

# 診断の手引きアトラス集

Part 2

## Ⅱ 膿疱性乾癬

小宮根真弓／岩月 啓氏／黒沢美智子

公開にあたり、一部の臨床写真を削除または部分削除しています。

# 1 診断・治療手引き

## キーポイント

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。

治療は、強い全身症状を伴う症例については、適切な全身管理が必要である。またエトレチナート、シクロスポリンなどの内服薬が膿疱性乾癬（汎発型）の第一選択薬である。外用、光線療法は症例により適宜施行する。コントロールが難しい症例、関節症などの合併症を持つ症例では、生物学的製剤の使用も考慮する。小児や妊婦での重症例では、必ずしも安全性が確実でない薬剤の投与もやむを得ない場合があり、インフォームド・コンセントが重要である。

## 総論

### 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 [1,2]。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]、乾癬治療にTNF  $\alpha$  阻害薬などの新しい治療薬が導入され [5]、膿疱性乾癬の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。その結果、全国で約

1500-1600名の膿疱性乾癬（汎発型）の受給者がいる（図1）。尋常性乾癬は男性に約2倍多いのに対して、膿疱性乾癬の男女比はほぼ同等であったが（図2）、20-30歳台では疱疹状膿痂疹の発症に影響されるためか女性に多い。

図1 膿疱性乾癬（汎発型）医療受給者証交付件数の推移

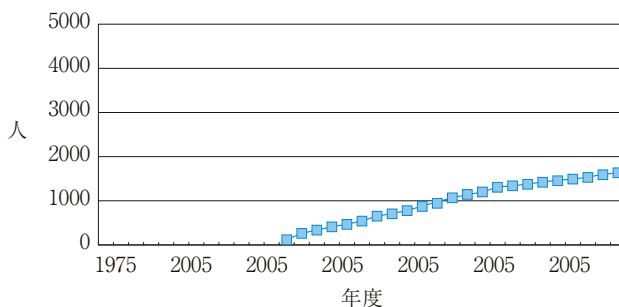
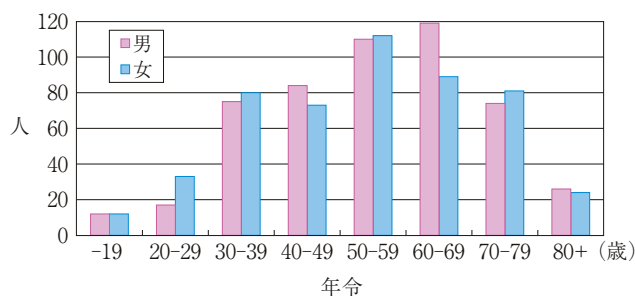


図2 平成21年 膿疱性乾癬受給者の性・年齢分布



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。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過性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、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は、PubMed、SCIRUS、SCOPUS、医学中央雑誌web、Cochrane database systemic review、米国FDAデータベースである。

採択基準は、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

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。

### 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の前に、稀少難治性皮膚疾患調査研究班の班員と日本皮膚科学会学術委員会のレビューを経て、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て公開した [6]。

## 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っては、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根拠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。

## 各 論

### 1. 定義と診断に必要な主要項目

【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。

【診断基準】 特定治療研究対象疾患（いわゆる特定疾患）としての診断基準を表1に示す。

## 2. 重症度判定

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（表2）。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 [7]。

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根拠に設定した。

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。

## 3. 診断の手引き

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）（図3-5）、小児汎発性膿疱性乾癬（図6）、疱疹状膿痂疹（図7）と、稽留性肢端皮膚炎（図8）では汎発化した場合が含まれる。Circinate annular form（図9）や、尋常性乾癬の一時的膿疱化は含まれない。薬剤によって誘発された一過性の膿疱性乾癬（図10）は除外されるべきであるが、原因薬を中止しても症状を繰り返す場合には本症に含む。掌蹠膿疱症（図11）は、その臨床のおよび組織学的類似性から教科書によっては局所型膿疱性乾癬として記載されているが、いわゆる特定疾患からは除外される。



図3 Von Zumbusch型膿疱性乾癬

臨床写真は削除しています



図5 膿疱性乾癬の膿海形成

図4 両下腿の著明な浮腫と膿海形成  
重症度判定の「浮腫」は、循環不全の兆候を評価するのが主目的であり、「浮腫を伴う皮膚面積」をパーセントで表し、評価する。

表1 膿疱性乾癬（汎発型）診断基準（2006年）

<p><b>[主要項目]</b></p> <p>1) 発熱あるいは全身倦怠感等の全身症状を伴う。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>
<p><b>[診断の参考項目]</b></p> <p>1) 重症度判定および合併症検索に必要な臨床検査所見*</p> <p>(1) 白血球増多、核左方移動</p> <p>(2) 赤沈亢進、CRP陽性</p> <p>(3) IgG又はIgA上昇</p> <p>(4) 低蛋白血症、低カルシウム血症</p> <p>(5) 扁桃炎、ASLO高値、その他の感染病巣の検査</p> <p>(6) 強直性脊椎炎を含むリウマトイド因子陰性関節炎</p> <p>(7) 眼病変（角結膜炎、ぶどう膜炎、虹彩炎など）</p> <p>(8) 肝・腎・尿所見：治療選択と二次性アミロイドーシス評価</p> <p>2) 膿疱性乾癬（汎発型）に包括しうる疾患</p> <p>(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</p> <p>(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</p> <p>(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。</p> <p>(4) 小児汎発性膿疱性乾癬：circinate annular formは除外する。</p> <p>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。</p>
<p><b>[除外項目]</b></p> <p>1) 尋常性乾癬が明らかに先行し、副腎皮質ステロイド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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>

