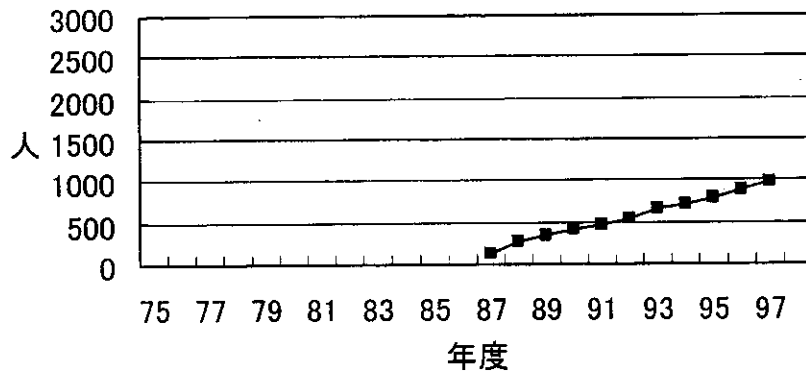


特定疾患医療需給者交付件数
膿疱性乾癬

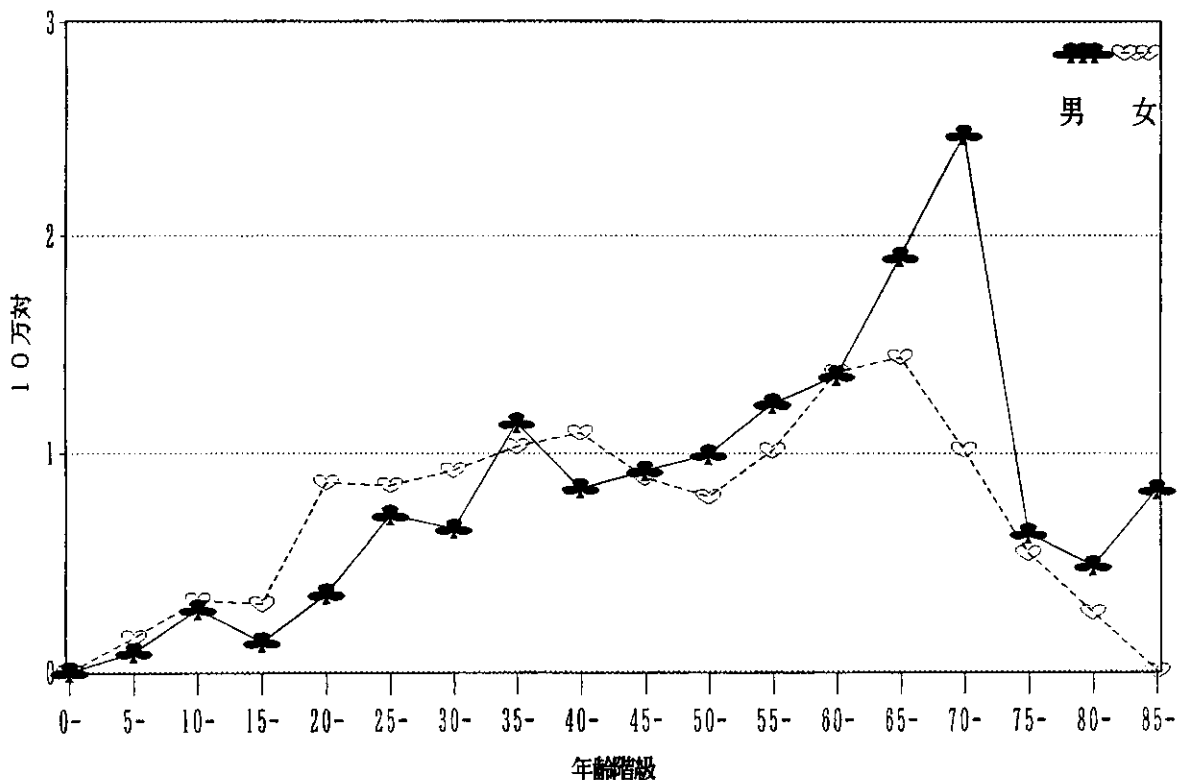


られず、年齢分布にも特徴はなかった。

発病年齢は94年度の全国調査に特徴は見られず、92年、97年度の受給者調査結果でも新規受給者は男女とも特徴はなかった。受給者全体の年齢分布は人口10万対で92年度は男の65-69歳に、97年には下記の図に示すように男の70-74歳にピークが見られた。

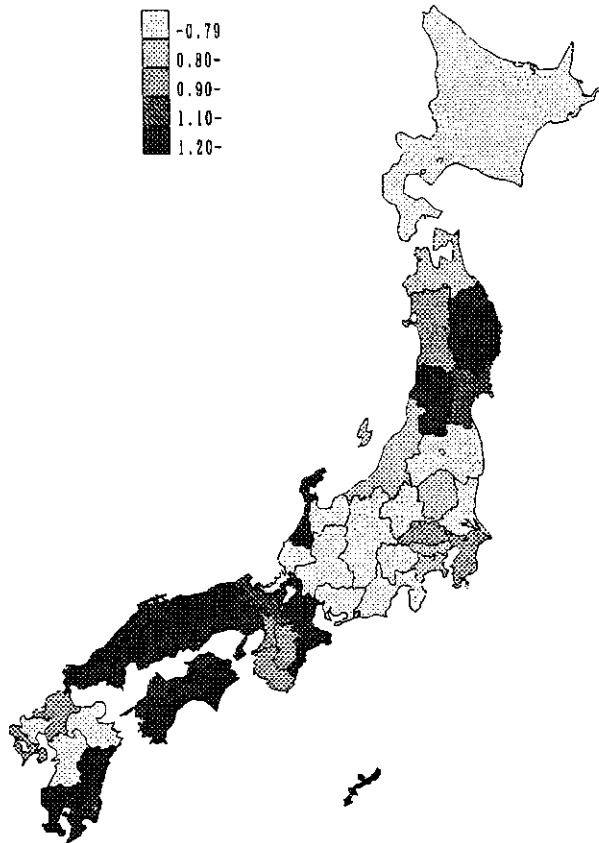
地域差については92年度の受給者調査による標準化受給者数比によると男は宮城県、岡山県、広島県が高く、女で兵庫県、高知県が高かった。97年は次頁に示すように男では愛媛県、高知県等の受給者が多く、女では三重県等の受給者が多かった。しかし受給者調査結果については人為的なものも考慮する必要があり一概に地域差とは言えない。

1997年度 性・年齢別人口10万対受給者数 膿疱性乾癬



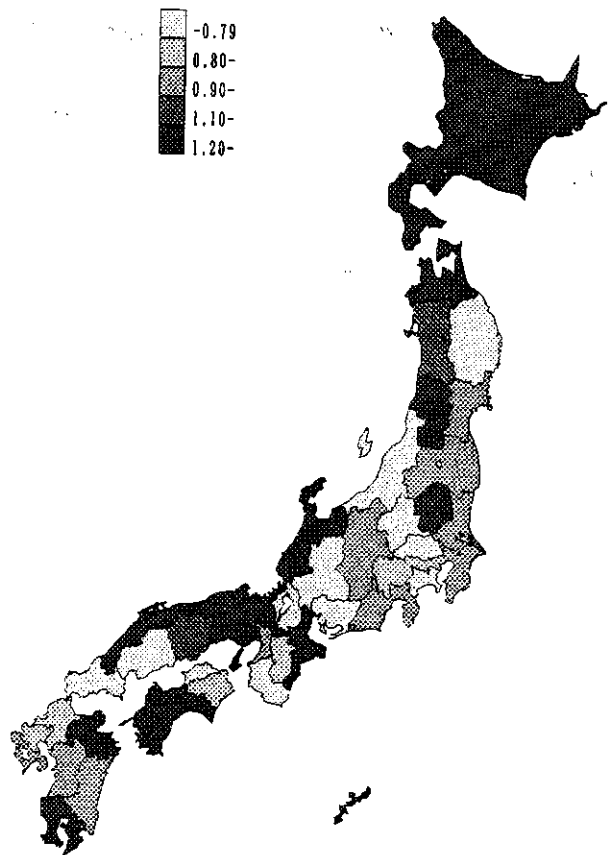
1997年度都道府県別標準化受給者数比

膿疱性乾癬 男



1997年度都道府県別標準化受給者数比

膿疱性乾癬 女



3. 医療の状況

94年の全国調査では主に入院が3.3%、入院と通院が13.5%、主に通院が58.4%であった。92年の受給者調査では男の約1割が入院、女の約1割強が入院で、全体では約4割が大学病院で治療しており、約8割が300床以上の病院で治療していた。97年の受給者調査では入院は男女合わせて約1割強、全体の36%が大学病院で治療しており、約8割が200床以上の病院で治療していた。

