

psoriatic arthritis: Evidence that GCAP removes Mac-1-expressing neutrophils, *Ther Apher Dial*, 2006; 10: 247-256.(エビデンスレベル IV)

CQ18. 顆粒球単球吸着除去療法（GMA）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）に対して副作用の少ない安全な治療として GMA 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：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は症例報告や、好中球性皮膚疾患を含めた症例集積研究の報告と総説があるのみである^{202)~207)}。ランダム化対照比較試験（RCT）は行われていないが、多施設共同試験の報告がある²⁰⁸⁾。多施設共同試験では紅斑面積、膿疱を伴う紅斑面積、浮腫の面積、「膿疱性乾癬（汎発型）診療ガイドライン 2010 年版」に示される重症度判定スコアはすべて有意に改善した。副作用は 3 例で報告されたがいずれも重篤なものではなく GMA の安全性が示された。症例集積研究の報告でも重篤な副作用は報告されていない^{202)~207)}。

文献

- 202) Kanekura T, Yoshii N, Yonezawa T, et al: Treatment of pustular psoriasis with granulocyte and monocyte adsorption apheresis, *J Am Acad Dermatol*, 2003; 49: 329-332.(エビデンスレベル V)
- 203) Seishima M, Mizutani Y, Shibuya Y, et al: Efficacy of granulocyte and monocyte adsorption apheresis for pustular psoriasis, *Ther Apher Dial*, 2008; 12: 12-18.(エビデンスレベル V)
- 204) Fujisawa T, Murase K, Okumura Y, et al: Generalized pustular psoriasis successfully treated with granulocyte and monocyte adsorption apheresis, *Ther Apher Dial*, 2011; 15: 374-378.(エビデンスレベル V)
- 205) Shukuya R, Hasegawa T, Niwa Y, et al: Granulocyte and monocyte adsorption apheresis for generalized pustular psoriasis, *J Dermatol*, 2011; 38: 1130-1134.(エビデンスレベル V)
- 206) Kanekura T: Granulocyte and monocyte adsorption apheresis for refractory skin diseases, *Japanese Journal of Apheresis*, 2005; 24: 179-189.(エビデンスレベル VI)
- 207) Kanekura T, Hiraishi K, Kawahara K, et al: Granulocyte and monocyte adsorption apheresis (GCAP) for refractory skin diseases caused by activated neutrophils and psoriatic arthritis: Evidence that GCAP removes Mac-1-expressing neutrophils, *Ther Apher Dial*, 2006; 10: 247-256.(エビデンスレベル IV)

- 208) 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).

CQ19. 顆粒球単球吸着除去療法（GMA）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 QOL の向上が期待される。

解説：GMA 療法が膿疱性乾癬（汎発型）患者の QOL に及ぼす効果を評価したランダム化対照比較試験（RCT）はない。しかし多施設共同試験で Dermatology Life Quality Index（DLQI）を用いた評価がなされ QOL が有意に改善することが報告されている²⁰⁹⁾。

文献

- 209) 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)

7. 妊婦・授乳婦、小児に対する治療薬選択（表 10）

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）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であっても、リスクを承知しつつ有益性を優先して使用しなくてはならない場合がある。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。

CQ20. 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・ネオーラル®ガイドラインの記載） C1（委員会評価）

推奨文：本邦のガイドライン²¹⁰⁾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、全身性炎症反応によって母体と胎児の生命を脅かす本症では、全身性副腎皮質ステロイド療法が十分に奏効しない場合があり、シクロスポリン

表 10 妊婦・授乳中の乾癬患者に対する治療の選択

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	全身療法
安全な治療	
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
比較的安全な治療	
コールタール製剤 Very strong の局所ステロイド（少量）	シクロスポリン* 顆粒球単球吸着除去療法 #
避けるべき治療法	
局所レチノイド* 活性型ビタミン D ₃ 製剤	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* 生物学的製剤* ハイドロキシ尿素*
* 授乳婦は避けるべき治療 # 文献 211 に記載ないが追加	
(文献 211 より引用・一部改変)	

投与を選択せざるを得ないことがある。シクロスポリン使用にあたっては、十分な説明の上、本人の同意を得る必要がある。

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 class C 薬剤（安全性についてのデータを欠く）に分類されている²¹⁰⁾。本邦のガイドライン²¹¹⁾や薬剤添付文書でも、「禁忌」薬剤に加えられている。

一方、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、あるいはその後療法に用いて奏効し、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^{212)～215)}。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%) で統計学的に有意差はなく、催奇形性を高めるという証拠はない^{216)～218)}。

膿疱性乾癬（汎発型）で全身性浮腫が顕著な症例や 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 20～40 mg/日）を第一選択としたい。しかし、皮膚病変のコントロールを目的とした全身性ステロイドの使用は避けたい。妊娠中

の膿疱性乾癬（疱疹状膿痂疹）で著明な浮腫や全身症状を伴う場合には、全身性ステロイドを用いても良いが、胎児への影響の少ない胎盤で不活化されるタイプのステロイド剤（プレドニゾロンなど）を選択すべきである。妊婦例に対して禁忌とされているエトレチナートやメトトレキサートを敢えて推奨する根拠はない。TNF α 阻害薬については CQ22 を参照のこと。

文 献

- 210) 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)
- 211) Weatherhead S, Robson SC, Reynolds N: Management of psoriasis in pregnancy, *Br Med J*, 2007; 334: 1218-1220. (エビデンスレベル VI)
- 212) 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)
- 213) 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).
- 214) Kura MM, Surjushe AU: Generalized pustular psoriasis of pregnancy treated with oral cyclosporine, *Indian J*

Dermatol Venereol Leprol, 2006; 72: 458-459.(エビデンスレベル V)

- 215) Hazarika D: Generalized pustular psoriasis of pregnancy successfully treated with cyclosporine. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 2009; 75: 638.(エビデンスレベル V)
- 216) Bar Oz B, Hackman R, Einarson T, Koren G: Pregnancy outcome after cyclosporine therapy during pregnancy: A meta-analysis. *Transplantation*, 2001; 71: 1051-1055.(エビデンスレベル III)
- 217) Rosmarin DM, Lebwohl M, Elewski BE, et al: 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)
- 218) Gisbert JP: Safety of immunomodulators and biologics for the treatment of inflammatory bowel disease during pregnancy and breast-feeding. *Inflamm Bowel Dis*, 2010; 16: 881-895.(エビデンスレベル VI)

