

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。

### QC18. 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 $\alpha$  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)- $\alpha$  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- $\alpha$  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。

### C Q20. 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 $\alpha$ 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が、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. 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、ガイドライン)
- 4) 中川秀己ほか、ネ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. (ガイドライン)

## 6) 抗 TNF $\alpha$ 阻害薬

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

**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 Rheum 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 from 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 Form 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

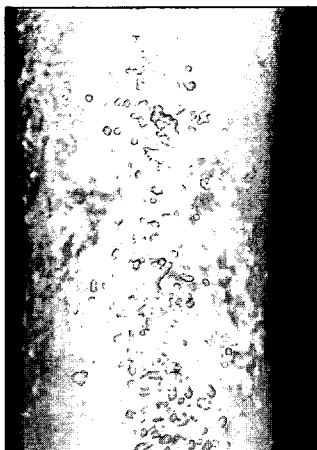


図1. Von Zumbusch 型膿疱性乾癬

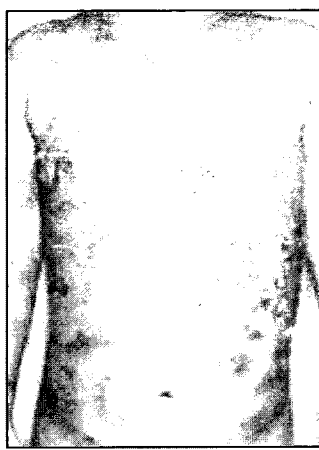


図2、3. 小児の膿疱性乾癬（汎発型） 図3のような環状皮疹を示すことも多い。軽症型の circinate annular 型（図7）を鑑別する必要がある。

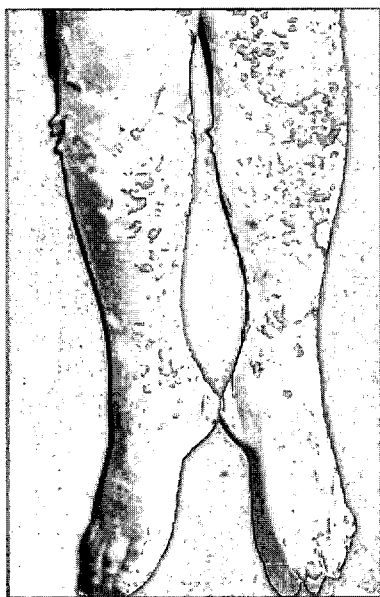


図4. 両下腿の著明な浮腫と膿海形成  
重症度判定の「浮腫」は、循環不全の兆候を評価するのが主目的であり、「浮腫を伴う皮膚面積」をパーセントで表し、評価する。

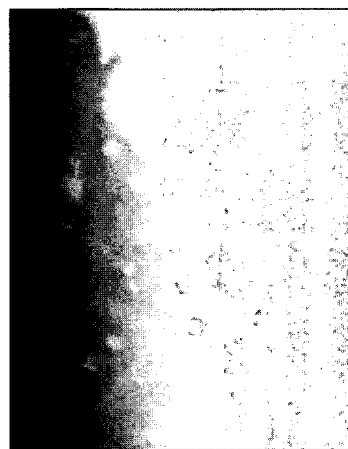


図5. 膿疱性乾癬の膿海形成

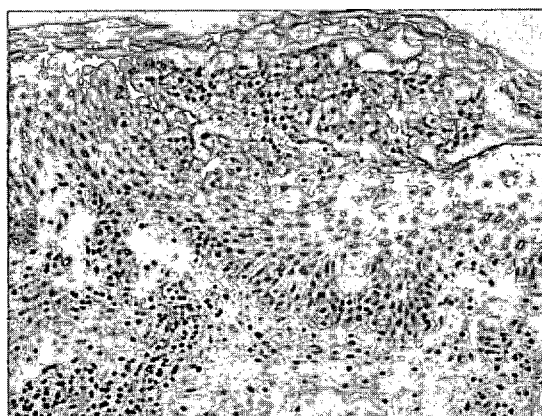


図6. 膿疱性乾癬の角層下無菌性膿疱と Kogoj 海綿状膿疱

## 2. 鑑別疾患

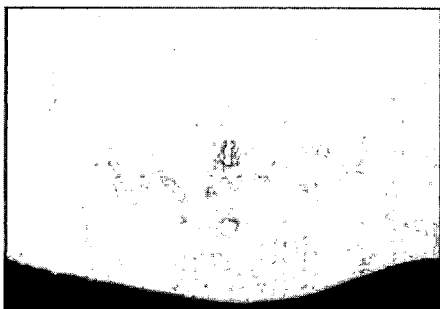


図7 circinate annular 型乾癬.