表2

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

	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 (°C)	38.5 以上	37 以上 38.5 未満	37 未満
白血球数 ( $l \mu L$ )	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



臨床写真は  
削除しています



図6 小児の膿疱性乾癬（汎発型）



図7 妊婦の膿疱性乾癬（疱疹状膿痂疹）



図8 除外診断：Hallopeau 肢端稽留性皮膚炎  
膿疱が汎発化した場合に膿疱性乾癬（汎発型）として認定される。



図9 除外診断：Circinate annular form  
膿疱性乾癬に分類されるが、通常、全身症状は軽度であり、膿疱性乾癬（汎発型）から除外される。

臨床写真は削除しています

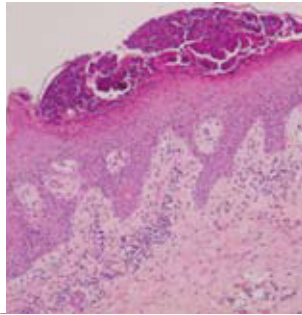


図10 除外診断：

Terbinafine によって誘発された膿疱性乾癬。薬剤中止後も皮疹が遷延し、シクロスポリン治療を必要としたが、再発はなく、特定疾患としての膿疱性乾癬（汎発型）からは除外される。



図11 除外診断：掌蹠膿疱症：限局性膿疱性乾癬と記載され、時に掌蹠外病変を生じるが、膿疱性乾癬（汎発型）からは除外される。

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。診断には、皮膚症状の臨床・病理組織診断が必須である。繰り返し症状が発現することが重要な診断根拠であるが、初発例を考慮して確実例と疑い例を設けた。疑い例については次年度の特定疾患更新申請時に再評価が行われる。

稀少難治性皮膚疾患調査研究班で収集した40症例の膿疱性乾癬（汎発型）解析では、主要項目1)の鋭敏度72.5%；特異度\*0%、項目2)は鋭敏度95%；特異度50%、項目3)は鋭敏度97.5%；特異度16%、項目1) + 2) + 3)の鋭敏度72.5%；特異度50%であった。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「繰り返し」症状と除外診断を入れて特異度を確保した。

組織学的には、錯角化を伴う過角化を認め、角層下に多数の好中球を入れる膿疱と膿疱の周囲に有棘細胞の海綿状壊死像を伴う。このような変化をKogoj海綿状膿疱と呼ぶ。膿疱は無菌性である。真皮上層には血管周囲性に単核球を中心とした好中球を混じる細胞浸潤、毛細血管の拡張を認める（図12、13）。

鑑別疾患として、急性汎発性膿疱性細菌疹、角層下膿疱症、壊疽性膿皮症、急性汎発性発疹性膿疱症（図14）、膿疱型薬疹などがあげられる。これらは、病理学的所見や臨床経過から鑑別が可能である。

急性汎発性膿疱性細菌疹（Tan）は、咽頭炎などの細菌感染に続発して、全身に孤立性の膿疱が多発する疾患である。通常膿疱性乾癬に認められるような浮腫性紅斑を伴わない、孤立性の膿疱が特徴である。抗生剤の投与による病巣感染の治療と副腎皮質ステロイド全身投与など

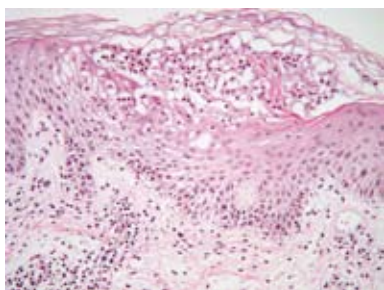


図12 角層下の好中球集積と、真皮上層の炎症性細胞浸潤

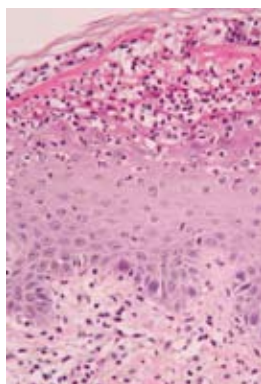


図13 Kogoj 海綿状膿疱



図14 除外診断：急性汎発性発疹型膿疱症

によって軽快する。

角層下膿疱症は、落屑性紅斑の辺縁に膿疱が環状、多環状、蛇行状に配列し、通常全身症状は軽微である。

急性汎発性発疹性膿疱症は、抗菌薬や抗真菌薬の投与によって全身発赤、発熱とともに小膿疱が出現する。病理組織学的には角層下膿疱を形成し、Kogoj海綿状膿疱を認めることがあるので、急性期は膿疱性乾癬（汎発型）との鑑別がむずかしい。しかし、経過は良く、通常10日程度で治癒する。薬剤の関与が明らかである。薬剤により誘発された膿疱性乾癬との鑑別は難しいが、臨床経過、検査所見や病理組織検査を総合して行うほかない。

