

穿孔性皮膚症 (perforating dermatosis) の診療の手引き

川上民裕¹⁾ 秋山真志²⁾ 須賀 康³⁾ 中野 創⁴⁾
三苫千景⁵⁾ 山本明美⁶⁾ 米田耕造⁷⁾

第1章 診療の手引き作成にあたって

1. 診療の手引きの特徴

一般にガイドラインは、「特定の臨床状況において、適切な判断を行うために、医療者と患者を支援する目的で系統的に作成された文書」である。そこで、本診療の手引きは、Minds 診療ガイドラインに準拠し、診療上重要度の高い医療行為について、エビデンスに基づく医療を、益と害のバランスを考慮して、患者と医療者の意思決定を支援するために最適と考える推奨を提示することを目的とした。各項目について clinical question (CQ) 形式で作成し、一般臨床医が現場ですぐに理解し実践できる実用性の高いガイドラインの完成と、その後の普及を目指して作成した。

穿孔性皮膚症は、患者数が少なく、世界的に統一された診断基準もないことから、ランダム化比較試験 (Randomized Controlled Trial: RCT) や前向きコホート研究などエビデンスレベルの高い臨床試験が困難である。すなわち、十分な臨床データの蓄積やエビデンスレベルの高い科学的根拠 (臨床試験や学術論文) が得られない。従って、本診療の手引きではシステマティックレビューは行わず、皮膚科専門医による推奨への同意度を集計・評価し、エビデンスレベルの低い科学的根拠を補うこととした。

実際に患者に対峙した際は、基礎疾患の違い、症状の程度の違い、合併症などの個々の背景の多様性が存在する。本診療の手引きは現時点における本邦での標準医療を示すものであるが、一般診療では医師が患者との相談を踏まえて治療方針を決定すべきであり、そ

の診療内容が本診療の手引きと完全に合致することを求めるものではない。また、裁判等に引用される性質のものでもない。

2. エビデンスレベルと論文の抽出

エビデンスレベルの評価と分類は、Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2007¹⁾・2014²⁾に準拠した (表 1)。

論文の抽出では、1989年1月から2019年10月までの30年間に検索可能であった文献を検索した。また、重要な最新の文献は適宜追加した。使用したデータベースには Medline, PubMed, 医学中央雑誌 Web で、各自のハンドサーチのものも加えた。採択基準では、RCT 論文をまず優先した。収集できない場合は、コホート研究、症例対照研究、対照のない研究、症例報告、ケースシリーズなどの論文を採用した。基礎的実験の文献は除外した。

3. 同意度の採用

論文抽出後に、RCT 論文が存在せず、エビデンスレベルの低さが問題となった。一方で、エビデンスレベルが高い科学的根拠がなくても、広く皮膚科診療の中で一般的に認識されている事項が少なからず存在する。そこで、バーチェット病診療ガイドライン 2020³⁾を参考に、5段階の同意度分類を作成し、推奨度を補うこととした (表 2)。すなわち、10回の臨床機会で9回以上推奨に従う場合は同意度が5 (強く同意する)、7回以上で同意度4 (同意する)、5回以上で同意度3 (条件付きで同意する) のように採点する。この採点作業は、皮膚科専門医19名の、相互の相談を禁止した状態で施行された。その集計結果は平均値で記載されているが、同意度4.0以上を得られなかったCQと推奨に関しては、それなりのエビデンスレベルがあったとしても、実際の臨床の場では一般には使われていないと考え、CQ自体を削除して、本診療の手引きに記載しないこととした。

1) 東北医科薬科大学皮膚科
2) 名古屋大学皮膚科
3) 順天堂大学浦安病院皮膚科
4) 弘前大学皮膚科
5) 九州大学皮膚科
6) 旭川医科大学皮膚科
7) 大阪大谷大学臨床薬理

表 1 エビデンスレベルの分類

エビデンスレベル		
1	1a	ランダム化比較試験のメタ解析
	1b	少なくとも 1 つのランダム化比較試験
2	2a	ランダム割り付けを伴わない同時コントロールを伴うコホート研究
	2b	ランダム割り付けを伴わない過去のコントロールを伴うコホート研究
3		症例・対照研究（後ろ向き研究）
4		処置前後の比較などの前後比較や対照群を伴わない研究
5		症例報告，ケースシリーズ
6		専門家個人の意見，専門委員会報告

表 2 同意度の基準

同意度		10 回の臨床機会 で推奨に従う頻度
5	強く同意する	9 回以上
4	同意する	7 回以上
3	条件付きで同意する	5 回以上
2	あまり同意できない	4 回以下
1	同意できない	1 回以下