環状皮疹の辺縁に小膿疱がみられ、組織学的にも膿疱性乾癬に合致するが、症状は軽症である。特定疾患としての膿疱性乾癬（汎発型）と鑑別が必要。

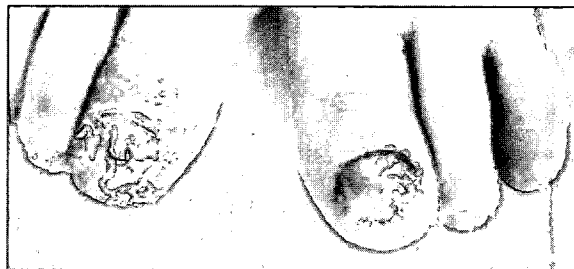


図8. Hallopeau 肢端稽留性皮膚炎

膿疱が汎発する場合には膿疱性乾癬（汎発型）として取り扱うが、汎発化はまれ。



図9. 急性汎発性発疹型膿疱症

抗菌薬や抗真菌薬の投与によって全身発赤、発熱とともに小膿疱が出現する。病理組織学的には角層下膿疱を形成し、Kogoj 海綿状膿疱を認めることがあるので、急性期は膿疱性乾癬（汎発型）との鑑別がむずかしい。しかし、経過は良く、通常 10 日程度で治癒する。薬剤の関与が明らかである。

特定疾患としての膿疱性乾癬（汎発型）と鑑別が必要

## 表皮水疱症診断と治療のガイドライン

清水 宏<sup>1</sup>、橋本公二<sup>2</sup>、玉井克人<sup>3</sup>、黒沢美智子<sup>4</sup>、青山裕美<sup>5</sup>、北島康雄<sup>5</sup>

1. 北海道大学大学院研究科 皮膚科学分野
2. 愛媛大学医学部 皮膚科
3. 大阪大学大学院医学系研究科 遺伝子治療学
4. 順天堂大学医学部 衛生学
5. 岐阜大学大学院医学研究科 皮膚病態学



## 4. 表皮水疱症

### I 診断基準

#### 1. 概念

表皮水疱症は、主として先天的素因により、日常生活で外力の加わる部位に水疱が反復して生ずることを主な臨床症状とする一群の疾患である。先天的に皮膚が脆弱で、生後早期からわずかな外力で、全身とくに機械的刺激部位に水疱、びらん、潰瘍を形成する。本症は、表皮基底膜部における水疱形成部位により、①単純型（表皮内水疱）、②接合部型（透明層接合部水疱）、③栄養障害型（真皮内水疱）の3大病型に分類される。さらに臨床症状や原因遺伝子に基づき10の主要病型に細分される（表）。その他にも稀な10数の亜型の存在が臨床、遺伝子レベルで確立している。病型診断には患者皮膚の蛍光抗体法、電顕での検索、最終的には遺伝子変異の同定が重要である。有効な治療法は未だなく、対症療法が主となる。

#### 2. 病名診断（表皮水疱症であるか否かの診断）

##### (1) 主要事項

##### ① 臨床的事項

- (a) 軽微な機械的刺激により皮膚（ときには粘膜）に容易に水疱を生ずる。
- (b) 原則として乳幼児期に発症し、長年月にわたり症状が持続する。
- (c) 薬剤・感染・光線過敏・自己免疫・亜鉛欠乏症・色素失調症・魚鱗癬・皮膚萎縮症など他疾患に起因する水疱形成を除外できる。

