bath-PUVA 療法が奏功した掌蹠膿疱症, *Visual Dermatology*, 2004; 3: 364-365.(エビデンスレベル V)
- 235) 上尾礼子, 森田明理：Narrow-band UVB 療法が有効であった掌蹠膿疱症の 4 例, *皮膚の科学*, 2003; 2: 433-438.(エビデンスレベル V)
- 236) Kawada A, Matsuda H, Oiso N: Efficacy and safety of targeted narrowband ultraviolet B therapy using a flat-type fluorescent lamp for the treatment of palmoplantar pustulosis, *J Dermatol*, 2013; 40: 744-745.(エビデンスレベル V)
- 237) L Su, J Ren, S Liu, Y Ding: UVA1 vs narrowband UVB phototherapy in the treatment of palmoplantar pustulosis: a pilot randomized controlled study, *Lasers Med Sci*, 2017; 32: 1819-1823.(エビデンスレベル II)
- 238) Aubin F, Vigan M, Puzenat E, et al: Evaluation of a novel 308-nm monochromatic excimer light delivery system in dermatology, *Br J Dermatol*, 2005; 152: 99-103.(エビデンスレベル III)
- 239) 高原正和, 千葉貴人, 里村暁子ほか：308nm エキシマライトによる掌蹠膿疱症への治療効果の検討, *西日本皮膚*, 2012; 74: 64-67.(エビデンスレベル IV)
- 240) Fumimori T, Tsuruta D, Kawakami T: Effect of monochromatic excimer light on palmoplantar pustulosis, *J Dermatol*, 2013; 40: 1004-1007.(エビデンスレベル IV)
- 241) Furuhashi T, Torii K, Kato H, et al: Efficacy of excimer light therapy (308nm) for palmoplantar pustulosis with the induction of circulating regulatory T cells, *Exp Dermatol*, 2011; 20: 719-775.(エビデンスレベル IV)
- 242) Foged E, Holm P, Larsen PO, et al: A randomized trial of etretinate (Tigason) in palmoplantar pustulosis, *Dermatologica*, 1983; 166: 220-223.(エビデンスレベル II)
- 243) Lassus A, Geiger JM: Acitretin and etretinate in the treatment of palmoplantar pustulosis: a double-blind comparative trial, *Br J Dermatol*, 1988; 119: 755-759.(エビデンスレベル II)
- 244) Etretinate 臨床研究班：Open Study による Retinoid (Etretinate) の臨床効果の検討, *西日本皮膚科*, 1982; 44: 988-999.(エビデンスレベル III)
- 245) 宮地良樹：V. 掌蹠膿疱症 B-4 内服療法, 1991; 33: 1135-1138.(エビデンスレベル VI)
- 246) 菅原伸幸ほか：関節症状に対してエトレチナートが奏功した掌蹠膿疱症の 2 例, *臨皮*, 2002; 56: 473-475.(エビデンスレベル V)
- 247) 多田弥生：1. 掌蹠膿疱症 5) レチノイド療法, *皮膚臨床*, 2010; 52: 1528-1531.(エビデンスレベル VI)
- 248) Van Zander J, Orlow SJ: Efficacy and safety of oral retinoids in psoriasis, *Expert Opin Drug Saf*, 2005; 4: 129-138.(エビデンスレベル VI)
- 249) Stern RS, Fitzgerald E, Ellis CN, et al: The safety of etretinate as long-term therapy for psoriasis: results of the etretinate follow-up study, *J Am Acad Dermatol*, 1995; 33: 44-52.(エビデンスレベル V)
- 250) Okada N, Nomura M, Morimoto S: Bone mineral density of the lumbar spine in psoriatic patients with long term etretinate therapy, *J Dermatol*, 1994; 21: 308-311.(エビデンスレベル V)
- 251) Christophers E, Mrowietz U: Pustular eruptions of palm and soles, In: Irwin M Freedberg, Arthur Z, et al (eds): *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, 6th ed, New York, McGraw-Hill, 2003, 628-632.(エビデンスレベル VI)
- 252) Menter A, Korman NJ, Elmets CA, et al: Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 4, Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents, *J Am Acad Dermatol*, 2009; 61: 451-485.(エビデンスレベル VI)
- 253) Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, et al: European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2009; 23 Suppl 2: 1-70.(エビデンスレベル VI)
- 254) Reitamo S, Erkkö P, Remitz A, et al: Cyclosporine in the treatment of palmoplantar pustulosis, a randomized, double-blind, placebo-controlled study, *Arch Dermatol*, 1993; 129: 1273-1279.(エビデンスレベル II)
