

5) 膿疱性乾癬に対する光線療法（慢性期のみ）

急性期膿疱性乾癬には光線療法は適応にはならない（CQ13）。慢性期膿疱性乾癬には、通常の乾癬療法で反応しない場合や、治療量を減らし、治療による副作用を軽減させるために併用療法として用いられることがある。

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

表 7 慢性期膿疱性乾癬（汎発型）に対する光線療法

推奨療法	推奨度	エビデンスレベル
内服 PUVA	C2	V
内服 PUVA+免疫抑制剤	C2	V
nb-UVB+acitretin	C1	V
nb-UVB+dapsone	C1	V
nb-UVB	C1	V
nb-UVB : narrow band-UVB		

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

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

文献

- 29) Griffiths CE, Dubertret L, Ellis CN, et al: Ciclosporin in psoriasis clinical practice: an international consensus statement, *Br J Dermatol*, 2004; 150 Supple 67: 11-23.(エビデンスレベル VI)
- 30) Nast A, Kopp I, Augustin M, et al: German evidence-based guidelines for the treatment of psoriasis vulgaris (short version), *Arch Dermatol Res*, 2007; 299: 111-138. (エビデンスレベル I)
- 31) Paul CE, Ho VC, McGeown C, Christophers E, Schmidt-mann B, et al: Risk of malignancies in psoriasis patients treated with cyclosporine: a 5 y cohort study, *J Invest Dermatol*, 2003; 120: 211-216.(エビデンスレベル IV)
- 32) 中川秀己, 相場節也, 朝比奈昭彦ほか: シクロスポリン MEPC による乾癬治療のガイドライン 2004 年度版 コンセンサス会議報告, 日皮会誌, 2004; 114: 1093-1105.(エビデンスレベル VI)
- 33) 中川秀己ほか: 乾癬における TNF α 阻害薬の使用指針および安全対策マニュアル, 日本皮膚科学会生物学的製剤検討委員会, 2009 年 (エビデンスレベル: 評価対象外), http://www.dermatol.or.jp/news/news_091216_2.pdf
- 34) Smith CH, Anstey AV, Barker JN, et al: British Association of Dermatology guidelines for use of biological interventions in psoriasis 2005, *Br J Dermatol*, 2005; 153: 486-497.(エビデンスレベル VI)
- 35) Cather JC, Menter A: Combining traditional agents and biologics for the treatment of psoriasis, *Semin Cutan Med Surg*, 2005; 24: 37-45.(エビデンスレベル VI)
- 36) Ikeda S, Takahashi H, Suga Y, et al: Therapeutic depletion of myeloid lineage leucocytes in patients with generalized pustular psoriasis indicates a major role for neutrophils in the immunopathogenesis of psoriasis, *J Am Acad Dermatol*, 2013; 68: 609-617.(エビデンスレベル IV)

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

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

表 8 臨床設問 (Clinical Question : CQ) の要約

臨床設問	エビデンスレベル	推奨度
1. プライマリーケア		
CQ1. 急性期の全身管理・薬物療法は予後改善に有効か？	未評価	A*
CQ2. 副腎皮質ステロイド投与は膿疱性乾癬関連 ARDS に有効か？	V	B*
*臨床試験はないが、膿疱性乾癬の死因に関する疫学調査から救急対応の重要性は明らかである。		
2. 内服療法		
CQ3. レチノイド内服は膿疱性乾癬に有効か？	II	C1 (B*), D**
CQ4. シクロスポリン内服は膿疱性乾癬（汎発型）に有効か？	II	C1 (B*)
CQ5. メトトレキサート内服は膿疱性乾癬に有効か？	II	C1, D**
CQ6. ダブソン内服は膿疱性乾癬に有効か？	V	C2 (C1 : 他剤無効)
CQ7. ステロイド内服は膿疱性乾癬に有効か？	V	C2, B®, C1#
CQ8. コルヒチン内服は膿疱性乾癬に有効か？	V	C2
CQ9. 抗菌薬治療は膿疱性乾癬に有効か？	V	C2
*成人・非妊婦の急性期療法としての委員会見解, **妊婦, 授乳婦, パートナーへの投与, ®急性期 ARDS/capillary leak 症候群での使用, #関節症状に対する使用, 特に慢性炎症による二次性全身性アミロイドーシスが疑われるとき		
3. 外用療法		
CQ10. ステロイド外用剤は膿疱性乾癬に有効か？	V	C1, C2
CQ11. 活性型ビタミン D ₃ 外用は膿疱性乾癬に有効か？	V	C1, C2
CQ12. タクロリムス外用は膿疱性乾癬に有効か？	V	C1, C2
4. 光線療法		
CQ13. PUVA 療法は膿疱性乾癬に有効か？	V	C2, D##
CQ14. UVB 療法は膿疱性乾癬に有効か？	V	C1, C2
##妊婦, 授乳婦への全身 PUVA 療法		
5. 生物学的製剤		
CQ15. TNFα 阻害薬は膿疱性乾癬に有効か？	II	C1
CQ16. TNFα 阻害薬以外の生物学的製剤は膿疱性乾癬に有効か？	II	C1
CQ17. TNFα 阻害薬は膿疱性乾癬患者の QOL を向上させるか。	II	C1
6. 顆粒球単球吸着除去療法 (Granulocyte and Monocyte Adsorption Apheresis : GMA)		
CQ18. GMA 療法は膿疱性乾癬（汎発型）に有効か？	III	C1
CQ19. GMA 療法は膿疱性乾癬（汎発型）患者の QOL を向上させるか？	III	C1
7. 妊婦・授乳婦、小児に対する治療選択		
CQ20. シクロスポリンは妊婦・授乳婦の膿疱性乾癬に有効か？	V	C1 (D)§
CQ21. シクロスポリンは小児膿疱性乾癬に有効か？	V	C1
§シクロスポリンのガイドラインでは禁忌だが、使用せざるを得ない場合がある。		
CQ22. TNFα 阻害薬は妊婦の膿疱性乾癬（汎発型）に有効か？	V	C1
CQ23. TNFα 阻害薬は小児膿疱性乾癬（汎発型）に有効か？	V	C1
CQ24. 顆粒球単球吸着除去療法 (GMA) は妊婦・授乳婦の膿疱性乾癬（汎発型）に有効か？	V	C1
CQ25. 顆粒球単球吸着除去療法 (GMA) は小児の膿疱性乾癬（汎発型）に有効か？	IV	C1
8. 合併症治療とアウトカム		
CQ26. 膿疱性乾癬に伴う関節症状に抗リウマチ療法は	II	A ~ C2
CQ27. 膿疱性乾癬に伴う関節症状に顆粒球単球吸着除去療法 (GMA) は有効か？	V	C1
CQ28. ガイドラインに基づく治療は QOL 改善に有効か？	未評価	未評価

第 V 章 各治療法の推奨度と解説文

1. プライマリーケア

概要：膿疱性乾癬（汎発型）の急性期治療は、全身性炎症反応症候群（SIRS）、激しい皮膚症状と、関節症などの合併症の病態を理解しなくてはならない。症例によってこれらの症状の発現程度は大きく異なるので、急性期のプライマリーケアとともに、専門的治療計画を必要とする。

CQ1. 急性期の全身管理・薬物療法は予後改善に有効か？

推奨度：A* *委員会見解による

推奨文：膿疱性乾癬（汎発型）の直接死因は心・循環不全が多く、全身管理と薬物療法が必須である。乾癬治療薬による重篤な副作用（メトトレキサートによる肺線維症、肝不全や、レチノイン酸症候群と呼ばれる呼吸不全など）に注意する必要がある。

解説：1) フランスの単施設における 1965～1985 年（20 年間）の報告では、992 例の重症乾癬入院患者のうち 7 例（0.7%）が死亡したとの記載がある³⁷⁾。同時期の同地域における多施設の乾癬死亡 46 例の解析では、尋常性乾癬；9 例、掌蹠膿疱症合併の乾癬；2 例、汎発性乾癬；2 例、乾癬性紅皮症；15 例、汎発性膿疱性乾癬；18 例であった。関節症合併例は 18 例（男 12、女 6）でみられた。膿疱性乾癬（汎発型）は死亡例の 39% を占める。青壮年発症で、膿疱性乾癬（汎発型）と関節症の合併例は予後が悪いことが指摘されている。

2) 死に至る要因は、代謝/循環系障害 19 例（心血管系；11 例、悪液質；6 例、低体温；1 例、非代償性糖尿病；1 例）、非特異的（感染症；10 例、アミロイドーシス；3 例、リウマチ性神経障害；1 例、糸球体腎炎；1 例）、治療薬副作用 12 例（メトトレキサート；8 例、エトレチナート；2 例、全身性副腎皮質ホルモン；1 例、メクロレタミン；1 例（上皮がん転移））であった。

尚、Ryan と Baker による 155 例の膿疱性乾癬の臨床的解析³⁸⁾にはステロイド誘発性膿疱性乾癬や掌蹠膿疱症が含まれるため、臨床統計から外した。

3) 最近の報告によれば、acute respiratory distress syndrome（ARDS）や capillary leak 症候群に伴う呼吸不全と循環不全の報告が多い（CQ2 参照）。

4) 乾癬治療薬（メトトレキサートやレチノイン酸な

ど）による死亡例や、肺合併症の例が少なからず報告されており、注意が必要である（CQ2 参照）。

文献

- 37) Roth PE, Grosshans E, Bergoend H: Psoriasis: Evolution et complications mortelles, *Ann Dermatol Venerol*, 1991; 118: 97-105. (エビデンスレベル V)
- 38) Ryan TJ, Baker H: The prognosis of generalized pustular psoriasis, *Br J Dermatol*, 1971; 85: 407-411. (エビデンスレベル V)

