

講演会プログラム

開会の挨拶 主任研究者 北島康雄 10:00~10:10

挨拶 厚生労働省健康局疾病対策課 課長補佐 林修一郎

治療指針作成に関する報告 座長 北島康雄 10:10~10:40

天谷雅行：天疱瘡

橋本隆：類天疱瘡

岩月啓氏（代理：大野貴司）：膿疱性乾癬

清水宏（代理：伊藤圭）：表皮水疱症

池田志孝：水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症

天疱瘡 座長 天谷雅行 10:40~12:20

1. 天疱瘡モデルマウスを用いた病原性を有する自己反応性 T 細胞の同定および解析
天谷 雅行、高橋 勇人、桑名正隆（慶應大皮膚科、内科）
2. Dsg3 反応性 T 細胞の病原性におけるサイトカインの検討
天谷 雅行、高橋 勇人、桑名正隆（慶應大皮膚科、内科）
3. 平成 17-19 年度 稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究の総合研究報告
橋本 隆（久留米大）
4. 寛解期に抗 Dsg3 IgG 自己抗体価が高値であった尋常性天疱瘡患者血清の抗原抗体解析
大山文悟^{1,2}、安元 慎一郎¹、天谷 雅行²、橋本 隆¹（1久留米大、2慶応大）
5. 3年間のまとめ：天疱瘡抗体の細胞表面デスモグレイン3に結合後の水疱形成機序

北島康雄、山本ゆかり、青山裕美、天谷雅行、角田和之（岐阜大学、慶応大学）

6. 「天疱瘡はデスモソームリモデリング病という視点からの研究」

北島康雄、神尾尚子、青山裕美、山本ゆかり（岐阜大学）

7. 病原性抗デスモグレイン（Dsg）3モノクローナル抗体によるDsg3の分解の検討

青山裕美、伊佐保香（岐阜大）角田和之、天谷雅行（慶応大）北島康雄（岐阜大）

8. 落葉状天疱瘡におけるHLA-DRB1遺伝子プロファイルの検討

新関寛徳、山本純照、浅田秀夫、宮川幸子（奈良医大）橋本隆（久留米大）高橋勇人、天谷雅行（慶應大）桑名正隆（同 内科）池田志孝（順天堂大）清水宏（北海道大）清水忠道（富山大）白方裕司、橋本公二（愛媛大）山本哲也、岩月啓氏（岡山大）青山裕美、市來善郎、北島康雄（岐阜大）金子史男、岸本和裕（福島医大）中村晃一郎（埼玉医大）藤本亘、稲沖真（川崎医大）國井隆英、相場節也（東北大）照井正（日本大）岡晃、成瀬妙子、猪子英俊（東海大分子生命科学）

9. 天疱瘡の予後調査：順天堂大学症例の検討（2007）

池田志孝、込山悦子（順天堂大）

—連絡会議 昼食—

12:20~13:00

表皮水疱症

座長 橋本公二

13:00~14:10

10. 表皮水疱症の細胞治療の可能性の検討

金田安史、玉井克人（大阪大遺伝子治療学）知野剛直、北島康雄（岐阜大）

11. 表皮水疱症の標的遺伝子治療のための試み

金田安史、玉井克人（大阪大遺伝子治療学）天谷雅行（慶応大）Jouni Uitto (Jefferson Medical College)

- 1 2. 遺伝性皮膚難病の根治的治療法開発のための基礎研究：骨髄細胞移植による皮膚再生
玉井克人、金田安史（阪大遺伝子治療）知野剛直、北島康雄（岐阜大皮膚科）
- 1 3. 羊膜付き三次元培養皮膚を用いた表皮水疱症に対する再生医療法の開発
白方裕司、橋本公二（愛媛大）
- 1 4. 簡易作製ゲルなし羊膜付き三次元培養皮膚を用いた皮膚再生
白方裕司、橋本公二（愛媛大）
- 1 5. 遺伝子導入により治療しえた栄養障害型表皮水疱症マウスモデル
清水 宏、伊藤 圭、西江 渉（北海道大）澤村大輔（弘前大）

先天性魚鱗癬様紅皮症

座長 池田志孝

14:10~15:15

- 1 6. 水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症(BCIE)における過角化機構の解析 3年
間まとめ
山本明美（旭川医大）
- 1 7. 水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症(BCIE)以外の層板顆粒分泌異常がみられる角化症
山本明美（旭川医大）
- 1 8. 先天性魚鱗癬様紅皮症におけるケラチン遺伝子変異による皮疹形成機序と治療に関する研究
小宮根真弓（自治医科大）
- 1 9. 魚鱗癬の病態解明に関する研究
米田耕造、成清富貴子、窪田泰夫（香川大皮膚科）出光俊郎（自治医科大皮膚科）

