

表 5 天疱瘡治療における検査・治療チェック項目一覧

- 診断の再確認（臨床症状、病理組織所見、直接・間接蛍光抗体法、ELISA 法による血中抗体の検索）
- 内視鏡で咽頭、喉頭、食道粘膜病変の有無を確認
- 体重と全身状態のチェック：末梢血（分画を含む）、肝、腎機能、コレステロール・脂質レベル、糖尿病（早朝血糖値、HbA1C）、熱型、CRP
- 糖尿病・高血圧・胃潰瘍既往の有無、状態の確認及び評価
- 免疫系：免疫グロブリンレベル（血清中 IgG, IgA, IgM）、CD4/CD8
- 定期的に血中抗体価のチェックを実施する（治療開始前、開始後は可能なら 1 回/1～2 週間の頻度、安定期では、1 回/月）
- 胸部レ線、ツ反および結核罹患歴の有無；結核既往または結核患者への暴露が確認された場合は抗結核薬の予防投与
- 骨粗鬆症の評価：骨密度の測定（血中 MTX および画像、年 1-2 回）、特にハイリスクの中年以降女性患者
- 超音波、CT などによる合併症の有無（胸腺腫、悪性腫瘍など）
- 感染症予防目的の抗菌薬予防投与（バクターなど）
- 抗真菌薬の使用（口腔内カンジタなど）
- 眼病変（原病による変化、白内障など）有無のチェック
- 口腔内病変を有する患者は歯科医で口腔内清掃，歯磨き方法の指導をうけ、口腔内の清潔を保つようにする
- 治療経過中定期的（おおよそ 1 回/月）に  $\beta$ -Dglucan, CMV チェックし、特にカリニ一肺炎、また他の真菌感染症（アスペルギルスなど）にも十分注意する
- ステロイドによる副作用の定期的評価（ステロイド精神障害・神経障害など）

表6 天疱瘡治療ガイドライン Clinical Question (CQ)

- 1) 天疱瘡治療の第一選択はステロイドか
- 2) ステロイド内服と azathioprine 併用は有用か
- 3) ステロイド内服と mycophenolate mofetil の併用は有用か
- 4) ステロイドパルス療法は天疱瘡重症例に有用か
- 5) ステロイド内服と cyclosporine の併用は有用か
- 6) ステロイド内服と cyclophosphamide 併用は有用か
- 7) ステロイド内服と mizoribine 併用は有用か
- 8) methotrexate は有用か
- 9) 血漿交換は天疱瘡治療に有用か
- 10) 大量免疫グロブリン静注療法は難治例に有用か
- 11) ステロイド+cyclophosphamide パルス療法は有用か
- 12) ステロイド内服, cyclophosphamide と血漿交換の併用は難治例に有用か
- 13) リツキシマブ (抗 CD20 抗体) は有用か
- 14) 天疱瘡患者治療前および全治療経過で行うべき検査注意点は？  
→定期的検査チェックシート (表5) 参照

## 水疱性類天疱瘡ガイドライン

橋本 隆<sup>1</sup>、濱田尚宏<sup>1</sup>、池田志孝<sup>2</sup>、天谷雅行<sup>3</sup>、新関寛徳<sup>4</sup>、黒沢美智子<sup>5</sup>  
青山裕美<sup>6</sup>、北島康雄<sup>6</sup>

1. 久留米大学医学部 皮膚科
2. 順天堂大学医学部 皮膚科
3. 慶應義塾大学医学部 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

## 2. 水疱性天疱瘡

### I. 概要

#### 1. 定義

水疱性類天疱瘡は表皮基底膜部抗原（ヘミデスモソーム構成蛋白であるBP230とBP180）に対する自己抗体（IgG）の関与により、表皮下水疱を生じる自己免疫性水疱症の代表的疾患である。臨床的には、皮膚に多発するそう痒性紅斑と緊満性水疱を特徴とする。通常、ニコルスキー現象は陰性で、口腔内病変を生じる場合もある。水疱性類天疱瘡の診断には、臨床症状、病理組織学的所見、蛍光抗体法、免疫ブロット法、ELISAが用いられる。その他、特殊な病型として、限局性類天疱瘡、小水疱性類天疱瘡、結節型類天疱瘡、増殖性類天疱瘡、lichen planus pemphigoides、dyshidrosiform pemphigoidなどが知られている。

#### 2. 疫学

最も頻度の高い自己免疫性水疱症で、近年の高齢化に伴い急速に増加している。年齢的には60-90歳の高齢者に多く、まれに小児例もある。性差はない。

#### 3. 病因

IgG抗表皮基底膜部抗体による自己免疫性疾患である。BP180は膜通過蛋白、BP230は細胞内接着板蛋白であり、抗BP230抗体には直接水疱を誘導する病原性はなく、抗BP180抗体が病原性を有すると考えられている。主にBP180のNC16a部位（基底細胞の下面細胞膜に最も近い細胞外部位）に存在するエピトープに対する抗体が病原性を有する。活動期の患者の85%-90%がBP180のNC16a部位のリコンビナント蛋白に反応する。

