

膿疱性乾癬（汎発型）診療ガイドライン 2010：

TNF α 阻害薬を組み入れた治療指針

岩月啓氏¹，照井 正²，小澤 明³，小宮根真弓⁴，梅澤慶紀^{3*}，鳥居秀嗣⁵，
中西 元^{1**}，原 弘之²，馬淵智生³，青山裕美⁶，北島康雄⁷

1. 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 皮膚科学
 2. 日本大学医学部皮膚科
 3. 東海大学医学部専門診療学系皮膚科
 4. 自治医科大学皮膚科
 5. 社会保険中央総合病院皮膚科
 6. 岡山労災病院皮膚科
 7. 岐阜大学名誉教授・木沢記念病院
- * 現、King's College London School of Medicine, UK
- ** 現、滋賀医科大学皮膚科

本ガイドラインの完全版（解説文を含む）は、日本皮膚科学会ホームページ
http://www.dermatol.or.jp/medical/guideline/pdf/nouhou_kansen.pdf に掲載されている。

目 次

第Ⅰ章 ガイドライン策定にあたって

1. 背景と目的
2. ガイドラインの位置づけ
3. ガイドラインの特徴
4. 資金提供者，利益相反
5. エビデンスの収集
6. エビデンスレベルと推奨度決定基準
7. 公開前のレビューと公開方法
8. ガイドラインの評価と更新計画

第Ⅱ章 膿疱性乾癬（汎発型）の診断基準と重症度判定基準

1. 膿疱性乾癬（汎発型）の定義と診断に必要な主要項目(2006年改訂)
2. 膿疱性乾癬（汎発型）の診断の参考項目
3. 膿疱性乾癬（汎発型）の除外項目
(巻末資料：膿疱性乾癬の診断と重症度判定資料)
参考データ1. 特定疾患個人調査票における膿疱性乾癬の新規受給者数（2003-05年）
4. 膿疱性乾癬の重症度判定と患者分布（2007年改訂）
参考データ2. 重症度判定基準を用いた場合の皮膚症状分布（研究班施設41症例）
参考データ3. 重症度判定基準を用いた検査異常値分布（成人膿疱性乾癬（汎発型）40例：研究班症例の解析）
参考データ4. 重症度判定基準を用いた検査異常値分布（個人調査票）

第Ⅲ章 膿疱性乾癬（汎発型）の治療ガイドラインと治療指針の要約

1. 膿疱性乾癬（汎発型）治療アルゴリズム
2. 膿疱性乾癬（汎発型）に推奨される治療指針
 - 1) 膿疱性乾癬（汎発型）急性期の全身症状に対するプライマリーケア
 - 2) 急性期膿疱性乾癬に推奨される治療
 - 3) 標準的乾癬治療法の安全使用のために
 - 4) 乾癬性関節症に対する治療参考データ5. 本邦における治療薬の使用状況

第Ⅳ章 臨床設問（Clinical Question：CQ）の要約

第Ⅴ章 各治療法の推奨度と解説文

1. プライマリーケア
2. 内服療法
3. 外用療法
4. 光線療法
5. 生物学的製剤
6. 妊婦・授乳婦，小児に対する治療薬選択
7. 合併症治療とアウトカム

第 I 章 ガイドライン策定にあたって

1. 背景と目的

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

既存の乾癬ガイドライン [1,2] は、主に局面型尋常性乾癬に対して、皮膚症状の改善をエンドポイントにした体系的レビューである。しかし、膿疱性乾癬（汎発型）は、全身炎症反応症候群（SIRS）としてとらえるべき病態であり、プライマリーケア、全身管理、皮膚病変治療、関節症などの合併症などが考慮されなくてはならない。乾癬の病態に関する新知見が提唱され、生物学的製剤を用いた治療が現実のものになり、ガイドライン作成作業が進められた[3]。厚生労働省稀少難治性皮膚疾患調査研究班によって、膿疱性乾癬（汎発型）に対する診断基準、重症度判定基準と治療ガイドラインが提唱されたが [4]、TNF α 阻害薬などの新しい治療薬の登場や、EBM を用いた手法が導入され、治療ガイドラインの改訂が必要になった。

厚生労働省難治性疾患克服研究事業「稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究」（研究代表北島康雄平成 14-19 年度、岩月啓氏平成 20 年度から）において、特定疾患受給申請用の様式を全国統一とし、個人調査票を全国レベルで解析することが可能になった。研究班の症例と個人調査表をデータベースにして、診断基準項目の鋭敏度や特異度の検定を進め、実態に即した重症度判定基準を提唱した。それらの基準をもとに、EBM に基づく膿疱性乾癬（汎発型）治療ガイドライン策定を進め、生物学的製剤治療の位置づけについて検討してきた[5]。膿疱性乾癬（汎発型）は稀少疾患であり、治療についての高いエビデンスを有する論文の収集が困難であったが、現時点での重要な論文を可能な限り渉猟し、委員会で検討を加えた。

2. ガイドラインの位置づけ

膿疱性乾癬の定義は成書によって異なり、病因的類似性をもとに局所型として掌蹠膿疱症を含める場合、*circinate annular* 型や尋常性乾癬の一時的膿疱化症例を加えて論じられることがある。本ガイドライン策定委員会は、日本皮膚科学会と厚生労働省難治性疾患克服研究事業「稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究」の共同事業として発足したものである。したがって、膿疱性乾癬（汎発型）として取り上げる病態は、厚生労働省のいわゆる「特定疾患としての膿疱性乾癬」と定義され、その診断と重症度判定基準は、厚生労働省研究班で提唱したものに準拠している。本ガイドラインは現時点における本邦での標準を示すものであるが、個々の膿疱性乾癬（汎発型）においては、症状や合併症に多様性があり、診療にあたる医師が患者とともに治療選択を決定すべきものである。その治療内容が

本ガイドラインに完全に合致することを求めるわけではない。

3. ガイドラインの特徴

本ガイドラインの特徴は、1) 膿疱性乾癬（汎発型）を全身性炎症反応とみなし、2) 一次医療機関のプライマリーケア、3) 二次・三次医療機関での全身管理、4) 皮膚症状に対する治療に加えて、5) 関節症などの合併症に対する治療を考慮し、6) 急性期治療とともに、7) 生物学的製剤の適応、8) 副作用に配慮した長期的治療計画、9) QOL 向上についての視点での標準的治療を検討した。

膿疱性乾癬（汎発型）は稀少疾患であり、エビデンスレベルが高い臨床研究データを渉猟することが難しい。十分なエビデンスが得られない治療法の羅列では診療にあたる医師にかえって混乱を招くことが危惧されたので、委員会として推奨する治療法についての記述を盛り込んだ。薬剤の安全使用には最大限に配慮しつつも、生命を脅かす病態に対応するために、安全性が確立されていない薬剤を組み入れざるを得ない箇所があり（妊婦、授乳婦、小児に対する投薬など、CQ20, 21 参照）、委員会の見解としてガイドラインに記載した。それらの薬剤使用にあたっては、インフォームド・コンセントが必要である。

4. 資金提供者、利益相反

本ガイドライン策定に要した費用は、厚生労働省難治性疾患克服研究事業「稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究」の研究費を用いた。なお、ガイドライン作成委員が関連特定薬剤の開発に関与していた場合は、当該治療の推奨度判定に関与しないこととした。

5. エビデンスの収集

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

検索期間と文献：2009年8月までに検索可能であった文献

採択基準：ランダム化対照比較試験（Randomized Control Trial: RCT）のシステマティック・レビュー、個々のRCTの論文を優先した。それが収集できない場合は、コホート研究、ケースコントロール試験、国内外のガイドライン、治療に関する総説などの論文を採用した。さらに、症例集積研究も参考とした。基礎的実験の文献は除外した。

6. エビデンスレベルと推奨度決定基準

以下に示すような日本皮膚科学会編 皮膚悪性腫瘍診療ガイドラインにて採用されたエビデンスレベル分類と推奨度の分類基準を用いた。

エビデンスのレベルと推奨度の決定基準

A. エビデンスのレベル分類

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

B. 推奨度の分類#

- A 行うよう強く勧められる
（少なくとも1つの有効性を示すレベルIもしくは良質のレベルIIのエビデンスがあること）
- B 行うよう勧められる
（少なくとも1つ以上の有効性を示す質の劣るレベルII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
（有効のエビデンスがない, あるいは無効であるエビデンスがある）
- D 行わないよう勧められる
（無効あるいは有害であることを示す良質のエビデンスがある）

+ 基礎実験によるデータ及びそれから導かれる理論はこのレベルとする.

* 根拠とは臨床試験や疫学研究による知見を指す.

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

7. 公開前のレビューと公開方法

本ガイドラインの一般公開を前に, 稀少難治性皮膚疾患調査研究班の班員のレビューを経て, 必要に応じて変更を加えた. 本ガイドラインは, 2008年3月に日本皮膚科学会ホームページ上に暫定版を掲載し, さらなる生物学的製剤に関するデータ収集を行い, 第23回, 24回日本乾癬学会において学会報告し, 意見を聴取して修正を加えた.

8. ガイドラインの評価と更新計画

作成したガイドラインの評価は, そのアウトカムとしての臨床効果および患者QOLとして評価されなくてはならない. 臨床評価については, 厚生労働省難病克服事業「稀少難治性皮膚疾患調査研究班」にて, 特定疾患個人調査票を用いた全国レベルでの評価を実施するとともに, 新たに厚生労働省研究班のメンバーを中心に, 臨床疫学調査「臨床症例登録・追跡調査」によって膿疱性乾癬(汎発型)の前向き調査を2009年から開始している.

続々と新薬の開発される現状にあつては, 本ガイドラインは適宜, 更新を行なわざるを得ないが, 治療効果のアウトカムを評価しながら, 3~5年を目途に改訂を予定している.

9. 免責事項

1) 医師裁量権・医療訴訟に関する事項

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

2) 未承認薬と未承認療法に関する事項

保険適用外使用（未承認薬）であっても、本邦・海外においてエビデンスのある治療であれば、ガイドラインに記載し、推奨度を書き加えた。すなわち、ガイドラインは学術的根拠に基づく記載であり、保険診療の手引き書ではない。ガイドラインに記載のある薬剤が、実地診療において自由に使用可能であるという考えは正しくない。未承認薬使用については各施設において申請・承認を受けるなど、個々に対応する必要がある。薬剤使用にあたって、インフォームド コンセントが必要であることは他の薬剤と同様である。

文 献

1) Griffiths CEM, Clark CM, Chalmers RJG, Li Wan Po A, Williams HC. A systematic review of treatments for severe psoriasis. Health Technology Assessment 2000; Vol 4: No.40

2) Nast A, Kopp I, Banditt KB et al. German evidence-based guidelines for the treatment of psoriasis vulgaris (short version). Arch Dermatol Res 2007; 299: 111-138.

3) Smith CH, Anstey AV, Barker JN et al. British Association of Dermatology guidelines for use of biological interventions in psoriasis 2005. Br J Dermatol 2005; 153: 486-497.

4) Umezawa Y, Ozawa A, Kawashima T et al. Therapeutic guidelines for the treatment of generalized pustular psoriasis (GPP) based on a proposed classification of disease severity. Arch Dermatol Res 2003; 295: Suppl 1: S43-54.

5) 中川秀己、他：乾癬における TNF α 阻害薬の使用指針および安全対策マニュアル
日本皮膚科学会生物学的製剤検討委員会，2009年，
http://www.dermatol.or.jp/news/news_091216_2.pdf

第Ⅱ章 膿疱性乾癬（汎発型）の診断基準と重症度判定基準

1. 膿疱性乾癬（汎発型）の定義と診断に必要な主要項目（2006年）

【定義】膿疱性乾癬（汎発型）は、急激な発熱とともに全身の皮膚が潮紅し、無菌性膿疱が多発する稀な疾患である。病理組織学的に Kogoj 海綿状膿疱を特徴とする角層下膿疱を形成する。尋常性乾癬皮疹が先行する例としない例があるが、再発を繰り返すことが本症の特徴である。経過中に全身性炎症反応に伴う臨床検査異常を示し、しばしば粘膜症状、関節炎を合併するほか、まれに眼症状、二次性アミロイドーシスを合併することがある。

1 主要項目

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

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

解説 改訂の要点は、膿疱性乾癬（汎発型）を全身炎症性疾患としてとらえ、皮膚病変だけではなく、重篤な合併症にも注目したことである。また、厚生労働省稀少難治性皮膚疾患調査研究班が収集した膿疱性乾癬（汎発型）症例と、特定疾患個人調査票データを解析して、鋭敏度や特異度をもとに主要項目を決定した。

本ガイドラインで取り上げる膿疱性乾癬（汎発型）の病型は、特定疾患対象疾患としての急性汎発性膿疱性乾癬（von Zumbusch型）、小児汎発性膿疱性乾癬、疱疹状膿痂疹と稽留性肢端皮膚炎の汎発化が含まれる。小児の *circinate annular form* や、尋常性乾癬の一時的膿疱化は含まれない（「2. 膿疱性乾癬（汎発型）診断の参考項目」を参照）。膿疱性乾癬の臨床疫学統計に関する Ryan と Baker の論文 [1] における対象疾患とは異なる。

膿疱性乾癬（汎発型）の診断基準は、平成18年度稀少難治性皮膚疾患（厚生労働省）の診断基準に準拠する [2]。最新の診断基準では、膿疱性乾癬（汎発型）を全身性炎症性疾患としてとらえ、皮膚症状のみならず、予後を左右する関節症状やアミロイドーシスなどの合併症を定義に組み入れた [3]。診断には、皮膚症状の臨床・病理組織診断が必須である。繰り返し症状が発現することが重要な診断根拠であるが、初発例を考慮して確実例と疑い例を設けた。疑い例については次年度の特定疾患更新申請時に再評価が行なわれる。

稀少難治性皮膚疾患調査研究班で収集した41症例の膿疱性乾癬（汎発型）解析では、主要項目1), 2), 3), 4)の鋭敏度は、それぞれ83%, 95%, 95%, 87%であり、すべてを満たす確定診断例の鋭敏度は78%、上記2)と3)を満たす疑診例の鋭敏度は90%であった [4]。鑑別

診断の急性汎発性発疹性膿疱症を除外するためには、項目 4)の「繰り返す」症状と除外診断を入れて特異度を確保した。

*：特異度は急性汎発性発疹性膿疱症（8 症例）を対象疾患として算定した。

2. 膿疱性乾癬（汎発型）診断の参考項目

1)重症度判定および合併症検索に必要な臨床検査所見*

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

2)膿疱性乾癬（汎発型）に包括しうる疾患

- (1)急性汎発性膿疱性乾癬（von Zumbusch 型）：膿疱性乾癬（汎発型）の典型例。
- (2)疱疹状膿痂疹：妊娠、ホルモンなどの異常に伴う汎発性膿疱性乾癬。
- (3)稽留性肢端皮膚炎の汎発化：厳密な意味での本症は稀であり、診断は慎重に行う。
- (4)小児汎発性膿疱性乾癬：circinate annular form は除外する。

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

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

膿疱性乾癬の定義は教書によって異なるが、本ガイドラインでは特定疾患対象疾患としての膿疱性乾癬（汎発型）を取り扱っている。小児に多い circinate annular form は組織学的には好中球性小膿瘍が見られることが多いが、軽症例が多いため除外される。

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

3. 膿疱性乾癬（汎発型）の除外項目

3 除外診断

- 1) 尋常性乾癬が明らかに先行し、副腎皮質ホルモン剤などの治療により一過性に膿疱化した症例は原則として除外するが、皮膚科専門医が一定期間注意深く観察した結果、繰り返し容易に膿疱化する症例で、本症に含めた方がよいと判断した症例は、本症に含む。
- 2) circinate annular form は、通常全身症状が軽微なので対象外とするが、明らかに汎発性膿疱性乾癬に移行した症例は、本症に含む。
- 3) 一定期間の慎重な観察により角層下膿疱症、膿疱型薬疹（acute generalized exanthematous pustulosis を含む）と診断された症例は除く**。

解説： 尋常性乾癬が一過性に膿疱化する場合は、原則的に本症には含まれないが、治療によって膿疱化の再発が抑えられていると判断される場合はこの限りではない。膿疱性乾癬（汎発型）と類似の臨床および病理組織学所見を示す角層下膿疱症や acute generalized exanthematous pustulosis を含む膿疱型薬疹などは除外しなくてはならない。

** 鑑別診断の手引きは巻末資料を参照（ただし、完全版にのみ掲載し、縮刷版では未掲載）。

4. 膿疱性乾癬（汎発型）の臨床統計と参考事項

日本乾癬学会登録データ（2003-2006 年）では、膿疱性乾癬（汎発型と、それ以外の病型が含まれる）は、乾癬全体の約 1% を占め、小児期と 30 歳代にピークをもつ。小児期では女兒の罹患が目立つ。尋常性乾癬が男性に 2 倍発症しやすいのに対し、膿疱性乾癬（汎発型）は女性にやや多い（男 1: 女 1.2）。厚生労働省特定疾患克服事業で取り扱う病型は、上記の診断基準を満たす「膿疱性乾癬（汎発型）」に限定される。その新規受給者を個人調査票から調べると男性にやや多い結果になる（参考データ 1 を参照）。また、膿疱性乾癬（汎発型）が Turner 症候群に合併して出現することがある [5, 6]。

参考データ 1. 特定疾患個人調査票における膿疱性乾癬の新規受給者数（2003-05 年）

本邦における膿疱性乾癬（汎発型）の新規発生は特定疾患受給者個人調査票では、2004 年；83 人，2005 年；84 人であった。性別では男性にやや多い傾向がある。発症年齢は幼児から高齢者にわたる。

2003年：55人（男26人、女29人）（年齢 17-80歳）*

2004年：83人（男50人、女33人）（年齢 0-92歳）

2005年：84人（男47人、女37人）（年齢 1-90歳）

*新様式初年度につき登録不完全

5. 膿疱性乾癬の重症度判定と患者分布

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

A. 皮膚症状の評価（0-9）

	高度	中等度	軽度	なし
紅斑面積（全体）*	3	2	1	0
膿疱を伴う紅斑面積**	3	2	1	0
浮腫の面積**	3	2	1	0

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

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

B. 全身症状・検査所見の評価（0-8）

スコア	2	1	0
発熱（℃）	38.5以上	37以上38.5未満	37未満
白血球数（/ μ L）	15,000以上	10,000以上15,000未満	10,000未満
CRP（mg/dl）	7.0以上	0.3以上7.0未満	0.3未満
血清アルブミン（g/dl）	3.0未満	3.0以上3.8未満	3.8以上

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

症例でも浮腫が重要な症候であるという理由に基づく (CQ1,2 を参照).

