

いずれも慢性期における narrowband UVB (nb-UVB)による治療例である。RCTはないが効果があったという症例報告があった。

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

文 献

- 1) Kopf T, Karlhofer F, Szeptalusi Z, Schneebenger A, Tanen A Szeptalusi Z Successful use of acitretin in conjunction with narrow band ultraviolet B phototherapy in a child with severe pustular psoriasis Zumbusch type. Br J Dermatol 151:912-916, 2004. (エビデンスレベル V)
- 2) Mazzatenta C, Martin P, Luti L, Domenici R Diffuse sterile pustular eruption with changing clinical features in a 2-year-old. Pediatr Dermatol 22:250-253, 2005. (エビデンスレベル V)
- 3) Kim HS, Kim GM, Kim SY Two stage therapy for childhood generalized pustular psoriasis: Low dose cyclosporin for induction and maintenance with acitretin / narrowband ultraviolet B phototherapy. Pediatr Dermatol:23:306-308, 2006. (エビデンスレベル V)
- 4) Vun YY, Jones B, Mudhaffer MA, Egan C. Generalized pustular psoriasis of pregnancy treated with narrowband UVB and topical steroids. J Am Acad Dermatol 54:S28-30, 2006. (エビデンスレベル V)
- 5) Freeman RG. Data on the action spectrum for ultraviolet carcinogenesis, J Natl Cancer Res. 1975:55:1119-1122. (参考論文)
- 6) Findt-Hanssen H, McFadden N, Eeg-Larson T, et al. Effect of a new narrow-band UV-B lamp on photocarcinogenesis in mice. Acta Derm Venereol 1991:71:245-248. (参考論文)
- 7) Wulf HC, Hansen AB, Bech-Thomson N. Differences in narrowband ultraviolet B and broad-band ultraviolet photocarcinogenesis in lightly pigmented hairless mice. Photodermatol Photoimmunol Photomed. 1994:10:192-197. (エビデンスレベル V)

CQ14-2. 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。実施前には十分なインフォームド・コンセントが必要と考える。

文献

- 1) Kopf T, Karlhofer F, Szeptalusi Z, Schneebenger A, Tanen A, Szepatalusi Z. Successful use of acitretin in conjunction with narrow band ultraviolet B phototherapy in a child with severe pustular psoriasis Zumbusch type. Br J Dermatol 2004;151:912-916. (エビデンスレベルV)
- 2) Mazzatenta C, Martin P, Luti L, Domenici R. Diffuse sterile pustular eruption with changing clinical features in a 2-year-old. Pediatr Dermatol 2005; 22:250-253. (エビデンスレベルV)
- 3) Kim HS, Kim GM, Kim SY Two stage therapy for childhood generalized pustular psoriasis: Low dose cyclosporin for induction and maintenance with acitretin / narrowband ultraviolet B phototherapy. Pediatr Dermatol 2006; 23:306-308. (エビデンスレベルV)

CQ14-3. 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。妊婦に対する尋常性乾癬の治療に関して、総説が発表されている¹⁾。内服療法が奏効せず、光線療法が必要な場合は PUVA ではなく、UVB を選択した方がよいと考える。

文献

- 1) Weatherhead S, Robinson SC, Reynolds NJ. Management of psoriasis in pregnancy. Br Med J 2007; 334:1218-1220.
- 2) Yun YY, Jones B, Mudhaffer MA, Egan C. Generalized pustular psoriasis of pregnancy treated with narrowband UVB and topical steroids. J Am Acad Dermatol 2006; 54:S28-30.