- 255) Erkkö P, Granlund H, Remitz A, et al: Double-blind placebo-controlled study of long-term low-dose cyclosporin in the treatment of palmoplantar pustulosis, *Br J Der-*

- matol, 1998; 139: 997-1004.(エビデンスレベル II)
- 256) Terui T, Okubo Y, Kobayashi S, et al: Efficacy and safety of apremilast for the treatment of Japanese patients with palmoplantar pustulosis: results from a phase 2, randomized, placebo-controlled study, 2022 AAD Annual Meeting.(エビデンスレベル II)
- 257) Eto A, Nakao M, Furue M: Three cases of palmoplantar pustulosis successfully treated with apremilast, *J Dermatol*, 2019; 46: e29-e30.(エビデンスレベル V)
- 258) Kato N, Takama H, Ando Y, et al: Immediate response to apremilast in patients with palmoplantar pustulosis: a retrospective pilot study, *Int J Dermatol*, 2021; 60: 570-578.(エビデンスレベル V)
- 259) Hawbich G, Kalavala M: Successful treatment of refractory palmoplantar pustulosis with apremilast, *Clin Exp Dermatol*, 2017; 42: 471-473.(エビデンスレベル V)
- 260) Adamo S, Nilsson J, Krebs A, et al: Successful treatment of SAPHO syndrome with apremilast, *Br J Dermatol*, 2018; 179: 959-962.(エビデンスレベル V)
- 261) Carrascosa R, Conde Montero E, de la Cueva DP: Refractory palmoplantar pustulosis successfully treated with apremilast, *Dermatol Ther*, 2020; 33: e13230.(エビデンスレベル V)
- 262) Dorgham N, Crasto D, Skopit S: Successful treatment of palmoplantar pustulosis with apremilast, *J Drug Dermatol*, 2021; 20: 1255-1256.(エビデンスレベル V)
- 263) Van Scott EJ, Reinertson RP: Morphologic and physiologic effects of chemotherapeutic agents in psoriasis, *J Invest Derm*, 1959; 33: 357-369.(エビデンスレベル V)
- 264) Kristian T: Pustulosis palmaris et plantaris treated with methotrexate, *Acta Dermatovener*, 1971; 51: 397-400.(エビデンスレベル V)
- 265) 日本リウマチ学会 MTX 診療ガイドライン策定小委員会: 関節リウマチ治療におけるメトトレキサート (MTX) 診療ガイドライン, 2016 年改訂版。(エビデンスレベル VI)
- 266) Kalb RE, Strober B, Weinstein G, Leibold M: Methotrexate and psoriasis: 2009 National psoriasis foundation consensus conference, *J Am Acad Dermatol*, 2009; 60: 724-737.(エビデンスレベル VI)
- 267) Stanford CW, Kollipara R, Melookaran AM, Hall JC: Palmoplantar pustular psoriasis following initiation of a beta-blocker: disease control with low-dose methotrexate, *Cutis*, 2014; 94: 153-155.(エビデンスレベル V)
- 268) Adışen E, Tekin O, Güjlekon A, M A Gürer: A retrospective analysis of treatment responses of palmoplantar psoriasis in 114 patients, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2009; 23: 814-819.(エビデンスレベル V)
- 269) Sevrain M, Richard MA, Barnette T, et al: Treatment for palmoplantar pustular psoriasis: systemic literature review, evidence-based recommendations and expert opinion, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2014; 28 (Suppl.5): 13-16.(エビデンスレベル I, VI)
- 270) Mrowietz U, van de Kerkhof PCM: Management of palmoplantar pustulosis: do we need to change?, *Br J Dermatol*, 2011; 164: 942-946.(エビデンスレベル VI)
- 271) 牧野好夫, 前橋 賢, 古川勇次, 佐藤隆夫: Biotin 療法: 皮膚科 MOOK 2 乾癬とその周辺疾患, 1985, 田上八郎編, 東京, 金原出版, 1985, 237-244.(エビデンスレベル IV)
- 272) 加藤直子, 山口昭弘: 掌蹠膿疱症患者の血清ビオチンおよびビオチニダーゼ活性とビオチン内服療法の試み, 皮膚臨床, 1991, 33, 1373-1377.(エビデンスレベル V)
- 273) 橋本喜夫, 松尾梨紗, 土井春樹: ビオチンを長期投与した掌蹠膿疱症 30 例の臨床経過—特に PPPASI による検討—, 旭厚医誌 XXII (1), 2013, 3-9.(エビデンスレベル V)
- 274) 永井良子, 榎原周平, 福井 徹ほか: ビオチンサプリメントの過剰摂取による胎児発育への影響, *Trace Nutrients Research*, 2008; 25: 85-90.(エビデンスレベル IIa)
- 275) 添加物評価書 ビオチン: 食品安全委員会, 2014 <https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-11121000-Iyakushokuhinkyoku-Soumuka/0000035981.pdf>.(エビデンスレベル VI)