CQ2. 副腎皮質ステロイド投与は膿疱性乾癬（汎発型）に関連した呼吸不全に有効か？

推奨度：B* *委員会見解による

推奨文：膿疱性乾癬（汎発型）や紅皮症性乾癬では、原疾患に関連した肺合併症や、乾癬治療薬のメトトレキサートやアシトレチン（acitretin）による肺合併症がまれに生じる。呼吸管理、抗菌薬、原因薬の中止とともに副腎皮質ステロイド全身投与（プレドニゾロン換算 1 mg/kg/day）が奏効する。

解説：1) 膿疱性乾癬（汎発型）や紅皮症性乾癬に合併する呼吸不全は、明らかな感染症を除外すれば acute respiratory distress syndrome（ARDS）あるいは capillary leak 症候群の報告が多く、生命を脅かす合併症である^{39)～42)}。乾癬治療薬であるアシトレチン⁴¹⁾やエトレチナート治療中³⁹⁾に capillary leak 症候群を発症する可能性があり、レチノイン酸症候群と考えられている。メトトレキサートは、治療薬としても使用される一方で、肺線維症、肝不全などの重症副作用を起こすことがあるので注意を要する（CQ1 参照）。

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

3) その他の薬剤：膿疱性乾癬や紅皮症性乾癬の全身性炎症反応症候群（SIRS）による合併症であるうっ血性心不全、ARDS が複合的に生じた例に対して TNF α 阻害薬のインフリキシマブ（infliximab）の有効例の報告があるが⁴²⁾、infusion reaction によって心・循環系により負荷をかけることも予測されるため、安易には使用できない。

文献

- 39) Sadeh JS, Rudikoff D, Gordon M, et al: Pustular and

erythrodermic psoriasis complicated by acute respiratory distress syndrome, *Arch Dermatol*, 1997; 133: 747-750. (エビデンスレベル V)

- 40) Abou-Samra T, Constantin J-M, Amarger S, Mansard S, et al: Generalized pustular psoriasis complicated by acute respiratory distress syndrome, *Br J Dermatol*, 2004; 150: 353-356. (エビデンスレベル V)
- 41) Vos LE, Vermeer MH, Pavel S: Acitretin induces capillary leak syndrome in a patient with pustular psoriasis, *J Am Acad Dermatol*, 2007; 56: 339-342. (エビデンスレベル V)
- 42) Lewis TG, Tuchida C, Lim HW, Wong HK: Life-threatening pustular and erythrodermic psoriasis responding to infliximab, *J Drugs Dermatol*, 2006; 5: 546-548. (エビデンスレベル V)

2. 内服療法

概要：乾癬治療薬では治療期間や併用治療についてのガイドラインが作成されている。膿疱性乾癬（汎発型）においても乾癬治療ガイドラインに基づいた治療が原則ではあるが、生命の危機を回避するために、「禁忌」指定薬を用いざるを得ない場合もある。

CQ3. エトレチナート，レチノイド

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

推奨度：C1

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

解説：一般的に膿疱性乾癬（汎発型）に対するエトレチナートの用量は0.5～1.0 mg/kg/日より開始し、症状に合わせ用量を調節する方法が行われている。膿疱性乾癬（汎発型）に対するエトレチナートの有効性について症例報告、症例集積報告^{43)～45)}は多数存在する。しかしながら、他治療法とのランダム化比較対照試験(RCT)による比較試験や、プラセボとの比較試験などは行われていない。

膿疱性乾癬（汎発型）は症例数が少なく、重症度が高いことから大規模な比較試験などのエビデンスレベルの高い検討は困難である。本邦における臨床調査個人票による検討においても高い有効性は確認されており（表3）、膿疱性乾癬（汎発型）に対するエトレチ

ナート療法は第一選択となり得るものと考ええる。

外用療法として活性型ビタミンD₃外用薬併用時には高カルシウム血症に注意する必要がある。

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

文献

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

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

推奨度：C1

推薦文：膿疱性乾癬（汎発型）の小児例は成人例に比べ難治である症例も少なからず存在し、長期治療を要する症例も多く認める。小児例でも成人例と同様にエトレチナートの有効性についての報告があり、本邦においては、エトレチナートを第一選択薬の1つとして推奨する。ただし、骨端の早期閉鎖に伴う成長障害、催奇形性などの副作用に留意する必要がある。

解説：小児の膿疱性乾癬（汎発型）に対するエトレチナートの有効性について症例報告、症例集積報告は成人と同様に存在する^{47)～50)}。しかしながら、他治療法とのランダム化比較対照試験(RCT)による比較試験や、プラセボとの比較試験などは行われていない。

小児の膿疱性乾癬（汎発型）は症例数が少なく、重症度が高いことから大規模な比較試験などのエビデンスレベルの高い検討は困難である。本邦で乾癬治療への保険適応を有する内服薬はシクロスポリンとエトレチナートだけであり、年齢や使用期間を考慮していずれかが第一選択薬になる。ただし、寛解維持に対し治療用量が多く長期療法になる場合は、骨端の早期閉鎖

に伴う成長障害などの副作用があるため、他治療に代替できる場合は、他の治療法を選択すべきである。

文 献

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

CQ3-3：エトレチナートもしくはレチノイドは膿疱性乾癬（汎発型）の妊婦例に有効か？

推奨度：D

推薦文：膿疱性乾癬（汎発型）の妊婦例（疱疹状膿痂疹）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。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⁵¹⁾。短期的な治療での有効性の報告しか認めないこと、レチノイドの妊婦に対する使用は禁忌であることから、妊婦に対するエトレチナート、他のレチノイドの使用は推奨できない。

文 献

- 51) Chang SE, Kim HH, Choi JH, Sung KJ, Moon KC, Koh JK: Impetigo herpetiformis followed by generalized pustular psoriasis: more evidence of same disease entity, *Int J Dermatol*, 2003; 42: 754-755.(エビデンスレベル V)

CQ3-4：レチノイドの長期治療で安全性は確保されているか？

推奨度：C1

推薦文：膿疱性乾癬（汎発型）でレチノイドの長期治療が行われる。副作用の出現は用量と治療期間に関連する。長期的な副作用としては小児では成長障害（骨端の早期閉鎖）、過骨症、靱帯への異所性石灰化、肝障害、視力障害などが挙げられる。したがって、有効性は認めるものの長期療法では上記のような副作用があることを十分に説明しインフォームド・コンセントに配慮し治療を行わなければならない。

解 説：レチノイドの副作用で頻度の高いものとしては、落屑、口唇炎、口内乾燥、肝障害、高脂血症、皮膚の痒み、骨異常（過骨症、骨端の早期閉鎖）、靱帯への異所性石灰化、腎機能障害、視力障害などが挙げられる。そのためレチノイド療法中は、3カ月に1回のレントゲン写真撮影や眼科受診が必要とされている⁵²⁾。

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

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

文 献

- 52) Van Zander J, Orlov SJ: Efficacy and safety of oral retinoids in psoriasis, *Expert Opin Drug Saf*, 2005; 4: 129-138.(エビデンスレベル VI)
- 53) Stern RS, Fitzgerald E, Ellis CN, et al: The safety of etretinate as long-term therapy for psoriasis: results of the etretinate follow-up study, *J Am Acad Dermatol*, 1995; 33: 44-52.(エビデンスレベル IV)
- 54) Okada N, Noumra M, Morimoto S: Bone mineral density of the lumbar spine in psoriatic patients with long term etretinate therapy, *J Dermatol*, 1994; 21: 308-311.(エビデンスレベル V)
- 55) Menter A, Korman NJ, Elmets CA, et al: Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents, *J Am Acad Dermatol*, 2009; 61: 451-485.(エビデンスレベル VI)

CQ4. シクロスポリン

CQ4-1：シクロスポリンは膿疱性乾癬（汎発型）に有効か？

推奨度：C1

推薦文：本邦における膿疱性乾癬（汎発型）の治療では、シクロスポリンを第一選択薬の1つとして推奨する。ただし、血圧上昇、腎障害などの種々の副作用に留意する必要がある。なお、本邦ではシクロスポリンの継続使用期間について規制はないが、海外のガイドラインでは副作用予防の観点から1～2年までにとどめることが推奨されている。

解説：膿疱性乾癬（汎発型）に対するシクロスポリンの用法は、2.5～5.0 mg/kg/日（分2）で開始され、症状に合わせ用量を調節する方法が行われている。膿疱性乾癬（汎発型）に対するシクロスポリンの有効性について症例報告、症例集積報告（エビデンスレベルV）^{56)～58)}は多数存在する。しかしながら、他治療法とのランダム化対照比較試験（RCT）や、プラセボとの比較試験などは行われていない。

膿疱性乾癬（汎発型）は症例数が少なく、重症度が高いことから大規模な比較試験などのエビデンスレベルの高い検討は困難である。本邦における臨床調査個人票による検討でも高い有効性が確認されており（表3）、膿疱性乾癬（汎発型）に対するシクロスポリン療法は第一選択となり得るものと考ええる。

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

文 献

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

- 58) Wolska H, Jablonska S, Langner A, Fraczykowska M: Etretinate therapy in generalized pustular psoriasis (Zumbusch type). Immediate and long-term results. *Dermatologica*, 1985; 171: 297-304.(エビデンスレベル VI)
- 59) 中川秀己, 相場節也, 朝比奈昭彦ほか: シクロスポリン MEPC による乾癬治療のガイドライン 2004 年度版 コンセンサス会議報告. 日皮会誌, 2004; 114: 1093-1105.(エビデンスレベル VI)
- 60) Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, et al: European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2009; 23 (Suppl 2): 1-70.(エビデンスレベル VI)
- 61) Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U, et al: S3-Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (English version). Update. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2012; 10 (Suppl 2): S1-95.(エビデンスレベル VI)
- 62) Rosmarin DM, Lebwohl M, Elewski BE, Gottlieb AB: National Psoriasis Foundation: Cyclosporine and psoriasis: 2008 National Psoriasis Foundation Consensus Conference. *J Am Acad Dermatol*, 2010; 62: 838-853.(エビデンスレベル VI)