CQ21. 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、それが奏効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^{219)~223)}では、シクロスポリンの有効性が示されている。投与量は 0.5~5 mg/kg/日と幅があり、併用療法もまちまちである。日本乾癬学会や特定疾患臨床調査個人票のデータでは、エトレチナート、全身副腎皮質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効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ない場合は、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エビデンスはないが、若年性慢性関節炎に長期投与（平均維持量 3.4 mg/kg/日、平均投与期間 1.8 年）した 329 症例では、12%に多毛、クレアチニン値上昇、高血圧、胃腸障害などを認めた²²⁴⁾。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。

文 献

- 219) Mahé E, Bodemer C, Pruszkowski A, et al: Cyclosporine in childhood psoriasis. *Arch Dermatol*, 2001; 137: 1532-1533.(エビデンスレベル V)
- 220) Pereira TM, Vieira AP, Fernandes JC, Sousa-Basto A: Cyclosporin A treatment in severe childhood psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2006; 20: 651-656.(エビデンスレベル V)
- 221) 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)
- 222) Kim HS, Kim GM, Kim SY: Two-stage therapy for childhood generalized pustular psoriasis: low-dose cyclosporin for induction and maintenance with acitretin/narrow-band ultraviolet B phototherapy. *Pediatr Dermatol*, 2006; 23: 306-308.(エビデンスレベル V)
- 223) Nakamura S, Hashimoto Y, Igawa S, et al: Childhood generalized pustular psoriasis treated by preprandial ciclosporin administration: serum cytokine pattern during the course of the disease. *Clin Exp Dermatol*, 2009; 34: e1023-e1024.(エビデンスレベル V)
- 224) Ruperto N, Ravelli A, Castell E, et al: Cyclosporine A in juvenile idiopathic arthritis. Results of the PRCSG/PRINTO phase IV post marketing surveillance study. *Clin Exp Rheumatol*, 2006; 24: 599-605.(エビデンスレベル IV)

CQ22. TNF α 阻害薬は妊婦・授乳婦の膿疱性乾癬（汎発型）に有効か？

推奨度：C1（委員会意見）

推薦文：シクロスポリンあるいは全身性副腎皮質ステロイドの単独あるいは併用療法で効果がみられず、妊婦・胎児に生命の危機がある場合には、TNF α 阻害薬の使用を考慮してもよい。

解説：膿疱性乾癬の妊婦患者に TNF α 阻害薬が有効であった報告は 3 例あり、1 例に低体重児を認めた^{225)~227)}。関節リウマチ患者および Crohn 病²²⁸⁾、および尋常性乾癬、関節症性乾癬²²⁹⁾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。Pregnancy FDA 分類では、インフリキシマブ、アダリムマブ、エタネルセプトはカテゴリー B（動物実験では異常が指摘されていないが、妊婦に対する controlled studies が行われていないので胎児への影響は言及できない）に分類されている。

米国の汎発性膿疱性乾癬治療のガイドラインにおいては、妊婦膿疱性乾癬の治療について、インフリキシマブは、シクロスポリン、副腎皮質ステロイド、外用薬と並んでファーストラインに位置づけられている。

インフリキシマブはPregnancy FDA分類がカテゴリーBであること、またその効果発現が速やかであることから、急性期の治療に有益性が期待されると記載されている²³⁰⁾。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²³¹⁾。妊娠中にTNF α 阻害薬を使用した症例についてのシステマティックレビュー²³²⁾では、2011年11月までに報告された50件の論文についてのレビューを報告している。そこではTNF α 阻害薬が妊娠中に投与された症例は472例（インフリキシマブ194例、アダリムマブ261例、セルトリマブ17例）であり、そのうち19例（4.1%）に先天奇形が報告されている。その19例（インフリキシマブ9例、アダリムマブ10例、セルトリマブ0例）の奇形においては、特定のタイプの奇形は検出されなかった。これらの生物学的製剤を使用した妊婦での自然流産、先天奇形の割合は、米国の一般人口での割合と同等であった。また、TNF阻害薬を投与された妊婦での出生率（live birth rate）についても、一般人口における割合と同等であった。

インフリキシマブはIgG1クラスの免疫グロブリン製剤であり、動物実験では催奇形性はないとされているが、ヒトでは証明されていない。IgG1は妊娠初期には胎盤を通過しないので胎児の器官形成期には胎児は薬剤に暴露されないが、妊娠中期以降は胎盤の通過が亢進し、妊娠後期に使用した場合、出生した新生児の血中から最長6カ月間はインフリキシマブが検出されることが報告されている²³³⁾。こうした新生児では、免疫機能が低下しており、出生後6カ月間は生ワクチンの使用を控えるべきであるという指摘がある。実際に、妊娠中にインフリキシマブを投与された妊婦から生まれた新生児が、生ワクチンであるBCG接種後にBCGの播種性感染をきたして死亡したとする報告がある²³⁴⁾。インフリキシマブの投与は妊娠後期には避けるべきであるとする報告も散見される。アダリムマブもIgG1クラスの免疫グロブリン製剤であり、膿疱性乾癬への適応はないが、インフリキシマブの効果が減弱した症例で使用する場合は考えられる。アダリムマブの胎盤通過性については情報が少ないが、Mahadevanらの報告²³⁴⁾によると、インフリキシマブと同様に生後6カ月までは児血中に検出されている。アダリムマブも動物実験での催奇形性はないが、ヒトでは証明されていない。出産8～10週間前には投与を中止することを推奨している報告がある²³⁵⁾。

授乳に関するデータでは、32歳の妊婦が5回のインフリキシマブ治療（10 mg/kg）（出産2週前に最後の注射）を妊娠中から受けた症例報告がある。母乳栄養の乳児血清（出生後6週）にインフリキシマブ39.5 μ g/mL検出されたが、母乳中には検出できず、インフリキシマブが経胎盤性に児に移行しているだろうと考察している²³⁶⁾。ウステキヌマブの妊婦への投与に関する報告はまだ少数であるが、胎児異常は認めなかったとしている²³⁷⁾。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インは催奇形性が知られており、妊婦には用いられない。妊娠中の生物学的製剤の使用にあたってはリスク・ベネフィットの考慮とともに、十分なインフォームドコンセントが必要である。

