

膿疱性乾癬（汎発型）診療ガイドライン 2014 年度版

日本皮膚科学会膿疱性乾癬（汎発型）診療ガイドライン作成委員会

照井 正¹ 秋山真志² 池田志孝³ 小澤 明⁴ 金蔵拓郎⁵ 黒澤美智子⁶
小宮根真弓⁷ 佐野栄紀⁸ 根本 治⁹ 武藤正彦¹⁰ 山西清文¹¹ 岩月啓氏¹²

膿疱性乾癬（汎発型）診療ガイドライン作成協力者

青山裕美¹² 今井康友¹¹ 中島喜美子⁸ 馬淵智生⁴ 藤田英樹¹ 葉山惟大¹

第1章 ガイドライン作成にあたって

1. 背景と目的

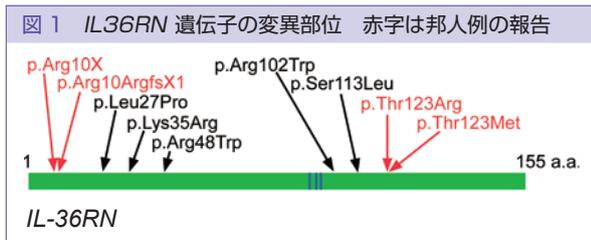
膿疱性乾癬（汎発型）は、通常、発熱と全身の潮紅皮膚上に多発する無菌性膿疱で発症し、病理組織学的にKogoj海綿状膿疱を特徴とする角層下膿疱を形成する。尋常性乾癬皮疹が先行する例としない例があるが、再発を繰り返すことが本症の特徴である。経過中に全身性炎症に伴う臨床検査異常を示し、しばしば粘膜症状、関節炎を合併するほか、まれに呼吸器不全、眼症状、二次性アミロイドーシスを合併することがある。

既存の諸外国における乾癬ガイドライン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、全身性炎症反応症候群（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、関節炎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、ガイドラインが作成されている³⁾⁴⁾。膿疱性乾癬（汎発型）に関しては厚生労働省稀少難治性皮膚

疾患調査研究班によって、その疫学調査、本邦における治療実態調査⁵⁾に基づき、診断基準、重症度判定基準と診療ガイドラインが提唱された⁶⁾⁷⁾。その後新しい治療薬の登場やEBMを用いた手法が導入され、初版の診療ガイドライン⁷⁾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20～25年度）において、特定疾患受給申請用の様式を全国統一とし、臨床調査個人票を全国レベルで解析することが可能になった。研究班の症例と臨床調査個人票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⁷⁾。それらの基準をもとに、EBMに基づく診療ガイドライン作成を進め、生物学的製剤治療の位置づけについても検討してきた^{8)~10)}。膿疱性乾癬（汎発型）の家族内発症例の検討によって、その原因遺伝子として好中球の遊走に重要なIL-8をはじめとする炎症性サイトカイン産生に関与するIL-36の働きを制御するIL-36受容体アンタゴニストをコードするIL36RN遺伝子の変異が相次いで報告された^{11)~13)}。その後、孤発例においても検討され、膿疱性乾癬（汎発型）（尋常性乾癬が先行しない）の大半はIL36RN遺伝子の変異があることが報告された¹⁴⁾。解析が進みIL36RN遺伝子変異のホモ接合体あるいは複合ヘテロ接合体のみならず、ヘテロの変異でも膿疱性乾癬（汎発型）が発症することが分かってきた¹⁴⁾。ペニシリンや妊娠などの膿疱性乾癬（汎発型）の誘発因子を予測し患者を指導するうえでもIL36RN遺伝子変異を解析する意義は大きい¹⁵⁾¹⁶⁾。これまでに報告されているIL36RN遺伝子の変異箇所を図1に示す。日本人はc.28C>T(p.Arg10X)とc.115+6T>C(p.Arg10ArgfsX1)の2つの創始者変異にほぼ集約される¹⁷⁾。一方、膿疱性乾癬（汎発型）の治療についての高いエビ

- 1) 日本大学医学部皮膚科学系皮膚科学分野
- 2) 名古屋大学大学院医学系研究科皮膚病態学分野
- 3) 順天堂大学医学部皮膚科学教室
- 4) 東海大学医学部専門診療学系皮膚科学
- 5) 鹿児島大学医学部皮膚科学教室
- 6) 順天堂大学医学部衛生学講座
- 7) 自治医科大学医学部皮膚科学講座
- 8) 高知大学医学部皮膚科学講座
- 9) 札幌市
- 10) 山口大学大学院医学系研究科皮膚科学分野
- 11) 兵庫医科大学皮膚科学教室
- 12) 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚科学分野



デンスを有する論文の収集は困難であったが、現時点での重要な論文を可能な限り渉猟しかつ最近米国で発表されたガイドライン等も参照して¹⁸⁾¹⁹⁾、委員会で検討を加えた。2012年に本症への適応拡大が承認された顆粒球と単球の除去を目的とした顆粒球単球吸着療法（granulocyte and monocyte adsorption apheresis：GMA）が新規治療法としてその有用性に対する中長期的効果に対する評価が待たれる。

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、病態類似性をもとに局所型として掌蹠膿疱症を含める場合がある。また、小児 circinate annular form や尋常性乾癬の一時的膿疱化も膿疱性乾癬とし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（平成27年1月より指定難病に名称変更）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ているわけではない。

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) 関節炎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、小児に対する治療など、CQ20～25参照）、委員会の見解としてガイドラインに記載した。その適用にあたっては、十分なインフォームド・コンセントが必要である。

4. 資金提供者、利益相反

本ガイドライン作成に要した費用は、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、上記の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。これ以外に各委員は、本ガイドライン作成に当たって明らかにすべき利益相反はない。

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：2013年8月までに検索可能であった文献。検索期間後発表された論文でも重要論文であれば追加した。

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

本ガイドラインのエビデンスレベルと推奨度は日本皮膚科学会編「皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン」に示された基準に従っている（表1）。

表 1 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 つ以上の有効性を示すレベル I もしくは良質のレベル II のエビデンスがあること)
B	行うよう勧められる (少なくとも 1 つ以上の有効性を示す質の劣るレベル II か良質のレベル III あるいは非常に良質の IV のエビデンスがあること)
C1	行うことを考慮してもよいが、十分な根拠*がない (質の劣る III~IV, 良質な複数の V, あるいは委員会が認める VI)
C2	根拠*がないので勧められない
D	行わないよう勧められる (無効あるいは有害であることを示す良質のエビデンスがある)
⁺ 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

旧ガイドラインは、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、さらに生物学的製剤に関するデータ収集を行い、第 23 回、24 回、第 25 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 2009 年に公開した。本改訂版は、病因・病態や治療に関する新知見を組み入れたものであり、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。

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は日本皮膚科学会において承認され、学会誌に掲載される。ガイドラインは、そのアウトカムとしての臨床効果および患者 QOL の改善をもって評価されなくてはならない。臨床評価については、厚生労働省難治性疾患政策研究事業「稀少難治性皮膚疾患調査研究班」にて、データベース化が可能な様式に改訂された臨床調査個人票の活用が待たれる。

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、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守して、患者の利益を損なうことがないように個々に適切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, et al: A systematic review of treatments for severe psoriasis, *Health Technol Assess*, 2000; 4.(エビデンスレベル I)
- 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. (エビデンスレベル I)
- 3) Smith CH, Anstey AV, Barker JN, et al: British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions in psoriasis 2009, *Br J Dermatol*, 2009; 161: 987-1019.(エビデンスレベル I)
- 4) Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U, et al: German S3-guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (short version), *Arch Dermatol Res*, 2012; 304: 87-113. (エビデンスレベル I)
- 5) Ozawa A, Ohkido M, Haruki Y, et al: Treatment of generalized pustular psoriasis: a multicenter study in Japan, *J Dermatol*, 1999; 26: 141-149.(エビデンスレベル IV)
- 6) 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-S54.(エビデンスレベル VI)
- 7) 岩月啓氏ほか：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（簡略版），日皮会誌，2010; 120: 815-839.(エビデンスレベル VI)
- 8) 中川秀己ほか：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/archive/news_091216_2.pdf (エビデンスレベル VI)
 - 9) 大槻マミ太郎ほか：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，日皮会誌，2010; 120: 163-171.(エビデンスレベル VI)
 - 10) 大槻マミ太郎ほか：日本皮膚科学会生物学的製剤検討委員会：乾癬における生物学的製剤の使用指針および安全対策マニュアル（2011年版），日皮会誌，2011; 121: 1561-1572.(エビデンスレベル VI)
 - 11) Marrakchi S, Guigue P, Renshaw B, et al: Interleukin-36-receptor antagonist deficiency and generalized pustular psoriasis, *N Engl J Med*, 2011; 365: 620-628.(エビデンスレベル IV)
 - 12) Onoufriadis A, Simpson MA, Pink AE, et al: Mutations in IL36RN/IL1F5 are associated with the severe episodic inflammatory skin disease known as generalized pustular psoriasis, *Am J Hum Genet*, 2011; 89: 432-437.(エビデンスレベル IV)
 - 13) Sugiura K, Takeichi T, Kono M, et al: A novel IL36RN/IL1F5 homozygous nonsense mutation, p.Arg10X, in a Japanese patient with adult-onset generalized pustular psoriasis, *Br J Dermatol*, 2012; 167: 699-701.(エビデンスレベル IV)
 - 14) Sugiura K, Takemoto A, Yamaguchi M, et al: The majority of generalized pustular psoriasis without psoriasis vulgaris is caused by deficiency of interleukin-36 receptor antagonist, *J Invest Dermatol*, 2013; 133: 2514-2521. (エビデンスレベル IV)
 - 15) Sugiura K, Shoda Y, Akiyama M: Generalized pustular psoriasis triggered by amoxicillin in monozygotic twins with compound heterozygous IL36RN mutations: comment on the article by Navarini, et al, *J Invest Dermatol*, 2014; 134: 578-579.(エビデンスレベル IV)
 - 16) Sugiura K, Oiso N, Iinuma S, et al: IL36RN mutations underlie impetigo herpeticiformis, *J Invest Dermatol*, doi: 10.1038/jid.2014.177.(エビデンスレベル IV)
 - 17) Sugiura K: The genetic background of generalized pustular psoriasis: IL36RN mutations and CARD14 gain-of-function variants, *J Dermatol Sci*. 2014; 74: 187-92.(エビデンスレベル VI)
 - 18) Robinson A, Van Voorhees AS, Hsu S, et al: Treatment of pustular psoriasis: From the medical board of the National Psoriasis Foundation, *J Am Acad Dermatol*, 2012; 67: 279-288.(エビデンスレベル VI)
 - 19) Viguier M, Aubin F, Delaporte E, et al: Efficacy and safety of tumor necrosis factor inhibitors in acute generalized pustular psoriasis, *Arch Dermatol*, 2012; 148: 1423-1425.(エビデンスレベル V)

第二章 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先行しない例があるが，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：旧版における改訂の要点は，膿疱性乾癬（汎発型）を全身性炎症疾患としてとらえ，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，特定疾患臨床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（平成27年1月より指定難病に名称変更）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）．したがって膿疱性乾癬の臨床疫学統計に関するRyanとBakerの論文²⁰⁾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²¹⁾。最新の診断基準では、膿疱性乾癬（汎発型）を全身性炎症疾患ととらえ、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²²⁾。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 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²³⁾。鑑別診断の急性汎発性発疹性膿疱症（acute generalized exanthematous pustulosis : AGEP）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（平成 27 年 1 月より指定難病に名称変更）対象疾患としての膿疱性乾癬（汎発型）を取り扱っている（「第 1 章 2. ガイドラインの位置づけ」を参照）。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。ASLO 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

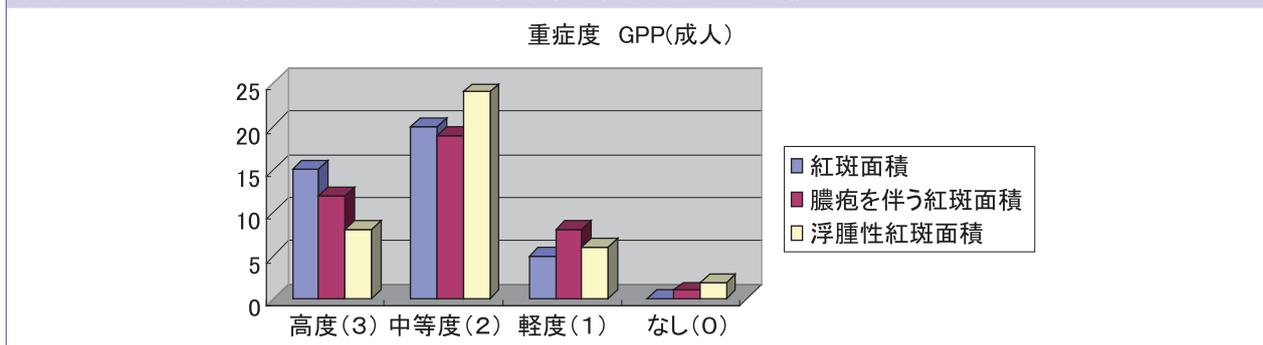
- 1) 尋常性乾癬が明らかに先行し，副腎皮質ホルモン剤などの治療により一過性に膿疱化した症例は原則として除外するが，皮膚科専門医が一定期間注意深く観察した結果，繰り返し容易に膿疱化する症例で，本症に含めた方がよいと判断した症例は，本症に含む。
- 2) circinate annular form は，通常全身症状が軽微なので対象外とするが，明らかに汎発性膿疱性乾癬に移行した症例は本症に含む。
- 3) 一定期間の慎重な観察により角層下膿疱症，膿疱型薬疹（acute generalized exanthematous pustulosis : AGEP を含む）と診断された症例は除く。

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急性汎発性発疹

表2 膿疱性乾癬（汎発型）の重症度判定

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： (点数の合計)	軽症 (0~6)	中等症 (7~10)	重症 (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 (°C)	38.5 以上	37 以上 38.5 未満	37 未満	
白血球数 (/μL)	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	

参考データ1 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)



性膿疱症 (AGEP) を含む膿疱型薬疹などは除外しなくてはならない。

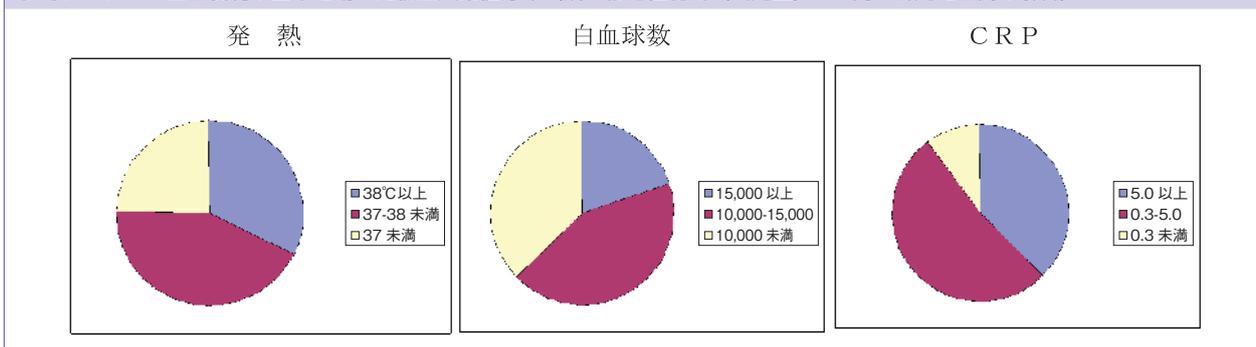
4. 膿疱性乾癬（汎発型）の臨床統計と参考事項

解説：日本乾癬学会登録データ (2003~2006 年) によれば, 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 (「第 I 章 2. ガイドラインの位置づけ」を参照)。2004~2010 年の膿疱性乾癬の医療費受給者数は 1,426

~1,679 人/年で, 厚労省が 2003 年より開始した受給申請時に提出される臨床調査個人票のオンラインシステムデータによると膿疱性乾癬の入力率は 50.1~80.4%/年, そのうち, 新規申請者数は全体の 9.2~13.0% となっている。入力されている膿疱性乾癬 7 年分の新規申請データ 767 人 (2004~10 年) の性比は男性がやや多い (男 1 : 女 0.88) 傾向にあり, 日本乾癬学会登録データによる男女比と異なる。発症年齢の分布は男性では 30~39 歳と 50~69 歳に 2 つのピーク, 女性では 25~34 歳と 50~64 歳に 2 つのピークがあるが, ほぼ全体に分布している。