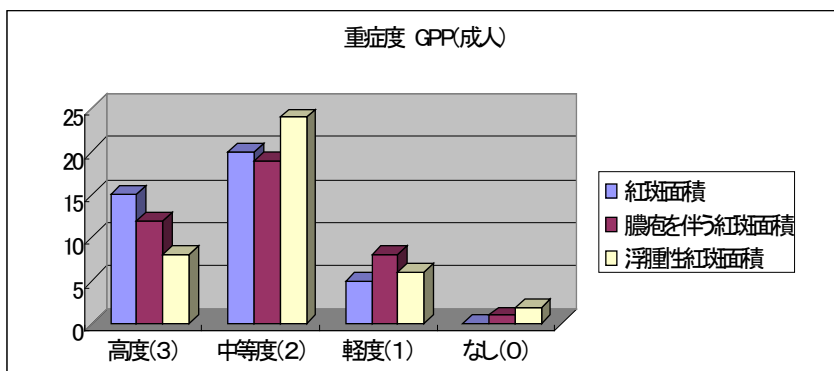
重症度基準の検査項目の異常値の区分にあたっては, 稀少難治性皮膚疾患調査研究班で収集した 40 症例の臨床データと, 全国個人調査票の臨床統計データ (2003-05 年) をもとに, 重症度を高度, 中等度, 軽度に階層化したデータをもとに設定した (参考データ 2-4).

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

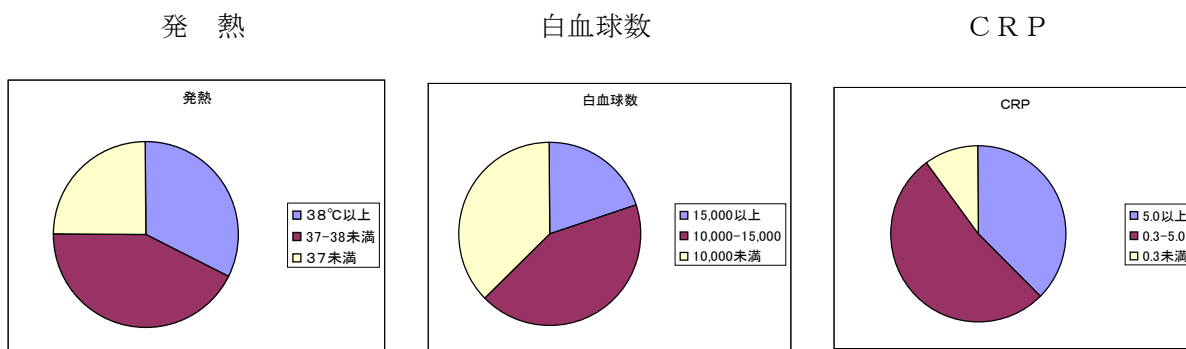
文 献

- 1) Ryan TJ, Baker H : The prognosis of generalized pustular psoriasis. Br J Dermatol 1971; 85: 407-411. (エビデンスレベルV)
- 2) 難治性皮膚疾患に関する調査研究 (難治性疾患克服研究事業) : 平成 18 年度 総括・分担研究報告書 (平成 19 年 3 月発行 : 北島康雄主任研究者) pp192-198 (エビデンスレベルV)
- 3) Roth PE, Grosshans E, Bergoend H : Psoriasis: evolution et complications mortelles. Ann Dermatol Venereol 1991, 118: 97-105 (エビデンスレベルV)
- 4) 岩月啓氏 汎発性膿疱性乾癬の認定診断基準の鋭敏度・特異度の再検討. 稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究.平成 18 年度 総括・分担研究報告 (北島康雄 主任研究者) p76-82.
- 5) Kawakami Y, Oyama N, Kishimoto K et al. A case of generalized pustular psoriasis associated with Turner syndrome. J Dermatol 2004; 31: 16-20. (エビデンスレベルV)
- 6) Oiso N, Ota T, Kawara S, Kawada A. Pustular psoriasis and vitiligo in a patient with Turner syndrome. J Dermatol 2007; 34: 727-729. (エビデンスレベルV)

参考データ 2. 重症度判定基準を用いた場合の皮膚症状分布 (研究班施設 41 症例)

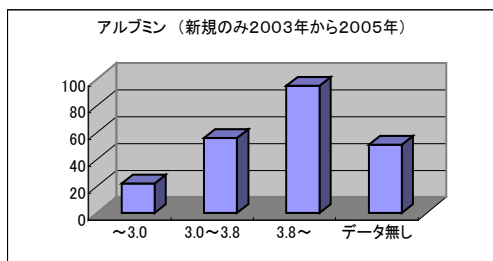


参考データ 3. 重症度判定基準を用いた検査異常値分布 (成人膿疱性乾癬 (汎発型) 40 例 : 研究班症例の解析)

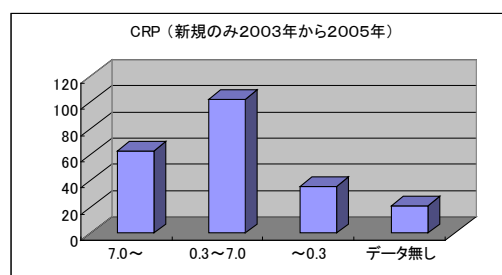


参考データ 4. 重症度判定基準を用いた検査異常値分布 (個人調査票)

血清アルブミン値 (2003-05 年 225 例)



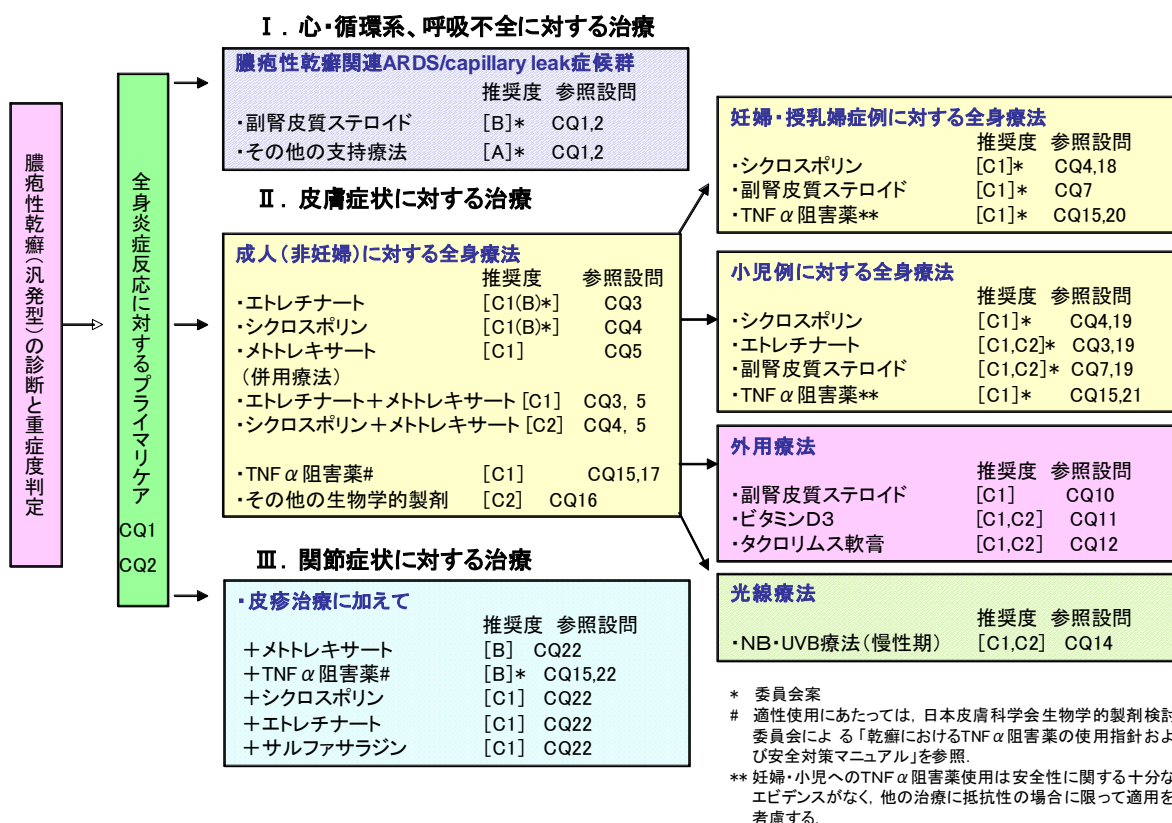
CRP 値 (2003-05 年 222 例)



第三章 膿疱性乾癬（汎発型）の治療ガイドラインと治療指針の要約

1. 膿疱性乾癬（汎発型）治療アルゴリズム

膿疱性乾癬（汎発型）治療アルゴリズム（急性期治療）



注) 膿疱性乾癬（汎発型）治療は、生命を脅かす全身炎症性疾患であり、妊婦、授乳婦や小児例に対して安全性が確立していない薬剤を使用せざるを得ないことがある。妊婦・授乳婦に対するシクロスポリンの使用は、乾癬に対するシクロスポリン治療のガイドラインに従えば禁忌であるが、妊婦の膿疱性乾癬（汎発型）である疱疹状膿痂疹に対するシクロスポリン使用をガイドラインに組み入れた。また、TNF α 阻害薬（インフリキシマブ、アダリムマブ）は、妊婦・授乳婦、小児の膿疱性乾癬（汎発型）に対する十分な使用経験例は蓄積されていないが、尋常性乾癬、関節リウマチなどに対する使用経験をもとに、治療選択の一つとして取り上げた。TNF α 阻害薬は、他剤が無効で、しかも、生命を脅かすような症例に限って使用を考慮すべきである。その使用に際しては、十分なインフォームド・コンセントが必要である。

2. 膿疱性乾癬（汎発型）に推奨される治療指針のまとめ

1) 膿疱性乾癬（汎発型）急性期の全身症状に対するプライマリーケア

膿疱性乾癬（汎発型）の直接死因は心・循環不全が多く、全身管理と薬物療法が必須である。肺合併症や、乾癬治療薬のメトトレキサートやレチノイン酸による肺合併症がまれに生じる。呼吸管理、抗菌薬、原因薬の中止とともに副腎皮質ホルモン全身投与（プレドニソロン換算 1mg/kg/日）が奏効する。TNF α 阻害薬のインフリキシマブ（infliximab）の有効例がある。しかし、逆に infusion reaction による心・循環系への負荷も予測されるので、TNF α 阻害薬の使用に関しては慎重に行うべきである。

要点：ARDS/capillary leak 症候群と心・循環不全への対応

【推奨度；A*】

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

1-1) 心・循環不全に対する全身管理

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

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

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

1-3) 皮膚病変のコントロール

2) 急性期膿疱性乾癬に推奨される全身療法

急性期膿疱性乾癬皮膚疹に対する推奨療法				
推奨される療法	用量・用途	推奨度	関連 CQ	備考
成人：非妊娠時				
エトレチナート	0.5-1.0 mg/kg/d	C1(B*)	3	膿疱性乾癬は 0.5-0.75 mg/kg/day でも反応あり 尋常性乾癬よりも効果発現が早い。関節炎にやや効果。 長期使用の骨関節障害に注意。 本剤内服中の男性（半年）、女性患者（2年）の避妊必要。
シクロスポリン	2.5-5 mg/kg/d	C1(B*)	4, 18, 19	シクロスポリン MEPC による乾癬治療のガイドライン 2004 年度版に準拠する [文献 1-4]。 使用上の注意は後述 4) と関連 CQ を参照。
メトトレキサート	5-7.5 (15)mg/wk	C1	5, 22	薬剤による致死例あり (CQ1 参照) 本剤使用中の男性、女性患者（3ヶ月）の避妊必要。 血液透析患者には禁忌。
エトレチナート+メトトレキサート		C1	3, 5	乾癬では最大効果を、最小用量で達成するため併用。 同上。皮膚悪性腫瘍発症頻度増加の可能性あり。
シクロスポリン+メトトレキサート		C2	4, 5	
生物学的製剤				生物学的製剤使用指針 [文献 5-7] に準拠。 ただし、妊婦・授乳婦、小児膿疱性乾癬についての 使用は CQ15-17, 20 参照。
インフリキシマブ (レミケード®)		C1®	15, 17	5mg/kg, 2 時間以上かけて緩徐に点滴静注, 初回投与後, 2 週後, 6 週後に投与し, 以後 8 週間隔で投与を継続。1-3 回のみでの投与で十分な効果が得られる場合もあり。
アダリムマブ (ヒューミラ®)		C1®	15, 17	成人には初回に 80mg 皮下注, 2 週め以降は 2 週に 1 回, 40mg 皮下投与。効果が不十分な場合には 1 回 80mg まで増 量可 (尋常性および関節症性乾癬に保険適用)。
妊婦・授乳婦例				
シクロスポリン	2.5-5 mg/kg/d	C1®	4, 18	乾癬ガイドライン [文献 4] では妊婦、授乳婦には禁忌だ が、膿疱性乾癬 (汎発型) に対する治療成功例が報告さ れている。有益性が優る場合にはインフォームド・コン セントを得て使用 (CQ18 参照)
副腎皮質ステロイド		C1®	7, 18	他剤が無効で、しかも、生命を脅かすような症例に限っ て使用を考慮すべきである (CQ15-17, 20 参照)。
TNF α 阻害薬		C1	15, 20	
小児例				
シクロスポリン	2.5-5 mg/kg/d	C1®	4, 19	小児の治療成功例あり。 日本乾癬学会データでは小児例に対するシクロス ポリン療法が増加 (CQ19 参照)
エトレチナート	0.5-1.0 mg/kg/d	C1, C2®	3, 19	骨端線の早期閉鎖などの副作用に留意して選択。シクロ スポリンといずれを第一選択にするかを慎重に決定。
副腎皮質ステロイド		C1, C2®	7, 19	他剤が無効で、しかも、生命を脅かすような症例に限っ て使用を考慮すべきである (CQ15-17, 20 参照)。
TNF α 阻害薬		C1	15, 21	

* : 委員会見解 : 検証論文からの推奨度は C 1 であるが、他の推奨度 C 1 の治療よりも明らかに治療実績があ
る。委員会は B として推奨する。 @ : 総合的判断に基づく委員会見解

3) 標準的乾癬治療法の安全使用のために

療 法	治療上の制限/考慮すべき事項	安全への配慮
エトレチナート	異所性石灰化, 過骨症モニター (長期内服, 30g 超の内服)	・催奇形性, 高脂血症など (妊婦, 授乳婦, パートナーは絶対禁忌) 服用中止後, 女性は2年間, 男性は半年間避妊. (CQ3 参照)
シクロスポリン	長期漫然投与の回避 ・2年まで (英国, 独) ・1年まで (米国) (文献1-3) 注) 病状コントロールのために長期投与を必要とする場合がしばしばある。	・腎毒性, 高血圧, 免疫抑制, 発癌 (文献4) など (CQ4 参照). ・降圧薬はレニン・アンギオテンシン系を抑制し, 腎保護作用を有するアンギオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB), アンギオテンシン変換酵素阻害薬 (ACE-I) が推奨されている. 従来のカルシウム拮抗薬も腎保護作用を有するが, ニフェジピンは, 歯肉肥厚を起こす可能性がある (文献4). ・妊婦, 妊娠の可能性のある婦人, 授乳婦への投与は禁忌* (* : 海外では calss C 薬剤 に分類され必ずしも禁忌ではない) ・タクロリムス (プログラフ [®]), ピタバスチン (リパロ [®]) 併用禁忌 ・PUVA, レチノイドとの併用は原則として行なわない (文献4)
メトトレキサート	・危険因子チェック ・肝機能モニター ・間質性肺炎モニター ・葉酸投与による副作用軽減	・肝障害, 骨髄抑制, 催奇形性, 免疫抑制, 発癌, 間質性肺炎など. (妊婦, 授乳婦, パートナーは絶対禁忌. 血液透析中は禁忌) ・服用中止 3ヶ月の避妊. (CQ22 参照)
PUVA	・200回/1000J を超えない 注) 白人のデータに基づく	・免疫抑制, 発癌 (発癌の危険性のために妊婦, 授乳婦は禁忌) ・膿疱性乾癬に有効とする根拠はない (CQ13).
Narrowband UVB		・特に制限はない. 膿疱性乾癬に有効とする根拠はない (CQ14)
TNF α 阻害薬	使用にあたって施設認定必要	日本皮膚科学会生物学的製剤検討委員会「乾癬における TNF α 阻害薬の使用指針および安全対策マニュアル」を参照 (文献5). 本ガイドラインでは妊婦, 授乳婦, 小児の膿疱性乾癬 (汎発型) の使用報告例を渉猟して推奨度を加えた (CQ15, 20, 21 参照).

