は皮膚悪性腫瘍の発生は有意に上昇するものの、内臓悪性腫瘍については有意な上昇は認めないとされている（3)。シクロスポリン長期投与については、英国、ドイツでは原則 2 年、米国では 1 年にすることが推奨されている（4－7)。

文　献

1) Powles AV, Hardman CM, Porter WM, et al. Renal function after 10 years' treatment with cyclosporin for psoriasis. Br J Dermatol. 1998 ;138:443-9. (エビデンスレベルV)

2) Ohtsuki M, Nakagawa H, Sugai J, et al. Long-term continuous versus intermittent cyclosporin: therapy for psoriasis. J Dermatol. 2003 ;30:290-8. (エビデンスレベルV)

3) Paul CF, Ho VC, McGeown C, et al. Risk of malignancies in psoriasis patients treated with cyclosporine: a 5 y cohort study. J Invest Dermatol. 2003 ;120:211-6. (エビデンスレベルⅣ)

4) Cather JC, Menter A. Combining traditional agents and biologics for the treatment of psoriasis. Semin Cutan Med Surg 2005; 24: 37-45. (レヴュー)

5) Griffiths CE, Dubertret L, Ellis CN, Finlay AY, Finzi AF, Ho VC et al. Ciclosporin in psoriasis clinical practice: an international consensus statement. Br J Dermatol 2004; 150 Supple 67: 11-23. (コンセンサス会議録：エキスパートオピニヨン)

6) Nast A, Kopp I, Augustin M et al. German evidence-based guidelines for the treatment of psoriasis vulgaris (short version). Arch Dermatol Res 2007; 299: 111-138. (ガイドライン)

7) Paul CE, Ho VC, McGeown C, Christophers E, Schmidtmann 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)

CQ4 エトレチナート、レチノイド

CQ4-1: 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 (B: 委員会見解による)

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

解　説

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

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

なお、外用療法に活性型ビタミン D_3 外用薬併用時には高カルシウム血症に注意する必要がある。

文　献

1) Ozawa A, Ohkido M, Haruki Y, Kobayashi H, et al: Treatments of generalized pustular psoriasis: a multicenter study in Japan. J Dermatol. 1999 ;26:141-9. (エビデンスレベルⅣ)

2) Tay YK, Tham SN.: The profile and outcome of pustular psoriasis in Singapore: a report of 28 cases. Int J Dermatol. 1997;36:266-71. (エビデンスレベルⅤ)

3) Wolska H, Jablonska S, Langner A, Fraczykowska M: 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Ⅴ)

CQ4-2: 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　（C2：長期連用による発育障害の危険性が懸念される場合）

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

解　説

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

小児の膿疱性乾癬（汎発型）は症例数が少なく、重症度が高いことから大規模な比較試験などのエビデンスレベルの高い検討は困難である。本邦においては患者登録票での高い

有効性が確認されており（参考資料５）、小児の膿疱性乾癬（汎発型）に対するエトレチナート療法はシクロスポリンとともに第一選択となり得るものと考える。ただし、寛解維持に対し治療用量が多く長期療法になる場合は、骨端の早期閉鎖に伴う成長障害などの副作用があるため、他治療に代替できる場合は、他の治療法を選択すべきである。

文 献

1) Karamfilov T, Wollina U. Juvenile generalized pustular psoriasis. Acta Derm Venereol 1998 ;78:220.（エビデンスレベルV）

2) Shelnitz LS, Esterly NB, Honig PJ. Etretinate therapy for generalized pustular psoriasis in children. Arch Dermatol 1987 ;123:230-3.（エビデンスレベルV）

3) Juanqin G, Zhiqiang C, Zijia H. Evaluation of the effectiveness of childhood generalized pustular psoriasis treatment in 30 cases. Pediatr Dermatol 1998;15:144-6（エビデンスレベルV）

4) Rosinska D, Wolska H, Jablonska S, Konca I. Etretinate in severe psoriasis of children. Pediatr Dermatol 1988 ;5:266-72.（エビデンスレベルV）

CQ4-3: 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（疱疹状膿痂疹）は症例も少なく、妊婦例に短期的にレチノイドを使用し有効であったという症例報告以外に検証ができない。したがって、同症に対するレチノイドの有効性はエビデンスが乏しいといえる。また、シクロスポリンが登場した現在では、胎児に対する薬剤の催奇形性の問題を考えれば、使用すべき薬剤ではない。