文 献

- 225) Sheth N, Greenblatt DT, Acland K, et al: Generalized pustular psoriasis of pregnancy treated with infliximab, *Clin Exp Dermatol*, 2009; 34: 521-522.(エビデンスレベル V)
- 226) Puig L, Barco D, Alomar A: Treatment of psoriasis with anti-TNF drugs during pregnancy: case report and review of the literature, *Dermatology*, 2010; 220: 71-76.(エビデンスレベル V)
- 227) Dessinioti C, Stefanaki I, Stratigos AJ, et al: Pregnancy during adalimumab use for psoriasis, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2011; 25: 738-739.(エビデンスレベル V)
- 228) 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, *Arth Rheum*, 2006; 54: 2701-2702.(エビデンスレベル V)
- 229) 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)
- 230) Robinson A, Van Voorhees AS, Hsu S, et al: Treatment of pustular psoriasis: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation, *J Am Acad Dermatol*, 2012; 67: 279-288.(エビデンスレベル VI)
- 231) 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)
- 232) Marchioni RM, Lichtenstein GR: Tumor necrosis factor- α inhibitor therapy and fetal risk: a systematic literature review, *World J Gastroenterol*, 2013; 7: 19: 2591-2602.(エビデンスレベル I)
- 233) Mahadevan U, Wolf DC, Dubinsky M, et al: Placental transfer of anti-tumor necrosis factor agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease, *Clin Gastroen-*

terol Hepatol, 2013; 11: 286-292.(エビデンスレベル V)

- 234) Cheent K, Nolan J, Shariq S, et al: Fatal case of disseminated BCG infection in an infant born to a mother taking infliximab for Crohn's disease, *J Crohns Colitis*, 2010; 4: 603-605.(エビデンスレベル V)
- 235) Mahadevan U, Cucchiara S, Hyams JS, et al: The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organisation: pregnancy and pediatrics, *Am J Gastroenterol*, 2011; 106: 214-223.(エビデンスレベル VI)
- 236) Vasilias E, Church JA, Silverman N, et al: Case report: evidence for transplacental transfer of maternally administered infliximab to the newborn, *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2006; 4: 1255-1258.(エビデンスレベル V)
- 237) 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)

CQ23. TNF α 阻害薬は小児膿疱性乾癬（汎発型）に有効か？

推奨度：C1

推薦文：シクロスポリン単独，あるいは全身ステロイド投与が効果を示さず，関節症状が重篤な場合や，即効性が求められる場合には TNF α 阻害薬の使用を考慮してもよい。

解説：小児乾癬に対する TNF α 阻害薬の有効性を示す報告はあるが^{238)~241)}，小児膿疱性乾癬（汎発型）に TNF α 阻害薬を投与した症例は少ない^{242)~245)}。小児乾癬，若年性慢性関節炎，Crohn 病に対して TNF α 阻害薬を投与した症例における副作用は，卵巣のう腫，胃腸炎，肺炎，気管支炎，咽頭炎，単純ヘルペス，帯状疱疹などの報告がある²³⁸⁾²⁴⁶⁾²⁴⁷⁾。小児 Crohn 病に対するアダリムマブの有効性と安全性が示された²⁴⁸⁾²⁴⁹⁾。FDA から小児および若年層に対する TNF α 阻害薬で，リンパ腫などの悪性腫瘍発生頻度が増加する可能性についての警告が発せられたが²⁵⁰⁾，併用薬として 6-MP やアザチオプリンを用いている例が含まれており，発癌性については今後の検証を必要とする。

米国の汎発性膿疱性乾癬に対する治療ガイドラインにおいては，小児膿疱性乾癬に対する治療として，エビデンスは少ないが一部の専門家はエタネルセプトをレチノイド（アシトレチン），シクロスポリン，メトトレキサートと並んでファーストラインと位置づけしている。また，アダリムマブ，インフリキシマブは UVB 治療と並んでセカンドラインと位置付けられている²⁵¹⁾。小児膿疱性乾癬に対して TNF α 阻害薬を用いる

場合には，長期使用により続発性悪性腫瘍の発症を念頭に置き，急性期をコントロールするための crisis intervention として用いることが望ましい。必要時使用の場合には，infusion reaction の頻度や，薬剤に対する抗体出現頻度が高くなる可能性を考慮しなくてはならない。

文献

- 238) Paller AS, Siegfried EC, Langley RG, et al: Etanercept treatment for children and adolescents with plaque psoriasis, *N Engl J Med*, 2008; 358: 241-251.(エビデンスレベル II)
- 239) Sukhatme SV, Gottlieb AB: Pediatric psoriasis: updates in biologic therapies, *Dermatol Ther*, 2009; 22: 34-39.(エビデンスレベル VI)
- 240) Wright NA, Piggott CDS, Eichenfield LF: The role of biologics and other systemic agents in the treatment of pediatric psoriasis, *Semin Cutan Med Surg*, 2010; 29: 20-27.(エビデンスレベル VI)
- 241) Marji JS, Marcus R, Moennich J, et al: Use of biologic agents in pediatric psoriasis, *J Drugs Dermatol*, 2010; 9: 975-986.(エビデンスレベル VI)
- 242) Pereira TM, Vieira AP, Fernandes JC, et al: Anti-TNF- α therapy in childhood pustular psoriasis, *Dermatology*, 2006; 213: 350-352.(エビデンスレベル V)
- 243) Weishaupt C, Metze D, Luger TA, et al: Treatment of pustular psoriasis with infliximab, *J Dtsch Dermatol Ges*, 2007; 5: 397-399.(エビデンスレベル V)
- 244) Trent JT, Kerdel FA: Successful treatment of Von Zumbusch pustular psoriasis with infliximab, *J Cutan Med Surg*, 2004; 224-228.(エビデンスレベル V)
- 245) Callen JP, Jackson JH: Adalimumab effectively controlled recalcitrant generalized pustular psoriasis in an adolescent, *J Dermatolog Treat*, 2005; 16: 350-352.(エビデンスレベル V)
- 246) Rosh JR, Lerer T, Markowitz J, et al: Retrospective Evaluation of the Safety and Effect of Adalimumab Therapy (RESEAT) in pediatric Crohn's disease, *Am J Gastroenterol*, 2009; 104: 3042-3049.(エビデンスレベル V)
- 247) Hyams J, Crandall W, Kugathasan S, et al: Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children, *Gastroenterology*, 2007; 132: 863-873.(エビデンスレベル V)
- 248) 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)
- 249) Hyams JS, Griffiths A, Markowitz J, et al: Safety and efficacy of adalimumab for moderate to severe Crohn's disease in children, *Gastroenterology*, 2012 May 2. PMID: 22562021.(エビデンスレベル V)
- 250) 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/Drug-Safety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm174474.htm>