20. 水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症 (BCIE) の臨床疫学調査

池田志孝 (順天堂大学医学部皮膚科) 黒沢美智子 (同衛生学)

—休憩— 15分

膿疱性乾癬

座長

15:30~16:55

21. S100 タンパク質ファミリーのヒト表皮細胞における機能と膿疱性乾癬病態との関連

許 南浩 (岡山大)

22. S100A11 のヒト表皮角化細胞における新たな増殖制御機構

許 南浩 (岡山大)

23. 膿疱性乾癬の病態と治療に関する研究

小宮根真弓 (自治医科大)

24. 膿疱性乾癬の病因と治療—脂質代謝に関する解析—

照井 正、横山 愛、原 弘之 (日大) 青山裕美 (岐阜大) 榎島 誠 (日大生化学)

25. 膿疱性乾癬の発症機序の分子メカニズム

大野貴司、岩月啓氏 (岡山大)

26. 膿疱性乾癬の病態解明と重症度、QOL 調査

松浦浩徳 (川崎医科大) 大野貴司、岩月啓氏 (岡山大)

27. ゲノムワイドな遺伝的相関解析による乾癬感受性遺伝子の同定

馬渕智生、梅澤慶紀、小澤 明 (東海大) 岡 晃、猪子英俊 (同分生)

演題28、29は都合により紙面発表とさせていただきます。

28. 臨床調査個人票を用いた稀少難治性皮膚疾患の臨床疫学像と予後評価の試み
黒沢美智子、稲葉裕(順天堂大・医・衛生) 池田志孝(順天堂大・医・皮膚) 天
谷雅行(慶応大・医・皮膚) 清水宏(北大・医・皮膚) 岩月啓氏(岡山大・
医・皮膚) 北島康雄(岐阜大・医・皮膚) 永井正規(埼玉医大・公衛)
29. 膿疱性乾癬の臨床疫学像—臨床調査個人票データを用いて—
黒沢美智子、稲葉裕(順天堂大・医・衛生) 池田志孝(順天堂大・医・皮膚) 岩
月啓氏(岡山大・医・皮膚) 北島康雄(岐阜大・医・皮膚) 永井正規(埼玉
医大・公衛)

閉会の挨拶 **主任研究者 北島康雄**

~17:00

厚生労働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19年度 総括・分担研究報告書

発行 平成20年3月24日

発行所 稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班事務局
岐阜大学大学院医学研究科病態制御学講座皮膚病態学

〒501-1194 岐阜市柳戸1番1

☎058-230-6394 FAX: 058-230-6396

別添資料 1

診断治療ガイドライン 2008

天疱瘡

類天疱瘡

膿疱性乾癬（汎発型）

先天性表皮水疱症

水疱型魚鱗癬様紅皮症

目 次

1. 天疱瘡の診断と治療ガイドライン	1
2. 水疱性類天疱瘡ガイドライン	15
3. 膿胞性乾癬（汎発型）ガイドライン	35
4. 表皮水疱症診断と治療のガイドライン	93
5. 水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症（Bullous Congenital Ichthyosiform Erythroderma, BCIE）ガイドライン	105

天疱瘡の診断と治療ガイドライン

天谷雅行¹、谷川瑛子¹、清水智子¹、橋本 隆²、池田志孝³、新関寛徳⁴、黒沢美智子⁵
青山裕美⁶、北島康雄⁶

1. 慶應義塾大学医学部 皮膚科
2. 久留米大学医学部 皮膚科
3. 順天堂大学医学部 皮膚科
4. 奈良県立医科大学 皮膚科
5. 順天堂大学医学部 衛生学
6. 岐阜大学大学院医学研究科 皮膚病態学

1. 天疱瘡

I 概要

1. 定義

天疱瘡は、皮膚・粘膜に病変が認められる自己免疫性水疱性疾患であり、病理組織学的に表皮細胞間の接着が障害される結果生じる棘融解（acantholysis）による表皮内水疱形成を認め、免疫病理学的に表皮細胞膜表面に対する自己抗体が皮膚組織に沈着するあるいは循環血中に認められることを特徴とする疾患と定義される。天疱瘡抗原蛋白は、表皮細胞間接着に重要な役割をしているカドヘリン型細胞間接着因子、デスモグレインである。

