Part 2

診断の手引き

Ⅱ　膿疱性乾癬

小宮根真弓／岩月　啓氏／黒沢美智子／武藤　正彦

1 診断・治療手引き

キーポイント

膿疱性乾癬（汎発型）は、通常は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。小児例や家族発症例では､IL-1シグナル経路に関連する制御因子であるIL-1RaやIL-36Ra異常が報告されている。治療は、強い全身症状を伴う症例については、適切な全身管理が必要である。またエトレチナート、シクロスポリンなどの内服薬が膿疱性乾癬（汎発型）の第一選択薬である。外用、光線療法は症例により適宜施行する。コントロールが難しい症例、関節症などの合併症を持つ症例では、生物学的製剤の使用も考慮する。小児や妊婦での重症例では、必ずしも安全性が確実でない薬剤の投与もやむを得ない場合があり、インフォームド・コンセントが重要である。

総　論

1．背景と目的

膿疱性乾癬（汎発型）は、通常は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。

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ヴューは多い[1,2]。しかし、膿疱性乾癬（汎発型）は、全身炎症反応症候群（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、関節症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知見が提唱され、生物学的製剤を用いた治療が現実のものになり、ガイドライン作成作業が進められた［3］。厚生労働省稀少難治性皮膚疾患調査研究班によって、膿疱性乾癬（汎発型）に対する診断基準、重症度判定基準と治療ガイドラインが提唱され［4］、乾癬治療にTNF α 阻害薬などの新しい治療薬が導入された［5］。

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）の解析では、全国で約1800-1900名の膿疱性乾癬（汎発型）の受給者がいる（図１）。尋常性乾癬は男性に約２倍多いのに対して、

膿疱性乾癬の男女比はほぼ同等であったが（図２）、20-30歳代では疱疹状膿痂疹の発症に影響されるためか女性に多い。

図１　膿疱性乾癬（汎発型）医療受給者証交付件数の推移

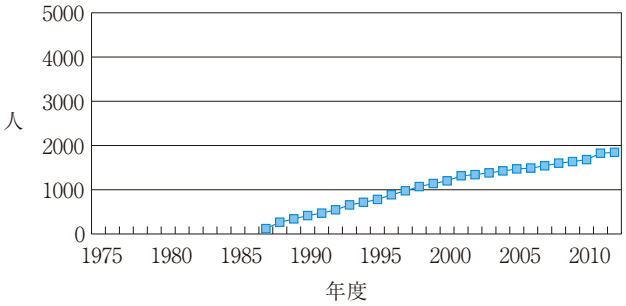
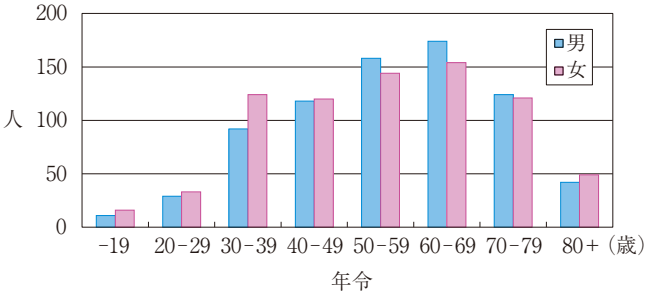


図２　平成23年　膿疱性乾癬受給者の性・年齢分布



厚労省研究班では個人調査票および研究班で集積した症例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が提唱された。それらの基準をもとに、EBMに基づく膿疱性乾癬（汎発型）治療ガイドラインが作成され、生物学的製剤治療の位置づけが検討された。

各　論

１．定義と診断に必要な主要項目

厚労省特定疾患としての膿疱性乾癬（汎発型）の診断基準を表１に示す。特定疾患受給のためには別の「認定基準」が用いられ、症状の重症度や治療の必要性などが審査されるので注意が必要である。

２．重症度判定

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（表２）。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。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［6］。

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、全国個人調査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。

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。

３．診断の手引き

特定疾患対象疾患としての膿疱性乾癬（汎発型）の病型は、急性汎発性膿疱性乾癬（von Zumbusch型）（図３-５）、小児汎発性膿疱性乾癬（図６）、疱疹状膿痂疹（図７）と稽留性肢端皮膚炎（図８）の汎発化が含まれる。小児のcircinate annular form（図９）や、尋常性乾癬の一時的膿疱化は含まれない。薬剤によって誘発された一過性の膿疱性乾癬（図10）は除外されるべきであるが、原因薬を中止しても症状を繰り返す場合には本症に含む。掌蹠膿疱症（図11）は、その臨床的および組織学的類似性から教科書によっては局所型膿疱性乾癬として記載されているが、厚労省特定疾患ではない。