- 251) Robinson A, Van Voorhees AS, Hsu S, et al: Treatment of pustular psoriasis: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation, *J Am Acad Dermatol*, 2012; 67: 279-88.(エビデンスレベル VI)

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？

推奨度：C1

推奨文：妊婦・授乳婦の膿疱性乾癬に対して副作用の少ない安全な治療として GMA 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：妊婦・授乳婦に対する GMA 療法の効果を評価したランダム化対照比較試験（RCT）はない。膿疱性乾癬に対する GMA 療法の市販後使用成績調査で 3 例の妊婦例が報告されており 2 例で有効で、3 例すべてで副作用と胎児・分娩への影響はみられなかった。潰瘍性大腸炎に GMA 療法を使用し母体に対して安全で胎児への影響もなかったとの報告がある^{252)~254)}。但し、妊婦・授乳婦に対する安全性が確立しているわけではないので、実施前には十分なインフォームド・コンセントが必要である。

文献

- 252) Mizushima T, Tanida S, Mizushita T, et al: A complicated case of tacrolimus-induced rapid remission after cesarean section in the early third trimester for refractory severe ulcerative colitis flaring in the initial period of gestation, *Case Rep Gastroenterol*, 2011; 5: 144-151.(エビデンスレベル V)
- 253) 島筒理香子, 坂下知久, 谷川美穂ほか：妊娠中に再燃し、顆粒球除去療法で緩解した潰瘍性大腸炎合併妊娠の一例—当科における炎症性腸疾患合併妊娠の検討—, 現代産婦人科, 2008; 56: 21-25.(エビデンスレベル V)
- 254) 塚田有紀子, 中村 眞, 中尾正嗣ほか：顆粒球除去療法（granulocytapheresis：GCAP）の併用によって妊娠継続が可能になった潰瘍性大腸炎の 1 例, 透析会誌, 2007; 40: 871-875.(エビデンスレベル V)

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？

推奨度：C1

推奨文：小児の膿疱性乾癬に対して副作用の少ない安全な治療として GMA 療法を行なうことを考慮しても良いが、十分な根拠がない。

解説：小児に対する GMA 療法の効果を評価したランダム化対照比較試験（RCT）はない。潰瘍性大腸炎, Crohn 病など小児の炎症性腸疾患に対して GMA 療法が有効で、かつ安全に使用できたとする症例報告と²⁵⁵⁾、安全性を確認した前向き及び後ろ向き研究の報告がある²⁵⁶⁾²⁵⁷⁾。また潰瘍性大腸炎に対する市販後使用成績調査では 15 歳以下の症例が 10 例報告されており有効性と安全性が示されている。循環動態に基づく検討から体重が 25 kg 以上あれば安全に使用できるとされる。但し、小児に対する安全性が確立しているわけではないので、実施前には十分なインフォームド・コンセントが必要である。

文献

- 255) Tomomasa T, Kobayashi A, Kaneko H, et al: Granulocyte adsorptive apheresis for pediatric patients with ulcerative colitis, *Digest Dis Sci*, 2003; 48: 750-754.(エビデンスレベル V)
- 256) Martín de Carpi J, Vilar P, et al: Safety and efficacy of granulocyte and monocyte adsorption apheresis in pediatric inflammatory bowel disease: a protective pilot study, *J Pediatr Gastr Nutr*, 2008; 46: 386-391.(エビデンスレベル IV)
- 257) Ruuska T, Wewer V, Lindgren F, et al: Granulocyte-monocyte adsorptive apheresis in pediatric inflammatory bowel disease: Results, practical issues, safety, and future perspectives, *Inflamm Bowel Dis*, 2009; 15: 1049-1054.(エビデンスレベル IV)

8. 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アミロイド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早期に、同時に選択し、皮疹がコントロールされた状態であっても、関節症に対する治療を行うことが合併症を回避するこ

とになり、QOL 改善に必要である。

CQ26. 膿疱性乾癬に伴う関節症状に抗リウマチ療法は有効か？

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（汎発型）では、皮膚病変のみならず、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。乾癬では尋常性、膿疱性、関節症性などさまざまな病型が合併するため、主たる症候によって診断名（保険病名）は流動的にならざるを得ず、病態に即した治療方針の適用が望ましい。

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。関節症性乾癬の死亡率は一般人の 1.62 倍であり、コホート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²⁵⁸⁾。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、腎不全や、心不全、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。関節症性乾癬を有する患者では、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²⁵⁸⁾。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。

コルヒチンの関節症性乾癬に対する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。金製剤は関節症性乾癬に有効性が低く、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関節症性乾癬に対する評価²⁵⁹⁾と、最近の関節炎治療のレビュー^{260)～262)}を主なデータベースにして以下に解説を加える。

文献

258) Gladman DD, Antoni C, Mease P, et al: Psoriatic arthritis:

epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis*, 2007; 64 (Supple 2): S14-S17.(エビデンスレベル VI)

259) 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.(エビデンスレベル VI)

260) Gladman DD: Psoriatic arthritis. *Dermatol Ther*, 2004; 17: 350-363.(エビデンスレベル VI)

261) Gottlieb A, Korman NJ, Gordon KB, et al: Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. *J Am Acad Dermatol*, 2008; 58: 851-864.(エビデンスレベル VI)

262) Gossec L, Smolen JS, Gaujoux-Viala C, et al: European league against rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. *Ann Rheum Dis*, 2012; 71: 4-12.(エビデンスレベル VI)

1) メトトレキサート（リウマトレックス®）

推奨度：B～C1

推奨文：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 7.5～22.5 mg/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²⁶³⁾²⁶⁴⁾。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²⁶⁵⁾、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²⁶⁶⁾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（メトトレキサート胎芽病）のために妊娠は禁忌であり、治療中止 3 カ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、1～3 カ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²⁶⁶⁾。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²⁶⁶⁾、メトトレキサート蓄積使用量 1.5 g 毎に肝生検をすることが望ましいとされてきたが²⁶⁷⁾、最近では、アルコール摂取

歴や肝機能値異常，B型，C型肝炎や糖尿病，肥満，高脂血症などの危険因子の有無でグループ分けし，危険因子の無い場合は，使用開始後12カ月間に9回中5回以上で持続的にAST値の上昇が確認されるか，あるいは血清アルブミン値が低下した場合に限り肝生検をするべきとされており，これ以外で（危険因子の無い場合）は，総使用量が3.5 gから4 gに達した場合に，肝生検するか他剤への変更を検討すべきとされている²⁶⁸⁾。