CQ4-2：シクロスポリンは膿疱性乾癬（汎発型）小児例に有効か？

推奨度：C1

推薦文：膿疱性乾癬（汎発型）の小児例は成人例に比べ難治である症例も少なからず存在し、長期治療を要する症例も多く認める。小児例でも成人例と同様にシクロスポリンの有効性についての報告があり、本邦においては、シクロスポリンを第一選択薬の1つとして推奨する。ただし、血圧上昇、腎障害などの副作用に留意する必要がある。なお、本邦ではシクロスポリンの継続使用期間について規制はないが、海外のガイドラインでは副作用予防の観点から1～2年までにとどめることが推奨されている。

解説：小児の膿疱性乾癬（汎発型）に対するシクロスポリンの有効性について症例報告、症例集積報告は存在する^{63)～66)}。しかしながら、他治療法とのランダム化対照比較試験（RCT）や、プラセボとの比較試験などは行われていない。

小児の膿疱性乾癬（汎発型）は症例数が少なく、重症度が高いことから大規模な比較試験などのエビデンスレベルの高い検討は困難である。本邦で乾癬治療への保険適応を有する内服薬はシクロスポリンとエトレチナートだけであり、年齢や使用期間を考慮していずれかが第一選択薬になる。ただし、小児例においても長期治療では腎障害が進行性に生じる可能性があるこ

となどから、可能な限り低用量かつ短期的な治療を行うことが好ましい。長期治療では腎障害が進行性に生じる可能性があることなどから、シクロスポリンの継続使用期間については、イギリス、ドイツでは原則 2 年、アメリカでは 1 年とすることが推奨されている^{67)~69)}。

文 献

- 63) Kiliç SS, Hacimustafaoglu M, Celebi S, et al: Low dose cyclosporin A treatment in generalized pustular psoriasis, *Pediatr Dermatol*, 2001; 18: 246-248.(エビデンスレベル V)
- 64) Alli N, Güngör E, Karakayali G, Lenk N, Artüz F: The use of cyclosporin in a child with generalized pustular psoriasis, *Br J Dermatol*, 1998; 139: 754-755.(エビデンスレベル V)
- 65) Juanqin G, Zhiqiang C, Zijia H: Evaluation of the effectiveness of childhood generalized pustular psoriasis treatment in 30 cases, *Pediatr Dermatol*, 1998; 15: 144-146.(エビデンスレベル V)
- 66) Rosinska D, Wolska H, Jablonska S, Konca I: Etretinate in severe psoriasis of children, *Pediatr Dermatol*, 1988; 5: 266-272.(エビデンスレベル V)
- 67) Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, et al: European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2009; 23 (Suppl 2): 1-70.(エビデンスレベル VI)
- 68) Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U, et al: S3-Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (English version). Update, *J Dtsch Dermatol Ges*, 2012; 10 (Suppl 2): S1-S95.(エビデンスレベル VI)
- 69) Rosmarin DM, Lebwohl M, Elewski BE, Gottlieb AB; National Psoriasis Foundation: Cyclosporine and psoriasis: 2008 National Psoriasis Foundation Consensus Conference, *J Am Acad Dermatol*, 2010; 62: 838-853.(エビデンスレベル VI)

CQ4-3：シクロスポリンは膿疱性乾癬（汎発型）の妊婦例に有効か？

推奨度：C1（委員会意見）

推薦文：膿疱性乾癬（汎発型）の妊婦例（疱疹状膿疱）は症例も少なく、胎児に対する薬剤の影響に配慮すれば、使用すべき薬剤ではない。しかし、腎移植患者では多数の妊娠使用例も報告されており、他の治療法がない場合は妊婦の膿疱性乾癬（汎発型）の第一選択になり得る薬剤である（CQ18 参照）。

解説：妊婦の膿疱性乾癬（汎発型）（疱疹状膿疱）に対するシクロスポリンの有効性についての症例報告がある⁷⁰⁾⁷¹⁾。一方、妊婦に対するシクロスポリン治

療の安全性については、海外において腎移植患者 405 件の妊娠調査で、304 件（75%）が健常児出産で奇形はみられていないが、低体重時、未熟児の出生率が高かったと報告されている⁷²⁾。なお、シクロスポリンは母乳中に移行するため、本剤内服中は授乳を避ける必要がある。

文 献

- 70) Kapoor R, Kapoor JR: Cyclosporine resolves generalized pustular psoriasis of pregnancy, *Arch Dermatol*, 2006; 142: 1373-1375.(エビデンスレベル V)
- 71) Finch TM, Tan CY: Pustular psoriasis exacerbated by pregnancy and controlled by cyclosporin A, *Br J Dermatol*, 2000; 142: 582-584.(エビデンスレベル V)
- 72) Armenti VT, McGrory CH, Cater JR, et al: Pregnancy outcomes in female renal transplant recipients, *Transplant Proc*, 1998; 30: 1732-1734.(エビデンスレベル IV)

CQ4-4：シクロスポリン長期治療の安全性は確保されているか？

推奨度：C2

推薦文：シクロスポリンの副作用は用量と治療期間に関連する。長期治療では腎障害が進行性に生じる可能性があることなどから、可能な限り低用量かつ短期的な治療を行うことが好ましい。本邦ではシクロスポリンの継続使用期間について規制はないが⁸⁾、海外のガイドラインでは副作用予防の観点から 1~2 年までにとどめることが推奨されている。

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

悪性腫瘍については、皮膚悪性腫瘍とくに有棘細胞癌の発生が有意に上昇するものの⁷⁴⁾⁷⁸⁾、内臓悪性腫瘍については有意な上昇は認めないとされている⁷⁴⁾。

文 献

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

(エビデンスレベル VI)

- 74) Paul CF, Ho VC, McGeown C, et al: Risk of malignancies in psoriasis patients treated with cyclosporine: a 5 y cohort study, *J Invest Dermatol*, 2003; 120: 211-216.(エビデンスレベル IV)
- 75) Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, et al: European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2009; 23 (Suppl 2): 1-70.(エビデンスレベル VI)
- 76) Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U, et al: S3-Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (English version). Update, *J Dtsch Dermatol Ges*, 2012; 10 (Suppl 2): S1-S95.(エビデンスレベル VI)
- 77) Rosmarin DM, Lebwohl M, Elewski BE, Gottlieb AB: National Psoriasis Foundation: Cyclosporine and psoriasis: 2008 National Psoriasis Foundation Consensus Conference, *J Am Acad Dermatol*, 2010; 62: 838-853.(エビデンスレベル VI)
- 78) Wu X, Nguyen BC, Dziunycz P, et al: Calcineurin and ATF3: opposite roles in squamous skin cancer, *Nature*, 2010; 465: 368-372.(エビデンスレベル: 基礎的研究であり評価対象外)

CQ5. メトトレキサート

CQ5-1: メトトレキサートは膿疱性乾癬（汎発型）に有効か？

推奨度: C1

推薦文: メトトレキサートは、エトレチナートとシクロスポリンに治療抵抗性の症例や、関節炎の激しい症例に推奨される。日本皮膚科学会が承認（公知）申請を進めているが、現時点では乾癬への保険適応がなく、肝障害、骨髄抑制、間質性肺炎、催奇形性などの副作用に留意し、十分なインフォームド・コンセントに配慮し、治療を行う必要がある。

解説: 膿疱性乾癬（汎発型）に対するメトトレキサートの用法は、通常 7.5 mg/週 1 回（12 時間毎に 3 回に分けて内服）する方法が行われている。膿疱性乾癬（汎発型）に対するメトトレキサートの有効性について症例報告、症例集積報告^{79)~81)}は多数存在する。しかしながら、他治療法とのランダム化対照比較試験（RCT）による比較試験や、プラセボとの比較試験などは行われていない。

膿疱性乾癬（汎発型）は症例数が少なく、重症度が高いことから大規模な比較試験などのエビデンスレベルの高い検討は困難である。膿疱性乾癬（汎発型）に対するメトトレキサート療法の有効性は認められ、エトレチナート、シクロスポリンなどの治療に無効な場

合は選択されるべき薬剤である。また、関節症状に対しての有効性があるため、関節症状が強い場合は使用を考慮すべきである（CQ22-1 参照）。

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

文献

- 79) Ozawa A, Ohkido M, Haruki Y, et al: Treatments of generalized pustular psoriasis: a multicenter study in Japan, *J Dermatol*, 1999; 26: 141-149.(エビデンスレベル IV)
- 80) Tay YK, Tham SN: The profile and outcome of pustular psoriasis in Singapore: a report of 28 cases, *Int J Dermatol*, 1997; 36: 266-271.(エビデンスレベル V)
- 81) Augey F, Renaudier P, Nicolas JF: Generalized pustular psoriasis (Zumbusch): a French epidemiological survey, *Eur J Dermatol*, 2006; 16: 669-673.(エビデンスレベル IV)
- 82) Menter A, Korman NJ, Elmets CA, et al: Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents, *J Am Acad Dermatol*, 2009; 61: 451-485.(エビデンスレベル VI)
- 83) Kalb RE, Strober B, Weinstein G, et al: Methotrexate and psoriasis: 2009 National Psoriasis Foundation Consensus Conference, *J Am Acad Dermatol*, 2009; 60: 824-837.(エビデンスレベル VI)
- 84) Paul C, Gallini A, Archier E, et al: Evidence-based recommendations on topical treatment and phototherapy of psoriasis: systematic review and expert opinion of a panel of dermatologists, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2012; 26 Suppl 3: 1-10.(エビデンスレベル VI)

CQ5-2：メトトレキサートは膿疱性乾癬（汎発型）の小児例に有効か？

推奨度：C1

推薦文：膿疱性乾癬（汎発型）の小児例にメトトレキサートが有効であったとの症例報告はある。ただし、症例報告のみにとどまる。したがって、エビデンスが十分にあるとはいえない。日本皮膚科学会が承認（公知）申請を進めているが、現時点では乾癬への保険適応がなく、副作用に留意し、十分なインフォームド・コンセントに配慮し、治療を行う必要がある。