- 276) Sone H, Ito M, Sugiyama K, et al: Biotin enhances glucose-stimulated insulin secretion in the isolated perfused pancreas of the rat, *J Nutry Biochem*, 1999; 10: 237-243.(エビデンスレベル I)
- 277) Kuroishi T, Endo Y, Muramoto K, et al: Biotin deficiency up-regulates TNF- $\alpha$  production in murine macrophages, *J Leukoc Biol*, 2008; 83: 912-920.(エビデンスレベル V)
- 278) Agawal S, Agawal A, Said HM: Biotin deficiency enhances the inflammatory response of human dendritic cells, *Am J Physiol Cell Physiol*, 2016; 311: C386-C391.(エビデンスレベル V)
- 279) Sabui S, Bohl JA, Kapadia R, et al: Role of the sodium-dependent multivitamin transporter (SMVT) in the maintenance of intestinal mucosal integrity, *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2016; 311: G561-G570.(エビデンスレベル V)
- 280) Elahi A, Sabui S, Narasappa N, et al: Biotin deficiency induces Th1- and Th17-mediated proinflammatory responses in human CD4<sup>+</sup> T lymphocytes via activation of the mTOR signaling pathway, *J Immunol*, 2018; 200: 2563-2570.(エビデンスレベル V)
- 281) 荒浪暁彦: 漢方療法, 皮膚臨床, 2010; 52: 1533-1536.(エビデンスレベル V)
- 282) Mizawa M, Makino T, Inami C, et al: Jumihaidokuto (Shi-Wei-Ba-Du-Tang), a Kampo Formula, decreases the disease activity of palmoplantar pustulosis, *Dermatol Res Pract*, 2016; 2016: 4060673.(エビデンスレベル V)
- 283) 金内日出男: 尋常性乾癬と掌蹠膿疱症に対する温清飲と十味敗毒湯の有用性, 漢方と最新治療, 1996; 5: 69-74.(エビデンスレベル V)
- 284) 渡辺 信, 大熊憲崇: 掌蹠膿疱症に対する黄連解毒湯の使用経験, 漢方医学, 1986; 10: 21-24.(エビデンスレベル V)
- 285) 林 健, 清水信之, 佐野 豊: 掌蹠膿疱症に対する黄連解毒湯の効果および血清ビオチン濃度への影響, 和漢医薬学会誌, 1989; 6: 520-521.(エビデンスレベル V)
- 286) 橋本喜夫, 松本光博: 掌蹠膿疱症に対する温清飲の使用経験, 漢方診療, 1991; 10: 51-55.(エビデンスレベル V)

- 287) 武田克之, 重見文雄: 漢方薬による乾癬と掌蹠膿疱症の治療, 1985; 9: 105-110.(エビデンスレベル VI)
- 288) 二宮文乃: 掌蹠膿疱症の治療. 東方医学, 1986; 2: 3-11.(エビデンスレベル V)
- 289) 大熊守也: 掌蹠膿疱症に対する漢方治療, 1990; 7: 414-415.(エビデンスレベル V)
- 290) Hayashi S, Shimaoka Y, Hamasaki Y, et al: Palmoplantar pustulosis and pustulotic arthro-osteitis treatment with potassium iodide and tetracycline, a novel remedy with an old drug: a review of 25 patients, *Int J Dermatol*, 2017; 56: 889-893.(エビデンスレベル V)
- 291) Ballara SC, Siraj QH, Maini RN, et al: Sustained response to doxycycline therapy in two patients with SAPHO syndrome, *Arthritis Rheum*, 1999; 42: 819-821.(エビデンスレベル V)
- 292) Assmann G, Kueck O, Kirchoff T, et al: Efficacy of antibiotic therapy for SAPHO syndrome is lost after its discontinuation: an interventional study, *Arthritis Res Ther*, 2009; 11: R140.(エビデンスレベル V)
- 293) Takigawa M, Miyachi Y, Uehara M, et al: Treatment of pustulosis palmaris et plantaris with oral doses of colchicine, *Arch Dermatol*, 1982; 118: 458-460.(エビデンスレベル V)
- 294) Thestrup-Pedersen K, Reymann F: Treatment of pustulosis palmaris et plantaris with colchicine, *Acta Derm Venereol*, 1984; 64: 76-78.(エビデンスレベル V)
- 295) Mann RJ: Failure of colchicine for palmo-plantar pustulosis, *Br J Dermatol*, 1982; 106: 373.(エビデンスレベル V)
- 296) Okubo Y, Morishima H, Zheng Richuan, et al: Sustained efficacy and safety of guselkumab in patients with palmoplantar pustulosis through 1.5 years in a randomized phase 3 study, *J Dermatol*, 2021; 48: 1838-1853.(エビデンスレベル II)
- 297) Bissonnette R, Nigen S, Langley RG, et al: Increased expression of IL-17A and limited involvement of IL-23 in patients with palmo-plantar (PP) pustular psoriasis or PP pustulosis; results from a randomized controlled trial, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2014; 1298-1305.(エビデンスレベル II)