4. 推奨度・推奨文の基準

一般的に、推奨度はエビデンスレベルに基づいて決定され、エビデンスレベルの高い臨床試験や学術論文に基づいた CQ は、推奨度が高くなる。しかし、エビデンスの強さがそのまま推奨の強さになるわけではない。エビデンスレベルが高くなくても、実際の臨床場で行える CQ もある。穿孔性皮膚症は、患者数が少なく、世界的に統一された診断基準もないことから、エビデンスが RCT 論文で十分、証明できない。そこで、パーチェット病診療ガイドライン 2020 を参考に、推奨度・推奨文の基準を決定した（表 3）。さらに、合意形成の会議が行われ、偏りのない決定方法により推奨度を決定した。

5. 資金源と利益相反

作成委員は、穿孔性皮膚症に関して、特定の団体・企業、製薬会社などから支援を受けてはいない。また、診療の手引きにかかわった委員や検証にかかわった委員は、利害関係を生じうるいかなる団体とも関係をもたない。すなわち、明らかにすべき利益相反はない。

文献

- 1) 福井次矢，他：Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2007，医学書院，2007。

- 2) 福井次矢，他：Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014，医学書院，2014。
- 3) 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）パーチェット病に関する調査研究班：パーチェット病診療ガイドライン 2020。診断と治療社，2020。

第 2 章 穿孔性皮膚症の診断基準と重症度分類

1. 穿孔性皮膚症の診断基準（表 4）

1916 年 Kyrle⁴⁾がキルレ病（Kyrle disease），1953 年 Lutz⁵⁾が蛇行性穿孔性弾性線維症（elastosis perforans serpiginosa），1968 年 Mehregan ら⁶⁾が穿孔性毛包炎（perforating folliculitis）と後天性反応性穿孔性膠原線維症（acquired reactive perforating collagenosis）の各疾患の最初の報告をした。これらの疾患が、病理組織的所見として、経表皮的に変性した真皮成分が外部に排出される現象（transepithelial elimination）を特徴としていることから、1989 年 Rapini ら⁷⁾が後天性穿孔性皮膚症（acquired perforating dermatosis）として総称した。現在では、必ずしも後天性とはいえない若年発症の症例もあることから、穿孔性皮膚症（perforating dermatosis）とまとめて呼称されることが多い。従って、穿孔性皮膚症の診断基準に欠かさないのが病理組織所見である。変性皮膚成分が皮膚外に排出される経表皮性排出像（transepidermal elimination）といえる。そこでまず基本所見として経表皮性排出像を設け、項目 A とした。さらに経皮排除される物質の内容が、表皮から膠原線維が後天性反応性穿孔性膠原症、弾性線維が蛇行性穿孔性弾性線維症、角質がキルレ病、毛包から膠原線維が穿孔性毛包炎であるので、項目 B を設定して盛り込んだ。ただ、経皮排除される物質が、各疾患で明瞭に分類されるわけではないので、「主に」という言葉を付けた。また、後天性反応性穿孔性膠原

表3 推奨文の決定方法

推奨文	エビデンスレベル	同意度	推奨度
行うように強く推奨する	主に 1	4.8 以上	A
行うように推奨する	主に 2, 3	4.5 以上	B
行うように提案する	主に 4, 5, 6	4.0 以上	C1
根拠がないので提案しない	エビデンスなし		C2
行わないように推奨する	無効, 有害のエビデンス		D

表4 穿孔性皮膚症の診断基準

A 基本所見 病理組織所見にて、変性皮膚成分が皮膚外に排出される経表皮性排出像 (transepidermal elimination)
B 主に経皮排除される物質 1 表皮から膠原線維 2 弾性線維 3 角質 4 毛包から膠原線維
C 臨床皮膚所見 1 固着性物質を含有した中心臍窩性丘疹 2 18 歳以上での発症
D 参考所見 ケブネル現象 瘙痒
<診断のカテゴリー> 以下の場合に確定診断される。 A, B1, C1, C2 を有するもの…後天性反応性穿孔性膠原症 A, B2 を有するもの…蛇行性穿孔性弾性線維症 A, B3 を有するもの…キルシ病 A, B4 を有するもの…穿孔性毛包炎 D は 4 つのいずれの疾患でもしばしばみられる。

症に関して、Faver ら⁸⁾が、①病理組織所見としてカップ状の表皮陥凹の中に膠原線維の排出像、②臨床像は、中央に角栓が付着した中心臍窩を有する多発性の角化性丘疹または結節、③18歳を過ぎてからの発症、の3項目をあげ全て満たす、との診断基準を発表している。その後、後天性反応性穿孔性膠原症関連の論文では、数多くこの診断基準が引用され、一定の同意を得ている。そこで項目Cを設定し、後天性反応性穿孔性膠原症への診断に結びつく臨床所見である、固着性物質を含有した中心臍窩性丘疹、18歳以上での発症、を挙げた。また、Kim ら⁹⁾は後天性穿孔性皮膚症30症例を検証し、83.3%で瘙痒、31.8%でケブネル現象を生じ、その臨床的特徴とした。実臨床で最も遭遇する後天性反応性穿孔性膠原症の報告では、瘙痒とケブネル現象を確認することが診断の一助となっている。そこで診断的価値も高いと判断し、参考所見を設け項目Dとし、盛り込んだ。鑑別疾患には、結節性痒疹、単純性痒疹、