図３　von Zumbusch型膿疱性乾癬

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

図５　膿疱性乾癬の膿海形成

表１　膿疱性乾癬（汎発型）診断基準（2006年）

[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。

[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*

⑴ 白血球増多、核左方移動

⑵ 赤沈亢進、CRP陽性

⑶ IgG又はIgA上昇

⑷ 低蛋白血症、低カルシウム血症

⑸ 扁桃炎、ASLO高値、その他の感染病巣の検査

⑹ 強直性脊椎炎を含むリウマトイド因子陰性関節炎

⑺ 眼病変（角結膜炎、ぶどう膜炎、虹彩炎など）

⑻ 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

⑴ 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

⑵ 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

⑶ 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。

⑷ 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包含されないが、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。

[除外項目]

１）尋常性乾癬が明らかに先行し、副腎皮質ステロイド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を含む）と診断された症例は除く。

※特定疾患の受給については別の「認定基準」が用いられている

表2

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

	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（/μL）	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

図６　小児の膿疱性乾癬（汎発型）
（西部明子先生　原図）

図７　妊婦の膿疱性乾癬（疱疹状膿痂疹）
（佐藤正隆先生　原図）

図８　除外診断：Hallopeau 肢端稽留性皮膚炎
膿疱が汎発化した場合に膿疱性乾癬（汎発型）として認定される。

図９　除外診断：Circinate annular form
膿疱性乾癬に分類されるが、通常、全身症状は軽度であり、膿疱性乾癬（汎発型）から除外される。

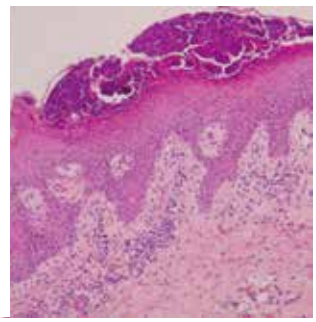


図10　除外診断：
Terbinafine によって誘発された膿疱性乾癬。薬剤中止後も皮疹が遷延し、シクロスポリン治療を必要としたが、再発はなく、特定疾患としての膿疱性乾癬（汎発型）からは除外される。（妹尾明美先生、徳山弥生先生　原図）

図11　除外診断：掌蹠膿疱症：限局性膿疱性乾癬と記載され、時に掌蹠外病変を生じるが、膿疱性乾癬（汎発型）からは除外される。

最新の診断基準では、膿疱性乾癬（汎発型）を全身性炎症性疾患ととらえ、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。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。

稀少難治性皮膚疾患調査研究班で収集した40症例の膿疱性乾癬（汎発型）解析では、主要項目１）の鋭敏度72.5％；特異度0％、項目２）は鋭敏度95％；特異度50％、項目３）は鋭敏度97.5％；特異度16％、項目１）＋２）＋３）の鋭敏度72.5％；特異度50％であった。鑑別診断の急性汎発性発疹性膿疱症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が、経過をみないと鑑別が難しいことがある。

組織学的には、錯角化を伴う過角化を認め、角層下に多数の好中球を入れる膿疱と膿疱の周囲に海綿状態を伴う。このような変化をKogoj海綿状膿疱と呼ぶ。膿疱は無菌性である。真皮上層には血管周囲性に単核球を中心とした好中球を混じる細胞浸潤、毛細血管の拡張を認める（図12、13）。

鑑別疾患として、急性汎発性膿疱性細菌疹、角層下膿疱症、壊疽性膿皮症、急性汎発性発疹性膿疱症（図14）、膿疱型薬疹などがあげられる。これらは、病理学的所見や臨床経過から鑑別が可能である。

急性汎発性膿疱性細菌疹は、咽頭炎などの細菌感染に続発して、全身に孤立性の膿疱が多発する疾患である。通常膿疱性乾癬に認められるような浮腫性紅斑を伴わない、孤立性の膿疱と血管炎が特徴である。抗生剤の投与による病巣感染の治療によって軽快する。