- 298) Buder V, Herberger K, Jacobi A, et al: Ustekinumab in the treatment of palmoplantar pustular psoriasis - a case series of nine patients, *J Dtsch Dermatol Ges*, 2016; 14: 1108-1113.(エビデンスレベル V)
- 299) Morales-Múnera C, Vilarrasa E, Puig L: Efficacy of ustekinumab in refractory palmoplantar pustular psoriasis, *Br J Dermatol*, 2013; 168: 820-824.(エビデンスレベル V)
- 300) Bertelsen T, Kragballe K, Johansen C, et al: Efficacy of ustekinumab in palmoplantar pustulosis and palmoplantar pustular psoriasis, *Int J Dermatol*, 2014; 53: e464-466.(エビデンスレベル V)
- 301) Wendeling D, Aubin F, Verhoeven F, et al: IL-23/TH17 targeted therapies in SAPHO syndrome, *A case series*, 2017; 84: 733-735.(エビデンスレベル V)
- 302) 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)
- 303) Smith N, Harms KL, Hines AC, et al: Acute treatment of generalized pustular psoriasis of von Zumbusch with single-dose infliximab, *J Am Acad Dermatol*, 2013; 68: e187-189.(エビデンスレベル V)
- 304) Kawakami H, Maeda T, Abe N, et al: Efficacy of adalimumab and methotrexate combination therapy on generalized pustular psoriasis patients unresponsive to infliximab monotherapy due to anti-infliximab antibody development, *J Dermatol*, 2015; 42: 94-95.(エビデンスレベル V)
- 305) Torii H, Nakano M, Yano T, et al: Efficacy and safety of dose escalation of infliximab therapy in Japanese patients with psoriasis: Results of the SPREAD study, *J Dermatol*, 2017; 44: 552-559.(エビデンスレベル V)
- 306) Bissonnette R, Poulin Y, Bolduc C, et al: Etanercept in the treatment of palmoplantar pustulosis, *J Drugs Dermatol*, 2008; 10: 940-946.(エビデンスレベル II)
- 307) Richetta AG, Mattozzi C, Giancristoforo S, et al: Safety and efficacy of Adalimumab in the treatment of moderate to severe palmoplantar psoriasis: an open label study, *Clin Ter*, 2012; 163: e61-66.(エビデンスレベル V)
- 308) Yawalkar N, Hunger RE: Successful treatment of recalcitrant palmoplantar pustular psoriasis with sequential use of infliximab and adalimumab, *Dermatology*, 2009; 218: 79-83.(エビデンスレベル V)
- 309) Wozel G, Vitez L, Meurer M: Palmoplantar pustular psoriasis: successful therapy with efalizumab after non-response to infliximab, *Acta Derm Venereol*, 2008; 88: 169-170.(エビデンスレベル V)
- 310) 越後岳士, 井村朗子, 新井美奈子ほか: インフリキシマブが有効であった掌蹠膿疱症性骨関節炎の1例, 皮膚病診療, 2014; 36: 333-336.(エビデンスレベル V)
- 311) Ko JM, Gottlieb AB, Kerbleski JF: Introduction and exacerbation of psoriasis with TNF-blockade therapy: a review and analysis of 127 cases, *J Dermatolog Treat*, 2009; 20: 100-108.(エビデンスレベル I)
- 312) de Gannes GC, Ghoreishi M, Pope J, et al: Psoriasis and pustular dermatitis triggered by TNF- $\alpha$  inhibitors in patients with rheumatologic conditions, *Arch Dermatol*, 2007; 143: 223-231.(エビデンスレベル I)
- 313) Mossner R, Thaci D, Mohr J: Manifestation of palmoplantar pustulosis during or after infliximab therapy for plaque-type psoriasis: report on five cases, *Arch Dermatol Res*, 2008; 300: 101-105.(エビデンスレベル V)
- 314) Michaelsson G, Kajermo U, Michaelsson A, et al: Infliximab can precipitate as well as worsen palmoplantar pustulosis: possible linkage to the expression of tumor necrosis factor- $\alpha$  in the normal palmar eccrine sweat duct? *Br J Dermatol*, 2005; 153: 1243-1244.(エビデンスレベル V)