4. 発生要因

膿疱性乾癬の発症は先天素因の他、誘発因子として感染症や紫外線曝露、薬剤、妊娠・月経、ストレスなどが疑われている。94年の全国調査では家族歴を有する例は少なく、増悪因子は男では感染が13.3%、薬剤が8%、女では感染が12.5%、妊娠・月経が11.9%であった。また約半数以上が先行病変として尋常性乾癬を有していた。探索的な研究ではあるが96～97年にかけて実施した Pooled Control を用いた症例対照研究によると睡眠時間（短）、朝食欠、喫煙、喫煙本数多、脂肪摂取頻度多でリスクが高く、ビタミン、干魚摂取頻度多でリスクは低いという結果がある。

5. 予 後

94年の全国調査によると汎発性膿疱性乾癬の6年間の死亡は358例中8例、病型はZb4例、AC1例、不明2例、Pso1、死因は心不全4例、敗血症1例で、治癒例は12%であった。

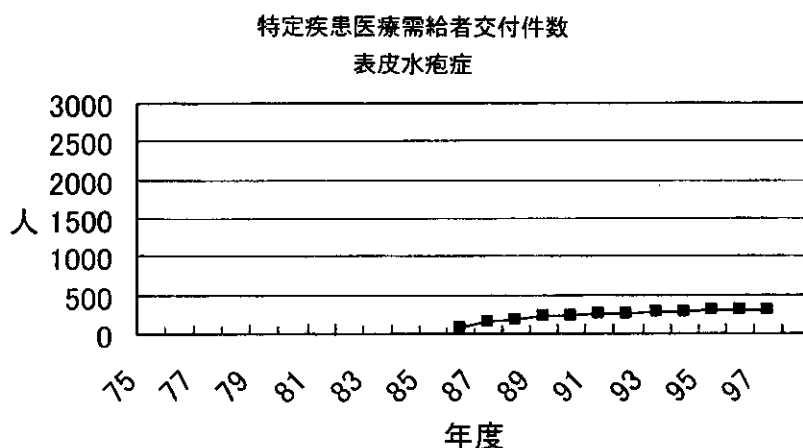
表皮水疱症

1. 患者数

1983年の全国調査は大学病院、及び公的病院皮膚科644施設を対象に実施され、表皮水疱症の患者推定数は700-800人で、病型別の患者推定数は単純型(360-450人)、接合部型(19-23人)、優性栄養障害型(140-170人)、劣性栄養障害型(190-230人)であった。

94年の全国調査では3,371の医療施設を対象に行い、先天性表皮水疱症推計患者数は4年間で570(500-640)人、新規発生数は330(280-390)人と推計された。1983年と1994年の比較によると患者数に変化はないと考えられる。

1986年に厚生省特定疾患治療対象疾患となり、1997年の受給者は313人であった。



2. 患者の性・年齢・地域分布

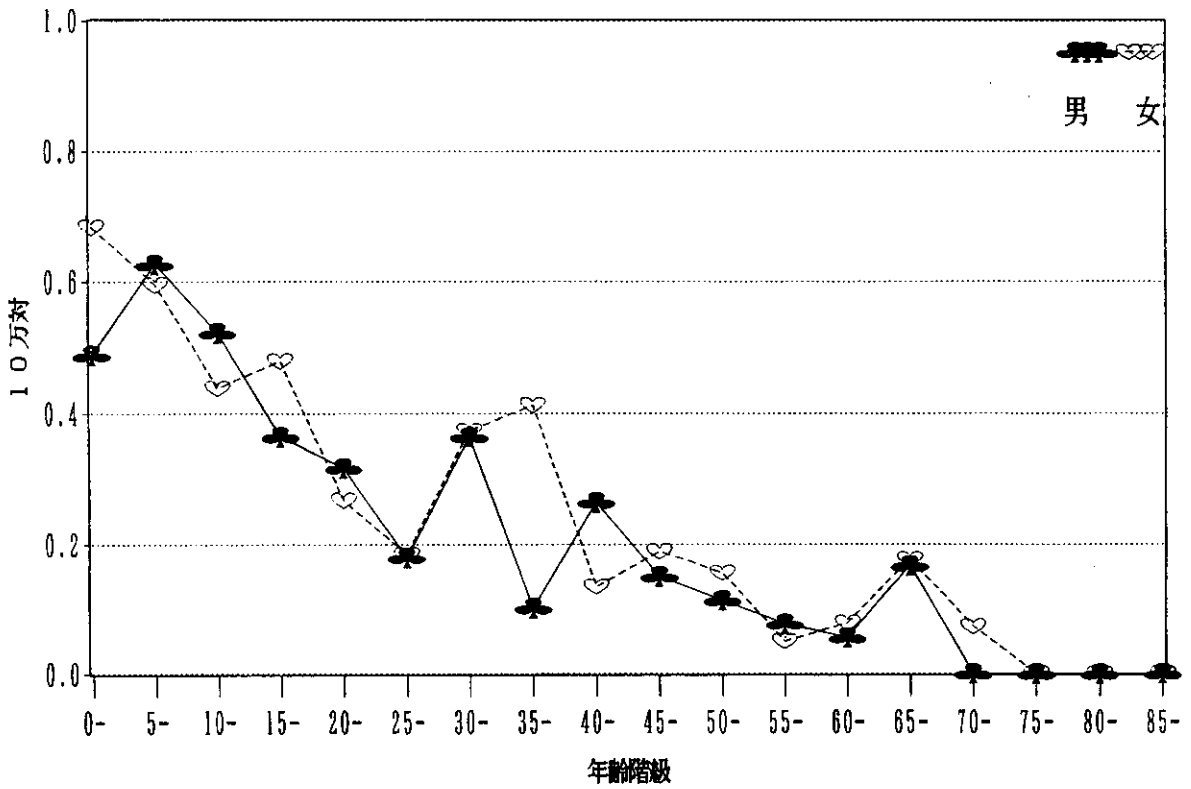
1983年の全国調査結果によると発病は1歳未満が80%以上で性差はなく、94年の全国調査も発症年齢は1歳未満が88%であった。患者の年齢分布も5歳未満が最も多く、15歳未満が約50%を占めている。性比は男女1:1であるが、単純型・優性栄養障害型では女が多く、接合部型・劣性栄養障害型では男が多い。医療費の公費負担は単純型を除いており、92年度の受給者調査では性比(男/女)は1.0、同じく97年度は性比(男/女)0.92であった。次頁に97年度の人口10万対受給者数を示す。年齢が高くなるに従って、受給者数は減少している。

地域差については92年度の受給者調査による標準化受給者数比によると男で青森県、富山県、大阪府が高く、女では福島県、富山県、大分県が高かった。97年度は次頁に示すように男では青森、大阪府等の受給者が多く、女では愛媛県、福島県等の受給者が多かったが一概に地域差があるとは言えない。