4) 膿疱性乾癬に合併する関節症性乾癬[#]に対する治療

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

5) 膿疱性乾癬に対する光線療法 (慢性期のみ)

急性期膿疱性乾癬には光線療法は適応にはならない (CQ13)。慢性期膿疱性乾癬には、通常の乾癬療法で反応しない場合や、治療量を減らし、治療による副作用を軽減させるために併用療法として用いられることがある。妊婦や小児例への光線療法に関しては CQ13, 14 を参照。

膿疱性乾癬 (汎発型) 慢性病変に対する光線療法

慢性期膿疱性乾癬 (汎発型) に対する光線療法		
推奨療法	推奨度	エビデンスレベル
内服 PUVA	C2	V
内服 PUVA + 免疫抑制剤	C2	V
nb-UVB + acitretin	C1	V
nb-UVB + dapsone	C1	V
nb-UVB	C1	V

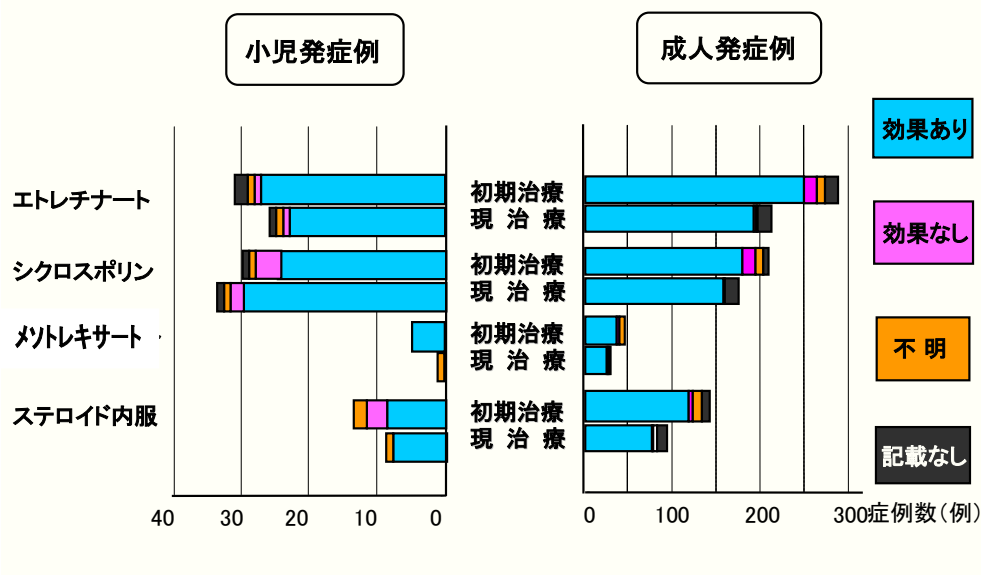
文 献

- 1) Griffiths CE, Dubertret L, Ellis CN, Finlay AY, Finzi AF, Ho VC et al. Cyclosporin in psoriasis clinical practice: an international consensus statement. Br J Dermatol 2004; 150 Supple 67: 11-23. (エビデンスレベルVI)
- 2) Nast A, Kopp I, Augustin M et al. German evidence-based guidelines for the treatment of psoriasis vulgaris (short version). Arch Dermatol Res 2007; 299: 111-138. (エビデンスレベル I)
- 3) Paul CE, Ho VC, McGeown C, Christophers E, Schmidtman B et al. Risk of malignancies in psoriasis patients treated with cyclosporine: a 5 y cohort study. J Invest Dermatol 2003; 120: 211-216. (エビデンスレベルIV)
- 4) 中川秀己, 相場節也, 朝比奈昭彦, 飯塚 一, 五十嵐敦之, 他: シクロスポリン MEPC による乾癬治療のガイドライン 2004 年度版 コンセンサス会議報告. 日皮会誌 2004; 114: 1093-1105. (エビデンスレベルVI)
- 5) 中川秀己, 他: 乾癬における TNF α 阻害薬の使用指針および安全対策マニュアル 日本皮膚科学会生物学的製剤検討委員会, 2009 年 (エビデンスレベル: 評価対象外), http://www.dermatol.or.jp/news/news_091216_2.pdf
- 6) Smith CH, Anstey AV, Barker JN et al. British Association of Dermatology guidelines for use of biological interventions in psoriasis 2005. Br J Dermatol 2005; 153: 486-497. (エビデンスレベルVI)
- 7) Cather JC, Menter A. Combining traditional agents and biologics for the treatment of psoriasis. Semin Cutan Med Surg 2005; 24: 37-45. (エビデンスレベルVI)

参考データ 5. 本邦における治療薬の使用状況

下記に平成 16 年度膿疱性乾癬個人票における治療法およびその治療効果について記す。本邦で最も使用されている薬剤はエトレチナートとシクロスポリンであり、ついでステロイド内服が全身療法として行われている。エトレチナート、シクロスポリンの有効性の評価（主治医判定）はほぼ同等であった。

**平成16年度膿疱性乾癬調査個人票(更新用)集計結果
治療法およびその治療効果**



第IV章 臨床設問 (Clinical Question : CQ) の要約

臨床設問	エビデンスレベル	推奨度
1. プライマリーケア :		
C Q 1. 急性期の全身管理・薬物療法は予後改善に有効か?	未評価	A*
C Q 2. 副腎皮質ホルモン投与は膿疱性乾癬 (汎発型) に関連した呼吸不全に有効か?	V	B*
*臨床試験はないが, 膿疱性乾癬の死因に関する疫学調査から救急対応の重要性は明らかである.		
2. 内服療法 :		
C Q 3. エトレチナート内服は膿疱性乾癬 (汎発型) に有効か?	II	C1 (B*), D**
C Q 4. シクロスポリン内服は膿疱性乾癬 (汎発型) に有効か?	II	C1 (B*)
C Q 5. メトトレキサート内服は膿疱性乾癬 (汎発型) に有効か?	II	C1, C2, D**
C Q 6. ダブソン内服は膿疱性乾癬 (汎発型) に有効か?	V	C2 (C1:他剤無効)
C Q 7. ステロイド内服は膿疱性乾癬 (汎発型) に有効か?	V	C2, B [®] , C1 [#]
C Q 8. コルヒチン内服は膿疱性乾癬 (汎発型) に有効か?	V	C2
C Q 9. 抗菌薬治療は膿疱性乾癬 (汎発型) に有効か?	V	C2
*成人・非妊婦の急性期療法としての 委員会見解, **妊婦, 授乳婦, パートナーへの投与, [®] 急性期 ARDS/capillary leak 症候群での使用, [#] 関節症状に対する使用, 特に慢性炎症による二次性全身性アミロイドーシスが疑われるとき		
3. 外用療法		
C Q 10. ステロイド外用剤は膿疱性乾癬 (汎発型) に有効か?	V	C1, C2
C Q 11. 活性型ビタミンD ₃ 外用は膿疱性乾癬 (汎発型) に有効か?	V	C1, C2
C Q 12. タクロリムス外用は膿疱性乾癬 (汎発型) に有効か?	V	C1, C2
4. 光線療法		
C Q 13. PUVA 療法は膿疱性乾癬 (汎発型) に有効か?	V	C2, D [#]
C Q 14. UVB 療法は膿疱性乾癬 (汎発型) に有効か?	V	C1, C2
## 妊婦, 授乳婦への全身 PUVA 療法		
5. 生物学的製剤		
C Q 15. TNF α 阻害薬は膿疱性乾癬 (汎発型) に有効か?	II	C1
C Q 16. TNF α 阻害薬以外の生物学的製剤は膿疱性乾癬 (汎発型) に有効か?	II	C1, C2
C Q 17. TNF α 阻害薬は膿疱性乾癬 (汎発型) 患者の QOL を向上させるか?	II	C1
6. 妊婦・授乳婦, 小児に対する治療選択		
C Q 18. シクロスポリンは妊婦・授乳婦の膿疱性乾癬 (汎発型) に有効か?	V	C1 (D) [§]
C Q 19. シクロスポリンは小児膿疱性乾癬 (汎発型) に有効か?	V	C1
§シクロスポリンの乾癬に対するガイドラインでは禁忌だが, 使用せざるを得ない場合がある.		
C Q 20. TNF α 阻害薬は妊婦の膿疱性乾癬 (汎発型) に有効か?	V	C1
C Q 21. TNF α 阻害薬は小児膿疱性乾癬 (汎発型) に有効か?	V	C1
7. 合併症治療		
C Q 22. 抗リウマチ療法は関節症性乾癬に有効か?	II	B~C2
C Q 23. ガイドラインに基づく治療はQOL改善に有効か?	未評価	未評価

第V章 各治療法の推奨度と解説文

1. プライマリーケア

概要：膿疱性乾癬（汎発型）の急性期治療は，全身炎症反応症候群（SIRS），激しい皮膚症状と，関節症などの合併症の病態を理解しなくてはならない．症例によってこれらの症状の発現程度は大きく異なるので，急性期のプライマリーケアとともに，専門的治療計画を必要とする．

CQ 1. 急性期の全身管理・薬物療法は予後改善に有効か？

推奨度 A* * 委員会見解による

推奨文 膿疱性乾癬（汎発型）の直接死因は心・循環不全が多く，全身管理と薬物療法が必須である．乾癬治療薬による重症副作用（メトトレキサートによる肺線維症，肝不全や，レチノイン酸症候群と呼ばれる呼吸不全など）に注意する必要がある．

解説 1. フランスの単施設における 1965－1985 年(20 年間)では，992 例の重症乾癬入院患者のうち 7 例 (0.7%) が死亡したとの報告がある [1]．同時期の同地域における多施設の乾癬死亡 46 例の解析では，尋常性乾癬；9 例，掌蹠膿疱症合併の乾癬；2 例，汎発性乾癬；2 例，乾癬性紅皮症；15 例，汎発性膿疱性乾癬；18 例であった．関節症合併例は 18 例（男 12，女 6）みられた．膿疱性乾癬（汎発型）は死亡例の 39%を占める．青壮年発症で，膿疱性乾癬（汎発型）と関節症の合併例は予後が悪いことが指摘されている．

2. 死に至る要因は，代謝／循環系障害 19 例（心血管系；11 例，悪液質；6 例，低体温；1 例，非代償性糖尿病；1 例），非特異的（感染症；10 例，アミロイドーシス；3 例，リウマチ性神経障害；1 例，糸球体腎炎；1 例），治療薬副作用 12 例（メトトレキサート；8 例，チガソン；2 例，全身性副腎皮質ホルモン；1 例，メクロレタミン；1 例（上皮がん転移））であった．

尚，Ryan TJ と Baker H の 155 例の膿疱性乾癬の臨床的解析 [2] にはステロイド誘発性膿疱性乾癬や掌蹠膿疱症が含まれるため，臨床統計から外した．

3. 最近の報告によれば，acute respiratory distress syndrome (ARDS) や capillary leak 症候群に伴う呼吸不全と循環不全の報告が多い (CQ 2 参照)．

4. 乾癬治療薬（メトトレキサートやレチノイン酸など）による死亡例や，肺合併症の例が少なからず報告されており，注意が必要である (CQ 2 参照)．

文献

1) Roth PE, Grosshans E, Bergoend H : Psoriasis: Evolution et complications mortelles. Ann Dermatol Venereol 1991, 118: 97-105. (エビデンスレベル V)

2) Ryan TJ, Baker H : The prognosis of generalized pustular psoriasis. Br J Dermatol 1971; 85: 407-411. (エビデンスレベル V)

CQ 2. 副腎皮質ホルモン投与は膿疱性乾癬（汎発型）に関連した呼吸不全に有効か？

推奨度 B* *委員会見解による

推奨文 膿疱性乾癬（汎発型）や紅皮症性乾癬では、原疾患に関連した肺合併症や、乾癬治療薬のメトトレキサートやアシトレチン（acitretin）による肺合併症がまれに生じる。呼吸管理、抗菌薬、原因薬の中止とともに副腎皮質ホルモン全身投与（プレドニソロン換算 1mg/kg/day）が奏効する。

解説

1. 膿疱性乾癬（汎発型）や紅皮症性乾癬に合併する呼吸不全は、明らかな感染症を除外すれば acute respiratory distress syndrome（ARDS）あるいは capillary leak 症候群の報告が多く、生命を脅かす合併症である[1-4]。乾癬治療薬であるアシトレチン（acitretin）[3]やエトレチナート治療中[1]に capillary leak 症候群を発症する可能性があり、レチノイン酸症候群と考えられている。メトトレキサートは、治療薬としても使用される一方で、肺線維症、肝不全などの重症副作用を起こすことがあるので注意を要する（CQ 1 参照）。
2. ARDS や capillary leak 症候群では呼吸管理、抗菌薬とともに、副腎皮質ホルモン投与（プレドニソロン換算 1mg/kg/day）が奏効している[2]。
3. その他の薬剤：膿疱性乾癬や紅皮症性乾癬の全身炎症性反応（SIRS）による合併症であるうっ血性心不全、ARDS が複合的に生じた例に対して TNF α 阻害薬のインフリキシマブ（infliximab）の有効例の報告があるが[4]、infusion reaction によって心・循環系により負荷をかけることも予測されるため、安易には使用できない。

文献

- 1) Sadeh JS, Rudikoff D, Gordon ML, Bowden J, Goldman BD, Lebwohl M: Pustular and erythrodermic psoriasis complicated by acute respiratory distress syndrome. Arch Dermatol 1997; 133: 747-750. (エビデンスレベルV)
- 2) Abou-Samra T, Constantin J-M, Amarger S, Mansard S, Souteyrand P, Bazin J-E, D'Incan MD: Generalized pustular psoriasis complicated by acute respiratory distress syndrome. Br J Dermatol 2004; 150: 353-356. (エビデンスレベルV)
- 3) Vos LE, Vermeer MH, Pavel S: Acitretin induces capillary leak syndrome in a patient with pustular psoriasis. J Am Acad Dermatol 2007; 56: 339-342. (エビデンスレベルV)
- 4) Lewis TG, Tuchida C, Lim HW, Wong HK: Life-threatening pustular and erythrodermic psoriasis responding to infliximab. J Drugs Dermatol 2006; 5: 546-548. (エビデンスレベルV)

2. 内服療法

概要：乾癬治療薬では治療期間や併用治療についてのガイドラインが作成されている。膿疱性乾癬（汎発型）においても乾癬治療ガイドラインに基づいた投薬が原則ではあるが、生命の危機を回避するために、「禁忌」指定薬を用いざるを得ない場合もある。

CQ3. エトレチナート内服は膿疱性乾癬（汎発型）に有効か？

推奨度 C1（B: 委員会見解による）

推薦文 膿疱性乾癬の治療には、エトレチナートもしくはレチノイドを第一選択薬の1つとして推奨する。ただし、エトレチナート療法は、長期治療における副作用（肝障害、過骨症、骨端の早期閉鎖、催奇形性など）の種々の副作用に留意し、十分なインフォームドコンセントに配慮し治療を行う必要がある。

解説

一般的に膿疱性乾癬（汎発型）に対するエトレチナートの用量は0.5～1.0mg/kg/日より開始し、症状に合わせ用量を調節する方法が行われている。膿疱性乾癬（汎発型）に対するエトレチナートの有効性について症例報告、症例集積報告[1-3]は多数存在する。しかしながら、他治療法とのランダム化比較対照試験（RCT）による比較試験や、プラセボとの比較試験などは行われていない。