天疱瘡は、尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡、その他の3型に大別される。その他として、腫瘍随伴性天疱瘡、尋常性天疱瘡の亜型である増殖性天疱瘡、落葉状天疱瘡の亜型である紅斑性天疱瘡、疱疹状天疱瘡、薬剤誘発性天疱瘡などが知られる。

2. 疫学

厚生労働省稀少難治性皮膚疾患調査研究班によると、1997年の時点で全国での天疱瘡患者数は3,500〜4,000人と推定される。男：女=1：1.36と女性にやや多い。40歳代に発症のピークを認め、ついで50歳代が多い。病型では、尋常性天疱瘡が最も多く（60.6%）、ついで落葉状天疱瘡（26.0%）、紅斑性天疱瘡（9.9%）、増殖性天疱瘡（3.5%）であった。

3. 病態生理

天疱瘡の水疱形成における基本的な病態生理は、IgG自己抗体が表皮細胞間接着において重要な役割をしているカドヘリン型の細胞間接着因子デスモグレインに結合し、その接着機能を阻害するために水疱が誘導されると考えられる。尋常性天疱瘡抗原はデスモグレイン3（Dsg3）、落葉状天疱瘡抗原はデスモグレイン1（Dsg1）である。尋常性天疱瘡は、さらに粘膜優位型と粘膜皮膚型に分類される。粘膜優位型尋常性天疱瘡では抗Dsg3 IgG抗体のみを認めるのに対し、粘膜皮膚型尋常性天疱瘡では、抗Dsg3 IgG抗体および抗Dsg1 IgG抗体の両抗体を認める。落葉状天疱瘡では、抗Dsg1 IgG抗体のみを認める。

デスモグレイン代償説（desmoglein compensation theory；同じ細胞に2種類以上のデスモグレインアイソフォームが発現している場合、細胞間接着機能を補い合う）により、天疱瘡における水疱形成部位の多様性が論理的に説明される。表皮においてDsg3は表皮下層、特に基底層・傍基底層に強く発現しており、Dsg1は表皮全層に発現が見られ、上層に行くに従い発現が強くなる。一方、粘膜では、Dsg3が上皮全層に強く発現しており、Dsg1は基底層を除く全層に弱く発現している。血清中に抗Dsg1 IgG抗体のみが含まれる落葉状

天疱瘡の場合、表皮では、Dsg3 による接着機能の代償がない表皮上層に水疱形成が誘導されるが、粘膜では、全層で多く発現している Dsg3 により Dsg1 の接着機能障害が代償され明らかなびらんを形成しない。血清中に抗 Dsg3 抗体のみが認められる粘膜優位型尋常性天疱瘡の場合、皮膚では Dsg1 が表皮全層にわたり発現が認められるため、抗体による Dsg3 の接着機能阻害を Dsg1 が代償し、水疱形成は認められないか、認められても限局されたものとなる。一方、粘膜では、発現レベルの低い Dsg1 は失われた Dsg3 の接着機能を補いきれず、びらんが形成されることになる。同様に、血清中に抗 Dsg3 抗体のみならず抗 Dsg1 抗体も含まれる粘膜皮膚型尋常性天疱瘡の場合、Dsg3, Dsg1 ともに機能を阻害されるため、粘膜のみならず皮膚にも広範囲な水疱、びらんを生じる。

デスモグレインの接着機能阻害の機序としては、自己抗体の結合によりデスモグレインの機能を空間的に直接阻害する、あるいは、自己抗体結合後カルシウムイオンやプロテインキナーゼCを介した細胞内シグナル伝達が誘導され、デスモグレインあるいは裏打ち蛋白質のリン酸化を介して細胞膜上から細胞内に引き込まれ、細胞膜上のデスモグレインが減少するなど考えられている。

腫瘍随伴性天疱瘡は、悪性または良性の新生物（主にリンパ球系増殖性疾患）に伴い、びらん形成を主体とした重篤な粘膜病変と多彩な皮膚病変を認め、デスモグレインおよびプラキン分子に対する IgG 自己抗体を有する自己免疫性皮膚疾患である。液性免疫のみならず細胞性免疫による粘膜上皮、皮膚への傷害も特徴的である。

4. 臨床症状および病理所見

1) 尋常性天疱瘡 (pemphigus vulgaris)

