

解説：プレドニゾン 30 mg/day の内服で皮疹の改善をみなかった 11 症例中、10 症例でインターフェロン γ 療法を併用することで皮疹が改善した (Nakama 2007)。

文献

Nakama T, Ishii N, Ono F, Hamada T, Yasumoto S, Hashimoto T: The efficacy of interferon-gamma in patients with refractory bullous pemphigoid. J Dermatol, in press (レベル V)

Clinical Question 18

強力なステロイド (clobetasol propionate) 外用は有用か。

推奨度 B

推奨文：Clobetasol propionate 外用は prednisone 内服より症状コントロールに有用であり、副作用の発現も少ない。

解説：重症例では prednisone 1.0mg/kg より clobetasol propionate 外用が症状コントロールに有意差をもって有効であった (OR 0.63, 95%CI 1.19-77.59)。外用群では副作用発現が少なく、生存率も良好であった。中等症例ではステロイド内服治療群 (prednisolone 0.5mg/kg) と外用群に有意差を認めなかった (Joly et al, 2002)。メチルプレドニゾン、DDS 内服と clobetasol propionate 外用を用いた 62 例で、皮疹は軽快し、約半数で 1 年後にステロイドを離脱した (Schmidt 2005)。170 例の clobetasol propionate 外用症例と 171 例のプレドニゾン内服で、水疱性類天疱瘡の程度で死亡率に差はなく、年齢と Karnofsky score (全身状態の指標) で差を認めた (Joly 2005)。メトトレキサートと短期間の clobetasol propionate 外用で著明な改善をみた (Dereure 2002)。ステロイド外用を行った 6 例で皮疹が軽快した (Muramatsu 1996)。clobetasol propionate 外用を行った 10 例で皮疹の消失をみた (Westerhof 1989)。全身型水疱性類天疱瘡で、clobetasol propionate 外用とテトラサイクリン/ニコチン酸アミド併用療法を行った 16 例中、13 例が完全寛解した (Hornschuh 1997)。Clobetasol propionate 外用を行った 18 例全例で皮疹がコントロールでき、その後、メトトレキサート (7.5-10mg/week) を投与することで 17 例が寛解を維持できた (Dereure 2002)。

文献

Joly P, Roujeau J-C, Benichou J, Picard C, Dreno B, Delaporte E, Vaillant L, D'Incan M, Plantin P, Bedane C, Young P, Bernard P. A comparison of oral and topical corticosteroids in patients with bullous pemphigoid. New England Journal of Medicine 2002;346:321-7 (レベル II)

Schmidt E, Kraensel R, Goebeler M, Sinkgraven R, Brocker EB, Rzany B, Zillikens D. Treatment of bullous pemphigoid with dapsone, methylprednisolone, and topical clobetasol propionate: a retrospective study of 62 cases. Cutis. 2005;76:205-9 (レベル V)

- Joly P, Benichou J, Lok C, Hellot MF, Saiag P, Tancrede-Bohin E, Sassolas B, Labeille B, Doutre MS, Gorin I, Pauwels C, Chosidow O, Caux F, Esteve E, Dutronc Y, Sigal M, Prost C, Maillard H, Guillaume JC, Roujeau JC. Prediction of survival for patients with bullous pemphigoid: a prospective study. Arch Dermatol. 2005;141:691-8 (レベル II)
- Muramatsu T, Iida T, Shirai T. Pemphigoid and pemphigus foliaceus successfully treated with topical corticosteroids. J Dermatol. 1996;23:683-8(レベル V)
- Westerhof W. Treatment of bullous pemphigoid with topical clobetasol propionate. J Am Acad Dermatol. 1989;20:458-61(レベル V)
- Hornschuh B, Hamm H, Wever S, Hashimoto T, Schoder U, Brocker E-B, Zillikens D : Treatment of 16 patients with bullous pemphigoid with oral tetracycline and niacinamide and topical clobetasol. J Am Acad Dermatol 1997 ;36 :101-3 (レベル V)
- Dereure O, Bessis D, Guillot B, Guilhou JJ. Treatment of bullous pemphigoid by low-dose methotrexate associated with short-term potent topical steroids: an open prospective study of 18 cases. Arch Dermatol. 2002;138:1255-6 (レベル V)