膿疱性乾癬（汎発型）は症例数が少なく、重症度が高いことから大規模な比較試験などのエビデンスレベルの高い検討は困難である。本邦における患者登録票による検討においても高い有効性は確認されており、膿疱性乾癬（汎発型）に対するエトレチナート療法は第一選択となり得るものとする。

なお、外用療法に活性型ビタミンD₃外用薬併用時には高カルシウム血症に注意する必要がある。

文献

- 1) Ozawa A, Ohkido M, Haruki Y, Kobayashi H, et al: Treatments of generalized pustular psoriasis: a multicenter study in Japan. J Dermatol. 1999 ;**26**:141-9. (エビデンスレベルIV)
- 2) Tay YK, Tham SN.: The profile and outcome of pustular psoriasis in Singapore: a report of 28 cases. Int J Dermatol. 1997;**36**:266-71. (エビデンスレベルV)
- 3) Wolska H, Jablonska S, Langner A, Fraczykowska M: Etretnate therapy in generalized pustular psoriasis (Zumbusch type). Immediate and long-term results. Dermatologica. 1985;**171**:297-304. (エビデンスレベルV)

CQ3-1: エトレチナート内服は膿疱性乾癬（汎発型）の小児例に有効か？

推奨度 C1 （C2：長期連用による発育障害の危険性が懸念される場合）

推薦文 膿疱性乾癬（汎発型）の小児例は成人に比べ難治である症例も少なからず存在し、長期治療を要する場合がある。成人例と同様に、小児膿疱性乾癬にもエトレチナートの有効性についての報告があり、実際に使用実績はあるが（参考資料5を参照）、骨端の早期閉鎖に伴う成長障害、催奇形性の問題などある。年齢や使用期間を考慮してシクロスポリンを第一選択にするかエトレチナートを使用するかを選択しなくてはならない。

解説

小児の膿疱性乾癬（汎発型）に対するエトレチナートの有効性について症例報告、症例集積報告は成人と同様に存在する [1-4]。しかしながら、他治療法との RCT による比較試験や、プラセボとの比較試験などは行われていない。シクロスポリンの登場以来、小児膿疱性乾癬に対する第一選択薬の位置づけに変化がみられる。

小児の膿疱性乾癬（汎発型）は症例数が少なく、重症度が高いことから大規模な比較試験などのエビデンスレベルの高い検討は困難である。本邦においては患者登録票での高い有効性が確認されており（参考データ資料5）、小児の膿疱性乾癬（汎発型）に対するエトレチナート療法はシクロスポリンとともに第一選択となり得るものとする。ただし、寛解維持に対し治療用量が多く長期療法になる場合は、骨端の早期閉鎖に伴う成長障害などの副作用があるため、他治療に代替できる場合は、他の治療法を選択すべきである。

文献

- 1) Karamfilov T, Wollina U. Juvenile generalized pustular psoriasis. Acta Derm Venereol 1998 ;78:220. (エビデンスレベルV)
- 2) Shelnitz LS, Esterly NB, Honig PJ. Etretnate therapy for generalized pustular psoriasis in children. Arch Dermatol 1987 ;123:230-3. (エビデンスレベルV)
- 3) Juanqin G, Zhiqiang C, Zijia H. Evaluation of the effectiveness of childhood generalized pustular psoriasis treatment in 30 cases. Pediatr Dermatol 1998;15:144-6 (エビデンスレベルV)
- 4) Rosinska D, Wolska H, Jablonska S, Konca I. Etretnate in severe psoriasis of children. Pediatr Dermatol 1988 ;5:266-72. (エビデンスレベルV)

CQ3-2: エトレチナート内服は膿疱性乾癬（汎発型）の妊婦例に有効か？

推奨度 D

推薦文 膿疱性乾癬（汎発型）の妊婦例（疱疹状膿痂疹）は症例も少なく、妊婦例に短期的にレチノイドを使用し有効であったという症例報告以外に検証ができない。したがって、同症に対するレチノイドの有効性はエビデンスが乏しいといえる。また、シクロスポリンが登場した現在では、胎児に対する薬剤の催奇形性の問題を考えれば、使用すべき薬剤で

はない。

解説

妊婦の膿疱性乾癬（汎発型）（疱疹状膿痂疹）に対するレチノイド（イソトレチノイン）を短期的に使用して有効であったという症例報告が1件存在する[1]。短期的な治療での有効性の報告しか認めないこと、レチノイドの妊婦に対する使用は禁忌であることから、妊婦に対するエトレチナート、レチノイドの使用は推奨できない。

文献

1) Chang SE, Kim HH, Choi JH, Sung KJ, Moon KC, Koh JK. Impetigo herpetiformis followed by generalized pustular psoriasis: more evidence of same disease entity. Int J Dermatol 2003 ;42:754-5. (エビデンスレベルV)

QC3-3: エトレチナート内服の長期治療で安全性は確保されているか？

推奨度 C1

推薦文 膿疱性乾癬（汎発型）ではエトレチナートの長期内服治療が行われることが多い。副作用の出現は用量と治療期間に関連する。長期的な副作用としては小児では成長障害（骨端の早期閉鎖）、過骨症、靭帯への異所性石灰化、肝障害、視力障害など挙げられる。したがって、有効性は認めるものの長期療法では上記のような副作用があることを十分に説明しインフォームド・コンセントに基づき治療を行わなければならない。

解説

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、など挙げられる。そのためレチノイド療法中は、3ヶ月に1回X線撮影や眼科を受診することが必要とされている[1]。

乾癬患者における5年間のレチノイド治療で有意に上記のような副作用が増加したとはいえないと報告されている[2]。過骨症や異所性石灰化の発症と治療期間とは関連性が無いという報告[2]もあるが、1つの目安として総投与量が30gという考えもある[3]。

文献

1) Van Zander J, Orlow SJ. Efficacy and safety of oral retinoids in psoriasis. Expert Opin Drug Saf. 2005 ;4:129-38. (エビデンスレベルVI)

2) 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IV)

3) Okada N, Noumra 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)

CQ4. シクロスポリン内服は膿疱性乾癬（汎発型）に有効か？

推奨度 C1 (B:委員会見解)

推薦文 膿疱性乾癬（膿疱性乾癬（汎発型））の治療には、シクロスポリンが第一選択薬の1つとして推奨する。ただし、シクロスポリン療法は、長期治療における副作用である腎障害に留意し、十分なインフォームド・コンセントに配慮し治療を行う必要がある。

解説

膿疱性乾癬（汎発型）に対するシクロスポリンの用法は、2.5～5.0mg/kg/日（分2）で開始され、症状に合わせ用量を調節する方法が行われている。膿疱性乾癬（汎発型）に対するシクロスポリンの有効性について症例報告、症例集積報告（エビデンスレベルV）[1, 2, 3]は多数存在する。しかしながら、他治療法とのランダム化対照比較試験(RCT)や、プラセボとの比較試験などは行われていない。

膿疱性乾癬（汎発型）は症例数が少なく、重症度が高いことから大規模な比較試験などのエビデンスレベルの高い検討は困難である。本邦では、患者登録票ではその高い有効性が確認されており、膿疱性乾癬（汎発型）に対するシクロスポリン療法は第一選択となり得るものとする。ただし、長期治療では腎障害が進行性に生じる可能性があることから、可能な限り低用量で治療を行う。また、経時的に腎機能を測定し、血清クレアチニン値が上昇した場合は、ガイドライン[4]に沿った用量調節を行う必要がある。

文献

- 1) Ozawa A, Ohkido M, Haruki Y, Kobayashi H, et al: Treatments of generalized pustular psoriasis: a multicenter study in Japan. J Dermatol. 1999 ;**26**:141-9. (エビデンスレベルIV)
- 2) Tay YK, Tham SN.: The profile and outcome of pustular psoriasis in Singapore: a report of 28 cases. Int J Dermatol. 1997;**36**:266-71. (エビデンスレベルV)
- 3) Wolska H, Jablonska S, Langner A, Fraczykowska M: Etretnate therapy in generalized pustular psoriasis (Zumbusch type). Immediate and long-term results. Dermatologica. 1985;**171**:297-304. (エビデンスレベルVI)
- 4) 中川秀己, 他: シクロスポリン MEPC による乾癬治療のガイドライン 2004 年度版コンセンサス会議報告. 日皮会誌 114;1093-1105, 2004. (エビデンスレベルVI)

CQ4-1: シクロスポリン内服は膿疱性乾癬（汎発型）小児例に有効か？

推奨度 C1 （委員会意見）

推薦文 膿疱性乾癬（汎発型）の小児例は成人に比べ難治である症例も少なからず存在し、長期治療を要する症例も多く認める。小児例は成人と同様にシクロスポリンの有効性についての報告があり、成人と同様に同治療は推奨される。エトレチナートでは長期治療に伴う骨端の早期閉鎖などに伴う成長障害などの副作用があるため、小児における全身療法にはシクロスポリンを第一選択薬に推奨する（CQ19 参照）。

解説

小児の膿疱性乾癬（汎発型）に対するシクロスポリンの有効性について症例報告、症例集積報告は存在する[1-4]。しかしながら、他治療法とのランダム化対照比較試験(RCT)や、プラセボとの比較試験などは行われていない。

小児の膿疱性乾癬（汎発型）は症例数が少なく、重症度が高いことから大規模な比較試験などのエビデンスレベルの高い検討は困難である。本邦における患者登録票においてもその有効性は確認されており、小児の膿疱性乾癬（汎発型）に対するシクロスポリン療法は第一選択となり得るものとする。ただし、小児例における皮膚疾患のシクロスポリン長期治療に伴う腎機能に関する安全性の報告は無いため、可能な限り低用量かつ短期的な治療を行うことが好ましい。

文献

- 1) Kiliç SS, Hacimustafaoglu M, Celebi S, et al: Low dose cyclosporin A treatment in generalized pustular psoriasis. *Pediatr Dermatol* 2001 ;18:246-8. (エビデンスレベルV)
- 2) Alli N, Güngör E, Karakayali G, Lenk N, Artüz F. The use of cyclosporin in a child with generalized pustular psoriasis. *Br J Dermatol* 1998 ;139:754-5. (エビデンスレベルV)
- 3) Juanqin G, Zhiqiang C, Zijia H. Evaluation of the effectiveness of childhood generalized pustular psoriasis treatment in 30 cases. *Pediatr Dermatol* 1998;15:144-6 (エビデンスレベルV)
- 4) Rosinska D, Wolska H, Jablonska S, Konca I. Etretinate in severe psoriasis of children. *Pediatr Dermatol* 1988 ;5:266-72. (エビデンスレベルV)

CQ4-2: シクロスポリン内服は膿疱性乾癬（汎発型）の妊婦例に有効か？

推奨度 C1 （委員会意見）

推薦文 膿疱性乾癬（汎発型）の妊婦例（疱疹状膿痂疹）は症例も少なく、胎児に対する薬剤の影響に配慮すれば、使用すべき薬剤ではない。しかし、腎移植患者では多数の妊娠使用例も報告されており、他の治療法が無い場合は妊婦の膿疱性乾癬（汎発型）の第一選

択になり得る薬剤である (CQ18 参照)。

解説

妊婦の膿疱性乾癬 (汎発型) (疱疹状膿痂疹) に対するシクロスポリンの有効性についての症例報告がある [1-2]。一方、妊婦に対するシクロスポリン治療の安全性については、海外において腎移植患者 405 件の妊娠調査で、304 件 (75%) が健常児出産で奇形はみられていないが、低体重時、未熟児の出生率が高かったと報告されている [3]。なお、シクロスポリンは母乳中に移行するため、本剤内服中の授乳は避ける必要がある。

文献

- 1) Kapoor R, Kapoor JR. Cyclosporine resolves generalized pustular psoriasis of pregnancy. Arch Dermatol. 2006 ;142:1373-5. (エビデンスレベルV)
- 2) Harvima RJ, Laukkanen A, Haring P, Rinne K. Generalized pustular psoriasis during pregnancy: An effective treatment with cyclosporine. Duodecim. 1999;115:391-5. (エビデンスレベルV)
- 3) Armenti VT, McGrory CH, Cater JR, et al: Pregnancy outcomes in female renal transplant recipients. Transplant Proc 1998;30:1732-1734 (エビデンスレベルIV)

CQ4-3: シクロスポリン長期内服治療の安全性は確保されているか?

推奨度 C1

推薦文 膿疱性乾癬 (汎発型) でシクロスポリンの長期治療でガイドラインに基づいた治療を行うことにより、腎機能障害は予防可能とされている。したがって、ガイドラインを厳守した使用においてはシクロスポリンの療法の安全性は高い。一方悪性腫瘍については皮膚の悪性腫瘍の増加の報告は欧米では認めるものの、本邦では未確認である。また、内臓悪性腫瘍については、発症が有意に増加するという報告はない。これらの事項について十分なインフォームド・コンセントを行う必要がある。

解説

膿疱性乾癬に関するシクロスポリンの長期安全性に関する検討は無いが、乾癬のシクロスポリン療法に関する腎機能 [1, 2]、悪性腫瘍に関する論文はある [2]。腎機能については治療期間が長くなるにつれて、とくに 5 年以上では腎機能が低下することが報告されている [1]。また、65 歳以上の高齢者では腎機能が有意に悪くなると報告を認める [2]。膿疱性乾癬 (汎発型) でシクロスポリンの長期治療が行われる。腎障害についてはガイドラインに示されているように血清クレアチニン値が基本値の 30% を超えた場合、減量もしくは中止することにより、腎機能が可逆的に回復することは知られている。しかしながら、実際には全身状態などの関係から腎機能が悪化したとしても、高用量で継続しなければならない場合もあり、このような場合では腎障害は不可逆的となり得る。したがって、腎機能異常についてはガイドラインに沿った治療を原則的に行い、シクロスポリンの減量に伴い膿

疱性乾癬（汎発型）が悪化する場合は代替治療を行う必要がある。悪性腫瘍については皮膚悪性腫瘍の発生は有意に上昇するものの、内臓悪性腫瘍については有意な上昇は認めないとされている [3]。シクロスポリン長期投与については、英国、ドイツでは原則 2 年、米国では 1 年にすることが推奨されている [4-7]。

文 献

- 1) Powles AV, Hardman CM, Porter WM, et al. Renal function after 10 years' treatment with cyclosporin for psoriasis. *Br J Dermatol*. 1998 ;138:443-9. (エビデンスレベル V)
- 2) Ohtsuki M, Nakagawa H, Sugai J, et al. Long-term continuous versus intermittent cyclosporin: therapy for psoriasis. *J Dermatol*. 2003 ;30:290-8. (エビデンスレベル V)
- 3) Paul CF, Ho VC, McGeown C, et al. Risk of malignancies in psoriasis patients treated with cyclosporine: a 5 y cohort study. *J Invest Dermatol*. 2003 ;120:211-6. (エビデンスレベル IV)
- 4) Ca ther JC, Menter A. Combining traditional agents and biologics for the treatment of psoriasis. *Semin Cutan Med Surg* 2005; 24: 37-45. (エビデンスレベル VI)
- 5) Gr iffiths CE, Dubertret L, Ellis CN, Finlay AY, Finzi AF, Ho VC et al. Ciclosporin in psoriasis clinical practice: an international consensus statement. *Br J Dermatol* 2004; 150 Supple 67: 11-23. (エビデンスレベル VI)
- 6) Nast A, Kopp I, Augustin M et al. German evidence-based guidelines for the treatment of psoriasis vulgaris (short version). *Arch Dermatol Res* 2007; 299: 111-138. (エビデンスレベル VI)
- 7) Paul CE, Ho VC, McGeown C, Christophers E, Schmidtman B et al. Risk of malignancies in psoriasis patients treated with cyclosporine: a 5 y cohort study. *J Invest Dermatol* 2003; 120: 211-216. (エビデンスレベル IV)

CQ 5. メトトレキサート内服は膿疱性乾癬（汎発型）に有効か？

推奨度 C1

推薦文 メトトレキサートは、エトレチナートとシクロスポリンに抵抗性の症例や、関節炎の激しい症例に推奨される。ただし、メトトレキサート療法は、本邦では保険適用が無いこと、副作用（肝障害、骨髄抑制、間質性肺炎、など）の種々の副作用に留意し、十分なインフォームド・コンセントに配慮し治療を行う必要がある。

解 説

膿疱性乾癬（汎発型）に対するメトトレキサートの用法は、通常 7.5 mg/週 1 回（12 時

間毎に 3 回に分けて内服) する方法が行われている。膿疱性乾癬(汎発型) に対するメトトレキサートの有効性について症例報告, 症例集積報告 [1-3] は多数存在する。しかしながら, 他治療法とのランダム化対照比較試験(RCT)による比較試験や, プラセボとの比較試験などは行われていない。

膿疱性乾癬(汎発型) は症例数が少なく, 重症度が高いことから大規模な比較試験などのエビデンスレベルの高い検討は困難である。膿疱性乾癬(汎発型) に対するメトトレキサート療法の有効性は認められ, エトレチナート, シクロスポリンなどの治療に無効な場合は選択されるべき薬剤である。また, 関節症状に対しての有効性があるため, 関節症状が強い場合は使用を考慮すべきである [CQ22-1 参照]。副作用については, 肺線維症に加えて, 乾癬では使用量の累積によって肝硬変などの副作用が生じることが知られており, 2 年を超えるような長期使用や, 総用量 1.5 g では肝生検を実施することが推奨されている(欧米基準)。 (第Ⅲ章 2-3), CQ 5-4 を参照)

文 献

- 1) Ozawa A, Ohkido M, Haruki Y, Kobayashi H, et al: Treatments of generalized pustular psoriasis: a multicenter study in Japan. J Dermatol. 1999 ;26:141-9. (エビデンスレベルⅣ)
- 2) Tay YK, Tham SN.: The profile and outcome of pustular psoriasis in Singapore: a report of 28 cases. Int J Dermatol. 1997;36:266-71. (エビデンスレベルⅤ)
- 3) Augey F, Renaudier P, Nicolas JF. Generalized pustular psoriasis (Zumbusch): a French epidemiological survey. Eur J Dermatol 2006;16:669-73. (エビデンスレベルⅣ)

CQ5-1: メトトレキサート内服は膿疱性乾癬(汎発型) の小児例に有効か?