解説：小児の膿疱性乾癬（汎発型）に対するメトトレキサート療法の有効性の症例報告は認める^{85)~87)}。しかし、エビデンスが十分に集積されているとはいえない。アメリカでは若年性関節リウマチへの使用が承認されており、低用量の使用は安全とされている⁸⁸⁾⁸⁹⁾。肝機能障害、口内炎、嘔気、嘔吐などの副作用は通常、休薬によって改善するとされている⁸⁸⁾⁸⁹⁾。

文 献

- 85) Dogra S, Kumaran MS, Handa S, Kanwar AJ: Methotrexate for generalized pustular psoriasis in a 2-year-old child, *Pediatr Dermatol*, 2005; 22: 85-86. (エビデンスレベル V)
- 86) Juanqin G, Zhiqiang C, Zijia H: Evaluation of the effectiveness of childhood generalized pustular psoriasis treatment in 30 cases, *Pediatr Dermatol*, 1998; 15: 144-146. (エビデンスレベル V)
- 87) Kumar B, Dhar S, Handa S, Kaur I: Methotrexate in childhood psoriasis, *Pediatr Dermatol*, 1994; 11: 271-273. (エビデンスレベル V)
- 88) Kalb RE, Strober B, Weinstein G, et al: Methotrexate and psoriasis: 2009 National Psoriasis Foundation Consensus Conference, *J Am Acad Dermatol*, 2009; 60: 824-837. (エビデンスレベル VI)
- 89) Menter A, Korman NJ, Elmetts CA, et al: Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents, *J Am Acad Dermatol*, 2009; 61: 451-485. (エビデンスレベル VI)

CQ5-3：メトトレキサートは膿疱性乾癬の妊婦例に有効か？

推奨度：D

推薦文：膿疱性乾癬（汎発型）の妊婦例（疱疹状膿痂疹）に対するメトトレキサート使用の報告はなく、

メトトレキサートの妊婦への治療は禁忌であるため、使用すべき薬剤ではない。

解説：膿疱性乾癬（汎発型）の妊婦例（疱疹状膿痂疹）に対するメトトレキサート使用の報告はなく、メトトレキサートは胎児への催奇形性を有するため（メトトレキサート胎芽病）、妊婦への治療は禁忌であり、使用すべき薬剤ではない⁹⁰⁾⁹¹⁾。内服中止後も催奇形性の可能性があるため、女性は1カ月、男性は3カ月以上避妊をすることが必要とされている。また、乳汁への移行が確認されているため、授乳婦への使用は禁忌である⁹²⁾。

文 献

- 90) Kalb RE, Strober B, Weinstein G, et al: Methotrexate and psoriasis: 2009 National Psoriasis Foundation Consensus Conference, *J Am Acad Dermatol*, 2009; 60: 824-837. (エビデンスレベル VI)
- 91) Menter A, Korman NJ, Elmetts CA, et al: Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents, *J Am Acad Dermatol*, 2009; 61: 451-485. (エビデンスレベル VI)
- 92) 大河原章：Methotrexate と乾癬の治療，皮膚臨床，1978; 20: 789-794. (エビデンスレベル VI)

CQ5-4：メトトレキサートの長期治療で安全性は確保されているか？

推奨度：C1

推薦文：メトトレキサートの長期治療による副作用としては、肝線維化、肝硬変、骨髄抑制に注意する必要がある。定期的な血液検査、葉酸の予防内服を併用することで、必要に応じて長期治療が可能である。なお、日本皮膚科学会が承認（公知）申請を進めているが、現時点では乾癬への保険適応がなく、副作用に留意し、十分なインフォームド・コンセントに配慮し、治療を行う必要がある。

解説：メトトレキサートの副作用による肝線維化、肝硬変、骨髄抑制は用量と治療期間に関連する。定期的な血液検査、葉酸の予防内服を併用することで、必要に応じてメトトレキサートによる長期治療が可能である⁹³⁾。乾癬ではないが、関節リウマチ治療においてはメトトレキサート単独治療による長期安全性に関するシステマティック・レビューが報告されている⁹⁴⁾。関節リウマチ患者総数 3,808 例、平均内服量 10.5 mg/

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

文 献

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

CQ6. ダブソンは膿疱性乾癬（汎発型）に有効か？

推奨度：C2（第一選択薬として） C1（初期治療が無効のとき）

推薦文：第一選択薬としては、推奨できないが、シクロスポリン、エトレチナート、メトトレキサートなどの第一選択薬が無効な場合に、使用を考慮すべき治療法の1つに挙げられる。ダブソンは乾癬に対する保険適用がない。

解説：ダブソン（レクチゾール®）は、好中球接着能、遊走能を阻害することにより抗炎症効果を発現すると考えられている。一般的に50~100 mg/日を2~3回に分けて内服治療を行う。本邦での保険適用は水疱症、血管炎、円板状エリテマトーデス（DLE）などであり膿疱性乾癬には適用はない。膿疱性乾癬（汎発型）に対するダブソンの有用性については症例報告があるのみである⁹⁵⁾⁹⁶⁾。シクロスポリン、エトレチナートなど膿疱性乾癬（汎発型）治療の第一選択薬などが無効な場合に選択すべき薬剤という位置づけであろう。妊婦例、小児例では安全性が確立されていないため、基本的には使用すべき薬剤ではない。副作用としては貧血、肝障害、腎障害などがあり、定期的にモニタリングする必要がある。

文 献

- 95) Yu HJ, Park JW, Park JM, et al: A case of childhood generalized pustular psoriasis treated with dapsone, *J Dermatol*, 2001; 28: 316-319. (エビデンスレベル V)
- 96) Macmillan AL, Champion RH: Generalized pustular psoriasis treated with dapsone, *Br J Dermatol*, 1973; 88: 183-185. (エビデンスレベル V)

CQ7. ステロイド内服は膿疱性乾癬（汎発型）に有効か？

推奨度：C2（B：急性期呼吸症状の救命の使用、C1：他剤不応性関節症状、C1：妊娠時の膿疱性乾癬である疱疹状膿痂疹）

推薦文：副腎皮質ステロイド内服単剤による治療報告の有用性の報告はあるが、膿疱化を誘発する可能性もあり第一選択薬としては推奨できない。急性期での全身療法を改善させる補助療法としての有用性は報告がある（CQ2参照）。これらのことから、一般的に膿疱性乾癬（汎発型）皮疹の治療薬としては第一選択となり得ないが、全身症状と著明な浮腫を伴う妊娠中の膿疱性乾癬である疱疹状膿痂疹には併用薬として有用性がある。重篤な関節合併症を有する場合には、関節リウマチ治療に準じた副腎皮質ステロイド内服療法は妥当である。

解説：副腎皮質ステロイド内服により膿疱化を誘発する可能性があるため、膿疱性乾癬の治療薬として第一選択とはならない⁹⁷⁾。しかし、急性期で全身症状を伴う場合⁹⁸⁾、他剤に不応性の関節症状を伴う場合には⁹⁹⁾、有効な補助療法となる。妊婦に副腎皮質ステロイドを併用する場合は、胎盤通過性の少ないプレドニゾロンを使用すべきである。また、小児での副作用では成長障害があるため、長期使用は避けるべきである。一般的な副腎皮質ステロイド内服療法の副作用としては易感染性、消化性潰瘍、精神症状、糖尿病、血圧の上昇、骨粗鬆症などの副作用があるので、治療中はこれらの副作用の出現に注意する必要がある。

文 献

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

respiratory distress syndrome. *Br J Dermatol*, 2004; 150: 353-356.(エビデンスレベル V)

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

CQ8. コルヒチンは膿疱性乾癬（汎発型）に有効か？

推奨度：C2

推薦文：膿疱性乾癬（汎発型）に対するコルヒチンの使用については、現時点では有効なエビデンスがあるといえない。

解説：膿疱性乾癬（汎発型）に対するコルヒチンの有効性については、現時点では症例報告が数件あるのみである¹⁰⁰⁾¹⁰¹⁾。したがって、現時点では有効性のエビデンスが十分に蓄積されているとは言えない。コルヒチンは乾癬に対して保険適用がない。

文献

- 100) Zachariae H, Kragballe K, Herlin T: Colchicine in generalized pustular psoriasis: clinical response and antibody-dependent cytotoxicity by monocytes and neutrophils, *Arch Dermatol Res*, 1982; 274: 327-333.(エビデンスレベル V)
- 101) 亀田忠孝, 大高雅文: コルヒチンで緩解した小児汎発性膿疱性乾癬の1例, 青森労災病院医誌, 2003; 13: 100-102.(エビデンスレベル V)

CQ9. 抗菌薬治療は膿疱性乾癬（汎発型）に有効か？

推奨度：C2

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

解説：膿疱性乾癬（汎発型）に対して抗菌薬単独で有効性を認めた報告はある¹⁰²⁾¹⁰³⁾。しかし、一般的には補助療法として用いべき位置付けである。膿疱性乾癬（汎発型）の悪化因子の1つとして上気道炎が挙げられるため、このような前駆症状がある場合は抗菌薬を併用することが妥当であろう。

文献

- 102) McFadyen T, Lyell A: Successful treatment of generalized pustular psoriasis (von Zumbusch) by systemic antibiotics controlled by blood culture, *Br J Dermatol*, 1971; 85: 274.(エビデンスレベル V)
- 103) Cassandre M, Conte E, Cortez B: Childhood pustular psoriasis elicited by the streptococcal antigen: A case report and review of the literature, *Pediatr Dermatol*, 2003; 20: 506-510.(エビデンスレベル V)