天疱瘡中最も頻度が高い。尋常性天疱瘡の最も特徴的な臨床的所見は、口腔粘膜に認められる疼痛を伴う難治性のびらん、潰瘍である。初発症状として口腔粘膜症状は頻度が高く、重症例では摂食不良となる。口腔粘膜以外に、口唇、咽頭、喉頭、食道、眼瞼結膜、膈などの重層扁平上皮が侵される。約半数の症例で、口腔粘膜のみならず皮膚にも、弛緩性水疱、びらんを生じる。水疱は破れやすく、辺縁に疱膜を付着したびらんとなる。びらんはいしばしば有痛性で、隣接したびらんが融合し大きな局面を形成することがある。皮疹の好発部位は、頭部、腋窩、鼠径部、上背部、殿部などの圧力のかかる部位で、拡大しやすい。一見正常な部位に圧力をかけると表皮が剥離し、びらんを呈する（ニコルスキー現象）。臨床症状から、粘膜病変が主で、皮膚の水疱、びらんがあっても限局している粘膜優位型と、粘膜のみならず皮膚も広範囲に侵される粘膜皮膚型に分類できる。

生検は、新しい小水疱か水疱辺縁部を採取する。表皮細胞間接着が失われ、表皮基底層直上の表皮細胞間に裂隙形成が認められる。水疱内に棘融解細胞 (acantholytic cell) が

認められる。基底細胞は上下もしくは隣接する細胞間の接着が障害されているが、基底膜との接着は保っており墓石状 (row of tombstones) となる。

2) 落葉状天疱瘡 (pemphigus foliaceus)

臨床的特徴は、皮膚に生じる薄い鱗屑、痂皮を伴った紅斑、弛緩性水疱、びらんである。紅斑は、爪甲大までの小紅斑が多いが、まれに広範囲な局面となり、紅皮症様となることがある。好発部位は、頭部、顔面、胸、背などのいわゆる脂漏部位で、口腔など粘膜病変を見ることはほとんどない。ニコルスキー現象も認められる。

表皮細胞間接着が失われ、角層下から顆粒層の表皮上層に裂隙形成が認められる。水疱内に認められる棘融解細胞は、数が少なく注意深く探す必要がある。

3) 腫瘍随伴性天疱瘡 (paraneoplastic pemphigus)

最も頻度の高い臨床症状は、難治性の口腔内病変である。口腔内から咽頭にかけて広範囲の粘膜部にびらん、潰瘍を生じ、赤色口唇まで血痂、痂皮を伴うびらんを認めることを特徴とする。大多数の患者は眼粘膜病変を伴い、偽膜性結膜炎を認め、高度の病変のため眼瞼癒着を生じることもある。食道、鼻粘膜、陰、陰唇、亀頭部粘膜病変も好発する。皮膚病変は多彩であり、紅斑、弛緩性水疱、緊満性水疱、びらん、多形滲出性紅斑様皮疹、扁平苔癬様皮疹などを認める。手掌・足蹠に多形滲出性紅斑様皮疹を認めれば、手掌・足蹠に皮疹をほとんど認めない尋常性天疱瘡との鑑別に有用である。慢性型では、苔癬型皮疹が目立つ。

随伴する腫瘍は、その多くがリンパ球系の増殖性疾患であり、一般的に頻度が高い固形腫瘍である消化管、肺、乳線における腺癌、扁平上皮癌、あるいは皮膚における基底細胞癌、扁平上皮癌を随伴することは稀である。閉塞性細気管支炎 (bronchiolitis obliterans) 様肺病変による進行性の呼吸器障害に注意する。

病理所見は、臨床症状を反映して多彩である。皮膚病変部は、尋常性天疱瘡様の所見、多形滲出性紅斑様の所見、扁平苔癬様の所見を混じる。水疱部は、基底層直上で棘融解を認めるが、表皮細胞壊死および表皮内へのリンパ球浸潤を伴う。さらに、基底細胞の空胞変性、真皮上層に帯状の密なリンパ球浸潤が見られることもある。好酸球浸潤は稀である。

4) 増殖性天疱瘡 (pemphigus vegetans)

本症は尋常性天疱瘡の亜型で、水疱、びらんの病変から増殖性変化を生じる Neumann 型と、間擦部などの膿疱性病変から増殖性変化を生じる Hallopeau 型の2型がある。自己抗体は、尋常性天疱瘡と同じ抗 Dsg3 IgG 抗体であり、一部の症例では抗 Dsg1 IgG 抗体も有する。病理学的に、基底層直上での裂隙形成に加え、表皮の著明な乳頭状増殖、好酸球性膿疱を特徴とする。Neumann 型は比較的進行性で難治であり、Hallopeau 型は自然消退もあり予後良好とされる。