角層下膿疱症は、落屑性紅斑の辺縁に膿疱が環状、多環状、蛇行状に配列し、通常全身症状

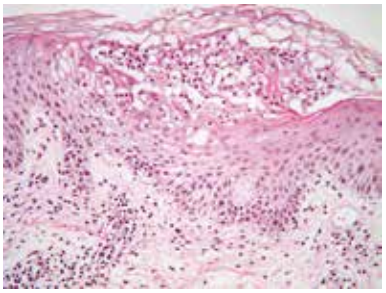


図12　角層下の好中球集積と、真皮上層の炎症性細胞浸潤

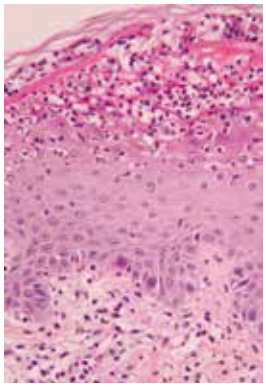


図13　Kogoj 海綿状膿疱

図14　除外診断：急性汎発性発疹型膿疱症

は軽微である。

急性汎発性発疹性膿疱症は、抗菌薬や抗真菌薬の投与によって全身発赤、発熱とともに小膿疱が出現する。病理組織学的には角層下膿疱を形成し、Kogoj海綿状膿疱を認めることがあるので、急性期は膿疱性乾癬（汎発型）との鑑別がむずかしい。しかし、経過は良く、通常10日程度で治癒する。薬剤の関与が明らかである。薬剤により誘発された膿疱性乾癬との鑑別は難しいが、臨床経過、検査所見や病理組織検査を総合して行うほかない。

膿疱型薬疹は、様々な薬剤により誘発されるが、時に乾癬が背景にある患者に生じ、膿疱性乾癬と厳密に区別することが難しい場合もある。

膿疱性乾癬（汎発型）には、しばしば乾癬性関節炎を伴う。関節炎は初期には変形を伴わない、軟部組織の炎症が中心で指趾がソーセージ状に腫脹する（図15）が、長期にわたると不可逆的な変形を来す（図16）ため、早期の治療が望まれる。

また、眼合併症として、虹彩網様体炎を含む前部ブドウ膜炎、それに伴う前眼房蓄膿が認められることがある。時に失明に至る可能性もあり、眼科と協力した適切な治療が必要である。

全身性の炎症が長期に継続することより、二次性の全身性アミロイドーシスが生じる場合もある（図17）。

図15　関節合併症
膿疱性乾癬に伴う手指関節部腫脹

図16　合併症
膿疱性乾癬（汎発型）は軽快したが、乾癬の局面状皮疹と、ムチランス型関節変形が続く。

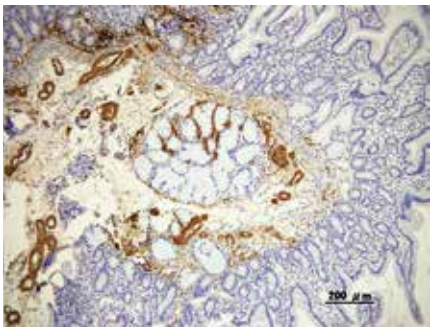


図17　合併症
関節症が慢性に続くと、二次性全身性アミロイドーシスを合併することがある。

4．治　療

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、急性期治療が重要である。妊婦、授乳婦や小児例に対しては、安全性が確立していない薬剤を使用しなくてはならないことがある。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。疱疹状膿痂疹、すなわち妊婦の膿疱性乾癬（汎発型）に対するシクロスポリン使用にあは十分なインフォームド・コンセントが必要である。

1）プライマリーケア

膿疱性乾癬（汎発型）の急性期治療は、全身炎症反応症候群（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。膿疱性乾癬（汎発型）の直接死因は心・循環不全が多く［6］、全身管理と薬物療法が必須である。乾癬治療薬による重症副作用（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。肺合併症に対しては呼吸管理、抗菌薬、原因薬の中止とともに副腎皮質ホルモン全身投与（プレドニゾロン換算　1mg/kg/day）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。

2）内服療法

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［1,2,5,7］に 基づいた投薬が原則ではあるが、生命の危機を回避するために、妊婦・授乳婦への「禁忌」指定薬を用いざるを得ない場合がある。膿疱性乾癬の成人例、妊婦・授乳婦例、小児例の内服療法について概説する。

⑴ エトレチナート

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0.5～1.0mg/kg/dayから開始し、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の症例集積報告は多数存在する。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）の小児例は成人に比べ難治である症例も少なからず存在し、長期治療を要する場合がある。成人例と同様に、小児膿疱性乾癬にもエトレチナートの有効性についての報告があり、実際に使用実績はあるが、骨端の早期閉鎖に伴う成長障害、催奇形性の問題などある。年齢や使用期間を考慮してシクロスポリンを第一選択にするかエトレチナートを使用するかを選択しなくてはならない。