膿疱性乾癬（汎発型）診療ガイドライン 2008 年度版【草稿*】

岩月啓氏¹、照井 正²、小澤 明³、小宮根真弓⁴、梅澤慶紀³、中西 元⁴、原 弘之²、
馬淵智生³、青山裕美⁶、北島康雄⁶

1. 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 皮膚・粘膜・結合織学
2. 日本大学医学部皮膚科
3. 東海大学医学部専門診療学系
4. 自治医科大学皮膚科
5. 滋賀医科大学皮膚科
6. 岐阜大学大学院医学研究科 皮膚病態学

* 本原稿は、2008年3月段階での草稿であり、委員、外部委員および稀少難治性皮膚疾患調査研究班のレビューを受けた後に、完成版として公開する予定である。

目 次

第Ⅰ章 ガイドライン策定にあたって

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

第Ⅱ章 膿疱性乾癬（汎発型）の診断基準と重症度判定基準

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

第Ⅲ章 膿疱性乾癬（汎発型）の治療ガイドラインと治療指針の要約

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

第Ⅳ章 臨床設問 (Clinical Question : CQ) の要約

第Ⅴ章 各治療法の推奨度と解説文

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

巻末資料

膿疱性乾癬の診断、重症度判定の手引き

第 I 章 ガイドライン策定にあたって

1. 背景と目的

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

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

厚生労働省難治性疾患克服研究事業「稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究」（北島康雄主任研究者、平成 14-16 年、17-19 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、個人調査票を全国レベルで解析することが可能になった。研究班の症例と個人調査表をデータベースにして、診断基準項目の鋭敏度や特異度の検定を進め、実態に即した重症度判定基準を提唱した（後述）。それらの基準をもとに、EBM に基づく治療ガイドライン策定を進めてきた。膿疱性乾癬（汎発型）は稀少疾患であり、治療についての高いエビデンスを有する論文の収集が困難であったが、現時点での重要な論文を可能な限り渉猟し、委員会で検討を加えた。

2. ガイドラインの位置づけ

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

3. ガイドラインの特徴

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

膿疱性乾癬（汎発型）は稀少疾患であり、エビデンスレベルが高い臨床研究データを渉猟することが難しい。十分なエビデンスが得られない治療法の羅列では診療にあたる医師にかえって混乱を招くことが危惧されたので、委員会として推奨する治療法についての記述を盛り込んだ。薬剤の安全使用には最大限に配慮しつつも、生命を脅かす病態に対応するために、安全性が確立されていない薬剤を組み入れざるを得ない箇所があり（妊婦、授乳婦、小児に対する投薬など、CQ18,19 参照）、委員会の見解として記載した。その適用にあたっては、インフォームド・コンセントが必要であることを申し添えたい。

4. 資金提供者、利益相反

本ガイドライン策定に要した費用は、厚生労働省難治性疾患克服研究事業「稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究」の研究費を用いた。なお、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、本ガイドライン策定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.

検索期間と文献：2007 年 12 月までに検索可能であった文献

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

6. エビデンスレベルと推奨度決定基準

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

エビデンスのレベルと推奨度の決定基準

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

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

+ 基礎実験によるデータ及びそれから導かれる理論はこのレベルとする。

* 根拠とは臨床試験や疫学研究による知見を指す。

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

7. 公開前のレビューと公開方法

本ガイドラインの一般公開を前に、稀少難治性皮膚疾患調査研究班の班員のレビューを経て、必要に応じて変更を加えた。

本ガイドラインは、日本皮膚科学会ホームページ上に掲載し、一次医療機関および一般向けの簡易版を難病センターホームページ上に公開予定である。

8. ガイドラインの評価と更新計画

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

続々と新薬の開発される現状にあつては、本ガイドラインの更新は適宜、部分的更新を

行なわざるを得ないが、治療効果のアウトカムを評価しながら、3～5年を目途に改訂を予定している。部分的更新については適宜、日本皮膚科学会ホームページ上に掲載予定である。

文献

- 1) Griffiths CEM, Clark CM, Chalmers RJG, Li Wan Po A, Williams HC. A systematic review of treatments for severe psoriasis. Health Technology Assessment 2000; Vol 4: No.40
- 2) Nast A, Kopp I, Banditt KB et al. German evidence-based guidelines for the treatment of psoriasis vulgaris (short version). Arch Dermatol Res 2007; 299: 111-138.
- 3) Smith CH, Anstey AV, Barker JN et al. British Association of Dermatology guidelines for use of biological interventions in psoriasis 2005. Br J Dermatol 2005; 153: 486-497.
- 4) Umezawa Y, Ozawa A, Kawashima T et al. Therapeutic guidelines for the treatment of generalized pustular psoriasis (GPP) based on a proposed classification of disease severity. Arch Dermatol Res 2003; 295: Suppl 1: S43-54.