- 315) Imafuku S, Honma M, Okubo Y, et al: Efficacy and safety of secukinumab in patients with generalized pustular psoriasis: A 52-week analysis from phase III open-

- label multicenter Japanese study, *J Dermatol*, 2016; 43: 1011-1017.(エビデンスレベル III)
- 316) Saeki H, Nakagawa H, Nakajo K, et al: Efficacy and safety of ixekizumab treatment for Japanese patients with moderate to severe plaque psoriasis, erythrodermic psoriasis and generalized pustular psoriasis: Results from a 52-week, open-label, phase 3 study (UNCOVER), *J Dermatol*, 2017; 44: 355-362.(エビデンスレベル III)
- 317) Yamasaki K, Nakagawa H, Kubo Y, et al: Efficacy and safety of brodalumab in patients with generalized pustular psoriasis and psoriatic erythroderma: results from a 52-week, open-label study, *Br J Dermatol*, 2017; 176: 741-751.(エビデンスレベル III)
- 318) Mrowietz U, Bachelez H, Burden AD, et al: Secukinumab for moderate to severe palmoplantar pustular psoriasis: Results fo the 2PRECISE study, *J Am Acad Dermatol*, 2019; 80: 1344-1352.(エビデンスレベル II)
- 319) Wang L, Sun B, Li C: Clinical and radiological remission of osteoarticular and cutaneous lesions in SAPHO patients treated with Secukinumab: a case series, *J Rheumatol*, 2021; 48: 6.(エビデンスレベル V)
- 320) Pinter A, Wilsmann-Theis D, Peitsch WK, et al: Interleukin-17 receptor A blockade with brodalumab in palmoplantar pustular psoriasis: report on four cases, *J Dermatol*, 2019; 46: 426-430.(エビデンスレベル V)
- 321) Nakao M, Asano Y, Kamata M, et al: Successful treatment of palmoplantar pustular psoriasis with brodalumab, *Eur J Dermatol*, 2018; 28: 538-539.(エビデンスレベル V)
- 322) Kamel J, Routt E: Successful treatment of recalcitrant palmoplantar pustulosis with ixekizumab, *J Psoriasis Psoriatic Arthritis*, 2016; 2: 9-10.(エビデンスレベル V)
- 323) Hoshina D, Haga N, Furuya K, et al: Paradoxical localized exacerbation of psoriatic eruptions triggered by secukinumab, *Clin Exp Dermatol*, 2018; 43: 718-719.(エビデンスレベル V)
- 324) Dogra S, Bishnoi A, Narang T, et al: Secukinumab-induced paradoxical pustular psoriasis, *Clin Exp Dermatol*, 2019; 44: 72-73.(エビデンスレベル V)
- 325) Munera-Campos M, Balleca F, Richarz N, et al: Paradoxical eczematous reaction to ixekizumab, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2019; 33: e40-e42.(エビデンスレベル V)
- 326) Pirro F, Caldarola G, De Simone C, et al: Multiple paradoxical reactions during ixekizumab therapy, *Dermatol Ther*, 2019; 32: e12852.(エビデンスレベル V)
- 327) Martinez-Domenech A, Garcia-Legaz-Martinez M, Magdaleno-Tapia J, et al: Paradoxical reversed plantar involvement during ixekiumab therapy for psoriasis, *Dermatol Online J*, 2019; 25.(エビデンスレベル V)
- 328) Sadik CD, Thieme M, Zillikens D, et al: First emergence of pyoderma gangrenosum, palmoplantar pustulosis and sacroillitis in a psoriasis patient associated with switching from secukinumab to brodalumab, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2019. [Epub ahead of print] (エビデンスレベル V)
- 329) Research Group of Japanese Society for Contact Dermatitis: Study on optimum patch test materials and their optimum concentrations for zinc and manganese contact allergy and annual variations of the patients with facial melanosis, *Environ Dermatol*, 1998; 5: 76-85.(エビデンスレベル V)
- 330) 日本皮膚科学会接触皮膚炎診療ガイドライン委員会: 接触皮膚炎診療ガイドライン, 日皮会誌, 2009; 119: 1757-1793.(エビデンスレベル VI)