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、妊婦例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、使用を避けるべき薬剤である。

エトレチナートの副作用出現は用量と治療期間に関連する。外用療法に活性型ビタミン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。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・コンセントに基づき治療を行わなければならない。

(2) シクロスポリン

膿疱性乾癬（汎発型）においてシクロスポリンを必要とする場合には、乾癬に対するシクロスポリンのガイドライン［7,8］に基づいた治療を行うことが望ましい。ガイドラインを遵守した使用においてはシクロスポリンの療法の安全性は高い。一方悪性腫瘍については皮膚の悪性腫瘍の増加の報告は欧米では認めるものの［9］、本邦では未確認である。また、内臓悪性腫瘍については、発症が有意に増加するという報告はない。これらの事項について十分なインフォームド・コンセントを行う必要がある。

膿疱性乾癬（汎発型）の小児例は成人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。小児例は成人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、成人と同様に同治療は推奨される。エトレチナートでは長期治療に伴う骨端の早期閉鎖などに伴う成長障害などの副作用があるため、小児における全身療法にはシクロスポリンが第一選択であろう。

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が報告されており、他の治療法が無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［10-14］。

⑶ メトトレキサート

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7.5mg/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、症例集積報告は多数存在する。しかしながら、他治療法とのRCTによる比較試験は行われていない。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。副作用については、肺線維症に加えて、乾癬では使用量の累積によって肝硬変などの副作用が生じることが知られており、注意深いモニターが必要である。

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。

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無く、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。

⑷ 副腎皮質ステロイド

一般的に膿疱性乾癬（汎発型）治療薬としては第一選択となり得ないが、救命目的や合併症を有する場合に併用薬として有用性がある。妊婦例、関節症状に対しては副腎皮質ステロイドを選択する場合がある。

⑸ 抗菌薬

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が、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る。

３）外用療法

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。副腎皮質ステロイド外用薬、ビタミンD3外用薬、タクロリムス外用薬が試みられている。

４）光線療法

膿疱性乾癬（汎発型）の急性期の治療としての光線療法に関しては十分なエビデンスがない。慢性期ではPUVA療法、UVB療法などが試みられている。

５）生物学的製剤

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、エタネルセプト：etanercept、

アダリムマブ：adalimumabなど）は、局面型尋常性乾癬や乾癬性関節炎での症例集積がされている。

膿疱性乾癬（汎発型）に対する治療経験も増加しているが、どのような症例に、どのように使用されているのか実態の把握がされていない。EBM的見地から膿疱性乾癬（汎発型）治療における生物学的製剤の位置づけを明確にするには、今後、他の治療との比較試験を含めたランダム化対照比較試験（RCT）が必要と考えられるが、症例数が限られており、また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。IL-12/23の構成分子であるp40を阻害する抗p40抗体（ウステキヌマブ：ustekinumab）が尋常性乾癬の治療薬として承認されているが、膿疱性乾癬に対しては保険適用がなく使用報告は少ない［15］。ウステキヌマブの作用機序からは有効性が期待できる。抗IL-17抗体、抗IL-17受容体抗体の臨床試験が現在進められている。

⑴ TNF α 阻害薬

TNF α 阻害薬が尋常性乾癬に有効であることは、各国でのRCTの結果から明らかで、関節症性乾癬についても、複数のRCTの報告があり、尋常性乾癬、関節症性乾癬に行うように勧められる［3,16］。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出現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。

一方、膿疱性乾癬については、症例報告や尋常性乾癬を含めた前向きコホートスタディの一部としての報告があるのみで、症例数は限られており、RCTの報告はない。これまでの報告では、主に他の治療法でコントロールが難しい重症例に対してTNF α 阻害薬が使用されている。TNF α 阻害薬などの抗体製剤は一般に循環系に負荷をかけるため、膿疱性乾癬（汎発型）では心・循環系不全を合併する可能性があり注意が必要である。また、TNF α 阻害薬のinfusion reaction への対応も重要と思われる。なお、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、米国FDAからも警告にも明記された。

本邦では、アダリムマブが尋常性乾癬と関節症性乾癬に、インフリキシマブが尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬と乾癬性紅皮症への保険適用がある。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。

TNF α 阻害薬の妊婦への使用については、関節リウマチ患者およびCrohn病、および尋常性乾癬、関節症性乾癬における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［17,18］。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［19］。Pregnancy FDA分類ではインフリキシマブ、アダリムマブ、