口内炎や大球性貧血，胃腸症状（嘔気，嘔吐）などは葉酸1～5 mg/日（メトトレキサート最終服用の翌日～翌々日に服用）で抑制可能であるが³⁾，メトトレキサートの効果を低下させる可能性がある²⁶⁹⁾。

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。TNF α 阻害薬のインフリキシマブ（infliximab）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，最近，関節症性乾癬においても併用療法の有効性が報告された²⁷⁰⁾。

文 献

- 263) 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 II)
- 264) Espinoza LR, Zakraoui L, Espinoza CG, et al: Psoriatic arthritis: clinical response and side effects to methotrexate therapy, *J Rheumatol*, 1992; 19: 872-877.(エビデンスレベル III)
- 265) Menter A, Griffiths EM: Current and future management of psoriasis, *Lancet*, 2007; 370: 272-284.(エビデンスレベル VI)
- 266) Roenigk HH Jr, Auerbach R, Maibach G, et al: Methotrexate in psoriasis: consensus conference, *J Am Acad Dermatol*, 1998; 38: 478-485.(エビデンスレベル VI)
- 267) 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.(エビデンスレベル IV)
- 268) Kalb RE, Strober B, Weinstein G, Lebwohl M: 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)
- 269) 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.(エビデンスレベル II)

- 270) Baranaukaite A, Raffayová H, Kungurov NV, et al: Infliximab plus methotrexate is superior to methotrexate alone in the treatment of psoriatic arthritis in methotrexate-naive patients: the RESPOND study, *Ann Rheum Dis*, 2012; 71: 541-548.(エビデンスレベル III)

2) TNF α 阻害薬

- 2)-1. インフリキシマブ（infliximab）（レミケード[®]）
- 2)-2. アダリムマブ（adalimumab）（ヒュミラ[®]）
- 2)-3. エタネルセプト（etanercept）（エンブレル[®]）
（本邦においてエタネルセプトは乾癬に保険適用なし）

推奨度：B

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）はいずれも関節症性乾癬に有効である。このうち，関節症性乾癬に保険適用がある薬剤は，インフリキシマブ（レミケード[®]）とアダリムマブ（ヒュミラ[®]）である。臨床適用にあたっては，リスク・ベネフィット，医療費と得られる効果，および長期的治療方針を考慮しなくてはならない。

解 説：関節症性乾癬のシステマティックレビューの結果²⁷¹⁾²⁷²⁾，インフリキシマブ，アダリムマブ，エタネルセプトの有効性を示す良質な二重盲検，プラセボとの無作為対照試験（CRT）がある^{273)～278)}。インフリキシマブに関しては104例のIMPACT試験，さらには200例のIMPACT2試験が代表的試験であり，後者では14週のACR20反応率が，プラセボ群の11%に対してインフリキシマブ5 mg/kg群では58%と優れていた²⁷⁵⁾。アダリムマブは2005年のADEPT試験の結果，24週のACR20/50/70反応率はプラセボが15%/6%/1%であったのに対して，アダリムマブ投与群では，57%/39%/23%であり，関節X線所見においても関節破壊阻止効果を示した²⁷⁸⁾。エタネルセプトは最近のPRESTA試験で，関節炎は50 mgの週1回と週2回投与で同様の効果を示したが，皮疹には高容量のほうが優れた効果を示した²⁷⁸⁾。The York Modelによるcost-effectivenessはインフリキシマブよりもエタネルセプトが優れていた²⁷⁹⁾。両薬剤とも約40%が身体障害度評価に使用されるhealth assessment questionnaire（HAQ）scoreがゼロであり，QOL改善が認められた。エタネルセプトは，本邦では乾癬に対する保険適用はない。

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 の多面的評価が必要である。

文 献

- 271) Woolacott N, Bravo Vergel Y, Hawkins N, 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.(エビデンスレベル I)
- 272) 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.(エビデンスレベル I)
- 273) Mease PJ, Goffe BS, Metz J, VanderStoep A, et al: 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)
- 274) Antoni C, Kavanaugh A, Kirkham B, et al: The infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial (IMPACT), *Arthritis Rheum*, 2002; 46: 5381.(エビデンスレベル III)
- 275) Antoni CE, Kavanaugh A, Kirkham B, et al: Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: results from the infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT), *Arthritis Rheum*, 2005; 52: 1227-1236.(エビデンスレベル III)
- 276) Antoni C, Krueger GG, de Valm K, 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)
- 277) Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, 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)
- 278) Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, 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)
- 279) Sterry W, Ortonne JP, Kirkham B, et al: Comparison of two etanercept regimens for treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: PRESTA randomised double blind multicentre trial, *Br Med J*, 2010; 340: c147.(エビデンスレベル II)

3) TNF α の阻害薬以外の生物学的製剤（ウステキヌマブ）

推奨度：C1

推薦文：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対し保険適用となった。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²⁸⁰⁾のガイドラインでは生物学的製剤の中では抗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²⁸¹⁾およびドイツ²⁸²⁾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²⁸³⁾²⁸⁴⁾。

文 献

- 280) Smith CH, Anstey AV, Barker JN, et al: 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)
- 281) 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)
- 282) 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)
- 283) McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB, et al: 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)
- 284) 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)

4) サラゾスルファピリジン（サラゾピリン[®]）

推奨度：C1

推薦文：スルファサラジン2～3 g/日にて、末梢の関節炎に軽度の効果が示される。

解 説：乾癬性関節炎を含むリウマトイド因子陰性脊椎炎に対してス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^{285)～288)}。

文 献

- 285) Clegg DO, Reda DJ, Abdellati M: Comparison of sulfasalazine and placebo for the treatment of axial and peripheral articular manifestations of the spondyloarthropathies: a Department of Veterans Affairs cooperative study, *Arthritis Rheum*, 1996; 39: 2013-2020. (エビデンスレベル IV)
- 286) Dougados M, van der Linden S, Leirisalo-Repo M, 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)
- 287) Combe B, Goupille P, Kuntz JL, et al: Sulphasalazine in psoriatic arthritis: a randomized, multicentre, placebo-controlled study, *Br J Rheumatol*, 1996; 35: 664-668. (エビデンスレベル II)
- 288) Nash P, Clegg DO: Psoriatic arthritis therapy. NSAIDs and traditional DMARDs, *Ann Rheum Dis*, 2005; 64 (suppl 2): ii74-ii77. (エビデンスレベル VI)