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²⁴⁾²⁵⁾。

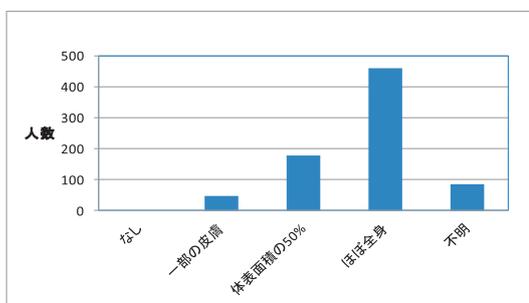
参考データ 2 重症度判定基準を用いた検査異常値分布（成人膿疱性乾癬（汎発型）40 例：研究班症例の解析）



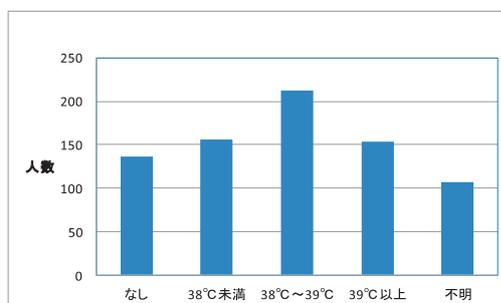
参考データ 3 重症度判定基準に沿った分布（臨床調査個人票データ）

2004～2010 年の新規 767 例の分布

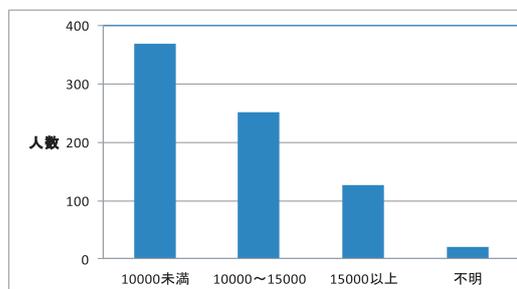
1. 紅斑の分布(発症時または悪化時)



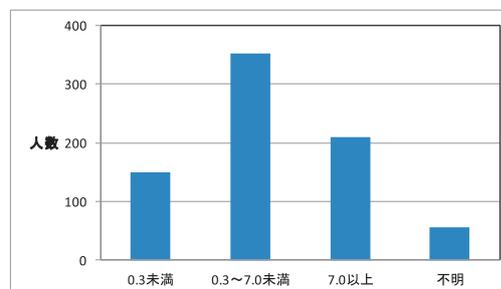
2. 発熱の分布(発症時または悪化時)



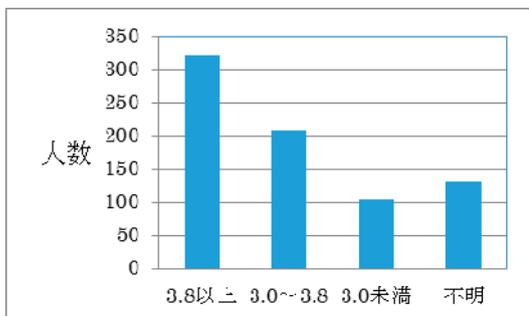
3. 白血球数 (/mm³)の分布(検査時)



4. 血清 CRP (mg/dl)値の分布(検査時)



5. 血清アルブミン値の分布(検査時)



5. 膿疱性乾癬（汎発型）の重症度判定（表2）と患者分布

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（表2）．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，全国の臨床調査個人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2～3）．

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

- 20) 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)
- 21) 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），192-198.(エビデンスレ

ベル V)

- 22) 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)
- 23) 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），76-82.
- 24) 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)
- 25) 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)

6. 膿疱性乾癬（汎発型）治療法とその効果（臨床調査個人票データ）（表3）

解 説：膿疱性乾癬（汎発型）の医療費自己負担軽減の申請時に提出される2010年度臨床調査個人票の新規176例，更新者1,174例，計1,350例（入力率は全体の80.4%）のデータを用いて膿疱性乾癬（汎発型）の治療法のそれぞれ効果を表にまとめた．新規は最近6カ月以内，更新者は最近1年間の治療選択の有無とその効果について担当医が申請書に記載したものである．内服薬については，エトレチナートは全体では35.6%が選択し，87.1%が効果ありとしている．シクロスポリンは37.8%で選択され，87.6%が効果あり，メトトレキサートは6.4%で選択され，84.9%に効果あり，副腎皮質ステロイドは16.6%で使用され，83.5%で効果ありと報告されていた．外用薬については，副腎皮質ステロイドは84.2%で選択され，87.8%で効果あり，活性型ビタミンD₃は65.7%に選択され，86.6%に効果ありと報告されていた．光線療法は11.1%で選択され，

表3 2010年度膿疱性乾癬臨床調査個人票（新規・更新別）選択治療法とその効果

治療法	新規（176例）		更新（1,174例）		新規・更新（1,350例）		
	治療有り（%）	効果あり（%）	治療有り（%）	効果あり（%）	治療有り（%）	効果あり（%）	
内服	エトレチナート	77 (43.8)	44 (74.6)	404 (34.4)	375 (92.8)	481 (35.6)	419 (87.1)
	シクロスポリン	76 (43.2)	49 (64.5)	434 (37.0)	398 (91.7)	510 (37.8)	447 (87.6)
	メトトレキサート	10 (5.7)	5 (50.0)	76 (6.5)	68 (89.5)	86 (6.4)	73 (84.9)
	副腎皮質ステロイド	49 (27.8)	35 (71.4)	175 (14.9)	152 (86.9)	224 (16.6)	187 (83.5)
	内服治療その他	37 (21.0)	12 (32.4)	259 (22.1)	211 (81.5)	296 (21.9)	223 (75.3)
外用	副腎皮質ステロイド外用	163 (92.6)	120 (73.6)	974 (83.0)	878 (90.1)	1,137 (84.2)	998 (87.8)
	活性型ビタミンD ₃ 外用	114 (64.8)	79 (69.3)	773 (65.8)	689 (89.1)	887 (65.7)	768 (86.6)
	光線療法	44 (25.0)	21 (47.7)	105 (8.9)	90 (85.7)	149 (11.0)	111 (74.5)
	PUVA療法	9 (5.1)	5 (55.6)	19 (1.6)	17 (89.5)	28 (2.1)	22 (78.6)

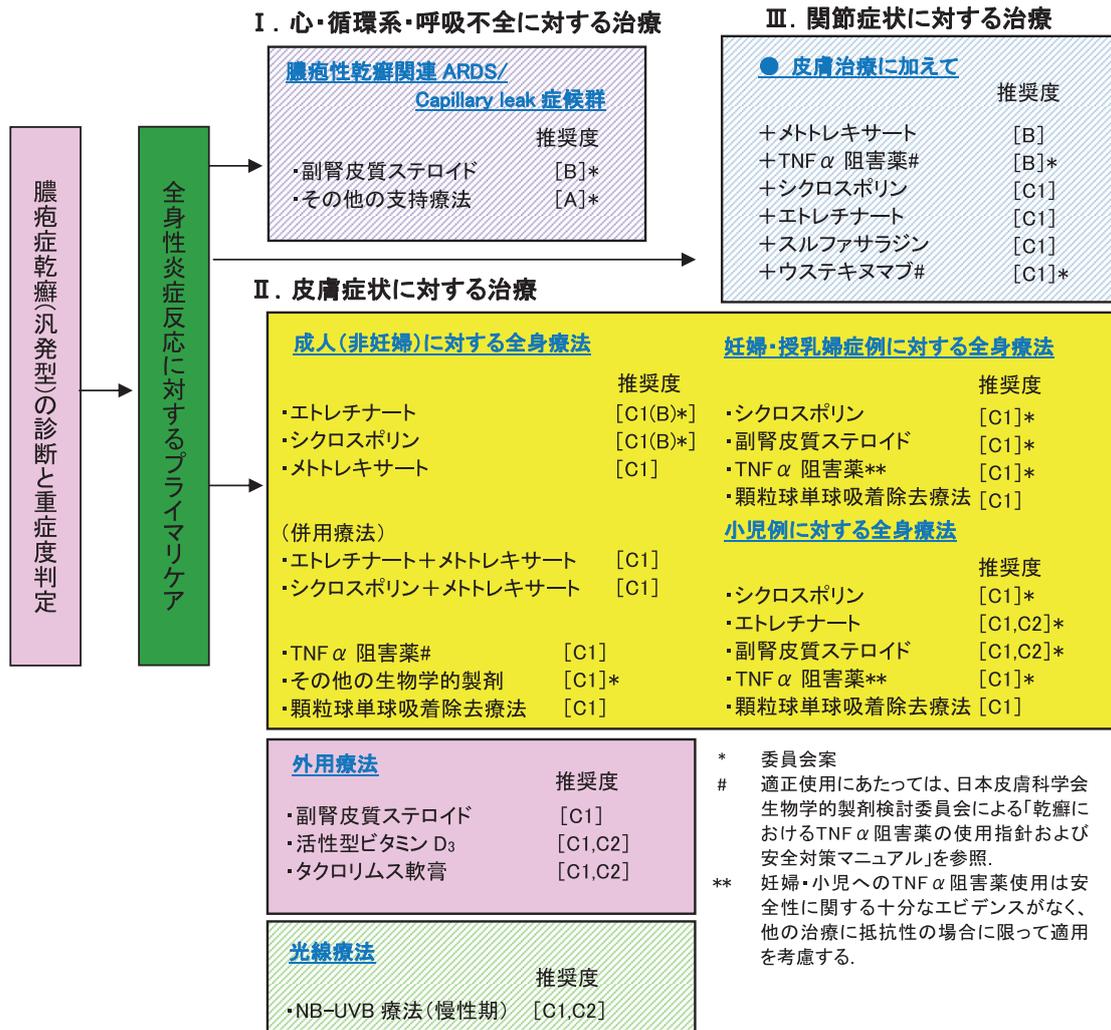
74.5%に効果あり，光線療法のPUVA 療法は2.1%で選択され，78.6%に効果ありと報告されていた．全国調査結果など^{26)~28)}から過去 25 年間の治療の推移を概観すると，シクロスポリンの選択割合のみが増加し，他の治療の選択割合は減少している．

文献

- 26) 大河原章，北村清隆，小林 仁，安田秀美，芝木晃彦：汎発性膿疱性乾癬—第2次，3次全国調査における治療の検討，厚生省特定疾患稀少難治性皮膚疾患調査研究班平成2年度研究報告書，1991，11-40.
- 27) 大河原章，小林 仁，川嶋利瑞，稲葉 裕，川村 孝：膿疱性乾癬全国調査の結果—治療の検討，厚生省特定疾患稀少難治性皮膚疾患調査研究班平成7年度研究報告書，1996，157-161.

図2 膿疱性乾癬（汎発型）治療アルゴリズム

注) 膿疱性乾癬（汎発型）治療は，生命を脅かす全身性炎症疾患であり，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，本邦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．最近報告されたドイツのガイドラインでは禁忌と報告している（「第V章 5. 生物学的製剤」と「第V章 7. 妊婦・授乳婦，小児に対する治療薬選択」を参照）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．顆粒球単球吸着除去療法は十分な根拠はないが，副作用は少ないため，治療選択の一つとして取り入れた．



- 28) Ozawa A, Ohkido M, Haruki Y, et al: Treatment of generalized pustular psoriasis: a multicenter study in Japan, *J Dermatol*, 1999; 26: 141-149.(エビデンスレベル IV)

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（図 2）

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ステロイド全身投与（プレドニゾン換算 1 mg/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

- ・専門施設にて治療計画・治療実施

2) 急性期膿疱性乾癬に推奨される全身療法（表 4）

症例ごとに推奨される全身療法の用法や推奨度、関連する臨床設問（CQ）などについて表 4 にまとめた。

表 4 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 29～32]。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カ月）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	生物学的製剤使用指針 [文献 33～35] 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。 5 mg/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 (ヒュミラ®)		C1 [@]	15, 17	成人には初回に 80 mg 皮下注。2 週め以降は 2 週に 1 回、 40 mg 皮下投与。効果が不十分な場合には 1 回 80 mg まで増量可。
顆粒球単球吸着除去療法		C1 [@]	18, 19	既存の全身療法が無効又は適用できない中等度以上の膿疱 性乾癬に使用する。
[妊婦例]				
シクロスポリン	2.5～5 mg/kg/d	C1 [@]	4, 20	乾癬ガイドライン [文献 32] 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 (CQ20 参照)
副腎皮質ステロイド		C1 [@]	7, 20	
TNF α 阻害薬		C1	15, 22	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, 22 参照
顆粒球単球吸着除去療法		C1	24	妊婦には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場 合に使用する。
[小児例]				
シクロスポリン	2.5～5 mg/kg/d	C1 [@]	4, 21	ガイドラインあり。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 (CQ21 参照)
エトレチナート	0.5～1.0 mg/kg/d	C1, C2 [@]	3, 21	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, 21	
TNF α 阻害薬		C1	15, 23	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, 23 参照
顆粒球単球吸着除去療法		C1	25	体重 25 kg 以上の小児に使用可
*：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) 標準的乾癬治療の安全使用のために（表5）

本邦で使用されている乾癬治療を安全に使用するための注意点について表5にまとめた。

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28～30）	・腎毒性、高血圧*、免疫抑制、発癌（文献32）など（CQ4参照）。 ・降圧薬はレニン・アンジオテンシン系を抑制し、腎保護作用を有するアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬（ARB）、アンジ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33）。 ・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class 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GRAF®）、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わない（文献33）
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） ・服用中止後、女性は1カ月、男性は3カ月の避妊。（CQ5-3参照）
PUVA	・200回/1000Jを超えない	・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）。
Narrow band 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）
TNFα阻害薬 ウスチキマブ	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TNFα阻害薬の使用指針および安全対策マニュアル」を参照。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）の使用報告例を涉猟して推奨度を加えた。
顆粒球単球吸着除去療法	顆粒球数 2,000/mm ³ 以下の患者、感染症を合併している患者あるいは合併が疑われる患者には使用しない。	肝障害、腎障害のある患者、アレルギー素因のある患者、抗凝固剤に対する過敏症の既往のある患者、赤血球減少（300万/mm ³ 以下）、極度の脱水（赤血球 600万/mm ³ 以上）、凝固系の高度亢進（フィブリノーゲン 700 mg/dL以上）のある患者、重篤な心血管系疾患のある患者、体温38℃以上の患者には慎重に適用する。

4) 膿疱性乾癬に合併する乾癬性関節炎[#]に対する治療（表6）

膿疱性乾癬に合併する乾癬性関節炎の治療に推奨される療法について表6にまとめた。

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
+TNFα阻害薬			15, 17, 20	
インフリキシマブ （レミケード®）	5 mg/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TNFα単クローン抗体
アダリムマブ （ヒュミラ®）	初回80 mg皮下注 40 mg 隔週（80 mgへ増量可）	B*	15,17	完全ヒト型抗TNFα単クローン抗体
+ウスチキマブ	初回45 mg皮下注 （0, 4週、以降12週ごと、90 mgへ増量可）	C1	26	完全ヒト型抗IL-12/23 p40単クローン抗体
+シクロスポリン	2.5～5 mg/kg/d	C1	20	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	20	シクロスポリンとの併用は注意。骨・関節病変注意
+スルファサラジン	2 g/d	C1	20	
+アザチオプリン	3 mg/kg/d	C1	20	
+顆粒球単球吸着除去療法		C1	27	
*：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。

膿疱性乾癬（汎発型）慢性病変に対する光線療法を表7にまとめた（妊婦や小児例への光線療法に関してはCQ13, 14を参照）。

表7 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

nb-UVB : narrow band-UVB

6) 顆粒球単球吸着除去療法（Granulocyte and Monocyte Adsorption Apheresis : GMA）

GMA は炎症組織に集積し病変の形成に関与する好中球、マクロファージおよび単球を除去し、かつそれらの細胞機能を制御する体外循環療法である。効果と安全性についての報告はほとんどが症例報告である。多施設共同試験が実施され有効性と安全性が確認されたが³⁶⁾、ランダム化対照比較試験（RCT）は行われていない。奏効機序からは有用性が期待できる（CQ18, 24, 25, 27 参照）。GMA 施行マニュアル（案）を巻末資料1にまとめた。