(エビデンスレベルV)

急性期膿疱性乾癬（汎発型）に対する光線療法

急性期膿疱性乾癬（汎発型）に対する光線療法			
推奨療法	推奨度	エビデンスレベル	文献
内服 PUVA	C2, D	V	1), 2)
内服 PUVA + retinoids	C2	V	5)
内服 PUVA + isotretinoin	C2	V	8)
bath PUVA + acitretin	C2	V	7)
外用 PUVA	C2	V	3), 4), 6)

但し、妊婦への内服 PUVA は禁忌であるとされている。8-MOP の toxicity が問題となると考えられる。外用 PUVA の報告があるが、安全性が確立されていないので、現時点では避けた方がよいと考える。

慢性期膿疱性乾癬（汎発型）に対する光線療法

慢性期膿疱性乾癬（汎発型）に対する光線療法			
推奨療法	推奨度	エビデンスレベル	文献
内服 PUVA	C2	V	A-9), A-11)
内服 PUVA + 免疫抑制剤	C2	V	A-10)
nb-UVB + acitretin	C1	V	B-1), B-3)
nb-UVB + dapsone	C1	V	B-2)
nb-UVB	C1	V	B-4)

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。なかでも抗 TNF α 抗体は、10 年ほど前より臨床応用されており、クローン病、潰瘍性大腸炎、強直性脊椎炎や関節リウマチ患者に使用されてきたが、乾癬や関節症性乾癬に対する使用経験はまだ少ない。尋常性乾癬、関節症性乾癬に対しては、いくつかのランダム化二重盲験試験の報告があるが、これらの疾患に対する治療全体における位置づけについては未だ明確ではない。今後、他の治療法との比較試験が必要であると考えられる。膿疱性乾癬（汎発型）に対する治療経験はさらに少数であり、EBM 的見地から膿疱性乾癬（汎発型）治療における生物学的製剤の位置づけを明確にするには、今後他の治療との比較試験を含めたランダム化二重盲験試験が必要と考えられるが、症例数が限られており、また重症例が多いことから、症例報告の蓄積に頼らざるを得ないという側面がある。

抗 TNF α 療法以外には、T 細胞と樹状細胞の相互作用を阻害するアレファセプト (alefacept)、エファリツマブ (efalizumab) が米国 FDA により尋常性乾癬に対して承認されており、また IL-12/23 の構成分子である p40 を阻害する抗 p40 抗体(ウステキヌマブ; ustekinumab) が現在米国においてやはり尋常性乾癬に対して臨床治験中である。これらの薬剤の膿疱性乾癬に対する使用報告はほとんどないが、作用機序からは有効性が期待できる。

文献

- 1) Menter A and Griffiths CEM. Current and future management of psoriasis. Lancet 2007; 370: 272-234. (レビュー)
- 2) Chong BF and Wong HK. Immunobiologics in the treatment of psoriasis. Clin Immunol 2007;123:129-138. (レビュー)

CQ15：抗 TNF α 療法は膿疱性乾癬（汎発型）に有効か？

推奨度： C1, C2

推奨文： 抗 TNF α 療法は、膿疱性乾癬（汎発型）に対して有効である。

解説： 抗 TNF α 療法（インフリキシマブ：infliximab、エタネルセプト：etanercept、アダリムマブ：adalimumab）が尋常性乾癬に有効であることは、各国でのランダム化二重盲験試験の結果から明らかで、尋常性乾癬に対する推奨度は B、すなわち行うよう勧められる、である。関節症性乾癬についても、複数のランダム化二重盲験試験の報告があり、関節症性乾癬に対する推奨度は B、行うよう勧められる、である。一方膿疱性乾癬における抗 TNF α 療法については文献的には症例報告や、尋常性乾癬を含めた前向きコホートスタディの一部としての報告があるのみで、症例数は限られており、ランダム化二重盲験試験の報告はない。これまでの報告では、主に他の治療法でコントロールが難しい重症例につい

て使用されている。

小児例への使用の報告例は2件あり、これらの症例では有効性、安全性が示されている。妊婦への使用については、関節リウマチ患者での若干例の報告があるのみであり、妊婦での安全性は不明である。安全性全般については、尋常性乾癬、関節症性乾癬への使用例も含めると、おおむね安全である。しかしながら副作用報告も多数あり、抗核抗体などの自己抗体の出現、中和抗体による作用の低下、注射時反応などが報告されている。また、パラドキシカルな副作用として、抗TNF α 抗体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る。インフリキシマブ (infliximab)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 (etanercept) はインフリキシマブ (infliximab)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 (infliximab)使用後の維持療法として有効であった報告が2件ある。しかしながら長期使用による副作用は、未だ経験年数が浅く、明らかではない。