- 331) Akazawa H, Nishimura F, Maeda H, et al: Regression of pustulosis palmaris et plantaris by periodontal treatment in a subject with severe periodontitis, *International Journal of Dermatology*, 2006; 45: 1420-1422.(エビデンスレベル V)
- 332) Murai O, Sasaki D, Ando Y, et al: Improvement of pustulosis palmaris et plantaris by periodontal infection control in a patient with chronic periodontitis, *Clin Lab*, 2012; 58: 323-327.(エビデンスレベル V)
- 333) Ikeda S, Takahashi H, Suga Y, et al: Therapeutic depletion of myeloid lineage leucocytes in patients with generalized pustular psoriasis indicates a major role for neutrophils in the immunopathogenesis of psoriasis, *J Am Acad Dermatol*, 2013; 68: 609-617.(エビデンスレベル IV)
- 334) Kanekura T, Yoshii N, Yonezawa T, et al: Treatment of pustular psoriasis with granulocyte and monocyte adsorption apheresis, *J Am Acad Dermatol*, 2003; 49: 329-332.(エビデンスレベル V)
- 335) Sakanoue M, Takeda K, Kawai K, et al: Granulocyte and monocyte adsorption apheresis for refractory skin disease due to activated neutrophils, psoriasis, and associated arthropathy, *Ther Apher Dial*, 2013; 17: 477-483.(エビデンスレベル V)
- 336) Fujisawa T, Tawada C, Mizutani Y, et al: Efficacy of granulocyte and monocyte adsorption apheresis for treatment of palmoplantar pustulosis, *Ther Apher Dial*, 2014; 18: 238-243.(エビデンスレベル V)
- 337) Kanekura T, Hiraishi K, Kawahara K, et al: Granulocyte and monocyte adsorption apheresis (GCAP) for refractory skin diseases caused by activated neutrophils and psoriatic arthritis: Evidence that GCAP removes Mac-1-expressing neutrophils, *Ther Apher Dial*, 2006; 10: 247-256.(エビデンスレベル V)
- 338) 小林里実, 長谷川光晴: 菌性病巣感染による掌蹠膿疱症と胸肋鎖関節炎, その皮膚疾患 歯科治療でなおるかも, 東京, クインテッセンス出版, 2020, 114-116.(エビデンスレベル V)
- 339) 小林里実: 掌蹠膿疱症 1) 治療戦略総論, 皮膚臨床, 2010; 52: 1499-1505.(エビデンスレベル IV)
- 340) 大橋威信, 山本俊幸: 掌蹠膿疱症性骨関節炎 扁桃摘出術が皮膚, 関節, 爪病変に著効した例, 皮膚病診療, 2015; 37: 131-134.(エビデンスレベル V)
- 341) 武田信巳, 浜本 肇, 武田記和ほか: 掌蹠膿疱症性骨関節炎に有する自験31例の検討 我々の診断基準と治療方針, 静岡県立総合病院医学雑誌, 1991; 7: 17-26.(エビデンスレベル V)

- スレベルV)
- 342) 大黒慎二, 形浦昭克, 久々湊靖ほか: 扁桃摘出術と骨関節疾患 胸肋鎖骨過形成症と慢性関節リウマチについて, *日耳鼻*, 1994; 97: 1601-1607.(エビデンスレベルV)
- 343) 藏岡 愛, 山岡俊文, 小川文秀ほか: 歩行困難をきたした仙腸関節炎を伴い, 扁桃摘出にて軽快した掌蹠膿疱症の1例, *西日皮膚*, 2009; 71: 21-25.(エビデンスレベルV)
- 344) Boutin RD, Resnick D: The SAPHO syndrome: an evolving concept for unifying several idiopathic disorders of bone and skin, *Am J Radiol*, 1998; 170: 585-591.(エビデンスレベルI)
- 345) Jung J, et al: Intra-articular glucocorticosteroid injection into sternocostoclavicular joints in patients with SAPHO syndrome, *Semin Arthritis Rheum*, 2012; 42: 266-270.(エビデンスレベルV)
- 346) Antoniou C, Nicolaidou E, Moustou AE, Stratigos A, Katsambas A: Palmoplantar pustulosis with arthro-osteitis: successful treatment with etanercept and acitretin, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2009; 23: 854-855.(エビデンスレベルV)
- 347) Yamamoto T, Kimura K, Katayama I, et al: Successful treatment of severe arthralgia associated with palmoplantar pustulosis with low-dose oral cyclosporine A, *J Dermatol*, 1995; 22: 512-514.(エビデンスレベルV)
- 348) Seno A, Arata J, Matsuura Y, et al: Palmoplantar pustulosis with pustulotic arthroosteitis involving temporal osteomyelitis and meningitis, *J Dermatol*, 2000; 27: 269-272.(エビデンスレベルV)
- 349) Takama H, Ando Y, Yanagishita T, et al: Successful treatment of pustulotic arthro-osteitis with apremilast: a case report with follow-up MRI, *Eur J Dermatol*, 2019; 29: 656-658.(エビデンスレベルV)