エタネルセプトともにカテゴリーBである。しかしながら、いまだ経験の蓄積も少なく、ドイツの尋常性乾癬治療ガイドラインでは妊娠中のTNF α 阻害剤の使用は絶対禁忌となっている［20］。英国のガイドラインでは、TNF α 阻害によるVACTERL連合（症候群）（vertebral, anal atresia, cardiac defect, tracheoesophageal, renal and limb abnormalities）の発症への注意喚起がなされ、生物学的製剤の妊婦への使用は推奨度Dとなっている［21］。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［22-24］。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、妊婦には用いるべきではない。

小児例（16歳未満）への使用は、これまでに２件の報告例があり［25,26］、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高いという警告を発した［27］。しかし、多くの症例でTNF α 阻害薬以外にも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で、69例の新規の乾癬発症があり、そのうち17例が膿疱性乾癬、15例が掌蹠膿疱症類似であったと報告されている。米国National Psoriasis FoundationのGPP治療ガイドラインでは、アシトレチン、プレドニゾロン、MTX、シクロスポ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［28］。

⑵ ウステキヌマブ

ウステキヌマブは、IL-23とIL-12に共通するサブユニットであるp40に対する抗体製剤である。p40を中和阻害することで、IL-12およびIL-23双方の働きを抑制する。IL-12は未分化T細胞のTh1細胞への分化を担い、IL-23はTh17細胞への分化を担っており、Th1およびTh17が乾癬の病態に関与していることが想定されることから、乾癬、さらには膿疱性乾癬に対する有効性が期待される。これまでに膿疱性乾癬に対してウステキヌマブを使用した症例報告は少数あり［15］、その有効性が報告されている。本邦では膿疱性乾癬には保険適用がないが、乾癬性関節炎への適用はある。従来の治療薬およびTNF α 阻害薬が無効である症例に対して試みる価値はあると考えられる。

６）妊婦・授乳婦、小児に対する治療薬選択

薬剤の安全使用が大原則であるが、膿疱性乾癬（汎発型）治療は、生命を脅かす全身炎症性疾患であり、妊婦、授乳婦や小児例に対して安全性が確立していない薬剤であっても、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［10,17,22,23］。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。

⑴ シクロスポリン

本邦の乾癬に対するシクロスポリン使用ガイドライン［7］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」であるが、海外においては禁忌ではない。また、シクロスポリン投与を受けながら妊娠、出産を無事に経過することは可能である［10-14］。全身炎症反応によって母体と胎児の生命を脅かす膿疱性乾癬（汎発型）では、副腎皮質ステロイド全身投与療法が十分に奏効しない場合があり、シクロスポリン投与を選択せざるを得ないことがある。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。

小児膿疱性乾癬に対してシクロスポリンは第一選択になるが、それが奏効しないときはエトレチナートあるいは副腎皮質ステロイド全身投与もやむを得ない。

⑵ 副腎皮質ステロイド

妊娠中の膿疱性乾癬である疱疹状膿痂疹では、著明な浮腫や全身症状を伴う場合には、副腎皮質ステロイドの全身投与を用いることも多いが、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。

小児例に対しては、全身炎症性反応が強い場合には短期的に副腎皮質ステロイド全身投与を用いることはやむを得ないが、皮膚病変の制御目的としての長期使用は副作用としての成長障害を避けるためにもできるだけ避けるべきと思われる。

⑶ TNF α 阻害薬

妊婦・授乳婦の場合でも、シクロスポリン単独、あるいは全身性ステロイドで効果がなく、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する。

TNF α 阻害薬はjuvenile idiopathic arthritis（JIA）では広く使用されており、小児膿疱性乾癬（汎発型）においても有効な治療オプションである［29］。米国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かもしれないとの警告が発せられたが、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。

小児膿疱性乾癬に対してTNF α 阻害薬を用いる場合には、長期使用に伴う続発性悪性腫瘍の発症の可能性を念頭に置き、急性期だけをコントロールするためのcrisis intervention として用いるべきか、成人と同様に継続するべきか明確な解答は得られていない。

7）合併症治療

膿疱性乾癬（汎発型）では合併する関節症状や虹彩炎などの眼合併症の治療を必要とすることが多い。特に関節症は高率に合併し、関節変形などの後遺症や、長期間の炎症症状に起