#### 4. 症状、検査所見

臨床的にはそう痒を伴う浮腫性紅斑・緊満性水疱を特徴とする。病理組織学的には表皮下水疱と水疱内および真皮の好酸球浸潤を認める。蛍光抗体直接法で病変表皮基底膜部へのIgGおよびC3の沈着を認め、蛍光抗体間接法で血中IgG抗表皮基底膜部自己抗体を検出する。このIgG抗表皮基底膜部自己抗体は1M食塩水剥離皮膚の表皮側に反応する。免疫電顕ではヘミデスモソームに反応する。免疫ブロット法・免疫沈降法で、BP230とBP180に様々なパターンで反応する。BP180とBP230のELISAが開発されており、今後、水疱性類天疱瘡の血清学的診断に応用されると思われる。

#### 5. 治療

尋常性天疱瘡より治療への反応性がよくコントロール容易であるが、慢性に経過することもある。ときに治療に反応せず多量のステロイド内服ないし他の免疫抑制薬の内服を要することもある。

治療はステロイド内服が主体であるが、軽症、中等症ではテトラサイクリン（あるいはミノサイクリン）とニコチン酸アミドの併用内服が奏効する。また、テトラサイクリン（あるいはミノサイクリン）とニコチン酸アミドの併用内服を併用することにより、20-30mg/日程度の少量のステロイド内服でコントロールできることが多い。臨床的に限局性および非典型的な症例では DDS 内服が奏効することもある。難治例ではステロイドパルス療法、各種免疫抑制薬、血漿交換療法、□グロブリン大量静注療法、インターフェロンガンマ療法などを併用する。

## II. 診断

### 1 診断基準

表 1 水疱性類天疱瘡の診断基準

#### (1) 臨床的診断項目

① 皮膚に多発する、そう痒性紅斑と緊満性水疱

#### (2) 病理組織学的診断項目

① 表皮下水疱と好酸球の浸潤

#### (3) 免疫学的診断項目

① 蛍光抗体直接法により皮膚の表皮基底膜部に IgG あるいは補体の沈着が認められる

② 蛍光抗体間接法ないし ELISA 法により、流血中に抗表皮基底膜部抗体（水疱性類天疱瘡抗体）(IgG) を検出する。

#### [判定及び診断]

① (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水疱性類天疱瘡と診断する。

② (1)項目を満たし、かつ(3)項目の①、②を満たす症例を水疱性類天疱瘡と診断する。

#### [鑑別すべき疾患]

粘膜類天疱瘡、後天性表皮水疱症などの他の抗表皮基底膜部抗体症候群の疾患を鑑別する必要がある。粘膜類天疱瘡では、病変がほぼ口腔内や眼などの粘膜に限局していることから除外できる。後天性表皮水疱症では、外力の当たる部位に好発し、癒痕と稗粒腫を残すことから鑑別されるが、最終的には 1M 食塩水剥離ヒト皮膚切片を用いた蛍光抗体間接法で真皮側に反応することと、免疫ブロット法で VII 型コラーゲンに反応することで除外する。

## 2 水疱性類天疱瘡の重症度判定基準

表1の認定基準により水疱性類天疱瘡と診断されたもののうち「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。

表2 水疱性類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、判定表に従い判定する)

	皮膚病変部の面積 (*a)	水疱の新生数 (/日)	水疱性類天疱瘡抗体価	
			蛍光抗体 間接法	ELISA BP180、BP230 (インデックス値)
スコア0	なし	なし	検出 されない	正常値内
スコア1	5%未満	ときどき (*b)	40倍未満	50未満
スコア2	5%以上 15%未満	1-5個	40- 320倍	50以上 150未満
スコア3	15%以上	5個以上	640倍以上	150以上
	(点)	(点)	(点)	

### 3項目の合計スコアより判定

軽症：3点以下

中等症：4-6点

重症：7点以上

a: 全体の表面積に対する比率 (%)

b: 毎日ではないが、1週間のうちときおり水疱の新生が見られるもの。

### III. 治療指針

水疱性類天疱瘡などの自己免疫性水疱症は皮膚・粘膜のみに病変を認める皮膚科特異的疾患であり、間違った診断や不適切な治療により重篤な経過をとることがあるため、熟練した皮膚科専門医による診療が必須である。

#### 1 一次医療機関における治療指針

厚生労働省調査研究班の策定した重症度判定基準において、重症と判定される症例では、大量のステロイド投与にもかかわらず、水疱の新生を繰り返す症例や、全身に水疱やびらん面が多発して、広汎な熱傷のような臨床像を呈し嚴重な全身管理を要する症例も少なくない。また、中等症と判定された症例でも、中等量のステロイド投与では軽快しない症例がある。そのため、水疱性類天疱瘡の一次医療機関における治療は、軽症例を対象に行われる場合が一般的である。下記治療に対して軽快しない中等症-重症例は速やかに二次・三次医療機関に紹介し加療するように要請する。したがって、本項では軽症例を対象とした治療方針について述べる。