5) 紅斑性天疱瘡 (pemphigus erythematosus, Senear-Usher syndrome)

落葉状天疱瘡の局所型である。顔面の蝶形紅斑様の皮疹を伴うことが臨床上的特徴である。Senear-Usher 症候群が記載された時点では、天疱瘡と紅斑性狼瘡の中間に位置する、あるいは両者が合併した疾患であると推察されたが、その後本症は天疱瘡群に特徴的な抗表皮細胞膜 IgG 抗体を認め、天疱瘡としての特徴を持つことが明らかとなった。

6) 疱疹状天疱瘡 (herpetiform pemphigus)

古典的天疱瘡の亜型とされる臨床的にジューリング疱疹状皮膚炎に似て、掻痒性紅斑と環状に配列する小水疱を特徴とするが、蛍光抗体法所見にて天疱瘡と同様に IgG クラスの表皮細胞膜表面に対する自己抗体が検出される疾患を疱疹状天疱瘡とする。病理学的には古典的天疱瘡で見られる棘融解が明らかでなく、好酸球性海綿状態が主な所見である。

7) 薬剤誘発性天疱瘡 (drug-induced pemphigus)

明らかな薬剤投与の既往の後に、天疱瘡様の所見を呈するものを言う。様々薬剤の関与が報告されているが、D-ペニシラミン、カプトプリルが有名である。多くの症例では、薬剤中止後に症状は軽快する。

5. 治療

天疱瘡は自己免疫性疾患であることより、抗体産生を抑制するためのステロイド内服療法が主体となり、これに感染予防とびらん面の保護、上皮化促進のため外用療法を併用する。ステロイド内服療法の併用療法として、免疫抑制剤、血漿交換療法、 γ グロブリン大量静注療法がある。初期治療が重要であり、治療の目標は、プレドニゾロン 10mg/日以下で臨床的に症状を認めない寛解が少なくとも維持されることを目指す。詳細は治療指針参照。

6. 予後

尋常性天疱瘡は、一般的に落葉状天疱瘡に比べ、難治性で、予後は悪く、特に口腔粘膜病変は治療抵抗性であることが多い。ただし、紅皮症化した落葉状天疱瘡はこの限りではない。ステロイド療法導入により、その予後は著しく向上したが、その副作用による合併症が問題となる。

なお、臨床調査個人票の臨床的診断項目において、臨床的に皮膚・粘膜病変を認めず、治療がステロイド並びに免疫抑制剤のいずれもが不要になり、1年以上経過した場合、軽快者と考える。

II 天疱瘡の認定基準と重症度判定基準

1. 認定基準

以下の認定基準を用いる。

表1 天疱瘡の認定基準

(1) 臨床的診断項目

- ① 皮膚に多発する、破れやすい弛緩性水疱
- ② 水疱に続発する進行性、難治性のびらん、あるいは鱗屑痂皮性局面
- ③ 口腔粘膜を含む可視粘膜部の非感染性水疱、あるいはびらん
- ④ Nikolsky 現象陽性

(2) 病理組織学的診断項目

- ① 表皮細胞間接着障害（棘融解 acantholysis）による表皮内水疱を認める。

(3) 免疫学的診断項目

- ① 病変部ないし外見上正常な皮膚・粘膜部の細胞膜（間）部に IgG（ときに補体）の沈着を直接蛍光抗体法により認める。
- ② 血清中に抗表皮細胞膜（間）IgG 自己抗体（抗デスモグレイン IgG 自己抗体）を間接蛍光抗体法あるいは ELISA 法により同定する。

[判定及び診断]

- ① (1) 項目のうち少なくとも1項目と (2) 項目を満たし、かつ (3) 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 (1) 項目のうち2項目以上を満たし、(3) 項目の①、②を満たす症例を天疱瘡とする。

2. 天疱瘡の重症度判定基準

表1の認定基準により天疱瘡と診断された者のうち、表2の「重症度判定基準」に従いスコアを算定し重症度を判定する。現在 International pemphigus Foundation の Medical Advisory Board が中心となり、天疱瘡重症度判定基準の国際基準を作成中である。日本での基準を国際基準に準拠させるべく、現在改訂版を検討中である。

表2 天疱瘡の重症度判定基準

(各項目に該当する所見のスコアを合計して、判定表に従い算定する)