文 献

- 1) Nast A, Kopp IB, Augustin M, Banditt KB, Boehncke WH, Follmann M, Friedrich M, Huber M, Kahl C, Klaus J, Koza J, Kreiselmaier I, Mohr J, Mrowietz U, Ockenfels HM, Orzechowski HD, Prinz J, Reich K, Rosenbach T, Rosumeck S, Schlaeger M, Schmid-Ott G, Sebastian M, Streit V, Weberschock T, Rzany B; Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG); Berufsverband Deutscher Dermatologen (BVDD). Evidence-based (S3) guidelines for the treatment of psoriasis vulgaris. J Dtsch Dermatol Ges 2007 Jul;5 Suppl 3:1-119. (システマティックレビュー)
- 2) Woolacott NF, Khadjesari ZC, Bruce IN, Riensa RP. エ Etanercept and infliximab for the treatment of psoriatic arthritis: a systematic review Clin Exp Rheumatol 2006; 24: 587-593. (システマティックレビュー)
- 3) Reich K, Nestle FO, Papp K, Ortonne JP, Evans R, Guzzo C, Li S, Dooley LT, Griffiths CE; EXPRESS study investigators. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. Lancet 2005;366(9494):1367-74. (エビデンスレベル II)
- 4) Elewski BE. Infliximab for the treatment of severe pustular psoriasis. J Am Acad Dermatol 47; 796-797, 2002 (エビデンスレベル V)
- 5) Weisenseel P, Prinz JC. Sequential use of infliximab and etanercept in generalized pustular psoriasis. Cutis 2006;78:197-9. (エビデンスレベル V)
- 6) Trent JT, Kerdel FA. Successful treatment of Von Zumbusch pustular psoriasis with infliximab. J Cutan Med Surg 2004;8:224-8. (エビデンスレベル V)

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

推奨度：C2

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

解説：アレファセプト（alefacept）については、尋常性乾癬、関節症性乾癬におけるランダム化二重盲験試験の報告が複数あるが、膿疱性乾癬（汎発型）に対しては、乾癬 16 例に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 1)。系統的な臨床試験の報告、ランダム化二重盲験試験の報告はない。エファリツマブ（efalizumab）については、尋常性乾癬に対する使用を中止したところ膿疱性乾癬（汎発型）を誘発したという報告があり 2)、膿疱性乾癬（汎発型）の症状の抑制には有効であると考えられるが、使用中止時のリバウンドが懸念され、使用しにくい。抗 IL-12/23p40 抗体(ウステキヌマブ：ustekinumab)については、尋常性乾癬に対するランダム化二重盲験試験の報告が若干数あるのみである 3)。いずれも、膿疱性乾癬（汎発型）に対する十分な報告がなく、他の治療に抵抗性である症例のみへの使用が考えられる。

文献

- 1) Larsen R, Ryder LP, Svejgaard A, Gniadecki R. Changes in circulating lymphocyte subpopulations following administration of the leukocyte function-associated antigen-3 (LFA-3)/IgG1 fusion protein alefacept. Clin Exp Immunol 2007;149: 23-30. (エビデンスレベル IV)
- 2) Gaylor ML, Duvic M. Generalized pustular psoriasis following withdrawal of efalizumab. J Drugs Dermatol 2004;3:77-79. (エビデンスレベル V)
- 3) Gottlieb AB, Cooper KD, McCormick TS, Toichi E, Everitt DE, Frederick B, Zhu Y, Pendley CE, Graham MA, Mascelli MA. A phase 1, double-blind, placebo-controlled study evaluating single subcutaneous administrations of a human interleukin-12/23 monoclonal antibody in subjects with plaque psoriasis. Curr Med Res Opin 2007;23:1081-1092. (エビデンスレベル II)