##### (1) テトラサイクリン・ニコチン酸アミド併用療法

軽症例では、テトラサイクリン 750-1500 mg/日（あるいはミノサイクリン 100-200 mg/日）とニコチン酸アミド 600-1500 mg/日の併用療法が奏効する。臨床症状の改善とともに投与量を漸減する。

##### (2) 局所療法

皮疹部にはベリーストロング、ストロングクラスのステロイド外用薬の外用が一般的である。限局性の軽症例では抗生物質含有ステロイド軟膏の外用のみで治療効果の期待できる症例も存在する。その他、抗生物質含有軟膏（ゲンタシン軟膏<sup>®</sup>など）、エキザルベ<sup>®</sup>、亜鉛華単軟膏の貼付も用いられる。

##### (3) その他の療法

軽症例ではマクロライド系抗生物質のルリッド<sup>®</sup>の有効性も報告されている。

#### 2 二次・三次医療機関における治療指針

まず、厚生労働省調査研究班の水疱性類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。厚生労働省特定疾患稀少難治性皮膚疾患調査研究班では水疱性類天疱瘡に対して以下のような治療指針を提唱している。

(1) テトラサイクリン（あるいはミノサイクリン）とニコチン酸アミドの併用療法に加えて、重症度判定基準によって中等症と判定された症例では、PSL 初回投与量 0.4-0.6 mg/kg/日、また、重症と判定された症例では、PSL 初回投与量 0.6-1 mg/kg/日とし、それ以上の過量投与は控える。臨床症状の改善とともにステロイドの量を漸減する。

(2) テトラサイクリン（あるいはミノサイクリン）とニコチン酸アミドの併用療法にステロ

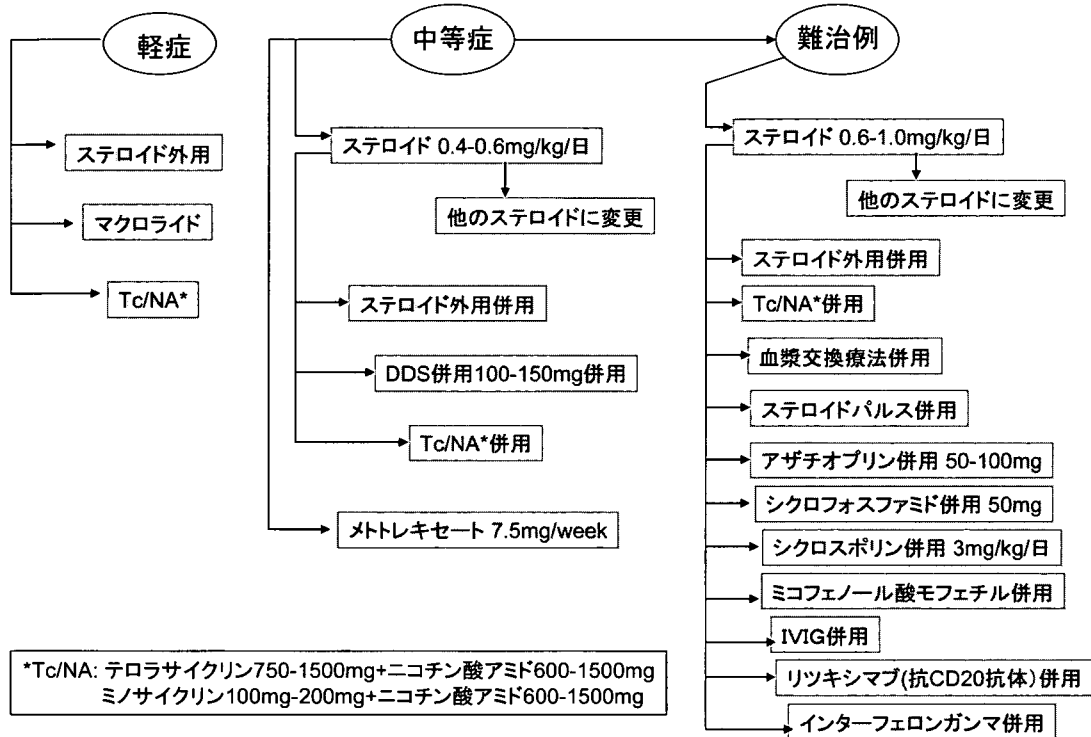
イド内服を加えても十分な効果が得られない重症症例では、ステロイドパルス療法、血漿交換療法、免疫抑制薬内服が行われる。ステロイドパルス療法としては、メチルプレドニソロン 0.5-1g/日を3日間投与する。免疫抑制薬としては、シクロスポリン 3mg/kg/日、アザチオプリン 50-100mg/日、シクロフォスファミド 50-100mg/日が投与される。

(3) 今後は、免疫抑制薬としてはミコフェノール酸モフェチル内服 (40mg/kg/日、通常 2g/日)、グロブリン大量静注療法、インターフェロン $\gamma$ 療法の臨床効果について症例を集積して検討する必要がある。