項目 スコア	皮膚病変部の面積(*a)	Nikolsky現象	水疱の新生数/日	天疱瘡抗体価		口腔粘膜病変(c*)
				間接蛍光抗体法	ELISA法 (インデックス値)	
スコア0	なし	なし	なし	検出されな い	正常値内	なし
スコア1	5%まで	一部にわ ずか	ときど き (b*)	40倍未 満	50未 満	5%以上
スコア2	5~15%程度	陽性	1~4個	40~320倍	50~150	5~30%
スコア3	15%以上	顕著	5個以上	640倍以上	150以上	30%以上
該当スコア	()	()	()	()	()	()
						合計スコア ()

5項目の合計スコアより算定

軽症：5点以下

中等症：6~9点

重症：10点以上

a: 全体表面積に対する比率 (%)

b: 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。

c: 粘膜病変が主病変である尋常性天疱瘡では、重症度分類においてスコアを2倍とする。あるいは、明らかな摂食障害を認めるものはスコアにかかわらず重症と判断する。

III 天疱瘡の治療指針（案）

1. 治療方針

早期診断を心がけ、初期治療の重要性を認識する。本疾患の治療は皮膚科専門医によりなされるべきであり、一次医療機関において天疱瘡が疑われるか、あるいは診断された場合は、速やかに二次、三次医療機関へ紹介し、加療すべきである。初期治療が不十分であるとステロイド減量中に再発を認めることがあるので、初期治療を十分に行うことが大切である。重症例においては、治療により水疱、びらんの出現が認められなくなるばかりでなく、ステロイド漸減後、少量のステロイド（プレドニゾロン 10mg/日以下）による治療のみで寛解が維持されることが必要である。

2. 一次医療機関に対する治療指針

天疱瘡において病初期にその予後を予測するのは困難な場合が多い。初期治療が不十分であるとステロイド減量中に再発を認めることがあり、病初期の適切な治療が極めて重要であるので、一次医療機関において天疱瘡が疑われるか、あるいは診断された場合は、速やかに二次、三次医療機関へ紹介し、加療すべきである。天疱瘡では、病勢が強いと全身に水疱、びらんが多発し、広範な熱傷のごとき臨床像を呈し嚴重な全身管理を要する症例、難治性・有痛性の口腔粘膜疹のため食餌摂取に困難をきたし低栄養状態に陥る症例等も少なくない。従って、一次医療機関における治療は、軽症例ないしは寛解導入例を対象に行われるのが一般的である。以下軽症例を対象とした治療指針について述べる。

（1）ステロイド全身投与療法

不十分な初期治療にて治療が遷延することが多いので、可急的に二次、三次医療機関に紹介の上投与することが望ましい。

（2）外用療法、局所療法

水疱、びらんの湿潤面には抗生物質含有軟膏、ステロイド軟膏を塗布する。口腔内のびらん、潰瘍には口腔粘膜用ステロイド含有軟膏、噴霧剤などを使用する。強力なステロイド外用剤は、落葉状天疱瘡の軽症例に有効ことがある。

3. 二次、三次医療機関に対する治療指針

天疱瘡重症度判定基準に従い重症度スコアを算定し、重症度を的確に把握することが肝要である。

（1）治療目標：プレドニゾロン 10mg/日以下で臨床的に症状を認めない寛解が少なくとも維持されることを目指す

（2）ステロイド全身投与療法

一般的には、プレドニゾロン 0.5-1.0 mg/kg/日で開始し、皮疹の新生が止まったことを確認後 1 週間程度して減量を開始する。2 週間で初期投与量の約 10%の割合で減量し、初期投与量の 50%以下、あるいは 20mg/日以下ではさらに慎重に行う。再燃傾向を認めた場合は、その時のステロイド投与量の 1.5-2 倍に増量するとともに、免疫抑制剤の補助療法を併用する。ステロイド増量のみでは減量の際、再燃する可能性が高い。間接蛍光抗体法、ELISA

法による血中抗体価チェックも疾患活動性をモニタリングする上で大切であり、定期的に施行することが望ましい。ステロイド内服開始前に糖尿病、高血圧、消化管潰瘍、感染症などの合併症の検索を十分に行う必要がある（表5）。

（2）免疫抑制剤

ステロイド内服が無効な場合や減量できない場合には、アザチオプリン（2-3 mg/kg/日）、ミコフェノレート・モフェティル（2-3g/日）、シクロスポリン（3-5 mg/kg/日）、ミゾリビン（1-3mg/日）シクロフォスファミド（1-2mg/kg/日）、などの免疫抑制剤の併用療法を考える。いずれの免疫抑制剤においても、肝臓、腎臓障害、骨髄抑制作用、感染症に注意する。