② 病理学的事項：蛍光抗体法あるいは電顕検査により、水疱形成部位が表皮内、接合部または真皮内のいずれかに決定できる。

(2) 判定：①(a)(b)(c)のすべてを満たし、かつ②を満たすものを表皮水疱症と診断する。

#### 3. 3大病型診断（3大病型のいずれであるかの診断）

患者皮膚を蛍光抗体法（antigen mapping）あるいは電顕で調べ、表皮基底膜部のいずれの部位に水疱が発生しているのかを確定する。

- (1) 水疱発生位置が表皮内の場合：単純型と診断する。
- (2) 水疱発生位置が接合部の場合：接合部型と診断する。
- (3) 水疱発生位置が真皮内である場合：栄養障害型と診断する。

#### 4. 病型診断

臨床症状の詳しい解析、基底膜蛋白（原因遺伝子・蛋白）の発現状態、遺伝子変異の同定により、以下の主な10病型に分類される。ただし、これらいずれの病型にも分類し得ない特殊型も存在する。

特殊型の例：

劣性単純型表皮水疱症（両方の対立遺伝子にケラチン5または14の変異を有する）

プレクチン遺伝子変異に基づく単純型表皮水疱症

Mottled pigmentation を呈する単純型表皮水疱症

プレクチン遺伝子変異に基づく幽門閉鎖症合併・単純型表皮水疱症

反対型（接合部型表皮水疱症）

前頸骨部を中心に症状を呈する栄養障害型表皮水疱症（pretibial DDEB）

痒疹を主体とする栄養障害型表皮水疱症（DEB, pruriginosa）

爪変形だけを呈する栄養障害型表皮水疱症

新生児期に一過性水疱を生じる栄養障害型（bullous dermolysis of the newborn）

など

表：表皮水疱症の主要10病型

3大病型	主要10病型	原因蛋白/遺伝子
単純型	Dowling-Meara 型	ケラチン5・14
	Köbner 型	ケラチン5・14
	Weber-Cockayne 型	ケラチン5・14
	筋ジストロフィー合併型	プレクチン
接合部型	Herliz 型	ラミニン5（最近では laminin-332 と称す）
	非 Herliz 型	ラミニン5・XVII 型コラーゲン
	先天性幽門閉鎖症合併型	$\alpha 6 \cdot \beta 4$ インテグリン
栄養障害型	優性型	VII 型コラーゲン
	Hallopeau-Siemens 劣性型	VII 型コラーゲン
	非 Hallopeau-Siemens 劣性型	VII 型コラーゲン

## 5. 各病型の概要

(1) 単純型表皮水疱症 epidermolysis bullosa simplex ; EBS

### ① 概説

(a) Dowling-Meara 型（重症型）、Köbner 型（中等症型）、Weber-Cockayne 型（軽症型）の主な3型に分類。ケラチン遺伝子（K5、K14）の変異による。常染色体優性遺伝。

(b) 生後〜乳幼児期から機械的刺激の受けやすい部位に水疱を形成。

(c) 予後は一般的に良好で、成長とともに軽快。

(d) 筋ジストロフィー合併型はプレクチン遺伝子の変異による。常染色体劣性遺伝。

## ② 症状

生後まもなく、手、足、肘、膝などの機械的刺激を受けやすい部位、あるいは衣類の擦れるような部位に大小の水疱を形成する。Dowling-Meara 型（重症型）では健常皮膚部位を摩擦することで水疱を形成する（Nikolsky 現象）。破れても瘢痕を形成せずに治癒する。夏季、温熱により増悪傾向にある。成長とともに軽快し、予後は一般的に良好である。臨床症状の重症度により以下の 3 型に細分類されるが、いずれもケラチン遺伝子変異の部位、種類の差によるもので、中間型も存在する。筋ジストロフィー合併型 EBS はプレクチン変異に基づく稀な病型。

### (a) Dowling-Meara（ダウリング・メアラ）型

水疱が環状に配列し全身に汎発、新生児期には全身びらんで死亡することもある重症型。

### (b) Köbner（ケブネル）型

水疱が全身に出現する中等症型。

### (c) Weber-Cockayne（ウェーバー・コケイン）型

水疱が手足に限局する軽症型。

## ③ 病因

基底細胞の細胞骨格(中間径線維)である K5 あるいは K14 遺伝子いずれかの変異により、基底細胞が崩壊して裂隙が生じ、水疱を形成する。常染色体優性遺伝。K5、K14 遺伝子のどの部位にどのような変異が生じるかによって、重症度が変化する。すなわち、臨床症状の重症度の程度は、遺伝子変異部位の位置や変異アミノ酸の種類によって規定されている。

