

図3 2009年臨床調査個人票(新規・更新)14,707例のstage(重症度)分布

Stage不明を除く。

Stage 0: 症状なし。

Stage I: 眼症状以外の症状(口腔粘膜のアフタ性潰瘍, 皮膚症状, 外陰部潰瘍)のみみられるもの。

Stage II: Stage Iの症状に眼症状として虹彩毛様体炎が加わったもの, Stage Iの症状に関節炎や副睾丸炎が加わったもの。

Stage III: 網脈絡膜炎のみみられるもの。

Stage IV: 失明の可能性があるか失明に至った網脈絡膜炎およびその他の眼合併症がある, 活動性または重度の後遺症を有す特殊病型(腸管パーचेット病, 血管パーचेット病, 神経パーचेット病)。

Stage V: 生命予後に危険のある特殊病型, 中等度以上の知能低下を有す進行性神経パーचेット病。

状+外陰部潰瘍の3症状が出現するパターン, 次が口腔内アフタ性潰瘍+皮膚症状+眼症状の3症状が出現するパターンであった³⁾。この40年間でパーचेット病の症状出現パターンは変化していることがわかる。表1の右側に特殊型パーचेットの頻度を示す。特殊型パーचेットは149例/829例(18%)に認められ, そのうち腸管型が最も多く83例(特殊型の中で55.7%), 血管型24例(16.1%), 神経型37例(24.8%), 不明は5例(3.4%)であった。

パーचेット病の重症度⁷⁾¹³⁾はstage I~VIに分類されており, stageは高い方が重症である。Stage Iは眼症状以外の症状(口腔粘膜のアフタ性潰瘍, 皮膚症状, 外陰部潰瘍)のみみられるもの, stage IIはstage Iの症状に眼症状として虹彩毛様体炎が加わったものとstage Iの症状に関節炎や副睾丸炎が加わったもの, stage IIIは網脈絡膜炎(眼症状)のみみられるもの, stage IVは失明の可能性があるか失明に至った網脈絡膜炎およびその他の眼合併症がある, 活動性または重度の後遺症を有す特殊病型(腸管パーचेット病, 血管パーचेット病, 神経パーचेット病), stage V

は生命予後に危険のある特殊病型, 中等度以上の知能低下を有す進行性神経パーचेット病, VIは死亡である⁷⁾¹³⁾。図3に2009年の新規・更新を合わせた臨床調査個人票データでstage不明を除く性別のstage(重症度)別分布を示す。男女で重症度分布は大きく異なっており, 男性ではstage Iの割合が30%, 女性では約半数を占めていた。Stage IIは男性では15.4%, 女性では21.8%, stage IIIは男性で13.1%, 女性で6.2%, stage IVは男性で31.5%, 女性で14.9%, stage Vは男性2.2%, 女性1.0%であった。女性より男性の方が重症度の高い人が多かった。2002年の全国疫学調査二次調査ではstage III~Vの割合は男性49.6%, 女性23.1%⁴⁾⁶⁾で, 男性に重症者の割合が高かった。女性より男性に重症度が高い人が多いという傾向は現在も変わらない。しかし, 2009年のstage III~Vの割合は2002年と比べて男女ともやや減少していた。

2009年の臨床調査個人票新規申請データの性別主症状・副症状有病割合を表2に示す。主症状の口腔粘膜の再発性アフタ性潰瘍の有症状割合は男性で79.1%, 女性で84.6%であった。皮膚

表2 2009年臨床調査個人票新規申請1,005例の主症状・副症状有病割合

症状		男	女
主症状	口腔粘膜の再発性アフタ性潰瘍	79.1%	84.6%
	皮膚症状	66.8%	72.4%
	眼症状	44.7%	25.1%
	外陰部潰瘍	36.8%	63.7%
副症状	変形や硬直を伴わない関節炎	13.9%	39.9%
	副睾丸炎	8.8%	—
	消化器病変	26.5%	23.7%
	血管病変	9.8%	6.0%
	中枢神経病変	20.5%	20.3%

症状は男性で66.8%，女性で72.4%，眼症状は男性で44.7%，女性で25.1%，外陰部潰瘍は男性で36.8%，女性で63.7%であった。副症状の有病割合は変形や硬直を伴わない関節炎の有症状割合は男性13.9%，女性39.9%，副睾丸炎は男性のみで8.8%，消化器病変（腹痛，潜血または下血）は男性26.5%，女性23.7%，血管病変は男性9.8%，女性6.0%，中枢神経病変（頭痛，麻痺，神経症状）は男性20.5%，女性20.3%であった。主症状の眼症状と副症状の消化器病変，血管病変，中枢神経病変は男性の方が有症状割合は高かったが，それ以外の症状は女性の方が有症状割合は高かった。臨床調査個人票データで有症状割合を確認できるのは新規申請データのみであるため，過去の全国疫学調査結果と単純に比較することはできないが，主症状について2002年の全国疫学調査

二次調査結果⁴⁾⁶⁾と比較すると，4主症状のいずれも2009年の臨床調査個人票データの方が有症状割合は低く，特に眼症状の有症状割合が低かった。1972年の全国疫学調査で男性の眼症状有病割合は86.3%，女性で67.8%^{3)~5)}であったが，2009年臨床調査個人票データの同有病割合は男性44.7%，女性25.1%と顕著な低下が認められた。1972～2002年に実施した5回の全国疫学調査結果⁴⁾⁶⁾によると，30年間ですべての主症状有病割合は低下傾向にあったが，2009年の臨床調査個人票データ分析結果から，この低下傾向は現在も続いていると考えられる。

臨床調査個人票を用いた 予後の分析方法の検討

臨床調査個人票データは申請を継続している場合，各年のデータを連結することが可能である。2004～2008年の5年分の臨床調査個人票新規申請データを1年後の更新データに連結させ，1年間で重症度がどのように変化したか⁴⁾¹⁵⁾に示す。新規申請時のstage（重症度）不明を除く1,794例のうち，1年後に軽快していたのは185例（10.3%），stageに変化がなかったのは964例（53.7%），悪化していたのは106例（5.9%），非継続が474例（26.4%）であった¹⁵⁾。新規申請時のどのような要因（症状や病型，検査結果）が1年後の悪化に影響しているのか，現在試行中¹⁵⁾である。

		1年後のstage分布									
		0	I	II	III	IV	V	不明	非継続		
2004～2008年 新規 1,880例	0	35	⇒	16	6	0	0	0	0	4	9
	I	725	⇒	17	437	32	4	23	1	19	192
	II	434	⇒	13	64	205	10	13	0	19	110
	III	233	⇒	6	8	13	128	11	1	10	56
	IV	325	⇒	13	24	7	6	164	5	13	93
	V	42	⇒	0	5	0	0	9	14	0	14
	不明	86	⇒	5	23	13	4	6	1	4	30

■は「変化なし」，■は「軽快」，■は「悪化」

図4 2004～2008年新規申請者の1年後のstage（重症度）の変化

ま と め

医療費の受給申請時に提出される臨床調査個人票データベースを用いて、ベーチェット病の臨床疫学像を示し、1972～2002年に実施した全国疫学調査結果と比較し、臨床疫学像の変遷を述べた。また、臨床調査個人票を用いた予後の分析方法の検討についても少しふれた。臨床調査個人票データベースは2015年から新しいデータベースシステムへ移行する予定とのことである。これまでのデータベースに累積されたデータが新データベースに連結され、新データベースがこれまで以上にベーチェット病の臨床疫学像の把握や予後の分析に役立つことを期待している。