		軽症	中等症	重症	最重症例
テトラサイクリン 750-1500mg/日 (あるいはミノサイクリン 100-200mg/日) ・ニコチン酸アミド 600-1500mg/日 併用療法		○	○	○	○
マクロライド系抗生物質ルリッド <sup>®</sup>		○			
プレドニ ン	初回投与量 0.4-0.6mg/kg/日		○		
	初回投与量 0.6-1.0mg/kg/日			○	○
ステロイドパルス療法					○
血漿交換療法					○
免疫抑制薬	シクロスポリン 3mg/kg/日				○
	アザチオプリン 50-100mg/日				○
	シクロフォスファミド 50-100mg/日				○
	ミコフェノール酸モフェチル (40mg/kg/日、通常 2g/日)			?	?
ガンマグロブリン大量静注療法					○
インターフェロン $\gamma$ 療法			?	?	?
局所療法	抗生物質含有軟膏 (ゲンタシン軟膏 <sup>®</sup> など)	○			
	亜鉛華単軟膏	○	○	○	○
	エキザルベ	○	○	○	○
	抗生物質含有ステロイド外用剤	○	○		
	ベリーストロング, ストロングクラスのステロイド外用剤	○	○	○	○



水疱性類天疱瘡の治療のアルゴリズム



#### IV. 水疱性類天疱瘡の治療 Q & A

別表 2 : エビデンスレベルと推奨度の分類基準

##### A. エビデンスのレベル分類

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

## B. 推奨度の分類 #

A	行うよう強く勧められる  (少なくとも1つの有効性を示すレベル I もしくは良質のレベル II のエビデンスがあること)
B	I. 行うよう勧められる  (少なくとも1つ以上の有効性を示す質の劣るレベル II か良質のレベル III あるいは非常に良質の IV 別表 2 : エビデンスレベルと推奨度の分類基準 のエビデンスがあること)
C1	行うことを考慮してもよいが、十分な根拠*がない  (質の劣る III-IV, 良質な複数の V, あるいは委員会が認める VI)
C2	根拠*がないので勧められない  (有効のエビデンスがない、あるいは無効であるエビデンスがある)
D	行わないよう勧められる  (無効あるいは有害であることを示す良質のエビデンスがある)

+ 基礎実験によるデータ及びそれから導かれる理論はこのレベルとする。

\* 根拠とは臨床試験や疫学研究による知見を指す。

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

### Clinical Question 1

ステロイド全身投与は薦められるか。

推奨度 A

推奨文：ステロイド全身投与は水疱性類天疱瘡の標準的治療である。

解説：システマティックレビュー（メタアナリシス）の前提として、ステロイド全身投与は最もスタンダードな治療であることが記載されている（Khumalo 2005, Kirtschig 2004, Khumalo 2002）。

文献

- Khumalo N, Kirtschig G, Middleton P, Hollis S, Wojnarowska F, Murrell D. Interventions for bullous pemphigoid. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 20:CD002292(レベル I)
- Kirtschig G, Khumalo NP. Management of bullous pemphigoid: recommendations for immunomodulatory treatments. *Am J Clin Dermatol.* 2004;5:319-26(レベル I)
- Khumalo NP, Murrell DF, Wojnarowska F, Kirtschig G. A systematic review of treatments for bullous pemphigoid. *Arch Dermatol.* 2002;138:385-9(レベル I)

### Clinical Question 2

高用量のステロイド内服と低用量のステロイド内服はどちらが薦められるか。

推奨度 B

推奨文：高用量のステロイド内服と低用量のステロイド内服では治療効果において有意な差はないが、低用量のステロイド内服で死亡率と副作用が有意に低い。

解説：初期 prednisolone 投与量 0.75 mg/kg (26名) と 1.25 mg/kg (24名) の比較では、有効性に有意差はなかった。治療開始 51 日目の死亡率にも優位差はなかった (Morel 1984)。システマティックレビュー（メタアナリシス）では、高用量の prednisolone と低用量の prednisolone では、高用量の prednisolone で死亡率と副作用が高かった (Kirtschig 2004, Khumalo 2002)。

文献

- Morel P, Guillaume JC. Treatment of bullous pemphigoid with prednisolone only: 0.75 mg/kg/day versus 1.25 mg/kg/day. A multicenter randomized study. *Annales de Dermatologie et Venereologie* 1984;111:925-8 (レベル III)
- Kirtschig G, Khumalo NP. Management of bullous pemphigoid: recommendations for immunomodulatory treatments. *Am J Clin Dermatol.* 2004;5:319-26(レベル I)
- Khumalo NP, Murrell DF, Wojnarowska F, Kirtschig G. A systematic review of treatments for bullous pemphigoid. *Arch Dermatol.* 2002;138:385-9(レベル I)

### Clinical Question 3

Prednisolone と methylprednisolone はどちらが有用か。

#### 推奨度 B

推奨文：瘙癢感には methylprednisolone が有効である。

解説：Prednisolone 1.16mg/kg と methylprednisolone 1.17mg/kg では、両者とも 50%以上の臨床改善率を認めたが、有意差はなかった。瘙癢感に関しては methylprednisolone 群が有意 ( $P=0.04$ ) に改善した。(Dreno 1993)。この臨床試験では、経過観察期間が 10 日と短いため死亡例はなかった。