推奨度 C2

推薦文 膿疱性乾癬(汎発型) の小児例にメトトレキサートが有効であったとの症例報告はある。ただし, 症例報告のみにとどまる。したがって, エビデンスが十分にあるとはいえない。

解 説

小児の膿疱性乾癬(汎発型) に対するメトトレキサート療法の有効性の症例報告は認める [1-3]。しかし, エビデンスが十分に集積されているとはいえない。シクロスポリンとエトレチナート治療を優先すべきと考える。

文 献

- 1) Dogra S, Kumaran MS, Handa S, Kanwar AJ. Methotrexate for generalized pustular psoriasis in a 2-year-old child. Pediatr Dermatol. 2005 ;22:85-6. (エビデンスレ

ベルV)

2) Juanqin G, Zhiqiang C, Zijia H. Evaluation of the effectiveness of childhood generalized pustular psoriasis treatment in 30 cases. *Pediatr Dermatol.* 1998 ;15:144-6.

(エビデンスレベルV)

3) Kumar B, Dhar S, Handa S, Kaur I. Methotrexate in childhood psoriasis. *Pediatr Dermatol.* 1994 ;11:271-3. (エビデンスレベルV)

CQ5-2: メトトレキサート内服は膿疱性乾癬の妊婦例に有効か？

推奨度 D

推薦文 膿疱性乾癬（汎発型）の妊婦例（疱疹状膿痂疹）に対するメトトレキサート使用の報告は無く、メトトレキサートの妊婦への治療は禁忌であるため、使用すべき薬剤ではない。

解説

膿疱性乾癬（汎発型）の妊婦例（疱疹状膿痂疹）に対するメトトレキサート使用の報告は無く、メトトレキサートは胎児への催奇形性を有するため（メソトレキセート胎芽病）、妊婦への治療は禁忌であり、使用すべき薬剤ではない [1,2]。また、内服中止後3ヶ月間は催奇形性の可能性があるために男女とも避妊をすることが必要とされている。また、乳汁への移行が確認されているため、授乳中者に対しても乳児への影響を考え、投与すべきではない。

文献

1) Weatherhead S, Robson SC, Reynolds N. Management of psoriasis in pregnancy. *Br Med J* 2007;334:1218-1220. (エビデンスレベルVI)

2) 大河原章. Methotrexate と乾癬の治療. *皮膚臨床* 1978;20:789-794. (エビデンスレベルVI)

CQ5-3:メトトレキサート内服の長期治療で安全性は確保されているか？

推奨度 C2

推薦文 メトトレキサートの長期副作用としては、肝障害に注意する必要がある。したがって、有用性、利便性などの観点からシクロスポリン、エトレチナート療法に抵抗性の膿疱性乾癬に限ってメトトレキサートは長期投与が選択される。メトトレキサートは乾癬に対しての保険適用がない。

解説

メトトレキサートの副作用として、肝障害、肺線維症、骨髄抑制、脱毛など挙げられる。これらの副作用について、定期的にモニタリングを行う必要がある。肝障害については、総用量が1.5gを超えた場合に肝生検を実施することが、推奨されている [1]。現時点では、

メトトレキサートの乾癬に対する長期療法における安全性については、十分なデータが蓄積されているとは言えない。〔CQ22-1 参考〕

文 献

1) 大河原章. Methotrexate と乾癬の治療. 皮膚臨床 1978;20:789-794. (エビデンスレベルVI)

CQ6. ダプソン内服は膿疱性乾癬（汎発型）に有効か？

推奨度 C2（第一選択薬として）C1（初期治療が無効のとき）

推薦文 膿疱性乾癬（汎発型）に対する第一選択薬としては、推奨できないが、シクロスポリン、エトレチナート、メトトレキサートなどの第一選択薬が無効な場合に、使用を考慮すべき治療法の1つに挙げられる。ダプソンは乾癬に対する保険適用がない。

解説 ダプソン（レクチゾール®）は、好中球接着能、遊走能を阻害することにより抗炎症効果を発現すると考えられている。一般的に50-100mg/日を2~3回に分けて内服治療を行う。本邦での保険適用は水疱症、血管炎、DLEなどであり膿疱性乾癬には適用は無い。膿疱性乾癬（汎発型）に対するダプソンの有用性については症例報告があるのみである〔1,2〕。シクロスポリン、エトレチナートなど膿疱性乾癬（汎発型）治療の第一選択薬などが無効な場合に選択すべき薬剤という位置づけであろう。妊婦例、小児例では安全性が確立されていないため、基本的には投与すべき薬剤ではない。副作用としては貧血、肝障害、腎障害などがあり、治療開始時は定期的にモニタリングする必要がある。

文 献

1) Yu HJ, Park JW, Park JM ,et al. A case of childhood generalized pustular psoriasis treated with dapson. J Dermatol 2001;28:316-319. (エビデンスレベルV)

2) Macmillan AL, Champion RH. Generalized pustular psoriasis treated with dapson. Br J Dermatol 1973;88:183-185. (エビデンスレベルV)

CQ7. ステロイド内服は膿疱性乾癬（汎発型）に有効か？

推奨度 C2 （B：急性期呼吸症状の救命的使用，C1：他剤不応性関節症状，
C1：妊娠時の膿疱性乾癬である疱疹状膿痂疹）

推薦文 ステロイド内服単剤による治療報告の有用性の報告はあるが、膿疱化を誘発する可能性もあり第一選択薬としては推奨できない。

急性期での全身療法を改善させる補助療法としての有用性は報告がある（参考：CQ-2）。これらのことから、一般的に膿疱性乾癬（汎発型）皮膚の治療薬としては第一選択となり得ない。妊娠中の膿疱性乾癬である疱疹状膿痂疹では、著明な浮腫や全身症状を伴う場合には、全身性ステロイドを用いても良いが、胎児への影響の少ない胎盤で不活化されるタ

イブのステロイド剤（プレドニソロンなど）を選択すべきである。重篤な関節合併症を有する場合には、関節リウマチ治療に準じたステロイド内服療法は妥当である。

解説 ステロイド内服により膿疱化を誘発する可能性があるため、膿疱性乾癬の治療薬として第一選択とはならない [1]。しかし、急性期で全身症状を伴う場合 [2]、他剤に不応性の関節症状を伴う場合には [3]、有効な補助療法となる。妊婦に対するステロイドを併用する場合は、胎盤通過性の少ないプレドニゾロンを使用すべきである。また、小児での副作用では成長障害があるため、長期投与は避けるべきである。一般的なステロイド内服療法の副作用としては易感染性、消化性潰瘍、精神症状、糖尿病、血圧の上昇、骨粗鬆症などの副作用があるので、治療中はこれらの副作用の出現に注意する必要がある。

文献

- 1) Baker H, Ryan TJ. Generalized pustular psoriasis. A clinical and epidemiological study of 104 cases. *Br J Dermatol.* 1968 ;80:771-93. (エビデンスレベルⅣ)
- 2) Abou-Samra T, Constantin J-M, Amarger S, Mansard S, Souteyrand P, Bazin J-E, D'Incan MD : Generalized pustular psoriasis complicated by acute respiratory distress syndrome. *Br J Dermatol* 2004; 150: 353-356. (エビデンスレベルⅤ)
- 3) Willkens RF, Williams HJ, Ward JR, Egger MJ, Reading JC, Clements PJ et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of low-dose pulse methotrexate in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheuma* 1984; 27: 376-381. (エビデンスレベルⅤ)

CQ-8. コルヒチン内服は膿疱性乾癬（汎発型）に有効か？

推奨度 C2

推薦文 膿疱性乾癬（汎発型）に対するコルヒチンの使用については、現時点では有効なエビデンスがあるといえない。

解説 膿疱性乾癬（汎発型）に対するコルヒチンの有効性については、現時点では症例報告が数件あるのみである [1, 2]。したがって、現時点では有効性のエビデンスが十分に蓄積されているとは言えない。コルヒチンは乾癬に対して保険適用がない。

文献

- 1) Zachariae H, Kragballe K, Herlin T. Colchicine in generalized pustular psoriasis: clinical response and antibody-dependent cytotoxicity by monocytes and neutrophils. *Arch Dermatol Res.* 1982;274:327-33. (エビデンスレベルⅤ)
- 2) 亀田忠孝, 大高雅文. コルヒチンで緩解した小児汎発性膿疱性乾癬の 1 例. *青森労災病院医誌* 2003; 13:100-102. (エビデンスレベルⅤ)

CQ-9. 抗菌薬治療は膿疱性乾癬（汎発型）に有効か？

推奨度 C2

推薦文 膿疱性乾癬（汎発型）に対して抗菌薬を主治療とすることは推奨できない。しかしながら、膿疱性乾癬（汎発型）の悪化因子の1つとして上気道感染などあることから、補助療法の1つとして用いられるべきものとする。

解説

膿疱性乾癬（汎発型）に対して抗菌薬単独で有効性を認めた報告はある[1, 2]。しかし、一般的には補助療法として用いるべき位置付けである。膿疱性乾癬（汎発型）の悪化因子の1つとして上気道炎が挙げられるため、このような前駆症状がある場合は抗菌薬を併用することが妥当であろう。

文献

- 1) McFadyen T, Lyell A. Successful treatment of generalized pustular psoriasis (von Zumbusch) by systemic antibiotics controlled by blood culture. *Br J Dermatol* 1971;85:274. (エビデンスレベルV)
- 2) Cassandre M, Conte E, Cortez B. Childhood pustular psoriasis elicited by the streptococcal antigen: A case report and review of the literature. *Pediatric Dermatology* 2003;20:506-510. (エビデンスレベルV)

3. 外用療法

概要 外用薬治療は膿疱性乾癬（汎発型）の急性期治療としては積極的には用いられていない。急性期を乗り切った乾癬様皮膚症状に対する維持療法あるいは補助療法として考慮すべきと思われる。

CQ10. ステロイド外用剤は膿疱性乾癬（汎発型）に有効か？

推奨度 C1

推薦文 膿疱性乾癬（汎発型）に対してステロイド外用剤は補助療法として用いてもよいが、ステロイド外用剤の使用によって膿疱化を助長することがあるので、その使用期間及び使用量には充分注意する必要がある。

解説

膿疱性乾癬（汎発型）に対するステロイド外用単独あるいは全身療法とステロイド外用併用の有効性について行われた臨床試験はなく、症例報告として小児の膿疱性乾癬（汎発型）に対するステロイド外用剤の有効性が報告されているにすぎないので[1]、ステロイド外用剤の膿疱性乾癬（汎発型）に対する有効性は高いエビデンスがあるとはいえない。ただし、現在まで我が国及び外国において、多くの膿疱性乾癬（汎発型）に対して全身療法に加えてステロイド外用が併用されており、局所療法としてステロイド外用剤を用いるべき根拠

があると考えられる。しかしながら、ステロイド外用の中断によって膿疱性乾癬が誘発されることは以前より報告があり [2,3], 強力かつ大量のステロイド外用剤の長期間の使用はすべきではないと思われる。

文 献

- 1) Zelickson BD, Muller SA. Generalized pustular psoriasis in childhood. J Am Acad Dermatol 1991;24:186-94 (エビデンスレベルV)
- 2) Telfer NR, Dawber RP. Generalized pustular psoriasis associated with withdrawal of topical clobetasol-17-propionate. J Am Acad Dermatol 1987;17:144-5 (エビデンスレベルV)
- 3) Hellgren L. Induction of generalized pustular psoriasis by topical use of betamethasone-dipropionate ointment in psoriasis. Ann Clin Res 1976;8:317-9. (エビデンスレベルV)

CQ11. 活性型ビタミンD₃外用は膿疱性乾癬（汎発型）に有効か？

推奨度 C1, C2

推奨文 膿疱性乾癬（汎発型）に対してビタミンD₃外用剤は併用療法として用いてもよいが、ビタミンD₃外用剤の使用によって膿疱性乾癬（汎発型）が誘発された報告があるので、使用開始時特に注意する必要がある。

解 説

ステロイド外用剤と同様に、膿疱性乾癬（汎発型）に対するビタミンD₃外用単独あるいは全身療法とステロイド外用併用の有効性について行われた臨床試験はなく、症例報告として有効性が報告されているのみであり [1-3], 活性型ビタミンD₃外用剤の膿疱性乾癬（汎発型）に対する有効性は高いエビデンスがあるとはいえない。ただし、ステロイド外用剤と同様に、多くの症例で全身療法と併用で活性型ビタミンD₃外用剤が用いられており、使用に関する合理的根拠があると考えられた。その一方で、ビタミンD₃の外用によって膿疱性乾癬（汎発型）が誘発されたという症例報告もあり、十分な注意が必要である [4-5]。

文 献

- 1) 梅澤慶紀, 小澤明, 林正幸. 汎発性膿疱性乾癬 D₃の位置付けは? Visual Dermatology 2005;4:242-243. (エビデンスレベルVI)
- 2) 大山正俊(山形大学 皮膚科), 阿部優子, 石澤俊幸, 三橋善比古, 近藤慈夫. タカルシトール外用療法が奏効した汎発性膿疱性乾癬. 皮膚科の臨床 1999; 41:1289-1293. (エビデンスレベルV)

- 3) Berth-Jones J, Bourke J, Bailey K, Graham-Brown RA, Hutchinson PE. Generalised pustular psoriasis: response to topical calcipotriol. Br Med J 1992;305:868-9 (エビデンスレベルV)
- 4) Tamiya H, Fukai K, Moriwaki K, Ishii M. Generalized pustular psoriasis precipitated by topical calcipotriol ointment. Int J Dermatol 2005;44:791-2 (エビデンスレベルV)
- 5) Georgala S, Rigopoulos D, Aroni K, Stratigos JT. Generalized pustular psoriasis precipitated by topical calcipotriol cream. Int J Dermatol 1994;33:515-6 (エビデンスレベルV)

CQ12. タクロリムス外用は膿疱性乾癬（汎発型）に有効か？

推奨度 C1, C2

推奨文 膿疱性乾癬（汎発型）に対してタクロリムスの外用剤は併用療法として、ステロイド外用剤や活性型ビタミンD₃外用剤の使用に問題があるときに限り慎重に試みて良い。タクロリムス外用療法は、乾癬に対しての保険適用はない。

解説

膿疱性乾癬に効果があったという症例報告が2件あるのみで[1,2]，その有効性について検討された臨床試験はない。また，ステロイド外用剤や活性型ビタミンD₃外用剤のように多くの症例で用いられているわけでもないのので，その効果の検討についてはさらなる症例の蓄積が必要である。

文献

- 1) Rodriguez Garcia F, Fagundo Gonzalez E, Cabrera-Paz R, Rodriguez Martin M, Saez Rodriguez M, Martin-Neda F, Garcia Bustinduy M, Noda Cabrera A, Sanchez Gonzalez R. Generalized pustular psoriasis successfully treated with topical tacrolimus. Br J Dermatol. 2005;152:587-8 (エビデンスレベルV)
- 2) Nagao K, Ishiko A, Yokoyama T, Tanikawa A, Amagai M. A case of generalized pustular psoriasis treated with topical tacrolimus. Arch Dermatol. 2003;139:1219. (エビデンスレベルV)

4. 光線療法

概要： 膿疱性乾癬（汎発型）に対する光線療法の効果についての報告は少ない。また、他の治療法と光線療法との併用療法の報告が多い。ランダム化対照比較試験（RCT）は行われていない。膿疱性乾癬（汎発型）に対する光線療法に関してはすべて expert opinion と言わざるを得ない。