文 献

- 1) 厚生労働統計協会. 難病対策. 厚生指針 増刊 国民衛生の動向 2014/2015年版 2014 ; 60 : 176.
- 2) 大野良之, 田中平三, 中谷比呂樹, ほか・総編集. 行政施策としての特定疾患(難病)対策の進展と展望. 難病の最新情報—疫学から臨床・ケアまで. 東京:南山堂;2000. pp. 10-11.
- 3) 特定疾患疫学調査協議会, 厚生省特定疾患ベーチェット病調査研究班. 清水 保, 山本俊一・編. ベーチェット病患者全国疫学調査成績. 1974.
- 4) 黒澤美智子, 稲葉 裕. Behcet病の最近の疫学像の動向. 医学のあゆみ 2005 ; 215 : 5.
- 5) 大野良之, 田中平三, 中谷比呂樹, ほか・総編集. ベーチェット病. 難病の最新情報—疫学から臨床・ケアまで. 東京:南山堂;2000. pp. 106-110.
- 6) 稲葉 裕. ベーチェット病全国疫学調査—臨床疫学像. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業ベーチェット病に関する調査研究(主任研究者 金子史男), 平成16年度総括・分担研究報告書. 2005. pp. 91-94.
- 7) 難病情報センター. 特定疾患医療受給者証所持者数. 2015年3月付. Available from : URL : <http://www.nanbyou.or.jp/entry/1356>.
- 8) 永井正規, 中村好一, 阿相栄子, ほか・編. その1 基本的集計. 厚生省特定疾患難病の疫学班調査研究班, 特定疾患治療研究医療受給者調査報告書(1992年度分). 1995. p. 35.
- 9) 永井正規, 測上博司, 仁科基子, ほか・編. その1 基本的集計. 厚生科学研究特定疾患対策事業特定疾患の疫学に関する研究班, 特定疾患治療研究医療受給者調査報告書(1997年度分). 2000. p. 64.
- 10) e-Stat 政府統計の総合窓口. 衛生行政報告例 平成16～24年度. 2015年3月付. Available from : URL : <http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/NewList.do?tid=000001031469>.
- 11) 黒澤美智子, 稲葉 裕, 石ヶ坪良明, ほか. 発症(推定)からの経過年数別にみたベーチェット病の臨床疫学像—臨床調査個人票データを用いて. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業ベーチェット病に関する調査研究(研究代表者 石ヶ坪良明), 平成22年度総括・分担研究報告書. 2011. pp. 54-57.
- 12) 黒澤美智子, 稲葉 裕, 石ヶ坪良明, ほか. 特殊型ベーチェット(腸管型, 血管型, 神経型)の臨床疫学像—臨床調査個人票データを用いて. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業ベーチェット病に関する調査研究(研究代表者 石ヶ坪良明), 平成21年度総括・分担研究報告書. 2010. pp. 60-65.
- 13) 石ヶ坪良明. ベーチェット病. 東京:保健同人社; 2012. pp. 11-42.
- 14) 黒澤美智子, 稲葉 裕, 石ヶ坪良明, 永井正規. ベーチェット病の症状出現パターンと特殊型ベーチェットの分布. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業)ベーチェット病に関する調査研究(研究代表者 石ヶ坪良明), 平成20年度総括・分担研究報告書. 2009. pp. 60-62.
- 15) 黒澤美智子, 稲葉 裕, 石ヶ坪良明, 岳野光洋. ベーチェット病2004～08年(5年間)新規申請者の1年後の予後に関連する要因—臨床調査個人票データを用いて—. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業)ベーチェット病に関する調査研究(研究代表者 石ヶ坪良明), 平成25年度総括・分担研究報告書. 2015. pp. 47-50.

* * *

膿疱性乾癬（汎発型）診療ガイドライン 2014 年度版

日本皮膚科学会膿疱性乾癬（汎発型）診療ガイドライン作成委員会

照井 正¹ 秋山真志² 池田志孝³ 小澤 明⁴ 金蔵拓郎⁵ 黒澤美智子⁶
小宮根真弓⁷ 佐野栄紀⁸ 根本 治⁹ 武藤正彦¹⁰ 山西清文¹¹ 岩月啓氏¹²

膿疱性乾癬（汎発型）診療ガイドライン作成協力者

青山裕美¹² 今井康友¹¹ 中島喜美子⁸ 馬淵智生⁴ 藤田英樹¹ 葉山惟大¹

第1章 ガイドライン作成にあたって

1. 背景と目的

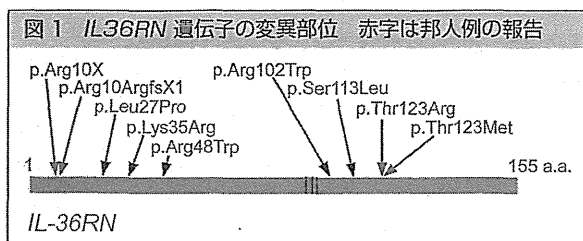
膿疱性乾癬（汎発型）は、通常、発熱と全身の潮紅皮膚上に多発する無菌性膿疱で発症し、病理組織学的に Kogoj 海綿状膿疱を特徴とする角層下膿疱を形成する。尋常性乾癬皮膚疹が先行する例としない例があるが、再発を繰り返すことが本症の特徴である。経過中に全身性炎症に伴う臨床検査異常を示し、しばしば粘膜症状、関節炎を合併するほか、まれに呼吸器不全、眼症状、二次性アミロイドーシスを合併することがある。

既存の諸外国における乾癬ガイドライン¹⁾²⁾は、主に局面型尋常性乾癬に対して、皮膚症状の改善をエンドポイントにした体系的レビューである。しかし、膿疱性乾癬（汎発型）は、全身性炎症反応症候群（SIRS）としてとらえるべき病態であり、プライマリーケア、全身管理、皮膚病変治療、関節炎などの合併症などが考慮されなくてはならない。乾癬の病態に関する新発見が提唱され、生物学的製剤を用いた治療が現実のものになり、ガイドラインが作成されている³⁾⁴⁾。膿疱性乾癬（汎発型）に関しては厚生労働省稀少難治性皮膚

疾患調査研究班によって、その疫学調査、本邦における治療実態調査⁵⁾に基づき、診断基準、重症度判定基準と診療ガイドラインが提唱された⁶⁾⁷⁾。その後新しい治療薬の登場や EBM を用いた手法が導入され、初版の診療ガイドライン⁷⁾の改訂が必要になった。

厚生労働省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」（研究代表：北島康雄，平成 14～19 年度，岩月啓氏，平成 20～25 年度）において、特定疾患受給申請用の様式を全国統一とし、臨床調査個人票を全国レベルで解析することが可能になった。研究班の症例と臨床調査個人票をデータベースにして、診断基準項目の鋭敏度や特異度の検定を進め、実態に即した重症度判定基準を提唱した⁷⁾。それらの基準をもとに、EBM に基づく診療ガイドライン作成を進め、生物学的製剤治療の位置づけについても検討してきた^{8)~10)}。膿疱性乾癬（汎発型）の家族内発症例の検討によって、その原因遺伝子として好中球の遊走に重要な IL-8 をはじめとする炎症性サイトカイン産生に関与する IL-36 の働きを制御する IL-36 受容体アンタゴニストをコードする *IL36RN* 遺伝子の変異が相次いで報告された^{11)~13)}。その後、孤発例¹⁴⁾においても検討され、膿疱性乾癬（汎発型）（尋常性乾癬が先行しない）の大半は *IL36RN* 遺伝子の変異があることが報告された¹⁴⁾。解析が進み *IL36RN* 遺伝子変異のホモ接合体あるいは複合ヘテロ接合体のみならず、ヘテロの変異でも膿疱性乾癬（汎発型）が発症することが分かってきた¹⁴⁾。ペニシリンや妊娠などの膿疱性乾癬（汎発型）の誘発因子を予測し患者を指導するうえでも *IL36RN* 遺伝子変異を解析する意義は大きい¹⁵⁾¹⁶⁾。これまでに報告されている *IL36RN* 遺伝子の変異箇所を図 1 に示す。日本人は c.28C>T (p.Arg10X) と c.115+6T>C (p.Arg10 ArgfsX1) の 2 つの創始者変異にほぼ集約される¹⁷⁾。一方、膿疱性乾癬（汎発型）の治療についての高いエビ

- 1) 日本大学医学部皮膚科学系皮膚科学分野
- 2) 名古屋大学大学院医学系研究科皮膚病態学分野
- 3) 順天堂大学医学部皮膚科学教室
- 4) 東海大学医学部専門診療学系皮膚科学
- 5) 鹿児島大学医学部皮膚科学教室
- 6) 順天堂大学医学部衛生学講座
- 7) 自治医科大学医学部皮膚科学講座
- 8) 高知大学医学部皮膚科学講座
- 9) 札幌市
- 10) 山口大学大学院医学系研究科皮膚科学分野
- 11) 兵庫医科大学皮膚科学教室
- 12) 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚科学分野