膿疱型薬疹は、様々な薬剤により誘発されるが、時に乾癬が背景にある患者に生じ、膿疱性乾癬と厳密に区別することが難しい場合もある。

膿疱性乾癬（汎発型）には、しばしば乾癬性関節炎を伴う。関節炎は初期には変形を伴わない、軟部組織の炎症が中心で指趾がソーセージ状に腫脹する（図15）が、長期にわたると不可逆的な変形を来す（図16）ため、早期の治療が望まれる。

また、眼合併症として、虹彩網様体炎を含む前部ブドウ膜炎、それに伴う前眼房蓄膿が認められることがある。時に失明に至る可能性もあり、眼科と協力した適切な治療が必要である。

全身性の炎症が長期に継続することより、二次性全身性アミロイドーシスを合併する場合もある（図17）。



図15 関節合併症  
膿疱性乾癬に伴う手指関節部腫脹



図16 合併症  
膿疱性乾癬（汎発型）は軽快したが、乾癬の局面状皮疹と、ムチランス型関節変形が続く。

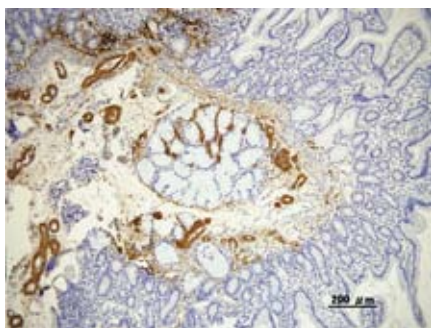


図17 合併症  
関節症が慢性に続くと、二次性全身性アミロイドーシスを合併することがある。(十二指腸のAAアミロイド沈着)

#### 4. 治療

膿疱性乾癬（汎発型）は、生命を脅かす全身炎症性疾患であり、急性期治療が重要である。妊婦、授乳婦や小児例に対しては、安全性が確立していない薬剤を使用してはならないことがある。妊婦・授乳婦に対するシクロスポリンの使用は、本邦ガイドラインに従えば禁忌であるが海外ではclass Cの評価であり、必ずしも禁忌ではない。疱疹状膿痂疹、すなわち妊婦の膿疱性乾癬（汎発型）に対するシクロスポリン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。急性期治療の概略を図18に示す。臨床設問（Clinical Question:CQ）と推奨度の要約を表3に示す。以下にはCQに対する推奨度と、一部、解説文を抜粋して掲載する。

##### 1) プライマリーケア

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（表4）。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。

全身管理

推奨度：A

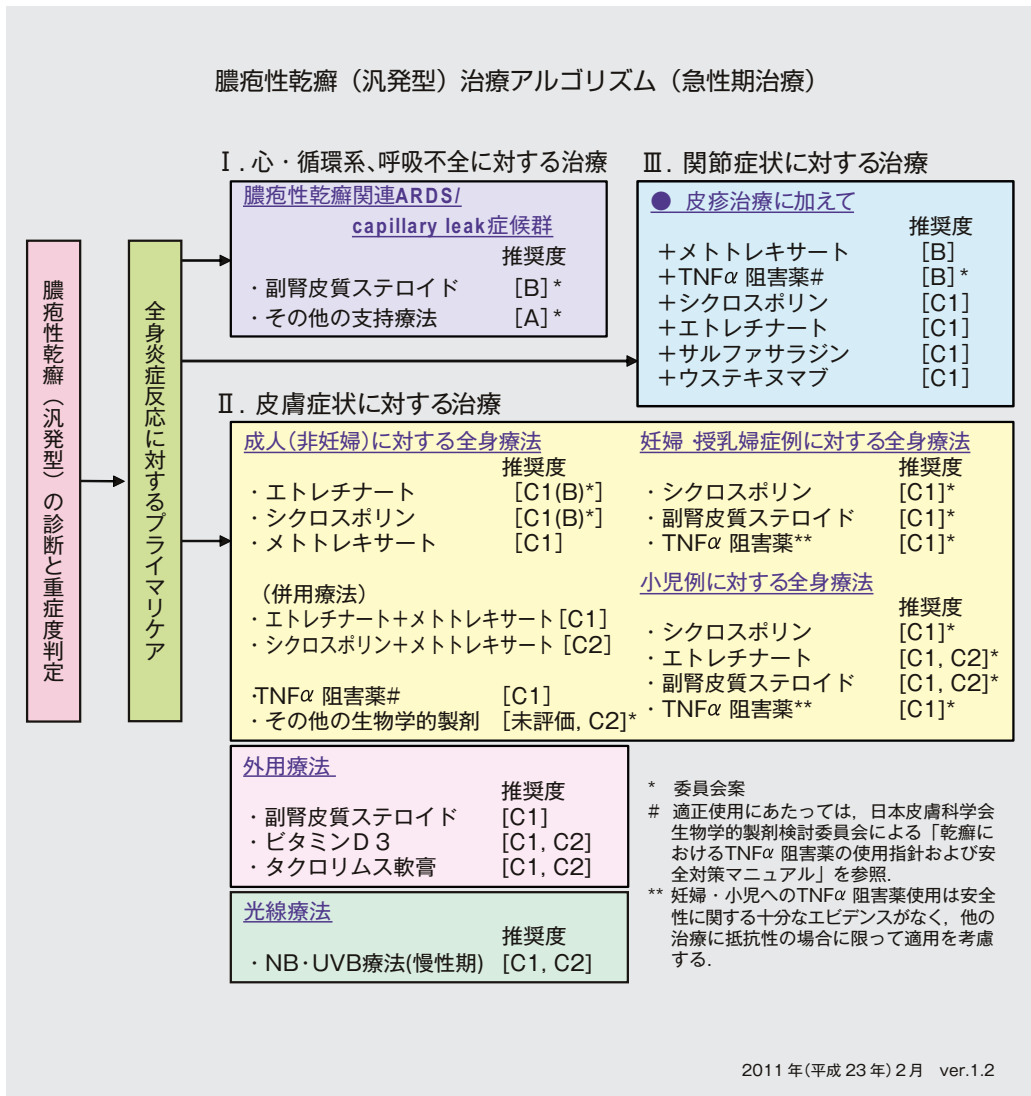
推奨文：膿疱性乾癬（汎発型）の直接死因は心・循環不全が多く [7]、全身管理と薬物療法が必須である。乾癬治療薬による重症副作用（メトトレキサートによる肺線維症、肝不全や、レチノイン酸症候群と呼ばれる呼吸不全など）に注意する必要がある。