## ④ 病理所見

表皮基底細胞の細胞質内に裂隙が生じ表皮内水疱を呈する。Dowling-Meara 型（重症型）は基底細胞内にケラチン線維の凝集（clumping）が電顕で明瞭にみられる。

## ⑤ 治療

対症療法が主。機械的刺激、温暖を避ける。局所療法（水疱内容除去、抗生物質軟膏など）が基本。加齢とともに皮膚症状は改善する。

## (2) 接合部型表皮水疱症 junctional epidermolysis bullosa ; JEB

### ① 概説

(a) 基底膜透明帯での水疱形成。

(b) 接合部型はすべて常染色体劣性遺伝。Herlitz 型は生後 1 年以内にほぼ全例死亡。非 Herlitz 型は生命予後良好。

(c) 特殊型である幽門閉鎖症合併型は  $\alpha 6$  あるいは  $\beta 4$  インテグリン遺伝子変異によるもので、予後不良。

(d) 対症療法が主。遺伝相談、出生前診断も行われる。

### ② 症状

Herlitz 型は生下時から全身に水疱やびらん、潰瘍を形成し、治癒せず次々と新生拡大す

る。粘膜病変および歯牙、爪などの発育不良を伴う。ほぼ全例が生後1年以内に死亡する。非 Herlitz 型は生命予後良好で、生殖可能年齢に達しうる。頭部脱毛、掌蹠角化、爪の変形、歯エナメル質形成不全を伴う。いずれも Nikolsky 現象陽性である。

### ③ 分類・病因

予後不良で、ほとんどが生後1年以内に死亡する Herlitz 型はラミニン5(最近 laminin 332 と称される)の完全欠損により生じ、生命予後の良い非 Herlitz 型はラミニン5の不完全欠損、あるいは XVII 型コラーゲンの欠損により発症する。

幽門閉鎖症合併型はヘミデスモソームに存在する膜リガンドである  $\alpha 6$  あるいは  $\beta 4$  インテグリン遺伝子変異により発症、全身性の水疱、皮膚潰瘍に加え、先天性幽門閉鎖を合併する。予後不良で、生後まもなく死にいたる症例が多い。

### ④ 病理所見

基底細胞細胞膜と基板との間の透明帯における水疱形成が認められる。

### ⑤ 治療

対症療法が主。機械的刺激を避け、局所療法、全身療法(補液、栄養管理、軟膏外用、抗生物質など)を行う。Herlitz 型に対しては、出生前診断も行われる。

## (3) 栄養障害型表皮水疱症 dystrophic epidermolysis bullosa ; DEB

### ① 概説

(a) 栄養障害型は複数の病型に分類されるが、すべて anchoring fibril の構成成分である VII 型コラーゲン遺伝子の変異により発症、全身に表皮下水疱を形成。

(b) 常染色体優性遺伝と劣性遺伝のものが存在。Nikolsky 現象陽性。

### ② 症状

(a) Hallopeau-Siemens (アロポー・シーメンス) 劣性型 (HS recessive DEB)

最重症型。生下時ないし生後まもなくから、外力の有無にかかわらず水疱やびらんが四肢、体幹に繰り返し出現し、治癒後、稗粒腫や瘢痕を残す。そのため指趾は融合して棍棒状となる。爪、口腔粘膜、食道粘膜などにも侵襲が激しく、食道狭窄、閉塞にもとづく嚥下困難が起こりやすい。加齢によっても症状は改善せず、青年期以降には瘢痕部に悪性腫瘍(主に有棘細胞癌)が頻発する。VII 型コラーゲンの発現が完全に欠損しており、非常に重篤で若年期に死に至ることもある。

(b) 非 Hallopeau-Siemens 劣性型 (n-HS recessive DEB)

VII 型コラーゲンの減少を認める。しかし、完全欠損をきたすような遺伝子変異ではないため、Hallopeau-Siemens 劣性型に比べて臨床所見が比較的軽い。

(c) 優性型 (dominant DEB)

出生児一乳児期に発症。四肢伸側に多くの水疱を形成する。食道閉塞などをきたすものや体幹に白色丘疹を形成するものがある。治癒後に瘢痕を残す。爪変形がある。加齢とともに改善する症例もある。