第Ⅱ章 膿疱性乾癬（汎発型）の診断基準と重症度判定基準

1. 膿疱性乾癬（汎発型）の定義と診断に必要な主要項目（2006年）

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

1 主要項目

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

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

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

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

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

稀少難治性皮膚疾患調査研究班で収集した40症例の膿疱性乾癬（汎発型）解析では、主要項目1)の鋭敏度72.5%；特異度*0%、項目2)は鋭敏度95%；特異度50%、項目3)は鋭敏度97.5%；特異度16%、項目1)+2)+3)の鋭敏度72.5%；特異度50%であった。鑑別診

断の急性汎発性発疹性膿疱症を除外するためには、項目 4)の「繰り返す」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）の診断の参考項目

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)疱疹状膿疱疹：妊娠、ホルモンなどの異常に伴う汎発性膿疱性乾癬。
 - (3)稽留性肢端皮膚炎の汎発化：厳密な意味での本症は稀であり、診断は慎重に行う。
 - (4)小児汎発性膿疱性乾癬：circinate annular form は除外する。
- 3)一過性に膿疱化した症例は原則として本症に包含されないが、治療が継続されているために再発が抑えられている場合にはこの限りではない。

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

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

*第 3 回全国調査結果での鋭敏度は、白血球増多；65%、赤沈亢進；67%、CRP 高値；81%、低カルシウム値；12%など。ASO や免疫グロブリン値は未記入が多くデータをとれず。

3. 膿疱性乾癬（汎発型）の除外項目

3 除外診断

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

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

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

文献

- 1) Ryan TJ, Baker H : The prognosis of generalized pustular psoriasis. Br J Dermatol 1971; 85: 407-411.
- 2) 難治性皮膚疾患に関する調査研究（難治性疾患克服研究事業）：平成 18 年度 総括・分担研究報告書（平成 19 年 3 月発行：北島康雄主任研究者）pp192-198
- 3) Roth PE, Grosshans E, Bergoend H : Psoriasis: evolution et complications mortelles. Ann Dermatol Venereol 1991, 118: 97-105

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

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

2003 年：55 人（男 26 人、女 29 人）（年齢 17-80 歳）*

2004 年：83 人（男 50 人、女 33 人）（年齢 0-92 歳）

2005 年：84 人（男 47 人、女 37 人）（年齢 1-90 歳）

* 新様式初年度につき登録不完全

膿疱性乾癬（汎発型）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）（日本乾癬学会登録データ 2003-2006年）。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 [1, 2]。

文献

- 1) Kawakami Y, Oyama N, Kishimoto K et al. A case of generalized pustular psoriasis associated with Turner syndrome. J Dermatol 2004; 31: 16-20.
- 2) Oiso N, Ota T, Kawara S, Kawada A. Pustular psoriasis and vitiligo in a patient with Turner syndrome. J Dermatol 2007; 34: 727-729.

4. 膿疱性乾癬の重症度判定と患者分布

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

A. 皮膚症状の評価 (0-9)

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

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

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

B. 全身症状・検査所見の評価 (0-8)

スコア	2	1	0
発熱 (°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

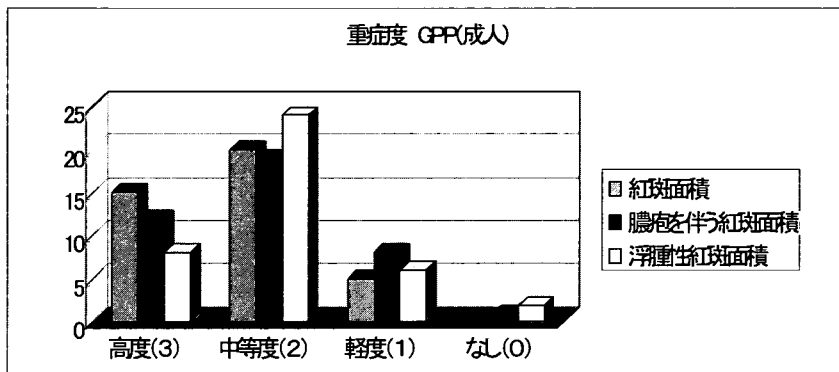
解説： 皮膚症状（紅斑、膿疱、浮腫）および全身性炎症に伴う検査所見（発熱、白血球数、血清 CRP 値、血清アルブミン値）の評価をスコア化し、その点数を合計することにより軽症、中等症と重症に分類する。新重症度判定基準では、「浮腫」を皮膚症状の項目にとりあげた。その理由は、死亡例の解析により心・血管系障害などの循環不全が死因として多く、また acute respiratory distress syndrome(ARDS)や capillary leak 症候群を起こす症例でも浮腫が重要な症候であるという理由に基づく（CQ1,2 と巻末資料*を参照）。