CQ17. 抗 TNF α 療法は膿疱性乾癬（汎発型）患者の QOL を向上させるか。

推奨度：C1

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

解説：尋常性乾癬、関節症性乾癬患者への抗 TNF α 療法については、ランダム化二重盲験試験における 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 1)2)。しかしながら、抗 TNF α 療法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のではないかと推

測される。特に、関節症状を伴う膿疱性乾癬（汎発型）においては、関節症性乾癬での結果が適用できると考えられる。

文 献

- 1) Feldman SR, Gordon KB, Bala M, Evans R, Li S, Dooley LT, Guzzo C, Patel K, Menter A, Gottlieb AB. Infliximab treatment results in significant improvement in the quality of life of patients with severe psoriasis: a double-blind placebo-controlled trial. *Br J Dermatol* 2005;152:954-60. (エビデンスレベル II)
- 2) Kavanaugh A, Antoni C, Krueger GG, Yan S, Bala M, Dooley LT, Beutler A, Guzzo C, Gladman D. Infliximab improves health related quality of life and physical function in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:471-477. (エビデンスレベル II)

6. 妊婦・授乳婦、小児に対する治療薬選択

概要： 薬剤の安全使用が大原則であるが、膿疱性乾癬（汎発型）治療は、生命を脅かす全身炎症性疾患であり、妊婦、授乳婦や小児例に対して安全性が確立していない薬剤を使用しなくてはならないことがある。そのような薬剤の使用にあたっては十分なインフォームド・コンセントが必要である。

CQ18. シクロスポリンは妊婦・授乳婦の膿疱性乾癬（汎発型）に有効か？

推奨度 D（添付書の記載） C1（委員会評価）

推奨文 本邦のガイドラインや薬剤添付文書に従えばシクロスポリンは妊婦・授乳婦に対して「禁忌」である。しかし、全身炎症反応によって母体と胎児の生命を脅かす本症では、全身性ステロイド療法が十分に奏功しない場合があり、シクロスポリン投与を選択せざるを得ないことがある。

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、シクロスポリンは安全性についてのデータを欠く class C 薬剤に分類されている（1）。しかし、本邦のガイドラインや薬剤添付文書では、「禁忌」薬剤に加えられている。

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

膿疱性乾癬（汎発型）（妊娠時は疱疹状膿痂疹）の全身性浮腫や 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 20-40mg/日）を第一選択としたいが、その治療に抵抗性の皮膚病変に対しては、シクロスポリンの投与が必要になる。チガソンやメトトレキサートを敢えて推奨する根拠はない。

抗 TNF α 製剤は class B（ヒトへの毒性は知られていない）だが（6）、使用経験は少なく、また、メトトレキサート併用が標準化されると妊婦、授乳婦には使用しづらい。

文献

- 1) Weatherhead S, Robson SC, Reynolds N. Management of psoriasis in pregnancy. Br Med J 2007;334:1218-1220.（レビュー）
- 2) Kapoor R, Kapoor JR. Cyclosporine resolves generalized pustular psoriasis of pregnancy. Arch Dermatol 2006;142:1373-1375.（エビデンスレベル V）
- 3) Edmonds EV, Morris SD, Short K et al. Pustular psoriasis of pregnancy treated with ciclosporin and high-dose prednisolone. Clin Exp Dermatol 2005;30:709-710.（エビ

デンスレベルV) .

4) Kura MM, Surjushe AU. Generalized pustular psoriasis of pregnancy treated with oral cyclosporine. *Dermatol Venereol Leprol* 2006;72:458-459. (エビデンスレベルV)

5) Oz BB, Hackman R, Einarson T, Koren G. Pregnancy outcome after cyclosporine therapy during pregnancy: A meta-analysis. *Transplantation* 2001;71:1051-1055 (レビュー)

6) Roux CH, Brocq O, Breuil V, Albert C, Euller-Ziegler L. Pregnancy in rheumatology patients exposed to anti-tumour necrosis factor (TNF)- α therapy. *Rheumatol* 2007; 46:695-698. (エビデンスレベルIII)