#### 文献

Dreno B, Sassolas B, Lacour P, Montpoint S, Lota I, Giordano F et al. Methylprednisolone versus prednisolone methylsulfo benzoate in pemphigoid: a comparative multicenter study. *Annales de Dermatologie et Venereologie* 1993;120:518-21 (レベル III)

#### Clinical Question 4

テトラサイクリン/ニコチン酸アミド併用療法は有用か。

#### 推奨度 B

推奨文：副作用の発現を考慮した場合、テトラサイクリン/ニコチン酸アミド併用療法は有用である。

解説：Prednisolone 40-80mg 全身投与とテトラサイクリン/ニコチン酸アミド併用療法では、両群において臨床症状改善度に有意差を認めなかったが、prednisolone 全身投与群において、重篤な副作用の発現や薬剤減量後の再発が多かった (Fivenson 1994)。全身型水疱性類天疱瘡で、テトラサイクリン/ニコチン酸アミド併用療法と clobetasol propionate 外用を行った 16 例中、13 例が完全寛解した (Hornschuh 1997)。テトラサイクリン/ニコチン酸アミド併用療法は有効で副作用も少ないが、今後の randomized controlled trial での確認が必要である (Kirtschig 2004, Khumalo 2002)。

#### 文献

Fivenson D, Breneman D, Rosen G, Hersh C, Cardone S, Mutasim D. Nicotinamide and tetracycline therapy of bullous pemphigoid. *Archives of Dermatology* 1994;130:753-8 (レベル III)

Hornschuh B, Hamm H, Wever S, Hashimoto T, Schoder U, Brocker E-B, Zillikens D : *J Am Acad Dermatol* 1997 ;36 :101-3 (レベル V)

Kirtschig G, Khumalo NP. Management of bullous pemphigoid: recommendations for immunomodulatory treatments. *Am J Clin Dermatol.* 2004;5:319-26(レベル I)

Khumalo NP, Murrell DF, Wojnarowska F, Kirtschig G. A systematic review of treatments for bullous pemphigoid. *Arch Dermatol.* 2002;138:385-9(レベル I)

### Clinical Question 5

ミノサイクリン/ニコチン酸アミド併用療法は有用か?

推奨度 C 1

推奨文：本療法が有用なことがあり，治療選択肢のひとつとして挙げる事ができる．副作用としてのミノサイクリン誘発性間質性肺炎の併発に注意が必要である。

解説：ステロイドや免疫抑制剤内服などで加療中の中等症例を中心とした 22 例にミノサイクリン 100mg/日を投与した症例対照研究において，有意差はないものの 77%において反応が認められた．副作用はステロイド全身投与に比べると軽微であった (Loo 2001)．ミノサイクリンとニコチン酸アミド併用内服を行った 11 例中 7 例が完全寛解に導かれた (Kawahara 1996)．2 例にミノサイクリンによると思われる間質性肺炎を併発した。

文献

Loo WJ, Kirtschig G, Wojnarowska F. Minocycline as a therapeutic option in bullous pemphigoid. Clin Exp Dermatol 2001;26:376-9(レベル IV)

Kawahara Y, Hashimoto T, Ohata Y, Nishikawa T. Eleven cases of bullous pemphigoid treated with a combination of minocycline and nicotinamide. Eur J Dermatol 1996; 6:427-9(レベル V)

### Clinical Question 6

ステロイド内服と DDS (ダプソン) 内服の併用は有効か。

推奨度 C 1

推奨文：DDS を併用することにより，再発抑制と prednisolone の減量が可能である。

解説：Methylprednisolone 内服、clobetasol propionate 外用と DDS 内服を用いた 62 例で、皮疹は軽快し、DDS の副作用はほとんどなく、約半数で 1 年後にステロイドを離脱した (Schmidt 2005)。Prednisolone や azathioprine でも皮疹がコントロール可能な 13 の症例について、DDS 150-300mg/日を併用したところ，症状再発の抑制と prednisolone の初期投与量を 33%，維持量を 50%と有意に減量することができた (Jeffes 1989)。

文献

Schmidt E, Kraensel R, Goebeler M, Sinkgraven R, Brocker EB, Rzany B, Zillikens D. Treatment of bullous pemphigoid with dapsone, methylprednisolone, and topical clobetasol propionate: a retrospective study of 62 cases. Cutis. 2005;76:205-9 (レベル V)

Jeffes EW 3rd, Ahmed AR. Adjuvant therapy of bullous pemphigoid with dapsone. Clin Exp Dermatol 1989;14:132-6(レベル V)

### Clinical Question 7

マクロライド内服療法は有用か。

### 推奨度 C1

推奨文：マクロライド内服療法が有効なことがある。

解説： エリスロマイシン内服を行った2例で皮疹の改善をみた (Fox 1982) 。ロキシスロマイシン/ニコチン酸アミド併用療法を試みた11例中6例に治療効果が認められたが、好酸球数やBP180ELISAが比較的低値である軽症例に有効な傾向があった (小野 2006) 。