毛包炎、虫刺過敏症、多発性ケラトアcantomaなどが挙げられる。

文献

- 1) Kyrle J: Hyperkeratosis follicularis et parafollicularis in cuteni pncntrans. *Arch Dermatol Syphil*, 1916; 123: 466-493.
- 2) Lutz W: Keratosis follicularis serpigiosa. *Dermatologica*, 1953; 106: 318-319.
- 3) Mehregan AH, Coskey RJ: Perforating folliculitis. *Arch Dermatol*, 1968; 97: 394-399.
- 4) Rapini RP, Herbert AA, Drucker CR: Acquired perforating dermatosis. Evidence for combined transepidermal elimination of both collagen and elastic fibers. *Arch Dermatol*, 1989; 125: 1074-1078.
- 5) Faver IR, Daoud MS, Su WP: Acquired reactive perforating collagenosis. Report of six cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol*, 1994; 30: 575-580.
- 6) Kim SW, Kim MS, Lee JH, et al: A clinicopathologic study of thirty cases of acquired perforating dermatosis

表5 穿孔性皮膚症の重症度分類

1 浮腫/丘疹と搔破痕をそれぞれスコアとする (0~18)										
浮腫/丘疹		体表面積 (病巣範囲) の割合								
なし:0, 軽度:1, 中等度:2, 重度:3		0%:0, 1~9%:1, 10~29%:2, 30~49%:3 50~69%:4, 70~89%:5, 90~100%:6								
頭部	0~3	×	0~6	×	0.1	=				
体幹	0~3	×	0~6	×	0.3	=				
上肢	0~3	×	0~6	×	0.2	=				
下肢	0~3	×	0~6	×	0.4	=				
} 浮腫/丘疹 合計 0~18										
搔破痕		体表面積 (病巣範囲) の割合								
なし:0, 軽度:1, 中等度:2, 重度:3		0%:0, 1~9%:1, 10~29%:2, 30~49%:3 50~69%:4, 70~89%:5, 90~100%:6								
頭部	0~3	×	0~6	×	0.1	=				
体幹	0~3	×	0~6	×	0.3	=				
上肢	0~3	×	0~6	×	0.2	=				
下肢	0~3	×	0~6	×	0.4	=				
} 搔破痕 合計 0~18										
2 痒痒感のNRS (numerical rating scale) をスコアとする (0~10)										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
なし	軽度			中等度			重度			
1+2 総スコア値 (小数点切り上げ)										
0~1: ほぼ寛解, 2~6: 軽症, 7~15: 中等症, 16~33: 重症, 34~46: 最重症										

in Korea. *Ann Dermatol*, 2014; 26: 162-171.

area and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis. *Exp Dermatol*, 2001; 10: 11-18.

2. 穿孔性皮膚症の重症度分類 (表5)

2001年 Hanifin ら¹⁰⁾が発表したアトピー性皮膚炎の Eczema Area and Severity Index (EASI) スコアを参考として, その中の浮腫/丘疹と搔破痕を採用した. すなわち, 浮腫/丘疹と搔破痕についてそれぞれスコアをつけて合計し, 項目1とした. 評価は, EASI を参考に0~0.5: ほぼ寛解, 0.6~3.5: 軽症, 3.6~10.5: 中等症, 10.6~25.0: 重症, 25.1~36.0: 最重症とした.

EASI は他覚的指標であるので, 穿孔性皮膚症の特徴的臨床所見である痒痒の指標がない. そこで, 痒痒感NRS (numerical rating scale) を加えた. すなわち, 痒痒を0から10の11段階に分け, 0: 痒痒が全くない, 10: 考えられるなかで最悪の痒痒, 項目2とした. 評価は, 0: なし, 1~3: 軽度, 4~7: 中等度, 8~10: 重度とした.

項目1と項目2の合計が総スコア値 (小数点切り上げ) の重症度分類である. 0~1: ほぼ寛解, 2~6: 軽症, 7~15: 中等症, 16~33: 重症, 34~46: 最重症となる.