文献

- 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)
- 33) 中川秀己ほか：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
- 34) 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)
- 35) 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)
- 36) Ikeda S, Takahashi H, Suga Y, et al: Therapeutic depletion of myeloid lineage leucocytes in patients with generalized pustular psoriasis indicates a major role for neutrophils in the immunopathogenesis of psoriasis, *J Am Acad Dermatol*, 2013; 68: 609-617.(エビデンスレベル IV)
- 29) Griffiths CE, Dubertret L, Ellis CN, et al: Cyclosporin in psoriasis clinical practice: an international consensus statement, *Br J Dermatol*, 2004; 150 Suppl 67: 11-23.(エビデンスレベル VI)
- 30) 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)
- 31) 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)
- 32) 中川秀己, 相場節也, 朝比奈昭彦ほか：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

第IV章 臨床設問(Clinical Question : CQ) の要約 (表 8)

28 項目の臨床設問 (CQ) のエビデンスレベルと推奨度を表 8 にまとめた。

臨床設問	エビデンスレベル	推奨度
1. プライマリーケア		
CQ1. 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*
CQ2. 副腎皮質ステロイド投与は膿疱性乾癬関連 ARDS 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		
CQ3. レチノイド内服は膿疱性乾癬に有効か？	II	C1 (B*), D**
CQ4. 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*)
CQ5. メトトレキサート内服は膿疱性乾癬に有効か？	II	C1, D**
CQ6. ダブゾン内服は膿疱性乾癬に有効か？	V	C2 (C1 : 他剤無効)
CQ7. ステロイド内服は膿疱性乾癬に有効か？	V	C2, B ^① , C1 [#]
CQ8. コルヒチン内服は膿疱性乾癬に有効か？	V	C2
CQ9. 抗菌薬治療は膿疱性乾癬に有効か？	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, ^① 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		
CQ10. ステロイド外用剤は膿疱性乾癬に有効か？	V	C1, C2
CQ11. 活性型ビタミン D ₃ 外用は膿疱性乾癬に有効か？	V	C1, C2
CQ12. タクロリムス外用は膿疱性乾癬に有効か？	V	C1, C2
4. 光線療法		
CQ13. PUVA 療法は膿疱性乾癬に有効か？	V	C2, D ^{##}
CQ14. UVB 療法は膿疱性乾癬に有効か？	V	C1, C2
##妊婦, 授乳婦への全身 PUVA 療法		
5. 生物学的製剤		
CQ15. TNF α 阻害薬は膿疱性乾癬に有効か？	II	C1
CQ16. TNF α 阻害薬以外の生物学的製剤は膿疱性乾癬に有効か？	II	C1
CQ17. TNF α 阻害薬は膿疱性乾癬患者の QOL を向上させるか。	II	C1
6. 顆粒球単球吸着除去療法 (Granulocyte and Monocyte Adsorption Apheresis : GMA)		
CQ18. GMA 療法は膿疱性乾癬（汎発型）に有効か？	III	C1
CQ19. GMA 療法は膿疱性乾癬（汎発型）患者の QOL を向上させるか？	III	C1
7. 妊婦・授乳婦, 小児に対する治療選択		
CQ20. シクロスポリンは妊婦・授乳婦の膿疱性乾癬に有効か？	V	C1 (D) [§]
CQ21. シクロスポリンは小児膿疱性乾癬に有効か？	V	C1
§シクロスポリンの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。		
CQ22. TNF α 阻害薬は妊婦の膿疱性乾癬（汎発型）に有効か？	V	C1
CQ23. TNF α 阻害薬は小児膿疱性乾癬（汎発型）に有効か？	V	C1
CQ24. 顆粒球単球吸着除去療法 (GMA) は妊婦・授乳婦の膿疱性乾癬（汎発型）に有効か？	V	C1
CQ25. 顆粒球単球吸着除去療法 (GMA) は小児の膿疱性乾癬（汎発型）に有効か？	IV	C1
8. 合併症治療とアウトカム		
CQ26. 膿疱性乾癬に伴う関節症状に抗リウマチ療法は	II	A ~ C2
CQ27. 膿疱性乾癬に伴う関節症状に顆粒球単球吸着除去療法 (GMA) は有効か？	V	C1
CQ28. 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、全身性炎症反応症候群（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。

CQ1. 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篤な副作用（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）の報告では、992 例の重症乾癬入院患者のうち 7 例（0.7%）が死亡したとの記載がある³⁷⁾。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）でみられた。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、エトレチナート：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 と Baker による 155 例の膿疱性乾癬の臨床的解析³⁸⁾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（CQ2 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（CQ2 参照）。

文献

- 37) Roth PE, Grosshans E, Bergoend H: Psoriasis: Evolution et complications mortelles. *Ann Dermatol Venerol*, 1991; 118: 97-105.(エビデンスレベル V)
- 38) 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)

CQ2. 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？

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ステロイド全身投与（プレドニゾン換算 1 mg/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^{39)~42)}。乾癬治療薬であるアシトレチン⁴¹⁾やエトレチナート治療中³⁹⁾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（CQ1 参照）。

2) ARDS や capillary leak 症候群では呼吸管理、抗菌薬とともに、副腎皮質ステロイド投与（プレドニゾン換算 1 mg/kg/day）が奏効している⁴⁰⁾。

3) その他の薬剤：膿疱性乾癬や紅皮症性乾癬の全身性炎症反応症候群（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⁴²⁾、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

- 39) Sadeh JS, Rudikoff D, Gordon M, et al: 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)
- 40) Abou-Samra T, Constantin J-M, Amarger S, Mansard S, et al: 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)
- 41) 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)
- 42) 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治療が原則ではあるが、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、レチノイド

CQ3-1：エトレチナートもしくはレチノイドは膿疱性乾癬（汎発型）に有効か？

推奨度：C1

推薦文：膿疱性乾癬の治療では、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、長期治療における種々の副作用（肝障害、過骨症、骨端の早期閉鎖、催奇形性など）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0.5~1.0 mg/kg/日より開始し、症状に合わせて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^{43)~45)}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。本邦における臨床調査個人票による検討においても高い有効性は確認されており（表3）、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。

外用療法として活性型ビタミン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。

なお、現在では海外のほとんどの国で半減期が短いアシトレチンが使用されている⁴⁶⁾。

文献

- 43) Ozawa A, Ohkido M, Haruki Y, et al: Treatments of generalized pustular psoriasis: a multicenter study in Japan, *J Dermatol*, 1999; 26: 141-149. (エビデンスレベル IV)
- 44) Tay YK, Tham SN: The profile and outcome of pustular psoriasis in Singapore: a report of 28 cases, *Int J Dermatol*, 1997; 36: 266-271. (エビデンスレベル V)
- 45) 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)
- 46) Menter A, Korman NJ, Elmets CA, et al: Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents, *J Am Acad Dermatol*, 2009; 61: 451-485. (エビデンスレベル VI)

CQ3-2：エトレチナートもしくはレチノイドは膿疱性乾癬（汎発型）の小児例に有効か？

推奨度：C1

推薦文：膿疱性乾癬（汎発型）の小児例は成人例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。小児例でも成人例と同様にエトレチナートの有効性についての報告があり、本邦においては、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、骨端の早期閉鎖に伴う成長障害、催奇形性などの副作用に留意する必要がある。

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^{47)~50)}。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。

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。本邦で乾癬治療への保険適応を有する内服薬はシクロスポリンとエトレチナートだけであり、年齢や使用期間を考慮していずれかが第一選択薬になる。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

- 47) Karamfilov T, Wollina U: Juvenile generalized pustular psoriasis, *Acta Derm Venereol*, 1998; 78: 220.(エビデンスレベル V)
- 48) Shelnitz LS, Esterly NB, Honig PJ: Etretnate therapy for generalized pustular psoriasis in children, *Arch Dermatol*, 1987; 123: 230-233.(エビデンスレベル V)
- 49) Juanqin G, Zhiqiang C, Zijia H: Evaluation of the effectiveness of childhood generalized pustular psoriasis treatment in 30 cases, *Pediatr Dermatol*, 1998; 15: 144-146.(エビデンスレベル V)
- 50) Rosinska D, Wolska H, Jablonska S, Konca I: Etretnate in severe psoriasis of children, *Pediatr Dermatol*, 1988; 5: 266-272.(エビデンスレベル V)

CQ3-3：エトレチナートもしくはレチノイドは膿疱性乾癬（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（疱疹状膿疱）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。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）（疱疹状膿疱）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⁵¹⁾。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、他のレチノイドの使用は推奨できない。

文献

- 51) 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: 754-755.(エビデンスレベル V)

CQ3-4：レチノイド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）でレチノイドの長期治療が行われる。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、視力障害などが挙げられる。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・コンセントに配慮し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、視力障害などが挙げられる。そのためレチノイド療法中は、3カ月に1回のレントゲン写真撮影や眼科受診が必要とされている⁵²⁾。

乾癬患者における5年間のレチノイド治療で上記のような副作用が有意に増加したとはいえないと報告されている⁵³⁾。過骨症や異所性石灰化の発症と治療期間とは関連性がないという報告⁵³⁾もあるが、1つの目安として総用量が30gという考えもある⁵⁴⁾。

なお、本邦ではエトレチナートを使用しているが、現在では海外のほとんどの国で半減期が短いアシトレチンが使用されている⁵⁵⁾。

文献

- 52) Van Zander J, Orlow SJ: Efficacy and safety of oral retinoids in psoriasis, *Expert Opin Drug Saf*, 2005; 4: 129-138.(エビデンスレベル VI)
- 53) 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)
- 54) 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)
- 55) Menter A, Korman NJ, Elmets CA, et al: Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents, *J Am Acad Dermatol*, 2009; 61: 451-485.(エビデンスレベル VI)

CQ4. シクロスポリン

CQ4-1：シクロスポリンは膿疱性乾癬（汎発型）に有効か？

推奨度：C1

推薦文：本邦における膿疱性乾癬（汎発型）の治療では、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、血圧上昇、腎障害などの種々の副作用に留意する必要がある。なお、本邦ではシクロスポリンの継続使用期間について規制はないが、海外のガイドラインでは副作用予防の観点から1~2年までにとどめることが推奨されている。

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、2.5~5.0 mg/kg/日（分2）で開始され、症状に合わせて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）^{56)~58)}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。本邦における臨床調査個人票による検討でも高い有効性が確認されており（表3）、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考えられる。

シクロスポリンの副作用は用量と治療期間に関連する。定期的に血圧、腎機能を測定し、それぞれ臨床上有問題がある場合、血清クレアチニン値が上昇した場合は、ガイドライン⁵⁹⁾に沿った用量調節を行う必要がある。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などから、可能な限り低用量で治療を行う。シクロスポリンの継続使用期間については、イギリス、ドイツでは原則2年、アメリカでは1年とすることが推奨されている^{60)~62)}。

文献

- 56) Ozawa A, Ohkido M, Haruki Y, et al: Treatments of generalized pustular psoriasis: a multicenter study in Japan, *J Dermatol*, 1999; 26: 141-149.(エビデンスレベル IV)
- 57) Tay YK, Tham SN: The profile and outcome of pustular psoriasis in Singapore: a report of 28 cases, *Int J Dermatol*, 1997; 36: 266-271.(エビデンスレベル V)

- 58) Wolska H, Jablonska S, Langner A, Fraczykowska M: Etretinate 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)
- 59) 中川秀己, 相場節也, 朝比奈昭彦ほか: 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)
- 60) Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, et al: European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2009; 23 (Suppl 2): 1-70.(エビデンスレベル VI)
- 61) Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U, et al: S3-Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (English version). Update, *J Dtsch Dermatol Ges*, 2012; 10 (Suppl 2): S1-95.(エビデンスレベル VI)
- 62) Rosmarin DM, Lebwohl M, Elewski BE, Gottlieb AB: National Psoriasis Foundation: Cyclosporine and psoriasis: 2008 National Psoriasis Foundation Consensus Conference, *J Am Acad Dermatol*, 2010; 62: 838-853.(エビデンスレベル VI)

CQ4-2：シクロスポリンは膿疱性乾癬（汎発型）小児例に有効か？

推奨度：C1

推薦文：膿疱性乾癬（汎発型）の小児例は成人例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。小児例でも成人例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、本邦においては、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、血圧上昇、腎障害などの副作用に留意する必要がある。なお、本邦ではシクロスポリンの継続使用期間について規制はないが、海外のガイドラインでは副作用予防の観点から1~2年までにとどめることが推奨されている。

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^{63)~66)}。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。本邦で乾癬治療への保険適応を有する内服薬はシクロスポリンとエトレチナートだけであり、年齢や使用期間を考慮していずれかが第一選択薬になる。ただし、小児例においても長期治療では腎障害が進行性に生じる可能性があるこ

となどから、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。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などから、シクロスポリンの継続使用期間については、イギリス、ドイツでは原則2年、アメリカでは1年とすることが推奨されている^{67)~69)}。

文献

- 63) Kiliç SS, Hacimustafaoglu M, Celebi S, et al: Low dose cyclosporin A treatment in generalized pustular psoriasis, *Pediatr Dermatol*, 2001; 18: 246-248.(エビデンスレベル V)
- 64) 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: 754-755.(エビデンスレベル V)
- 65) Juanqin G, Zhiqiang C, Zijia H: Evaluation of the effectiveness of childhood generalized pustular psoriasis treatment in 30 cases, *Pediatr Dermatol*, 1998; 15: 144-146.(エビデンスレベル V)
- 66) Rosinska D, Wolska H, Jablonska S, Konca I: Etretnate in severe psoriasis of children, *Pediatr Dermatol*, 1988; 5: 266-272.(エビデンスレベル V)
- 67) Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, et al: European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2009; 23 (Suppl 2): 1-70.(エビデンスレベル VI)
- 68) Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U, et al: S3-Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (English version). Update, *J Dtsch Dermatol Ges*, 2012; 10 (Suppl 2): S1-S95.(エビデンスレベル VI)
- 69) Rosmarin DM, Lebwohl M, Elewski BE, Gottlieb AB; National Psoriasis Foundation: Cyclosporine and psoriasis: 2008 National Psoriasis Foundation Consensus Conference, *J Am Acad Dermatol*, 2010; 62: 838-853.(エビデンスレベル VI)

CQ4-3：シクロスポリンは膿疱性乾癬（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（疱疹状膿疱）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、他の治療法がな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）（疱疹状膿疱）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⁷⁰⁾⁷¹⁾。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⁷²⁾。なお、シクロスポリンは母乳中に移行するため、本剤内服中は授乳を避ける必要がある。

文献

- 70) 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)
- 71) Finch TM, Tan CY: Pustular psoriasis exacerbated by pregnancy and controlled by cyclosporin A, *Br J Dermatol*, 2000; 142: 582-584.(エビデンスレベル V)
- 72) 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)

CQ4-4：シクロスポリン長期治療の安全性は確保されているか？

推奨度：C2

推薦文：シクロスポリンの副作用は用量と治療期間に関連する。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などから、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。本邦ではシクロスポリンの継続使用期間について規制はないが、海外のガイドラインでは副作用予防の観点から1~2年までにとどめることが推奨されている。

解説：2年以上の継続治療で腎機能障害の発生頻度が有意に上昇し⁷³⁾、さらに継続すると不可逆的な慢性腎障害になり得る。本邦ではシクロスポリンの継続使用期間について規制はないが、イギリス、ドイツでは原則2年、アメリカでは1年とすることが推奨されている^{74)~77)}。

悪性腫瘍については、皮膚悪性腫瘍とくに有棘細胞癌の発生が有意に上昇するものの⁷⁴⁾⁷⁸⁾、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⁷⁴⁾。

文献

- 73) Menter A, Korman NJ, Elmets CA, et al: Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents, *J Am Acad Dermatol*, 2009; 61: 451-485.