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

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

*巻末資料： 診断、鑑別診断、重症度判定の手引きを巻末資料に掲載（完全版のみ）

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

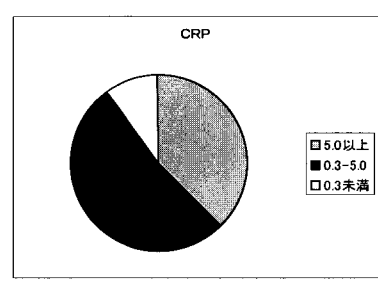
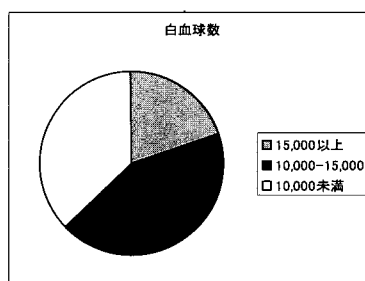
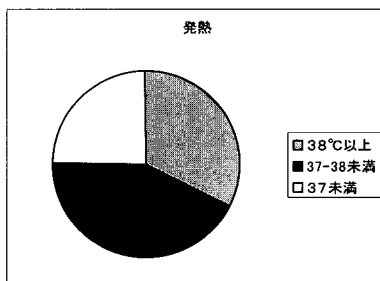


参考データ 3. 重症度判定基準を用いた検査異常値分布（成人膿疱性乾癬（汎発型）40 例：研究班症例の解析）

発熱

白血球数

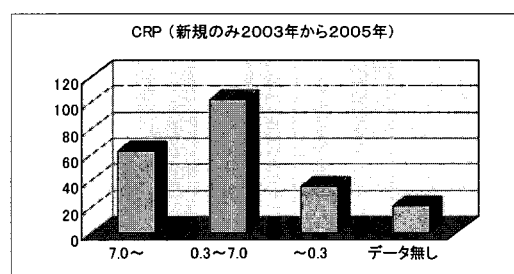
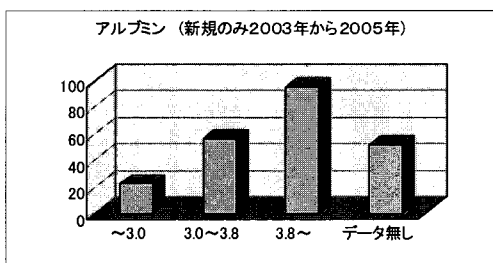
CRP