文献

10) Hanifin JM, Thurston M, Omoto M, et al: The eczema

第3章 穿孔性皮膚症の clinical question (CQ)

1. 後天性反応性穿孔性膠原線維症 (図1)

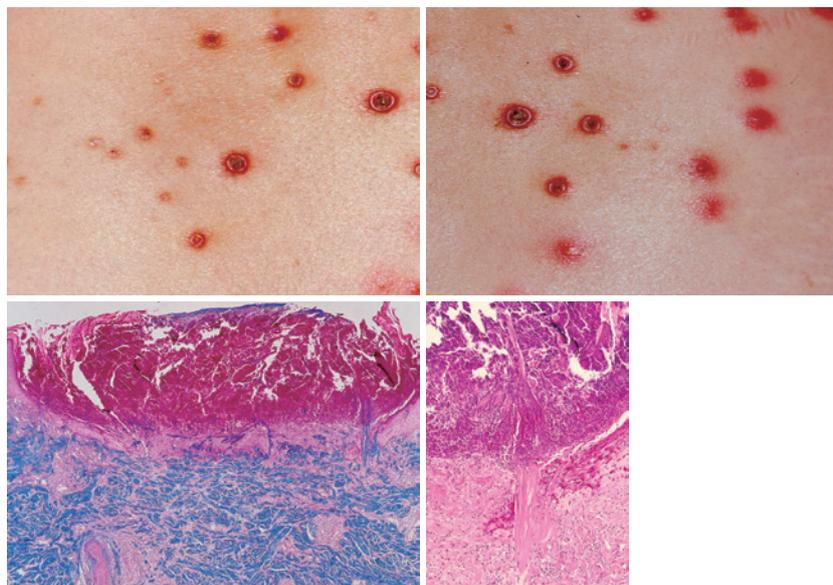
1968年 Mehregan らにより, 中心臍窩を有する多発性の角化性丘疹で, 病理組織学的に膠原線維の経表皮排泄を示す疾患として記載された. 1994年 Faver らは, ①病理組織所見としてカップ状の表皮陥凹の中に膠原線維の排出像, ②臨床像は, 中央に角栓が付着した中心臍窩を有する多発性の角化性丘疹または結節, ③18歳を過ぎてからの発症, の3項目を挙げ全て満たす, との診断基準を唱じた. 以降, この診断基準が多くの論文で引用されている. 固着性物質はしばしば漆喰状とも記載される. 痒痒がありときに激しく, ケブネル現象を認める.

CQ1: 後天性反応性穿孔性膠原線維症に特徴的な合併疾患は何か?

推奨文: 後天性反応性穿孔性膠原線維症の合併疾患として, 糖尿病と慢性腎疾患を考慮することを推奨す

図1 後天性反応性穿孔性膠原線維症

アザン=マロリー染色 (左下) HE 染色 (右下)



る。

エビデンスレベル 5 同意度 4.72 推奨度 B

解説文：糖尿病との合併報告には、3編のケースシリーズ^{11)~14)}がある。慢性腎疾患との合併報告には、1編の症例報告¹⁵⁾、2編のケースシリーズ¹¹⁾¹⁴⁾がある。エビデンスレベルの高い研究報告はなく、ケースシリーズ、症例報告のみであり、エビデンスとしては確立できない。しかし、後天性反応性穿孔性膠原線維症関連の総説では、必ず糖尿病と慢性腎疾患との関連が記載されており、同意度が高く、推奨度 B とした。

文献

- 11) Faver IR, Daoud MS, Su WP: Acquired reactive perforating collagenosis. Report of six cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol*, 1994; 30: 575-580. エビデンスレベル 5
- 12) Kawakami T, Saito R: Acquired reactive perforating collagenosis associated with diabetes mellitus: eight cases that meet Faver's criteria. *Br J Dermatol*, 1999; 140: 521-524. エビデンスレベル 5
- 13) Saray Y, Seçkin D, Bilezikçi B: Acquired perforating dermatosis: clinicopathological features in twenty-two cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2006; 20: 679-688. エビデンスレベル 5
- 14) Garcia-Malinis AJ, Sanchez DV, Sanchez-Salas MP, et al: Acquired perforating dermatosis: clinicopathological study of 31 cases, emphasizing pathogenesis and treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2017; 31: 1757-

1763. エビデンスレベル 5

- 15) Iwamoto I, Baba S, Suzuki H: Acquired reactive perforating collagenosis with IgA nephropathy. *J Dermatol*, 1998; 25: 597-600. エビデンスレベル 5

CQ2：後天性反応性穿孔性膠原線維症に、糖尿病や慢性腎疾患の治療は有効か？

推奨文：後天性反応性穿孔性膠原線維症の治療として、合併する糖尿病と慢性腎疾患の治療を考慮することを提案する。

エビデンスレベル 5 同意度 4.0 推奨度 C1

解説文：糖尿病の治療が奏効した報告は3編のケースシリーズ^{16)~18)}、慢性腎疾患の治療が奏効した報告は同じ3編のケースシリーズ^{16)~18)}がある。エビデンスレベル、同意度から推奨度 C1 とした。後天性反応性穿孔性膠原線維症は、糖尿病や慢性腎疾患との関連が多く、掻痒からのケブネル現象を認める。そこで、こうした疾患を合併した後天性反応性穿孔性膠原線維症の治療では、糖尿病や慢性腎疾患の治療を考慮することを提案する。掻痒をコントロールすることが治療の重要なポイントであるが、通常の抗アレルギー薬の奏功を記した総説は少ない。今後は、選択的オピオイドκ受容体作動薬で腎透析時の掻痒に対しての保険適応があるナルフラフィンの本疾患への効果が検証されることが期待される。