5) アザチオプリン（イムラン®）

推奨度：C2

推奨文：軽度の効果が期待できる

解 説：1972年のLevyらのランダム化対照比較試験（RCT）があり²⁸⁹⁾、有効性が示され、前述のJonesらのレビュー²⁹⁰⁾でもその論文にて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²⁹¹⁾。

文 献

- 289) Levy J, Paulus HE, Barnett EV, et al: A double-blind controlled evaluation of azathioprine treatment in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis, *Arthritis Rheum*, 1972; 15: 116-117. (エビデンスレベル II)
- 290) 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. (エビデンスレベル VI)
- 291) Lee JC, Gladman DD, Schentag CT, Cook RJ: The long-term use of azathioprine in patients with psoriatic arthritis, *J Clin Rheumatol*, 2001; 7: 160-165. (エビデンスレベル IV)

6) 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²⁹²⁾。オープン臨床試験でも効果が認められている²⁹³⁾。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

- 292) Hopkins R, Bird HA, Jones H, 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)
- 293) Klinkhoff AV, Gertner E, Chalmers A, et al: Pilot study of etretinate in psoriatic arthritis, *J Rheumatol*, 1989; 16: 789-791. (エビデンスレベル V)

7) 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：シクロスポリン単独投与が関節炎に有効であった報告がある^{294)～298)}。シクロスポリン 3～5 mg/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軽度の改善効果が認められた^{298)～300)}。シクロスポリン（3 mg/kg/日）とスルファサラジン（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³⁰¹⁾。関節痛に対してNSAID内服を必要とする場合があるが、両薬剤によって腎機能に負荷をかけている点を理解する必要がある。高血圧や腎機能障害に注意しなくてはならない。

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³⁰²⁾。同年、本邦においてもガイドラインが発表されたが³⁰³⁾、関節症性乾癬に対するシクロスポリンの有用性に関しては十分なデータは示されていない。

文 献

- 294) Gupta AK, Matteson EL, Ellis CN, et al: Cyclosporine A in the treatment of psoriatic arthritis, *Arch Dermatol*, 1989; 125: 507-510.(エビデンスレベル V)
- 295) Steinsson K, Jonsdottir I, Valdimarsson H: Cyclosporin A in the treatment of psoriatic arthritis: an open study, *Ann Rheum Dis*, 1990; 49: 603-606.(エビデンスレベル IV)
- 296) Salvarani C, Macchioni P, Boiardi L, et al: Low dose cyclosporine A in psoriatic arthritis: relation between soluble interleukin 2 receptors and response to therapy, *J Rheumatol*, 1992; 19: 74-79.(エビデンスレベル V)
- 297) Mahrie G, Schulze HJ, Brautigam M, et al: Anti-inflammatory efficacy of low-dose cyclosporine A in psoriatic arthritis. A prospective multicentre study, *Br J Dermatol*, 1996; 135: 752-757.(エビデンスレベル V)
- 298) Amor KT, Ryan C, MBBCh, et al: The use of cyclosporine in dermatology: Part I, *J Am Acad Dermatol*, 2010; 63: 925-946.(エビデンスレベル VI)
- 299) Fraser AD, van Kuijk AW, Westhovens R, et al: A randomized, double blind, placebo controlled, multicentre trial of combination therapy with methotrexate plus ciclosporin in patients with active psoriatic arthritis, *Ann Rheum Dis*, 2005; 64: 859-864.(エビデンスレベル II)
- 300) Spadaro A, Riccieri V, Sili-Scavalli A, et al: 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)
- 301) Salvarani C, Macchioni P, Olivieri I, 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)
- 302) Griffiths CE, Dubertret L, Ellis CN, et al: Cyclosporin 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)
- 303) 中川秀己ほか, ネオールによる乾癬治療のガイドライン, 日本皮膚科学会雑誌, 2004; 114: 1093-1105.(エビデンスレベル VI)

8). アレファセプト (alefacept) (アメビブ®)

推奨度: C1

推薦文: アレファセプト (alefacept) は単独あるいはメトトレキサートとの併用で関節症状および乾癬皮膚疹の改善が期待できる。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。

解 説: アレファセプト (alefacept) 使用により, 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³⁰⁴⁾³⁰⁵⁾。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³⁰⁶⁾。

文 献

- 304) Kraan MC, van Kuijk AW, Dinant HJ, 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 Rheum*, 2002; 46: 2776-2784.(エビデンスレベル V)
- 305) Weger W: Current status and new developments in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis with biological agents. review, *Br J Pharmacol*, 2010; 160: 810-820.(エビデンスレベル VI)
- 306) 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)

9) その他の治療薬

9)-1. 副腎皮質ステロイド

推奨度: C2, C1 (他の薬剤に不応性の場合)

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³⁰⁷⁾³⁰⁸⁾。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, 他の治療薬とともに副腎皮質ホルモンの使用は避けられない場合がある。第一選択薬としては避けたいが (C2), 他の薬剤に不応性の場合には使用せざるを得ない (C1)。

文 献

- 307) Nash P, Clegg DO: Psoriatic arthritis therapy: NSAIDs and traditional DMARDs, *Ann Rheum Dis*, 2005; 64 (Supple II): S74-S77.(エビデンスレベル VI)
- 308) Gottlieb A, Korman NJ, Gordon KB, et al: Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis, *J Am Acad Dermatol*, 2008; 58: 851-864.(エビデンスレベル VI)

9)-2. 非ステロイド性抗炎症薬 NSAID

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³⁰⁹⁾。

文 献

- 309) Sarzi-Puttini P, Santandrea S, Boccassini L, et al: The role of NSAIDs in psoriatic arthritis: evidence from a controlled study with nimesulide, *Clin Exp Rheumatol*, 2001; 19: S17-S20. (エビデンスレベル IV)

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？

推奨度：C1

推奨文：乾癬性関節炎に対して副作用の少ない安全な治療として GMA 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：乾癬性関節炎に対する GMA 療法の効果を評価したランダム化対照比較試験（RCT）はない。GMA 療法の効果と安全性については症例報告や³¹⁰⁾、好中球性皮膚疾患を含めた症例集積研究の報告があるのみである^{311)~313)}。症例集積研究では関節症性乾癬 21 例に GMA 療法を試み 17 例に効果がみられ、重篤な副作用はなかったと報告されている³¹²⁾。