デンスを有する論文の収集は困難であったが、現時点での重要な論文を可能な限り渉猟しかつ最近米国で発表されたガイドライン等も参照して¹⁸⁾¹⁹⁾、委員会で検討を加えた。2012年に本症への適応拡大が承認された顆粒球と単球の除去を目的とした顆粒球単球吸着療法（granulocyte and monocyte adsorption apheresis : GMA）が新規治療法としてその有用性に対する中長期的効果に対する評価が待たれる。

2. ガイドラインの位置づけ

膿疱性乾癬の定義は成書によって異なり、病態類似性をもとに局所型として掌蹠膿疱症を含める場合がある。また、小児 circinate annular form や尋常性乾癬の一時的膿疱化も膿疱性乾癬として論じられることがある。本ガイドライン策定委員会は、日本皮膚科学会と厚生労働省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」の共同事業として発足したものである。したがって、膿疱性乾癬（汎発型）として取り上げる病態は、厚生労働省のいわゆる「特定疾患（平成27年1月より指定難病に名称変更）としての膿疱性乾癬」と定義され、その診断と重症度判定基準は、厚生労働省研究班で提唱したものに準拠している。本ガイドラインは現時点における本邦での標準を示すものであるが、個々の膿疱性乾癬（汎発型）においては、症状や合併症に多様性があり、診療にあたる医師が患者とともに治療選択を決定すべきものである。その治療内容が本ガイドラインに完全に合致することを求めているわけではない。

3. ガイドラインの特徴

本ガイドラインの特徴は、1) 膿疱性乾癬（汎発型）を全身性炎症反応とみなし、2) 一次医療機関のプライマリーケア、3) 二次・三次医療機関での全身管理、4) 皮膚症状に対する治療に加えて、5) 関節炎などの合併症に対する治療を考慮し、6) 急性期治療とともに、7) 生物学的製剤の適応、8) 副作用に配慮した長期的治療

計画、9) QOL 向上についての視点での標準的治療を検討した。

膿疱性乾癬（汎発型）は稀少疾患であり、エビデンスレベルが高い臨床研究データを渉猟することが難しい。十分なエビデンスが得られない治療法の羅列では診療にあたる医師にかえて混乱を招くことが危惧されたので、委員会として推奨する治療法についての記述を盛り込んだ。薬剤の安全使用には最大限に配慮しつつも、生命を脅かす病態に対応するために、安全性が確立されていない薬剤を組み入れざるを得ない箇所があり（妊婦、授乳婦、小児に対する治療など、CQ20～25参照）、委員会の見解としてガイドラインに記載した。その適用にあたっては、十分なインフォームド・コンセントが必要である。

4. 資金提供者、利益相反

本ガイドライン作成に要した費用は、厚生労働省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」の研究費を用いた。なお、上記の委員が関連特定薬剤の開発に関与していた場合は、当該治療の推奨度判定に関与しないこととした。これ以外に各委員は、本ガイドライン作成に当たって明らかにすべき利益相反はない。

5. エビデンスの収集

使用したデータベース：PubMed, SCIRUS, SCOPUS, 医学中央雑誌web, Cochrane database systemic review, 米国FDA データベース。

検索期間と文献：2013年8月までに検索可能であった文献。検索期間後発表された論文でも重要論文であれば追加した。

採択基準：ランダム化対照比較試験（Randomized Control Trial : RCT）のシステマティック・レビュー、個々のRCTの論文を優先した。それが収集できない場合は、コホート研究、ケースコントロール試験、国内外のガイドライン、治療に関する総説などの論文を採用した。さらに、症例集積研究も参考とした。基礎的実験の文献は除外した。

6. エビデンスレベルと推奨度決定基準

本ガイドラインのエビデンスレベルと推奨度は日本皮膚科学会編「皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン」に示された基準に従っている（表1）。

表1 エビデンスのレベルと推奨度の決定基準

A. エビデンスのレベル分類

- I システマティック・レビュー/メタアナリシス
- II 1つ以上のランダム化比較試験
- III 非ランダム化比較試験
- IV 分析疫学的研究（コホート研究や症例対照研究）
- V 記述研究（症例報告や症例集積研究）
- VI 専門委員会や専門家個人の意見*

B. 推奨度の分類*

- A 行うよう強く勧められる
(少なくとも1つの有効性を示すレベルIもしくは良質のレベルIIのエビデンスがあること)
- B 行うよう勧められる
(少なくとも1つ以上の有効性を示す質の劣るレベルIIか良質のレベルIIIあるいは非常に良質のIVのエビデンスがあること)
- C1 行うことを考慮してもよいが、十分な根拠*がない
(質の劣るIII~IV, 良質な複数のV, あるいは委員会が認めるVI)
- C2 根拠*がないので勧められない
- D 行わないよう勧められる
(無効あるいは有害であることを示す良質のエビデンスがある)

*基礎実験によるデータ及びそれから導かれる理論はこのレベルとする

*根拠とは臨床試験や疫学研究による知見を指す。

*本文中の推奨度が必ずしも上表に一致しないものがある。国際的にも皮膚悪性腫瘍診療に関するエビデンスが不足している状況、また海外のエビデンスがそのまま我が国に適用できない実情を考慮し、さらに実用性を勘案し、(エビデンス・レベルを示した上で) 委員会のコンセンサスに基づき推奨度のグレードを決定した箇所があるからである。

7. 公開前のレビューと公開方法

旧ガイドラインは、2008年3月に日本皮膚科学会ホームページ上に暫定版を掲載し、さらに生物学的製剤に関するデータ収集を行い、第23回、24回、第25回日本乾癬学会において学会報告し、意見を聴取して修正を加えて2009年に公開した。本改訂版は、病因・病態や治療に関する新知見を組み入れたものであり、一般公開を前に、稀少難治性皮膚疾患調査研究班の班員のレビューを経て、必要に応じて変更を加えた。

8. ガイドラインの評価と更新計画

作成したガイドラインは日本皮膚科学会において承認され、学会誌に掲載される。ガイドラインは、そのアウトカムとしての臨床効果および患者QOLの改善をもって評価されなくてはならない。臨床評価については、厚生労働省難治性疾患政策研究事業「稀少難治性皮膚疾患調査研究班」にて、データベース化が可能な様式に改訂された臨床調査個人票の活用が待たれる。

続々と新薬の開発される現状にあっては、本ガイド

ラインは適宜、更新を行わざるを得ないが、治療効果のアウトカムを評価しながら、3~5年を目途に改訂を予定している。

9. 免責事項

1) 医師裁量権・医療訴訟に関する事項

診療ガイドラインは医師の裁量権を規制するものではなく、臨床医の視点において、現段階における医療水準を客観的事実から記載したものである。

2) 未承認薬と未承認療法に関する事項

保険適用外使用（未承認薬）であっても、本邦・海外においてエビデンスのある治療であれば、ガイドラインに記載し、推奨度を書き加えた。すなわち、ガイドラインは学術的根拠に基づく記載であり、保険診療の手引き書ではない。ガイドラインに記載のある薬剤が、実地診療において自由に使用可能であるという考えは正しくない。未承認薬使用については各施設において申請・承認を受けるなど、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守して、患者の利益を損なうことがないように個々に適切に対応する必要がある。薬剤使用にあたって、インフォームド・コンセントが必要であることは他の薬剤と同様である。

文献

- 1) Griffiths CEM, Clark CM, Chalmers RJG, et al: A systematic review of treatments for severe psoriasis, *Health Technol Assess*, 2000; 4.(エビデンスレベル I)
- 2) Nast A, Kopp I, Banditt KB, 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)
- 3) Smith CH, Anstey AV, Barker JN, et al: British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions in psoriasis 2009, *Br J Dermatol*, 2009; 161: 987-1019.(エビデンスレベル I)
- 4) Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U, et al: German S3-guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (short version), *Arch Dermatol Res*, 2012; 304: 87-113. (エビデンスレベル I)
- 5) Ozawa A, Ohkido M, Haruki Y, et al: Treatment of generalized pustular psoriasis: a multicenter study in Japan, *J Dermatol*, 1999; 26: 141-149.(エビデンスレベル IV)
- 6) Umezawa Y, Ozawa A, Kawashima T, et al: Therapeutic guidelines for the treatment of generalized pustular psoriasis (GPP) based on a proposed classification of disease severity, *Arch Dermatol Res*, 2003; 295: Suppl 1: S43-S54.(エビデンスレベル VI)
- 7) 岩月啓氏ほか：膿疱性乾癬（汎発型）診療ガイドライン