副腎皮質ステロイド全身投与

推奨度：B

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。TNF- $\alpha$  阻害薬のインフリキシマブ（infliximab）の有効例がある。

図18. 診療アルゴリズム



注) 膿疱性乾癬（汎発型）治療は、生命を脅かす全身炎症性疾患であり、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しなくてはならないことがある。妊婦・授乳婦に対するシクロスポリンの使用は、本邦ガイドラインに従えば禁忌である。疱疹状膿痂疹、すなわち妊婦の膿疱性乾癬（汎発型）に対するシクロスポリン使用には十分なインフォームド・コンセントが必要である。

注) 本診療アルゴリズムの推奨度は、新薬の開発に伴い付録p134～158の資料（2010年度版の再掲）を改訂、加筆したため、記述が異なる部分がある。

● II 膿疱性乾癬

表3. 臨床設問 (Clinical Question : CQ) と推奨度の要約

臨床設問	エビデンスレベル	推奨度
<b>1. プライマリーケア :</b>		
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. 副腎皮質ステロイド投与は膿疱性乾癬 (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.		
<b>2. 内服療法 :</b>		
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. 副腎皮質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, #関節症状に対する低用量使用, 妊婦の膿疱性乾癬 (疱疹状膿痂疹) の場合		
<b>3. 外用療法</b>		
C Q 10. 副腎皮質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D3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
<b>4. 光線療法</b>		
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		
<b>5. 生物学的製剤</b>		
C Q 15. TNF $\alpha$ 阻害薬は膿疱性乾癬 (汎発型) に有効か?	II	C1
C Q 16. TNF $\alpha$ 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	未評価, C1~C2
C Q 17. TNF $\alpha$ 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
<b>6. 妊婦・授乳婦, 小児に対する治療選択</b>		
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 $\alpha$ 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 $\alpha$ 阻害薬は小児膿疱性乾癬 (汎発型) に有効か?	V	C1
<b>7. 合併症治療</b>		
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

表4. 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

要点：ARDS/capillary leak 症候群と心・循環不全への対応

【推奨度；A\*】

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

1-1) 心・循環不全に対する全身管理

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

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

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

1-3) 皮膚病変のコントロール

- ・専門施設にて治療計画・治療実施

注) CQは付録p143~157参照。ただし、付録資料は2010年ガイドラインの再掲であり、本書では改訂、加筆した部分がある。

## 2) 内服療法

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 [1,2,5,8] 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、妊婦・授乳婦への「禁忌」指定薬を用いざるを得ない場合がある（表5,6）。

### (1) エトレチナート

推奨度：C1（B；成人、非妊婦の急性期療法としての委員会見解）、D（妊婦、授乳婦、パートナーへの投与）

推奨文： 膿疱性乾癬の治療には、エトレチナートを第一選択薬の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/日から開始し、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の症例集積報告は多数存在する。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）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、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。

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。

エトレチナートの副作用出現は用量と治療期間に関連する。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。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。



表5 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。
シクロスポリン+メトトレキサート		C2	4,5	同上。皮膚悪性腫瘍発症頻度増加の可能性あり。
生物学的製剤				
インフリキシマブ(レミケード®)		C1@	15,17	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)。
ウスティヌマブ(ステララー®)		未評価 (C1@：関節炎)	16	通常、成人には1回45mgを皮下投与する。初回投与及びその4週後に投与し、以降12週間隔で投与する。ただし、効果不十分の場合には1回90mgを投与可能。
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	
TNF α 阻害薬		C1	15,20	他剤が無効で、しかも、生命を脅かすような症例に限り使用を考慮すべきである(CQ15-17,20参照)。
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	
TNF α 阻害薬		C1	15,21	他剤が無効で、しかも、生命を脅かすような症例に限り使用を考慮すべきである(CQ15-17,20参照)。

\*：委員会見解：検証論文からの推奨度はC1であるが、他の推奨度C1の治療よりも明らかに治療実績がある。委員会としてBとして推奨する。 @：総合的判断に基づく委員会見解