文 献

- 310) Kanekura T, Kawabata H, Maruyama I, Kanzaki T: Treatment of psoriatic arthritis with granulocyte and monocyte adsorption apheresis, *J Am Acad Dermatol*, 2004; 50: 242-246. (エビデンスレベル V)
- 311) Kanekura T, Hiraishi K, Kawahara K, et al: Granulocyte and monocyte adsorption apheresis (GCAP) for refractory skin diseases caused by activated neutrophils and psoriatic arthritis: Evidence that GCAP removes Mac-1-expressing neutrophils, *Ther Apher Dial*, 2006; 10: 247-256. (エビデンスレベル IV)
- 312) 金蔵拓郎：皮膚疾患に対する顆粒球吸着除去療法，日本アフェレンシ学会雑誌，2013; 32: 124-129. (エビデンスレベル V)
- 313) Sakanoue M, Takeda K, Kawai K, Kanekura T: Granulocyte and monocyte adsorption apheresis (GCAP) for refractory skin diseases due to activated neutrophils, psoriasis, and associated arthropathy, *Ther Apher Dial*, 2013; 17: 477-483. (エビデンスレベル V)

CQ28. 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）が実施された。SF-36v2 で評価される 8 種類の下位尺度の NBS 得点から ① QOL 低下なし ② QOL 高度低下 ③ QOL 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① QOL 低下なし 15 例（15.3%）② QOL 高度低下 25 例（25.5%）③ QOL 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³¹⁴⁾。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³¹⁵⁾のように、関節症性乾癬、膿疱性乾癬では QOL の低下が大きく、尋常性乾癬など他の型に比べて異なるクラスターを形成することを反映していると思われる。

重症型乾癬を有する患者では、乾癬のない患者と比べて男性で死亡年齢が 3.5 年、女性で 4.4 年低いことが報告され³¹⁶⁾、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³¹⁷⁾。

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

- 314) 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。（エビデンスレベル V）
- 315) 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)
- 316) Gelfand JM, 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.

(エビデンスレベル IV)

- 317) Huerta C, Rivero E, Rodriguez LA: Incidence and risk factors for psoriasis in the general population, *Arch Dermatol*, 2007; 143: 1559-1565.(エビデンスレベル IV)

謝 辞：本診療ガイドライン作成には、厚生労働省難治性疾患等克服研究事業「稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究」の厚生労働省科学研究費補助金を用いた。

<巻末資料 1>

顆粒球単球吸着除去療法（GMA）施行
マニュアル（案）

1. 操作方法

1) 準備する物品

①主な物品

- ・顆粒球単球吸着除去療法（GMA）カラム（アダカラム[®]）
- ・血液ポンプ（アダモニター[®]，既存の血液ポンプでも代用可）
- ・血液回路（アダサーキット[®]，既存の回路を組み合わせて代用可）
- ・生理食塩液
 - ・カラム洗浄用 1500 mL
 - ・プライミング（抗凝固剤*添加）用 500 mL
 - ・返血用 100～300 mL
- ・抗凝固剤持続注入用ポンプ
- ・留置針** 2本

②周辺物品

- ・駆血帯
- ・清拭用アルコール綿
- ・止血パッド
- ・消毒用イソジン
- ・鉗子 必要量
- ・血圧計，体温計
- ・延長チューブ 2本
- ・三方活栓 2個
- ・10 mL 注射シリンジ 2本

**顆粒球単球吸着除去療法（GMA）治療に用いられる留置針

- ・18G クランピングチューブ付メディカットカニューラ
- ・18G メディカットカニューラ イーザークランプ
- ・18G メディカットカニューラ
- ・18G ハッピーキャス クランプタイプ 等

2) 治療の流れ

①洗浄およびプライミング（約 30 分）

- ・血液回路の組み立て
- ・洗浄，プライミング，気泡抜き
- ・抗凝固剤持続注入用ポンプの設置，準備
- ・リークテスト

②治療（約 60 分）

- ・一般状態の観察（血圧，脈拍，体温）
- ・血管確保（脱血側，返血側），血液回路との接続
- ・抗凝固剤の注入，表に示す循環開始時使用量をワンショットで注入しする。
- ・抗凝固剤ワンショット注入後，毎分 30 mL 程度の流速でポンプを回転させ，約 60 分間循環させる（処理血液量 1,800 mL）。
- ・循環治療中抗凝固剤添加生理食塩液を継続して注入する。

③返血（約 15 分）

- ・循環が終了したら返血用生理食塩液を流して血液回路およびカラム内の血液を返血する。
- ・抜針，止血。
- ・一般状態の観察（血圧，脈拍，体温）

2. 顆粒球単球吸着除去療法（GMA）治療中に注意すべき副作用

1) 炎症性腸疾患 80 例を対象とした治験で報告された

表 顆粒球単球吸着除去療法（GMA）治療で使用する抗凝固剤の推奨使用量

抗凝固剤	プライミング 使用量	循環開始時 使用量	循環治療中 継続使用量
ヘパリンナトリウム	2,000 単位	1,000～3,000 単位	500～1,500 単位
ヘパリンカルシウム	2,000 単位	1,000～3,000 単位	500～1,500 単位
低分子ヘパリン	1,000 単位	出血傾向 有 15～20 単位/kg 無 10～15 単位/kg	出血傾向 有 7.5～10 単位/kg 無 7.5 単位/kg
メシル酸 ナファモスタット	20 mg	—	20～50 mg/時

副作用

頭痛（4 例）

発熱，立ちくらみ，めまい，吐気，顔面発赤，（留置針刺入部の）疼痛，下肢皮疹，飛蚊症様眼症状，動悸，鼻閉，気分不良（各 1 例）

2) 膿疱性乾癬 15 例を対象とした多施設共同試験で報告された副作用

頭痛とめまい，合併症（水疱性類天疱瘡）の悪化，肺陰影*（各 1 例）

（*顆粒球単球吸着除去療法（GMA）開始 2 カ月前にインフリキシマブの投与歴，1 カ月前から試験終了までメトトレキサートの併用あり）

以上の報告例は何れも重篤なものではなかった。

3. 留置針刺入部からの感染防御

刺入部は可能な限り健常皮膚を選ぶ。

健常皮膚に刺入する場合はアルコール綿による清拭で充分である。刺入部の近くに膿疱やびらんがある場合は，イソジンで消毒する。

[VI]

平成27年度班会議プログラム

プログラム抄録集

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)

皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究班 平成 27 年度班会議

日時:平成 27 年 10 月 15 日(木)13:00~17:30
場所:久留米大学旭町キャンパス
本館第 2 会議室(本館 3 階)
福岡県久留米市旭町 67 番地
電話:0942-35-3311(内線:3998) FAX:0942-31-7853