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	安全な治療	全身療法
エモリエント (ワセリンなど) 局所ステロイド (弱、中、強) ディスラノール		UVB
コールタール製剤 Very strong の局所ステロイド (少量)	比較的安全な治療	シクロスポリン*
局所レチノイド* 活性型 VitD3 製剤	避けるべき治療法	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* 生物製剤* ハイドロキシ尿素*
* 授乳婦は避けるべき治療		
(文献1 : Weatherhead S et al. <i>Br Med J</i> 2007)		

CQ19. シクロスポリンは小児膿疱性乾癬（汎発型）に有効か？

推奨度 C1 （委員会意見）

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

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

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

生物製剤に関しては、シクロスポリンとアシトレチンに抵抗性の小児膿疱性乾癬（3 歳）に対してインフリキシマブ（infliximab）75mg/d(5 mg/kg)を週 0, 2, 6 週に注射し、以後 7 週ごとに投与したところ、第 1 回目注射の 2 週間後に劇的な効果発現がみられた。再発時には、やはりシクロスポリン（5mg/kg/day）とプレドニソロン(1 mg/kg/day)に反応せず、エタネルセプト（etanercept）の皮下注射（0.4 mg/kg, 週 2 回）をはじめたところ 4 週目で皮疹が改善した症例報告がある [4]。

文献

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

5) Pereira TM, Vieira AP, Fernandes JC, Antunes H, Basto AS. Anti-TNF- α therapy in childhood pustular psoriasis. *Dermatology*. 2006;213:350-352.

7. 合併症治療とアウトカム

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

CQ20. 抗リウマチ療法は乾癬性関節症に有効か？

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 膿疱性乾癬の皮膚病変と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。乾癬皮疹は治癒後にほとんど後遺症を残さないが、関節炎は関節変形などの永久的な後遺症を残す。乾癬性関節炎の死亡率は一般人の 1.62 倍であり、cohort 研究では予後関連因子として 1) 以前の活動性あるいは重症病変、2) 治療レベル、3) びらん性病変、4) 血沈亢進が明らかになった（文献 1）。また、長期の関節炎によって血清アミロイド A (SAA) の上昇が続くと、一部の患者では二次性 AA アミロイドーシスによる、腎、心不全や消化管症状を起こす。そのため、関節炎に対する積極的な治療介入と注意深いモニターが必要になる。乾癬性関節症を有する患者では、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（文献 1）。治療薬選択にあたっては、乾癬皮疹の重症度と関節症状の重症度を考慮して単剤療法、多剤療法を選択する必要がある。

コルヒチンの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乾癬性関節症では、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。金製剤は乾癬性関節症に有効性が低く、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乾癬性関節炎に対する評価（文献 2：29 引用文献）と、最近の関節炎治療のレビュー（文献 3：135 引用文献、文献 4：29 引用文献）を主なデータベースにして以下に解説を加える。

文献

1. Gladman DD, Antoni C, Mease P, Clegg DO, Nash P. Psoriatic arthritis: epidemiology,

clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis* 2007;64 Supple II: S14-17.

(レビュー)

2. Jones G, Crotty M, Brooks P. Psoriatic arthritis: a quantitative overview of therapeutic options. The Psoriatic Arthritis Meta-Analysis Study Group. *Br J Rheumatol* 1997;36:95-99. (レビュー)

3. Gladman DD. Psoriatic arthritis. *Dermatol Ther* 2004;17:350-363. (レビュー)

4. Gordon KB, Ruderman EM. The treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: An interdisciplinary approach. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: S85-91 (レビュー)

1) メトトレキサート (リウマトレックス[®])