- 2010: TNF α 阻害薬を組み入れた治療指針（簡略版），日皮会誌，2010; 120: 815-839.(エビデンスレベル VI)
- 8) 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，http://www.dermatol.or.jp/archive/news_091216_2.pdf (エビデンスレベル VI)
 - 9) 大槻マミ太郎ほか：日本皮膚科学会生物学的製剤検討委員会：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，日皮会誌，2010; 120: 163-171.(エビデンスレベル VI)
 - 10) 大槻マミ太郎ほか：日本皮膚科学会生物学的製剤検討委員会：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），日皮会誌，2011; 121: 1561-1572.(エビデンスレベル VI)
 - 11) Marrakchi S, Guigue P, Renshaw B, et al: Interleukin-36-receptor antagonist deficiency and generalized pustular psoriasis, *N Engl J Med*, 2011; 365: 620-628.(エビデンスレベル IV)
 - 12) Onoufriadis A, Simpson MA, Pink AE, et al: Mutations in IL36RN/IL1F5 are associated with the severe episodic inflammatory skin disease known as generalized pustular psoriasis, *Am J Hum Genet*, 2011; 89: 432-437.(エビデンスレベル IV)
 - 13) Sugiura K, Takeichi T, Kono M, et al: A novel IL36RN/IL1F5 homozygous nonsense mutation, p.Arg10X, in a Japanese patient with adult-onset generalized pustular psoriasis, *Br J Dermatol*, 2012; 167: 699-701.(エビデンスレベル IV)
 - 14) Sugiura K, Takemoto A, Yamaguchi M, et al: The majority of generalized pustular psoriasis without psoriasis vulgaris is caused by deficiency of interleukin-36 receptor antagonist, *J Invest Dermatol*, 2013; 133: 2514-2521.(エビデンスレベル IV)
 - 15) Sugiura K, Shoda Y, Akiyama M: Generalized pustular psoriasis triggered by amoxicillin in monozygotic twins with compound heterozygous IL36RN mutations: comment on the article by Navarini, et al, *J Invest Dermatol*, 2014; 134: 578-579.(エビデンスレベル IV)
 - 16) Sugiura K, Oiso N, Inuma S, et al: IL36RN mutations underlie impetigo herpeticiformis, *J Invest Dermatol*, doi: 10.1038/jid.2014.177.(エビデンスレベル IV)
 - 17) Sugiura K: The genetic background of generalized pustular psoriasis: IL36RN mutations and CARD14 gain-of-function variants. *J Dermatol Sci*. 2014; 74: 187-92.(エビデンスレベル VI)
 - 18) 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)
 - 19) 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)

第II章 膿疱性乾癬（汎発型）の診断基準と重症度判定基準

1. 膿疱性乾癬（汎発型）の定義と診断に必要な主要項目（2006年）

【定義】膿疱性乾癬（汎発型）は，急激な発熱とともに全身の皮膚が潮紅し，無菌性膿疱が多発する稀な疾患である。病理組織学的に Kogoj 海綿状膿疱を特徴とする角層下膿疱を形成する。尋常性乾癬皮疹が先行する例と先行しない例があるが，再発を繰り返すことが本症の特徴である。経過中に全身性炎症反応に伴う臨床検査異常を示し，しばしば粘膜症状，関節炎を合併するほか，まれに眼症状，二次性アミロイドーシスを合併することがある。

1 主要項目

- 1) 発熱あるいは全身倦怠感等の全身症状を伴う。
- 2) 全身または広範囲の潮紅皮膚面に無菌性膿疱が多発し，ときに融合し膿海を形成する。
- 3) 病理組織学的に Kogoj 海綿状膿疱を特徴とする好中球性角層下膿疱を証明する。
- 4) 以上の臨床的，組織学的所見を繰り返し生じること。ただし，初発の場合には臨床経過から下記の疾患を除外できること。

以上の4項目を満たす場合を膿疱性乾癬（汎発型）（確実例）と診断する。主要項目2）と3）を満たす場合を疑い例と診断する。

解説：旧版における改訂の要点は，膿疱性乾癬（汎発型）を全身性炎症疾患としてとらえ，皮膚病変だけではなく，重篤な合併症にも注目したことである。また，「厚生労働省稀少難治性皮膚疾患調査研究班」が収集した膿疱性乾癬（汎発型）症例と，特定疾患臨床個人調査票データを解析して，鋭敏度や特異度をもとに主要項目を決定した。

本ガイドラインで取り上げる膿疱性乾癬（汎発型）の病型は，特定疾患（平成27年1月より指定難病に名称変更）対象疾患としての急性汎発性膿疱性乾癬（von Zumbusch型），小児汎発性膿疱性乾癬，疱疹状膿痂疹と稽留性肢端皮膚炎の汎発化が含まれる。小児の circinate annular form や，尋常性乾癬の一時的膿疱化は含まれない（「2. 膿疱性乾癬（汎発型）診断の参考項目」を参照）。したがって膿疱性乾癬の臨床疫学統計に関する Ryan と Baker の論文²⁰⁾における対象疾患とは

異なる。

膿疱性乾癬（汎発型）の診断基準は、平成18年度稀少難治性皮膚疾患（厚生労働省）の診断基準に準拠する²¹⁾。最新の診断基準では、膿疱性乾癬（汎発型）を全身性炎症疾患ととらえ、皮膚症状のみならず、予後を左右する関節症状やアミロイドーシスなどの合併症を定義に組み入れた²²⁾。診断には、皮膚症状の臨床・病理組織診断が必須である。繰り返し症状が発現することが重要な診断根拠であるが、初発例を考慮して確実例と疑い例を設けた。疑い例については次年度の特定疾患更新申請時に再評価が行われる。

「稀少難治性皮膚疾患調査研究班」で収集した41症例の膿疱性乾癬（汎発型）解析では、主要項目1), 2), 3), 4)の鋭敏度は、それぞれ83%, 95%, 95%, 87%であり、すべてを満たす確定診断例の鋭敏度は78%, 上記2)と3)を満たす疑診例の鋭敏度は90%であった²³⁾。鑑別診断の急性汎発性発疹性膿疱症（acute generalized exanthematous pustulosis: AGEP）を除外するためには、項目4)の「繰り返す」症状と除外診断を入れて特異度を確保した。

*：特異度は急性汎発性発疹性膿疱症（8症例）を対象疾患として算定した。

2. 膿疱性乾癬（汎発型）診断の参考項目

1) 重症度判定および合併症検索に必要な臨床検査所見*

- (1) 白血球増多，核左方移動
- (2) 赤沈亢進，CRP陽性
- (3) IgG又はIgA上昇
- (4) 低蛋白血症，低カルシウム血症
- (5) 扁桃炎，ASLO高値，その他の感染病巣の検査
- (6) 強直性脊椎炎を含むリウマトイド因子陰性関節炎
- (7) 眼病変（角結膜炎，ぶどう膜炎，虹彩炎など）
- (8) 肝・腎・尿所見：治療選択と二次性アミロイドーシス評価

2) 膿疱性乾癬（汎発型）に包括しうる疾患

(1) 急性汎発性膿疱性乾癬（von Zumbusch型）：膿疱性乾癬（汎発型）の典型例。

(2) 疱疹状膿痂疹：妊娠，ホルモンなどの異常に伴う汎発性膿疱性乾癬。

(3) 稽留性肢端皮膚炎の汎発化：厳密な意味での本症は稀であり，診断は慎重に行う。

(4) 小児汎発性膿疱性乾癬：circinate annular form

は除外する。

3) 一過性に膿疱化した症例は原則として本症に含まれないが，治療が継続されているために再発が抑えられている場合にはこの限りではない。

解説：膿疱性乾癬（汎発型）の診断においては，臨床・病理組織検査を除いて，疾患特異性の高い検査項目がない。旧診断基準において主要項目にふくまれていた諸検査項目は，臨床統計の結果，十分な特異性と鋭敏度があるとは言えないので*，主要項目から外し，参考項目に入れた。しかし，これらの検査は病態，重症度や合併症を判定するために重要な検査項目であり，実施することが強く望まれる。