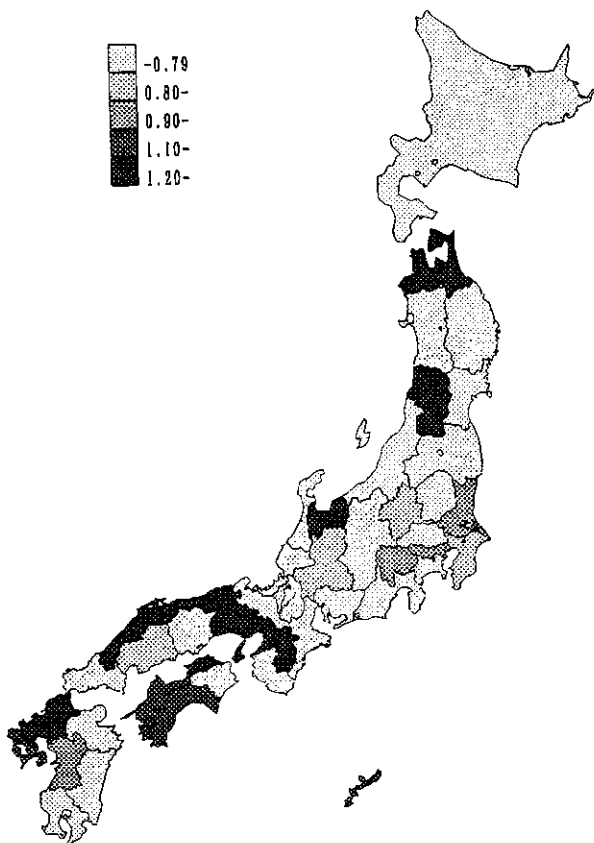
3. 医療の状況

1983年の全国調査では軽快・在宅・通院が285(91.6%)、入院・死亡が26(8.4%) (入院・死亡は接合部型及び劣性栄養障害が90%であった。94年の全国調査結果では主に通院が約半数、

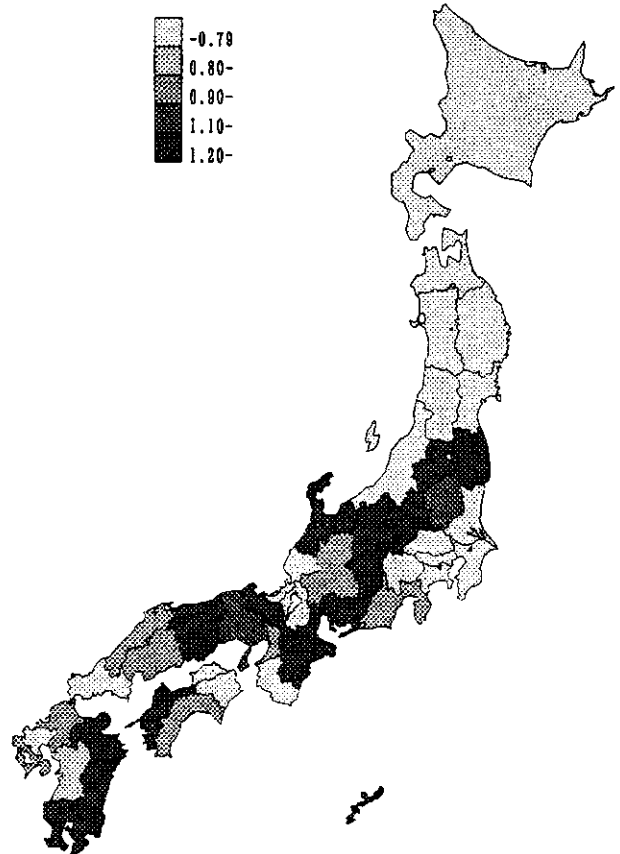
1997年度 性・年齢別人口10万対受給者表 表皮水疱症



1997年度都道府県別標準化受給者数比 表皮水疱症 男



1997年度都道府県別標準化受給者数比 表皮水疱症 女



主に入院は6割(4%)で入院は全て劣性型であった。

1992年の受給者調査では男女共約9割が通院、入院が約1割であった。約半数以上が大学病院で治療しており、8割強が300床以上の病院で治療していた。97年の受給者調査では約1割強が入院、約半数が大学病院で治療し、約8割強が200床以上の病院で治療していた。

1994年の全国調査では医療費公費負担受給者割合は58%、そのうち85.5%が特定疾患治療研究費の受給を受けており、接合部型・劣性栄養障害型の受給率は90%前後と高く、優性栄養障害型では54.8%、単純型では27.4%と低かった。

4. 発生要因

1994年の全国調査結果から家族歴を有するのは優性栄養障害型の男で90.5%、女で62.5%。劣性栄養障害型では男17.9%、女29.6%、単純型では男女とも40%、全体では男44%、女50%であった。

5. 予後

1983年の全国調査結果によると死亡数は8年間で20人(推定はしていない)。94年の全国調査では死亡は4年間で8例で、70歳の男(単純型)を除き、劣性型であった。死因は5歳男(けいれん)、17歳男、21歳女(有棘細胞癌)、20歳男(栄養不良)、25歳男(敗血症)、その他不明であった。病型別にみて接合部型が最も多く、加齢と共に軽快する例が男で33.0%、女で39.6%。加齢と共に増悪する例が男で12.3%、女で9.4%、病型別では軽快例は優性型(特に女)に多くみられ、増悪例は男女ともに劣性型に最も多かった。

参考文献

- 厚生省特定疾患稀少難治性疾患調査研究班 S61、62、63、H6年度報告書
皮膚・結合組織疾患調査研究班稀少難治性皮膚疾患分科会 H8、H9年度報告書
厚生省特定疾患難病の疫学調査研究班 H7年度報告書
特定疾患の疫学に関する調査研究班 H12年度報告書
特定疾患治療研究医療受給調査報告書 1992年分その1、その2
特定疾患治療研究医療受給調査報告書 1997年分その1、その2
POOLED CONTROLを用いた膿疱性乾癬の症例対照研究. 黒沢美智子、稲葉 裕、大河原章、小川秀興、他、
日皮会誌、109. 10. 1999.
難病の記述疫学-既存資料による比較を中心に- 編稲葉 裕、大野良之、1997.
難病の最新情報. 編大野良之、他. 南山堂、2000

2) 天疱瘡の診断基準、重症度判定基準、治療指針について

研究協力者：池田志孝（順天堂大学医学部皮膚科）

旧班長：今村貞夫（松江市民病院）、橋本功（青森労災病院）

旧研究協力者：森岡眞治（高松市）

佐久間正寛（国立精神・神経センター国府台病院皮膚科）

班長：小川秀興（順天堂大学医学部皮膚科）

要 約

①天疱瘡の診断基準、②重症度判定基準および③治療指針について、試案作成の過程と改訂のための全国調査などの作業経緯について述べ、各々の内容および有用性などについて概説した。これら①②③の作成により、患者の診断、重症度に応じた治療法が比較検討されるようになり、本症の予後は劇的に改善されてきたと考えられる。今後はこれらの①②③の存在にもかかわらず、それに準じない治療や報告が行なわれないよう指導すると共に、重症度や治療法別の予後調査を更に詳細に行い、重症度判定基準と治療指針について継続した検討を行う必要があると考えられる。

1) 天疱瘡の診断基準の作成と広報・普及化と診断書（厚生省難病認定基準）の全国的統一

昭和49年度から昭和52年度まで、厚生省・天疱瘡研究班（班長：坂本邦樹教授）が運営され、昭和52年3月に天疱瘡診断の手引きがまず作成された¹⁾。内容としては、疾患概念、症状、病型分類、診断上の参考事項、鑑別診断を列挙したもので、診断の基準としては、a) 水疱の多発と難治性のびらん、痂皮、よりなる臨床像、b) Nikolsky 現象陽性、c) 病理組織像で棘融解による表皮内水疱の証明、d) 水疱底部からの塗沫標本で棘融解細胞（Tzanck 細胞）の検出、e) 天疱瘡抗体の検出、以上5項目の重要性が挙げられていた。平成元年と2年に全国調査が行われ、診断基準の見直しと治療指針を目的とした全国調査のデータを詳細に解析し^{2, 3)}、平成元年度に天疱瘡診断の手引きが改訂され、次いで平成3年度に「天疱瘡診断書」が完成された（表1）⁴⁾。この診断書をもとに「特定疾患調査個人票」が作成され、特定疾患の診断と特定疾患医療費給付が行われている。さらに平成4年度には、240症例を用いて診断の手引きの「感度」と「特異性」について検討が行われ、a) 感度は91.4%、b) 特異性は（特に水疱性類天疱瘡に関して）100%であり、本診断基準の各項目は極めて妥当な診断項目であること、SLEの診断基準の感度（0%）と特異性（0%）と比較しても極めて満足すべき診断基準であることが明らかとなった。今後の課題としては、後述の重症度判定基準に関する項目も含めた特定疾患調査個人票の改訂が挙げられる。