3. 外用療法

概要：外用薬治療は膿疱性乾癬（汎発型）の急性期治療としては積極的には用いられていない。急性期を乗り切った乾癬様皮膚症状に対する維持療法あるいは補助療法として考慮すべきと思われる。

CQ10. ステロイド外用剤は膿疱性乾癬（汎発型）に有効か？

推奨度：C1, C2

推奨文：膿疱性乾癬（汎発型）に対して副腎皮質ステロイド外用剤は補助療法として用いてもよいが、ステロイド外用剤の使用によって膿疱化を助長することがあるので、その使用期間及び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、症例報告としてステロイド外用剤の有効性が報告されているにすぎないので¹⁰⁴⁾¹⁰⁵⁾。ステロイド外用剤の膿疱性乾癬（汎発型）に対する有効性は高いエビデンスがあるとはいえない。ただし、現在まで我が国および外国において、多くの膿疱性乾癬（汎発型）に対して全身療法に加えてステロイド外用が併用されており¹⁰⁶⁾、局所療法としてステロイド外用剤を用いるべき根拠があると考えられる。しかしながら、ステロイド外用の中断によって膿疱性乾癬が誘発されることは以前より報告があり^{107)~109)}、強力かつ大量のステロイド外用剤の長期間の使用はするべきではないと思われる。

文献

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

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

CQ11. 活性型ビタミン D₃ の外用は膿疱性乾癬（汎発型）に有効か？

推奨度：C1, C2

推奨文：膿疱性乾癬（汎発型）に対して活性型ビタミン D₃ 外用剤は併用療法として用いてもよいが、活性型ビタミン D₃ 外用剤の使用によって膿疱性乾癬（汎発型）が誘発された報告があるので、使用開始時特に注意する必要がある。膿疱性乾癬に保険適用はない。

解説：副腎皮質ステロイド外用剤と同様に、膿疱性乾癬（汎発型）に対する活性型ビタミン D₃ 外用単独あるいは全身療法とステロイド外用併用の有効性について行われた臨床試験はなく、症例報告として有効性が報告されているのみであり^{110)~113)}、活性型ビタミン D₃ 外用剤の膿疱性乾癬（汎発型）に対する有効性は高いエビデンスがあるとはいえない。ただし、ステロイド外用剤と同様に、多くの症例で全身療法と併用で活性型ビタミン D₃ 外用剤が用いられており（表 3）、使用に関する合理的根拠があると考えられた。その一方で、活性型ビタミン D₃ の外用によって膿疱性乾癬（汎発型）が誘発されたという症例報告もあり、十分な注意が必要である¹¹⁴⁾¹¹⁵⁾。

文献

- 110) 梅澤慶紀, 小澤 明, 林 正幸：汎発性膿疱性乾癬 D₃ の位置付けは？ *Visual Dermatology*, 2005; 4: 242-243.(エビデンスレベル VI)
- 111) 大山正俊（山形大学 皮膚科）, 阿部優子, 石澤俊幸ほか：タカ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)

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

CQ12. タクロリムスの外用は膿疱性乾癬（汎発型）に有効か？

推奨度：C1, C2

推奨文：膿疱性乾癬（汎発型）に対してタクロリムスの外用剤は併用療法として、ステロイド外用剤や活性型ビタミン D₃ 外用剤の使用に問題があるときに限り慎重に試みて良い。タクロリムス外用療法は、乾癬に対しての保険適用はない。

解説：膿疱性乾癬に効果があったという症例報告が 2 件あるのみで¹¹⁶⁾¹¹⁷⁾、その有効性について検討された臨床試験はない。また、ステロイド外用剤や活性型ビタミン D₃ 外用剤のように多くの症例で用いられているわけでもないで、その効果の検討についてはさらなる症例の蓄積が必要である。

文献

- 116) Rodriguez G F, Fagundo G E, Cabrera-Paz R, et al: Generalized pustular psoriasis successfully treated with topical tacrolimus, *Br J Dermatol*, 2005; 152: 587-588.(エビデンスレベル V)
- 117) Nagao K, Ishiko A, Yokoyama T, et al: A case of generalized pustular psoriasis treated with topical tacrolimus, *Arch Dermatol*, 2003; 139: 1219.(エビデンスレベル V)

4. 光線療法

概要：膿疱性乾癬（汎発型）に対する光線療法単独の効果についての報告は少なく、他の治療法との併用療法の結果についての症例報告が多い。ランダム化対照比較試験（RCT）は行われていない。膿疱性乾癬

（汎発型）に対する光線療法に関してはすべてエキスパート・オピニオンと言わざるを得ない。

CQ13-1：PUVA 療法は膿疱性乾癬（汎発型）に有効か？

推奨度：急性期治療 C2，慢性期治療 C1

推奨文：膿疱性乾癬（汎発型）に対して長波長紫外線療法を行うことを考慮しても良いが，十分な根拠が無い。

解説：限局型膿疱性乾癬の症例報告は多数あるが，膿疱性乾癬（汎発型）に対する光線療法の効果についての報告は少ない。急性期の膿疱性乾癬（汎発型）^{118)～125)}と，急性期を過ぎて慢性に膿疱を繰り返す膿疱性乾癬（汎発型）に対する治療効果^{126)～128)}の報告がある。ランダム化対照比較試験（RCT）は行われていないものの，急性期には適応でないとするエキスパート・オピニオン¹²⁹⁾が存在する反面，急性期を脱した症例に対し紫外線療法を併用することで症状が安定するというエキスパート・オピニオンがある¹³⁰⁾。一方で紫外線照射によって乾癬が膿疱性乾癬に変化することを懸念する意見もある¹³¹⁾。

長期の PUVA 療法副作用は，おおむね UVA 総照射量，総治療回数に依存する。その副作用には，色素斑，皮膚老化，角化性病変，腫瘍（日光角化症，Bowen 病，基底細胞癌，有棘細胞癌，悪性黒色腫など），眼の結膜炎・角膜炎（白内障は稀）の他に，多毛，爪甲下出血，痤瘡様皮疹，接触および光接触皮膚炎がある。内服 PUVA では膠原病，水疱症，白血病など種々の疾患が誘発されたとの報告がある。PUVA 療法のガイドライン¹³²⁾に準拠することが望ましい。

文 献

- 118) Lowe NJ, Ridgway HB: Generalized pustular psoriasis precipitated by lithium carbonate, *Arch Dermatol*, 1978; 114: 1778-1779.(エビデンスレベル V)
- 119) Hofmann VC, Plewig G, Braun-Falco O: PUVA-therapie der psoriasis pustulosa-Typ von Zumbusch, *Dermatol Monatsschr*, 1978; 164: 662-667.(エビデンスレベル V)
- 120) El-Din Selim MM, Hegyi V: Pustular eruption of pregnancy treated with local administered PUVA, *Arch Dermatol*, 1990; 126: 443-444.(エビデンスレベル V)
- 121) Zelickson BD, Muller SA: Generalized pustular psoriasis, *Arch Dermatol*, 1991; 127: 1339-1345.(エビデンスレベル V)
- 122) Caroli JW, Scherwitz C, Schweinsberg F, Fierlbeck G: Exazerbation einer Psoriasis Pustulosa bei Quecksilber-Intoxikation, *Hautarzt*, 1994; 45: 708-710.(エビデンスレベル V)
- 123) Saeki H, Hayashi N, Komine M, et al: A case of generalized pustular psoriasis followed by bullous disease, *Br J Dermatol*, 1996; 134: 152-155.(エビデンスレベル V)
- 124) Muchenberger S, Schopf E, Simon JC: The combination of oral acitretin and bath PUVA for the treatment of severe psoriasis, *Br J Dermatol*, 1997; 137: 587-589.(エビデンスレベル V)
- 125) Breiner-Maly J, Ortel B, Breier F, et al: Generalized pustular psoriasis of pregnancy, *Dermatology* 1999; 198: 61-64.(エビデンスレベル V)
- 126) Honingsmann H, Gschnait F, Konrad F, Wolff K: Phototherapy for pustular psoriasis (von Zumbusch), *Br J Dermatol*, 1977; 97: 119-126.(エビデンスレベル V)
- 127) Hunt MJ, Lee SH, Salisbury ELC, et al: Generalized pustular psoriasis responsive to PUVA and oral cyclosporin therapy, *Austral J Dermatol*, 1997; 58: 199-201.(エビデンスレベル V)
- 128) Ozawa A, Ohkido M, Haruki Y, et al: Treatments of generalized pustular psoriasis: A multicenter study in Japan, *J Dermatol*, 1999; 26: 141-149.(エビデンスレベル V)
- 129) 川原 繁：膿疱性乾癬の最新治療, *MB Derma*, 2012; 187: 66-73.(エビデンスレベル VI)
- 130) 奥山隆平：膿疱性乾癬と関節症性乾癬, 日皮会誌, 2011; 121: 845-850.(エビデンスレベル VI)
- 131) Christophers E: Explaining phenotype heterogeneity in patients with psoriasis, *Br J Dermatol*, 2008; 158: 437-441.(エビデンスレベル VI)
- 132) 吉川邦彦, 江藤隆史, 小林 仁ほか：乾癬の PUVA 療法ガイドライン, 日皮会誌, 2000; 110: 807-814.(エビデンスレベル VI)

CQ13-2：PUVA 療法は膿疱性乾癬（汎発型）の小児例に有効か？

推奨度：C2，D（10 歳以下）

推奨文：膿疱性乾癬（汎発型）の小児例に対して長波長紫外線療法を行うことを考慮しても良いが，十分な根拠がない。

解説：小児では尋常性乾癬の既往がなく突然膿疱で発症することが多い。その点からは，エビデンスには乏しいものの，CQ13-1 の急性期治療に対する記載に該当するところが多いと考えられる。ステロイド，あるいは，シクロスポリン，レチノイドの内服治療が効かなかった小児の膿疱性乾癬（汎発型）に対して内服 PUVA が有効であったとする報告がある¹³³⁾。しかし，「乾癬の PUVA 治療ガイドライン」¹³⁴⁾によれば，長期間の治療による発癌性や光老化が危惧されるため，10 歳以下の小児で使用は相対禁忌となっている。実施前には十分なインフォームド・コンセントが必要と考