（3）血漿交換療法及びその他の治療法

血漿交換療法（週2回、2-3ヶ月）が可能である施設では、積極的に導入を考慮すべきであり、ステロイドの減量を速やかに行うことが可能である。また重症例においても即効性のある治療法である。

（4）γグロブリン大量静注療法

ステロイド内服などの通常の治療法に反応しない場合、400mg/kg/日を5日間連続投与する。全般的な免疫抑制を伴わない唯一の治療法である。

（5）その他の全身的治療法

ステロイドパルス療法（メチルプレドニゾロン 1 g/日、3日間）は、重症例において有用性が報告されている。今後、抗CD20抗体療法などの生物学的製剤の有用性について検討する必要がある。

（6）外用療法

外用療法として、水疱、びらんの湿潤面には抗生物質含有軟膏、ステロイド軟膏を塗布する。口腔内のびらん、潰瘍には口腔粘膜用ステロイド含有軟膏、噴霧剤などを使用する。具体例を以下に示す。

未治療症例

重症・中等症

第一選択

- ① ステロイド内服（プレドニゾロン 1.0 mg/kg/日）

第二選択

1〜2週間投与して明らかな効果が見られなければ、②-④のいずれかを選択する。

- ② ステロイド内服（プレドニゾロン 1.0 mg/kg/日）＋免疫抑制剤（アザチオプリン 2 mg/kg/日）
- ③ ステロイド内服（プレドニゾロン 1.0 mg/kg/日）＋免疫抑制剤（ミコフェノレート・モフェティル 40 mg/kg/日）
- ④ ステロイドパルス療法（メチルプレドニゾロン 1 g/日、3日間）

- ⑤ ステロイド内服（プレドニゾロン 1.0 mg/kg/日）＋免疫抑制剤（シクロスポリン 5 mg/kg/日）
- ⑥ ステロイド内服（プレドニゾロン 1.0 mg/kg/日）＋免疫抑制剤（シクロフォスファミド 1 mg/kg/日）
- ⑦ ステロイド内服（プレドニゾロン 1.0mg/kg/日）＋免疫抑制剤（ミゾリビン 1-3mg/kg/日）
- ⑧ ステロイド内服（プレドニゾロン 1.0 mg/kg/日）＋血漿交換療法
- ⑨ ステロイド内服（プレドニゾロン 1.0 mg/kg/日）＋ γ グロブリン大量静注療法

第三選択

さらに、効果が明らかでない症例には、⑩-⑫のいずれかを選択する。

- ⑩ ステロイド内服＋シクロフォスファミドパルス療法（月に一回 500-1000mg/m²、5-6回程度）
- ⑪ ステロイド内服（プレドニゾロン 1.0 mg/kg/日）＋血漿交換療法＋免疫抑制剤（シクロフォスファミド 1 mg/kg/日）
- ⑫ 抗 CD20 抗体（375mg/m² 1回/週を4回繰り返す）