事務局:皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究班
久留米大学皮膚細胞生物學研究所
橋本 隆 E-MAIL:hashimot@med.kurume-u.ac.jp
〒830-0011 福岡県久留米市旭町 67 番地
TEL:0942-35-3311(内線:3998) FAX:0942-31-7853

～会場交通案内～

久留米大学 旭町キャンパス（医学部）
本館 3 階 第 2 会議室

福岡県久留米市旭町 67 番地
電話：0942-35-3311（内線：3998） FAX：0942-31-7853



【JR】

・JR 久留米駅より西鉄バス系統番号 8 <所要時間:JR久留米駅から約 7 分>
(大学病院、高専方面行にて大学病院、または医学部前下車)

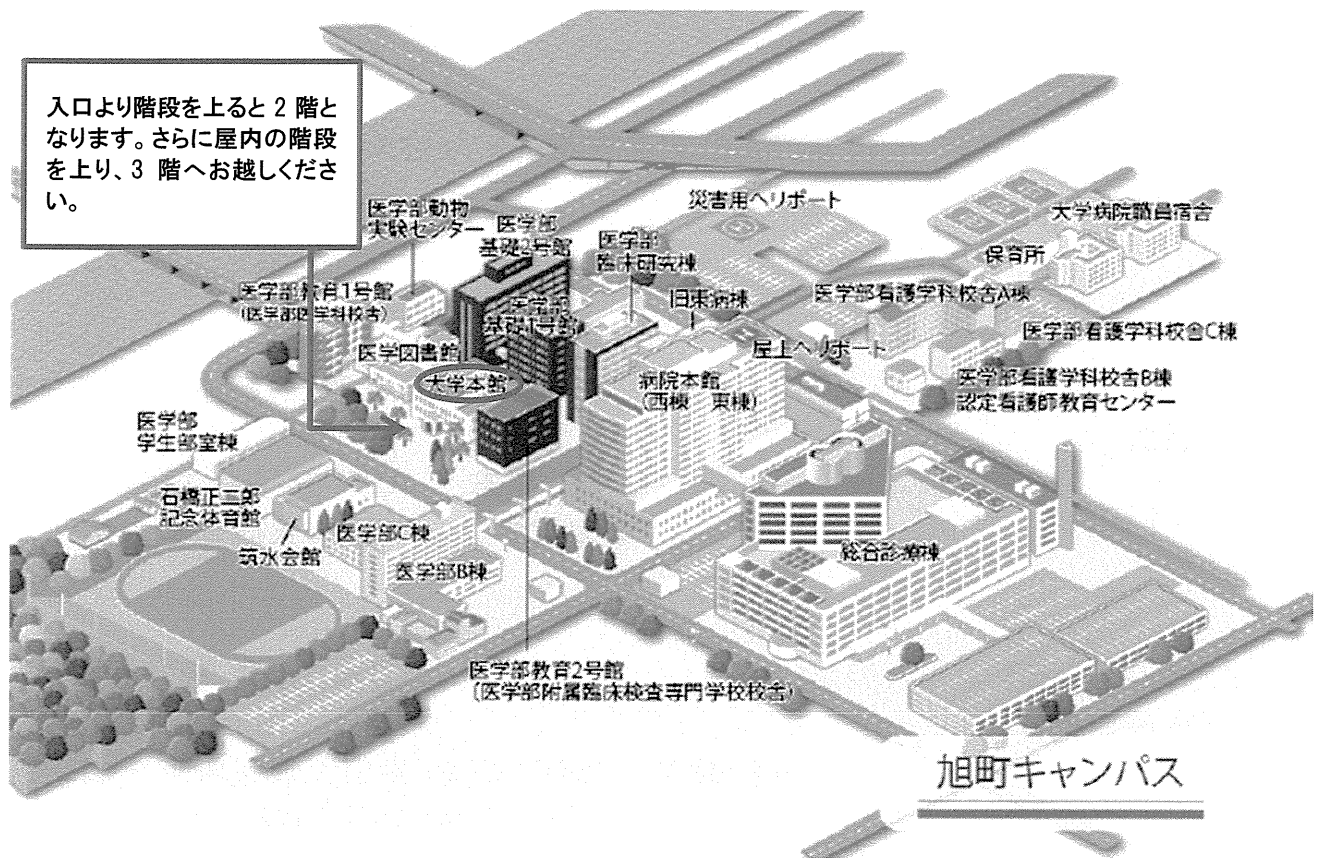
【西鉄電車】

・西鉄久留米駅より西鉄バス系統番号 8 <所要時間:西鉄久留米駅から約 17 分>
(大学病院、高専方面行にて大学病院、または医学部前下車)

【車】

久留米 I.C より約 5km の場所にございます。
駐車場は久留米大学病院の有料駐車場をご利用頂けますが、
数に限りがございますので、公共交通機関のご利用をおすすめいたします。

※タクシーでお越しの際は、運転手へ「久留米大学旭町キャンパス」もしくは「久留米大学 医学部」とお伝えください。



発表形式について

- ・発表は各御施設 25 分を予定しております。(質疑応答を含む)
- ・会場で使用するパソコンの OS 及びアプリケーションは以下の通りです。
Windows7
Windows PowerPoint 2003/2007/2010/2013
*Macintosh でデータを作成された場合は、ご自身の PC とアダプターをお持ちください。
- ・発表用のスライドがございましたら、当日ご持参ください。
- ・今回は、原則として、前演題の発表者の先生が、次の演題の座長を務めていただくようにしますので、宜しくお願い致します。

プログラム

13:00－13:05

開会挨拶

皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究班
研究代表者 橋本 隆

13:05－13:30

01. 酒皸

座長:橋本 隆 先生

山崎 研志、大森 遼子、相場 節也
(東北大学大学院医学系研究科皮膚科)

13:30－13:55

02. 掌蹠角化症

座長:山崎 研志 先生

米田 耕造、窪田 泰夫(香川大学医学部皮膚科)
金澤 伸雄(和歌山県立医科大学皮膚科)

13:55－14:20

03. 自己炎症性皮膚疾患(中條-西村症候群など)

座長:米田 耕造 先生

金澤 伸雄、田中 克典、中谷 友美、古川 福実
(和歌山県立医科大学皮膚科)

14:20－14:45

04. 家族性良性慢性天疱瘡(Hailey-Hailey 病)

座長:金澤 伸雄 先生

古村 南夫
(福岡歯科大学総合医学講座皮膚科学分野)

～休憩(14:45－14:55)～