2) 重症度判定基準

平成元年度の疫学調査²⁾、平成2年度の診断・治療に関するアンケート調査³⁾、平成3年度の血漿交換療法の実態調査⁵⁾などの全国調査の結果を基に、平成5年度に重症度判定基準原案が策定された。重症度判定項目は、1) 皮膚病変の面積、2) ニコルスキー現象の有無、3) 一日あた

りの水疱の新生数、4) 口腔病変の有無、5) 天疱瘡抗体価であり、それぞれの項目のスコアを算定すると、最高スコア14点、最低スコア5点となった。重症度は、軽症；6点以下、中等症；7～10点、重症；11点以上と設定された。その平成5年度版重症度判定基準案を用いて、天疱瘡の重症度と治療に関する全国アンケート調査が、平成6年度と7年度に行われ^{6), 7)}、1) 平成5年度版重症度判定基準案は患者の重症度をよく反映すること、2) 重症度別では、重症例は尋常性に多く、落葉状・紅斑性では中等症や軽症が多いことなどが明らかとなった。しかし、平成5年度版重症度判定基準案では全く症状のない例でもスコアは0にはならないこと、各項目の評価基準として「高度」・「軽度」など曖昧な表現があったことより、平成9年度に重症度診断基準改訂案に関する2度の全国調査を行い⁸⁾、平成9年度版重症度診断基準を作成した(表2)。さらに平成12年度では、天疱瘡抗体価を含まない重症度判定基準(表3)が試作され、現在その妥当性につき検討が行われている。

3) 治療指針

平成元年度の疫学調査²⁾、平成2年度の診断・治療に関するアンケート調査³⁾、平成3年度の血漿交換療法の実態調査⁵⁾などの全国調査の結果を基に、平成5年度に治療指針案が策定された(表4)。この治療指針の根幹は、重症度判定基準案によりまず重症度を判定し、その重症度に従って、治療法を選択し、むやみな大量のステロイド投与を慎むものである。初回ステロイド投与量としては、重症でプレドニン換算60mg/日以下、中等症で30mg/日以下、軽症で15mg/日以下とし、重症度の推移をもとに適宜増減する。このステロイド投与量が妥当であることは、平成6年度と7年度に行われた、天疱瘡の重症度と治療に関する全国アンケート調査により確認されている^{6), 7)}。また他の併用可能薬の投与量と副作用についても詳細に記載されている。更にその特徴として、血漿交換療法の積極的導入が推進されており、1) ステロイド剤、免疫抑制剤などの既存の治療が使用できない症例、2) 各種治療剤使用にも拘わらず臨床症状の改善が芳しくない症例、3) 大量の自己抗体が証明され、病変部が広範囲で水疱の新生が激しい症例などで適応を考える。今後は本治療指針を全国の施設に広報する必要がある。

参考文献

- 1) 厚生省天疱瘡研究班、昭和52年度報告書、p139, 1977.
- 2) 厚生省特定疾患、稀少難治性疾患調査研究班、平成元年度報告書、p143-146, 1989.
- 3) 厚生省特定疾患、稀少難治性疾患調査研究班、平成2年度報告書、p143-158, 1990.
- 4) 厚生省特定疾患、稀少難治性疾患調査研究班、平成3年度報告書、p12, 1991.
- 5) 厚生省特定疾患、稀少難治性疾患調査研究班、平成3年度報告書、p147-152, 1991.
- 6) 厚生省特定疾患、稀少難治性皮膚疾患調査研究班、平成6年度報告書、p191-203, 1994.
- 7) 厚生省特定疾患、稀少難治性皮膚疾患調査研究班、平成7年度報告書、p251-261, 1995.
- 8) 厚生省特定疾患、皮膚・結合組織疾患研究、稀少難治性皮膚疾患分科会、平成9年度報告書、p115-118, 1997.

表 1

(平成 3 年 3 月設定)

厚生省特定疾患天疱瘡診断書				
フリガナ			男・女	生年月日
患者氏名				年 月 日
住 所	都道府県	市 郡	区	町 村
発病年月	年	月	頃	初診年月日
				年 月 日
A. 臨床的診断項目				
1. 皮膚に多発する、破れ易い弛緩性水疱				有・無
2. 水疱に続発する進行性、難治性のピランないし鱗屑痂皮性局面				有・無
3. 口腔粘膜を含む可視粘膜の非感染性水疱・糜爛ないしアフタ性病変				有・無
4. ニコルスキー現象（外見上正常な部位の皮膚を圧迫しながら強く摩擦すると表皮剥離をおこす）				有・無
B. 病理組織学的診断項目				
1. 表皮細胞間の解離（棘融解 acantholysis）による表皮内水疱				有・無
C. 免疫組織学的診断項目				
1. 病変部ないし外見上正常な皮膚・粘膜の細胞膜（間）部の IgG（時に補体）の沈着				有・無
2. 流血中の抗表皮細胞膜（間）抗体（天疱瘡抗体）（IgG クラス）				有・無
判定および診断（該当項目に○を付ける）				
1. A項目のうち少なくとも1項目とB項目を満たし、かつC項目のうち少なくとも1項目を満たす症例を天疱瘡とする。				
2. A項目のうち2項目以上を満たし、C項目の1、2を満たす症例を天疱瘡と診断する。				
病型分類（該当項目に○を付ける）				
1. 尋常性天疱瘡（表皮基底層直上の棘融解性水疱。経過中に口腔粘膜病変が存在）				
2. 増殖性天疱瘡（表皮基底層直上の棘融解性水疱。間擦部位に乳頭状増殖や膿疱を伴う）				
3. 落葉状天疱瘡（角層下～顆粒層の棘融解性水疱。水疱よりむしろ鱗屑・痂皮・糜爛を主体とする）				
4. 紅斑性天疱瘡（角層下～顆粒層の棘融解性水疱。顔面の蝶型紅斑を特徴とする）				
5. その他の特殊型：天疱瘡様水疱症（天疱瘡（様）抗体が検出できるが、臨床的、病理学的所見が非定型的。薬剤の投与に関連して発症し、投薬中止により比較的速やかに軽快することが多い）				
その他特記事項				
以上のとおり診断する。		医療機関所在地		
	年 月 日			
		医療機関名		
		電話	FAX	
		主治医氏名		㊞

表 2

〔I〕天疱瘡の重症度判定基準* (平成9年7月設定)

項目 スコア	皮膚病変の 面積 b	Nikolsky 現象	水疱の 新生数/日	天疱瘡 抗体価	口腔粘膜 病 変
3	15%以上	顕著	5個以上	640倍以上	30%以上
2	5-15%程度	陽性	1-5個	40-320倍	5-30%
1	5%まで	一部に僅か	時々 c	40倍未満	5%以下
0	なし	なし	なし	検出されない	なし

a : 天疱瘡診断基準を満たす症例について、各項目に該当する所見のスコアを合計し、別表に従い重症度を判定する。

b : 全体表面積に対する比率 (%)。

c : 毎日ではないが、一週間のうち時折新生水疱の見られるもの。

〔II〕天疱瘡の重症度判定表

重症度	合計スコア
軽 症	5点以下
中等症	6-9点
重 症	10点以上

表 3

〔I〕天疱瘡抗体価を含まない天疱瘡の重症度判定基準 (平成12年度) a

項目 スコア	皮膚病変の 面積 b	Nikolsky 現象	水疱の 新生数/日	口腔粘膜 病 変
3	15%以上	顕著	5個以上	30%以上
2	5-15%程度	陽性	1-5個	5-30%
1	5%まで	一部に僅か	時々 c	5%以下
0	なし	なし	なし	なし

a : 天疱瘡診断基準を満たす症例について、各項目に該当する所見のスコアを合計し、別表に従い重症度を判定する。

b : 全体表面積に対する比率 (%)。

c : 毎日ではないが、一週間のうち時折新生水疱の見られるもの。

〔II〕天疱瘡の重症度判定表

重症度	合計スコア
軽 症	4点以下
中等症	5-7点
重 症	8点以上

表 4

天疱瘡の治療指針（平成 5 年度）

I. 治療方針

- (1) 治療方法の選択
- (2) 治療上の指標・注意事項

II. 治療の実際

A. 全身療法

- (1) ステロイド
- (2) 免疫抑制剤
- (3) DDS
- (4) 金療法
- (5) 血漿交換法
- (6) その他

B. 局所療法

- (1) 皮疹に対する治療
- (2) 粘膜疹に対する治療

I. 治療方針

(1) 治療方法の選択

①診断および患者の重症度を把握する。

- a. 診断：治療対象となる患者について、天疱瘡の診断の手引（診断基準）に従って、確定診断および病型診断を行なう。
- b. 重症度判定：天疱瘡の重症度判定基準に従い重症度を判定する。
 - 1) 検定にて流血中の天疱瘡抗体価を確認する。
 - 2) 皮膚・粘膜病変部の範囲および状態、ニコルスキー現象の有無、水疱の新生数などの臨床的な病勢を把握する。