(エビデンスレベル VI)

- 74) 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: 211-216.(エビデンスレベル IV)
- 75) Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, et al: European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2009; 23 (Suppl 2): 1-70.(エビデンスレベル VI)
- 76) Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U, et al: S3-Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (English version). Update, *J Dtsch Dermatol Ges*, 2012; 10 (Suppl 2): S1-S95.(エビデンスレベル VI)
- 77) Rosmarin DM, Lebwohl M, Elewski BE, Gottlieb AB; National Psoriasis Foundation: Cyclosporine and psoriasis: 2008 National Psoriasis Foundation Consensus Conference, *J Am Acad Dermatol*, 2010; 62: 838-853.(エビデンスレベル VI)
- 78) Wu X, Nguyen BC, Dziunycz P, et al: Calcineurin and ATF3: opposite roles in squamous skin cancer, *Nature*, 2010; 465: 368-372.(エビデンスレベル: 基礎的研究であり評価対象外)

CQ5. メトトレキサート

CQ5-1: メトトレキサートは膿疱性乾癬（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治療抵抗性の症例や、関節炎の激しい症例に推奨される。日本皮膚科学会が承認（公知）申請を進めているが、現時点では乾癬への保険適応がなく、肝障害、骨髄抑制、間質性肺炎、催奇形性などの副作用に留意し、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^{79)~81)}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）。

妊婦、授乳婦、アルコール常飲者、アルコール性肝障害、慢性肝炎、免疫不全症候群、骨髄抑制患者、本剤過敏症への使用は禁忌、腎機能障害、肝機能障害、活動性感染症、肥満、糖尿病は相対禁忌とされている⁸²⁾。アルコール常飲者、持続する肝機能値異常、B 型肝炎、C 型肝炎を含む肝疾患の既往、遺伝性肝疾患の家族歴、糖尿病、肥満（BMI>30）、肝毒性を有する薬剤などの内服歴、脂質異常症を有する症例はメトトレキサートによる肝毒性の危険因子であり、高リスク症例では他の治療を選択すべきとされている^{82)~84)}。危険因子がない低リスク症例では、メトトレキサート療法開始前の肝生検は必要なく、定期的な血液検査で肝機能をモニタリングするよう推奨されている^{82)~84)}。口内炎、嘔気、嘔吐、血球減少などの副作用は、葉酸 1~5 mg/週の予防内服（メトトレキサート最終内服日の 24~48 時間後に内服）で抑制できるが、メトトレキサートの効果を低下させる可能性もある⁸²⁾。

文献

- 79) Ozawa A, Ohkido M, Haruki Y, et al: Treatments of generalized pustular psoriasis: a multicenter study in Japan, *J Dermatol*, 1999; 26: 141-149.(エビデンスレベル IV)
- 80) Tay YK, Tham SN: The profile and outcome of pustular psoriasis in Singapore: a report of 28 cases, *Int J Dermatol*, 1997; 36: 266-271.(エビデンスレベル V)
- 81) Augey F, Renaudier P, Nicolas JF: Generalized pustular psoriasis (Zumbusch): a French epidemiological survey, *Eur J Dermatol*, 2006; 16: 669-673.(エビデンスレベル IV)
- 82) Menter A, Korman NJ, Elmets CA, et al: Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents, *J Am Acad Dermatol*, 2009; 61: 451-485.(エビデンスレベル VI)
- 83) Kalb RE, Strober B, Weinstein G, et al: 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)
- 84) Paul C, Gallini A, Archier E, et al: Evidence-based recommendations on topical treatment and phototherapy of psoriasis: systematic review and expert opinion of a panel of dermatologists, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2012; 26 Suppl 3: 1-10.(エビデンスレベル VI)

CQ5-2：メトトレキサートは膿疱性乾癬（汎発型）の小児例に有効か？

推奨度：C1

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。日本皮膚科学会が承認（公知）申請を進めているが、現時点では乾癬への保険適応がなく、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：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^{85)~87)}。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。アメリカでは若年性関節リウマチへの使用が承認されており、低用量の使用は安全とされている⁸⁸⁾⁸⁹⁾。肝機能障害、口内炎、嘔気、嘔吐などの副作用は通常、休薬によって改善するとされている⁸⁸⁾⁸⁹⁾。

文献

- 85) Dogra S, Kumaran MS, Handa S, Kanwar AJ: Methotrexate for generalized pustular psoriasis in a 2-year-old child, *Pediatr Dermatol*, 2005; 22: 85-86.(エビデンスレベル V)
- 86) Juanqin G, Zhiqiang C, Zijia H: Evaluation of the effectiveness of childhood generalized pustular psoriasis treatment in 30 cases, *Pediatr Dermatol*, 1998; 15: 144-146.(エビデンスレベル V)
- 87) Kumar B, Dhar S, Handa S, Kaur I: Methotrexate in childhood psoriasis, *Pediatr Dermatol*, 1994; 11: 271-273.(エビデンスレベル V)
- 88) Kalb RE, Strober B, Weinstein G, et al: 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)
- 89) Menter A, Korman NJ, Elmetts CA, et al: Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents, *J Am Acad Dermatol*, 2009; 61: 451-485.(エビデンスレベル VI)

CQ5-3：メトトレキサート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（疱疹状膿疱）に対するメトトレキサート使用の報告はなく、

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（疱疹状膿疱）に対するメトトレキサート使用の報告はなく、メトトレキサートは胎児への催奇形性を有するため（メトトレキサート胎芽病）、妊婦への治療は禁忌であり、使用すべき薬剤ではない⁹⁰⁾⁹¹⁾。内服中止後も催奇形性の可能性があるため、女性は1カ月、男性は3カ月以上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、授乳婦への使用は禁忌である⁹²⁾。

文献

- 90) Kalb RE, Strober B, Weinstein G, et al: 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)
- 91) Menter A, Korman NJ, Elmetts CA, et al: Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents, *J Am Acad Dermatol*, 2009; 61: 451-485.(エビデンスレベル VI)
- 92) 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)

CQ5-4：メトトレキサート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：メトトレキサートの長期治療による副作用としては、肝線維化、肝硬変、骨髄抑制に注意する必要がある。定期的な血液検査、葉酸の予防内服を併用することで、必要に応じて長期治療が可能である。なお、日本皮膚科学会が承認（公知）申請を進めているが、現時点では乾癬への保険適応がなく、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：メトトレキサートの副作用による肝線維化、肝硬変、骨髄抑制は用量と治療期間に関連する。定期的な血液検査、葉酸の予防内服を併用することで、必要に応じてメトトレキサートによる長期治療が可能である⁹³⁾。乾癬ではないが、関節リウマチ治療においてはメトトレキサート単独治療による長期安全性に関するシステマティック・レビューが報告されている⁹⁴⁾。関節リウマチ患者総数 3,808 例、平均内服量 10.5 mg/

週，平均内服期間 55.8 カ月のメタ解析で，20.2%に肝逸脱酵素の上昇が見られ，12.9%が正常値上限の2倍を超え，3.7%が肝毒性のために治療中止となっている。4年を超えるメトトレキサートによる長期治療の前後で肝生検を実施された2編の前向き研究で，肝線維化や肝硬変が発症するエビデンスはないとされている。また，関節リウマチ患者総数 3,463 例，平均内服量 8.8 mg/週，平均内服期間 36.5 カ月のメタ解析で，汎血球減少は 0.96~1.4%と稀とされている。

文献

- 93) Menter A, Korman NJ, Elmets CA, et al: Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents, *J Am Acad Dermatol*, 2009; 61: 451-485. (エビデンスレベル VI)
- 94) Salliot C, van der Heijde D: Long-term safety of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature research, *Ann Rheum Dis*, 2009; 68: 1100-1104. (エビデンスレベル I)

CQ6. ダブソンは膿疱性乾癬（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：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。ダブソンは乾癬に対する保険適用がない。

解説：ダブソン（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 50~100 mg/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，円板状エリテマトーデス（DLE）などであり膿疱性乾癬には適用はない。膿疱性乾癬（汎発型）に対するダブソンの有用性については症例報告があるのみである⁹⁵⁾⁹⁶⁾。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，基本的には使用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，定期的にモニタリングする必要がある。

文献

- 95) Yu HJ, Park JW, Park JM, et al: A case of childhood generalized pustular psoriasis treated with dapsone, *J Dermatol*, 2001; 28: 316-319. (エビデンスレベル V)
- 96) Macmillan AL, Champion RH: Generalized pustular psoriasis treated with dapsone, *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：副腎皮質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（CQ2 参照）。これらのことから，一般的に膿疱性乾癬（汎発型）皮疹の治療薬としては第一選択となり得ないが，全身症状と著明な浮腫を伴う妊娠中の膿疱性乾癬である疱疹状膿痂疹には併用薬として有用性がある。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副腎皮質ステロイド内服療法は妥当である。

解説：副腎皮質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⁹⁷⁾。しかし，急性期で全身症状を伴う場合⁹⁸⁾，他剤に不応性の関節症状を伴う場合には⁹⁹⁾，有効な補助療法となる。妊婦に副腎皮質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，長期使用は避けるべきである。一般的な副腎皮質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

- 97) Baker H, Ryan TJ: Generalized pustular psoriasis. A clinical and epidemiological study of 104 cases, *Br J Dermatol*, 1968; 80: 771-793. (エビデンスレベル IV)
- 98) Abou-Samra T, Constantin J-M, Amarger S, et al: 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)

- 99) Willkens RF, Williams HJ, Ward JR, et al: Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of low-dose pulse methotrexate in psoriatic arthritis, *Arthritis Rheum*, 1984; 27: 376-381.(エビデンスレベル V)

CQ8. コルヒチンは膿疱性乾癬（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¹⁰⁰⁾¹⁰¹⁾。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

- 100) 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: 327-333.(エビデンスレベル V)
- 101) 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)

CQ9. 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¹⁰²⁾¹⁰³⁾。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

- 102) 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)
- 103) Cassandre M, Conte E, Cortez B: Childhood pustular psoriasis elicited by the streptococcal antigen: A case report and review of the literature, *Pediatr Dermatol*, 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, C2

推薦文：膿疱性乾癬（汎発型）に対して副腎皮質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¹⁰⁴⁾¹⁰⁵⁾、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、現在まで我が国および外国において、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¹⁰⁶⁾、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^{107)~109)}、強力かつ大量のステロイド外用剤の長期間の使用はするべきではないと思われる。

文献

- 104) Zelickson BD, Muller SA: Generalized pustular psoriasis in childhood, *J Am Acad Dermatol*, 1991; 24: 186-194.(エビデンスレベル V)
- 105) Vun YY, Jones B, Al-Mudhaffer M, Egan C: Generalized pustular psoriasis of pregnancy treated with

- narrowband UVB and topical steroids, *J Am Acad Dermatol*, 2006; 54: S28-S30.(エビデンスレベル V)
- 106) 黒沢美智子：厚生労働省科学研究費補助金 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平成 21 年度 総括・分担研究報告書, 2010, 59-63.(エビデンスレベル V)
- 107) Telfer NR, Dawber RP: Generalized pustular psoriasis associated with withdrawal of topical clobetasol-17-propionate, *J Am Acad Dermatol*, 1987; 17: 144-145.(エビデンスレベル V)
- 108) Hellgren L: Induction of generalized pustular psoriasis by topical use of betamethasone-dipropionate ointment in psoriasis, *Ann Clin Res*, 1976; 8: 317-319.(エビデンスレベル V)
- 109) Borges-Costa J, Silva R, Goncalves L, et al: Clinical and laboratory features in acute generalized pustular psoriasis: a retrospective study of 34 patients, *Am J Clin Dermatol*, 2011; 12: 271-276.(エビデンスレベル V)

CQ11. 活性型ビタミン D₃ の外用は膿疱性乾癬（汎発型）に有効か？

推奨度：C1, C2

推奨文：膿疱性乾癬（汎発型）に対して活性型ビタミン D₃ 外用剤は併用療法として用いてもよいが、活性型ビタミン 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。膿疱性乾癬に保険適用はない。

解説：副腎皮質ステロイド外用剤と同様に、膿疱性乾癬（汎発型）に対する活性型ビタミン 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^{110)~113)}、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（表 3）、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、活性型ビタミン 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¹¹⁴⁾¹¹⁵⁾。

文献

- 110) 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)
- 111) 大山正俊（山形大学 皮膚科），阿部優子，石澤俊幸ほか：タカ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)

- ル V)
- 112) Berth-Jones J, Bourke J, Bailey K, et al: Generalised pustular psoriasis: response to topical calcipotriol, *Br Med J*, 1992; 305: 868-869.(エビデンスレベル V)
- 113) Saeki H, Watanabe A, Tada Y, et al: Juvenile pustular psoriasis associated with steroid withdrawal syndrome due to topical corticosteroid, *J Dermatol*, 2008; 35: 601-603.(エビデンスレベル V)
- 114) Tamiya H, Fukai K, Moriwaki K, Ishii M: Generalized pustular psoriasis precipitated by topical calcipotriol ointment, *Int J Dermatol*, 2005; 44: 791-792.(エビデンスレベル V)
- 115) Georgala S, Rigopoulos D, Aroni K, Stratigos JT: Generalized pustular psoriasis precipitated by topical calcipotriol cream, *Int J Dermatol*, 1994; 33: 515-516.(エビデンスレベル V)

CQ12. タクロリムスの外用は膿疱性乾癬（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、乾癬に対する保険適用はない。

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¹¹⁶⁾¹¹⁷⁾、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

- 116) Rodriguez G F, Fagundo G E, Cabrera-Paz R, et al: Generalized pustular psoriasis successfully treated with topical tacrolimus, *Br J Dermatol*, 2005; 152: 587-588.(エビデンスレベル V)
- 117) Nagao K, Ishiko A, Yokoyama T, et al: 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）に対する光線療法単独の効果についての報告は少なく、他の治療法との併用療法の結果についての症例報告が多い。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エキスパート・オピニオンと言わざるを得ない。

CQ13-1：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は多数あるが、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）^{118)~125)}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^{126)~128)}の報告がある。ランダム化対照比較試験（RCT）は行われていないものの、急性期には適応でないとするエキスパート・オピニオン¹²⁹⁾が存在する反面、急性期を脱した症例に対し紫外線療法を併用することで症状が安定するというエキスパート・オピニオンがある¹³⁰⁾。一方で紫外線照射によって乾癬が膿疱性乾癬に変化することを懸念する意見もある¹³¹⁾。

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）、眼の結膜炎・角膜炎（白内障は稀）の他に、多毛、爪甲下出血、痤瘡様皮疹、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¹³²⁾に準拠することが望ましい。

文献

- 118) 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)
- 119) 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)
- 120) 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)
- 121) Zelickson BD, Muller SA: Generalized pustular psoriasis, *Arch Dermatol*, 1991; 127: 1339-1345.(エビデンスレベル V)
- 122) Caroli JW, Scherwitz C, Schweinsberg F, Fierbeck G: Exazerbation einer Psoriasis Pustulosa bei Quecksilber-Intoxikation, *Hautarzt*, 1994; 45: 708-710.(エビデンスレベル V)
- 123) Saeki H, Hayashi N, Komine M, et al: 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)
- 124) 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)
- 125) Breiner-Maly J, Ortel B, Breier F, et al: Generalized pustular psoriasis of pregnancy, *Dermatology* 1999; 198: 61-64.(エビデンスレベル V)
- 126) 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)
- 127) Hunt MJ, Lee SH, Salisbury ELC, et al: 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)
- 128) Ozawa A, Ohkido M, Haruki Y, et al: 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)
- 129) 川原 繁：膿疱性乾癬の最新治療, *MB Derma*, 2012; 187: 66-73.(エビデンスレベル VI)
- 130) 奥山隆平：膿疱性乾癬と関節症性乾癬, *日皮会誌*, 2011; 121: 845-850.(エビデンスレベル VI)
- 131) Christophers E: Explaining phenotype heterogeneity in patients with psoriasis, *Br J Dermatol*, 2008; 158: 437-441.(エビデンスレベル VI)
- 132) 吉川邦彦, 江藤隆史, 小林 仁ほか：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：小児では尋常性乾癬の既往がなく突然膿疱で発症することが多い。その点からは、エビデンスには乏しいものの、CQ13-1の急性期治療に対する記載に該当するところが多いと考えられる。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¹³³⁾。しかし、「乾癬のPUVA治療ガイドライン」¹³⁴⁾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

- 133) 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)
- 134) 吉川邦彦, 江藤隆史, 小林 仁ほか: 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)

CQ13-3: 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 が有効であったと報告されている¹³⁵⁾¹³⁶⁾。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¹³⁷⁾。その報告によれば, 8-MOP の toxicity から妊婦への内服 PUVA は禁忌であるとされている。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

- 135) 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)
- 136) Breiner-Maly J, Ortel B, Breier F, et al: Generalized pustular psoriasis of pregnancy, *Dermatology*, 1999; 198: 61-64.(エビデンスレベル V)
- 137) 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