#### 文献

Fox BJ, Odom RB, Findlay RF. Erythromycin therapy in bullous pemphigoid: possible anti-inflammatory effects. J Am Acad Dermatol. 1982;7:504-10(レベルV)

小野文武, 名嘉眞武国: 水疱性類天疱瘡の新しい治療 - IFN- $\gamma$ 療法の有用性. 医学のあゆみ, 2006; 218: 957-961 (レベルV)

### Clinical Question 8

ステロイドパルス療法は有用か。

### 推奨度 C1

推奨文：ステロイドパルス療法は速やかに効果が発現し、再燃時の症状も抑制することができる。

解説：重症例の8名にステロイドパルス療法を施行したところ、7例において24時間以内に水疱形成を抑制することができ、ステロイド内服維持療法中に再燃を示したものも症状は軽度であった (Siegel 1984) 。

#### 文献

Siegel W, Eaglstein WH. High-dose methylprednisolone in the treatment of bullous pemphigoid Arch Dermatol 1984;120:1157-65(レベルIV)

### Clinical Question 9

ステロイド内服と血漿交換療法の併用は有用か。

### 推奨度 B

推奨文：ステロイド内服に血漿交換療法を併用することで臨床症状は有意に改善し、内服ステロイドの減量も可能にする。

解説：Prednisolone (0.3mg/kg)と prednisolone (0.3mg/kg) /血漿交換療法併用では、血漿交換併用群は非併用群に比べて臨床症状が有意に改善した (OR 44.05, 95%CI 2.34-829.91) 。また、血漿交換併用群は副腎皮質ホルモンの使用量を有意に減らすことができた (OR 18.38, 95%CI 1.94-173.98) (Roujeau et al, 1984) 。Prednisolone 1mg/kgと prednisolone (1mg/kg) /血漿交換療法の併用では、両群の臨床症状改善度に有意差はみられなかった。また、予後や副作用の発現頻度に対しても二群間に差はみられなかった (Guillaume et al, 1993) 。血漿交換療法を行った4例すべてに著効を示し、prednisoloneの減量が可能になった (Mazzi 2003) 。二重膜濾過血漿交換療法を行った3例すべてに著

効を示し、prednisolone の減量が可能になった (Kitabata 2001) 。1 例の治療抵抗性症例で二重膜濾過血漿交換療法が著効し、免疫ブロット法と BP180 ELISA 値も低下した (Lee 2003) 。一つの randomized controlled trial で血漿交換療法の併用は有意に prednisolone の内服量を低下させた (Khumalo 2002) 。

#### 文献

Roujeau JC, Guillaume JC, Morel P, Crickx B, Dalle E, Doutre MS, et al. Plasma exchange in bullous pemphigoid. *Lancet* 1984;2:486-8 (レベル III)

Guillaume J-C, Vaillant L, Bernard P, Picard C, Prost C, Labeille B, et al. Controlled trial of azathioprine and plasma exchange in addition to prednisolone in the treatment of bullous pemphigoid. *Archive of Dermatology* 1993;129:49-53 (レベル III)

Mazzi G, Raineri A, Zanolli FA, Da Ponte C, De Roia D, Santarossa L, Guerra R, Orazi BM. Plasmapheresis therapy in pemphigus vulgaris and bullous pemphigoid. *Transfus Apher Sci.* 2003;28:13-8 (レベル V)

Kitabata Y, Sakurane M, Orita H, Kamimura M, Siizaki K, Narukawa N, Kaketaka A, Abe T, Kobata H, Akizawa T. Double filtration plasmapheresis for the treatment of bullous pemphigoid: a three case report. *Ther Apher.* 2001;5:484-90 (レベル V)

Lee JB, Fumimori T, Kurose K, Mori O, Hashimoto T. A case of bullous pemphigoid successfully treated by plasmapheresis: assessment of the change in titers of circulating antibodies by immunoblotting and enzyme-linked immunosorbent assay. *J Dermatol.* 2003;30:326-31 (レベル V)

Khumalo NP, Murrell DF, Wojnarowska F, Kiritschig G. A systematic review of treatments for bullous pemphigoid. *Arch Dermatol.* 2002;138:385-9(レベル I)

#### Clinical Question 10

ステロイド内服と azathioprine 内服の併用は有用か。

#### 推奨度 B

推奨文 : Azathioprine の併用は内服ステロイドの減量を可能にする。

解説 : Prednisolone (30-80mg) 単独と prednisolone (30-80mg)/azathioprine (2.5mg/kg) の併用では、臨床症状の評価が明確に示されていないが、3 年間の経過観察で azathioprine 併用群ではステロイドの全身投与量が 45% 少なかった (Burton et al, 1978) 。Prednisolone (1mg/kg) 単独と prednisolone (1mg/kg) /azathioprine 併用では、両群に効果や予後の改善、副作用の発現について有意差はみられなかった (Guillaume et al, 1993) 。一つの randomized controlled trial で prednisolone と azathiopurin の併用は、有意にステロイド内服量を低下させた (Khumalo 2002) 。

#### 文献



Burton JL, Harman RR, Peachy RD, Warin RP. Azathioprine plus prednisone in treatment of pemphigoid. Br Med J 1978;2:1190-1 (レベル III)