膿疱性乾癬の定義は教書によって異なるが，本ガイドラインでは特定疾患（平成27年1月より指定難病に名称変更）対象疾患としての膿疱性乾癬（汎発型）を取り扱っている（「第I章 2. ガイドラインの位置づけ」を参照）。小児に多いcircinate annular formは組織学的には好中球性小膿瘍が見られることが多いが，軽症例が多いため除外される。

*第3回全国調査結果での鋭敏度は，白血球増多；65%，赤沈亢進；67%，CRP高値；81%，低カルシウム値；12%であった。ASLOや免疫グロブリン値は未記入が多くデータの解析ができなかった。

3. 膿疱性乾癬（汎発型）の除外項目

3 除外診断

1) 尋常性乾癬が明らかに先行し，副腎皮質ホルモン剤などの治療により一過性に膿疱化した症例は原則として除外するが，皮膚科専門医が一定期間注意深く観察した結果，繰り返し容易に膿疱化する症例で，本症に含めた方がよいと判断した症例は，本症に含む。

2) circinate annular formは，通常全身症状が軽微なので対象外とするが，明らかに汎発性膿疱性乾癬に移行した症例は本症に含む。

3) 一定期間の慎重な観察により角層下膿疱症，膿疱型薬疹（acute generalized exanthematous pustulosis: AGEPを含む）と診断された症例は除く。

解説：尋常性乾癬が一過性に膿疱化する場合は，原則的に本症には含まれないが，治療によって膿疱化の再発が抑えられていると判断される場合はこの限りではない。膿疱性乾癬（汎発型）と類似の臨床および病理組織学所見を示す角層下膿疱症や急性汎発性発疹

表2 膿疱性乾癬（汎発型）の重症度判定

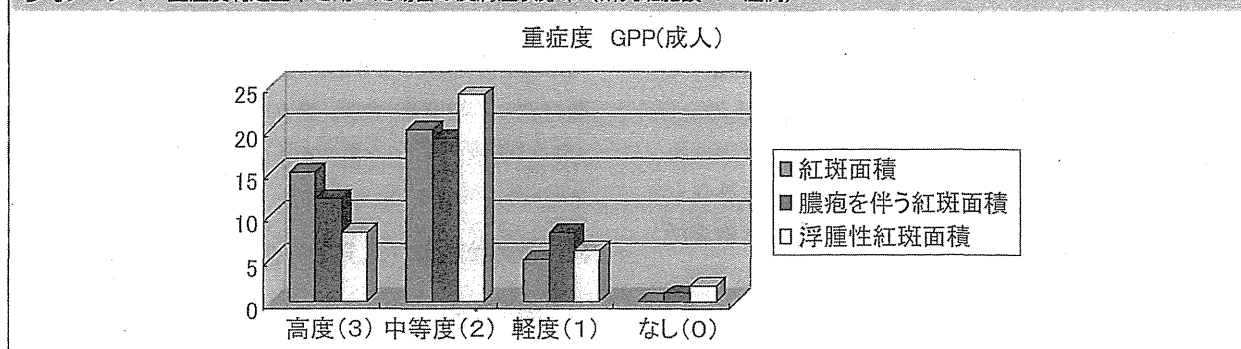
A 皮膚症状の評価：	紅斑，膿疱，浮腫（0～9）		
B 全身症状・検査所見の評価：	発熱，白血球数，血清CRP，血清アルブミン（0～8）		
○重症度分類：	軽症	中等症	重症
（点数の合計）	（0～6）	（7～10）	（11～17）

A. 皮膚症状の評価（0～9）				
	高度	中等度	軽度	なし
紅斑面積（全体）*	3	2	1	0
膿疱を伴う紅斑面積**	3	2	1	0
浮腫の面積**	3	2	1	0

*体表面積に対する％（高度：75％以上，中等度：25以上75％未満，軽度：25％未満）
 **体表面積に対する％（高度：50％以上，中等度：10以上50％未満，軽度：10％未満）

B. 全身症状・検査所見の評価（0～8）				
スコア	2	1	0	
発熱（℃）	38.5以上	37以上38.5未満	37未満	
白血球数（ μ L）	15,000以上	10,000以上15,000未満	10,000未満	
CRP（mg/dl）	7.0以上	0.3以上～7.0未満	0.3未満	
血清アルブミン（g/dl）	3.0未満	3.0以上～3.8未満	3.8以上	

参考データ1 重症度判定基準を用いた場合の皮膚症状分布（研究班施設41症例）



性膿疱症（AGEP）を含む膿疱型薬疹などは除外しなくてはならない。

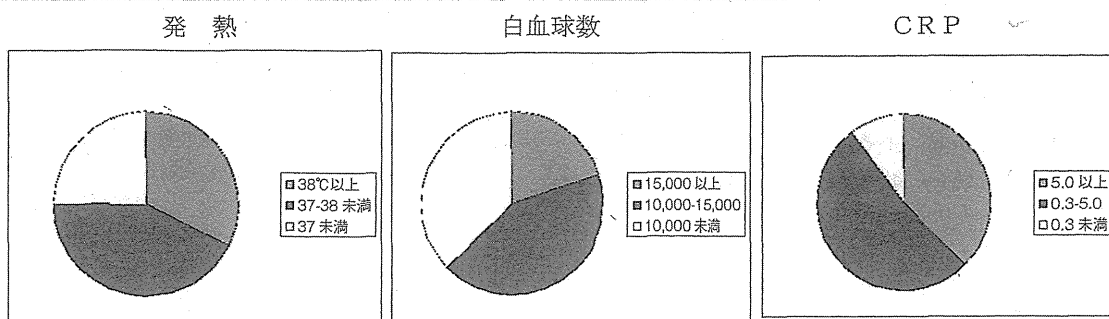
4. 膿疱性乾癬（汎発型）の臨床統計と参考事項

解説：日本乾癬学会登録データ（2003～2006年）によれば，膿疱性乾癬（汎発型とそれ以外の病型が含まれる）は乾癬全体の約1％を占め，小児期と30歳代にピークをもつ。小児期では女児の罹患が目立つ。尋常性乾癬が男性に2倍発症しやすいのに対し，膿疱性乾癬（汎発型）は女性にやや多い（男1：女1.2）。厚生労働省特定疾患克服事業で取り扱う病型は，上記の診断基準を満たす「膿疱性乾癬（汎発型）」に限定される（「第I章 2. ガイドラインの位置づけ」を参照）。2004～2010年の膿疱性乾癬の医療費受給者数は1,426

～1,679人/年で，厚労省が2003年より開始した受給申請時に提出される臨床調査個人票のオンラインシステムデータによると膿疱性乾癬の入力率は50.1～80.4%/年，そのうち，新規申請者数は全体の9.2～13.0％となっている。入力されている膿疱性乾癬7年分の新規申請データ767人（2004～10年）の性比は男性がやや多い（男1：女0.88）傾向にあり，日本乾癬学会登録データによる男女比と異なる。発症年齢の分布は男性では30～39歳と50～69歳に2つのピーク，女性では25～34歳と50～64歳に2つのピークがあるが，ほぼ全体に分布している。

また，膿疱性乾癬（汎発型）がTurner症候群に合併して出現することがある²⁴⁾²⁵⁾。

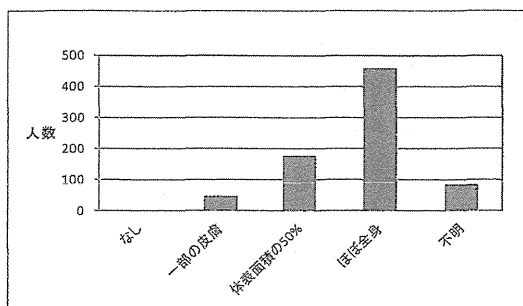
参考データ2 重症度判定基準を用いた検査異常値分布（成人膿疱性乾癬（汎発型）40例：研究班症例の解析）