推奨度 B~C1

推薦文 低用量、毎週のメトトレキサート療法は、関節炎に効果が期待される。

解説

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

2. 主な副作用と対策： 催奇形性のために妊娠は禁忌であり、治療中止3ヶ月は避妊すべきである。パートナーの男性も同様に避妊すべきである。骨髄抑制がしばしば生じ、併用薬剤が副作用を増強するので、1から3ヶ月毎にスクリーニング検査が必要である。肺線維症は、関節リウマチに使用する場合とくらべると、乾癬(局面状病変と思われ、膿疱性乾癬では不明：著者注)では発症頻度が少ないようにみえる(文献4)。逆に、肝線維症や肝硬変の頻度は乾癬で高い。血液透析患者には使用できない。メトトレキサートに関するコンセンサス会議では(文献3)、メトトレキサート蓄積使用量1.5g毎に肝生検をすることが望ましいとされている。血清中タイプIIIプロコラーゲンのモニターが肝線維化を予見することができ、肝生検の代替になると考えられている(4)。

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(5)。

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。抗TNF α 阻害薬のインフリキシマブ(infliximab)(レミケード[®])はもともとメトトレキサートと併用するようにデザインされており、乾癬の関節症においてもその併用療法が可能とおもわれるが、併用療法の有益性は評価されていない。

文 献

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

2) サルファサラジン (サラゾピリン®)

推奨度 C1

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

解説 乾癬性関節症を含む、seronegative (リウマトイド因子陰性)脊椎炎に対してサルファサラジンが使用され、軽度の効果が認められている。とくに末梢性関節炎に対する効果がみられる[1,2]。

文 献

- 1) Clegg DO, Reda DJ, Abdellati M. Comparison of sulfasalazine and placebo for the treatment of axial and peripheral articular manifestations of the seronegative spondylarthropathies: a Department of Veterans Affairs cooperative study. *Arthritis Rheuma* 1996;39:2013-2020. (エビデンスレベルⅣ)
- 2) Dougados M, van der Linden S, Leirisalo-Repo M, Huitfeldt B, Juhlin R, Veys E et al. Sulfasalazine in the treatment of spondylarthropathy. A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 1995;38: 618-627. (エビデンスレベルⅡ)

3) アザチオプリン

推奨度 C2

推薦文 軽度の効果が期待できる

解説 1972年のLevy JJらの二重盲検RCTがあり、有効性が示され、前述のJones Gらのレビュー[1]でもその論文の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[2]。

文献

1) Jones G, Crotty M, Brooks P. Psoriatic arthritis: a quantitative overview of therapeutic options. The Psoriatic Arthritis Meta Analysis Study Group. Br J Rheumatol 1997;36:95-99. (レビュー)

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

4) エトレチナート (チガソン®)

推奨度 B~C1

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

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

文献

1) Hopkins R, Bird HA, Jones H, Hill J, Surrall KE, Astbury C et al. A double-blind controlled trial of etretinate (Tigason) and ibuprofen in psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis 1985;44:189-193 (エビデンスレベルIV)

2) Klinkhoff AV, Gertner E, Chalmers A, Gladman DD, Stewart WD, Schachter GD et al. Pilot study of etretinate in psoriatic arthritis. J Rheumatol 1989;16:789-791. (エビデンスレベルV)

5) シクロスポリン (ネオーラル®)

推奨度 B~C1

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

解説

1. 関節炎に対する効果: シクロスポリン 3-5mg/kg/日とメトトレキサート治療のオープン

臨床試験（前向き試験）にて、関節症状に対して両薬剤ともに経度の改善効果が認められた（文献1）。シクロスポリン（3mg/kg/日）と 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（文献2）。関節痛に対して NSAID 内服を必要とする場合があるが、両薬剤によって腎機能に負荷をかけている点を理解する必要がある、高血圧や腎機能障害に注意しなくてはならない。また、慢性炎症の結果としての二次性 AA アミロイドーシスの合併に注意する必要がある。

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（文献3）。同年、本邦においてもガイドラインが発表された（文献4）。