Guillaume J-C, Vaillant L, Bernard P, Picard C, Prost C, Labeille B, et al. Controlled trial of azathioprine and plasma exchange in addition to prednisolone in the treatment of bullous pemphigoid. Arch Dermatol 1993;129:49-53 (レベル III)

Khumalo NP, Murrell DF, Wojnarowska F, Kirtschig G. A systematic review of treatments for bullous pemphigoid. Arch Dermatol. 2002;138:385-9(レベル I)

### Clinical Question 11

ステロイド内服と cyclosporine 内服の併用は有用か。

推奨度 C 1

推奨文：ステロイド/cyclosporine 併用療法はステロイド単独療法で再燃する症例において症状を抑制することができる。

解説：7症例の治療に cyclosporine 6-8 mg/kg/日を使用した報告において、4症例は cyclosporine 単独で加療し、そのうち半分の症例で効果が認められた。副作用として一過性の血清クレアチニン上昇と多毛がみられた。残りの3症例については、ステロイド内服療法と併用したが、全てに効果が認められた。しかし、cyclosporine 中止により、2例は再燃した (Barthelemy 1986)。78歳男性と66歳女性の乾癬と水疱性類天疱瘡の合併症例に外用ステロイドと cyclosporine (5mg/kg/日)を使用したところ、約1ヶ月で両疾患の症状が改善した。ステロイド内服に抵抗性の1例で cyclosporine (5mg/kg/day)内服が有効でステロイド内服が減量できた (Curley 1991)。

文献

Barthelemy H, Thivolet J, Cambazard F, Bendelac A, Mauduit G, Granier F, Frappaz A. Cyclosporin in the treatment of bullous pemphigoid: preliminary study. Ann Dermatol Venereol 1986;113:309-13(レベル V)。

Boixeda JP, Soria C, Medina S, Ledo A. Bullous pemphigoid and psoriasis: treatment with cyclosporine. J Am Acad Dermatol 1991;24:152(レベル V)

Curley RK, Holden CA. Steroid-resistant bullous pemphigoid treated with cyclosporin A. Clin Exp Dermatol. 1991;16:68-9(レベル V)

### Clinical Question 12

ステロイド内服と cyclophosphamide の併用は有用か。

推奨度 C 1

推奨文：各種治療に抵抗性の症例に cyclophosphamide とステロイド併用療法が有効なことがある。

解説：Prednisolone, azathioprine, dapsoneなどで効果なかった59歳、女性の症例でステロイドパルス療法とcyclophosphamide 50mg/日を投与したところ、症状の改善がみられ、副作用もほとんど認められなかった(Dawe 1997)。同様に標準的治療や血漿交換療法で効果の得られなかった69歳の女性を月1回のcyclophosphamideパルス療法と50mg/日の経口連日投与にて治療したところ、4クール施行後に症状は軽快し、10mg/日のprednisolone内服でコントロールできた(Ogawa 2004)。

#### 文献

Dawe RS, Naidoo DK, Ferguson J. Severe bullous pemphigoid responsive to pulsed intravenous dexamethasone and oral cyclophosphamide. Br J Dermatol 1997;137:826-7(レベルV)

Ogawa Y, Adachi A, Okamoto M, Hashimoto T, Tomita Y. A case of refractory bullous pemphigoid with plasmapheresis-associated thrombopenia: efficacy of pulsed intravenous cyclophosphamide therapy. J Dermatol 2004;31:651-4(レベルV)

#### Clinical Question 13

ステロイド内服とミコフェノール酸モフェチル内服の併用は有用か。

#### 推奨度 C1

推奨文：症状コントロールのために、ステロイド内服の減量が困難で、DDSやazathioprineに反応しないものにミコフェノール酸モフェチルの併用は有用である。

解説：皮疹コントロールにprednisolone 60mg/日の全身投与が必要であった67歳の白人女性の症例報告において、ミコフェノール酸モフェチル 2g/日を併用したところ、21週目までに症状の改善とprednisoloneの10mg/日まで減量が可能であった。副作用は認められなかった(Nousari HC 1998)。通常の内服ステロイド療法に抵抗性であった5症例につき、ミコフェノール酸モフェチル1-2g/日を初期量として投与したところ、経過を追えなかった1例を除いた4症例で治療効果が得られた。重篤な副作用はなく、内服ステロイドの減量も可能であった(長野 2006)。

#### 文献

Nousari HC, Griffin WA, Anhalt GJ. Successful therapy for bullous pemphigoid with mycophenolate mofetil. J Am Acad Dermatol 1998; 39:497-8(レベルV)

長野 徹, 山田陽三, 池田哲哉, 加茂統良, 西岡恵里, 錦織千佳子：神戸大学皮膚科における自己免疫性難治性水疱性疾患に対するミコフェノール酸モフェチル(MMF)の治療経験. 皮膚の科学 2006; 5: 67-71 (レベルV)