因する二次性全身性アミロイドーシスの原因になることがある。膿疱性乾癬（汎発型）における皮膚症状と、関節症の活動性や重症度を判断して、両者に効果的な薬物療法を早期に、同時に選択し、皮疹がコントロールされた状態であっても、関節症に対する治療を行うことが合併症を回避することになり、QOL改善に必要である。

乾癬に伴う関節炎は関節リウマチ療法に準じた治療によって改善がみられる。膿疱性乾癬（汎発型）では、皮膚病変のみならず、合併する関節炎の緊急性および重症度を判断して、どちらに主眼をおいた治療を組み立てるのかを見極めなくてはならない。乾癬では尋常性、膿疱性、関節症性などさまざまな病型が合併するため、主たる症候によって診断名（保険病名）は流動的にならざるを得ず、病態に即した治療方針の適用が望ましい。

乾癬皮疹は治癒後にほとんど後遺症を残さないが、関節炎は関節変形などの永久的な後遺症を残す。関節症性乾癬の死亡率は一般人の1.62倍であり、コホート研究では予後関連因子として１）以前の活動性あるいは重症病変、２）治療レベル、３）びらん性病変、４）血沈亢進が明らかになった。また、長期の関節炎によって血清アミロイドＡ（SAA）の上昇が続くと、一部の患者では二次性AAアミロイドーシスによる、腎、心不全や消化管症状を起こす。そのため、関節炎に対する積極的な治療介入と注意深いモニターが必要になる。関節症性乾癬を有する患者では、QOL低下と、関節リウマチ患者と同程度の機能低下が認められる。治療薬選択にあたっては、乾癬皮疹の重症度と関節症状の重症度を考慮して単剤療法、多剤療法を選択する必要がある。

８）その他の治療

2012年10月から膿疱性乾癬の治療として顆粒球単球吸着除去療法（Granulocyte and monocyte adsorption apheresis：GMA）が保険適用になった。

GMAは、血液を体外に循環させてカラム（アダカラム®）を通すことで活性化した顆粒球、単球をカラム内の酢酸セルロースビーズに吸着させて除去する治療法である。一回の治療で、循環血液量の約３分の１である1.8Lの血液を約60分かけて体外循環させカラムを通す。週１回、計５回の治療で有効性が示されており［30,31］、使用する薬品としてはヘパリンのみであることから副作用が少ないことが想定される。

文献

1）Griffiths CE,Clark CM,Chalmers RJG,Li Wan Po A,Williams HC.A systematic review of treatments for severe psoriasis.Health Technology Assessment 2000;4:No.40

2）Nast A,Kopp I,Banditt KJB,et al.German evidence-based guidelines for the treatment of psoriasis vulgaris（short version）.Arch Dermatol Res 2007;299:111-138.

3）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.

4）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:S43-54.

5）大槻マミ太郎、他，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.

6）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）

7）中川秀己、他：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.

8）Griffiths CE,Dubertret L,Ellis CN,et al.Ciclosporin in psoriasis clinical practice:an international consensus statement.Br J Dermatol 2004;150 Supple 67:11-23.

9）Paul CE,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.

10）Weatherhead S,Robson SC,Reynolds N.Management of psoriasis in pregnancy.Br Med J 2007;334:1218-1220.

11）Kapoor R,Kapoor JR.Cyclosporine resolves generalized pustular psoriasis of pregnany. Arch Dermatol 2006;142:1373-1375.

12）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.

13）Kura MM,Surjushe AU.Generalized pustular psoriasis of pregnancy treated with oral cyclosporine.Dermatol Venereol Leprol 2006;72:458-459

14）Oz BB,Hackman R,Einarson T,Koren G.Pregnancy outcome after cyclosporine therapy during pregnancy:A meta-analysis.Transplantation 2001;71:1051-1055

15）Dauden E,Santiago-Sancez-Mateos D,Sotomayor-Lopez E,Garcia-Diez A.Ustekinumab:effective in a patient with severe recalcitrant generalized pustular psoriasis.Br J Dermatol 2010;163:1346-1347

16）Cather JC,Menter A.Combining traditional agents and biologics for the treatment of psoriasis.Semin Cutan Med Surg 2005;24:37-45.

17）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.

18）Berthelot JM, De Bandt M, Goupille P, Solau-Gervais E, Lioté F, Goeb V, Azaïs I, Martin A, Pallot-Prades B, Maugars Y, Mariette X; CRI（Club Rhumatismes et Inflammation). Exposition to anti-TNF drugs during pregnancy: outcome of 15 cases and review of the literature. Joint Bone Spine. 2009; 76（1): 28-34.