CQ13. PUVA 療法は膿疱性乾癬（汎発型）に有効か？

推奨度 急性期治療 C2, 慢性期治療 C1

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

解説

限局型膿疱性乾癬の症例報告が多数あるが、膿疱性乾癬（汎発型）に対する光線療法の効果についての報告は少ない。急性期の膿疱性乾癬（汎発型）[1-8]と、急性期を過ぎて慢性に膿疱を繰り返す膿疱性乾癬（汎発型）に対する治療効果[9-11]の報告がある。ランダム化対照比較試験（RCT）は行われておらず、PUVA 単独あるいはアシトレチン（acitretin）やダプソンとの併用が有効であったとする症例報告である。

長期のPUVA療法副作用は、おおむねUVA総照射量、総治療回数に依存する。その副作用には、色素斑、皮膚老化、角化性病変、腫瘍（日光角化症、Bowen病、基底細胞癌、有棘細胞癌、悪性黒色腫など）、眼：結膜炎・角膜炎（白内障は稀）の他に、多毛、爪甲下出血、痒疹様皮疹、接触および光接触皮膚炎がある。内服PUVAでは膠原病、水疱症、白血病など種々の疾患が誘発されたとの報告がある。PUVA療法のガイドライン[12]に準拠することが望ましい。

文献

- 1) Lowe NJ, Ridgway HB. Generalized pustular psoriasis precipitated by lithium carbonate. Arch Dermatol 1978; 114:1778-1779. (エビデンスレベルV)
- 2) Hofmann VC, Plewig G, Braun-Falco O. PUVA-therapie der psoriasis pustulosa-Typ von Zumbusch. Dermatol Monatsschr 1978; 164:662-667. (エビデンスレベルV)
- 3) El-Din Selim MM, Hegyi V. Pustular eruption of pregnancy treated with local administered PUVA. Arch Dermatol 1990; 126:443-444. (エビデンスレベルV)
- 4) Zelickson BD, Muller SA. Generalized pustular psoriasis. Arch Dermatol 1991; 127:1339-1345. (エビデンスレベルV)
- 5) Caroli JW, Scherwitz C, Schweinsberg F, Fierlbeck G. Exazerbation einer Psoriasis Pustulosa bei Quecksilber-Intoxikation. Hautarzt 1994; 45:708-710. (エビデンスレベルV)

- 6) Saeki H, Hayashi N, Komine M, Soma Y, Shimada S, Watanabe K, Hashimoto T. A case of generalized pustular psoriasis followed by bullous disease. *Br J Dermatol* 1996; 134:152-155. (エビデンスレベル V)
- 7) Muchenberger S, Schopf E, Simon JC. The combination of oral acitretin and bath PUVA for the treatment of severe psoriasis. *Br J Dermatol* 1997; 137:587-589. (エビデンスレベル V)
- 8) Breiner-Maly J, Ortel B, Breier F, Schmidt JB, Honigsmann H. Generalized pustular psoriasis of pregnancy *Dermatology* 1999; 198:61-64. (エビデンスレベル V)
- 9) Honingsmann H, Gschnait F, Konrad F, Wolff K. Phototherapy for pustular psoriasis (von Zumbusch). *Br J Dermatol* 1977; 97:119-126. (エビデンスレベル V)
- 10) Hunt MJ, Lee SH, Salisbury ELC, Wills EJ, Armati R. Generalized pustular psoriasis responsive to PUVA and oral cyclosporin therapy. *Austral J Dermatol* 1997; 58:199-201. (エビデンスレベル V)
- 11) Ozawa A, Ohkido M, Haruki Y, Kobayashi H, Ohkawara A, Ohno Y, Inaba Y, Ogawa H. Treatments of generalized pustular psoriasis: A multicenter study in Japan. *J Dermatol* 1999; 26:141-149. (エビデンスレベル V)
- 12) 吉川邦彦, 江藤隆史, 小林 仁, 堀尾 武, 松尾隼郎, 吉池高志. 乾癬の PUVA 療法ガイドライン. *日皮会誌* 2000; 110:807-814. (エビデンスレベル VI)

CQ13-1: PUVA 療法は膿疱性乾癬(汎発型)の小児例に有効か?

推奨度 C2, D(10 歳以下)

推奨文 膿疱性乾癬(汎発型)の小児例に対して長波長紫外線療法を行うことを考慮しても良いが, 十分な根拠がない.

解説

ステロイド, あるいは, シクロスポリン, レチノイドの内服治療が効かなかった小児の膿疱性乾癬(汎発型)に対して内服 PUVA が有効であったとする報告がある [1]. しかし, 「乾癬の PUVA 療法ガイドライン」 [2] によれば, 長期間の治療による発癌性や光老化が危惧されるため, 10 歳以下の小児で使用は相対禁忌となっている. 実施前には十分なインフォームド・コンセントが必要と考える.

文献

- 1) 水野信行, 植松茂生, 大野盛秀. 膿疱性乾癬の 2 例, *日皮会誌* 1975; 85 : 587-594. (エビデンスレベル V)
- 2) 吉川邦彦, 江藤隆史, 小林 仁, 堀尾 武, 松尾隼郎, 吉池高志. 乾癬の PUVA 療法ガイドライン, *日皮会誌* 2000; 110:807-814. (エビデンスレベル VI)

CQ13-2: PUVA 療法は膿疱性乾癬(汎発型)の妊婦例に有効か?

推奨度 D(内服 PUVA)

推奨文 膿疱性乾癬(汎発型)の妊婦例に対して根拠がないので勧められない。

解説

妊婦の膿疱性乾癬(汎発型)に対して外用 PUVA と、出産後に RePUVA が有効であったとの報告されている [1, 2]。妊婦に対する尋常性乾癬の治療に関して、総説が発表されている [3]。その報告によれば妊婦への内服 PUVA は禁忌であるとされている。8-MOP の toxicity が問題と考えられる。外用 PUVA の報告があるが、安全性が確立されていないので、使用すべきでない。

文献

- 1) El-Din Selim MM, Hegyi V. Pustular eruption of pregnancy treated with local administered PUVA. Arch Dermatol 1990; 126:443-444. (エビデンスレベル V)
- 2) Breiner-Maly J, Ortel B, Breier F, Schmidt JB, Honigsmann H. Generalized pustular psoriasis of pregnancy Dermatology 1999; 198:61-64. (エビデンスレベル V)
- 3) Weatherhead S, Robinson SC, Reynolds NJ. Management of psoriasis in pregnancy. Br Med J 2007; 334:1218-1220. (エビデンスレベル VI)

CQ14. UVB 療法は膿疱性乾癬(汎発型)に有効か?

推奨度 C2, C1 (第一選択薬との併用ないし後療法として)

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

解説

慢性期の膿疱性乾癬(汎発型)の narrowband UVB (nb-UVB)による治療例が報告されている [1-4]。ランダム化対照比較試験(RCT)はなく、いずれも症例報告であった。

中波長紫外線照射の慢性副作用の1つに光老化があるが、nb-UVBに関するデータはない。最も危惧される副作用は発癌であるが、nb-UVB 療法は歴史が浅く発癌性に関しては明らかではない。動物実験では broadband(bb)-UVB 1 と nb-UVB の発癌性は同等とする報告 [5]、bb-UVB の方が発癌性は高いとする報告 [6]、nb-UVB の方が高いとする結果 [7] があり、一定していない。

文献

- 1) Kopf T, Karlhofer F, Szeptalusi Z, Schneebenger A, Tanen A, Szeptalusi Z. Successful use of acitretin in conjunction with narrow band ultraviolet B phototherapy in a child with severe pustular psoriasis Zumbusch type. Br J Dermatol 151:912-916, 2004. (エビデンスレベル V)

- 2) Mazzatenta C, Martin P, Luti L, Domenici R. Diffuse sterile pustular eruption with changing clinical features in a 2-year-old. *Pediatr Dermatol* 22:250-253, 2005. (エビデンスレベルV)
- 3) Kim HS, Kim GM, Kim SY. Two stage therapy for childhood generalized pustular psoriasis: Low dose cyclosporin for induction and maintenance with acitretin / narrowband ultraviolet B phototherapy. *Pediatr Dermatol*:23:306-308, 2006. (エビデンスレベルV)
- 4) Vun YY, Jones B, Mudhaffer MA, Egan C. Generalized pustular psoriasis of pregnancy treated with narrowband UVB and topical steroids. *J Am Acad Dermatol* 54:S28-30, 2006. (エビデンスレベルV)
- 5) Freeman RG. Data on the action spectrum for ultraviolet carcinogenesis, *J Natl Cancer Res.* 1975;55:1119-1122. (エビデンスレベルVI)
- 6) Findt-Hanssen H, McFadden N, Eeg-Larson T, et al. Effect of a new narrow-band UV-B lamp on photocarcinogenesis in mice. *Acta Derm Venereol* 1991;71:245-248. (エビデンスレベルVI)
- 7) Wulf HC, Hansen AB, Bech-Thomson N. Differences in narrowband ultraviolet B and broad-band ultraviolet photocarcinogenesis in lightly pigmented hairless mice. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 1994;10:192-197. (エビデンスレベルV)

CQ14-1: UVB 療法は膿疱性乾癬(汎発型)の小児例に有効か?

推奨度 C1

推奨文 膿疱性乾癬(汎発型)の小児例に対して(第一選択薬との併用あるいは維持療法として)中波長紫外線療法を行うことを考慮しても良いが, 単独療法の効果には十分な根拠が無い。

解説

小児の膿疱性乾癬(汎発型)に対してnb-UVBが有効であったとする症例報告がある[1-3]。実施前には十分なインフォームド・コンセントが必要と考える。

文献

- 1) Kopf T, Karlhofer F, Szeptalusi Z, Schneebenger A, Tanen A, Szeptalusi Z. Successful use of acitretin in conjunction with narrow band ultraviolet B phototherapy in a child with severe pustular psoriasis Zumbusch type. *Br J Dermatol* 2004;151:912-916. (エビデンスレベルV)
- 2) Mazzatenta C, Martin P, Luti L, Domenici R. Diffuse sterile pustular eruption with changing clinical features in a 2-year-old. *Pediatr Dermatol* 2005; 22:250-253. (エビデンスレベルV)

3) Kim HS, Kim GM, Kim SY Two stage therapy for childhood generalized pustular psoriasis: Low dose cyclosporin for induction and maintenance with acitretin / narrowband ultraviolet B phototherapy. *Pediatr Dermatol* 2006; 23:306-308. (エビデンスレベルV)

CQ14-2: UVB 療法は膿疱性乾癬(汎発型)の妊婦例に有効か?

推奨度 C1 (第一選択薬が使用できないか抵抗性のとき)

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

解説

妊婦の膿疱性乾癬(汎発型)に対してnb-UVBが有効であったとする報告がある. 妊婦に対する尋常性乾癬の治療に関して, 総説が発表されている¹⁾. 内服療法が奏効せず, 光線療法が必要な場合はPUVAではなく, UVBを選択した方がよいと考える.

文献

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

急性期膿疱性乾癬(汎発型)に対する光線療法

急性期膿疱性乾癬(汎発型)に対する光線療法		
推奨療法	推奨度	エビデンスレベル
内服 PUVA	C2, D	V
内服 PUVA + retinoids	C2	V
内服 PUVA + isotretinoin	C2	V
bath PUVA + acitretin	C2	V
外用 PUVA	C2	V

但し, 妊婦への内服PUVAは禁忌であるとされている. 8-MOPのtoxicityが問題となると考えられる. 外用PUVAの報告があるが, 安全性が確立されていないので, 使用すべきでない.

慢性期膿疱性乾癬（汎発型）に対する光線療法

慢性期膿疱性乾癬（汎発型）に対する光線療法		
推奨療法	推奨度	エビデンスレベル
内服 PUVA	C2	V
内服 PUVA + 免疫抑制剤	C2	V
nb-UVB + acitretin	C1	V
nb-UVB + dapsone	C1	V
nb-UVB	C1	V

5. 生物学的製剤

概要：生物学的製剤は近年の免疫学や分子生物学のめざましい進歩を背景に、比較的最近開発された薬剤である。なかでも TNF α 阻害薬（インフリキシマブ：infliximab, エタネルセプト：etanercept, アダリムマブ：adalimumab など）は、10 年ほど前より臨床応用されており、クローン病、潰瘍性大腸炎、強直性脊椎炎、小児特発性関節炎や関節リウマチ患者に使用されてきたが、乾癬や関節症性乾癬に対する使用経験はまだ少ない。尋常性乾癬、関節症性乾癬に対しては、いくつかのランダム化二重盲験試験の報告があるが、これらの疾患に対する治療全体における位置づけについては未だ明確ではない [1-3]。

膿疱性乾癬（汎発型）に対する治療経験はさらに少数であり、EBM 的見地から膿疱性乾癬（汎発型）治療における生物学的製剤の位置づけを明確にするには、今後、他の治療との比較試験を含めたランダム化対照比較試験(RCT)が必要と考えられるが、症例数が限られており、また重症例が多いことから、症例報告の蓄積に頼らざるを得ない。2010 年にはアダリムマブが尋常性乾癬、関節症性乾癬に、インフリキシマブが尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症に保険適用になる予定である。両薬剤の使用にあたっては、医師および医療施設認定、対象患者の制限、保険適用、投与時に予測される反応、定期的モニター、緊急時の対応などの要件を満たさなくてはならない。また、乾癬に対する使用指針と安全対策マニュアル[4] に準拠する必要がある。しかし、本ガイドラインでは、生命を脅かす膿疱性乾癬（汎発型）治療に対応するために、マニュアルの記載とは異なった使用法を組み入れざるを得ない箇所がある。

TNF α 阻害薬以外には、T 細胞と樹状細胞の相互作用を阻害するアレファセプト (alefacept: Amevive^R), エファリツマブ (efalizumab : Raptiva^R) が米国 FDA により尋常性乾癬に対して承認されたが、エファリツマブは致命的な感染症のために販売中止になった。また IL-12/23 の構成分子である p40 を阻害する抗 p40 抗体（ウステキヌマブ；ustekinumab）が欧州で尋常性乾癬に対して承認され、2009 年 10 月には米国 FDA の承認も得られた。これらの薬剤の膿疱性乾癬に対する使用報告はほとんどないが、作用機序が

らは有効性が期待できる。

文 献

- 1) Menter A and Griffiths CEM. Current and future management of psoriasis. Lancet 2007; 370: 272-234. (エビデンスレベルVI)
- 2) Chong BF and Wong HK. Immunobiologics in the treatment of psoriasis. Clin Immunol 2007;123:129-138. (エビデンスレベルVI)
- 3) Ilowite NT. Update on biologics in juvenile idiopathic arthritis. Curr Opin Rheumatol 2008; 20: 613-618. (Review、エビデンスレベルVI)
- 4) 中川秀己、他：乾癬における TNF α 阻害薬の使用指針および安全対策マニュアル
日本皮膚科学会生物学的製剤検討委員会，2009年，
http://www.dermatol.or.jp/news/news_091216_2.pdf

CQ15：TNF α 阻害薬は膿疱性乾癬（汎発型）に有効か？

推奨度：C1（皮膚病変に対して）*，B（重症関節症合併例に対して）*

*:委員会意見

推奨文：TNF α 阻害薬は，膿疱性乾癬（汎発型）に対して有効である。

解 説：

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

一方，膿疱性乾癬については，症例報告や尋常性乾癬を含めた前向きコホートスタディの一部としての報告があるのみで[5-7]，症例数は限られており，ランダム化対照比較試験(RCT)の報告はない。これまでの報告では，主に他の治療法でコントロールが難しい重症例に対して TNF α 阻害薬が使用されている。TNF α 阻害薬などの抗体製剤は一般に循環系に負荷をかけるため，膿疱性乾癬（汎発型）では心・循環系不全を合併する可能性があり注意が必要である。また，TNF α 阻害薬の infusion reaction への対応も重要と思われる。なお，パラドキシカルな副作用として，TNF α 阻害薬による新たな乾癬の発症，既存の乾癬の悪化・膿疱化の報告が散見され，米国 FDA から警告にも明記された[8]。本邦では，アダリムマブが尋常性乾癬、関節症性乾癬に、インフリキシマブが尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症に保険適用がある。

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

2) 妊婦への使用については (C Q20 参照), 関節リウマチ患者および Crohn 病 [12], および尋常性乾癬, 関節症性乾癬 [13] における使用経験をみる限りでは, 母体に対してはおおむね安全である. TNF α 阻害薬の催奇形性については明確な結論は得られていないが [14], VACTERL 連合 (症候群) (vertebral, anal atresia, cardiac defect, tracheoesophageal, renal and limb abnormalities) の発症には注意が必要であり, 妊娠中の TNF α 阻害薬使用にあたってはリスク・ベネフィットを勘案して, 十分なインフォームドコンセントが必要である [15-17]. また, infusion reaction に対する前投薬として用いられるジフェンヒドラミンは催奇形性が知られており, 妊婦には用いるべきではない.