#### Clinical Question 14

メトトレキサートは有効か？

#### 推奨度 C1

**推奨文：**メトトレキサート(7.5mg/week)の内服および筋注は有効である。

**解説：**メトトレキサートと短期間の clobetasol propionate 外用で著明な改善をみた

(Dereure 2002)。メトトレキサートを 10mg/week 投与した 16 例で、4 例は外用なしで十分で、clobetasol propionate 外用を併用した 10 例中 6 例が皮疹の再発なくメトトレキサートを中止できた (Bara 2003)。Clobetasol propionate 外用で軽快した 18 例にメトトレキサート(7.5-10mg/week)を投与することで 17 例が寛解を維持できた (Dereure 2002)。低容量のメトトレキサート(5mg/week)を投与した高齢者患者 11 例全員で皮疹の改善を認めた (Heilborn 1999)。

#### 文献

Dereure O, Bessis D, Guillot B, Guilhou JJ. Treatment of bullous pemphigoid by low-dose methotrexate associated with short-term potent topical steroids: an open prospective study of 18 cases. Arch Dermatol. 2002;138:1255-6 (レベル V)

Bara C, Maillard H, Briand N, Celerier P. Methotrexate for bullous pemphigoid: preliminary study. Arch Dermatol. 2003;139:1506-7 (レベル V)

Dereure O, Bessis D, Guillot B, Guilhou JJ. Treatment of bullous pemphigoid by low-dose methotrexate associated with short-term potent topical steroids: an open prospective study of 18 cases. Arch Dermatol. 2002;138:1255-6 (レベル V)

Heilborn JD, Stahle-Backdahl M, Albertioni F, Vassilaki I, Peterson C, Stephansson E. Low-dose oral pulse methotrexate as monotherapy in elderly patients with bullous pemphigoid. J Am Acad Dermatol. 1999;40(5 Pt 1):741-9 (レベル V)

#### Clinical Question 15

ステロイド内服や免疫抑制薬に反応しない重症例に、大量ガンマグロブリン静注療法の併用は有用か。

**推奨度** C1

**推奨文：**大量ガンマグロブリン静注療法の併用は従来の治療に反応しない重症例の治療に有用である。

**解説：**全身ステロイドや免疫抑制剤に反応しない重症 15 例にガンマグロブリン大量静注療法を併用した症例対照研究では、寛解期間を延長し、その併用前後でステロイドの投与期間や量、副作用発現頻度、入院期間などを有意に減少させることができた (Ahmed 2001)。従来の治療に抵抗性の 17 例のうち、12 例 (70%) が大量ガンマグロブリン静注療法に反応した (Engineer 2001)。2 例で大量ガンマグロブリン静注療法が有効であった (Harman 1999)。

#### 文献

Ahmed AR. Intravenous immunoglobulin therapy for patients with bullous pemphigoid unresponsive to conventional immunosuppressive treatment. J Am Acad Dermatol

2001;45:825-35(レベルV)

Engineer L, Ahmed AR. Role of intravenous immunoglobulin in the treatment of bullous pemphigoid: analysis of current data. J Am Acad Dermatol. 2001;44:83-8(レベルV)

Harman KE, Black MM. High-dose intravenous immune globulin for the treatment of autoimmune blistering diseases: an evaluation of its use in 14 cases. Br J Dermatol. 1999;140:865-74(レベルV)

### Clinical Question 16

ステロイド内服とリツキシマブ(抗CD20抗体)の併用は有用か。

推奨度 C 1

推奨文：難治性の水疱性類天疱瘡にリツキシマブは有効であるが、死亡に至る副作用もある。

解説：2例にリツキシマブを使用して1例は寛解し、1例は皮疹が軽快した(Schmidt 2007)。1例にリツキシマブを使用したが無効性がなかった(Chee 2007)。1例にリツキシマブを使用し皮疹は消失したが副作用の敗血症で死亡した(Schmidt 2006)。GVHDに伴った1例でリツキシマブと抗CD25抗体を使用し皮疹は消失した(Szabolcs 2002)。

文献

Schmidt E, Seitz CS, Benoit S, Brocker EB, Goebeler M. Rituximab in autoimmune bullous diseases: mixed responses and adverse effects. Br J Dermatol. 2007;156:352-6(レベルV)

Chee R, Nagendran V, Bansal A, Casie Chetty SN, Harland C. B-cell targeted therapy alone may not be effective in bullous pemphigoid. Clin Exp Dermatol. 2007;32:111-2(レベルV)

Schmidt E, Hunzelmann N, Zillikens D, Brocker EB, Goebeler M. Rituximab in refractory autoimmune bullous diseases. Clin Exp Dermatol. 2006 Jul;31(4):503-8(レベルV)

Szabolcs P, Reese M, Yancey KB, Hall RP, Kurtzberg J. Combination treatment of bullous pemphigoid with anti-CD20 and anti-CD25 antibodies in a patient with chronic graft-versus-host disease. Bone Marrow Transplant. 2002;30:327-9(レベルV)

### Clinical Question 17

ステロイド内服とインターフェロン $\gamma$ 療法の併用は有用か?

推奨度 C 1

推奨文：プレドニゾロン内服にインターフェロン $\gamma$ 療法を併用することで著明な皮疹の軽快を示す。