②治療の実際

- a. 重症例については、ステロイド全身療法（最大量プレドニン換算にて 60mg/day 程度よりの漸減法）を基礎として初期に血漿交換療法を併用し寛解導入を図る。
 - 1) 血漿交換療法が実施不可能な場合、あるいは
 - 2) ステロイド大量（プレドニン換算にて 60mg/day 程度）にて病勢が治まらぬ際は、ステロイド・パルス療法も考慮する。但し、開始前には必要不可欠な検査を行ない、十分に安全性を考慮した上でパルス療法を施行する。
- b. 中等症例については、ステロイド全身療法（最大量プレドニン換算にて 30mg/day 程度よりの漸減法）を基礎として寛解導入を図る。効果発現に時間を要する免疫抑制剤や金製剤などの併用を行なう。

但し、ステロイドおよび免疫抑制剤などが、合併症の存在およびそれら薬剤の過敏症の存在の為に投与できない症例に対しては、血漿交換療法の実施を考える。
- c. 軽症例については、ステロイド（プレドニン換算 15mg/day 以下の、通常の維持量

に相当する) 微量投与 (通常の維持量に相当) を行なう。また、免疫抑制剤、金製剤などを適宜単独あるいはステロイドなどと組合せて治療を行なう。

但し、ステロイドおよび免疫抑制剤などが、合併症の存在およびそれら薬剤の過敏症の存在の為に投与できない症例に対しては、血漿交換療法の実施を考える。

d. その他

- 1) ステロイドによる副作用著しい症例に対しては血漿交換療法を適用する。
- 2) 将来の、更なる課題として、シクロスポリンなどの新薬の適用を検討する必要がある。

(2) 治療上の指標および注意事項

- ① 天疱瘡治療の指標としては、水疱新生数を始めとする臨床的な病勢、流血中の天疱瘡抗体価の推移などを充てる。
- ② 治療に際しての注意事項としては、それぞれ副作用が存在することを勘案し、治療前に十分な検索を行い、それぞれの治療に対する適応の有無を慎重に検討する。

II. 治療の実際

A. 全身療法

(1) ステロイド

- ① 天疱瘡の確定診断を行なうと共に病型診断を行う。
- ② 病勢を勘案すると共に、病型に応じた初回投与量^aを設定する。
- ③ 臨床症状 (水疱の新生消失または著明減少、ニコルスキー現象消失など)、天疱瘡抗体価を指標として、それらの改善を確認しつつ、初回投与量から維持量^bへと (5~10 mg ずつ) 漸減していく。
- ④ 漸減により、臨床症状の再燃が認められた場合には、漸減以前の投与量に 5~10mg 加算した量に戻して、症状の改善を計る。

【考：天疱瘡に対するステロイド初回投与量^aおよび維持量^b】

尋常性天疱瘡または増殖性天疱瘡の患者に対する ステロイドの投与量 初回量 27~53mg (40mg) 維持量 3~19mg (11mg)
落葉状天疱瘡または紅斑性天疱瘡の患者に対する ステロイドの投与量 初回量 20~41mg (31mg) 維持量 4~14mg (9 mg)

- 1) 上記の投与量は厚生省特定疾患稀少難治性疾患調査研究班班員および研究協力者所属の 22 施設における経験症例総数 202 例についての解析数値
- 2) 投与量はいずれもプレドニン換算の一日量
- 3) 括弧内数値は平均値

【注意事項】

- ① ステロイド治療（漸減法）により良好な治療効果が得られることが予想されるが、長期投与による副作用（胃潰瘍、骨粗鬆症、糖尿病、口腔内カンジタ症など）の発現には十分な注意が必要である。
- ② 胃潰瘍、糖尿病、感染症の有無などについての事前の検査も充分に行なう必要がある。
- ③ ステロイド投与が長期にわたる場合にはステロイドの副作用発現を避けるためにも、他の治療法を併用しステロイドの減量・離脱を図る。
- ④ 血漿交換療法を行なうことにより、初回投与量および維持量を軽減することが可能となる。

(2) 免疫抑制剤

頻用される薬剤（商品名、剤型・容量）およびその一日投与量

アザチオプリン（イムラン、錠：50mg）：50～100mg/day

サイクロフォスファミド（エンドキサン、錠：50mg、注：100mg）：50～100mg/day

シクロスポリン*（サンデュミン、カプセル：25mg、50mg）：3～5 mg/kg/day

*：シクロスポリンの投与方法・効果についてはまだ確定されていないが、現在までの報告では、投与後3～10日後に効果発現し良好といわれている。

(3) DDS

疱疹状皮膚炎に対しては著効を示す。通常、天疱瘡には著効を示すことは少ないが、ステロイドの減量を目的に投与される。天疱瘡では特に疱疹状を呈する病型に有効との報告がある。

ジアミノジフェニールスルフォン（レクチゾール、錠：50mg）：25～95mg/day

【注意事項】

骨髄機能抑制、肝障害などの副作用に十分な注意が必要である。

(4) 金療法

- ① 慢性関節リウマチに投与する際より2～3分の1の投与量およびスケジュールにて投与する。
- ② 他の治療方法に比べ臨床効果の点で劣る。但し、明らかに有用であった症例も少数ながら報告されている。
- ③ 経口投与は筋注に比べ効果の点で、効果発現までの時間および効力の点で劣るとされている。維持療法には適している。

薬剤（商品、剤型・容量）およびその投与方法

① 金チオリンゴ酸ナトリウム（ジオゾール、注：10mg、25mg、50mg各1ml）：
10～25（50）mgを1～2週間に1回筋注/day

② オーラノフィン（リドーラ、錠：3mg）：6mg/day内服

【注意事項】

- ① 副作用として、腎障害（蛋白尿、血尿など）や皮膚掻痒を主とした湿疹・皮膚炎などの皮膚症状および口内炎などを生じやすい。その他、骨髄機能障害や肺線維症も報告されて

おり、検尿の他、定期的な血液検査・胸部X線検査も必要である。

② オーラノフィンは、経口投与ということで下痢などの胃腸障害の報告が多い。

(5) 血漿交換療法

方法：①Bag式遠心分離法、②二重ろ過膜血漿分離法、③前2法のCombination method
の3法がある。(②の方法が、汎用されている。)

実施上の問題点(保険適用の実際)：

【参考】保険診療報酬 保険点数の算定

処置料(一般的処置)

43. 血漿交換療法(1日につき)5,000点

血漿交換療法について

- (1) 血漿交換療法は多発性骨髄腫、マクログロブリン血症、激症肝炎、薬物中毒、重症筋無力症、悪性関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、血栓性血小板減少性紫斑病、重度血液型不適合妊娠、術後肝不全、ギラン・バレー症候群、天疱瘡、類天疱瘡又は巣状糸球体硬化症で入院加療中の患者及び家族性高コレステロール血症又は閉塞性動脈硬化症の患者に対して、遠心分離法等により血漿交換療法の行なった場合に算定できる。
 - (11) 当該療法の対象となる天疱瘡、類天疱瘡は、診察及び検査の結果診断の確定したもののうち他の治療法で難治性のあるいは合併症や副作用でステロイドの大量投与ができないものであり、週2回を限度として、3カ月に限って算定する(平成12年度に6ヶ月までに改訂された)。
 - (13) 血漿交換療法を行なう回数は、個々の症例に応じて随時症状の改善状況、諸検査の結果の評価等を勘案した妥当適切な範囲であること。
-

【血漿交換療法の適応(施行基準)*】

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none">(1) ステロイド剤、免疫抑制剤などの既存の治療が使用できない症例(2) 各種治療剤使用にも拘らず臨床症状の完全が芳しくない症例(3) 大量の自己抗体が証明され、病変部が広範囲で水疱の新生が激しい症例 |
|--|