文献

- 16) Saray Y, Seçkin D, Bilezikçi B: Acquired perforating dermatosis: clinicopathological features in twenty-two cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2006; 20: 679-688. エビデンスレベル 5
- 17) Kim SW, Kim MS, Lee JH, et al: A clinicopathologic study of thirty cases of acquired perforating dermatosis in Korea. *Ann Dermatol*, 2014; 26: 162-171. エビデンスレベル 5
- 18) Garcia-Malinis AJ, Sanchez DV, Sanchez-Salas MP, et al: Acquired perforating dermatosis: clinicopathological study of 31 cases, emphasizing pathogenesis and treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2017; 31: 1757-1763. エビデンスレベル 5

CQ3：後天性反応性穿孔性膠原線維症に、ステロイド外用は有効か？

推奨文：後天性反応性穿孔性膠原線維症の治療として、ステロイド外用の治療を考慮することを提案する。エビデンスレベル 5 同意度 4.17 推奨度 C1

解説文：後天性反応性穿孔性膠原線維症に対して、ステロイド外用の有効性については、有効であったとする 3 編のケースシリーズ^{19)~21)}がある。エビデンスレベル、同意度から推奨度 C1 とした。すなわち、実臨床では、ステロイド外用を治療の一つとして考慮することを提案する。

文献

- 19) Faver IR, Daoud MS, Su WP: Acquired reactive perforating collagenosis. Report of six cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol*, 1994; 30: 575-580. エビデンスレベル 5
- 20) Hoque SR, Ameen M, Holden CA: Acquired reactive perforating collagenosis: four patients with a giant variant treated with allopurinol. *Br J Dermatol*, 2006; 154: 759-762. エビデンスレベル 5
- 21) Garcia-Malinis AJ, Sanchez DV, Sanchez-Salas MP, et al: Acquired perforating dermatosis: clinicopathological study of 31 cases, emphasizing pathogenesis and treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2017; 31: 1757-1763. エビデンスレベル 5

CQ4：後天性反応性穿孔性膠原線維症に、紫外線療法は有効か？

推奨文：後天性反応性穿孔性膠原線維症の治療として、紫外線療法を考慮することを提案する。

エビデンスレベル 5 同意度 4.22 推奨度 C1

解説文：後天性反応性穿孔性膠原線維症に対して、紫外線療法が行われ有効であったとする 3 編の症例報

告^{22)~24)}、1 編のケースシリーズ²⁵⁾がある。エビデンスレベル、同意度から推奨度 C1 とした。すなわち、実臨床では、紫外線療法を治療の一つとして考慮することを提案する。

文献

- 22) Gambichler T: Treatment of acquired perforating dermatosis with narrowband ultraviolet B. *J Am Acad Dermatol*, 2005; 52: 363-364. エビデンスレベル 5
- 23) Mii S, Yotsu R, Hayashi R, et al: Acquired reactive perforating collagenosis successfully treated with narrowband ultraviolet B. *Acta Derm Venereol*, 2009; 89: 530-531. エビデンスレベル 5
- 24) Matsui A, Nakano H, Aizu T, et al: Treatment of acquired reactive perforating collagenosis with 308-nm excimer laser. *Clin Exp Dermatol*, 2016; 41: 820-821. エビデンスレベル 5
- 25) Ohe S, Danno K, Sasaki H, et al: Treatment of acquired perforating dermatosis with narrowband ultraviolet B. *J Am Acad Dermatol*, 2004; 50: 892-894. エビデンスレベル 5

2. 蛇行性穿孔性弾性線維症 (図 2)

蛇行性穿孔性弾性線維症は、1953 年 Lutz が最初に記載した。皮疹は角化性小丘疹が弧状ないし環状に配列して局面をなし、全体的に蛇行状の外観を呈する。頸部、体幹、四肢に好発する。病理組織学的には、変性した弾性線維の経表皮排泄像がみられる。一般に、結合織に異常を呈する疾患等に伴う反応性、D-ペニシラミンに誘発される薬剤誘発性、遺伝的背景が推定される特発性の 3 型に分類される。治療は活性型ビタミン D3 外用、冷凍凝固、レーザー照射などが行われているが難治性である。