える。

文 献

- 133) 水野信行, 植松茂生, 大野盛秀: 膿疱性乾癬の2例, 日皮会誌, 1975; 85: 587-594.(エビデンスレベル V)
- 134) 吉川邦彦, 江藤隆史, 小林 仁ほか: 乾癬のPUVA療法ガイドライン, 日皮会誌, 2000; 110: 807-814.(エビデンスレベル VI)

CQ13-3: PUVA療法は膿疱性乾癬（汎発型）の妊婦例に有効か？

推奨度: D（内服 PUVA）

推奨文: 膿疱性乾癬（汎発型）の妊婦例に対して根拠がないので勧められない。

解 説: 妊婦の膿疱性乾癬（汎発型）に対して外用 PUVA と, 出産後に RePUVA が有効であったと報告されている¹³⁵⁾¹³⁶⁾。妊婦に対する尋常性乾癬の治療に関して, 総説が発表されている¹³⁷⁾。その報告によれば, 8-MOP の toxicity から妊婦への内服 PUVA は禁忌であるとされている。外用 PUVA の報告があるが, 安全性が確立されていないので, 使用すべきでない。

文 献

- 135) El-Din Selim MM, Hegyi V: Pustular eruption of pregnancy treated with local administered PUVA, *Arch Dermatol*, 1990; 126: 443-444.(エビデンスレベル V)
- 136) Breiner-Maly J, Ortel B, Breier F, et al: Generalized pustular psoriasis of pregnancy, *Dermatology*, 1999; 198: 61-64.(エビデンスレベル V)
- 137) Weatherhead S, Robinson SC, Reynolds NJ: Management of psoriasis in pregnancy, *Br Med J*, 2007; 334: 1218-1220.(エビデンスレベル VI)

CQ14. UVB 療法

CQ14-1: UVB 療法は膿疱性乾癬（汎発型）に有効か？

推奨度: C2, C1（第一選択薬との併用ないし後療法として）

推奨文: 膿疱性乾癬（汎発型）に対して中波長紫外線療法を行うことを考慮しても良いが, 十分な根拠が無い。

解 説: 慢性期の膿疱性乾癬（汎発型）の narrow-band UVB (nb-UVB) による治療例が報告されている^{138)~141)}。ランダム化対照比較試験 (RCT) はなく,

いずれも症例報告であった。

中波長紫外線照射の慢性副作用の1つに光老化があるが, nb-UVB に関するデータはない。最も危惧される副作用は発癌であるが, nb-UVB 療法は歴史が浅く発癌性に関しては明らかではない。動物実験では broadband (bb)-UVB と nb-UVB の発癌性は同等とする報告¹⁴²⁾, bb-UVB の方が発癌性は高いとする報告¹⁴³⁾, nb-UVB の方が高いとする報告¹⁴⁴⁾があり, 一定していない。一方, 生物学的製剤と bb-UVB の併用は, 光発癌を促進する可能性が指摘されている¹⁴⁵⁾。

文 献

- 138) Kopp T, Karlhofer F, Szeptalusi Z, et al: Successful use of acitretin in conjunction with narrow band ultraviolet B phototherapy in a child with severe pustular psoriasis Zumbusch type, *Br J Dermatol*, 2004; 151: 912-916.(エビデンスレベル V)
- 139) Mazzatenta C, Martin P, Luti L, Domenici R: Diffuse sterile pustular eruption with changing clinical features in a 2-year-old, *Pediatr Dermatol*, 2005; 22: 250-253.(エビデンスレベル V)
- 140) Kim HS, Kim GM, Kim SY: Two stage therapy for childhood generalized pustular psoriasis: Low dose cyclosporin for induction and maintenance with acitretin/narrowband ultraviolet B phototherapy, *Pediatr Dermatol*, 2006; 23: 306-308.(エビデンスレベル V)
- 141) Vun YY, Jones B, Mudhaffer MA, Egan C: Generalized pustular psoriasis of pregnancy treated with narrow-band UVB and topical steroids, *J Am Acad Dermatol*, 2006; 54: S28-S30.(エビデンスレベル V)
- 142) Freeman RG: Data on the action spectrum for ultraviolet carcinogenesis, *J Natl Cancer Res*, 1975; 55: 1119-1122.(エビデンスレベル VI)
- 143) Findt-Hanssen H, McFadden N, Eeg-Larson T, et al: Effect of a new narrow-band UV-B lamp on photocarcinogenesis in mice, *Acta Derm Venereol*, 1991; 71: 245-248.(エビデンスレベル VI)
- 144) Wulf HC, Hansen AB, Bech-Thomson N: Differences in narrowband ultraviolet B and broad-band ultraviolet photocarcinogenesis in lightly pigmented hairless mice, *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 1994; 10: 192-197.(エビデンスレベル V)
- 145) Gambichler T, Tigges C, Dith A, et al: Impact of etanercept treatment on ultraviolet B-induced inflammation, cell cycle regulation and DNA damage, *Br J Dermatol*, 2011; 164: 110-115.(エビデンスレベル VI)

CQ14-2: UVB 療法は膿疱性乾癬（汎発型）の小児例に有効か？

推奨度: C1

推奨文：膿疱性乾癬（汎発型）の小児例に対して（第一選択薬との併用あるいは維持療法として）中波長紫外線療法を行うことを考慮しても良いが、単独療法の効果には十分な根拠が無い。

解説：小児の膿疱性乾癬（汎発型）に対して nb-UVB が有効であったとする症例報告がある^{146)~148)}。小児や老人に多い膿疱性乾癬を含む inverse psoriasis に対し、UVB 療法の有効性が示唆されているが¹⁴⁹⁾、実施前には十分なインフォームド・コンセントが必要と考える。

文 献

- 146) Kopp T, Karhofer F, Szeptalusi Z, et al: Successful use of acitretin in conjunction with narrow band ultraviolet B phototherapy in a child with severe pustular psoriasis Zumbusch type, *Br J Dermatol*, 2004; 151: 912-916.(エビデンスレベル V)
- 147) Mazzatenta C, Martin P, Luti L, Domenici R: Diffuse sterile pustular eruption with changing clinical features in a 2-year-old, *Pediatr Dermatol*, 2005; 22: 250-253.(エビデンスレベル V)
- 148) Kim HS, Kim GM, Kim SY: Two stage therapy for childhood generalized pustular psoriasis: Low dose cyclosporin for induction and maintenance with acitretin/narrowband ultraviolet B phototherapy, *Pediatr Dermatol*, 2006; 23: 306-308.(エビデンスレベル V)
- 149) Wang G, Li C, Gao T, Liu Y: Clinical analysis of 48 cases of inverse psoriasis: a hospital-based study, *Eur J Dermatol*, 2005; 15: 176-178.(エビデンスレベル IV)

CQ14-3：UVB 療法は膿疱性乾癬（汎発型）の妊婦例に有効か？

推奨度：C1（第一選択薬が使用できないか抵抗性のとき）

推奨文：膿疱性乾癬（汎発型）の妊婦例に対して中波長紫外線療法を行うことを考慮しても良いが、十分な根拠が無い。

解説：妊婦の膿疱性乾癬（汎発型）に対して nb-UVB が有効であったとする報告がある¹⁵⁰⁾。妊婦に対する尋常性乾癬の治療に関して、総説が発表されている¹⁵¹⁾。内服療法が奏効せず、光線療法が必要な場合は 8-MOP の毒性が懸念される PUVA ではなく、UVB を選択した方がよいと考える。妊婦に対するエトレチナート、レチノイドの使用は禁忌である。

1) 急性期膿疱性乾癬（汎発型）に対する光線療法：妊婦への内服 PUVA は禁忌であるとされている。

8-MOP の toxicity が問題となると考えられる。外用 PUVA の報告があるが、安全性が確立されていないので、使用すべきでない。

2) 慢性期膿疱性乾癬（汎発型）に対する光線療法：慢性期膿疱性乾癬には通常の乾癬療法で反応しない場合や、治療量を減らし治療による副作用を軽減させるために併用療法として用いられることがある。

文 献

- 150) Vun YY, Jones B, Mudhaffer MA, Egan C: Generalized pustular psoriasis of pregnancy treated with narrow-band UVB and topical steroids, *J Am Acad Dermatol*, 2006; 54: S28-S30.(エビデンスレベル VI)
- 151) Weatherhead S, Robinson SC, Reynolds NJ: Management of psoriasis in pregnancy, *Br Med J*, 2007; 334: 1218-1220.(エビデンスレベル V)

5. 生物学的製剤

概要：生物学的製剤は近年の免疫学や分子生物学のめざましい進歩を背景に、比較的最近開発された薬剤である。なかでも TNF α 阻害薬（インフリキシマブ：infliximab, アダリムマブ：adalimumab, エタネルセプト：etanercept など）は、15 年ほど前より臨床応用されており、Crohn 病、潰瘍性大腸炎、強直性脊椎炎、小児特発性関節炎や関節リウマチ患者に使用され、乾癬や関節症性乾癬に対するエビデンスが蓄積されつつある¹⁵²⁾。本邦でも 2010 年にインフリキシマブとアダリムマブが保険適用となった。TNF α 阻害剤については、尋常性乾癬、関節症性乾癬に対してのランダム化二重盲験試験（RCT）の報告が複数存在し、これらの疾患に関する治療ガイドラインが作成され、その有効性が明らかとなっている^{153)~155)}。さらに、IL-12 と IL-23 に共通するサブユニットである p40 に対する抗体（ウステキヌマブ：ustekinumab）が開発され、尋常性乾癬¹⁵³⁾、関節症性乾癬¹⁵⁶⁾への有効性が示され、本邦では 2011 年に保険適用となった。TNF α 阻害薬に比較して、他の領域での使用経験が少なく、長期投与の安全性や、関節症状に対する有効性のエビデンスは TNF α 阻害薬に比較してやや少ない¹⁵²⁾¹⁵³⁾¹⁵⁵⁾。抗 IL-17A 抗体であるセクキヌマブが 2015 年に尋常性乾癬関節症性乾癬に対して保険適用となった。膿疱性乾癬（汎発型）については、本邦においてはインフリキシマブのみが保険適用がある。いずれの製剤も、作用機序からは膿疱性乾癬（汎発型）に有効性が期待できるの