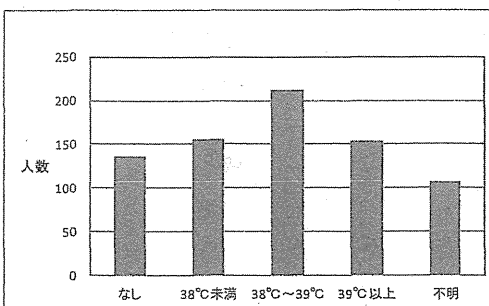
参考データ3 重症度判定基準に沿った分布（臨床調査個人票データ）

2004～2010年の新規767例の分布

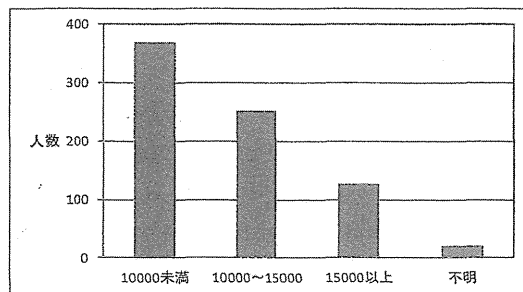
1. 紅斑の分布(発症時または悪化時)



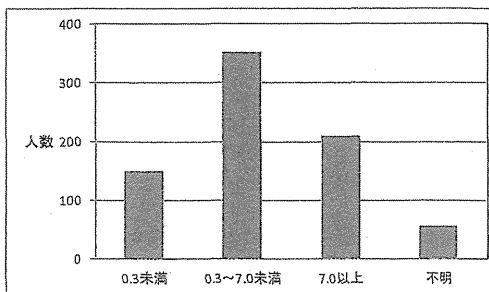
2. 発熱の分布(発症時または悪化時)



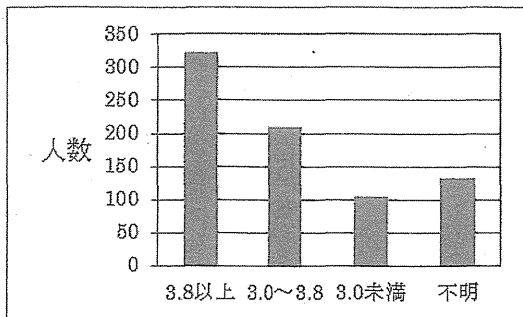
3. 白血球数 (/mm³)の分布(検査時)



4. 血清 CRP (mg/dl)値の分布(検査時)



5. 血清アルブミン値の分布(検査時)



5. 膿疱性乾癬（汎発型）の重症度判定（表2）と患者分布

解説：皮膚症状（紅斑，膿疱，浮腫）および全身性炎症に伴う検査所見（発熱，白血球数，血清CRP値，血清アルブミン値）の評価をスコア化し，その点数を合計することにより軽症，中等症と重症に分類する。新重症度判定基準では，「浮腫」を皮膚症状の項目にとりあげた（表2）。その理由は，死亡例の解析により心・血管系障害などの循環不全が死因として多く，またacute respiratory distress syndrome（ARDS）やcapillary leak症候群を起こす症例でも浮腫が重要な症候であるという理由に基づく（CQ1，2を参照）。

重症度基準の検査項目の異常値の区分にあたっては，「稀少難治性皮膚疾患調査研究班」で収集した40症例の臨床データと，全国の臨床調査個人票の臨床統計データ（2003～05年）をもとに，重症度を高度，中等度，軽度に階層化したデータをもとに設定した（参考データ2～3）。

なお，軽快者とは，1）疾患特異的治療をしなくても皮膚症状の再燃を認めないか，尋常性乾癬に移行した者で，2）急性期，慢性期の合併症（関節症，眼症状など）を認めず，3）日常生活に支障ない状態が1年以上続いている者，と定義する。

文献

20) 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)
 21) 難治性皮膚疾患に関する調査研究（難治性疾患克服研究事業）。平成18年度 総括・分担研究報告書（平成19年3月発行：北島康雄主任研究者），192-198.(エビデンス

レベルV)
 22) Roth PE, Grosshans E, Bergoend H: Psoriasis: evolution et complications mortelles, *Ann Dermatol Venereol*, 1991; 118: 97-105.(エビデンスレベルV)
 23) 岩月啓氏：汎発性膿疱性乾癬の認定診断基準の鋭敏度・特異度の再検討。稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究。平成18年度 総括・分担研究報告（北島康雄 主任研究者），76-82。
 24) Kawakami Y, Oyama N, Kishimoto K, et al: A case of generalized pustular psoriasis associated with Turner syndrome, *J Dermatol*, 2004; 31: 16-20.(エビデンスレベルV)
 25) Oiso N, Ota T, Kawara S, Kawada A: Pustular psoriasis and vitiligo in a patient with Turner syndrome, *J Dermatol*, 2007; 34: 727-729.(エビデンスレベルV)

6. 膿疱性乾癬（汎発型）治療法とその効果（臨床調査個人票データ）（表3）

解説：膿疱性乾癬（汎発型）の医療費自己負担軽減の申請時に提出される2010年度臨床調査個人票の新規176例，更新者1,174例，計1,350例（入力率は全体の80.4%）のデータを用いて膿疱性乾癬（汎発型）の治療法のそれぞれ効果を表にまとめた。新規は最近6カ月以内，更新者は最近1年間の治療選択の有無とその効果について担当医が申請書に記載したものである。内服薬については，エトレチナートは全体では35.6%が選択し，87.1%が効果ありとしている。シクロスポリンは37.8%で選択され，87.6%が効果あり，メトトレキサートは6.4%で選択され，84.9%に効果あり，副腎皮質ステロイドは16.6%で使用され，83.5%で効果ありと報告されていた。外用薬については，副腎皮質ステロイドは84.2%で選択され，87.8%で効果あり，活性型ビタミンD₃は65.7%に選択され，86.6%に効果ありと報告されていた。光線療法は11.1%で選択され，

表3 2010年度膿疱性乾癬臨床調査個人票（新規・更新別）選択治療法とその効果

治療法	新規（176例）		更新（1,174例）		新規・更新（1,350例）		
	治療有り（%）	効果あり（%）	治療有り（%）	効果あり（%）	治療有り（%）	効果あり（%）	
内服	エトレチナート	77 (43.8)	44 (74.6)	404 (34.4)	375 (92.8)	481 (35.6)	419 (87.1)
	シクロスポリン	76 (43.2)	49 (64.5)	434 (37.0)	398 (91.7)	510 (37.8)	447 (87.6)
	メトトレキサート	10 (5.7)	5 (50.0)	76 (6.5)	68 (89.5)	86 (6.4)	73 (84.9)
	副腎皮質ステロイド	49 (27.8)	35 (71.4)	175 (14.9)	152 (86.9)	224 (16.6)	187 (83.5)
	内服治療その他	37 (21.0)	12 (32.4)	259 (22.1)	211 (81.5)	296 (21.9)	223 (75.3)
外用	副腎皮質ステロイド外用	163 (92.6)	120 (73.6)	974 (83.0)	878 (90.1)	1,137 (84.2)	998 (87.8)
	活性型ビタミンD ₃ 外用	114 (64.8)	79 (69.3)	773 (65.8)	689 (89.1)	887 (65.7)	768 (86.6)
	光線療法	44 (25.0)	21 (47.7)	105 (8.9)	90 (85.7)	149 (11.0)	111 (74.5)
	PUVA療法	9 (5.1)	5 (55.6)	19 (1.6)	17 (89.5)	28 (2.1)	22 (78.6)