*：小川、高森(1984)

【注意事項】

- ① 初期の実施方法であるバッグ式遠心分離法では患者血漿の除去に伴い置換液として他者からの新鮮凍結血漿を用いていたが、二重ろ過法ではこれらを必要とせず従来いわれているような種々の副作用(アレルギー反応・肝炎・低血圧・低蛋白血症など)の条現を殆ど認めていない。
 - ② 疾患の性質上、水疱・びらんなどが採血部に存在する可能性も高いことなどから、施行時の感染予防には充分注意することが必要である。
- (6) ステロイド・パルス療法
- ① ステロイドの超大量を短期間の内に投与する治療法。
 - ② 通常、メチルプレドニゾン(ソルメドロール)を用い、1日1グラムを1時間以上か

けてゆっくり点滴静注する。3日間の連続施行を1クールとする。効果が不十分であれば適宜パルスを追加する。

- ③ 通常のステロイド量の全身投与では病勢を抑制できないような症例、長期大量のステロイド投与が予想されるような症例に対して、早期寛解導入あるいはステロイドの減量を目的として施行する。
- ④ ステロイドの急性の副作用（アナフィラキシーショック・突然死・心不全・消化管穿孔など）の発生に対して、予め十分な検索を行なう。
- ⑤ 一般的なステロイドの副作用にも十分な注意が必要である。
- ⑥ 安易な実施は慎むべきであり、適応については十分な検討が必要である。

(7) その他

膝疾患やDICの治療に用いられる蛋白分解酵素阻害剤（メシル酸カモスタット、フォイバン；錠100mg1回200mg・1日3回）を内服する。ステロイド投与の減量や維持療法の併用剤として有用との報告がある。

B. 局所療法

(1) 皮疹に対する治療

- ① 水疱・びらんに対しては、2次感染予防と疼痛を緩和する目的で抗生剤や消炎剤を含む外用剤にて対症的に治療する。
- ② 絆創膏、粘着テープなどの皮膚への直接使用は禁忌とする。
- ③ 頻用される外用剤には、抗生物質含有副腎皮質ホルモン軟膏（リンデロンVG軟膏、ベトネベートN軟膏、クロマイP軟膏）や抗生物質含有軟膏（ゲンタシン軟膏、アイロタイン軟膏など）などがある。
- ④ 上記の軟膏に併用する形で、ワセリンガーゼやソルベース基剤の軟膏を貼付することもある。
- ⑤ 軽症の天疱瘡例では抗アレルギー剤内服に加えてステロイド外用療法だけで寛解状態に達したとの報告もあるが、基本的には全身療法が重要である。

(2) 粘膜疹（口腔内）に対する治療

- ① 皮疹と同様に2次感染の予防と疼痛の緩和が治療の主眼となる。
- ② 含嗽剤（イソジンガーグル、アズノールなど）の頻回使用にて口腔内を清潔に保つ。
- ③ ステロイド外用剤（ケナログ、デキササルチン軟膏、サルコートなど）塗布あるいは粉霧する。
- ④ 2次感染、特に、口腔粘膜カンジタ症が併発した場合にはアンホテリシンB（ファンギゾン・シロップ）の外用（含嗽）療法を行う。

3) 「天疱瘡の病態」

分担研究者：橋 本 隆 (久留米大学医学部皮膚科)

はじめに

自己免疫性水疱症は多彩な皮膚抗原に対する自己抗体によって皮膚が障害され水疱を形成する一連の皮膚疾患であり、現在異なった抗原に反応する多数の病型が知られている。自己免疫性水疱症は、抗表皮細胞間抗体 (anti-intercellular antibody: anti-IC antibody) を示す天疱瘡群と水疱性類天疱瘡 (bullous pemphigoid: BP) を代表とする抗表皮基底膜部抗体 (anti-epidermal basement membrane zone antibody: anti-BMZ antibody) を有する群に大別される¹⁻⁵⁾。自己免疫学的機序により、前者では表皮細胞間接着の障害を、後者では表皮真皮間接着の障害を生ずる。

皮膚の最外層に存在する表皮の強固な構築には、デスモソームとヘミデスモソームによる強固な接着が重要である⁶⁻⁹⁾。現在、表皮細胞間接着にはデスモソームが、表皮基底膜部接着にはヘミデスモソームが最も重要な役割を果たしていると考えられている。最近の生化学的・分子生物学的研究の進歩により、すべての自己免疫性水疱性の抗原物質はデスモソームとヘミデスモソームの構成蛋白であることが明らかとなった¹⁰⁻¹⁵⁾。

天疱瘡 (pemphigus) 群疾患では、通常、表皮細胞間接着を失い表皮内水疱を生じる (棘融解 acantholysis)。しかしながら、膿疱形成や表皮細胞壊死が著明な疾患もある。各種天疱瘡の研究に関しても、分子生物学的手法の急速な発展により、ここ数年で急速に変化してきており、多くの新しい天疱瘡の病型が知られるようになった。本論では、はじめにデスモソームの構造と構成蛋白を簡単に解説する。その後、各種の天疱瘡群疾患における最近の知見を、その病態や病変発症機序を中心に紹介したい。

* デスモソームの構造と構成蛋白 (図1)

表皮ケラチノサイトの細胞膜において、デスモソーム部は約 30nm の細胞間隙を有し、細胞内に電子密度の高い接着板が見られ、同部にケラチン中間径繊維が結合する。

デスモソームの細胞膜通過型糖蛋白としてはデスモグレイン (desmoglein: Dsg) とデスモコリン (desmosollin: Dsc) の 2 群があり、いずれの群も 3 種の isoform が存在し Dsg1-3 および Dsc1-3 と呼ばれる^{6,9)}。これらはカドヘリン型細胞接着分子でありデスモソームカドヘリンと呼ばれる。3 種のデスモグレインの内、Dsg1 と Dsg3 は表皮などの扁平重層状にのみ発現しており、Dsg1 は表皮上層に、Dsg3 は表皮下層により強く発現している。Dsg2 はすべての上皮細胞に発現する。デスモソームカドヘリンは、古典的カドヘリンと同じように、homophilic な結合をしている想定されているが、直接的な証明はなく、Dsg と Dsc の間の接着の可能性も指摘されている。これらの膜蛋白はひとつのデスモソームに共存しその割合が表皮の分化に伴って変化する。

デスモソーム接着板に存在する細胞質内蛋白としてはデスモプラキンが最もよく知られており、異なったスプライシングによりデスモプラキン I および II が形成され、C 端末部においてケラチ

ン中間径線維と結合している⁸⁾。最近エンボプラキシンとペリプラキシンの2種の接着板蛋白が同定され、いずれもデスモソームとコーニファイドエンベロープを結合する機能が想定されている¹⁶⁻¹⁹⁾。エンボプラキシンとペリプラキシンはデスモプラキシンと同様の構造を示し、230kD BP抗原(BP230)、プレクチンを加えてプラキシン遺伝子ファミリーと呼ばれる⁹⁾。

プラコグロビンとプラコフィリン1も接着板に存在し、 β -カテニンと同様アルマジロ(aramadillo)遺伝子ファミリーに属する蛋白である⁶⁻⁹⁾。プラコグロビンはデスモソームにおいてDsgならびにDscの細胞内部位に結合している。プラコフィリン1はケラチン中間径線維ならびにデスモプラキシンと結合している。これらの蛋白は接着板を形成するとともに、ケラチン中間径線維との結合やDsg、Dscの接着の調節に関与している。

* 天疱瘡群疾患の分類(表1)

IgG抗表皮細胞間抗体を有する代表疾患は、尋常性天疱瘡(pemphigus vulgaris: PV)および落葉状天疱瘡(pemphigus foliaceus: PF)である¹⁻⁵⁾。以前から、免疫沈降法および免疫ブロット法で、PV血清は130kDPV抗原(Dsg3)と、PF血清は160kDPF抗原(Dsg1)と反応することが知られていた¹⁰⁻¹⁶⁾。また、その自己抗原の類似性から、増殖性天疱瘡(pemphigus vegetans)はPVの亜型、こ紅斑性天疱瘡(pemphigus erythematosus)はPFの亜型と考えられている。ELISAを用いたIgG抗Dsg1/Dsg3自己抗体の検索により、PVは、Dsg3のみと反応する粘膜優位型(mucosal dominant type)とDsg3/Dsg1の両方に反応する粘膜皮膚型(muco-cutaneous type)に分けられることが明らかとなった^{20), 21)}。