で¹⁵⁷⁾、インフリキシマブ無効例やインフリキシマブ使用不可能症例に対して他の生物学的製剤が使用された症例も報告されている。しかしながら、膿疱性乾癬（汎発型）に対する治療経験は非常に少なく、EBM 的見地から膿疱性乾癬（汎発型）治療における生物学的製剤の位置づけを明確にするには、今後、他の治療との比較試験を含めたランダム化対照比較試験（RCT）が必要と考えられる。しかし、症例数が限られ、かつ重症例が多いことから、症例報告の蓄積に頼らざるを得ないのが現状である。

米国における膿疱性乾癬（汎発型）の治療指針では、インフリキシマブが従来の内服治療と並んでファーストラインと位置付けられている¹⁵⁷⁾。本邦では、2010 年にアダリムマブが尋常性乾癬、関節症性乾癬に、インフリキシマブが尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症に保険適用になった。2011 年にはウスティキヌマブが尋常性乾癬、関節症性乾癬に保険適用となっている。抗 IL-17A 抗体であるセクキヌマブが2015 年乾癬に対して保険適用となったが、膿疱性乾癬については現在臨床試験施行中である。これらの薬剤の使用にあたっては、医師および医療施設認定、対象患者の制限、保険適用、投与時に予測される反応、定期的モニターなどの要件を満たすことが求められており、乾癬に対する使用指針と安全対策マニュアル¹⁵⁸⁾に準拠する必要がある。ウスティキヌマブは、膿疱性乾癬（汎発型）に対する保険適用はないが、作用機序からは有効性が期待でき、有効であった症例が報告されている¹⁵⁹⁾。T 細胞と樹状細胞の相互作用を阻害するアレファセプト（alefacept：Amevive[®]）、エファリツマブ（efalizumab：Raptiva[®]）が米国 FDA により尋常性乾癬に対して承認されたが、エファリツマブは致命的な感染症のために販売中止になった。アレファセプトは本邦において乾癬に対する保険適用はない¹⁵⁸⁾。

文 献

- 152) Rustin MH: Long-term safety of biologics in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: review of current data, *Br J Dermatol*, 2012; 167 Suppl 3: 3-11.
- 153) Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U, et al: S3-Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (English version). Update, *J Dtsch Dermatol Ges*, 2012; 10 (Supp 2): S1-S95.(エビデンスレベル I)
- 154) Menter A, Gottlieb A, Feldman R, et al: Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics, *J Am Acad Dermatol*, 2008; 58: 826-850.(エビデンスレベル I)
- 155) Ilowite NT: Update on biologics in juvenile idiopathic arthritis, *Curr Opin Rheumatol*, 2008; 20: 613-618. (Review, エビデンスレベル VI)
- 156) McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB, et al: PSUMMIT 1 Study Group: Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial, *Lancet*, 2013; 382: 780-789.(エビデンスレベル II)
- 157) Robinson A, Voorhees AS, Hsu S, et al: Treatment of pustular psoriasis: from the Medical Board of National Psoriasis Foundation, *J Am Acad Dermatol*, 2012; 67: 279-288.(Review, エビデンスレベル III, VI)
- 158) 大槻マミ太郎ほか：乾癬における生物学的製剤の使用指針および安全対策マニュアル（2011 年版），日本皮膚科学会生物学的製剤検討委員会，2011 年，日皮会誌（エビデンスレベル VI）
- 159) Dauden D, Santiago-et-Sanchez-Mateos D, Sotomayor-Lopes E, Garcia-Diez A: Ustekinumab: effective in a patient with severe recalcitrant generalized pustular psoriasis, *Br J Dermatol*, 2010; 163: 1346-1368.(エビデンスレベル V)

CQ15. TNF α 阻害薬は膿疱性乾癬（汎発型）に有効か？

推奨度：C1（皮膚病変に対して）＊，B（重症関節症合併例に対して）＊

＊：委員会意見

推奨文：TNF α 阻害薬は、膿疱性乾癬（汎発型）に対して有効である。

解 説：1) TNF α 阻害薬（インフリキシマブ，アダリムマブ，エタネルセプト）が尋常性乾癬に有効であることは、各国でのランダム化対照比較試験（RCT）の結果から明らかであり、米国およびドイツにおいて治療ガイドラインが作成されている¹⁶⁰⁾¹⁶¹⁾。尋常性乾癬に対する推奨度は A（行うよう強く勧められる）である¹⁶⁰⁾¹⁶¹⁾。関節症性乾癬についても、複数のランダム化対照比較試験（RCT）の報告があり、治療ガイドラインにおいても関節症性乾癬に対する推奨度は A（行うよう強く勧められる）である¹⁶¹⁾。本邦で乾癬治療に使用されている TNF 阻害薬はインフリキシマブとアダリムマブであり（表 9），エタネルセプトについては本邦においては両疾患に対する保険適用はない。本邦においても両疾患に対する臨床試験成績からその有効性が示されている¹⁶²⁾¹⁶³⁾。しかしながら副作用報告も多数あり、点滴静注製剤のインフリキシマブでは注射時に

表 9 本邦で乾癬治療に使用される TNF α 阻害薬

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

みられるアナフィラキシー様反応 (infusion reaction) に対する予防的支持療法・対応が必要である。抗核抗体などの自己抗体とループス様症候群, TNF α 阻害薬に対する抗体出現, 脱髄性疾患, 血球減少などが報告されている¹⁶⁴⁾。長期の安全性についての報告も散見され, 感染症のリスクの上昇などが指摘されているが, 従来の治療と比較しても全般的に安全性が高いという結論となっている¹⁶⁵⁾。

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

インフリキシマブは即効性があり, 24 時間から 48 時間以内に効果を認める症例が多いが, 長期使用により約 20～30% に中和抗体が出現している。エタネルセプトはインフリキシマブほどの即効性は期待できないが, 長期使用にても中和抗体の出現頻度が低く, 膿疱性乾癬 (汎発型) に対してはインフリキシマブ使用後

の維持療法として有効であった報告が 2 件ある¹⁷³⁾。しかしながら長期使用による副作用は, 未だ経験年数が浅く, 明らかではない。アダリムマブの膿疱性乾癬 (汎発型) への使用報告は未だ少ないが, 症例報告は散見される^{174)～176)}。

2) 妊婦への使用については (CQ22 参照), 関節リウマチ患者および Crohn 病¹⁷⁶⁾, および尋常性乾癬, 関節症性乾癬への使用例¹⁷⁸⁾の使用経験をみる限りでは, 母体に対してはおおむね安全である。TNF α 阻害薬については, 2011 年までに発表された 50 件の論文についての systematic review があり, 一般人口に比して流産率, 先天奇形率, 出生率に有意な差はないとされている¹⁷⁸⁾。Pregnancy FDA 分類ではインフリキシマブ, アダリムマブ, エタネルセプトともにカテゴリー B である。しかしながら, いまだ経験の蓄積も少なく, ドイツの尋常性乾癬治療ガイドラインでは妊娠中の TNF α 阻害薬の使用は絶対禁忌となっている¹⁶⁰⁾。妊娠中の TNF α 阻害薬使用にあたってはリスク・ベネフィットを勘案して, 十分なインフォームドコンセントが必要である^{179)～182)}。また, infusion reaction に対する前投薬として用いられるジフェンヒドรามミンは催奇形性が知られており, 妊婦には用いられない。

3) 小児例 (16 歳未満) への使用は (CQ23 参照), これまでに 2 件の報告例があり¹⁷⁵⁾¹⁸³⁾, これらの症例では有効性, 安全性が示されている。しかし, 2009 年, FDA は TNF α 阻害薬で治療されていた小児と若年層にリンパ腫や他の悪性腫瘍の発現率が高いという警告を発した¹⁷¹⁾。報告された症例の多くで TNF α 阻害薬に免疫抑制薬が併用されているため, TNF α 阻害薬単独の影響か否かは不明である。同じ警告文のなかで, 自己免疫疾患や関節リウマチの治療目的で TNF α 阻害薬を用いられた群において, 69 例の新規乾癬発症があり, そのうち 17 例が膿疱性乾癬, 15 例が掌蹠膿疱症であったと報告されている。米国 National Psoriasis Foundation の膿疱症乾癬治療ガイドラインでは, アシトレチン, プレドニゾロン, メトトレキサート, シク