CQ5：蛇行性穿孔性弾性線維症に特徴的な合併疾患は何か？

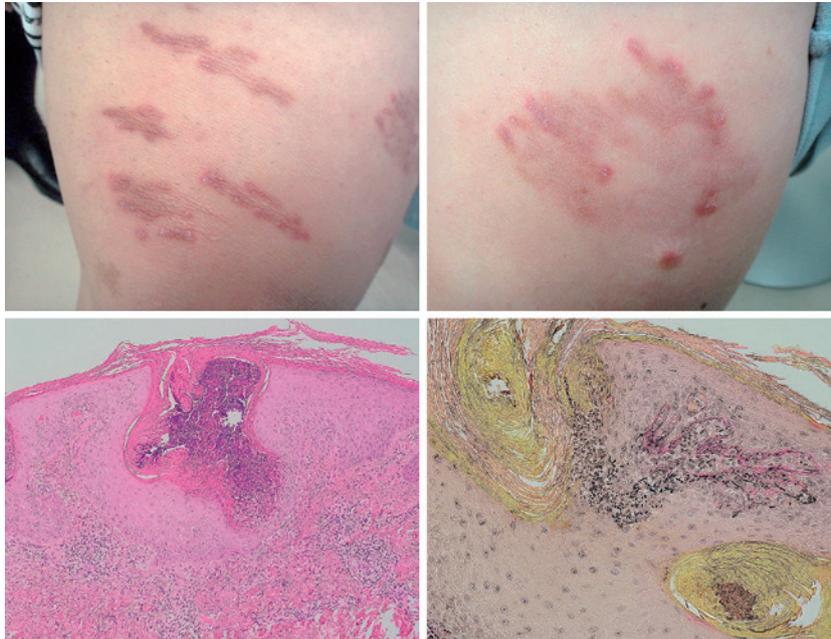
推奨文：蛇行性穿孔性弾性線維症の合併疾患として、Down 症候群を考慮することを提案する。

エビデンスレベル 5 同意度 4.28 推奨度 C1

解説文：Down 症候群との合併報告には、5 編の症例報告^{26)~30)}、2 編のケースシリーズ³¹⁾³²⁾がある。エビデンスレベルの高い研究報告はなく、症例報告・ケースシリーズのみであるが多数の論文がある。エビデンスレベル、同意度から推奨度 C1 とした。他に、Marfan 症候群、Ehlers-Danlos 症候群、骨形成不全症のような結合組織疾患に併発して起こることが知られている。

図2 蛇行性穿孔性弾性線維症

京都府立医科大学皮膚科 浅井 純先生よりご提供
HE 染色 (左下) エラスチカ=ワンギーソン染色 (右下)



文献

- 26) O'Donnell B, Kelly P, Dervan P, et al: Generalized elastosis perforans serpiginosa in Down's syndrome. *Clin Exp Dermatol*, 1992; 17: 31-33. エビデンスレベル 5
- 27) Dourmishev A, Miteva L, Mitev V, et al: Cutaneous aspects of Down syndrome. *Cutis*, 2000; 66: 420-424. エビデンスレベル 5
- 28) De Pasquale R, Nasca MR, Musumeci ML, et al: Elastosis perforans serpiginosa in an adult with Down's syndrome: report of a case with symmetrical localized involvement. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2002; 16: 387-389. エビデンスレベル 5
- 29) Gregersen PA, Stausbøl-Grøn B, Ramsing M, et al: Elastosis perforans serpiginosa in a patient with Down syndrome treated with imiquimod 5% cream. *Dermatol Reports*, 2010; 2: 15. エビデンスレベル 5
- 30) Pereira AC, Baeta IG, Costa Júnior SR, et al: Elastosis perforans serpiginosa in a patient with Down's syndrome. *An Bras Dermatol*, 2010; 85: 691-694. エビデンスレベル 5
- 31) Scherbenske JM, Benson PM, Rotchford JP, et al: Cutaneous and ocular manifestations of Down syndrome. *J Am Acad Dermatol*, 1990; 22: 933-938. エビデンスレベル 5
- 32) Schepis C, Barone C, Siragusa M, et al. An updated survey on skin conditions in Down syndrome. *Dermatology*, 2002; 205: 234-238. エビデンスレベル 5

CQ6 : D-ペニシラミン内服治療中に蛇行性穿孔性弾性線維症が発症した場合、D-ペニシラミン内服を中止すべきか？

推奨文 : D-ペニシラミン使用中に蛇行性穿孔性弾性線維症が発症し因果関係が強く疑われる症例では、D-ペニシラミンを中止し他剤への変更を考慮することを提案する。

エビデンスレベル 5 同意度 4.28 推奨度 C1

解説文 : 関節リウマチの治療薬である D-ペニシラミン使用中に蛇行性穿孔性弾性線維症が発症したと考えられる 4 編の症例報告^{31)~36)}がある。エビデンスレベル、同意度から推奨度 C1 とした。すなわち、因果関係が強く疑われる症例では D-ペニシラミンを中止し他剤への変更を検討することを提案する。

文献

- 33) Essigman WK: Multiple side effects of penicillamine therapy in one patient with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 1982; 41: 617-620. エビデンスレベル 5
- 34) Meyrick Thomas RH, Kirby JD: Elastosis perforans serpiginosa and pseudoxanthoma elasticum-like skin change due to D-penicillamine. *Clin Exp Dermatol*, 1985; 10: 386-391. エビデンスレベル 5