注) 関連CQは、付録p143～157参照

表6. 標準的乾癬治療法の安全使用のために

療 法	安全への配慮
エトレチナート	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 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）</li> <li>・ 異所性石灰化、過骨症モニター</li> </ul>
シクロスポリン	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 原則としてシクロスポリンMEPC による乾癬治療のガイドラインに準拠する（文献8）。</li> <li>・ 腎毒性、高血圧*、免疫抑制、発癌、脳症（白質脳症など）等に留意。</li> <li>・ 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。</li> <li>・ 本邦ガイドライン（文献8）では、妊婦、妊娠の可能性がある婦人、授乳婦への投与は禁忌だが、海外ではcalss C 薬剤 に分類され、必ずしも禁忌ではない</li> <li>・ タクロリムス（プログラフR）、ピタバスチン（リパロR）併用禁忌</li> <li>・ PUVA、レチノイドとの併用は原則として行なわない</li> </ul>
メトトレキサート	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 肝障害、骨髄抑制、催奇形性、免疫抑制、発癌、肺臓炎など。</li> <li>・ 妊婦、授乳婦、パートナーは絶対禁忌。血液透析中は禁忌</li> <li>・ 服用中止3ヶ月の避妊。</li> <li>・ 間質性肺炎、肝障害モニターが必要</li> </ul>
TNF α 阻害薬 （インフリキシマブ アダリムマブ*）	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 使用指針、安全対策マニュアル（文献5）に準拠。</li> <li>・ TNF α 阻害薬は使用に当たっては施設登録・認定が必要</li> <li>・ 原則として他の乾癬用全身療法をまず考慮すべき。</li> <li>・ 投与時反応、遅発性投与時反応への対応。</li> <li>・ 感染症（細菌性肺炎、結核、ニューモシスチス肺炎、敗血症、真菌感染、非結核性抗酸菌感染症、带状疱疹など）への予防と対応。</li> <li>・ 自己免疫性疾患、悪性腫瘍、うっ血性心</li> <li>・ 投与禁忌：感染症（結核、B型肝炎ウイルス感染者、非結核性抗酸菌感染症）、NYHA分類Ⅲ以上のうっ血性心不全患者、悪性腫瘍を治療中の患者、脱髄疾患（多発性硬化症や視神経炎など）、</li> <li>・ 厳重な注意を要する場合：血液疾患、悪性腫瘍の既往または前癌病変を有する患者、免疫不全状態の患者、高齢者、小児、妊婦・授乳婦、手術患者</li> <li>・ *膿疱性乾癬に対する保険適用なし。</li> </ul>
PUVA	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 免疫抑制、発癌（発癌の危険性のために妊婦、授乳婦は禁忌）</li> <li>・ 膿疱性乾癬に有効とする根拠はない。</li> </ul>
Narrowband UVB	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 特に制限はないが、膿疱性乾癬に有効とする根拠はない。</li> </ul>

## (2) シクロスポリン

推奨度：C1（B：成人、非妊婦の急性期療法としての委員会見解）

推奨文： 膿疱性乾癬（膿疱性乾癬（汎発型））の治療には、シクロスポリンを第一選択薬の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）においてシクロスポリンを必要とする場合には、乾癬に対するシクロスポリンのガイドライン [8, 9] に基づいた治療を行うことが望ましい。ガイドラインを遵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 [10]、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。

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。

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が報告されており、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 [11-15]。

## (3) メトトレキサート

推奨度：C1、C2、D（妊婦、授乳婦、パートナーへの投与）

推奨文： 膿疱性乾癬（汎発型）の治療として長く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7.5mg/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、症例集積報告は多数存在する。しかしながら、他治療法とのRCTによる比較試験は行われていない。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。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

## ● II 膿疱性乾癬

肝硬変などの副作用が生じることが知られており、注意深いモニターが必要である。

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。

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。

### (4) ダブソン

推奨度：C2（C1：他剤無効）

推奨文： 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。

### (5) 副腎皮質ステロイド

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、治療抵抗性小児例）

推奨文： 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。

これらのことから、一般的に膿疱性乾癬（汎発型）治療薬としては第一選択となり得ないが、救命目的や合併症を有する場合に併用薬として有用性がある。妊婦例、関節症状への使用は後述6) - (2) の理由でC1とした。

### (6) コルヒチン

推奨度：C2

推奨文： 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。

### (7) 抗菌薬

推奨度：C2

推奨文： 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。

## 3) 外用療法

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。

## (1) 副腎皮質ステロイド外用薬

推奨度：C1、C2

推奨文： 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。

(2) ビタミンD<sub>3</sub>外用薬

推奨度：C1、C2

推奨文： 膿疱性乾癬（汎発型）に対してビタミンD<sub>3</sub>外用剤は併用療法として用いてもよいが、ビタミンD<sub>3</sub>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

## (3) タクロリムス外用薬

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D<sub>3</sub>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。

## 4) 光線療法

PubMed で pustular psoriasis と phototherapy, や ultraviolet をかけて検索するとそれぞれ 52 の文献が挙げられたが、palmoplantar psoriasis などの限局型に対する治療、ほかの治療の報告を除くと、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ほとんどない。また、他の治療法と光線療法との併用療法の報告が多い。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 とし得ない。