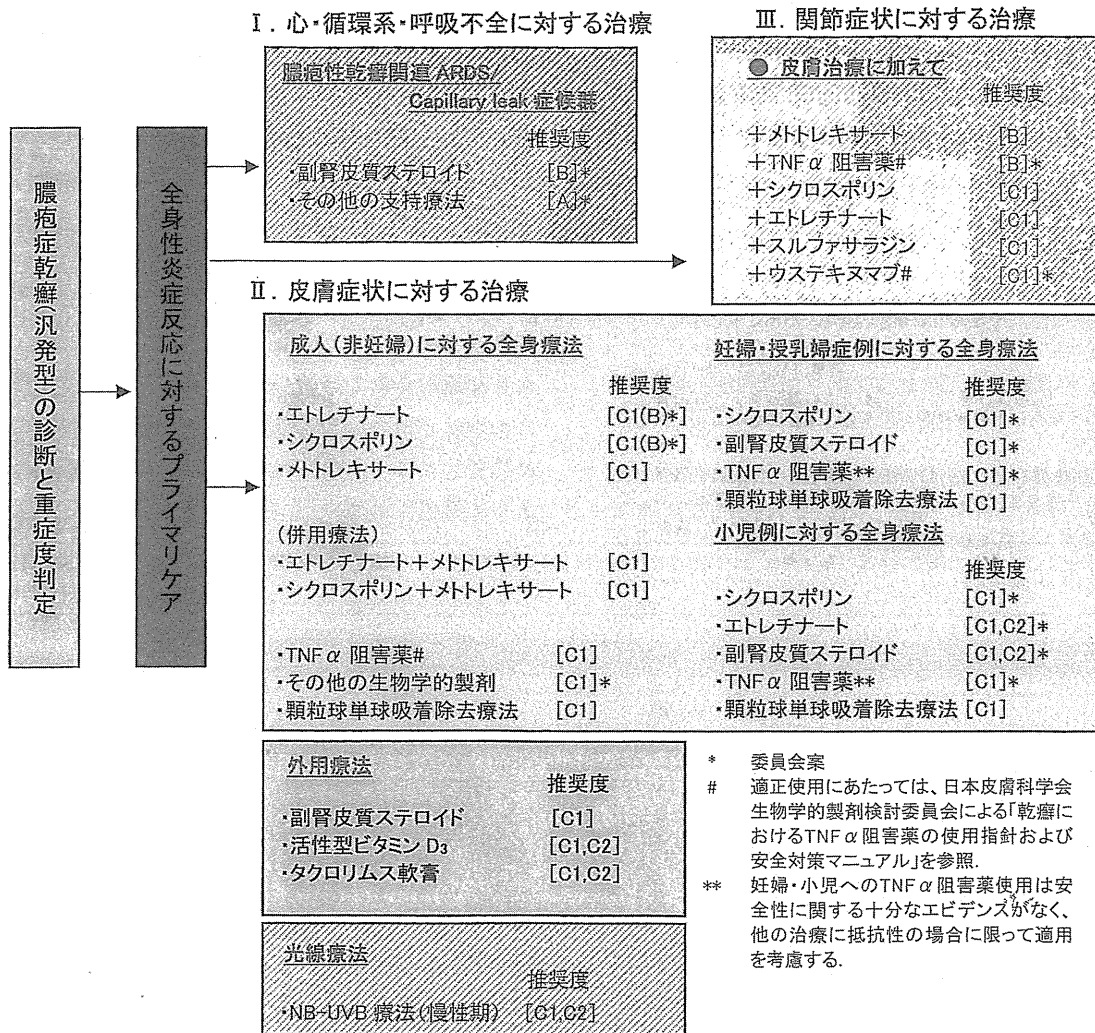
74.5%に効果あり，光線療法のPUVA療法は2.1%で選択され，78.6%に効果ありと報告されていた．全国調査結果など^{26)~28)}から過去25年間の治療の推移を概観すると，シクロスポリンの選択割合のみが増加し，他の治療の選択割合は減少している．

文献

- 26) 大河原章, 北村清隆, 小林 仁, 安田秀美, 芝木晃彦: 汎発性膿疱性乾癬—第2次, 3次全国調査における治療の検討, 厚生省特定疾患稀少難治性皮膚疾患調査研究班平成2年度研究報告書, 1991, 11-40.
- 27) 大河原章, 小林 仁, 川嶋利瑞, 稲葉 裕, 川村 孝: 膿疱性乾癬全国調査の結果—治療の検討, 厚生省特定疾患稀少難治性皮膚疾患調査研究班平成7年度研究報告書, 1996, 157-161.

図2 膿疱性乾癬（汎発型）治療アルゴリズム

注) 膿疱性乾癬（汎発型）治療は，生命を脅かす全身性炎症疾患であり，妊婦，授乳婦や小児例に対して安全性が確立していない薬剤を使用せざるを得ないことがある．妊婦・授乳婦に対するシクロスポリンの使用は，本邦ガイドラインに従えば禁忌であるが，妊婦の膿疱性乾癬（汎発型）である疱疹状膿痂疹に対するシクロスポリン使用をガイドラインに組み入れた．また，TNF α 阻害薬（インフリキシマブ，アダリムマブ）は，妊婦・授乳婦，小児の膿疱性乾癬（汎発型）に対する十分な使用経験例は蓄積されていないが，尋常性乾癬，関節リウマチなどに対する使用経験をもとに，治療選択の一つとして取り上げた．最近報告されたドイツのガイドラインでは禁忌と報告している（「第V章 5. 生物学的製剤」と「第V章 7. 妊婦・授乳婦，小児に対する治療薬選択」を参照）TNF α 阻害薬は，他剤が無効で，しかも，生命を脅かすような症例に限って使用を考慮すべきである．その使用に際しては，十分なインフォームド・コンセントが必要である．顆粒球単球吸着除去療法は十分な根拠はないが，副作用は少ないため，治療選択の一つとして取り入れた．



- 28) Ozawa A, Ohkido M, Haruki Y, et al: Treatment of generalized pustular psoriasis: a multicenter study in Japan, *J Dermatol*, 1999; 26: 141-149.(エビデンスレベル IV)

第III章 膿疱性乾癬（汎発型）の治療ガイドラインと治療指針の要約

1. 膿疱性乾癬（汎発型）治療アルゴリズム（図2）

2. 膿疱性乾癬（汎発型）に推奨される治療指針のまとめ

1) 膿疱性乾癬（汎発型）急性期の全身症状に対するプライマリーケア

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。肺合併症や、乾癬治療薬のメトトレキサートやレチノイン酸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（プレドニソロン換算1 mg/kg/日）が奏効する。TNF α 阻害薬のインフリキシマブ（infliximab）の有効例がある。しかし、逆にinfusion reactionによる心・循環系への