19）Smith CH, Anstey AV, Barker JN, Burden AD, Chalmers RJ, Chandler DA, Finlay AY, 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（5）: 987–1019.

20）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 Supp2: S1-S95.

21）Marchioni RM, Lichtenstein GR. Tumor necrosis factor- α inhibitor therapy and fetal risk: a systematic literature review. World J Gastroenterol. 2013; 19（17）: 2591–2602.

22）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．

23）Ostensen M．Are TNF inhibitors safe in pregnancy? Nature Rheumatology 2009；5：184–185．

24）Roux CH, Brocq O, Breuil V, Albert C, Euller-Ziegler L. Pregnancy in rheumatology patients exposed to anti-tumour necrosis factor（TNF）-alpha therapy. Rheumatology（Oxford）. 2007; 46（4）: 695–698.

25）Alvarez AC, Rodriguez-Nevado I, Argila D, Rubio FP, Rovira I, Torrelo A, Zambrano A. Recalcitrant pustular psoriasis successfully treated with adalimumab. Pediatr Dermatol 2011; 28: 195–197.

26）Pereira TM, Vieira AP, Fernandes JC, Antunes H, Basto AS. Anti-TNF-a therapy in childhood pustular psoriasis. Dermatol 2006 ; 213: 350-352.

27）FDA: Follow-up to the June 4, 2008 Early Communication about the ongoing safety review of tumor necrosis factor（TNF）blockers（marketed as Remicade, Enbrel, Humira, Cimzia, and Simponi）, August 4, 2009 http://www.FDA.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatient sandProviders/DrugSafetyInformationforHeathcareProfessionals/ucm174474.htm

28）Robinson A, Voorhees AS, Hsu S, Korman NJ, Lebwohl MG, Bebo BE, Kalb RE. Treatment of pustular psoriasis: from the Medical Board of National Psoriasis Foundation. J Am Acad Dermatol 2012; 67: 279–288.

29）Pereira TM，Vieira AP，Fernandes JC，Antunes H，Basto AS．Anti–TNF–a therapy in childhood pustular psoriasis．Dermatol 213；350–352，2006．

30）Kanekura T, Yoshii N, Yonezawa T, Kawabata H, Saruwatari H, Kanzaki T. Treatment of pustular psoriasis with granulocyte and monocyte adsorption apheresis. J Am Acad Dermatol. 2003; 49（2）: 329–332.

31）Ikeda S, Takahashi H, Suga Y, Eto H, Etoh T, Okuma K, Takahashi K, Kanbara T, Seishima M, Morita A, Imai Y, Kanekura T. Therapeutic depletion of myeloid lineage leukocytes in patients with generalized pustular psoriasis indicates a major role for neutrophils in the immunopathogenesis of psoriasis. J Am Acad Dermatol. 2013; 68（4）:

609-617.

稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班による2014年最新版

汎発性膿疱性乾癬 Q&A

目 次

Q1 膿疱性乾癬（汎発型）というのはどんな病気ですか？
Q2 どのような症状がありますか？
Q3 原因はなんですか？
Q4 うつりますか？
Q5 治りますか？
Q6 治療はどうしますか？
Q7 尋常性乾癬とはどこがちがうのですか？
Q8 皮膚以外にも症状が出ることがありますか？
Q9 日常生活上の注意はありますか？
Q10 生物学的製剤とはなんですか？
Q11 顆粒球単球吸着除去療法（GMA）とはなんですか？

Q1 膿疱性乾癬（汎発型）というのはどんな病気ですか？

A1 悪寒・発熱、全身倦怠感、食欲不振などの全身症状をともなって、急激に発症し、全身に赤くみずみずしい皮疹の上に小さな膿をもったブツブツがたくさんできてきます。全身のむくみを伴ったり、ぐったりして起き上がれなくなったり、心臓などのはたらきが悪くなって命にかかわることもあります。このように急に悪くなることを何度も繰り返すことがこの病気の特徴です。

Q2 どのような症状がありますか？

A2 悪寒・発熱、全身倦怠感、食欲不振、関節痛、目のかすみ、赤くはれたような皮膚の上に、小さな膿をもった黄色いブツブツがたくさんできます。全身がむくんだり、おしっこが出にくくなったり、つらくて起き上がれなくなったりすることもあります。