## (1) PUVA療法

推奨度：C1、D（妊婦、授乳婦への全身PUVA療法）

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。

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、十分な根拠が無い。

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。

(2) UVB療法

推奨度：C1、C2

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。

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。

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。

5) 生物学的製剤

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  $\alpha$  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。

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の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った（表5）。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 [5] 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  $\alpha$  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<sup>®</sup>）、エファリツマブ（efalizumab: Raptiva<sup>®</sup>）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。最近、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、stelara<sup>®</sup>）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の承認が得られた。本邦では2011年1月に中等症～重症の尋常性乾癬の治療薬として承認された。膿疱性乾癬に対する使用報告は少ないが [16]、作用機序からは有効性が期待できる。

#### (1) TNF $\alpha$ 阻害薬

推奨度：C1

推奨文：TNF  $\alpha$  阻害薬は、膿疱性乾癬（汎発型）に対して有効である。

解説：TNF  $\alpha$  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、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、尋常性乾癬、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 [3,17]。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  $\alpha$  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。

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、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  $\alpha$  阻害薬が使用されている。TNF  $\alpha$  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  $\alpha$  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  $\alpha$  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からも警告にも明記された。

本邦では、アダリムマブが尋常性乾癬と関節症性乾癬に、インフリキシマブが尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬と乾癬性紅皮症への保険適用がある。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。

TNF  $\alpha$  阻害薬の妊婦への使用については、関節リウマチ患者およびCrohn病、および尋常性乾癬、関節症性乾癬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 [18, 19]。TNF  $\alpha$  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 [20]、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  $\alpha$  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。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。

小児例（16歳未満）への使用は、これまで（2010年4月現在）に1件の報告例 [21] があり、その症例では有効性、安全性が示されていた。その後、小児への使用例が報告されており、症例集積による解析が必要とされている。2009年、米国FDAはTNF  $\alpha$  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。しかし、多くの症例でTNF  $\alpha$  阻害薬以外にも免疫抑制薬が併用されているため、TNF  $\alpha$  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  $\alpha$  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。

上記のように、TNF  $\alpha$  阻害薬には種々の副作用もあり、使用に当たっては慎重に行う必要がある。膿疱性乾癬（汎発型）では、強力な急性期治療が必要であっても、慢性期にはエトレチナートなどで比較的コントロール良好な症例もある。急性期には生物学的製剤を必要としても、慢性期には必要でない症例が存在すると考えられる。しかしながら、症例によっては、シクロスポリンとエトレチナートの併用にもかかわらず、慢性期のコントロールが難しい場合もあり、さらに長期使用によるそれらの薬剤の副作用が出現している場合もある。そのような症例には生物学的製剤は良い適応と考えられる。また、関節症状などの合併症を有する症例にも、生物学的製剤は良い適応と考えられる。慢性期の治療において、生物学的製剤をいつまで使用するかについては議論のあるところである。次回投与予定日前に皮疹が悪化するような症例では投与の中止は難しいが、皮疹が消失し全く出現しない症例では、投与中止が可能であるかもしれない。しかしながら、投与を中止できるか否かについて判断するのは難しく、症例ごとに判断する必要がある。

## (2) ウステキヌマブ

推奨度：未評価

解説： ウステキヌマブは、IL-23とIL-12に共通するサブユニットであるp40に対する抗体製剤である。p40を中和阻害することで、IL-12およびIL-23双方の働きを抑制する。IL-12は未分化T細胞のTh1細胞への分化を担い、IL-23はTh17細胞へ



の分化を担っており、Th1およびTh17が乾癬の病態に関与していることが想定されることから、乾癬、さらには膿疱性乾癬に対する有効性が期待される。これまでに膿疱性乾癬に対してウステキヌマブを使用した症例報告は1例あり [16]、その有効性が報告されている。本邦では膿疱性乾癬には保険適用がないが、乾癬性関節炎への適用はある。従来の治療薬およびTNF  $\alpha$  阻害薬が無効である症例に対して試みる価値はあると考えられる。

## 6) 妊婦・授乳婦、小児に対する治療薬選択

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（表7） [11]。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。

### (1) シクロスポリン

推奨度：C1、D

推奨文： 乾癬に対するシクロスポリンのガイドラインでは、妊婦・授乳婦には本剤の使用は禁忌だが、膿疱性乾癬（汎発型）においては本剤を第一選択薬として使用せざるを得ない場合がある。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。

解説： 本邦の乾癬に対するシクロスポリン使用ガイドライン [8] 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」であるが、海外においては禁忌ではない。また、シクロスポリン投与を受けながら妊娠、出産を無事に経過することは可能である [11-15]。全身炎症反応によって母体と胎児の生命を脅かす膿疱性乾癬（汎発型）では、副腎皮質ステロイド全身投与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。

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副腎皮質ステロイド全身投与もやむを得ない。

### (2) 副腎皮質ステロイド

推奨度：C1-C2

推奨文： 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、副腎皮質ステロイドの全身投与を用いてもよいが（C1）、胎児への影響の少ない胎盤で不活化されるタイプのステロイド剤（プレドニソロンなど）を選択すべきである。