3) 小児例 (16 歳未満) への使用は (C Q21 参照), これまでに 1 件の報告例があり [18], その症例では有効性, 安全性が示されている. しかし, 2009 年, 米国 FDA は TNF α 阻害薬で治療されていた小児と若年層にリンパ腫や他の悪性腫瘍の発現率が高いという警告を発した [8]. しかし, 多くの症例で TNF α 阻害薬以外にも免疫抑制薬が併用されているため, TNF α 阻害薬単独の影響か否かは不明である. 同じ警告文のなかで, 自己免疫疾患や関節リウマチの治療目的で TNF α 阻害薬を用いられた群で, 69 例の新規の乾癬発症があり, そのうち 17 例が膿疱性乾癬, 15 例が掌蹠膿疱症類似であったと報告されている.

主な TNF α 阻害薬	種類	用法
インフリキシマブ (レミケード ^R)	ヒト化キメラ抗 TNF α 単クローン抗体	5mg/kg div (2-3 時間) (0,2,6 週、以後 8 週ごと)
アダリムマブ (ヒューミラ ^R)	完全ヒト型抗 TNF α 単クローン抗体	初回 80mg 皮下注 40mg 隔週 (80mg へ増量可)
エタネルセプト (エンブレル ^R)	可溶性 TNF α 受容体	25mg 週 2 回

文 献

1) Nast A, Kopp IB, Augustin M et al; Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG); Berufsverband Deutscher Dermatologen (BVDD). Evidence-based (S3) guidelines for the

treatment of psoriasis vulgaris. J Dtsch Dermatol Ges 2007 Jul;5 Suppl 3:1-119. (エビデンスレベル I)

2) Reich K, Nestle FO, Papp K, Ortonne JP, Evans R, Guzzo C, Li S, Dooley LT, Griffiths CE; EXPRESS study investigators. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. Lancet 2005;366(9494):1367-74. (エビデンスレベル II)

3) Woolacott NF, Khadjesari ZC, Bruce IN, Riemsma RP. Etanercept and infliximab for the treatment of psoriatic arthritis: a systematic review Clin Exp Rheumatol 2006; 24: 587-593. (エビデンスレベル I)

4) Aikawa NE, de Carvalho JF, Artur Almeida Silva C, Bonfá E. Immunogenicity of anti-TNF- α agents in autoimmune diseases. Clin Rev Allergy Immunol. E-pub. (エビデンスレベル : 研究データのレビューにつき評価外)

5) Elewski BE. Infliximab for the treatment of severe pustular psoriasis. J Am Acad Dermatol 2002; 47: 796-797 (エビデンスレベル V)

6) Weisenseel P, Prinz JC. Sequential use of infliximab and etanercept in generalized pustular psoriasis. Cutis 2006;78:197-9. (エビデンスレベル V)

7) Trent JT, Kerdel FA. Successful treatment of Von Zumbusch pustular psoriasis with infliximab. J Cutan Med Surg 2004;8:224-8. (エビデンスレベル V)

8) FDA: Follow-up to the June 4, 2008 Early Communication about the ongoing safety review of tumor necrosis factor (TNF) blockers (marketed as Remicade, Enbrel, Humira, Cimzia, and Simponi), August 4, 2009.

<http://www.FDA.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucml74474.htm>

9) Jordan J, Bieber T, Wilsmann-Theis D. Adalimumab: safe and successful in severe pustular psoriasis. J Eur Acad Dermatol Venereol 23;592-593 Epub, 2009.

10) Zangrilli A, Papoutsaki M, Talamonti M, Chimenti S. Long-term efficacy of adalimumab in generalized pustular psoriasis. J Dermatolog Treat 19; 185-187: 2008.

11) Callen JP, Jackson JH. Adalimumab effectively controlled recalcitrant generalized pustular psoriasis in an adolescent. J Dermatolog Treat 16; 350-352: 2005.

12) Katz JA, Antoni C, Keenan GF et al. Outcome of pregnancy in women receiving infliximab for the treatment of Crohn's disease and rheumatoid arthritis. Arth Rheum 2006; 54: 2701-2702.

13) Berthelot JM, De Bandt M, Goupille P, Solau-Gervais E, Lioté F, Goeb V, Azaïs I, Martin A, Pallot-Prades B, Maugars Y, Mariette X; CRI (Club Rhumatismes et Inflammation). Exposition to anti-TNF drugs during pregnancy: outcome of 15 cases and review of the literature. Joint Bone Spine. 2009 Jan;76(1):28-34.

- 14) Carter JD, Valeriano J, Vasey FB. Tumor necrosis factor- α inhibition and VATER association: a causal relationship. *J Rheumatol*. 2006 May;33(5):1014-7.
- 15) Roux CH, Brocq O, Breuil V, Albert C, Euller-Ziegler L. Pregnancy in rheumatology patients exposed to anti-tumour necrosis factor (TNF)- α therapy. *Rheumatology (Oxford)*. 2007 Apr;46(4):695-8. Epub 2006 Dec 7. Review.
- 16) Carter JD, Ladhani A, Ricca LR et al. A safety assessment of tumor necrosis factor antagonists during pregnancy:a review of the Food and Drug Administration database. *J Rheumatol* 2009; 36: 635-641.
- 17) Ostensen M. Are TNF inhibitors safe in pregnancy? *Nature Rheumatology* 2009; 5: 184-185.
- 18) Pereira TM, Vieira AP, Fernandes JC, Antunes H, Basto AS. Anti-TNF- α therapy in childhood pustular psoriasis. *Dermatol* 213; 350-352, 2006.

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

推奨度：C2

推奨文：有効性が推測されるが十分なエビデンスがない。他の治療に抵抗性の症例への使用にとどめたい。

解説：アレファセプト（alefacept）については、尋常性乾癬，関節症性乾癬におけるランダム化二重盲験試験の報告が複数あるが，膿疱性乾癬（汎発型）に対しては，乾癬16例に対する前向きコホート研究報告において，そのうち4例が膿疱性乾癬であったという文献報告のみで[1]，系統的な臨床試験の報告，ランダム化対照比較試験(RCT)の報告はない。エファリツマブ（efalizumab）については，尋常性乾癬に対する使用を中止したところ膿疱性乾癬（汎発型）を誘発したという報告があり[2]，膿疱性乾癬（汎発型）の症状の抑制には有効であると考えられるが，使用中止時のリバウンドが懸念され，使用しにくい。抗IL-12/23p40抗体(ウステキヌマブ：ustekinumab)については，尋常性乾癬に対するランダム化対照比較試験(RCT)の報告が若干数あるのみである[3]。いずれも，膿疱性乾癬（汎発型）に対する十分な報告がなく，致死性感染症の合併のために販売が中止になったエファリツマブを除き，アレファセプトとウステキヌマブについては，他の治療に抵抗性の症例のみへの使用にとどめるべきである。

文 献

- 1) Larsen R, Ryder LP, Svejgaard A, Gniadecki R. Changes in circulating lymphocyte subpopulations following administration of the leukocyte function-associated antigen-3 (LFA-3)/IgG1 fusion protein alefacept. *Clin Exp Immunol* 2007;149: 23-30.
(エビデンスレベル IV)
- 2) Gaylor ML, Duvic M. Generalized pustular psoriasis following withdrawal of

efalizumab. J Drugs Dermatol 2004;3:77-79. (エビデンスレベル V)

3) Gottlieb AB, Cooper KD, McCormick TS, Toichi E, Everitt DE, Frederick B, Zhu Y, Pendley CE, Graham MA, Mascelli MA. A phase 1, double-blind, placebo-controlled study evaluating single subcutaneous administrations of a human interleukin-12/23 monoclonal antibody in subjects with plaque psoriasis. Curr Med Res Opin 2007;23:1081-1092. (エビデンスレベル II)

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

推奨度：C1

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

解説：尋常性乾癬[1]，関節症性乾癬患者[2]については，ランダム化対照比較試験(RCT)における QOL 向上の報告があるが，膿疱性乾癬患者に対する QOL 評価の報告はない。しかしながら，TNF α 阻害薬は膿疱性乾癬に対しても臨床的に有効性が認められることから（症例報告，CQ15 参照），QOL の向上についても期待できると推測される。乾癬は局面状病変を形成する尋常性乾癬以外に，膿疱性乾癬や関節症性乾癬など様々な病型が混在し，病型の移行もみられる。したがって，膿疱性乾癬（汎発型）においても，関節症状を合併する場合には，TNF α 阻害薬の使用を含めて関節症性乾癬に準じた治療方針の適用が望ましい。

文 献

1) Feldman SR, Gordon KB, Bala M, Evans R, Li S, Dooley LT, Guzzo C, Patel K, Menter A, Gottlieb AB. Infliximab treatment results in significant improvement in the quality of life of patients with severe psoriasis: a double-blind placebo-controlled trial. Br J Dermatol 2005;152:954-60. (エビデンスレベル II)

2) Kavanaugh A, Antoni C, Krueger GG, Yan S, Bala M, Dooley LT, Beutler A, Guzzo C, Gladman D. Infliximab improves health related quality of life and physical function in patients with psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis 2006;65:471-477. (エビデンスレベル II)

6. 妊婦・授乳婦，小児に対する治療薬選択

概要：薬剤の安全使用が大原則であるが，膿疱性乾癬（汎発型）治療は，生命を脅かす全身炎症性疾患であり，妊婦，授乳婦や小児例に対して安全性が確立していない薬剤であっても，リスクを承知しつつ有益性を優先して使用しなくてはならない場合がある。そのような薬剤の使用にあたっては十分なインフォームド・コンセントが必要である。

CQ18. シクロスポリンは妊婦・授乳婦の膿疱性乾癬（汎発型）に有効か？

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

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

解説

欧米では，エトレチナートとメトトレキサートは妊婦や授乳婦に対して class X「絶対禁忌」に指定されているが，シクロスポリンは class C 薬剤（安全性についてのデータを欠く）に分類されている [1]．しかし，本邦の乾癬に対するシクロスポリンガイドラインや薬剤添付文書では，「禁忌」薬剤に加えられている．

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

文献

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

表： 妊婦・授乳中の乾癬患者に対する治療の選択

<u>妊娠までの最低限の薬剤中止期間</u>	
メトトレキサート	3ヶ月（男女とも）
エトレチナート	2年（女性）（本邦では男性は6ヶ月）
<u>種々の乾癬治療法の安全性</u>	
<u>局所療法</u>	<u>全身療法</u>
<u>安全な治療</u>	
エモリエント（ワセリンなど） 局所ステロイド（弱、中、強） ディスラノール	UVB
----- <u>比較的 안전한治療</u> -----	
コールタール製剤 Very strong の局所ステロイド（少量）	シクロスポリン*
----- <u>避けるべき治療法</u> -----	
局所レチノイド* 活性型 VitD3 製剤	レチノイド* メトトレキサート* PUVA*
----- <u>副作用の不明な治療</u> -----	
	フマル酸エステル* 生物製剤* ハイドロキシ尿素*
*授乳婦は避けるべき治療	
（文献1：Weatherhead S et al. Br Med J 2007）	

CQ19. シクロスポリンは小児膿疱性乾癬（汎発型）に有効か？

推奨度 C1 （委員会意見）

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

解説 小児膿疱性乾癬の全身治療薬として、シクロスポリンが選択されることが多くなった。小児膿疱性乾癬の症例報告 [1-3] では、シクロスポリンの有用性が示されている。投与量は 0.5 - 5 mg/kg/日と幅があり、併用療法もまちまちである。日本乾癬学会や特定疾患個人調査表のデータ（参考データ資料5）では、エトレチナート、全身ステロイドも使用されてきた。エトレチナートは骨成長障害があるため小児には第一選択薬としては推奨できないが、シクロスポリンが奏効しない場合や減量が難しい場合にはエトレチナートやステロイド全身療法を選択せざるを得ないことがある。エトレチナートを長期間使用しなければならぬ場合は、副作用を十分注意して使用する。

急性期をコントロールするためのシクロスポリン使用にあたっては、“crisis

intervention” の位置づけで、短期間療法が望ましい。小児膿疱性乾癬に対するシクロスポリン長期投与の安全性についてはエビデンスがないが、若年性慢性関節炎やそれに関連したブドウ膜炎に長期投与（平均維持量 3.6mg/kg/日，平均投与期間 1.4 年）された 41 症例では，39%にクレアチニン値の 39%以上の上昇が認められた[4]。副作用を避けるために，できる限り低用量で，短期間あるいは間歇投与が望ましい。

文献

- 1) 西部明子 膿疱性乾癬 Visual Dermatology 2007;6:1172-1173. (エビデンスレベルV)
- 2) Xiao T, Bo LI, Chun-Di HE, Chen H-D. Juvenile generalized pustular psoriasis. J Dermatol 2007;34:573-576. (エビデンスレベルV)
- 3) Kim HS, Kim GM, Kim SY. Two-stage therapy for childhood generalized pustular psoriasis: low-dose cyclosporin for induction and maintenance with acitretin/narrowband ultraviolet B phototherapy. Pediatr Dermatol 2006;23:306-308. (エビデンスレベルV)
- 4) Gerloni V, Cimaz R, Gattinara M et al. Efficacy and safety profile of cyclosporin A in the treatment of juvenile chronic (idiopathic) arthritis. Results of a 10-year prospective study. Rheumatology 2001;40:907-913. (エビデンスレベルV)

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

推奨度 C 1

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

解説 TNF α 阻害薬を妊娠中に投与された症例は，FDA データベースでは 1999 年から 2005 年に 41 例あり，61 の先天奇形が報告されている [1]。そのうち，59%がいわゆる VACTERL 奇形であった。一方，Crohn 病患者 5807 名のレジストリで 66 例の妊娠中 36 例にインフリキシマブが投与されたが，胎児奇形はなかった。流産率と分娩合併症率にも有意差はなかった [2]。Katz ら [3] の報告ではインフリキシマブ投与中の 146 例の妊娠において奇形の頻度は上昇せず，流産率に差はみられなかった。Mahadevan ら [4] は，10 例の妊婦にインフリキシマブ投与を行い，すべて正常分娩であった。

授乳に関するデータでは，32 歳の妊婦が 5 回のインフリキシマブ治療（10mg/kg）を妊娠中から受け，出産 2 週前に最後の注射を受けた。母乳栄養の乳児血清（出生後 6 週）に 39.5

$\mu\text{g/mL}$ 検出されたが、母乳中には検出できず、インフリキシマブが経胎盤性に児に移行しているだろうと報告している[5]。妊娠中の TNF α 阻害薬使用にあたってはリスク・ベネフィットの考慮とともに、十分なインフォームドコンセントが必要である。

文 献

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

2) Lichtenstein G, Cohen R, Feagan B, et al: Safety of infliximab in Crohn' s disease: Data from the 5,000-patient TREAT registry. *Gastroenterology* 2004;126:A54.

3) Katz JA, Antoni C, Keenan GF et al. Outcome of pregnancy in women receiving infliximab for the treatment of Crohn' s disease and rheumatoid arthritis. *Arth Rheum* 2006; 54: 2701-2702.

4) Mahadevan U, Kane S, Sandborn WJ et al. Intentional infliximab use during pregnancy for induction or maintenance of remission in Crohn' s disease. 2005; 21: 733-738

5) Vasilias EA, Church JA, Silverman N et al. Case report: evidence for transplacental transfer of maternally administered infliximab to the newborn. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1255-1258.