参考データ 4. 重症度判定基準を用いた検査異常値分布（個人調査票）

血清アルブミン値（2003-05 年 225 例）

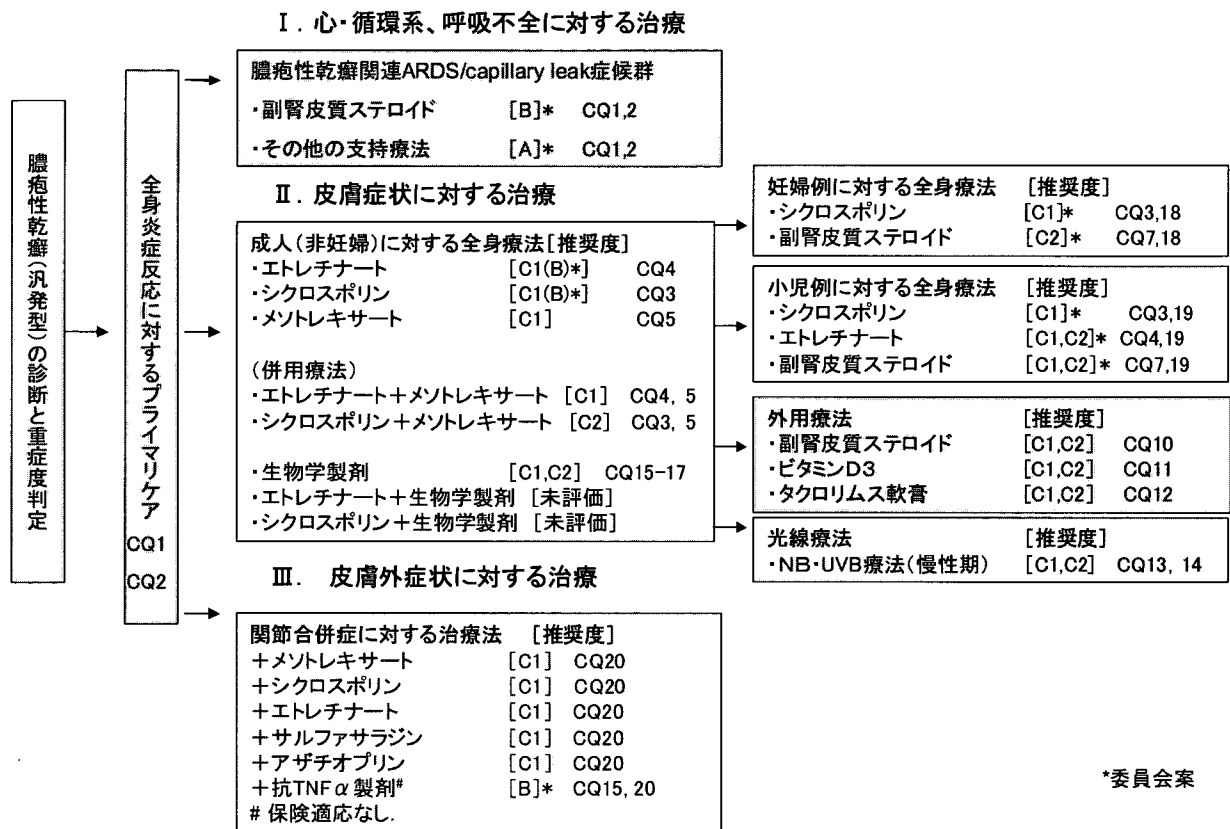
CRP 値（2003-05 年 222 例）



第三章 膿疱性乾癬（汎発型）の治療ガイドラインと治療指針の要約

1. 膿疱性乾癬（汎発型）治療アルゴリズム

膿疱性乾癬（汎発型）治療ガイドライン：アルゴリズム（急性期）



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

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（CQ 1, 2 参照）

1-1) 心・循環不全に対する全身管理

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

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

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

1-3) 皮膚病変のコントロール

2) 急性期膿疱性乾癬に推奨される全身療法

急性期膿疱性乾癬皮疹に対する推奨療法

推奨される療法	用量・用途	推奨度	CQ	備考
成人：非妊娠時				
エトレチナート	0.5-1.0 mg/kg/d 効果：皮膚症状>関節症状	C1(B*)	4	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（後述4）参照。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 効果：皮膚症状>関節症状	C1(B*)	3, 18 19, 20	ガイドラインあり。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 効果：皮膚症状=関節症状	C1	5, 20	薬剤による致死例あり（CQ1参照） 本剤使用中の男性、女性患者（3ヶ月）の避妊必要。 血液透析患者には禁忌。
エトレチナート+メトトレキサート		C1	4, 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	3, 5	同上。皮膚悪性腫瘍発症頻度増加の可能性あり。
生物学製剤（平成20年保険適用なし）				臨床効果（短期、長期効果）、併用薬メトトレキサート以外の既存治療との比較、持続効果判定、長期の治療アウトカム、医療費、QOLの多面的評価必要（CQ15-17参照）。以下は、海外での使用量と投与法を記載した。
インフリキシマブ (infliximab)		C1, C2 [®]	15, 17	3~5mg/kg 静注、0, 2, 6週以後8週ごと投与。1~3回のみの投与で十分な効果が得られる場合もあり。
アダリムマブ (adalimumab)		C1, C2 [®]	15, 17	40mg 皮下注、2週ごと投与。
エタネルセプト (etanercept)		C1, C2 [®]	16, 17	25mg を週2回投与。
アレファセプト (alefacept)		C2 [®]	16	メトトレキサート、シクロスポリンとともに7.5mgのアレファセプト (alefacept) を週1回、12週静注した報告あり。
レチノイド+抗TNF α 製剤		C2 [®]	4, 15	5mg/kg インフリキシマブ (infliximab) 単独使用で再燃する症例に対し、アシトレチン (acitretin) 0.5mg/kg/日から1mg/kg/日追加投与の報告あり。
シクロスポリン+抗TNF α 製剤		C2 [®]	3, 15	シクロスポリン、メトトレキサート使用症例に、40mg アダリムマブ (adalimumab) 2週に1回を追加投与した報告あり。 副作用としては、結核の再燃、自己免疫性疾患、リンフォーマなどの悪性腫瘍、脱髄性疾患などの発症の報告あり。
妊婦例				
シクロスポリン	2.5-5 mg/kg/d	C1 [®]	3, 18	乾癬ガイドライン（本邦）では妊婦、授乳婦には禁忌だが、治療成功例が報告されている。有益性が優る場合にはインフォームド・コンセントを得て使用（CQ18参照）
小児例				
シクロスポリン	2.5-5 mg/kg/d	C1 [®]	3, 19	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（CQ19参照）