小児例に対しては、全身炎症性反応が強い場合には短期的に副腎皮質ステロイ

表7. 妊婦・授乳中の乾癬患者に対する治療の選択

妊娠までの最低限の薬剤中止期間	
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>	
局所療法	全身療法
<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） デイスラノール	UVB
<u>比較的安全な治療</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* 生物学的製剤* ハイドロキシ尿素*
*授乳婦は避けるべき治療	
(Weatherhead S et al.Br Med J 2007)	

ド全身投与を用いることはやむを得ないが（C1）、皮膚病変の制御目的としての長期使用は副作用としての成長障害を避けるためにもできるだけ避けるべきである（C2）。

### (3) TNF $\alpha$ 阻害薬

推奨度：C1

推奨文： 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  $\alpha$  阻害薬の使用を考慮してもよい。

解説： 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。

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  $\alpha$  阻害薬の使用を考慮してもよい。

小児膿疱性乾癬（汎発型）にTNF  $\alpha$  阻害薬を投与した症例は少ない。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（5mg/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（1mg/kg/日）に反応せず、エタネルセプト（etanercept）の皮下注射（0.4mg/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は、16歳以上の乾癬の治療指針の適用を受ける。

TNF  $\alpha$  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  $\alpha$  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、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  $\alpha$  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。

### 7) 合併症治療

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。

### 関節症性乾癬に対する抗リウマチ療法

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。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。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。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。

#### (1) メトトレキサート

推奨度：B～C 1

推奨文： 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。強直性脊椎炎型には効果は乏しい。

#### (2) TNF $\alpha$ 阻害薬

インフリキシマブ (infliximab)

アダリムマブ (adalimumab)

エタネルセプト (etanercept)

推奨度：B

推奨文： 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ければならない。

### (3) ウステキヌマブ

推奨度：C1(委員会意見)

推奨文： 乾癬治療薬として、FDA承認(2009年9月)、EU承認(2009年1月)を受け、わが国では2010年1月に承認された。中等度～重症乾癬と乾癬性関節炎に保険適用があり、標準的治療薬およびTNF  $\alpha$  阻害薬が無効または使用できない症例に対して効果が期待される。

### (4) サルファサラジン

推奨度：C1

推奨文： 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。

### (5) エトレチナート

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。

### (6) シクロスポリン

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。

### (7) 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)

推奨文： 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。

### (8) 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)

推奨文： 疼痛コントロールでは有効性が認められるが、皮疹や血沈充進などには効果は期待できない。

● II 膿疱性乾癬

(9) アレファセプト (alefacept)

推奨度：C1

推奨文：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。

(10) アザチオプリン

推奨度：C2（委員会意見）

推奨文：軽度の効果が期待できる

文献

- 1) Griffiths CE, Clark CM, Chalmers RJG, Li Wan Po A, Williams HC. A systematic review of treatments for severe psoriasis. *Health Technology Assessment* 2000;4:No.40
- 2) Nast A, Kopp I, Banditt KJB, 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) 大槻マミ太郎、他。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  $\alpha$  阻害薬の使用指針および安全対策マニュアル。日皮会誌、2010 ;120 :163-171.
- 6) 岩月啓氏、他：膿疱性乾癬（汎発型）診療ガイドライン2010。日皮会誌2010;120:815-839.
- 7) 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）
- 8) 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2004;114 ;1093-1105.
- 9) Griffiths CE, Dubertret L, Ellis CN, et al. Cyclosporin in psoriasis clinical practice: an international consensus statement. *Br J Dermatol* 2004;150 Supple 67:11-23.
- 10) Paul CE, Ho VC, McGeown C, et al. Risk of malignancies in psoriasis patients treated with cyclosporine: a 5 y cohort study. *J Invest Dermatol* 2003;120:211-216.
- 11) Weatherhead S, Robson SC, Reynolds N. Management of psoriasis in pregnancy. *Br Med J* 2007;334:1218-1220.
- 12) Kapoor R, Kapoor JR. Cyclosporine resolves generalized pustular psoriasis of pregnancy. *Arch Dermatol* 2006;142:1373-1375.
- 13) Edmonds EV, Morris SD, Short K et al. Pustular psoriasis of pregnancy treated with cyclosporin and high-dose prednisolone. *Clin Exp Dermatol* 2005;30:709-710.

- 14) Kura MM, Surjushe AU. Generalized pustular psoriasis of pregnancy treated with oral cyclosporine. *Dermatol Venereol Leprol* 2006;72:458-459
- 15) Oz BB, Hackman R, Einarson T, Koren G. Pregnancy outcome after cyclosporine therapy during pregnancy: A meta-analysis. *Transplantation* 2001;71:1051-1055
- 16) Dauden E, Santiago-Sanchez-Mateos D, Sotomayor-Lopez E, Garcia-Diez A. Ustekinumab: effective in a patient with severe recalcitrant generalized pustular psoriasis. *Br J Dermatol* 2010;163:1346-1347
- 17) Cather JC, Menter A. Combining traditional agents and biologics for the treatment of psoriasis. *Semin Cutan Med Surg* 2005;24:37-45.
- 18) 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.
- 19) 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.
- 20) Ostensen M. Are TNF inhibitors safe in pregnancy? *Nature Rheumatology* 2009;5:184-185.
- 21) Pereira TM, Vieira AP, Fernandes JC, Antunes H, Basto AS. Anti-TNF- $\alpha$  therapy in childhood pustular psoriasis. *Dermatol* 213:350-352, 2006.

稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班による2011年最新版

## 汎発性膿疱性乾癬 Q&A

### 目次

- |                             |                         |
|-----------------------------|-------------------------|
| Q1 膿疱性乾癬（汎発型）というのはどんな病気ですか？ | Q6 治療はどうしますか？           |
| Q2 どのような症状がありますか？           | Q7 尋常性乾癬とはどこがちがうのですか？   |
| Q3 原因はなんですか？                | Q8 皮膚以外にも症状が出ることがありますか？ |
| Q4 うつりますか？                  | Q9 日常生活上の注意はありますか？      |
| Q5 治りますか？                   | Q10 生物学的製剤とはなんですか？      |

### Q1 膿疱性乾癬（汎発型）というのはどんな病気ですか？

A1 悪寒・発熱、全身倦怠感、食欲不振などの全身症状をともなって、急激に発症し、全身に赤くみずみずしい皮疹の上に小さな膿をもったブツブツがたくさんできてきます。全身のむくみを伴ったり、ぐったりして起き上がれなくなったり、心臓などのはたらきが悪くなって命にかかわることもあります。このように急に悪くなることを年に1～2回程度繰り返すことがこの病気の特徴です。

### Q2 どのような症状がありますか？

A2 悪寒・発熱、全身倦怠感、食欲不振、関節痛、目のかすみ、赤くはれたような皮膚の上に、小さな膿をもった黄色いブツブツがたくさんできます。全身がむくんだり、おしっこが出にくくなったり、つらくて起き上がれなくなったりすることもあります。

### Q3 原因はなんですか？

A3 原因は分かっていません。このような病気になりやすい生まれつきの傾向があり、そこに食物や喫煙、ストレスなどの外的要因が加わって発症するのではないかと推測されていますが、はっきりしたことは分かっていません。

### Q4 うつりますか？

A4 うつりません。膿疱性乾癬の患者さんの膿を取って調べても、そこには細菌やウイルスなどの病原体はいません。うつる病気ではありません。



## Q5 治りますか？

A5 現在の医学のレベルではこの病気を根本的に直すことはできません。でも、治療することによって悪くなる回数を減らしたり、悪くなる時の程度を少なくしたりすることができます。また、そのうちに自然によくなって治療をやめても悪くならないようになることもあります。

## Q6 治療はどうしますか？

A6 とても悪くなって食欲もなくぐったりしてしまった場合には、入院して点滴が必要になります。点滴には通常は体の液体成分を補うために生理的食塩水などを用います。皮膚の炎症を抑えて膿をもったブツブツを減らすのに、ビタミンAの誘導体（一般名エトレチナート：商品名チガソン）や、免疫抑制剤（一般名シクロスポリン：商品名ネオール）といった薬が用いられます。関節の炎症が強い場合には抗がん剤の一種でメトトレキサート：商品名リウマトレックスという薬が使われることもあります。全身の炎症がとても強い場合には、ステロイドの点滴あるいは内服をすることがあります。生物学的製剤の国内使用が可能になったことでもっと重症の場合には、腫瘍壊死因子（Tumor necrosis factor: TNF）の抗体製剤が使われることがあります（A10参照）。

## Q7 尋常性乾癬とはどこがちがうのですか？

A7 尋常性乾癬とは、皮膚の症状が異なります。また尋常性乾癬では一般に発熱などの全身症状を伴いません。尋常性乾癬の皮疹は乾いた皮膚の変化が主体で、銀白色のフケのようなカサカサが目立ちます。尋常性乾癬では発熱することは稀で、食欲がなくなったりぐったりすることもあまりありません。

## Q8 皮膚以外にも症状が出ることはありますか？

A8 皮膚以外にも、関節の炎症や目の炎症を伴うことがあります。関節の炎症では関節がはれたり、痛くなったり、動きが悪くなったりします。関節の炎症が進むと関節が変形して普通の日常生活に支障がでることがあります。目の炎症では、目がかすんで見えにくくなったりします。放っておくと、目が見えなくなることもあるので注意が必要です。  
発熱、食欲低下、全身倦怠感、むくみなどの症状も伴います。

## Q9 日常生活上の注意はありますか？

A9 風邪をひいたり、虫歯が悪くなったりすると悪化することがあるので、風邪や虫歯には日ごろから注意します。皮膚を強くこすったり、日焼けしすぎたりすると、悪化することがあるので、皮膚を過度に刺激しないようにすることも必要です。

## Q10 生物学的製剤とはなんですか？

A10 生物学的製剤は、2010年の1月に初めて乾癬（膿疱性乾癬を含む）に治療薬として用いることが厚生労働省から認められました。現在乾癬の治療薬として認められているものには、腫瘍壊死因子（Tumor necrosis factor:TNF）を抑える働きのある抗TNF抗体製剤に分類される薬剤で、一般名インフリキシマブ（商品名レミケード）と一般名アダリムマブ（商品名ヒュミラ）という薬があります。このうち、膿疱性乾癬の治療薬として日本で正式に認められているのはインフリキシマブ（レミケード<sup>®</sup>）です。