解 説

妊婦の膿疱性乾癬（汎発型）（疱疹状膿痂疹）に対するレチノイド（イソトレチノイン）を短期的に使用して有効であったという症例報告が１件存在する。

短期的な治療での有効性の報告しか認めないこと、レチノイドの妊婦に対する使用は禁忌であることから、妊婦に対するエトレチナート、レチノイドの使用は推奨できない。

文 献

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

CQ4-4: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、視力障害など挙げられる。したがって、有効性は認めるものの長期療法では上記のような副作用があることを十分に説明しインフォームド・コンセントに基づき治療を行わなければならない。

解　説

レチノイドの副作用で頻度の高いものとしては、落屑、口唇炎、口内乾燥、肝障害、高脂血症、皮膚の痒み、骨異常（過骨症、骨端の早期閉鎖）、靭帯への異所性石灰化腎機能障害、視力障害、など挙げられる。そのためレチノイド療法中は、3ヶ月に1回X線撮影や眼科を受診することが必要とされている〔1〕。

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

文　献

1) Van Zander J, Orlow SJ. Effica シクロスポリン nd safety of oral retinoids in psoriasis. Expert Opin Drug Saf. 2005 ;4:129-38.（エキスパートオピニヨン）

2) Stern RS, Fitzgerald E, Ellis CN, et al: The safety of etretinate as long-term therapy for psoriasis: results of the etretinate follow-up study. J Am Acad Dermatol. 1995;33:44-52.（エビデンスレベルⅣ）

3) Okada N, Noumra M, Morimoto S. Bone mineral density of the lumbar spine in psoriatic patients with long term etretinate therapy. J Dermatol 1994;21:308-311.（エビデンスレベルⅤ）

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

解　説

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

間毎に 3 回に分けて内服）する方法が行われている。膿疱性乾癬（汎発型）に対するメトトレキサートの有効性について症例報告、症例集積報告〔1-3〕は多数存在する。しかしながら、他治療法とのランダム化比較試験による比較試験や、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）に対するメソトレキセ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〔CQ20-1 参照〕。副作用については、肺線維症に加えて、乾癬では使用量の累積によって肝硬変などの副作用が生じることが知られており、2 年を超えるような長期使用や、総用量 1.5 g では肝生検を実施することが推奨されている（欧米基準）。（第Ⅲ章　2－3）、ＣＱ５－４を参照）

文　献

1) Ozawa A, Ohkido M, Haruki Y, Kobayashi H, et al: Treatments of generalized pustular psoriasis: a multicenter study in Japan. J Dermatol. 1999 ;26:141-9. (エビデンスレベルⅣ)

2) Tay YK, Tham SN.: The profile and outcome of pustular psoriasis in Singapore: a report of 28 cases. Int J Dermatol. 1997;36:266-71. (エビデンスレベルⅤ)

3) Augey F, Renaudier P, Nicolas JF. Generalized pustular psoriasis (Zumbusch): a French epidemiological survey. Eur J Dermatol 2006;16:669-73. (エビデンスレベルⅣ)

CQ5-2: 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　C2

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

解　説

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

文　献

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

ベルV)
2) Juanqin G, Zhiqiang C, Zijia H. Evaluation of the effectiveness of childhood generalized pustular psoriasis treatment in 30 cases. Pediatr Dermatol. 1998 ;15:144-6. (エビデンスレベルV)
3) Kumar B, Dhar S, Handa S, Kaur I. Methotrexate in childhood psoriasis. Pediatr Dermatol. 1994 ;11:271-3. (エビデンスレベルV)

CQ5-3: 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（疱疹状膿痂疹）に対するメトトレキサート使用の報告は無く、メトトレキサートの妊婦への治療は禁忌であるため、使用すべき薬剤ではない。

解　説

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

なお、男性内服患者においても催奇形性の可能性があることより、内服中止後 3 ヶ月間は避妊を行う必要がある。

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 C2

推薦文 メトトレキサートの長期副作用としては、肝障害に注意する必要がある。総投与量が 1.5g を超える場合は肝生検の実施が本邦のガイドラインでは明記されている。したがって、有用性、利便性などの観点からシクロスポリン、エトレチナート療法に抵抗性の膿疱性乾癬に限ってメトトレキサートは長期投与が選択される。