軽症

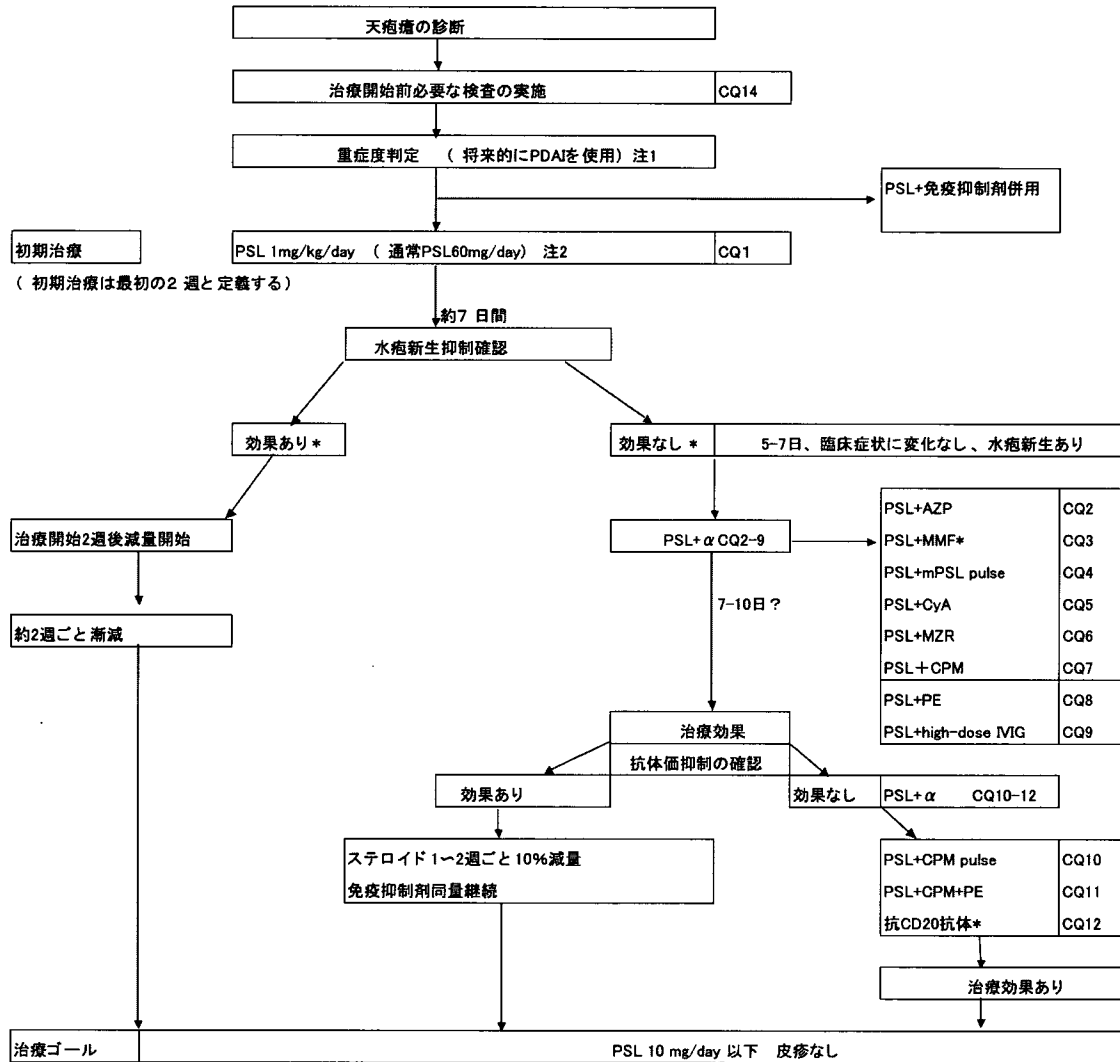
- ① ステロイド内服（プレドニゾロン 0.5 mg/kg/日）
- ② ステロイド外用

再燃症例

重症・中等症

再燃症例においては、前回初期治療により十分に抗体産生が抑制できていない事実を考慮し、前回初期治療とは異なる治療プロトコールを上記第二選択、あるいは第三選択より選択する。

表3 天疱瘡治療アルゴリズム (案)



*治療効果あり ①治療開始1週経過した時点で、水疱新生が減少傾向にあり、糜爛に乾燥化傾向がみられる(PDAIによる評価)
②治療開始3~4週経過した時点で、水疱新生なく、かつ血中抗体価の低下(ELISA)が確認できる

*治療効果なし ①治療開始一週後、PDAIに変化なし
②ELISA/IIF値に変化なし(治療開始3~4週後)

注1) PADI: Pemphigus Active Disease Index

注2) 口腔粘膜に局限した尋常性天疱瘡あるいは皮膚病変が局限している落葉状天疱瘡は、PSL初期投与量 0.5~0.75mg/kg/day を考慮してもよい

表 4 天疱瘡治療一覧

標準的治療		推奨度
ステロイド全身投与 (通常 PSL)	初期投与量 1.0mg/kg/day (通常 60mg/day)	A
補助的治療		
PSL と他剤併用		
Azathioprine	2-4mg/kg/day (通常 100-150mg /day)	B
Mycophenolate mofetil*	35-45mg/day (通常 2-3g/day)	C
Pulse methylprednisolone	500mg-1g/day を 2-3 時間かけて点滴、3-5 日間連続投与	C
Cyclosporine	3-5mg/kg/day	C
Cyclophosphamide	1-3mg/kg/day (通常 50-100mg /day)	C
Mizoribine	1-3mg/kg/day 一日 1-3 回	C
Methotrexate	2.5-7.5mg/week (最大量 12mg/week を二日間に亘投与)	C
血漿交換	通常 2-3 回/週 二重膜濾過/遠心分離	B C
大量 IVIG	400mg/kg/day 5 日間連続投与 投与速度：2mg/kg/min 以下を保つ	C
抗 CD20 抗体	375mg/m ² 1 回/週を 4 回繰り返す	

エビデンスに基づく推奨度：(A) きわめて有効 (B) 有効 (C) やや有効