文献

- 1) Spadaro A, Riccieri V, Sili-Scavalli A, Sensi F, Taccari E, Zoppini A. Comparison of cyclosporin A and methotrexate in the treatment of psoriatic arthritis: a one-year prospective study. Clin Exp Rheumatol 1995; 13: 589-593. (エビデンスレベルIV)
- 2) Salvarani C, Macchioni P, Olivieri I, Marchesoni A, Cutolo M, Ferraccioli G et al. A comparison of cyclosporine, sulfasalazine, and symptomatic therapy in the treatment of psoriatic arthritis. J Rheumatol 2001;28:2274-2282. (エビデンスレベルIV)
- 3) Griffiths CE, Dubertret L, Ellis CN, Finlay AY et al. Ciclosporin in psoriasis clinical practice : an international consensus statement. Br J Dermatol 2004;150 Supple 67:11-23. (コンセンサス会議、ガイドライン)
- 4) 中川秀己ほか、ネオールによる乾癬治療のガイドライン 日本皮膚科学会雑誌 2004;114:1093 - 1105. (ガイドライン)

6) 抗 TNF α 阻害薬

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

推奨度 B, C 1 (有効性以外の臨床適応を考慮しなくてはならない)

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) はいずれも乾癬性関節症に有効である。

解説 システマティックレビューの結果[1, 2]、良質な二重盲検、プラセボとの無作為対照試験がある[3-7]。12週投与ではエタネルセプト (etanercept) とインフリキシマブ (infliximab) ともプラセボを対照とすると ACR20, 50,70, PsARC による評価では、関節症に有効であった。その効果は併用薬のメトトレキサートによる効果ではなかった。両薬剤の効果には差がなかった。乾癬皮疹に対しても効果があり、特にインフリキシマブ

(infliximab)でよい効果が認められた。The York Model による cost-effectiveness はインフリキシマブ (infliximab) よりもエタネルセプト (etanercept) が優れていた。両薬剤とも約 40%が HAQ score がゼロであり、QOL 改善が認められた。

膿疱性乾癬に伴う関節症への適応は、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 の多面的評価必要とおもわれる。

文 献

1) Woolacott N, Bravo Vergel Y, Hawkins N, Kainth A, Khadjesari Z, et al. Etanercept and infliximab for the treatment of psoriatic arthritis: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2006;10:iii-iv, xiii-xvi, 1-239. (システマティックレビュー : エビデンスレベル I)

2) Woolacott NF, Khadjesari ZC, Bruce IN, Riemsma RP. Etanercept and infliximab for the treatment of psoriatic arthritis: a systematic review. Clin Exp Rheumatol 2006; 24: 587-593. (システマティックレビュー : エビデンスレベル I)

3) Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, Siegel EL, Cohen SB, Ory P et al. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy and effect on disease progression. Arthritis Rheum 2004; 50: 2264-2272. (エビデンスレベル III)

4) Mease PJ, Goffe BS, Metz J, VanderStoep A, Finck B, Burge DJ. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomized trial. Lancet 2000; 356: 385-390. (エビデンスレベル II)

5) Antoni C, Kavanaugh A, Kirkham B, Burmester G, Weisman M, Keystone E et al. The infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial (IMPACT). Arth Rheum 2002; 46: 5381. (エビデンスレベル III)

6) Antoni C, Krueger GG, de Valm K, Birbara C, Beutler A, Guzzo C et al. Infliximab improves sign and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT2 trial. Ann Rheum Dis 2005; 64: 1150-1157 (エビデンスレベル III)

7) Mease P, Gladman D, Ritchlin C, Ruderman E, Steinfeld S, Choy E et al. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severe active psoriatic arthritis: results of double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Arthritis Rheuma 2005; 52: 3279-3289. (エビデンスレベル II)

7). 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疹の改善が期待できる。

解説 アレファセプト (alefacept) 使用は、関節症状の臨床的改善とともに滑膜組織の

T細胞数およびマクロファージ数減少が見られた[1]。また、メトトレキサートとの併用療法でプラセボ群に比較して高い有効率を示した[2]。

文献

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

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

8). その他の治療薬

8) -1 副腎皮質ステロイド

推奨度 C2

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るべきである。

解説 関節リウマチでは、抗リウマチ薬とともに少量のプレドニンが併用されているが、プレドニンはその減量や中止によって膿疱性乾癬が誘発される可能性があるため、安易に関節炎治療には用いられない[1]。しかし、激しい関節症状があり、他の抗リウマチ薬で改善がみられない場合には副腎皮質ホルモンの使用は避けられない場合がある。ARDS/capillary leak 症候群による心・循環不全の治療としては第一選択薬になる。