解　説

メトトレキサートの副作用として、肝障害、肺線維症、骨髄抑制、脱毛など挙げられる。これらの副作用について、定期的にモニタリングを行う必要がある。肝障害については、総用量が 1.5g を超えた場合に肝生検を実施することが、推奨されている〔1〕。現時点では、メトトレキサートの乾癬に対する長期療法における安全性については、十分なデータが蓄積されているとは言えない。〔CQ20-1 参考〕

文　献

1）大河原章．Methotrexate と乾癬の治療．皮膚臨床 1978;20:789-794.（レヴュー）

CQ6．ダプソンは膿疱性乾癬（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。

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

文　献

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

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

CQ7．ステロイド内服は膿疱性乾癬（汎発型）に有効か？

推奨度　C2　（B：急性期呼吸症状の救命的使用、C1：他剤不応性関節症状）

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

急性期での全身療法を改善させる補助療法としての有用性は報告がある（参考：CQ-2)。これらのことから、一般的に膿疱性乾癬（汎発型）治療薬としては第一選択となり得ないが、救命目的や合併症を有する場合に併用薬として有用性がある。

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

文　献

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

CQ-8：　コルヒチンは膿疱性乾癬（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。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。

文　献

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

CQ-9：　抗菌薬治療は膿疱性乾癬（汎発型）に有効か？

推奨度　C2

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

解　説

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

文　献

1) McFadyen T, Lyell A. Successful treatment of generalized pustular psoriasis (von Zumbusch) by systemic antibiotics controlled by blood culture. Br J Dermatol 1971;85:274.（エビデンスレベルV）

2) Cassandre M　Conte E, Cortez B. Childhood pustular psoriasis elicited by the streptococcal antigen: A case report and review of the literature. Pdeiatric 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

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

解　説

膿疱性乾癬（汎発型）に対するステロイド外用単独あるいは全身療法とステロイド外用併用の有効性について行われた臨床試験はなく、症例報告として小児の膿疱性乾癬（汎発型）に対するステロイド外用剤の有効性が報告されている[1]にすぎないので、ステロイド外用剤の膿疱性乾癬（汎発型）に対する有効性は高いエビデンスがあるとはいえない。ただし、現在まで我が国及び外国において、多くの膿疱性乾癬（汎発型）に対して全身療法に加えてステロイド外用が併用されており、局所療法としてステロイド外用剤を用いるべき根拠があると考えられる。しかしながら、ステロイド外用の中断によって膿疱性乾癬が誘発されることは以前より報告があり[2,3]、強力かつ大量のステロイド外用剤の長期間の使用はするべきではないと思われる。

文　献

1) Zelickson BD, Muller SA. Generalized pustular psoriasis in childhood. J Am Acad Dermatol 1991;24:186-94（エビデンスレベルV）

2) Telfer NR, Dawber RP. Generalized pustular psoriasis associated with withdrawal of topical clobetasol-17-propionate. J Am Acad Dermatol 1987;17:144-5（エビデンスレベルV）

3) Hellgren L. Induction of generalized pustular psoriasis by topical use of betamethasone-dipropionate ointment in psoriasis. Ann Clin Res 1976;8:317-9. (エビデンスレベルV)

CQ11. 活性型ビタミンD_3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）に対してビタミンD_3外用剤は併用療法として用いてもよいが、ビタミンD3外用剤の使用によって膿疱性乾癬（汎発型）が誘発された報告があるので、使用開始時特に注意する必要がある

解　説

ステロイド外用剤と同様に、膿疱性乾癬（汎発型）に対するビタミンD3外用単独あるいは全身療法とステロイド外用併用の有効性について行われた臨床試験はなく、症例報告として有効性が報告されているのみであり[1,2,3]、活性型ビタミンD_3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D_3外用剤が用いられており、使用に関する合理的根拠があると考えられた。その一方で、ビタミンD3の外用によって膿疱性乾癬（汎発型）が誘発されたという症例報告もあり、十分な注意が必要である[4,5]。

文　献

1) 梅澤慶紀，小澤明，林正幸．汎発性膿疱性乾癬　D_3の位置付けは? Visual Dermatology 2005;4:242-243.　(エビデンスレベルV)

2) 大山正俊(山形大学 皮膚科)，阿部優子，石澤俊幸，三橋善比古，近藤慈夫．タカルシトール外用療法が奏効した汎発性膿疱性乾癬．皮膚科の臨床 1999; 41:1289-1293. (エビデンスレベルV)