負荷も予測されるので、TNF α 阻害薬の使用に関しては慎重に行うべきである。

要点：ARDS/capillary leak 症候群と心・循環不全への対応

【推奨度：A*】

*治療に関する臨床研究はないが、死因解析に関する良質な臨床疫学データあり（CQ1, 2参照）

1-1) 心・循環不全に対する全身管理

- ・バイタルサインのモニター
- ・体重増加（浮腫）・尿量のモニターと薬物療法
- ・循環不全，心不全モニターと薬物療法

1-2) 呼吸不全（ARDS/capillary leak 症候群）に対する療法

- ・画像検査，血液検査，血液ガス検査などでモニター
- ・感染症の除外
- ・薬剤性原因除去（メトトレキサート，レチノイン酸など）

・ARDS/capillary leak 症候群であれば，全身ステロイド療法導入

1-3) 皮膚病変のコントロール

- ・専門施設にて治療計画・治療実施

2) 急性期膿疱性乾癬に推奨される全身療法（表4）

症例ごとに推奨される全身療法の用法や推奨度、関連する臨床設問（CQ）などについて表4にまとめた。

推奨される療法	用量・用途	推奨度	関連 CQ	備考
[成人：非妊娠時]				
エトレチナート	0.5～1.0 mg/kg/d	C1 (B*)	3	膿疱性乾癬は0.5～0.75 mg/kg/dayでも反応あり 尋常性乾癬よりも効果発現が早い。関節炎にやや効果。 長期使用の骨関節障害に注意。 本剤内服中の男性（半年）、女性患者（2年）の避妊必要。
シクロスポリン	2.5～5 mg/kg/d	C1 (B*)	4, 18, 19	シクロスポリン MEPCによる乾癬治療のガイドライン 2004年度版に準拠する【文献29～32】。使用上の注 意は後述4）と関連CQを参照。
メトトレキサート	5～7.5(15) mg/wk	C1	5, 22	薬剤による致死例あり（CQ1参照） 本剤使用中の男性、女性患者（3カ月）の避妊必要。 血液透析患者には禁忌。
エトレチナート+メトトレキサート		C1	3, 5	乾癬では最大効果を、最小用量で達成するため併用。
シクロスポリン+メトトレキサート		C2	4, 5	同上。皮膚悪性腫瘍発症頻度増加の可能性あり。
生物学的製剤				
インフリキシマブ (レミケード®)		C1®	15, 17	生物学的製剤使用指針【文献33～35】に準拠。ただし、 妊婦・授乳婦、小児膿疱性乾癬についての使用はCQ15～ 17, 20参照。 5 mg/kg, 2時間以上かけて緩徐に点滴静注。初回投与後、 2週後、6週後に投与し、以後8週間隔で投与を継続。1 ～3回のみでの投与で十分な効果が得られる場合もあり。
アダリムマブ (ヒュミラ®)		C1®	15, 17	成人には初回に80 mg皮下注。2週め以降は2週に1回、 40 mg皮下投与。効果が不十分な場合には1回80 mg まで増量可。
顆粒球単球吸着除去療法		C1®	18, 19	既存の全身療法が無効又は適用できない中等度以上の膿疱 性乾癬に使用する。
[妊婦例]				
シクロスポリン	2.5～5 mg/kg/d	C1®	4, 20	乾癬ガイドライン【文献32】では妊婦、授乳婦には禁忌 だが、膿疱性乾癬（汎発型）に対する治療成功例が報告さ れている。有益性が優る場合にはインフォームド・コンセ ントを得て使用（CQ20参照）
副腎皮質ステロイド		C1®	7, 20	
TNFα阻害薬		C1	15, 22	他剤が無効で、しかも、生命を脅かすような症例に限って 使用を考慮すべきである。CQ15～17, 22参照
顆粒球単球吸着除去療法		C1	24	妊婦には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場 合に使用する。
[小児例]				
シクロスポリン	2.5～5 mg/kg/d	C1®	4, 21	ガイドラインあり。小児の治療成功例あり。 日本乾癬学会データでは小児例に対するシクロスポリン療 法が増加（CQ21参照）
エトレチナート	0.5～1.0 mg/kg/d	C1, C2®	3, 21	骨端線の早期閉鎖などの副作用に留意して選択。シクロ スポリンといずれを第一選択にするかを慎重に決定。
副腎皮質ステロイド		C1, C2®	7, 21	
TNFα阻害薬		C1	15, 23	他剤が無効で、しかも、生命を脅かすような症例に限って 使用を考慮すべきである。CQ15～17, 23参照
顆粒球単球吸着除去療法		C1	25	体重25 kg以上の小児に使用可
*：委員会見解：検証論文からの推奨度はC1であるが、他の推奨度C1の治療よりも明らかに治療実績がある。委員会はBとして推奨する。				
®：総合的判断に基づく委員会見解				

3) 標準的乾癬治療の安全使用のために（表5）

本邦で使用されている乾癬治療を安全に使用するための注意点について表5にまとめた。

療法	治療上の制限/考慮すべき事項	安全への配慮
エトレチナート	異所性石灰化、過骨症モニター（長期内服、30 g 超の内服）	・催奇形性、高脂血症など（妊婦、授乳婦、パートナーは絶対禁忌） 服用中止後、女性は2年間、男性は半年間避妊。（CQ3 参照）
シクロスポリン	長期漫然投与の回避 ・2年まで（英国、独） ・1年まで（米国）（文献28～30）	・腎毒性、高血圧*、免疫抑制、発癌（文献32）など（CQ4 参照）。 ・降圧薬はレニン・アンジオテンシン系を抑制し、腎保護作用を有するアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬（ARB）、アンジオテンシン変換酵素阻害薬（ACE-i）が推奨されている。 ・従来のカルシウム拮抗薬も腎保護作用を有するが、ニフェジピンは、歯肉肥厚を起こす可能性がある（文献33）。 ・妊婦、妊娠の可能性のある婦人、授乳婦への投与は禁忌* （*：海外ではclass C 薬剤に分類され必ずしも禁忌ではない） ・タクロリムス（プロGRAF®）、ピタバステン（リパロ®）併用禁忌 ・PUVA、レチノイドとの併用は原則として行わない（文献33）
メトトレキサート	・危険因子チェック ・肝機能モニター ・間質性肺炎モニター ・葉酸投与による副作用軽減	・肝障害、骨髄抑制、催奇形性、免疫抑制、発癌、間質性肺炎など。（妊婦、授乳婦、パートナーは絶対禁忌、血液透析中は禁忌） ・服用中止後、女性は1カ月、男性は3カ月の避妊。（CQ5-3 参照）
PUVA	・200回/1000 Jを超えない	・免疫抑制、発癌（発癌の危険性のために妊婦、授乳婦は禁忌） ・膿疱性乾癬に有効とする根拠はない（CQ13）。
Narrow band UVB		・特に制限はない。膿疱性乾癬に有効とする根拠はない（CQ14）
TNFα阻害薬 ウスチキヌマブ	使用にあたって施設認定必要	日本皮膚科学会生物学的製剤検討委員会「乾癬におけるTNFα阻害薬の使用指針および安全対策マニュアル」を参照。本ガイドラインでは妊婦、授乳婦、小児の膿疱性乾癬（汎発型）の使用報告例を渉猟して推奨度を加えた。
顆粒球単球吸着除去療法	顆粒球数 2,000/mm ³ 以下の患者、感染症を合併している患者あるいは合併が疑われる患者には使用しない。	肝障害、腎障害のある患者、アレルギー素因のある患者、抗凝固剤に対する過敏症の既往のある患者、赤血球減少（300万/mm ³ 以下）、極度の脱水（赤血球 600万/mm ³ 以上）、凝固系の高度亢進（フィブリノーゲン 700 mg/dL以上）のある患者、重篤な心血管系疾患のある患者、体温38℃以上の患者には慎重に適用する。

4) 膿疱性乾癬に合併する乾癬性関節炎*に対する治療（表6）

膿疱性乾癬に合併する乾癬性関節炎の治療に推奨される療法について表6にまとめた。

推奨される療法	用量・用法	推奨度	参照 CQ	備考
(皮疹治療に加えて) +メトトレキサート	5～7.5 (15) mg/wk	C1	22	抗リウマチ療法と同様の使用法。 乾癬においては肺線維症とともに、肝線維化、肝硬変に注意。血液透析患者には禁忌
+TNFα阻害薬 インフリキシマブ (レミケード®)	5 mg/kg div (2～3時間) (0, 2, 6週、以後8週ごと)	B*	15, 17, 20	ヒト化キメラ抗TNFα単クローン抗体
アダリムマブ (ヒュミラ®)	初回 80 mg 皮下注 40 mg 隔週 (80 mg へ増量可)	B*	15, 17	完全ヒト型抗TNFα単クローン抗体
+ウスチキヌマブ	初回 45 mg 皮下注 (0, 4週、以降12週ごと、90 mg へ増量可)	C1	26	完全ヒト型抗IL-12/23 p40単クローン抗体
+シクロスポリン	2.5～5 mg/kg/d	C1	20	長期投与に対する制限あり。特に腎障害注意
+エトレチナート	0.5～1.0 mg/kg/d	C1	20	シクロスポリンとの併用は注意。骨・関節病変注意
+スルファサラジン	2 g/d	C1	20	
+アザチオプリン	3 mg/kg/d	C1	20	
+顆粒球単球吸着除去療法		C1	27	
*：委員会意見				
#：乾癬は、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ない。膿疱性乾癬（汎発型）症例が、激しい関節炎（関節症性乾癬）を合併することは30%程度に認められる。				

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）。

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

- 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)
- 29) Griffiths CE, Dubertret L, Ellis CN, et al: Cyclosporin in psoriasis clinical practice: an international consensus statement, *Br J Dermatol*, 2004; 150 Suppl 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, Schmidtman 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

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。

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. ダブゾ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 ^⓪ , 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, ^⓪ 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. TNF α 阻害薬は膿疱性乾癬に有効か？	II	C1
CQ16. TNF α 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. TNF α 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. TNF α 阻害薬は妊婦の膿疱性乾癬（汎発型）に有効か？	V	C1
CQ23. TNF α 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、靭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）、靭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)