文献

1) Nash P and Clegg DO. Psoriatic arthritis therapy: NSAIDs and traditional DMARDs. Ann Rheuma Dis 2005; 64 Supple II: S74-77. (レビュー)

8) -2. 非ステロイド性抗炎症薬 NSAIDs

推奨度 C1 (疼痛、腫脹)、C2 (発疹、血沈改善)

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

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

文献

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

CQ21. 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 Forum 36 (SF-36)version 2) が実施され、現在、データを解析中である。中間結果では、SF-36v2 で評価される8種類の下位尺度のNBS得点から①QOL低下なし②QOL高度低下③QOL軽度低下の3グループに膿疱性乾癬 (汎発型) 患者を分けた場合、98症例は①QOL低下なし15例 (15.3%)②QOL高度低下25例 (25.5%)③QOL軽度低下58例 (59.2%)となり84.7%の患者で何らかのQOL低下を認めた[1]。すなわち、頻度的にも膿疱性乾癬 (汎発型) 患者の多くが全般的なQOLの低下を伴っていることを示し、既報告 [2] のように、関節症性乾癬、膿疱性乾癬ではQOLの低下が大きく、尋常性乾癬など他の型に比べて異なるクラスターを形成することを反映していると思われる。

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

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

文献

1) 岩月啓氏、松浦浩徳、北島康雄ほか. QOL低下が認められる汎発性膿疱性乾癬患者の臨床的要因に関する解析. 厚生労働科学研究費補助金 (特定疾患対策研究事業) 平成19年度報告書. (臨床統計)

2) Sampogna F, Tabolli S, Soderfeldt B, Axtelius B, Aparo U, Abeni D and IDI Multipurpose Psoriasis Research on Vital Experiences (IMPROVE) investigators: Measuring quality of life of patients with different clinical types of psoriasis using the SF-36. Br J Dermatol 2006;154:844-849. (臨床統計)

3) Gelfand LM, Troxel AB, Lewis LD et al. The risk of mortality in patients with psoriasis. Results from a population-based study. Arch Dermatol 2007;143:1493-1499. (臨床統計)

4) Huerta C, Rivero E, Gracia Rodoriguez LA. Incidence and risk factors for psoriasis in the general population. Arch Dermatol 2007;143:1559-1565 (臨床統計)

膿疱性乾癬（汎発型）の診断と重症度判定の手引き

1. 膿疱性乾癬（汎発型）の臨床像



図1. Von Zumbusch 型膿疱性乾癬



図2、3. 小児の膿疱性乾癬（汎発型） 図3のような環状皮疹を示すことも多い。軽症型の circinate annular 型（図7）を鑑別する必要がある。

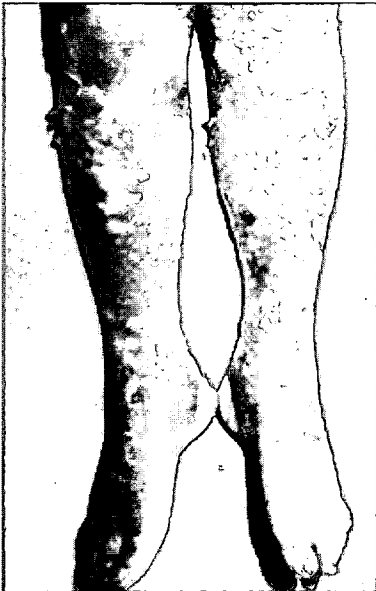


図4. 両下腿の著明な浮腫と膿海形成
重症度判定の「浮腫」は、循環不全の兆候を評価するのが主目的であり、「浮腫を伴う皮膚面積」をパーセントで表し、評価する。



図5. 膿疱性乾癬の膿海形成



図6. 膿疱性乾癬の角層下無菌性膿疱と Kogoj 海綿状膿疱