- 350) Kikuchi N, Yamamoto T: Effects of apremilast on pustulotic arthro-osteitis in a real-world setting: report of five cases, *Dermatol Ther*, 2020; 33: e13249.(エビデンスレベルV)
- 351) Willkens RF, Williams HJ, Reading JC, et al: Randomized, double blind, placebo-controlled trial of low dose pules methotrexate in psoriatic arthritis, *Arthritis Rheuma*, 1984; 24: 376-381.(エビデンスレベルII)
- 352) Chigira M, Maehara S, Nagase M, Ogimi T, Udagawa E: Sternocostoclavicular hyperostosis. A report of nineteen cases, with special reference to etiology and treatment, *J Bone Joint Surg*, 1986; 68: 103-112.(エビデンスレベルV)
- 353) Alijuhani F, Touradre A, Tatar Z, et al: The SAPHO syndrome: A single-center study of 41 adult patients, *J Rheumatol*, 2015; 42: 329-334.(エビデンスレベルV)
- 354) Freira S, Fonseca H, Ferreira PD, Vasconcelos P, Fonseca JE: SAPHO syndrome in an adolescent: A clinical case with unusual severe systemic impact, *J Adolesc Health*, 2014; 55: 304-306.(エビデンスレベルV)
- 355) Jansson A, Renner ED, Ramser J, et al: Classification of non-bacterial osteitis. Retrospective study of clinical, Immunological and genetic aspects in 89 patients, *Rheumatology*, 2007; 46: 154-160.(エビデンスレベルV)
- 356) Huber CE, Judex AG, Freyschmidt J, Feuerbach S, Schölmerich J, Müller-Ladner U: Sequential combination therapy leading to sustained remission patient with SAPHO syndrome, *Open rheumatol J*, 2009; 27: 18-21.(エビデンスレベルV)
- 357) Zhao Z, Li Y, Li Y, Zhao H, Li H: Synovitis, acne, Pustulosis, hyperostosis and osteitis (SAPHO) syndrome with review of the relevant published work, *J Dermatol*, 2011; 38: 155-159.(エビデンスレベルV)
- 358) Ikumi N, Hayama K, Terui T, Kitamura N, Takei M, Fujita H: Retrospective study of the differences in the management for pustulotic arthro-osteitis in patients with palmoplantar pustulosis between dermatologists and rheumatologists, *J Dermatol*, 2021; 48: e551-e553.(エビデンスレベルV)
- 359) 浮地賢一郎, 布施佑磨, 松村真太郎ほか: 抜歯により治癒した掌蹠膿疱症の1例, *歯科学報*, 2012; 112: 501-505.(エビデンスレベルV)
- 360) 小林里実: 膿疱性骨関節炎, 胸鎖関節炎 (SAPHO 症候群) の治療: ビスフォスフォネートを含む, *Visual Dermatol*, 2012; 11: 1082-1083 (エビデンスレベルV)
- 361) 白石絵里子, 福嶋信広: 掌蹠膿疱症性骨関節炎に伴った鎖骨疲労骨折の1例, *整形災害*, 2014; 63: 204-208.(エビデンスレベルV)
- 362) Amita H, Applbaum YH, Aamar S, Daniel N, Rubinow A: SAPHO syndrome treated with pamidronate: an open-label study of 10 patients, *Rheumatol*, 2004; 43: 658-661.(エビデンスレベルV)
- 363) Colina M, La Corte R, Trotta F: Sustained remission of SAPHO syndrome with pamidronate: a follow-up of fourteen cases and a review of literature, *Exp Rheumatol*, 2009; 27: 112-115.(エビデンスレベルIVb)
- 364) Zwawnepoel T, Vlam K: SAPHO: treatment options including bisphosphonates, *Semin Arthritis Rheum*, 2016; 46: 168-173.(エビデンスレベルIVb)
- 365) 三輪真嗣, 横川明男, 西村立也, 小林忠美, 吉田弘範: ビスフォスフォネートが有効であった掌蹠膿疱祖父性脊椎炎の2例, *整・災外*, 2008; 51: 1517-1521.(エビデンスレベルV)
- 366) Ichikawa J, Sato E, Haro H, Ando T, Maekawa S, Hamada Y: Successful treatment of SAPHO syndrome with an oral bisphosphonate, *Rheumatol*, 2009; 29: 713-715.(エビデンスレベルV)
- 367) 鈴木崇根, 國吉一樹, 松浦佑介ほか: アレンドロネートが著効したSAPHO症候群の1例, *千葉医学雑誌*, 2015; 91: 29-32.(エビデンスレベルV)
- 368) 米田俊之: 骨粗鬆症の新しい診断基準と関連ガイドライン ビスホスホネート関連顎骨壊死に対するポジションペーパー (2010年版と改訂追補2012年版). *The Bone* 2014; 28: 87-92.(エビデンスレベルI)
- 369) Brooks R with the EuroQol Group: EuroQol: the current state of play, *Health Policy*, 1996; 37: 53-72.