CQ21. TNF α 阻害薬は小児膿疱性乾癬（汎発型）に有効か？

推奨度 C 1

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

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

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

小児膿疱性乾癬に対して TNF α 阻害薬を用いる場合には，長期使用に伴う続発性悪性腫瘍

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

文 献

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

7. 合併症治療とアウトカム

概要： 膿疱性乾癬（汎発型）では合併する関節症状や虹彩炎などの眼合併症の治療を必要とすることが多い。特に関節症は高率に合併し、関節変形などの後遺症や、長期間の炎症症状に起因する二次性全身性アミロイドーシスの原因になることがある。膿疱性乾癬（汎発型）における皮膚症状と、関節症の活動性や重症度を判断して、両者に効果的な薬物療法を早期に、同時に選択し、皮疹がコントロールされた状態であっても、関節症に対する治療を行うことが合併症を回避することになり、QOL改善に必要である。

CQ22. 抗リウマチ療法は関節症性乾癬に有効か？

推奨度 B～C2 （各薬剤を参照）

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

解説 膿疱性乾癬（汎発型）では、皮膚病変のみならず、合併する関節炎の緊急性および重症度を判断して、どちらに主眼をおいた治療を組み立てるのを見極めなくてはならない。乾癬では尋常性、膿疱性、関節症性などさまざまな病型が合併するため、主たる症候によって診断名（保険病名）は流動的にならざるを得ず、病態に即した治療方針の適用が望ましい。

乾癬皮疹は治癒後にほとんど後遺症を残さないが、関節炎は関節変形などの永久的な後遺症を残す。関節症性乾癬の死亡率は一般人の1.62倍であり、Cohort研究では予後関連因子として1)以前の活動性あるいは重症病変、2)治療レベル、3)びらん性病変、4)血沈亢進が明らかになった[1]。また、長期の関節炎によって血清アミロイドA(SAA)の上昇が続くと、一部の患者では二次性AAアミロイドーシスによる、腎、心不全や消化管

症状を起こす。そのため、関節炎に対する積極的な治療介入と注意深いモニターが必要になる。関節症性乾癬を有する患者では、QOL 低下と、関節リウマチ患者と同程度の機能低下が認められる [1]。治療薬選択にあたっては、乾癬皮疹の重症度と関節症状の重症度を考慮して単剤療法、多剤療法を選択する必要がある。

コルヒチンの関節症性乾癬に対する有用性はデータによって異なるが、その他の薬剤については均一のデータが得られた。関節リウマチにくらべてプラセボ効果がでやすい特徴がある。関節炎に対する有効性は、皮膚症状改善の影響を受けている可能性がある。金製剤は関節症性乾癬に有効性が低く、検定した薬剤の中ではメトトレキサートの効果が優れている。シクロスポリンおよび生物学的製剤の登場する以前の抗リウマチ薬とエトレチナートの関節症性乾癬に対する評価 [2] と、最近の関節炎治療のレビュー[3,4]を主なデータベースにして以下に解説を加える。

文 献

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

CQ22-1: メトトレキサート (リウマトレックス®)

推奨度 B~C1

推薦文 低用量、毎週のメトトレキサート療法は、関節炎に効果が期待される。

解 説

1. 単剤治療による有用性：メトトレキサートは週 1 回の 1 回ないし 8 時間ごとの 3 分割投与がなされる。2.5-5 mg の試験投与からはじめて、しだいに増量して 7.5-22.5mg/週まで増量する。関節炎に対して効果がありとする報告が多数ある[1]。プラセボと比較した小規模な二重盲検、ランダム化臨床研究があるが[2]、エンドポイントは医師による全般的な改善度によってなされている。そのほかにも多くの症例観察データはあるが、エビデンスレベルは高くない。関節炎に対するシクロスポリンとの比較試験[3]では同等の効果がみられた。

2. 主な副作用と対策： 催奇形性のために妊娠は禁忌であり，治療中止 3 ヶ月は避妊すべきである．パートナーの男性も同様に避妊すべきである．骨髄抑制がしばしば生じ，併用薬剤が副作用を増強するので，1 から 3 ヶ月毎にスクリーニング検査が必要である．肺線維症は，関節リウマチに使用する場合とくらべると，乾癬（局面状病変と思われ，膿疱性乾癬では不明：著者注）では発症頻度が少ないようにみえる[4]．逆に，肝線維症や肝硬変の頻度は乾癬で高い．血液透析患者には使用できない．メトトレキサートに関するコンセンサス会議では [3]，メトトレキサート蓄積使用量 1.5 g 毎に肝生検をすることが望ましいとされてきたが[4]，最近では，アルコール摂取歴や肝機能値異常、B 型、C 型肝炎や糖尿病、肥満、高脂血症などの危険因子の有無でグループ分けし、危険因子の無い場合は、使用開始後 1 2 か月間に 9 分の 5 回以上で持続的に AST 値の上昇が確認されるか、あるいは血清アルブミン値が低下した場合に限り肝生検をするべきとされており、これ以外で（危険因子の無い場合）は、総使用量が 3.5 g から 4 g に達した場合に、肝生検するか他剤への変更を検討すべきとされている [5]．

口内炎や大球性貧血，胃腸症状（嘔気，嘔吐）などは葉酸 1-5mg/日（メトトレキサート最終服用の翌々日に服用）で抑制可能であるが，メトトレキサートの効果を低下させる可能性がある[6]．

3. 併用療法について：関節リウマチにおいては，メトトレキサートはシクロスポリンとの併用が可能であり，大きな副作用はみられていない．関節炎を合併した乾癬では有効な併用療法になりえる．TNF α 阻害薬のインフリキシマブ（**infliximab**）（レミケード[®]）はもともとメトトレキサートと併用するようにデザインされており，乾癬の関節症においてもその併用療法が可能とおもわれるが，併用療法の有益性は評価されていない．

文 献

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

National Psoriasis Foundation Consensus Conference. J Am Acad Dermatol 2009 ;
60:824-837 (エビデンスレベルVI)

6) Salim A, Tan E, Ilchyshyn A, Berth-Jones J. Folic acid supplementation during treatment of psoriasis with methotrexate: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Br J Dermatol 2006;154:1164-1174. (エビデンスレベルII)

CQ22-2: TNF α 阻害薬

- 1) インフリキシマブ (infliximab) (レミケード[®])
- 2) アダリムマブ (adalimumab) (ヒューミラ[®])
- 3) エタネルセプト (etanercept) (エンブレル[®])

推奨度 B

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

解説 システマティックレビューの結果[1, 2], 良質な二重盲検, プラセボとの無作為対照試験がある[3-7]. 12週投与ではエタネルセプトとインフリキシマブとも, プラセボを対照とすると ACR20, 50,70, PsARC による評価で, 関節症状に有効であった. 両薬剤の効果には差がなかったが, その効果は併用薬のメトトレキサートによる効果によるものではなかった. 乾癬皮疹に対しても効果があり, 特にインフリキシマブで高い効果が認められた. The York Model による cost-effectiveness はインフリキシマブよりもエタネルセプトが優れていた. 両薬剤とも約 40%において HAQ score がゼロであり, QOL 改善が認められた. 膿疱性乾癬に伴う関節症状への適応は, 臨床効果 (短期, 長期), 既存治療との比較, 持続効果判定, 長期の治療アウトカム, 医療費, QOL などの多面的評価が必要と思われる.

文献

- 1) Woolacott N, Bravo Vergel Y, Hawkins N, Kainth A, Khadjesari Z, et al. Etanercept and infliximab for the treatment of psoriatic arthritis: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2006;10:iii-iv, xiii-xvi, 1-239. (エビデンスレベルI)
- 2) Woolacott NF, Khadjesari ZC, Bruce IN, Riemsma RP. Etanercept and infliximab for the treatment of psoriatic arthritis: a systematic review. Clin Exp Rheumatol 2006; 24: 587-593. (エビデンスレベルI)

- 3) Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, Siegel EL, Cohen SB, Ory P et al. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy and effect on disease progression. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 2264-2272. (エビデンスレベルⅢ)
- 4) Mease PJ, Goffe BS, Metz J, VanderStoep A, Finck B, Burge DJ. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomized trial. *Lancet* 2000; 356: 385-390. (エビデンスレベルⅡ)
- 5) Antoni C, Kavanaugh A, Kirkham B, Burmester G, Weisman M, Keystone E et al. The infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial (IMPACT). *Arth Rheum* 2002; 46: 5381. (エビデンスレベルⅢ)
- 6) Antoni C, Krueger GG, de Valm K, Birbara C, Beutler A, Guzzo C et al. Infliximab improves sign and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT2 trial. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1150-1157 (エビデンスレベルⅢ)
- 7) Mease P, Gladman D, Ritchlin C, Ruderman E, Steinfeld S, Choy E et al. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severe active psoriatic arthritis: results of double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheuma* 2005; 52: 3279-3289. (エビデンスレベルⅡ)

CQ22-3: サルファサラジン (サラゾピリン®)

推奨度 C1

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

解説 乾癬性関節症を含むリウマトイド因子陰性脊椎炎に対してサルファサラジンが使用され、軽度の効果が認められている。とくに末梢性関節炎に対する効果がみられる[1-3]。

文 献

- 1) Clegg DO, Reda DJ, Abdellati M. Comparison of sulfasalazine and placebo for the treatment of axial and peripheral articular manifestations of the srongegative spondylarthropathies: a Department of Veterans Affairs cooperative study. *Arthritis Rheuma* 1996;39:2013-2020. (エビデンスレベルⅣ)
- 2) Dougados M, van der Linden S, Leirisalo-Repo M, Huitfeldt B, Juhlin R, Veys E et al. Sulfasalazine in the treatment of spondylarthropathy. A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 1995;38: 618-627. (エビデンスレベルⅡ)
- 3) Combe B, Goupille P, Kuntz JL, Tebib J, Lioté F, Bregeon C. Sulphasalazine in psoriatic arthritis: a randomized, multicentre, placebo-controlled study. *Br J Rheumatol.* 1996;35:664-668. (エビデンスレベルⅡ).

CQ22-4: エトレチナート (チガソン®)

推奨度 B~C1

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

解説 二重盲検でイブプロフェンとの比較試験を行い、関節症状に対して軽度の改善効果が認められた[1]。オープン臨床試験でも効果が認められている[2]。妊婦への使用禁忌。小児の使用は有益性、使用期間など治療計画の検討を要する。

文 献

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

CQ22-5: シクロスポリン (ネオーラル®)

推奨度 B~C1

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

解 説

1. 関節炎に対する効果：シクロスポリン 3-5mg/kg/日とメトトレキサート治療のオープン臨床試験（前向き試験）にて、関節症状に対して両薬剤ともに軽度の改善効果が認められた[1]。シクロスポリン (3mg/kg/日) とサルファサラジン (sulfasalazine) の比較試験で、関節炎の疼痛軽減をエンドポイントにした研究ではシクロスポリンのほうがより効果的であった[2]。関節痛に対して NSAID 内服を必要とする場合があるが、両薬剤によって腎機能に負荷をかけている点を理解する必要があるが、高血圧や腎機能障害に注意しなければならない。
2. シクロスポリン使用のガイドライン：シクロスポリンの使用にあたっては、2004年に国際的コンセンサスが発表された[3]。同年、本邦においてもガイドラインが発表されたが[4]、関節症性乾癬に対するシクロスポリンの有用性に関しては十分なデータは示されていない。

文 献

- 1) Spadaro A, Riccieri V, Sili-Scavalli A, Sensi F, Taccari E, Zoppini A. Comparison

of cyclosporin A and methotrexate in the treatment of psoriatic arthritis: a one-year prospective study. Clin Exp Rheumatol 1995; 13: 589-593. (エビデンスレベルIV)

2) Salvarani C, Macchioni P, Olivieri I, Marchesoni A, Cutolo M, Ferraccioli G et al. A comparison of cyclosporine, sulfasalazine, and symptomatic therapy in the treatment of psoriatic arthritis. J Rheumatol 2001;28:2274-2282. (エビデンスレベルIV)

3) Griffiths CE, Dubertret L, Ellis CN, Finlay AY et al. Ciclosporin in psoriasis clinical practice : an international consensus statement. Br J Dermatol 2004;150 Supple 67:11-23. (エビデンスレベルVI)

4) 中川秀己ほか, ネオールによる乾癬治療のガイドライン 日本皮膚科学会雑誌 2004;114:1093 - 1105. (エビデンスレベルVI)

CQ22-6: 副腎皮質ステロイド

推奨度 C2, C1 (他の薬剤に不応性の場合)

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

解説 関節リウマチでは, 抗リウマチ薬とともに少量のプレドニンが併用されているが, プレドニンはその減量や中止によって膿疱性乾癬が誘発される可能性があるため, 安易に関節炎治療には用いられない[1]. しかし, 激しい関節症状があり, 他の抗リウマチ薬で改善がみられない場合には, 他の治療薬とともに副腎皮質ホルモンの使用は避けられない場合がある. 第一選択薬としては避けたいが (C2), 他の薬剤に不応性の場合には使用せざるを得ない (C1).

文献

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

CQ22-7: 非ステロイド性抗炎症薬 NSAIDs

推奨度 C1 (疼痛, 腫脹), C2 (発疹, 血沈改善)

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

解説 NSAID は, プラセボに比べて疼痛や腫脹を軽減するが, 皮疹や血沈亢進の改善は期待できない. NSAID はアラキドン酸代謝経路のロイコトリエン産生を増加させて乾癬皮疹を増悪させるとされてきたが, 最近の比較対照試験ではこれは大きな問題ではなかった [1].

文 献

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

CQ22-8: アレファセプト (alefacept) (アメビブ®)

推奨度 C1

推薦文 アレファセプトは単独あるいはメトトレキサートとの併用で関節症状および乾癬皮疹の改善が期待できる。

解説 アレファセプト使用は、関節症状の臨床的改善とともに滑膜組織のT細胞数およびマクロファージ数減少が見られた[1]。また、メトトレキサートとの併用療法でプラセボ群に比較して高い有効率を示した[2]。

文 献

1) Kraan MC, van Kuijk AW, Dinant HI, Goedkoop AY, Smeets TJ, de Rie MA et al. Alefacept treatment in psoriatic arthritis : reduction of the effector T cell population in peripheral blood and synovial tissue is associated with improvement of clinical signs of arthritis. Arthritis Rheuma 2002; 46: 2776-2784. (エビデンスレベルV)

2) Mease PJ, Gladman DD, Keystone EC et al. Alefacept in combination with methotrexate for the treatment of psoriatic arthritis. Arthritis Rheum. 2006; 54: 1638-1645. (エビデンスレベルIII)

CQ22-9: アザチオプリン

推奨度 C2 (委員会意見)

推薦文 軽度の効果が期待できる

解説 Jones Gらのレビュー[1]では古い文献を引用して有効性が記載されているが、その後の臨床研究では、十分な有効性が確認できず、関節炎の進行を抑える程度の効果であるとされている[2]。

文 献

1) Jones G, Crotty M, Brooks P. Psoriatic arthritis: a quantitative overview of therapeutic options. The Psoriatic Arthritis Meta Analysis Study Group. Br J Rheumatol 1997;36:95-99. (エビデンスレベルVI)

2) Lee JC, Gladman DD, Schentag CT, Cook RJ. The long-term use of axathioprine in patients with psoriatic arthritis. J Clin Rheumatol 2001;7:160-165. (エビデンスレベルIV)

CQ23. ガイドラインに基づく治療はQOL改善に有効か？

推奨度 未評価

推奨文 ガイドラインに基づく膿疱性乾癬および合併症治療によって臨床的改善や副作用軽減が期待されるが、最終的なアウトカムとしてのQOL改善は今後の評価が必要である。

解説 稀少難治性皮膚疾患調査研究班によって、膿疱性乾癬患者のQOL全国調査（the Medical Outcome Survey Short Form 36 (SF-36)version 2）が実施され、現在、データを解析中である。中間結果では、SF-36v2で評価される8種類の下位尺度のNBS得点から①QOL低下なし②QOL高度低下③QOL軽度低下の3グループに膿疱性乾癬（汎発型）患者を分けた場合、98症例は①QOL低下なし15例（15.3%）②QOL高度低下25例（25.5%）③QOL軽度低下58例（59.2%）となり84.7%の患者で何らかのQOL低下を認めた[1]。すなわち、頻度的にも膿疱性乾癬（汎発型）患者の多くが全般的なQOLの低下を伴っていることを示し、既報告[2]のように、関節症性乾癬、膿疱性乾癬ではQOLの低下が大きく、尋常性乾癬など他の型に比べて異なるクラスターを形成することを反映していると思われる。

重症型乾癬を有する患者では、乾癬のない患者と比べて男性で3.5年、女性で4.4年若いことが報告され[3]、乾癬、種々の皮膚疾患と喫煙の間に相関があることが示された[4]。

今後、標準的な膿疱性乾癬治療によっていかなるアウトカムがもたらされるかは、前向き調査を実施しなくてはならない。膿疱性乾癬患者登録・追跡調査による前向き研究は、次期の稀少難治性皮膚疾患調査研究班の重要な研究課題の一つである。

文 献

- 1) 岩月啓氏, 松浦浩徳, 北島康雄ほか. QOL低下が認められる汎発性膿疱性乾癬患者の臨床的要因に関する解析. 厚生労働科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）平成19年度報告書. (エビデンスレベルV)
- 2) Sampogna F, Tabolli S, Soderfeldt B, Axtelius B, Aparo U, Abeni D and IDI Multipurpose Psoriasis Research on Vital Experiences (IMPROVE) investigators: Measuring quality of life of patients with different clinical types of psoriasis using the SF-36. Br J Dermatol 2006;154:844-849. (エビデンスレベルV)
- 3) Gelfand LM, Troxel AB, Lewis LD et al. The risk of mortality in patients with psoriasis. Results from a population-based study. Arch Dermatol 2007;143:1493-1499. (エビデンスレベルIV)
- 4) Huerta C, Rivero E, Gracia Rodoriguez LA. Incidence and risk factors for psoriasis in the general population. Arch Dermatol 2007;143:1559-1565 (エビデンスレベルIV)

謝 辞

本診療ガイドライン作成には，厚生労働省難治性疾患克服研究事業「稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究」の厚生労働省科学研究費補助金を用いた．本編の作成にあたり，「乾癬における TNF α 阻害薬の使用指針および安全性対策マニュアル」（日本皮膚科学会）作成委員会メンバーの中川秀己教授（慈恵医科大学）と大槻マミ太郎教授（自治医科大学）からご助言を賜りました．ここに深謝いたします．