Q3 原因はなんですか？

A3 原因は分かっていません。このような病気になりやすい生まれつきの傾向があり、そこに食物や喫煙、ストレスなどの外的要因が加わって発症するのではないかと推測されていますが、はっきりしたことは分かっていません。最近、一部の患者さんでは、インターロイキン36（IL-36）という炎症性物質の受容体の働きを抑制する分子（*IL-36RN*）の遺伝子に異常があることがわかってきました。今後さらに多くの患者さんで遺伝子の異常が見つかる可能性があります。

Q4 うつりますか？

A4 うつりません。膿疱性乾癬の患者さんの膿を取って調べても、そこには細菌やウイルスなどの病原体はいません。うつる病気ではありません。

Q5　治りますか？

A5　現在の医学のレベルではこの病気を根本的に直すことはできません。でも､治療することによって悪くなる回数を減らしたり、悪くなる時の程度を少なくしたりすることができます。また、そのうちに自然によくなって治療をやめても悪くならないようになることもあります。

Q6　治療はどうしますか？

A6　とても悪くなって食欲もなくぐったりしてしまった場合には、入院して点滴が必要になります。点滴には通常は体の液体成分を補うために生理的食塩水などを用います。皮膚の炎症を抑えて膿をもったブツブツを減らすのに、ビタミンA の誘導体（一般名エトレチナート：商品名チガソン）や、免疫抑制剤（一般名シクロスポリン：商品名ネオーラル）といった薬が用いられます。関節の炎症が強い場合には抗がん剤の一種でメトトレキサート：商品名リウマトレックスという薬が使われることもあります。全身の炎症がとても強い場合には、ステロイドの点滴あるいは内服をすることがあります。生物学的製剤の国内使用が可能になったことで、もっと重症の場合には、腫瘍壊死因子（Tumor necrosis factor：TNF）の抗体製剤が使われることがあります（A10参照）。最近では、顆粒球単球吸着除去療法（GMA）も膿疱性乾癬の治療として厚生労働省に認可されました。

Q7　尋常性乾癬とはどこがちがうのですか？

A7　尋常性乾癬とは、皮膚の症状が異なります。また尋常性乾癬では一般に発熱などの全身症状を伴いません。尋常性乾癬の皮疹は乾いた皮膚の変化が主体で、銀白色のフケのようなカサカサが目立ちます。尋常性乾癬では発熱することは稀で、食欲がなくなったりぐったりすることもあまりありません。

Q8　皮膚以外にも症状が出ることがありますか？

A8　皮膚以外にも、関節の炎症や目の炎症を伴うことがあります。関節の炎症では関節がはれたり、痛くなったり、動きが悪くなったりします。関節の炎症が進むと関節が変形して普通の日常生活に支障がでることがあります。目の炎症では、目がかすんで見えにくくなったりします。放っておくと、目が見えなくなることもあるので注意が必要です。

発熱、食欲低下、全身倦怠感、むくみなどの症状も伴います。

Q9　日常生活上の注意はありますか？

A9　風邪をひいたり、虫歯が悪くなったりすると悪化することがあるので、風邪や虫歯には日ごろから注意します。皮膚を強くこすったり、日焼けしすぎたりすると、悪化することがあるので、皮膚を過度に刺激しないようにすることも必要です。

Q10　生物学的製剤とはなんですか？

A10　生物学的製剤は、2010年の１月に初めて乾癬（膿疱性乾癬を含む）に治療薬として用いることが厚生労働省から認められました。現在乾癬の治療薬として認められているものには、腫瘍壊死因子（Tumor necrosis factor:TNF）を抑える働きのある抗TNF抗体製剤に分類される薬剤で、一般名インフリキシマブ（商品名レミケード）と一般名アダリムマブ（商品名ヒュミラ）という薬と、インターロイキン（Interleukin: IL-）12とIL-23に共通するp40というタンパクを抑制する働きのある薬剤で、一般名ウステキヌマブ（商品名ステラーラ）という薬があります。このうち、膿疱性乾癬の治療薬として日本で正式に認められているのはインフリキシマブ（レミケード®）です。特に重症な症例に対して効果発現が速やかである点が注目されています。

Q11　顆粒球単球吸着除去療法（GMA）とはなんですか？

A11　顆粒球単球吸着除去療法（Granulocyte monocyte apheresis: GMA）は、2012年に膿疱性乾癬の治療として厚生労働省から認められました。血液を体外に循環させてカラム（商品名アダカラム）を通してまた体内に戻すことで、血液中の活性化した白血球がカラムに吸着して取り除かれ、膿疱性乾癬に有効性を示します。一回の治療で、全身に循環する血液の約３分の１の血液を体外に循環させます。比較的副作用が少ない治療法として注目されています。