臨床的にジューリング疱疹状皮膚炎様の環状紅斑を中心とする皮膚症状を呈し、免疫学的に抗表皮細胞間抗体を示す疾患として疱疹状天疱瘡(herpetiform pemphigus)がある^{22), 23)}。また、ある種の薬剤によって薬剤誘発性天疱瘡(drug-induced pemphigus)が生じることが知られており薬疹の一型を考えられる。また、以前より、PVとPFの間で移行する症例が報告されている。

腫瘍随伴性天疱瘡(paraneoplastic pemphigus: PNP)は、臨床的に重篤な口腔・眼粘膜病変を呈し、血液系の悪性腫瘍を伴い、一般に予後不良である。IgA抗表皮細胞間抗体を有するIgA天疱瘡症例には、intraepidermal neutrophilic IgA dermatosis(IEN)型とsubcorneal pustular dermatosis(SPD)型がある。また、少数例ではあるが、古典的天疱瘡抗原であるDsg1/Dsg3に反応するIgA抗体を示すIgA PFあるいはIgA PVというべき症例もある。加えて、現在まで、IgGとIgAの抗表皮細胞間抗体を示す症例(IgG/IgA天疱瘡)が数例報告されている^{24), 25)}。

また、最近、地域に風土病的にみられる天疱瘡(endemic pemphigus)も報告されている。ブラジル落葉状天疱瘡(fogo salvagemとも呼ばれる)が最もよく知られているが、コロンビア等の周辺の国にも同様の報告がある。また、チュニジアにも風土病的にみられる天疱瘡も報告されている。

* 天疱瘡の病態

(I) 古典的天疱瘡

1) 概念

IgG抗表皮細胞間抗体を有する代表疾患は古典的天疱瘡である。PVと増殖性天疱瘡の自己抗原はPV抗原(Dsg3)であり、PFと紅斑性天疱瘡の自己抗原はPF抗原(Dsg1)である。し

かしながら、以下に述べるように、古典的天疱瘡でも両方の抗原に反応するものもあり、他の天疱瘡群もこれらの抗原に反応する IgG/IgA 抗体を認めるため、Dsg をめぐる研究は複雑であり、非常に興味深い。

2) 新生マウス動物実験

天疱瘡抗体自体が病原性を有することが確実に became のは、Anhalt らにより、PV ないし PF の血清から精製した IgG を新生マウスに投与することにより、PV、PF に特徴的な病変が再現されることが示されてからである²⁶⁾。この動物実験系は病原性抗体の証明に非常に有用であり、後述するように種々の自己免疫性水疱症の研究に応用された (表 5)。さらに、Amagai らはバキュロウィルス発現系を用いて Dsg3 と Dsg1 のリコンビナント蛋白を作成した^{27), 28)}。この蛋白は患者血清中のすべての病原性 IgG を吸収したことより、患者血清中の抗 Dsg3・Dsg1 抗体が病変形成に直接関与していることが確実となった^{27), 28)}。さらにこの研究はこのリコンビナント蛋白を用いたカラムによる抗原特異的血漿交換療法という新しい治療法を可能にした。

3) バキュロウィルス発現 Dsg1/Dsg3 を用いた ELISA の確立

Amagai らの作製した Dsg1 と Dsg3 のバキュロウィルスリコンビナント蛋白を用いて、Ishii らは天疱瘡血中抗体を検出する ELISA を開発した^{29), 30)}。この ELISA は天疱瘡の診断、分類およびその病態の解析に大きな進歩をもたらした。

4) 天疱瘡病変形成における二つの仮説

PV と PF の皮膚病変の形成機序を考える上で、以下のような仮説をたてると考えやすい。ひとつは、自己抗体が結合によってその抗原である Dsg の接着を抑制できることである。もう一つは、表皮において、Dsg1 あるいは Dsg3 のいずれかが機能していれば細胞接着は維持されるということである。Stanley、Amagai らはこの仮説を Dsg 相補性仮説 (Dsg compensation theory) と名付けた。

5) Dsg 相補性仮説 (Dsg compensation theory) による天疱瘡病変形成機序の解明 (図 2)

PV が表皮下層にまた PF が表皮上層に病変を形成する機序は常に天疱瘡における最も興味深い疑問であったが、その理由は長い間不明であった。しかしながら、蛍光抗体で、一般に PF 血清は表皮上層に、また PV 血清は表皮下層により強く反応する傾向があることも知られており、この抗原の分布の違いが PV と PF の病変形成部位の違いに関与している可能性も考えられていた。また、PV では口腔内病変は必発であるのに対して、PF では全くみられないことも深い謎であった。加えて、以前より、免疫沈降法や免疫ブロット法で、多くの PV 血清は Dsg3 の他に PF 抗原である Dsg1 にも同時に反応することが知られていた^{12), 13), 31), 32)}。それにもかかわらず、PV は表皮下層にのみ病変を形成することも疑問であった。

最近になり、Dsg1 と Dsg3 のバキュロ蛋白を用いた吸収により PV 患者血清から Dsg1 と Dsg3 に特異的な抗体が得られ、Dsg1 と Dsg3 の表皮および口腔粘膜における分布が明らかになった^{20), 21)}。それによると、表皮では、Dsg1 は表皮全層に強く発現し、Dsg3 は表皮下層に限局して発現していた (図 2 の健常人: 左上)。これに対して、口腔粘膜では、Dsg1 の発現は非常にわずかであるのに対して、Dsg3 は粘膜全層に強く発現していた (図 2 の健常人: 左上)。

この分布の違いと Dsg compensation theory により上述のいろいろな疑問点が非常に明瞭に説明される。すなわち、抗 Dsg1 抗体のみを有する PF では、Dsg1 の接着機能が障害されており、表皮上層では compensate する Dsg3 の発現がないため、表皮上層の細胞接着障害 (acantholysis) が生じると考えられる。しかし、口腔内では、Dsg3 が全層に強く発現して Dsg1 の接着障害を compensate するために病変は生じない (図 2: 右上)。

これに対して、抗 Dsg3 抗体のみを有する PV では、Dsg3 の接着機能が障害されており、口腔粘膜では compensate する Dsg1 の発現が少ないため細胞接着障害が生じると考えられる。しかし、表皮では、Dsg1 が全層に強く発現して Dsg3 の接着障害を compensate するために病変は生じない。以上のことから粘膜優位型の PV の臨床像を示す (図 2: 左下)。

また、抗 Dsg3 抗体と抗 Dsg1 抗体の両方を有する PV では、Dsg3/Dsg1 両方の接着機能が障害されているため、口腔内病変と皮疹が出現し、粘膜皮膚型の PV の臨床像を示すと考えられる (図 2: 右下)。

6) 天疱瘡患者の病型の変化

同様に、Dsg compensation theory を用いると、各種天疱瘡の病態の経過も説明できると思われる (表 2)。すなわち、PF では常に抗 Dsg1 抗体のみを有するため臨床的にも PF のままで推移する (表 2: 1)。PV の多くは、はじめは抗 Dsg3 抗体のみを示す粘膜優位型として発症し、後に抗 Dsg3 抗体と抗 Dsg1 抗体の両方を有する様になると粘膜皮膚型に移行する。治療によって口腔内のみに病変が局限するようになると抗 Dsg1 抗体のみを示すようになると考えられる (表 2: 2 (PV: a))。また、一部の PV は、常に抗 Dsg3 抗体のみを有するため臨床的にも粘膜優位型のままで推移する (表 2: 3 (PV: b))

7) 水疱形成機序

従来、天疱瘡病変の発症機序としては 2 種の説が有力であった。ひとつは自己抗原そのものが細胞接着分子であることが明らかとなったため、自己抗体の結合により抗原である細胞接着分子の細胞接着機能が直接障害されることが考えられる。最近になり、Dsg3 のノックアウトマウスが作成され、その口腔粘膜上皮に棘融解性水疱形成が見られたこともこの説を支持する³³⁾。しかし、多くの実験で天疱瘡抗体との結合に引き続いて、細胞内情報伝達系が活性化され、その結果プラズミノノーゲンアクチベーターが産生され、活性化されたプラスミンによる細胞接着障害が生じている可能性が示されていた^{34), 35)}。しかし、後者は最近の Dsg compensation theory による病変形成の解釈では説明が難しく、可能性が低くなっていると思われる。