図3 キルレ病

山形大学皮膚科 中野 祥子先生・林 昌浩先生・永谷 圭先生よりご提供
HE染色(右上) エラスチカ=マッソン染色(右下)



- 35) Sahn EE, Maize JC, Garen PD, et al: D-penicillamine-induced elastosis perforans serpiginosa in a child with juvenile rheumatoid arthritis. Report of a case and review of the literature. *J Am Acad Dermatol*, 1989; 20: 979-988. エビデンスレベル 5
- 36) Chabra IS, Grandinetti LM: Asymptomatic annular plaques on the neck. *Cutis*, 2014; 94: E1-3. エビデンスレベル 5

3. キルレ病 (図3)

キルレ病は、1916年キルレにより記載された疾患である。皮疹は、丘疹を主体とし、紅暈あるいは色素沈着をともなう。疣贅状局面もある。四肢、臀部に好発する。病理組織学的には、変性した角質(主としてケラチン蛋白)の経表皮排泄像がみられる。

CQ7: キルレ病に特徴的な合併疾患は何か?

推奨文: キルレ病の合併疾患として、糖尿病と慢性腎疾患を考慮することを提案する。

エビデンスレベル 5 同意度 4.22 推奨度 C1

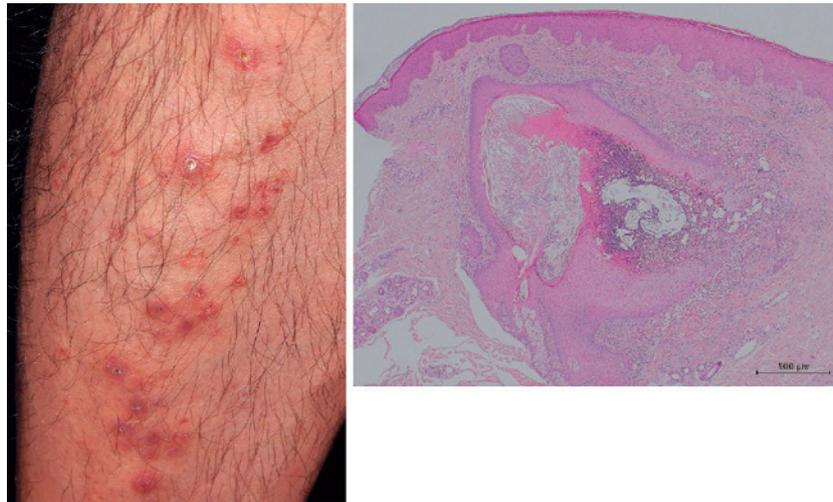
解説文: 糖尿病との合併報告には6編の症例報告^{37)~42)}があり、慢性腎疾患との合併報告には5編の症例報告^{37)41)~44)}がある。エビデンスレベル, 同意度から推奨度 C1 とした。

文献

- 37) Schreml S, Hafner C, Eder F, et al: Kyrle disease and acquired perforating collagenosis secondary to chronic renal failure and diabetes mellitus. *Case Rep Dermatol*, 2011; 3: 209-211. エビデンスレベル 5
- 38) Bodman M, Ehredt D Jr, Barker R, et al: Kyrle disease a rare dermatologic condition associated with the diabetic foot. *J Am Podiatr Med Assoc*, 2015; 105: 451-455. エビデンスレベル 5
- 39) Pandey A, Yadav KS, Singh G, et al: Kyrle's disease: a rare skin manifestation of diabetes mellitus. *J Assoc Physicians India*, 2016; 64: 81-82. エビデンスレベル 5
- 40) Lokesh V, Lakshmikantha A, Kannan S: Kyrle's disease: a cutaneous manifestation of diabetes mellitus. *BMJ Case Rep*, 2017; 1. エビデンスレベル 5
- 41) Nogueira Farias GM, Pinto JR, Melo JC, et al: Kyrle's disease associated with HIV infection, diabetes, and chronic kidney disease. *Indian J Pathol Microbiol*, 2018; 61: 414-417. エビデンスレベル 5
- 42) Schreml S, Hafner C, Eder F, et al: Kyrle disease and acquired perforating collagenosis secondary to chronic renal failure and diabetes mellitus. *Case Rep Dermatol*, 2011; 3: 209-211. エビデンスレベル 5
- 43) Igarashi A, Ishibashi Y, Otsuka F: Kyrle disease associated with sarcoidosis and renal failure. *Int J Dermatol*, 1991; 30: 211-212. エビデンスレベル 5

図 4 穿孔性毛包炎

HE 染色 (右)



44) Chang P, Fernández V: Acquired perforating disease associated with chronic renal failure. *Int J Dermatol*, 1992; 31: 117-118. エビデンスレベル 5

4. 穿孔性毛包炎 (図 4)

穿孔性毛包炎は、1968年 Mehregan らによってはじめて報告された疾患である。皮疹は、角栓を有する毛包一致性の丘疹が多発する。四肢、臀部に好発する。病理組織学的には、拡大した毛包漏斗部が壊死性物質と角化物、変性した炎症細胞で満たされている。毛包漏斗部が穿孔し、膠原線維や弾力線維が侵入する経表皮排泄像がみられる。