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

文 献

- 160) Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U, et al: S3-Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (English version). Update, *J Dtsch Dermatol Ges*, 2012; 10 (Supp 2): S1-S95.(エビデンスレベル I, VI)
- 161) Menter A, Gottlieb A, Feldman R, et al: Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics, *J Am Acad Dermatol*, 2008; 58: 826-850.(エビデンスレベル I, VI)
- 162) Torii H, Nakagawa H: Japanese Infliximab Study investigators.; Infliximab monotherapy in Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis and psoriatic arthritis. A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial, *J Dermatol Sci*, 2010; 59: 40-49.(エビデンスレベル II)
- 163) Asahina A, Nakagawa H, Etoh T, Ohtsuki M: Adalimumab M04-688 Study Group. Adalimumab in Japanese patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: efficacy and safety results from a Phase II/III randomized controlled study, *J Dermatol*, 2010; 37: 299-310.(エビデンスレベル II)
- 164) Aikawa NE, de Carvalho JF, Artur Almeida Silva C, Bonfá E: Immunogenicity of anti-TNF- α agents in autoimmune diseases, *Clin Rev Allergy Immunol*, 2010; 38: 82-89.(エビデンスレベル : 研究データのレビューにつき評価外)
- 165) Rustin MH: Long-term safety of biologics in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: review of current data, *Br J Dermatol*, 2012; 167 Suppl 3: 3-11.
- 166) Elewski BE: Infliximab for the treatment of severe pustular psoriasis, *J Am Acad Dermatol*, 2002; 47: 796-797.(エビデンスレベル V)
- 167) Weisenseel P, Prinz JC: Sequential use of infliximab and etanercept in generalized pustular psoriasis, *Cutis*, 2006; 78: 197-199.(エビデンスレベル V)
- 168) Trent JT, Kerdel FA: Successful treatment of Von Zumbusch pustular psoriasis with infliximab, *J Cutan Med Surg*, 2004; 8: 224-228.(エビデンスレベル V)
- 169) Torii H, Nakagawa H: Japanese Infliximab Study Investigators. Long-term study of infliximab in Japanese patients with plaque psoriasis, psoriatic arthritis, pustular psoriasis and psoriatic erythroderma, *Arch Dermatol*, 2012; 148: 1423-1425.(エビデンスレベル V)
- 170) Viguier M, Aubin F, Delaporte E, et al: Efficacy and safety of tumor necrosis factor inhibitors in acute generalized pustular psoriasis, *Arch Dermatol*, 2012; 148: 1423-1425.(エビデンスレベル V)
- 171) FDA: Follow-up to the June 4, 2008 Early Communication about the ongoing safety review of tumor necrosis factor (TNF) blockers (marketed as Remicade, Enbrel, Humira, Cimzia, and Simponi). August 4, 2009 <http://www.FDA.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatient sandProviders/DrugSafetyInformationforHeathcareProfessionals/ucm174474.htm>
- 172) Robinson A, Voorhees AS, Hsu S, et al: Treatment of pustular psoriasis: from the Medical Board of National Psoriasis Foundation, *J Am Acad Dermatol*, 2012; 67: 279-288.(エビデンスレベル I, VI)
- 173) Chandran NS, Chong WS: A dramatic response to a single dose of infliximab as rescue therapy in acute generalized pustular psoriasis of von Zumbusch associated with a neutrophilic cholangitis, *Australas J Dermatol*, 2010; 51: 29-31.(エビデンスレベル V)
- 174) Gallo E, Dauden E, Garcia-Diaz A: Refractory generalized pustular psoriasis responsive to a combination of adalimumab and acitretin, *Int J Dermatol*, 2012; doi: 10.1111/j.1365-4632.2012.05472.x (エビデンスレベル V)
- 175) Alvarez AC, Rodriguez-Nevado I, Argila D, et al: Recalcitrant pustular psoriasis successfully treated with adalimumab, *Pediatr Dermatol*, 2011; 28: 195-197.(エビデンスレベル V)
- 176) Kimura U, Kinoshita A, Sekigawa I, et al: Successful treatment with adalimumab in a patient with psoriatic arthritis and generalized pustular psoriasis, *J Dermatol*, 2012; 39: 1-2.(エビデンスレベル V)
- 177) Katz JA, Antoni C, Keenan GF, et al: Outcome of pregnancy in women receiving infliximab for the treatment of Crohn's disease and rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum*, 2006; 54: 2701-2702.(エビデンスレベル V)
- 178) Berthelot JM, De Bandt M, Goupille P, et al: Exposition to anti-TNF drugs during pregnancy: outcome of 15 cases and review of the literature, *Joint Bone Spine*, 2009; 76: 28-34.(エビデンスレベル V)
- 179) Marchioni RM, Lichtenstein GR: Tumor necrosis factor- α inhibitor therapy and fetal risk: a systematic literature review, *World J Gastroenterol*, 2013; 19: 2591-2602.(エビデンスレベル I)
- 180) Roux CH, Brocq O, Breuil V, et al: Pregnancy in rheumatology patients exposed to anti-tumour necrosis factor (TNF)- α therapy, *Rheumatology (Oxford)*, 2007; 46: 695-698.(エビデンスレベル V)
- 181) Carter JD, Ladhani A, Ricca LR, et al: A safety assessment of tumor necrosis factor antagonists during pregnancy: a review of the Food and Drug Administration database, *J Rheumatol*, 2009; 36: 635-641.(エビデンスレベル I, VI)
- 182) Ostensen M: Are TNF inhibitors safe in pregnancy? *Nat Rheumatol*, 2009; 5: 184-185.(エビデンスレベル VI)
- 183) Pereira TM, Vieira AP, Fernandes JC, et al: Anti-TNF- α therapy in childhood pustular psoriasis, *Dermatology*, 2006; 213: 350-352, 2006.(エビデンスレベル V)

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

推奨度：ウステキヌマブ C1

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

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

抗IL-17A抗体であるセクキヌマブについては、尋常性乾癬では保険適用となっているが、膿疱性乾癬に対する有効性は現時点では全くエビデンスがなく、他の薬剤が無効の場合に限り、リスク・ベネフィットを考慮して、慎重に使用すべきである。アレファセプトについては、尋常性乾癬、関節症性乾癬におけるランダム化二重盲験試験（RCT）の報告が複数あり、米国のガイドライン¹⁸⁶⁾では、尋常性乾癬に対する推奨度はA（行うよう強く勧められる）である。膿疱性乾癬（汎発型）に対しては、乾癬16例にたいする前向きコホート研究の報告があり、そのうち4例が膿疱性乾癬であったという文献のみである¹⁹⁵⁾。系統的な臨床試験の報告、ランダム化対照比較試験（RCT）の報告はな

い。エファリズマブについては、米国のガイドライン¹⁸⁶⁾では尋常性乾癬に対する推奨度はA（行うよう強く勧められる）であり、作用機序からは膿疱性乾癬（汎発型）の症状の抑制には有効であると考えられるが、尋常性乾癬に対する使用を中止したところ膿疱性乾癬（汎発型）を誘発したという報告があり¹⁹⁶⁾、使用中止時のリバウンドが懸念され、使用しにくい。エファリズマブは致死感染の合併のために米国および欧州での販売が中止になった。アレファセプトは本邦において乾癬に対する保険適用はない。

文献

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

- patient with severe recalcitrant generalized pustular psoriasis, *Br J Dermatol*, 2010; 163: 1346-1368.(エビデンスレベル V)
- 192) Andrulonis R, Ferris LK: Treatment of severe psoriasis with ustekinumab during pregnancy, *J Drugs Dermatol*, 2012; 11: 1240.(エビデンスレベル V)
- 193) Gregoriou S, Kazakos C, Christofidou E, et al: Rigopoulos D. Pustular psoriasis development after initial ustekinumab administration in chronic plaque psoriasis, *Eur J Dermatol*, 2011; 21: 104-105. doi: 10.1684/ejd.2011.1164.(エビデンスレベル V)
- 194) Wenk KS, Claros JM, Ehrlich A: Flare of pustular psoriasis after initiating ustekinumab therapy, *J Dermatolog Treat*, 2012; 23: 212-214.(エビデンスレベル V)
- 195) Larsen R, Ryder LP, Svejgaard A, Gniadecki R: Changes in circulating lymphocyte subpopulations following administration of the leukocyte function-associated antigen-3 (LFA-3)/IgG1 fusion protein alefacept, *Clin Exp Immunol*, 2007; 149: 23-30.(エビデンスレベル IV)
- 196) Gaylor ML, Duvic M: Generalized pustular psoriasis following withdrawal of efalizumab, *J Drugs Dermatol*, 2004; 3: 77-79.(エビデンスレベル V)

CQ17. TNF α 阻害薬は膿疱性乾癬（汎発型）患者のQOLを向上させるか？

推奨度：C1（皮膚病変に対して）＊，B（重症関節症合併例に対して）＊

＊：委員会意見

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

解説：尋常性乾癬¹⁹⁷⁾，関節症性乾癬患者¹⁹⁸⁾については，ランダム化対照比較試験（RCT）におけるQOL向上の報告があるが，膿疱性乾癬患者に対するQOL評価の報告はない。最近の横断的研究では，膿疱性乾癬患者のQOLは尋常性乾癬に比べ疾病による負荷がより大きいことが示されている¹⁹⁹⁾。しかしながら，TNF α 阻害薬は膿疱性乾癬に対しても臨床的に有効性が認められることから（症例報告，CQ15参照），QOLの向上についても期待できると推測される。乾癬は局状病変を形成する尋常性乾癬や膿疱性乾癬に関節症性乾癬などさまざまな病型が混在し，病型の移行がみられる。したがって，膿疱性乾癬（汎発型）においても，関節症状を合併する場合には，TNF α 阻害薬の使用を含めて関節症性乾癬に準じた治療方針の適用が望ましい。

文献

- 197) Feldman SR, Gordon KB, Bala M, et al: Infliximab treatment results in significant improvement in the quality of life of patients with severe psoriasis: a double-blind placebo-controlled trial, *Br J Dermatol*, 2005; 152: 954-960.(エビデンスレベル II)
- 198) Kavanaugh A, Antoni C, Krueger GG, et al: Infliximab improves health related quality of life and physical function in patients with psoriatic arthritis, *Ann Rheum Dis*, 2006; 65: 471-477.(エビデンスレベル II)
- 199) Sampogna F, Tabolli S, Söderfeldt B, et al: IDI Multipurpose Psoriasis Research on Vital Experiences (IMPROVE) investigators. Measuring quality of life of patients with different clinical types of psoriasis using the SF-36, *Br J Dermatol*, 2006; 154: 844-849.(エビデンスレベル V)

6. 顆粒球単球吸着除去療法（GMA）

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

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

文献

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