最近、Aoyama、Kitajima らにより、自己抗体の結合による細胞接着分子および細胞内の関連蛋白の機能的な変化が表皮細胞間接着の低下を示すことが示されている^{36), 37)}。現在のところ、自己抗体の結合による細胞接着の直接障害と抗体結合に引き続く細胞接着分子の機能的な変化の両方が関連して、天疱瘡の病態を担っていると考えられる。

(II) 疱疹状天疱瘡

1) 概念

1975 年、ポーランドの Jablonska らによって提唱された病型で、臨床的にはジュリーング疱疹状皮膚炎に類似し、免疫学的には天疱瘡に合致する所見を示す^{22), 23)}。疱疹状天疱瘡の臨床症状

を繰返すこともあるが、経過とともに典型的な PV ないし PF に移行することがある。ジュリーング疱疹状皮膚炎と同様に DDS (ダブソン) が著動する。病理組織学的には好酸球性海綿状態 (eosinophilic spongiosis) が特徴的である³⁸⁾。しかし、この組織所見は一部の古典的天疱瘡や水疱性類天疱瘡でも見られることがあり疱疹状天疱瘡に特異的ではない。ときに好中球性海綿状態を示すこともある。

2) 抗原の解析

免疫ブロット法による抗原解析で、大多数の疱疹状天疱瘡血清は Dsg1 に反応し基本的に落葉状天疱瘡の亜型と考えられるが、Dsg3 に反応した報告もある³⁹⁾。最近、Ishii らは、新しい Dsg1/Dsg3 リコンビナント蛋白を用いた ELISA 法で 20 名の疱疹状天疱瘡患者血清を検索し、80% が Dsg1 に反応し、20% が Dsg3 に反応することを示した⁴⁰⁾。Dsg3 に反応する例が口腔粘膜病変を示す可能性がある。通常 PV では抗 Dsg3 抗体のみでは皮膚に水疱はみられないのに対して、疱疹状天疱瘡では抗 Dsg3 抗体のみで特徴的な環状紅斑を主体とする皮疹が出現することが興味深い。

3) 病因

しかしながら、通常天疱瘡が臨床的に水疱を形成し組織学的に棘融解を呈するのに対して、同じ抗原 (Dsg1 ないし Dsg3) に反応する疱疹状天疱瘡が疱疹状・環状紅斑を示し好酸球性海綿状態を示す原因ははっきりしていない。

ひとつの仮説は疱疹状天疱瘡では Dsg1、Dsg3 分子上の異なった抗原決定基 (エピトープ) に反応するという説である。この場合、通常天疱瘡では細胞接着に必須な部位に結合して棘融解をおこすのに対して、疱疹状天疱瘡のエピトープは細胞接着にあまり関与していない部位であると考えられる³⁹⁾。

最近、O4001e らは、好中球浸潤が強い疱疹状天疱瘡の皮膚で IL-8 の著明な沈着を証明し、この IL-8 が好中球の遊走をおこしている可能性を示した⁴¹⁾。さらに培養ケラチノサイトにこの患者の血中 IgG を添加すると IL-8 の産生がおこることも示唆された⁴¹⁾。この他、補体の関与も考えられているが、通常、疱疹状天疱瘡の自己抗体は補体活性化能のない IgG4 サブクラスが優位であることはこの説を示唆しない。

(Ⅲ) 薬剤誘発性天疱瘡

各種の薬剤で天疱瘡様の病態で誘発されることが知られている。血中に抗表皮細胞間抗体を示すが、皮疹は非典型的なことが多い。d-ペニシラミンによる症例が最も多いが、他にカプトプリル、フェナセチン、フロセミド、チオプロニン、ペニシリン、サルファ剤などの報告がある。おそらく確実な診断のついた症例が少ないためと思われるが、現在までその抗原物質について多数の症例で解析した研究はない。今までの研究では、古典的天疱瘡抗原に反応した症例の報告と、古典的天疱瘡抗原反応せず未知の抗原に反応している可能性のある症例の報告がある。私どもも d-ペニシラミンにて誘発され、薬剤中止後も PF 様の皮疹が続いている症例を経験したが、この症例は免疫ブロット法および ELISA で Dsg1 のみに反応した (論文準備中)。

(Ⅳ) PV/PF 間で移行する症例

以前から臨床的に PV から PF に変化したと考えられる症例の報告があり、一部の症例では免疫ブロット法でその抗原が Dsg3 から Dsg1 へ変化したことが示された^{42,45)}。私どもは最近このような症例を 11 例を集めて各種の検索を行った (表 3)⁴⁶⁾。11 例中、5 例は PV から PF に変化し、3 例は PF から PV に変化し、3 例は両病型が同時にみられた。この結果からは PV から PF に変化することが多いと思われる。蛍光抗体間接法、免疫ブロット法および ELISA による抗体、抗原解析の結果、その病型の移行に伴って抗原も変化していることが示された。特に ELISA の結果は特異的で鋭敏であった。このように、臨床症状の移行に伴って自己抗原が変化することが証明され、自己抗体の反応する抗原を解析することにより、個々の症例のそれぞれの時期の病態が説明可能であることが明らかとなった。前述の Dsg compensation theory をあてはめると、PV から PF に変化した症例は、表 2 の最下段 (表 2:4 (PV-PF)) のように説明できる。

(V) 腫瘍随伴性天疱瘡 (PNP)

1) 概念

1990 年、Anhalt らにより、重篤な粘膜病変・多型な皮膚病変を呈し、主として血液系悪性腫瘍を伴う疾患に対して、PNP という名称が提唱され、その後同様の症例が多数報告されてくる^{11,47-54)}。臨床的には口腔粘膜と眼粘膜の両方が侵されることが特徴的であり、病変皮膚の蛍光抗体直説法による検索では、通常 IgG が表皮細胞間に、また補体 C3 が皮膚基底膜部に沈着する。患者血清中には IgG 抗表皮細胞間自己抗体が存在するが、この抗体は表皮細胞間のみならず、心筋の intercalated disc および膀胱の移行上皮とも反応する。

2) 抗原の解析

Anhalt らはまず培養ケラチノサイトを用いた免疫沈降法により PNP 患者血清は 250 kDa、230 kDa、210 kDa、190 kDa、170 kDa の蛋白群と反応することを示した¹¹⁾。その後私どもは、ヒト表皮抽出液を用いた免疫ブロット法により、すべての血清は 210 kDa と 190 kDa の蛋白と特異的に反応することを示した⁵⁵⁾。これらの検索による自己抗原の検出は現在 PNP の確定診断に最も重要と考えられる。

その後、250 kDa 蛋白はデスモプラキン I、230 kDa 蛋白は BP230、210 kDa はデスモプラキン II およびエンボプラキン、190 kDa 蛋白はペリプラキンであることが判明したが、170 kDa 蛋白の性質は依然として不明である⁵⁶⁻⁵⁹⁾。これらの蛋白はいずれもプラキンファミリー蛋白であることが興味深い。

最近、私どもは、エンボプラキン、ペリプラキンの各種の大腸菌発現リコンビナント蛋白を製作し、大多数の PNP 血清がエンボプラキン、ペリプラキンのさまざまな部位に存在する複数のエピソードに強く反応することを示した⁶⁰⁾。さらに、PNP 以外の自己免疫性水疱症の一部も弱いながらエンボプラキン、ペリプラキンに反応することも証明した。この事実は、抗エンボプラキン抗体、抗ペリプラキン抗体が PNP に特異的な抗体ではないことを示す。しかしながら、PNP のエンボプラキン、ペリプラキンに対する反応は非 PNP 血清に比して非常に強く、エンボプラキン、ペリプラキンが PNP における重要な自己抗体であることは間違いない。

3) PNP における Dsg1/Dsg3 の関与

しかし、上に述べた PNP 抗原はすべて細胞内蛋白であり、正常なケラチノサイトでは IgG が