CQ8：穿孔性毛包炎に特徴的な合併疾患は何か？

推奨文：穿孔性毛包炎の合併疾患として、糖尿病と慢性腎疾患を考慮することを提案する。

エビデンスレベル 5 同意度 4.11 推奨度 C1

解説文：糖尿病との合併報告には、3編のケースシリーズがある^{45)~47)}。慢性腎疾患との合併報告には、1編の症例集積研究がある⁴⁸⁾。その研究において、18歳以上の慢性腎疾患患者 122例中に穿孔性毛包炎が3例(2.5%)に認められた。そして3例全例、糖尿病の透析が施行されていた。エビデンスレベル、同意度から推奨度 C1 とした。

文献

45) Akoglu G, Emre S, Sungu N, et al: Clinicopathological features of 25 patients with acquired perforating derma-

toxis. *Eur J Dermatol*, 2013; 23: 864-871. エビデンスレベル 5

46) Arora K, Hajirnis KA, Sawant S, et al: Perforating disorders of the skin. *Indian J Pathol Microbiol*, 2013; 56: 355-358. エビデンスレベル 5

47) Chang P, Fernández V. Acquired perforating disease: report of nine cases. *Int J Dermatol*, 1993; 32: 874-876. エビデンスレベル 5

48) Rashpa RS, Mahajan VK, Kumar P, et al: Mucocutaneous manifestations in patients with chronic kidney disease: A cross-sectional study. *Indian Dermatol Online J*, 2018; 9: 20-26. エビデンスレベル 5

CQ9：分子標的薬 (キナーゼ阻害薬) 治療中に穿孔性毛包炎が発症した場合、分子標的薬 (キナーゼ阻害薬) を中止すべきか？

推奨文：分子標的薬 (キナーゼ阻害薬) 使用中に穿孔性毛包炎が発症したと考えられる報告が多数ある。因果関係が強く疑われる症例では分子標的薬 (キナーゼ阻害薬) を中止し他剤への変更を考慮することを提案する。

エビデンスレベル 5 同意度 4.17 推奨度 C1

解説文：穿孔性毛包炎には、分子標的薬 (キナーゼ阻害薬) 投与から発症した症例報告が増えている。マルチキナーゼ阻害薬であるソラフェニブが4編の症例報告^{49)~52)}、チロシンキナーゼ阻害薬であるニロチニブが2編の症例報告⁵³⁾⁵⁴⁾がある。また、TNF 阻害薬であるインフリキシマブ⁵⁵⁾、BRAF キナーゼ阻害薬であるベムラフェニブ⁵⁶⁾が各1編ずつの症例報告がある。エビデンスレベル、同意度から推奨度 C1 とした。すな

わち、分子標的薬（キナーゼ阻害薬）が誘発因子として考えられるので、穿孔性毛包炎を発症した場合は、休薬し他剤への変更を考慮することを提案する。

文献

- 49) Wolber C, Udvardi A, Tatzreiter G, et al: Perforating folliculitis, angioedema, hand-foot syndrome-multiple cutaneous side effects in a patient treated with sorafenib. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2009; 7: 449-452. エビデンスレベル 5
- 50) Minami-Hori M, Ishida-Yamamoto A, Komatsu S, et al: Transient perforating folliculitis induced by sorafenib. *J Dermatol*, 2010; 37: 833-834. エビデンスレベル 5
- 51) Batalla A, Menéndez L, Blay P, et al: Delayed onset perforating folliculitis associated with sorafenib. *Australas J Dermatol*, 2014; 55: 233-235. エビデンスレベル 5
- 52) Eberst E, Rigau V, Pageaux GP, et al: Perforating folliculitis-like reaction related to sorafenib. *Cutis*, 2014; 93: E8-10. エビデンスレベル 5
- 53) Llamas-Velasco M, Steegmann JL, Carrascosa R, et al: Perforating folliculitis in a patient treated with nilotinib: a further evidence of C-kit involvement. *Am J Dermatopathol*, 2014; 36: 592-593. エビデンスレベル 5
- 54) Saraswat N, Chopra A, Mitra D, et al: Nilotinib-induced perforating folliculitis: two cases. *Int J Trichology*, 2018; 10: 89-91. エビデンスレベル 5
- 55) Gilaberte Y, Coscojuela C, Vázquez C, et al: Perforating folliculitis associated with tumour necrosis factor-alpha inhibitors administered for rheumatoid arthritis. *Br J Dermatol*, 2007; 156: 368-371. エビデンスレベル 5
- 56) Shiraishi K, Masunaga T, Tohyama M, et al: A case of perforating folliculitis induced by vemurafenib. *Acta Derm Venereol*, 2019; 99: 230-231. エビデンスレベル 5