CQ14-1: 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 narrow-band UVB (nb-UVB) による治療例が報告されている^{138)~141)}。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 と nb-UVB の発癌性は同等とする報告¹⁴²⁾, bb-UVB の方が発癌性は高いとする報告¹⁴³⁾, nb-UVB の方が高いとする報告¹⁴⁴⁾があり, 一定していない。一方, 生物学的製剤と bb-UVB の併用は, 光発癌を促進する可能性が指摘されている¹⁴⁵⁾。

文献

- 138) Kopp T, Karlhofer F, Szeptalusi Z, et al: 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)
- 139) 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)
- 140) 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)
- 141) Vun YY, Jones B, Mudhaffer MA, Egan C: Generalized pustular psoriasis of pregnancy treated with narrow-band UVB and topical steroids, *J Am Acad Dermatol*, 2006; 54: S28-S30.(エビデンスレベル V)
- 142) 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)
- 143) 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)
- 144) 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)
- 145) Gambichler T, Tigges C, Dith A, et al: Impact of etanercept treatment on ultraviolet B-induced inflammation, cell cycle regulation and DNA damage, *Br J Dermatol*, 2011; 164: 110-115.(エビデンスレベル VI)

CQ14-2: 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^{146)~148)}。小児や老人に多い膿疱性乾癬を含む inverse psoriasis に対し、UVB 療法の有効性が示唆されているが¹⁴⁹⁾、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

- 146) Kopp T, Karlhofer F, Szeptalusi Z, et al: 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)
- 147) 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)
- 148) 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)
- 149) Wang G, Li C, Gao T, Liu Y: Clinical analysis of 48 cases of inverse psoriasis: a hospital-based study, *Eur J Dermatol*, 2005; 15: 176-178.(エビデンスレベル IV)

CQ14-3：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¹⁵⁰⁾。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¹⁵¹⁾。内服療法が奏効せず、光線療法が必要な場合は 8-MOP の毒性が懸念される PUVA ではなく、UVB を選択した方がよいと考える。妊婦に対するエトレチナート、レチノイドの使用は禁忌である。

1) 急性期膿疱性乾癬（汎発型）に対する光線療法：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。

2) 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。

文献

- 150) Vun YY, Jones B, Mudhaffer MA, Egan C: Generalized pustular psoriasis of pregnancy treated with narrow-band UVB and topical steroids, *J Am Acad Dermatol*, 2006; 54: S28-S30.(エビデンスレベル VI)
- 151) 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 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, アダリムマブ：adalimumab, エタネルセプト：etanercept など）は、15 年ほど前より臨床応用されており、Crohn 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、乾癬や関節症性乾癬に対するエビデンスが蓄積されつつある¹⁵²⁾。本邦でも 2010 年にインフリキシマブとアダリムマブが保険適用となった。TNF α 阻害剤については、尋常性乾癬、関節症性乾癬に対してのランダム化二重盲験試験（RCT）の報告が複数存在し、これらの疾患に関する治療ガイドラインが作成され、その有効性が明らかとなっている^{153)~155)}。さらに、IL-12 と IL-23 に共通するサブユニットである p40 に対する抗体（ウステキヌマブ：ustekinumab）が開発され、尋常性乾癬¹⁵³⁾、関節症性乾癬¹⁵⁶⁾への有効性が示され、本邦では 2011 年に保険適用となった。TNF α 阻害薬に比較して、他の領域での使用経験が少なく、長期投与の安全性や、関節症状に対する有効性のエビデンスは TNF α 阻害薬に比較してやや少ない¹⁵²⁾¹⁵³⁾¹⁵⁵⁾。抗 IL-17A 抗体であるセクキヌマブが 2015 年に尋常性乾癬関節症性乾癬に対して保険適用となった。膿疱性乾癬（汎発型）については、本邦においてはインフリキシマブのみが保険適用がある。いずれの製剤も、作用機序からは膿疱性乾癬（汎発型）に有効性が期待できるの

で¹⁵⁷⁾、インフリキシマブ無効例やインフリキシマブ使用不可能症例に対して他の生物学的製剤が使用された症例も報告されている。しかしながら、膿疱性乾癬（汎発型）に対する治療経験は非常に少なく、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。しかし、症例数が限られ、かつ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のが現状である。

米国における膿疱性乾癬（汎発型）の治療指針では、インフリキシマブが従来の内服治療と並んでファーストラインと位置付けられている¹⁵⁷⁾。本邦では、2010年に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。2011年にはウステキヌマブが尋常性乾癬、関節症性乾癬に保険適用となっている。抗IL-17A抗体であるセクキヌマブが2015年乾癬に対して保険適用となったが、膿疱性乾癬については現在臨床試験施行中である。これらの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、定期的モニターなどの要件を満たすことが求められており、乾癬に対する使用指針と安全対策マニュアル¹⁵⁸⁾に準拠する必要がある。ウステキヌマブは、膿疱性乾癬（汎発型）に対する保険適用はないが、作用機序からは有効性が期待でき、有効であった症例が報告されている¹⁵⁹⁾。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[®]）、エファリツマブ（efalizumab：Raptiva[®]）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。アレファセプトは本邦において乾癬に対する保険適用はない¹⁵⁸⁾。

文献

- 152) Rustin MH: Long-term safety of biologics in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: review of current data, *Br J Dermatol*, 2012; 167 Suppl 3: 3-11.
- 153) Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U, et al: S3-Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (English version). Update, *J Dtsch Dermatol Ges*, 2012; 10 (Supp 2): S1-S95.(エビデンスレベル I)
- 154) Menter A, Gottlieb A, Feldman R, et al: Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics, *J Am Acad Dermatol*, 2008; 58: 826-850.(エビデンスレベル I)
- 155) Iliwite 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)
- 156) McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB, et al; PSUMMIT 1 Study Group: Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial, *Lancet*, 2013; 382: 780-789.(エビデンスレベル II)
- 157) Robinson A, Voorhees AS, Hsu S, et al: Treatment of pustular psoriasis: from the Medical Board of National Psoriasis Foundation, *J Am Acad Dermatol*, 2012; 67: 279-288.(Review, エビデンスレベル III, VI)
- 158) 大槻マミ太郎ほか：乾癬における生物学的製剤の使用指針および安全対策マニュアル（2011年版），日本皮膚科学会生物学的製剤検討委員会，2011年，日皮会誌（エビデンスレベル VI）
- 159) Dauden D, Santiago-et-Sanchez-Mateos D, Sotomayor-Lopes E, Garcia-Diez A: Ustekinumab: effective in a patient with severe recalcitrant generalized pustular psoriasis, *Br J Dermatol*, 2010; 163: 1346-1368.(エビデンスレベル V)

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，アダリムマブ，エタネルセプト）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あり、米国およびドイツにおいて治療ガイドラインが作成されている¹⁶⁰⁾¹⁶¹⁾。尋常性乾癬に対する推奨度はA（行うよう強く勧められる）である¹⁶⁰⁾¹⁶¹⁾。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、治療ガイドラインにおいても関節症性乾癬に対する推奨度はA（行うよう強く勧められる）である¹⁶¹⁾。本邦で乾癬治療に使用されているTNF阻害薬はインフリキシマブとアダリムマブであり（表9），エタネルセプトについては本邦においては両疾患に対する保険適用はない。本邦においても両疾患に対する臨床試験成績からその有効性が示されている¹⁶²⁾¹⁶³⁾。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

表 9 本邦で乾癬治療に使用される TNF α 阻害薬

薬剤名	種類	用法
インフリキシマブ (レミケード [®])	ヒト化キメラ抗 TNF α 単クローン抗体	5 mg/kg 点滴静注 (2~3 時間) (0, 2, 6 週, 以後 8 週ごと)
アダリムマブ (ヒュミラ [®])	完全ヒト型抗 TNF α 単クローン抗体	初回 80 mg 皮下注 40 mg 隔週 (80 mg へ増量可)

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¹⁶⁴。長期の安全性についての報告も散見され, 感染症のリスクの上昇などが指摘されているが, 従来の治療と比較しても全般的に安全性が高いという結論となっている¹⁶⁵。

一方, 膿疱性乾癬 (汎発型) におけるインフリキシマブについてはランダム化対照比較試験 (RCT) による検討はなく症例報告が主体であるが¹⁶⁶~¹⁶⁸, 膿疱性乾癬 (汎発型) を含むインフリキシマブの本邦臨床試験成績の報告¹⁶⁹や TNF α 阻害薬を使用した急性期の膿疱性乾癬 (汎発型) についての後ろ向き症例集積研究¹⁷⁰が報告されている。膿疱性乾癬 (汎発型) では, 心・循環系不全を合併することがあり, TNF α 阻害薬の infusion reaction への対応が重要と思われる。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, FDA からの警告にも明記された¹⁷¹。本邦では, アダリムマブが尋常性乾癬, 関節症性乾癬に保険適用があり, 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, 乾癬性紅皮症への適用がある。米国 National Psoriasis Foundation の GPP 治療ガイドラインでは, インフリキシマブは, レチノイド, シクロスポリン, メトトレキサートとともに, 膿疱性乾癬 (汎発型) に対する治療のファーストラインの一つとして挙げられている¹⁷²。また, アダリムマブやエタネルセプトは, 膿疱性乾癬 (汎発型) の治療については PUVA とともに, セカンドラインとして位置づけられている。

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, 長期使用にて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¹⁷³。しかしながら長期使用による副作用は, 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) への使用報告は未だ少ないが, 症例報告は散見される¹⁷⁴~¹⁷⁶。

2) 妊婦への使用については (CQ22 参照), 関節リウマチ患者および Crohn 病¹⁷⁶, および尋常性乾癬, 関節症性乾癬への使用例¹⁷⁸の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 阻害薬については, 2011 年までに発表された 50 件の論文についての systematic review があり, 一般人口に比して流産率, 先天奇形率, 出生率に有意な差はないとされている¹⁷⁸。Pregnancy FDA 分類ではインフリキシマブ, アダリムマブ, エタネルセプトともにカテゴリー B である。しかしながら, いまだ経験の蓄積も少なく, ドイツの尋常性乾癬治療ガイドラインでは妊娠中の TNF α 阻害薬の使用は絶対禁忌となっている¹⁶⁰。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¹⁷⁹~¹⁸²。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, 妊婦には用いられない。

3) 小児例 (16 歳未満) への使用は (CQ23 参照), これまでに 2 件の報告例があり¹⁷⁵¹⁸³, これらの症例では有効性, 安全性が示されている。しかし, 2009 年, 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¹⁷¹。報告された症例の多くで TNF α 阻害薬に免疫抑制薬が併用されているため, TNF α 阻害薬単独の影響が否かは不明である。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において, 69 例の新規乾癬発症があり, そのうち 17 例が膿疱性乾癬, 15 例が掌蹠膿疱症であったと報告されている。米国 National Psoriasis Foundation の膿疱性乾癬治療ガイドラインでは, アシトレチン, プレドニゾロン, メトトレキサート, シク

ロスボリンがファーストラインであり少数の専門家の意見としてエタネルセプトがファーストラインとなり得るとしている。アダリムマブ、インフリキシマブはUVB光線療法と並んでセカンドラインと位置付けられている¹⁷²⁾。

文献

- 160) Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U, et al: S3-Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (English version). Update, *J Dtsch Dermatol Ges*, 2012; 10 (Supp 2): S1-S95.(エビデンスレベル I, VI)
- 161) Menter A, Gottlieb A, Feldman R, et al: Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics, *J Am Acad Dermatol*, 2008; 58: 826-850.(エビデンスレベル I, VI)
- 162) Torii H, Nakagawa H: Japanese Infliximab Study investigators.; Infliximab monotherapy in Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis and psoriatic arthritis. A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial, *J Dermatol Sci*, 2010; 59: 40-49.(エビデンスレベル II)
- 163) Asahina A, Nakagawa H, Etoh T, Ohtsuki M: Adalimumab M04-688 Study Group. Adalimumab in Japanese patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: efficacy and safety results from a Phase II/III randomized controlled study, *J Dermatol*, 2010; 37: 299-310.(エビデンスレベル II)
- 164) Aikawa NE, de Carvalho JF, Artur Almeida Silva C, Bonfá E: Immunogenicity of anti-TNF- α agents in autoimmune diseases, *Clin Rev Allergy Immunol*, 2010; 38: 82-89.(エビデンスレベル : 研究データのレビューにつき評価外)
- 165) Rustin MH: Long-term safety of biologics in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: review of current data, *Br J Dermatol*, 2012; 167 Suppl 3: 3-11.
- 166) 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)
- 167) Weisenseel P, Prinz JC: Sequential use of infliximab and etanercept in generalized pustular psoriasis, *Cutis*, 2006; 78: 197-199.(エビデンスレベル V)
- 168) Trent JT, Kerdel FA: Successful treatment of Von Zumbusch pustular psoriasis with infliximab, *J Cutan Med Surg*, 2004; 8: 224-228.(エビデンスレベル V)
- 169) Torii H, Nakagawa H: Japanese Infliximab Study Investigators. Long-term study of infliximab in Japanese patients with plaque psoriasis, psoriatic arthritis, pustular psoriasis and psoriatic erythroderma, *Arch Dermatol*, 2012; 148: 1423-1425.(エビデンスレベル V)
- 170) Viguier M, Aubin F, Delaporte E, et al: Efficacy and safety of tumor necrosis factor inhibitors in acute generalized pustular psoriasis, *Arch Dermatol*, 2012; 148: 1423-1425.(エビデンスレベル V)
- 171) 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/ucm174474.htm>
- 172) Robinson A, Voorhees AS, Hsu S, et al: Treatment of pustular psoriasis: from the Medical Board of National Psoriasis Foundation, *J Am Acad Dermatol*, 2012; 67: 279-288.(エビデンスレベル I, VI)
- 173) Chandran NS, Chong WS: A dramatic response to a single dose of infliximab as rescue therapy in acute generalized pustular psoriasis of von Zumbusch associated with a neutrophilic cholangitis, *Australas J Dermatol*, 2010; 51: 29-31.(エビデンスレベル V)
- 174) Gallo E, Dauden E, Garcia-Diaz A: Refractory generalized pustular psoriasis responsive to a combination of adalimumab and acitretin, *Int J Dermatol*, 2012; doi: 10.1111/j.1365-4632.2012.05472.x (エビデンスレベル V)
- 175) Alvarez AC, Rodriguez-Navado I, Argila D, et al: Recalcitrant pustular psoriasis successfully treated with adalimumab, *Pediatr Dermatol*, 2011; 28: 195-197.(エビデンスレベル V)
- 176) Kimura U, Kinoshita A, Sekigawa I, et al: Successful treatment with adalimumab in a patient with psoriatic arthritis and generalized pustular psoriasis, *J Dermatol*, 2012; 39: 1-2.(エビデンスレベル V)
- 177) 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, *Arthritis Rheum*, 2006; 54: 2701-2702.(エビデンスレベル V)
- 178) Berthelot JM, De Bandt M, Goupille P, et al: Exposition to anti-TNF drugs during pregnancy: outcome of 15 cases and review of the literature, *Joint Bone Spine*, 2009; 76: 28-34.(エビデンスレベル V)
- 179) Marchioni RM, Lichtenstein GR: Tumor necrosis factor- α inhibitor therapy and fetal risk: a systematic literature review, *World J Gastroenterol*, 2013; 19: 2591-2602.(エビデンスレベル I)
- 180) Roux CH, Brocq O, Breuil V, et al: Pregnancy in rheumatology patients exposed to anti-tumour necrosis factor (TNF)- α therapy, *Rheumatology (Oxford)*, 2007; 46: 695-698.(エビデンスレベル V)
- 181) 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.(エビデンスレベル I, VI)
- 182) Ostensen M: Are TNF inhibitors safe in pregnancy? *Nat Rheumatol*, 2009; 5: 184-185.(エビデンスレベル VI)
- 183) Pereira TM, Vieira AP, Fernandes JC, et al: Anti-TNF- α therapy in childhood pustular psoriasis, *Dermatology*, 2006; 213: 350-352, 2006.(エビデンスレベル V)