3) Berth-Jones J, Bourke J, Bailey K, Graham-Brown RA, Hutchinson PE. Generalised pustular psoriasis: response to topical calcipotriol. Br Med J 1992;305:868-9 (エビデンスレベルV)

4) Tamiya H, Fukai K, Moriwaki K, Ishii M. Generalized pustular psoriasis precipitated by topical calcipotriol ointment. Int J Dermatol 2005;44:791-2 (エビデンスレベルV)

5) Georgala S, Rigopoulos D, Aroni K, Stratigos JT. Generalized pustular psoriasis precipitated by topical calcipotriol cream. Int J Dermatol 1994;33:515-6 (エビデンスレベルV)

CQ12. タクロリムス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D_3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。

解　説

膿疱性乾癬に効果があったという症例報告が２件あるのみで[1,2]、その有効性について検討された臨床試験はない。また、ステロイド外用剤や活性型ビタミンD_3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

1) Rodriguez Garcia F, Fagundo Gonzalez E, Cabrera-Paz R, Rodriguez Martin M, Saez Rodriguez M, Martin-Neda F, Garcia Bustinduy M, Noda Cabrera A, Sanchez Gonzalez R. Generalized pustular psoriasis successfully treated with topical tacrolimus. Br J Dermatol. 2005;152:587-8（エビデンスレベルV）

2) Nagao K, Ishiko A, Yokoyama T, Tanikawa A, Amagai M. A case of generalized pustular psoriasis treated with topical tacrolimus. Arch Dermatol. 2003;139:1219.（エビデンスレベルV）

4．光線療法

概　要：　PubMed で pustular psoriasis と phototherapy, や ultraviolet をかけて検索するとそれぞれ 52 の文献が挙げられるが、palmoplantar psoriasis などの限局型に対する治療、ほかの治療の報告を除くと、膿疱性乾癬（汎発型）に対する光線療法の効果についての報告はほとんどない。また、他の治療法と光線療法との併用療法の報告が多い。Randomized control trial (RCT)は行われていない。膿疱性乾癬（汎発型）に対する光線療法に関してはすべて expert opinion と言わざるを得ない。

CQ13-1. 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

PubMed で pustular psoriasis と phototherapy, や ultraviolet をかけて検索するとそれぞれ 52 の文献が挙げられるが、palmo-plantar psoriasis などの限局型に対する治療、ほかの治療の報告を除くと、膿疱性乾癬（汎発型）に対する光線療法の効果についての報告はほとんどない。また、他の治療法と光線療法との併用療法の報告が多い。Randomized control trial (RCT)は行われていない。膿疱性乾癬（汎発型）に対する光線療法に関してはすべて expert opinion と言わざるを得ない。RCT はないが効果があったという症例報告があった。その一方、増悪したため中止した例や軽快したが、その後水疱症を生じた例がある。

長期の PUVA 療法副作用は、おおむね UVA 総照射量、総治療回数に依存する。その副作用には、色素斑、皮膚老化、角化性病変、腫瘍（日光角化症、Bowen 病、基底細胞癌、有棘細胞癌、悪性黒色腫など)、眼：結膜炎・角膜炎（白内障は稀）の他に、多毛、爪甲下出血、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を準拠することが望ましい (C) -1)。

文　献

A)．急性期膿疱性乾癬の治療に関する論文

1）Lowe NJ, Ridgway HB. Generalized pustular psoriasis precipitated by lithium carbonate. Arch Dermatol 1978; 114:1778-1779.　(エビデンスレベル V)

2) Hofmann VC, Plewig G, Braun-Falco O. PUVA-therapie der psoriasis pustulosa-Typ von Zumbusch.. Dermatol Monatsschr 1978; 164:662-667.　(エビデンスレベル V)