- 370) Ikumi N, Fujita H, Terui T: Guselkumab improves joint pain in patients with pustulotic arthro-osteitis: A retrospective pilot study, *J Dermatol*, 2021; 48: 199-202.(エビデンスレベルV)

- 371) Yamamoto T: Effects of guselkumab on ankylosing spondylitis-type pustulotic arthro-osteitis in a patient with palmoplantar pustulosis, *Dermatol Ther*, 2020; 33: e14088.(エビデンスレベル V)
- 372) Coates LC, Chandran V, Ogdie A, et al: International Treatment Recommendations Update: A Report from the GRAPPA 2016 Annual Meeting, *J Rheumatol*, 2017; 44: 684-685.(エビデンスレベル VI)
- 373) Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, et al: EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update, *Ann Rheum Dis*, 2020; 79: 700-712.(エビデンスレベル VI)
- 374) Firinu D, Murgia G, Lorrain MM, et al: Biological treatments for SAPHO syndrome: an update, *Inflamm Allergy Drug Targets*, 2014; 13: 199-205.(エビデンスレベル V)
- 375) Wending D, Aubin F, Verhoeven F, et al: IL-23/Th17 targeted therapies in SAPHO syndrome. A case series, *Joint Bone Spine*, 2017; S1297-1319.(エビデンスレベル V)
- 376) Ohashi T, Suzuki Y, Yamamoto T: Use of biologics for pustulotic arthro-osteitis in two patients with palmoplantar pustulosis, *J Dermatol*, 2017; 44: 97-98.(エビデンスレベル V)
- 377) 東さおり, 長田麻友美, 新島靖子ほか: 歩行困難をきたした掌蹠膿疱症性骨関節炎にインフリキシマブが奏効した1例, *皮膚臨床*, 2016; 58: 38-41.(エビデンスレベル V)
- 378) Ben Abdelghani K, Dran DG, Gottenberg JE: Tumor necrosis factor-alpha blockers in SAPHO syndrome, *J Rheumatol*, 2010; 37: 1699-1704.(エビデンスレベル V)
- 379) Antoni CE, Kavanaugh A, Kirkham B: Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: results from the infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT), *Arthritis Rheum*, 2005; 52: 1227-1236.(エビデンスレベル II)
- 380) Mease PJ, Ory P, Sharp JT: Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: 2-year data from the Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial (ADEPT), *Ann Rheum Dis*, 2009; 68: 702-709.(エビデンスレベル II)
- 381) 戸田和美, 山本文平: インフリキシマブにより全身に膿疱を生じた関節症性乾癬の1例, *臨床皮膚科*, 2015; 69: 654-660.(エビデンスレベル V)
- 382) Kanekura T, Kawabata H, Maruyama I, et al: Treatment of psoriatic arthritis with granulocyte and monocyte adsorption apheresis, *J Am Acad Dermatol*, 2004; 50: 242-246.(エビデンスレベル V)
- 383) Fujisawa T, Moriya C, Shibuya Y, et al: Combination therapy of infliximab and granulocyte and monocyte adsorption apheresis for refractory pustular psoriasis with psoriatic arthritis, *Acta Derm Venereol*, 2013; 93: 364-365.(エビデンスレベル V)
- 384) Kanekura T, Seishima M, Honma M, et al: Therapeutic depletion of myeloid lineage leukocytes by adsorptive apheresis for psoriatic arthritis: The efficacy of a non-drug intervention for patients refractory to pharmacologicals, *J Dermatol*, 2017; 44: 1353-1359.(エビデンスレベル IV)