

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、症状に合わせて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られる。

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、それぞれ臨床上的問題がある場合、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, Hacimustafaoğlu 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（疱疹状膿痂疹）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）（疱疹状膿痂疹）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、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)~84)}。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, 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)

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, 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)
- 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的使用，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れる。

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るべき位置付けである。膿疱性乾癬（汎発型）の悪化因子の1つとして上気道炎が挙げられるため、このような前駆症状がある場合は抗菌薬を併用することが妥当であろう。

文献

- 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

推薦文：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、乾癬に対するの保険適用はない。

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ので、その効果の検討についてはさらなる症例の蓄積が必要である。

文献

- 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（ウステクヌマブ：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の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年にはウステク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。ウステクヌマブは、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, シクロスボリン, 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 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ラ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/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/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)-alpha 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的感染症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 I, 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 I. 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, Ducic 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。特に関節症状をとも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。乾癬は局面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）は行なわれていない。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

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） デイスラノール		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。TNFα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, Lebowitz 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用性が示されている。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ぬ場合は、副作用を十分注意して使用する。

急性期をコントロールするためのシクロスポリン使用にあたっては、“crisis intervention”の位置づけで、短期間療法が望ましい。小児膿疱性乾癬に対するシクロスポリン長期投与の安全性について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）

推奨文：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が考えられる。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ラミ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) Vasiliauskas EA, 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) Andruonis 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, Metz 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