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：ウステキヌマブ C1

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：本邦では、2011年に抗IL-12/23p40抗体（ウステキヌマブ：ustekinumab）が尋常性乾癬および関節症性乾癬にたいし保険適用となった。ウステキヌマブについては、尋常性乾癬に対するランダム化対照比較試験（RCT）の報告が複数あり¹⁸⁴⁾、他の生物学的製剤との効果・副作用についてのメタアナリシスも報告されている¹⁸⁵⁾。米国¹⁸⁶⁾および欧州のガイドライン¹⁸⁷⁾¹⁸⁸⁾にて尋常性乾癬に対する推奨度はA（行うよう強く勧められる）である。ウステキヌマブは、皮膚科領域以外の疾患への適応がないため使用経験が浅いことから、英国のガイドラインでは生物製剤の中では抗TNF α 製剤に次ぐセカンドラインの治療として位置づけられているが、米国¹⁸⁶⁾およびドイツ¹⁸⁷⁾のガイドラインでは他の生物学的製剤と同等に扱われている。関節症性乾癬に対する有効性については、最近報告されたRCTの報告があり、ウステキヌマブが関節症性乾癬の関節症状に有効であることが示されている¹⁸⁹⁾¹⁹⁰⁾。膿疱性乾癬（汎発型）に対して有効であったという報告は、ランダム化比較試験（RCT）の報告はなく、症例報告が2件あるのみである¹⁹¹⁾¹⁹²⁾。逆に、ウステキヌマブの使用によって既存の膿疱性乾癬が悪化あるいは新規発症したという報告がそれぞれ1件ずつある¹⁹³⁾¹⁹⁴⁾。膿疱性乾癬（汎発型）に対する十分なエビデンスがなく、他の治療に抵抗性である症例のみへ使用するのが適当と考えられる。

抗IL-17A抗体であるセクキヌマブについては、尋常性乾癬では保険適用となっているが、膿疱性乾癬に対する有効性は現時点では全くエビデンスがなく、他の薬剤が無効の場合に限り、リスク・ベネフィットを考慮して、慎重に使用すべきである。アレファセプトについては、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（RCT）の報告が複数あり、米国のガイドライン¹⁸⁶⁾では、尋常性乾癬に対する推奨度はA（行うよう強く勧められる）である。膿疱性乾癬（汎発型）に対しては、乾癬16例にたいする前向きコホート研究の報告があり、そのうち4例が膿疱性乾癬であったという文献のみである¹⁹⁵⁾。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。エファリズマブについては、米国のガイドライン¹⁸⁶⁾では尋常性乾癬に対する推奨度はA（行うよう強く勧められる）であり、作用機序からは膿疱性乾癬（汎発型）の症状の抑制には有効であると考えられるが、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¹⁹⁶⁾、使用中止時のリバウンドが懸念され、使用しにくい。エファリズマブは致死的感染症の合併のために米国および欧州での販売が中止になった。アレファセプトは本邦において乾癬に対する保険適用はない。

文献

- 184) Gottlieb AB, Cooper KD, McCormick TS, et al: A phase I, 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)
- 185) Reich K, Burden AD, Eaton JN, Hawkins NS: Efficacy of biologics in the treatment of moderate to severe psoriasis: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol*, 2012; 166: 179-188.(エビデンスレベル II)
- 186) Menter A, Gottlieb A, Feldman R, et al: Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol*, 2008; 58: 826-850.(エビデンスレベル I, VI)
- 187) Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U, et al: S3-Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (English version). Update. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2012; 10 (Supp 2): S1-S95.(エビデンスレベル I, VI)
- 188) Smith CH, Anstey AV, Barker JN, et al, Griffiths CE, Jackson K, McHugh NJ, McKenna KE, Reynolds NJ, Ormerod AD; (Chair of Guideline Group): British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009. *Br J Dermatol*, 2009; 161: 987-1019.(エビデンスレベル I, VI)
- 189) McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB, et al; on behalf of the PSUMMIT 1 Study Group: Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. *Lancet*, 2013; 382: 780-789.(エビデンスレベル II)
- 190) Gottlieb A, Menter A, Mendelsohn A, et al: Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Lancet*, 2009; 373: 633-640.(エビデンスレベル II)
- 191) Dauden D, Santiago-et-Sanchez-Mateos D, Sotomayor-Lopes E, Garcia-Diez A: Ustekinumab: effective in a

- patient with severe recalcitrant generalized pustular psoriasis, *Br J Dermatol*, 2010; 163: 1346-1368.(エビデンスレベル V)
- 192) Andrulonis R, Ferris LK: Treatment of severe psoriasis with ustekinumab during pregnancy, *J Drugs Dermatol*, 2012; 11: 1240.(エビデンスレベル V)
- 193) Gregoriou S, Kazakos C, Christofidou E, et al: Rigopoulos D. Pustular psoriasis development after initial ustekinumab administration in chronic plaque psoriasis, *Eur J Dermatol*, 2011; 21: 104-105. doi: 10.1684/ejd.2011.1164.(エビデンスレベル V)
- 194) Wenk KS, Claros JM, Ehrlich A: Flare of pustular psoriasis after initiating ustekinumab therapy, *J Dermatolog Treat*, 2012; 23: 212-214.(エビデンスレベル V)
- 195) 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)
- 196) 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)

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

解説：尋常性乾癬¹⁹⁷⁾，関節症性乾癬患者¹⁹⁸⁾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。最近の横断的研究では，膿疱性乾癬患者の QOL は尋常性乾癬に比べ疾病による負荷がより大きいことが示されている¹⁹⁹⁾。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や膿疱性乾癬に関節症性乾癬などさまざまな病型が混在し，病型の移行がみられる。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

- 197) Feldman SR, Gordon KB, Bala M, et al: 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: 954-960.(エビデンスレベル II)
- 198) Kavanaugh A, Antoni C, Krueger GG, et al: 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)
- 199) Sampogna F, Tabolli S, Söderfeldt B, et al: 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)

6. 顆粒球単球吸着除去療法（GMA）

概要：顆粒球単球吸着除去療法（Granulocyte and Monocyte Adsorption Apheresis：GMA）は炎症組織に集積し病変形成に関与する好中球，マクロファージおよび単球を除去し，かつそれらの細胞機能を制御する体外循環療法である。膿疱性乾癬（汎発型）に対する GMA 療法の効果と安全性についての報告はほとんどが症例報告である。多施設共同試験が実施され有効性と安全性が確認されたが²⁰⁰⁾，ランダム化対照比較試験（RCT）は行なわれていない。症例数が限られていること，重症例が多いこと，また体外循環療法という治療の性質上，二重盲検プラセボ対照試験を行うことは困難であることから，症例報告の蓄積に頼らざるを得ない。活性化した病的顆粒球と単球を選択的に吸着除去する機序を示した報告があり²⁰¹⁾，奏効機序からは有用性が期待できる。

顆粒球単球吸着除去療法（GMA）施行マニュアル（案）と GMA 治療中に注意すべき副作用，留置針刺入部からの感染防御について巻末に資料を掲載した。

文献

- 200) Ikeda S, Takahashi H, Suga Y, et al: Therapeutic Depletion of Myeloid Lineage Leucocytes in Patients with Generalized Pustular Psoriasis Indicates a Major Role for Neutrophils in the Immunopathogenesis of Psoriasis, *J Am Acad Dermatol*, 2013; 68: 609-617.(エビデンスレベル IV)
- 201) Kanekura T, Hiraishi K, Kawahara K, et al: Granulocyte and monocyte adsorption apheresis (GCAP) for refractory skin diseases caused by activated neutrophils and

psoriatic arthritis: Evidence that GCAP removes Mac-1-expressing neutrophils, *Ther Apher Dial*, 2006; 10: 247-256.(エビデンスレベル IV)

CQ18. 顆粒球単球吸着除去療法 (GMA) は膿疱性乾癬 (汎発型) に有効か?

推奨度: C1

推奨文: 膿疱性乾癬 (汎発型) に対して副作用の少ない安全な治療として GMA 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: 膿疱性乾癬 (汎発型) に対する GMA 療法の効果と安全性については症例報告や、好中球性皮膚疾患を含めた症例集積研究の報告と総説があるのみである^{202)~207)}。ランダム化対照比較試験 (RCT) は行われていないが、多施設共同試験の報告がある²⁰⁸⁾。多施設共同試験では紅斑面積、膿疱を伴う紅斑面積、浮腫の面積、「膿疱性乾癬 (汎発型) 診療ガイドライン 2010 年版」に示される重症度判定スコアはすべて有意に改善した。副作用は 3 例で報告されたがいずれも重篤なものではなく GMA の安全性が示された。症例集積研究の報告でも重篤な副作用は報告されていない^{202)~207)}。

文献

- 202) Kanekura T, Yoshii N, Yonezawa T, et al: Treatment of pustular psoriasis with granulocyte and monocyte adsorption apheresis, *J Am Acad Dermatol*, 2003; 49: 329-332.(エビデンスレベル V)
- 203) Seishima M, Mizutani Y, Shibuya Y, et al: Efficacy of granulocyte and monocyte adsorption apheresis for pustular psoriasis, *Ther Apher Dial*, 2008; 12: 12-18.(エビデンスレベル V)
- 204) Fujisawa T, Murase K, Okumura Y, et al: Generalized pustular psoriasis successfully treated with granulocyte and monocyte adsorption apheresis, *Ther Apher Dial*, 2011; 15: 374-378.(エビデンスレベル V)
- 205) Shukuya R, Hasegawa T, Niwa Y, et al: Granulocyte and monocyte adsorption apheresis for generalized pustular psoriasis, *J Dermatol*, 2011; 38: 1130-1134.(エビデンスレベル V)
- 206) Kanekura T: Granulocyte and monocyte adsorption apheresis for refractory skin diseases, *Japanese Journal of Apheresis*, 2005; 24: 179-189.(エビデンスレベル VI)
- 207) Kanekura T, Hiraishi K, Kawahara K, et al: Granulocyte and monocyte adsorption apheresis (GCAP) for refractory skin diseases caused by activated neutrophils and psoriatic arthritis: Evidence that GCAP removes Mac-1-expressing neutrophils, *Ther Apher Dial*, 2006; 10: 247-256.(エビデンスレベル IV)

208) Ikeda S, Takahashi H, Suga Y, et al: Therapeutic Depletion of Myeloid Lineage Leucocytes in Patients with Generalized Pustular Psoriasis Indicates a Major Role for Neutrophils in the Immunopathogenesis of Psoriasis, *J Am Acad Dermatol*, 2013; 68: 609-617.(エビデンスレベル IV).

CQ19. 顆粒球単球吸着除去療法 (GMA) 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 QOL の向上が期待される。

解説: GMA 療法が膿疱性乾癬 (汎発型) 患者の QOL に及ぼす効果を評価したランダム化対照比較試験 (RCT) はない。しかし多施設共同試験で *Dermatology Life Quality Index (DLQI)* を用いた評価がなされ QOL が有意に改善することが報告されている²⁰⁹⁾。

文献

209) Ikeda S, Takahashi H, Suga Y, et al: Therapeutic depletion of myeloid lineage leucocytes in patients with generalized pustular psoriasis indicates a major role for neutrophils in the immunopathogenesis of psoriasis, *J Am Acad Dermatol*, 2013; 68: 609-617.(エビデンスレベル IV)

7. 妊婦・授乳婦、小児に対する治療薬選択 (表 10)

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) 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。

CQ20. 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: D (添付書・ネオオラル® ガイドラインの記載) C1 (委員会評価)

推奨文: 本邦のガイドライン²¹⁰⁾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、全身性炎症反応によって母体と胎児の生命を脅かす本症では、全身性副腎皮質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

表 10 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）#	
種々の乾癬治療法の安全性		
局所療法		全身療法
安全な治療		
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
比較的安全な治療		
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* 顆粒球単球吸着除去療法 #
避けるべき治療法		
局所レチノイド* 活性型ビタミンD ₃ 製剤		レチノイド* メトトレキサート* PUVA*
副作用の不明な治療		
		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		
# 文献 211 に記載ないが追加		(文献 211 より引用・一部改変)

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²¹⁰。本邦のガイドライン²¹¹や薬剤添付文書でも、「禁忌」薬剤に加えられている。

一方、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、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^{212)~215)}。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%）で統計学的に有意差はなく、催奇形性を高めるという証拠はない^{216)~218)}。

膿疱性乾癬（汎発型）で全身性浮腫が顕著な症例や ARDS/capillary leak 症候群を合併するときは全身性ステロイド（プレドニン® 換算 20~40 mg/日）を第一選択としたい。しかし、皮膚病変のコントロールを目的とした全身性ステロイドの使用は避けたい。妊娠中

の膿疱性乾癬（疱疹状膿痂疹）で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プのステロイド剤（プレドニゾンなど）を選択すべきである。妊婦例に対して禁忌とされているエトレチナートやメトトレキサートを敢えて推奨する根拠はない。TNF α 阻害薬については CQ22 を参照のこと。

文献

- 210) 中川秀己, 相場節也, 朝比奈昭彦ほか: 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)
- 211) 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)
- 212) 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)
- 213) 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).
- 214) Kura MM, Surjushe AU: Generalized pustular psoriasis of pregnancy treated with oral cyclosporine, *Indian J*

Dermatol Venereol Leprol, 2006; 72: 458-459.(エビデンスレベル V)

- 215) Hazarika D: Generalized pustular psoriasis of pregnancy successfully treated with cyclosporine, *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 2009; 75: 638.(エビデンスレベル V)
- 216) Bar Oz B, 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)
- 217) Rosmarin DM, Lebwohl M, Elewski BE, et al: Cyclosporine and psoriasis: 2008 National psoriasis foundation consensus conference, *J Am Acad Dermatol*, 2010; 62: 838-853.(エビデンスレベル VI)
- 218) Gisbert JP: Safety of immunomodulators and biologics for the treatment of inflammatory bowel disease during pregnancy and breast-feeding, *Inflamm Bowel Dis*, 2010; 16: 881-895.(エビデンスレベル VI)

CQ21. 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^{219)~223)}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臨床調査個人票のデータでは、エトレチナート、全身副腎皮質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ない場合は、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エビデンスはないが、若年性慢性関節炎に長期投与（平均維持量 3.4 mg/kg/日、平均投与期間 1.8 年）した 329 症例では、12%に多毛、クレアチニン値上昇、高血圧、胃腸障害などを認めた²²⁴⁾。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

- 219) Mahé E, Bodemer C, Pruszkowski A, et al: Cyclosporine in childhood psoriasis, *Arch Dermatol*, 2001; 137: 1532-1533.(エビデンスレベル V)
- 220) Pereira TM, Vieira AP, Fernandes JC, Sousa-Basto A: Cyclosporin A treatment in severe childhood psoriasis, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2006; 20: 651-656.(エビデンスレベル V)
- 221) 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)
- 222) Kim HS, Kim GM, Kim SY: Two-stage therapy for childhood generalized pustular psoriasis: low-dose cyclosporin for induction and maintenance with acitretin/narrow-band ultraviolet B phototherapy, *Pediatr Dermatol*, 2006; 23: 306-308.(エビデンスレベル V)
- 223) Nakamura S, Hashimoto Y, Igawa S, et al: Childhood generalized pustular psoriasis treated by preprandial cyclosporin administration: serum cytokine pattern during the course of the disease, *Clin Exp Dermatol*, 2009; 34: e1023-e1024.(エビデンスレベル V)
- 224) Ruperto N, Ravelli A, Castell E, et al: Cyclosporine A in juvenile idiopathic arthritis. Results of the PRCSG/PRINTO phase IV post marketing surveillance study, *Clin Exp Rheumatol*, 2006; 24: 599-605.(エビデンスレベル IV)

CQ22. 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：C1（委員会意見）

推薦文：シクロスポリンあるいは全身性副腎皮質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。

解説：膿疱性乾癬の妊婦患者に TNF α 阻害薬が有効であった報告は 3 例あり、1 例に低体重児を認めた^{225)~227)}。関節リウマチ患者および Crohn 病²²⁸⁾、および尋常性乾癬、関節症性乾癬²²⁹⁾の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。Pregnancy FDA 分類では、インフリキシマブ、アダリムマブ、エタネルセプトはカテゴリー B（動物実験では異常が指摘されていないが、妊婦に対する controlled studies が行われていないので胎児への影響は言及できない）に分類されている。

米国の汎発性膿疱性乾癬治療のガイドラインにおいては、妊婦膿疱性乾癬の治療について、インフリキシマブは、シクロスポリン、副腎皮質ステロイド、外用薬と並んでファーストラインに位置づけられている。