3) El-Din Selim MM, Hegyi V. Pustular eruption of pregnancy treated with local administered PUVA. Arch Dermatol 1990; 126:443-444. (エビデンスレベルV)
4) Zelickson BD, Muller SA. Generalized pustular psoriasis. Arch Dermatol 1991; 127:1339-1345. (エビデンスレベルV)
5) Caroli JW, Scherwitz C, Schweinsberg F, Fierlbeck G. Exazerbation einer Psoriasis Pustulosa bei Quecksilber-Intoxikation. Hautarzt 1994; 45:708-710. (エビデンスレベルV)
6) Saeki H, Hayashi N, Komine M, Soma Y ,Shimada S, Watanabe K, Hashimoto T. A case of generalized pustular psoriasis followed by bullous disease. Br J Dermatol 1996; 134:152-155. (エビデンスレベルV)
7) Muchenberger S, Schopf E, Simon JC. The combination of oral acitretin and bath PUVA for the treatment of severe psoriasis. Br J Dermatol1997;137:587-589. (エビデンスレベルV)
8) Breiner-Maly J, Ortel B, Breier F, Schmidt JB, Honigsmann H. Generalized pustular psoriasis of pregnancy Dermatology 1999; 198:61-64. (エビデンスレベルV)

B).慢性期膿疱性乾癬の治療に関する論文
9) Honingsmann H, Gschnait F, Konrad F, Wolff K. Phototherapy for pustular psoriasis (von Zumbusch). Br J Dermatol 1977; 97:119-126. (エビデンスレベルV)
10) Hunt MJ, Lee SH, Salisbury ELC, Wills EJ, Armati R. Generalized pustular psoriasis responsive to PUVA and oral cyclosporin therapy. Austral J Dermatol 1997; 58:199-201. (エビデンスレベルV)
11) Ozawa A, Ohkido M, Haruki Y, Kobayashi H, Ohkawara A, Ohno Y, Inaba Y, Ogawa H. Treatments of generalized pustular psoriasis: A multicenter study in Japan. J Dematol 1999; 26:141-149. (エビデンスレベルV)

C) PUVA療法についてのガイドライン
1) 吉川邦彦、江藤隆史、小林 仁、堀尾 武、松尾聿郎、吉池高志.乾癬のPUVA療法ガイドライン.日皮会誌 2000;110:807-814. (ガイドライン)

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、十分な根拠が無い。

解 説

ステロイド、あるいは、シクロスポリン、レチノイドの内服治療が効かなかった小児の

膿疱性乾癬（汎発型）に対して内服 PUVA が有効であったとする報告がある。しかし、「乾癬の PUVA 治療ガイドライン」[1]には、10 歳以下の小児での制限が記載されている。長期間の治療による発癌性や光老化が危惧されるため、相対禁忌となっている。実施前には十分なインフォームド・コンセントが必要と考える。

文　献

1) 吉川邦彦、江藤隆史、小林　仁、堀尾　武、松尾聿郎、古池高志. 乾癬の PUVA 療法ガイドライン、日皮会誌 2000;110:807-814.
2) 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）

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 が有効であったとの報告されている。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]。その報告によれば妊婦への内服 PUVA は禁忌であるとされている。8-MOP の toxicity が問題となると考えられる。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。

文　献

1) Weatherhead S, Robinson SC, Reynolds NJ. Management of psoriasis in pregnancy. Br Med J 2007; 334:1218-1220.　（レヴュー）
2) 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）
3) Breiner-Maly J, Ortel B, Breier F , Schmidt JB, Honigsmann H. Generalized pustular psoriasis of pregnancy Dermatology 1999; 198:61-64.（エビデンスレベル V）

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

Pub-Med で膿疱性乾癬と ultraviolet B をかけて検索すると、4 件の文献が見つかった。

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 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 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) Vun YY, Jones B, Mudhaffer MA, Egan C. Generalized pustular psoriasis of pregnancy treated with narrowband UVB and topical steroids. J Am Acad Dermatol 2006; 54:S28-30.

（エビデンスレベルV）

急性期膿疱性乾癬（汎発型）に対する光線療法

急性期膿疱性乾癬（汎発型）に対する光線療法			
推奨療法	推奨度	エビデンスレベル	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TNFα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TNFα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.（レヴュー）

2）Chong BF and Wong HK. Immunobiologics in the treatment of psoriasis. Clin Immunol 2007;123:129-138.（レヴュー）

CQ15：抗TNFα療法は膿疱性乾癬（汎発型）に有効か？

推奨度：　C1, C2

推奨文：　抗TNFα療法は、膿疱性乾癬（汎発型）に対して有効である。

解　説：　抗TNFα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検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TNFα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、ランダム化二重盲検試験の報告はない。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TNFα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, Riemsa 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 TNFα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 2 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 TNFα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 TNFα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 TNFα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