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

3) 標準的乾癬治療法の安全使用のために

療 法	治療上の制限/考慮すべき事項	安全への配慮
エトレチナート	異所性石灰化、過骨症モニター (長期内服、30g超の内服)	・催奇形性、高脂血症など(妊婦、授乳婦、パートナーは絶対禁忌) (CQ4参照)
シクロスポリン	長期漫然投与の回避 ・2年まで(英国、独) ・1年まで(米国) (文献1-3)	・腎毒性、高血圧*、免疫抑制、発癌(文献4)など(CQ3参照)。 ・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5)。 ・妊婦、妊娠の可能性のある婦人、授乳婦への投与は禁忌* (*:海外ではcalss C薬剤に分類され必ずしも禁忌ではない) ・タクロリムス(プログラフR)、ピタバスチン(リバロR)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5)
メトトレキサート	・投与総量1.5gを超えない ・肝生検(2年間使用) ・血清タイプIIIプロコラーゲンなどの肝硬変モニター	・肝障害、骨髄抑制、催奇形性、免疫抑制、発癌、肺臓炎など。 (妊婦、授乳婦、パートナーは絶対禁忌、血液透析中は禁忌) ・服用中止3ヶ月の避妊。
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)。
Narrowband UVB		・特に制限はない。膿疱性乾癬に有効とする根拠はない(CQ14)

4) 乾癬性関節症に対する治療

推奨される療法	用量・用法	推奨度	参照 CQ	備 考
(皮疹治療に加えて)				
+メトトレキサート	5-7.5 (15)mg/wk	C1	20	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
+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
+サルファサラジン	2g/day	C1	20	
+アザチオプリン	3mg/kg/day	C1	20	
+抗TNF α 製剤	(文献6)		15,17,20	現在のところ保険適応なし。
インフリキシマブ	5mg/kg div (2-3時間) (0,2,6週、以後8週ごと)	C1	15,17	ヒト化キメラ抗TNF α 単クローン抗体 メトトレキサートと併用
アダリムマブ	40mg 隔週、皮下	C1	15,17	完全ヒト型抗TNF α 単クローン抗体
エタネルセプト	25mg 週2回、皮下	C1	16,17	ヒト・リコンビナントTNF α 受容体p75蛋白
+アレファセプト	15mg/週1回、筋注	C1		ヒトLFA-3/IgG1融合蛋白 (メモリーT細胞のCD2に結合)
+エファリツマブ	0.7mg/kg 初回、皮下 1.0mg/kg 二回目以降	C1		ヒト化抗CD11a α subunit単クローン抗体

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

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

文 献

- 1) Cather JC, Menter A. Combining traditional agents and biologics for the treatment of psoriasis. *Semin Cutan Med Surg* 2005; 24: 37-45. (レビュー)
- 2) Griffiths CE, Dubertret L, Ellis CN, Finlay AY, Finzi AF, Ho VC et al. Cyclosporin in psoriasis clinical practice: an international consensus statement. *Br J Dermatol* 2004; 150 Supple 67: 11-23. (コンセンサス会議録：エキスパートオピニオン)
- 3) 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. (ガイドライン)
- 4) 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. (レベルIV)
- 5) 中川秀己、相場節也、朝比奈昭彦、飯塚 一、五十嵐敦之、他：シクロスポリン MEPC による乾癬治療のガイドライン 2004 年度版 コンセンサス会議報告. *日皮会誌* 2004; 114: 1093-1105. (ガイドライン)
- 6) Smith CH, Anstey AV, Barker JN et al. British Association of Dermatology guidelines for use of biological interventions in psoriasis 2005. *Br J Dermatol* 2005; 153: 486-497. (ガイドライン)

参考データ 5. 本邦における治療薬の使用状況

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

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