インフリキシマブはPregnancy FDA分類がカテゴリーBであること、またその効果発現が速やかであることから、急性期の治療に有益性が期待されると記載されている²³⁰⁾。しかしながら、いまだ経験の蓄積も少なく、ドイツの尋常性乾癬治療ガイドラインでは妊娠中のTNF α 阻害薬の使用は絶対禁忌となっている²³¹⁾。妊娠中にTNF α 阻害薬を使用した症例についてのシステマティックレビュー²³²⁾では、2011年11月までに報告された50件の論文についてのレビューを報告している。ここではTNF α 阻害薬が妊娠中に投与された症例は472例（インフリキシマブ194例、アダリムマブ261例、セルトリマブ17例）であり、そのうち19例（4.1%）に先天奇形が報告されている。その19例（インフリキシマブ9例、アダリムマブ10例、セルトリマブ0例）の奇形においては、特定のタイプの奇形は検出されなかった。これらの生物学的製剤を使用した妊婦での自然流産、先天奇形の割合は、米国の一般人口での割合と同等であった。また、TNF阻害薬を投与された妊婦での出生率（live birth rate）についても、一般人口における割合と同等であった。

インフリキシマブはIgG1クラスの免疫グロブリン製剤であり、動物実験では催奇形性はないとされているが、ヒトでは証明されていない。IgG1は妊娠初期には胎盤を通過しないので胎児の器官形成期には胎児は薬剤に暴露されないが、妊娠中期以降は胎盤の通過が亢進し、妊娠後期に使用した場合、出生した新生児の血中から最長6カ月間はインフリキシマブが検出されることが報告されている²³³⁾。こうした新生児では、免疫機能が低下しており、出生後6カ月間は生ワクチンの使用を控えるべきであるという指摘がある。実際に、妊娠中にインフリキシマブを投与された妊婦から生まれた新生児が、生ワクチンであるBCG接種後にBCGの播種性感染をきたして死亡したとする報告がある²³⁴⁾。インフリキシマブの投与は妊娠後期には避けるべきであるとする報告も散見される。アダリムマブもIgG1クラスの免疫グロブリン製剤であり、膿疱性乾癬への適応はないが、インフリキシマブの効果が減弱した症例で使用する場合が考えられる。アダリムマブの胎盤通過性については情報が少ないが、Mahadevanらの報告²³⁴⁾によると、インフリキシマブと同様に生後6カ月までは児血中に検出されている。アダリムマブも動物実験での催奇形性はないが、ヒトでは証明されていない。出産8~10週間前には投与を中止することを推奨している報告がある²³⁵⁾。

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（10 mg/kg）（出産2週前に最後の注射）を妊娠中から受けた症例報告がある。母乳栄養の乳児血清（出生後6週）にインフリキシマブ39.5 μ 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考察している²³⁶⁾。ウステキヌマブの妊婦への投与に関する報告はまだ少数であるが、胎児異常は認めなかったとしている²³⁷⁾。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、妊婦には用いられない。妊娠中の生物学的製剤の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

- 225) Sheth N, Greenblatt DT, Acland K, et al: Generalized pustular psoriasis of pregnancy treated with infliximab, *Clin Exp Dermatol*, 2009; 34: 521-522.(エビデンスレベル V)
- 226) Puig L, Barco D, Alomar A: Treatment of psoriasis with anti-TNF drugs during pregnancy: case report and review of the literature, *Dermatology*, 2010; 220: 71-76.(エビデンスレベル V)
- 227) Dessinioti C, Stefanaki I, Stratigos AJ, et al: Pregnancy during adalimumab use for psoriasis, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2011; 25: 738-739.(エビデンスレベル V)
- 228) 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.(エビデンスレベル V)
- 229) Berthelot JM, De Bandt M, Goupille P, et al: Exposition to anti-TNF drugs during pregnancy: outcome of 15 cases and review of the literature, *Joint Bone Spine*, 2009; 76: 28-34.(エビデンスレベル V)
- 230) Robinson A, Van Voorhees AS, Hsu S, et al: Treatment of pustular psoriasis: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation, *J Am Acad Dermatol*, 2012; 67: 279-288.(エビデンスレベル VI)
- 231) Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U, et al: S3-Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (English version). Update, *J Dtsch Dermatol Ges*, 2012; 10 (Supp 2): S1-S95.(エビデンスレベル I, VI)
- 232) Marchioni RM, Lichtenstein GR: Tumor necrosis factor- α inhibitor therapy and fetal risk: a systematic literature review, *World J Gastroenterol*, 2013; 7; 19: 2591-2602.(エビデンスレベル I)
- 233) Mahadevan U, Wolf DC, Dubinsky M, et al: Placental transfer of anti-tumor necrosis factor agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease, *Clin Gastroen-*

- terol Hepatol*, 2013; 11: 286-292.(エビデンスレベル V)
- 234) Cheent K, Nolan J, Shariq S, et al: Fatal case of disseminated BCG infection in an infant born to a mother taking infliximab for Crohn's disease, *J Crohns Colitis*, 2010; 4: 603-605.(エビデンスレベル V)
- 235) Mahadevan U, Cucchiara S, Hyams JS, et al: The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organisation: pregnancy and pediatrics, *Am J Gastroenterol*, 2011; 106: 214-223.(エビデンスレベル VI)
- 236) Vasiliauskas 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.(エビデンスレベル V)
- 237) Andrulonis R, Ferris LK: Treatment of severe psoriasis with ustekinumab during pregnancy, *J Drugs Dermatol*, 2012; 11: 1240.(エビデンスレベル V)

CQ23. TNF α 阻害薬は小児膿疱性乾癬（汎発型）に有効か？

推奨度：C1

推薦文：シクロスポリン単独，あるいは全身ステロイド投与が効果を示さず，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：小児乾癬に対する TNF α 阻害薬の有効性を示す報告はあるか^{238)~241)}，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^{242)~245)}。小児乾癬，若年性慢性関節炎，Crohn 病に対して TNF α 阻害薬を投与した症例における副作用は，卵巣のう腫，胃腸炎，肺炎，気管支炎，咽頭炎，単純ヘルペス，帯状疱疹などの報告がある²³⁸⁾²⁴⁶⁾²⁴⁷⁾。小児 Crohn 病に対するアダリムマブの有効性と安全性が示された²⁴⁸⁾²⁴⁹⁾。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可能性についての警告が発せられたか²⁵⁰⁾，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。

米国の汎発性膿疱性乾癬に対する治療ガイドラインにおいては，小児膿疱性乾癬に対する治療として，エビデンスは少ないが一部の専門家はエタネルセプトをレチノイド（アシトレチン），シクロスポリン，メトトレキサートと並んでファーストラインと位置づけている。また，アダリムマブ，インフリキシマブは UVB 治療と並んでセカンドラインと位置付けられている²⁵¹⁾。小児膿疱性乾癬に対して TNF α 阻害薬を用いる

場合には，長期使用により続発性悪性腫瘍の発症を念頭に置き，急性期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。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頻度が高くなる可能性を考慮しなくてはならない。

文献

- 238) Paller AS, Siegfried EC, Langley RG, et al: Etanercept treatment for children and adolescents with plaque psoriasis, *N Engl J Med*, 2008; 358: 241-251.(エビデンスレベル II)
- 239) Sukhatme SV, Gottlieb AB: Pediatric psoriasis: updates in biologic therapies, *Dermatol Ther*, 2009; 22: 34-39.(エビデンスレベル VI)
- 240) Wright NA, Piggott CDS, Eichenfield LF: The role of biologics and other systemic agents in the treatment of pediatric psoriasis, *Semin Cutan Med Surg*, 2010; 29: 20-27.(エビデンスレベル VI)
- 241) Marji JS, Marcus R, Moennich J, et al: Use of biologic agents in pediatric psoriasis, *J Drugs Dermatol*, 2010; 9: 975-986.(エビデンスレベル VI)
- 242) 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)
- 243) Weishaupt C, Metze 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)
- 244) Trent JT, Kerdel FA: Successful treatment of Von Zumbusch pustular psoriasis with infliximab, *J Cutan Med Surg*, 2004; 224-228.(エビデンスレベル V)
- 245) Callen JP, Jackson JH: Adalimumab effectively controlled recalcitrant generalized pustular psoriasis in an adolescent, *J Dermatolog Treat*, 2005; 16: 350-352.(エビデンスレベル V)
- 246) Rosh JR, Lerer T, Markowitz J, et al: Retrospective Evaluation of the Safety and Effect of Adalimumab Therapy (RESEAT) in pediatric Crohn's disease, *Am J Gastroenterol*, 2009; 104: 3042-3049.(エビデンスレベル V)
- 247) Hyams J, Crandall W, Kugathasan S, et al: Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children, *Gastroenterology*, 2007; 132: 863-873.(エビデンスレベル V)
- 248) Alvarez AC, Rodriguez-Navado I, Argila D, et al: Recalcitrant pustular psoriasis successfully treated with adalimumab, *Pediatr Dermatol*, 2011; 28: 195-197.(エビデンスレベル V)
- 249) Hyams JS, Griffiths A, Markowitz J, et al: Safety and efficacy of adalimumab for moderate to severe Crohn's disease in children, *Gastroenterology*, 2012 May 2. PMID: 22562021.(エビデンスレベル V)
- 250) 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/Drug-Safety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucml174474.htm>

251) Robinson A, Van Voorhees AS, Hsu S, et al: Treatment of pustular psoriasis: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation, *J Am Acad Dermatol*, 2012; 67: 279-88.(エビデンスレベル VI)

CQ24. 顆粒球単球吸着除去療法 (GMA) は妊婦・授乳婦の膿疱性乾癬 (汎発型) に有効か?

推奨度 : C1

推奨文 : 妊婦・授乳婦の膿疱性乾癬に対して副作用の少ない安全な治療として GMA 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 : 妊婦・授乳婦に対する GMA 療法の効果を評価したランダム化対照比較試験 (RCT) はない。膿疱性乾癬に対する GMA 療法の市販後使用成績調査で 3 例の妊婦例が報告されており 2 例で有効で, 3 例すべてで副作用と胎児・分娩への影響はみられなかった。潰瘍性大腸炎に GMA 療法を使用し母体に対して安全で胎児への影響もなかったとの報告がある^{252)~254)}。但し, 妊婦・授乳婦に対する安全性が確立しているわけではないので, 実施前には十分なインフォームド・コンセントが必要である。

文献

- 252) Mizushima T, Tanida S, Mizushita T, et al: A complicated case of tacrolimus-induced rapid remission after cesarean section in the early third trimester for refractory severe ulcerative colitis flaring in the initial period of gestation, *Case Rep Gastroenterol*, 2011; 5: 144-151. (エビデンスレベル V)
- 253) 島筒理香子, 坂下知久, 谷川美穂ほか: 妊娠中に再燃し, 顆粒球除去療法で緩解した潰瘍性大腸炎合併妊娠の一例—当科における炎症性腸疾患合併妊娠の検討—, *現代産婦人科*, 2008; 56: 21-25.(エビデンスレベル V)
- 254) 塚田有紀子, 中村 眞, 中尾正嗣ほか: 顆粒球除去療法 (granulocytapheresis : GCAP) の併用によって妊娠継続が可能になった潰瘍性大腸炎の 1 例, *透析会誌*, 2007; 40: 871-875.(エビデンスレベル V)

CQ25. 顆粒球単球吸着除去療法 (GMA) は小児の膿疱性乾癬 (汎発型) に有効か?

推奨度 : C1

推奨文 : 小児の膿疱性乾癬に対して副作用の少ない安全な治療として GMA 療法を行なうことを考慮しても良いが, 十分な根拠がない。

解説 : 小児に対する GMA 療法の効果を評価したランダム化対照比較試験 (RCT) はない。潰瘍性大腸炎, Crohn 病など小児の炎症性腸疾患に対して GMA 療法が有効で, かつ安全に使用できたとする症例報告と²⁵⁵⁾, 安全性を確認した前向き及び後ろ向き研究の報告がある²⁵⁶⁾²⁵⁷⁾。また潰瘍性大腸炎に対する市販後使用成績調査では 15 歳以下の症例が 10 例報告されており有効性と安全性が示されている。循環動態に基づく検討から体重が 25 kg 以上あれば安全に使用できるとされる。但し, 小児に対する安全性が確立しているわけではないので, 実施前には十分なインフォームド・コンセントが必要である。

文献

- 255) Tomomasa T, Kobayashi A, Kaneko H, et al: Granulocyte adsorptive apheresis for pediatric patients with ulcerative colitis, *Digest Dis Sci*, 2003; 48: 750-754.(エビデンスレベル V)
- 256) Martín de Carpi J, Vilar P, et al: Safety and efficacy of granulocyte and monocyte adsorption apheresis in pediatric inflammatory bowel disease: a protective pilot study, *J Pediatr Gastr Nutr*, 2008; 46: 386-391.(エビデンスレベル IV)
- 257) Ruuska T, Wewer V, Lindgren F, et al: Granulocyte-monocyte adsorptive apheresis in pediatric inflammatory bowel disease: Results, practical issues, safety, and future perspectives, *Inflamm Bowel Dis*, 2009; 15: 1049-1054.(エビデンスレベル IV)

8. 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。

CQ26. 膿疱性乾癬に伴う関節症状に抗リウマチ療法は有効か？

推奨度：A～C1（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。

乾癬皮疹は治療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、コホート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²⁵⁸⁾。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、腎不全や、心不全、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²⁵⁸⁾。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²⁵⁹⁾と、最近の関節炎治療のレビュー^{260)～262)}を主なデータベースにして以下に解説を加える。

文献

258) Gladman DD, Antoni C, Mease P, et al: Psoriatic arthritis:

epidemiology, clinical features, course, and outcome, *Ann Rheum Dis*, 2007; 64 (Supple 2): S14-S17.(エビデンスレベル VI)

259) 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)

260) Gladman DD: Psoriatic arthritis, *Dermatol Ther*, 2004; 17: 350-363.(エビデンスレベル VI)

261) Gottlieb A, Korman NJ, Gordon KB, et al: Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis, *J Am Acad Dermatol*, 2008; 58: 851-864.(エビデンスレベル VI)

262) Gossec L, Smolen JS, Gaujoux-Viala C, et al: European league against rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies, *Ann Rheum Dis*, 2012; 71: 4-12.(エビデンスレベル VI)

1) メトトレキサート（リウマトレックス®）

推奨度：B～C1

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。

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7.5～22.5 mg/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²⁶³⁾²⁶⁴⁾。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²⁶⁵⁾、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²⁶⁶⁾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（メトトレキサート胎芽病）のために妊娠は禁忌であり、治療中止3カ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、1～3カ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比べると、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²⁶⁶⁾。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²⁶⁶⁾、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²⁶⁷⁾、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12カ月間に9回中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，総用量が3.5gから4g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²⁶⁸⁾。

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日～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²⁶⁹⁾。

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) 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，最近，関節症性乾癬においても併用療法の有効性が報告された²⁷⁰⁾。

文献

- 263) Willkens RF, Williams HJ, Ward JR, et al: Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of low-dose pulse methotrexate in psoriatic arthritis, *Arthritis Rheum*, 1984; 27: 376-381.(エビデンスレベル II)
- 264) Espinoza LR, Zakraoui L, Espinoza CG, et al: Psoriatic arthritis: clinical response and side effects to methotrexate therapy, *J Rheumatol*, 1992; 19: 872-877.(エビデンスレベル III)
- 265) Menter A, Griffiths EM: Current and future management of psoriasis, *Lancet*, 2007; 370: 272-284.(エビデンスレベル VI)
- 266) Roenigk HH Jr, Auerbach R, Maibach G, et al: Methotrexate in psoriasis: consensus conference, *J Am Acad Dermatol*, 1998; 38: 478-485.(エビデンスレベル VI)
- 267) 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)
- 268) 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)
- 269) 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)
- 270) Baranaukaite A, Raffayová H, Kungurov NV, et al: Infliximab plus methotrexate is superior to methotrexate alone in the treatment of psoriatic arthritis in methotrexate-naive patients: the RESPOND study, *Ann Rheum Dis*, 2012; 71: 541-548.(エビデンスレベル III)

2) TNF α 阻害薬

- 2)-1. インフリキシマブ (infliximab) (レミケード[®])
 2)-2. アダリムマブ (adalimumab) (ヒュミラ[®])
 2)-3. エタネルセプト (etanercept) (エンブレル[®])
 (本邦においてエタネルセプトは乾癬に保険適用なし)

推奨度：B

推薦文：エタネルセプト (etanercept)，インフリキシマブ (infliximab)，アダリムマブ (adalimumab) 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 (ヒュミラ[®]) である。臨床適用にあたっては，リスク・ベネフィット，医療費と得られる効果，および長期的治療方針を考慮しなくてはならない。

解説：関節症性乾癬のシステマティックレビューの結果²⁷¹⁾²⁷²⁾，インフリキシマブ，アダリムマブ，エタネルセプトの有効性を示す良質な二重盲検，プラセボとの無作為対照試験 (CRT) がある^{273)～278)}。インフリキシマブに関しては104例のIMPACT試験，さらには200例のIMPACT2試験が代表的試験であり，後者では14週のACR20反応率が，プラセボ群の11%に対してインフリキシマブ5mg/kg群では58%と優れていた²⁷⁵⁾。アダリムマブは2005年のADEPT試験の結果，24週のACR20/50/70反応率はプラセボが15%/6%/1%であったのに対して，アダリムマブ投与群では，57%/39%/23%であり，関節X線所見においても関節破壊阻止効果を示した²⁷⁸⁾。エタネルセプトは最近のPRESTA試験で，関節炎は50mgの週1回と週2回投与で同様の効果を示したが，皮疹には高容量のほうが優れた効果を示した²⁷⁸⁾。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²⁷⁹⁾。両薬剤とも約40%が身体障害度評価に使用されるhealth assessment questionnaire (HAQ) scoreがゼロであり，QOL改善が認められた。エタネルセプトは，本邦では乾癬に対する保険適用はない。

膿疱性乾癬に伴う関節症への適応は、臨床効果（短期、長期効果）、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の多面的評価が必要である。

文献

- 271) Woolacott N, Bravo Vergel Y, Hawkins N, 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)
- 272) 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)
- 273) Mease PJ, Goffe BS, Metz J, VanderStoep A, et al: 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)
- 274) Antoni C, Kavanaugh A, Kirkham B, et al: The infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial (IMPACT), *Arthritis Rheum*, 2002; 46: 5381.(エビデンスレベル III)
- 275) Antoni CE, Kavanaugh A, Kirkham B, et al: Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: results from the infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT), *Arthritis Rheum*, 2005; 52: 1227-1236.(エビデンスレベル III)
- 276) Antoni C, Krueger GG, de Valm K, 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)
- 277) Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, 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)
- 278) Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, 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)
- 279) Sterry W, Ortonne JP, Kirkham B, et al: Comparison of two etanercept regimens for treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: PRESTA randomised double blind multicentre trial, *Br Med J*, 2010; 340: c147.(エビデンスレベル II)

3) TNF α の阻害薬以外の生物学的製剤（ウステキヌマブ）

推奨度：C1

推薦文：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：本邦では、2011年に抗IL-12/23p40抗体（ウステキヌマブ：ustekinumab）が尋常性乾癬および関節症性乾癬に対し保険適用となった。ウステキヌマブは、皮膚科領域以外の疾患への適応がないため使用経験が浅いことから、英国²⁸⁰⁾のガイドラインでは生物学的製剤の中では抗TNF α 製剤に次ぐセカンドラインの治療として位置づけられているが、米国²⁸¹⁾およびドイツ²⁸²⁾のガイドラインでは他の生物学的製剤と同等に扱われている。関節症性乾癬に対する有効性については、最近報告されたRCTの報告があり、ウステキヌマブが関節症性乾癬の関節症状に有効であることが示されている²⁸³⁾²⁸⁴⁾。

文献

- 280) Smith CH, Anstey AV, Barker JN, et al: British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009, *Br J Dermatol*, 2009; 161: 987-1019.(エビデンスレベル I, VI)
- 281) Menter A, Gottlieb A, Feldman R, et al: Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section I. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics, *J Am Acad Dermatol*, 2008; 58: 826-850.(エビデンスレベル I, VI)
- 282) Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U, et al: S3-Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (English version). Update, *J Dtsch Dermatol Ges*, 2012; 10 (Supp 2): S1-S95.(エビデンスレベル I, VI)
- 283) McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB, et al: Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial, *Lancet*, 2013; 382: 780-789.(エビデンスレベル II)
- 284) Gottlieb A, Menter A, Mendelsohn A, et al: Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial, *Lancet*, 2009; 373: 633-640.(エビデンスレベル II)

4) サラゾスルファピリジン（サラゾピリン[®]）

推奨度：C1

推薦文：スルファサラジン 2~3 g/日にて、末梢の関節炎に軽度の効果が示される。

解説：乾癬性関節炎を含みリウマトイド因子陰性脊椎炎に対してス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^{285)~288)}。

文献

- 285) Clegg DO, Reda DJ, Abdellati M: Comparison of sulfasalazine and placebo for the treatment of axial and peripheral articular manifestations of the seronegative spondylarthropathies: a Department of Veterans Affairs cooperative study, *Arthritis Rheum*, 1996; 39: 2013-2020. (エビデンスレベル IV)
- 286) Dougados M, van der Linden S, Leirisalo-Repo M, 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)
- 287) Combe B, Goupille P, Kuntz JL, et al: 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)
- 288) Nash P, Clegg DO: Psoriatic arthritis therapy. NSAIDs and traditional DMARDs, *Ann Rheum Dis*, 2005; 64 (suppl 2): ii74-ii77. (エビデンスレベル VI)

5) アザチオプリン（イムラン®）

推奨度：C2

推奨文：軽度の効果が期待できる

解説：1972年のLevyらのランダム化対照比較試験（RCT）があり²⁸⁹⁾、有効性が示され、前述のJonesらのレビュー²⁹⁰⁾でもその論文にて効果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記載されている²⁹¹⁾。

文献

- 289) Levy J, Paulus HE, Barnett EV, et al: A double-blind controlled evaluation of azathioprine treatment in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis, *Arthritis Rheum*, 1972; 15: 116-117. (エビデンスレベル II)
- 290) 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)
- 291) Lee JC, Gladman DD, Schentag CT, Cook RJ: The long-term use of azathioprine in patients with psoriatic arthritis, *J Clin Rheumatol*, 2001; 7: 160-165. (エビデンスレベル IV)

6) 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²⁹²⁾。オープン臨床試験でも効果が認められている²⁹³⁾。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

- 292) Hopkins R, Bird HA, Jones H, 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)
- 293) Klinkhoff AV, Gertner E, Chalmers A, et al: Pilot study of etretinate in psoriatic arthritis, *J Rheumatol*, 1989; 16: 789-791. (エビデンスレベル V)

7) 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：シクロスポリン単独投与が関節炎に有効であった報告がある^{294)～298)}。シクロスポリン3～5 mg/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^{298)～300)}。シクロスポリン（3 mg/kg/日）とスルファサラジン（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³⁰¹⁾。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。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³⁰²⁾。同年、本邦においてもガイドラインが発表されたが³⁰³⁾、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

- 294) Gupta AK, Matteson EL, Ellis CN, et al: Cyclosporine A in the treatment of psoriatic arthritis, *Arch Dermatol*, 1989; 125: 507-510.(エビデンスレベル V)
- 295) Steinsson K, Jonsdottir I, Valdimarsson H: Cyclosporin A in the treatment of psoriatic arthritis: an open study, *Ann Rheum Dis*, 1990; 49: 603-606.(エビデンスレベル IV)
- 296) Salvarani C, Macchioni P, Boiardi L, et al: Low dose cyclosporine A in psoriatic arthritis: relation between soluble interleukin 2 receptors and response to therapy, *J Rheumatol*, 1992; 19: 74-79.(エビデンスレベル V)
- 297) Mahrle G, Schulze HJ, Brautigam M, et al: Anti-inflammatory efficacy of low-dose cyclosporine A in psoriatic arthritis. A prospective multicentre study, *Br J Dermatol*, 1996; 135: 752-757.(エビデンスレベル V)
- 298) Amor KT, Ryan C, MBBCh, et al: The use of cyclosporine in dermatology: Part I, *J Am Acad Dermatol*, 2010; 63: 925-946.(エビデンスレベル VI)
- 299) Fraser AD, van Kuijk AW, Westhovens R, et al: A randomized, double blind, placebo controlled, multicentre trial of combination therapy with methotrexate plus ciclosporin in patients with active psoriatic arthritis, *Ann Rheum Dis*, 2005; 64: 859-864.(エビデンスレベル II)
- 300) Spadaro A, Riccieri V, Sili-Scavalli A, et al: 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)
- 301) Salvarani C, Macchioni P, Olivieri I, 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)
- 302) 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.(エビデンスレベル VI)
- 303) 中川秀己ほか, ネオオーラ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)

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 (alefacept) 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膚の改善が期待できる。アレファセプトは本邦において乾癬に対する保険適用はない。

解説 : アレファセプト (alefacept) 使用により, 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³⁰⁴⁾³⁰⁵⁾。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³⁰⁶⁾。

文献

- 304) Kraan MC, van Kuijk AW, Dinant HI, 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 Rheum*, 2002; 46: 2776-2784.(エビデンスレベル V)
- 305) Weger W: Current status and new developments in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis with biological agents. review, *Br J Pharmacol*, 2010; 160: 810-820.(エビデンスレベル VI)
- 306) 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)

9) その他の治療薬

9)-1. 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³⁰⁷⁾³⁰⁸⁾。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

- 307) Nash P, Clegg DO: Psoriatic arthritis therapy: NSAIDs and traditional DMARDs, *Ann Rheum Dis*, 2005; 64 (Supple II): S74-S77.(エビデンスレベル VI)
- 308) Gottlieb A, Korman NJ, Gorden KB, et al: Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis, *J Am Acad Dermatol*, 2008; 58: 851-864.(エビデンスレベル VI)

9)-2. 非ステロイド性抗炎症薬 NSAID

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³⁰⁹⁾。

文献

- 309) Sarzi-Puttini P, Santandrea S, Boccassini L, et al: The role of NSAIDs in psoriatic arthritis: evidence from a controlled study with nimesulide, *Clin Exp Rheumatol*, 2001; 19: S17-S20.(エビデンスレベル IV)

CQ27. 膿疱性乾癬に伴う関節症状に顆粒球単球吸着除去療法 (GMA) は有効か?

推奨度: C1

推奨文: 乾癬性関節炎に対して副作用の少ない安全な治療として GMA 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: 乾癬性関節炎に対する GMA 療法の効果を評価したランダム化対照比較試験 (RCT) はない。GMA 療法の効果と安全性については症例報告や³¹⁰⁾、好中球性皮膚疾患を含めた症例集積研究の報告があるのみである^{311)~313)}。症例集積研究では関節症性乾癬 21 例に GMA 療法を試み 17 例に効果がみられ、重篤な副作用はなかったと報告されている³¹²⁾。

文献

- 310) Kanekura T, Kawabata H, Maruyama I, Kanzaki T: Treatment of psoriatic arthritis with granulocyte and monocyte adsorption apheresis, *J Am Acad Dermatol*, 2004; 50: 242-246.(エビデンスレベル V)
- 311) Kanekura T, Hiraishi K, Kawahara K, et al: Granulocyte and monocyte adsorption apheresis (GCAP) for refractory skin diseases caused by activated neutrophils and psoriatic arthritis: Evidence that GCAP removes Mac-1-expressing neutrophils, *Ther Apher Dial*, 2006; 10: 247-256.(エビデンスレベル IV)
- 312) 金蔵拓郎: 皮膚疾患に対する顆粒球吸着除去療法, 日本アフェリシス学会雑誌, 2013; 32: 124-129.(エビデンスレベル V)
- 313) Sakanoue M, Takeda K, Kawai K, Kanekura T: Granulocyte and monocyte adsorption apheresis (GCAP) for refractory skin diseases due to activated neutrophils, psoriasis, and associated arthropathy. *Ther Apher Dial*, 2013; 17: 477-483.(エビデンスレベル V)

CQ28. 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) が実施された。SF-36v2 で評価される 8 種類の下位尺度の NBS 得点から ① QOL 低下なし ② QOL 高度低下 ③ QOL 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① QOL 低下なし 15 例 (15.3%) ② QOL 高度低下 25 例 (25.5%) ③ QOL 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³¹⁴⁾。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³¹⁵⁾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死亡年齢が 3.5 年、女性で 4.4 年低いことが報告され³¹⁶⁾、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³¹⁷⁾。

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

- 314) 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)
- 315) Sampogna F, Tabolli S, Söderfeldt B, et al: 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)
- 316) Gelfand JM, 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)

- 317) Huerta C, Rivero E, Rodriguez 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等克服研究事業「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。

<巻末資料 1> 顆粒球単球吸着除去療法（GMA）施行 マニュアル（案）

1. 操作方法

1) 準備する物品

①主な物品

- ・顆粒球単球吸着除去療法（GMA）カラム（アダカラム®）
- ・血液ポンプ（アダモニター®, 既存の血液ポンプでも代用可）
- ・血液回路（アダサーキット®, 既存の回路を組み合わせて代用可）
- ・生理食塩液
 - ・カラム洗浄用 1500 mL
 - ・プライミング（抗凝固剤*添加）用 500 mL
 - ・返血用 100~300 mL
- ・抗凝固剤持続注入用ポンプ
- ・留置針** 2本

②周辺物品

- ・駆血帯
- ・清拭用アルコール綿
- ・止血パッド
- ・消毒用イソジン
- ・鉗子 必要量
- ・血圧計, 体温計
- ・延長チューブ 2本
- ・三方活栓 2個
- ・10 mL 注射シリンジ 2本

**顆粒球単球吸着除去療法（GMA）治療に用いられる留置針

- ・18G クランピングチューブ付メディカットカニューラ
- ・18G メディカットカニューラ イージークランプ
- ・18G メディカットカニューラ
- ・18G ハッピーキャス クランプタイプ 等

2) 治療の流れ

①洗浄およびプライミング（約 30 分）

- ・血液回路の組み立て
- ・洗浄, プライミング, 気泡抜き
- ・抗凝固剤持続注入用ポンプの設置, 準備
- ・リークテスト

②治療（約 60 分）

- ・一般状態の観察（血圧, 脈拍, 体温）
- ・血管確保（脱血側, 返血側）, 血液回路との接続
- ・抗凝固剤の注入. 表に示す循環開始時使用量をワンショットで注入する.
- ・抗凝固剤ワンショット注入後, 毎分 30 mL 程度の流速でポンプを回転させ, 約 60 分間循環させる（処理血液量 1,800 mL）.
- ・循環治療中抗凝固剤添加生理食塩液を継続して注入する.

③返血（約 15 分）

- ・循環が終了したら返血用生理食塩液を流して血液回路およびカラム内の血液を返血する.
- ・抜針, 止血.
- ・一般状態の観察（血圧, 脈拍, 体温）

2. 顆粒球単球吸着除去療法（GMA）治療中に注意すべき副作用

1) 炎症性腸疾患 80 例を対象とした治験で報告された

表 顆粒球単球吸着除去療法（GMA）治療で使用する抗凝固剤の推奨使用量

抗凝固剤	プライミング 使用量	循環開始時 使用量	循環治療中 継続使用量
ヘパリンナトリウム	2,000 単位	1,000~3,000 単位	500~1,500 単位
ヘパリンカルシウム	2,000 単位	1,000~3,000 単位	500~1,500 単位
低分子ヘパリン	1,000 単位	出血傾向 有 15~20 単位/kg 無 10~15 単位/kg	出血傾向 有 7.5~10 単位/kg 無 7.5 単位/kg
メシル酸 ナファモスタット	20 mg	—	20~50 mg/時

副作用

頭痛（4 例）

発熱，立ちくらみ，めまい，吐気，顔面発赤，（留置針刺入部の）疼痛，下肢皮疹，飛蚊症様眼症状，動悸，鼻閉，気分不良（各 1 例）

2) 膿疱性乾癬 15 例を対象とした多施設共同試験で報告された副作用

頭痛とめまい，合併症（水疱性類天疱瘡）の悪化，肺陰影*（各 1 例）

（*顆粒球単球吸着除去療法（GMA）開始 2 カ月前にインフリキシマブの投与歴，1 カ月前から試験終了までメトトレキサートの併用あり）

以上の報告例は何れも重篤なものではなかった。

3. 留置針刺入部からの感染防御

刺入部は可能な限り健常皮膚を選ぶ。

健常皮膚に刺入する場合はアルコール綿による清拭で充分である。刺入部の近くに膿疱やびらんがある場合は，イソジンで消毒する。