

V 別添資料 2

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. 膿疱性乾癬（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と考えられている。

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、臍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、びらんはあるが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、膣、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の特徴である。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、軽快者とする。

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なことがある。

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（メチルプレドニゾン 1 g/日、3日間）

- ⑤ ステロイド内服（プレドニゾン 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（プレドニゾン 1.0 mg/kg/日）＋免疫抑制剤（ミゾリビン 1-3 mg/kg/日）
- ⑧ ステロイド内服（プレドニゾン 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

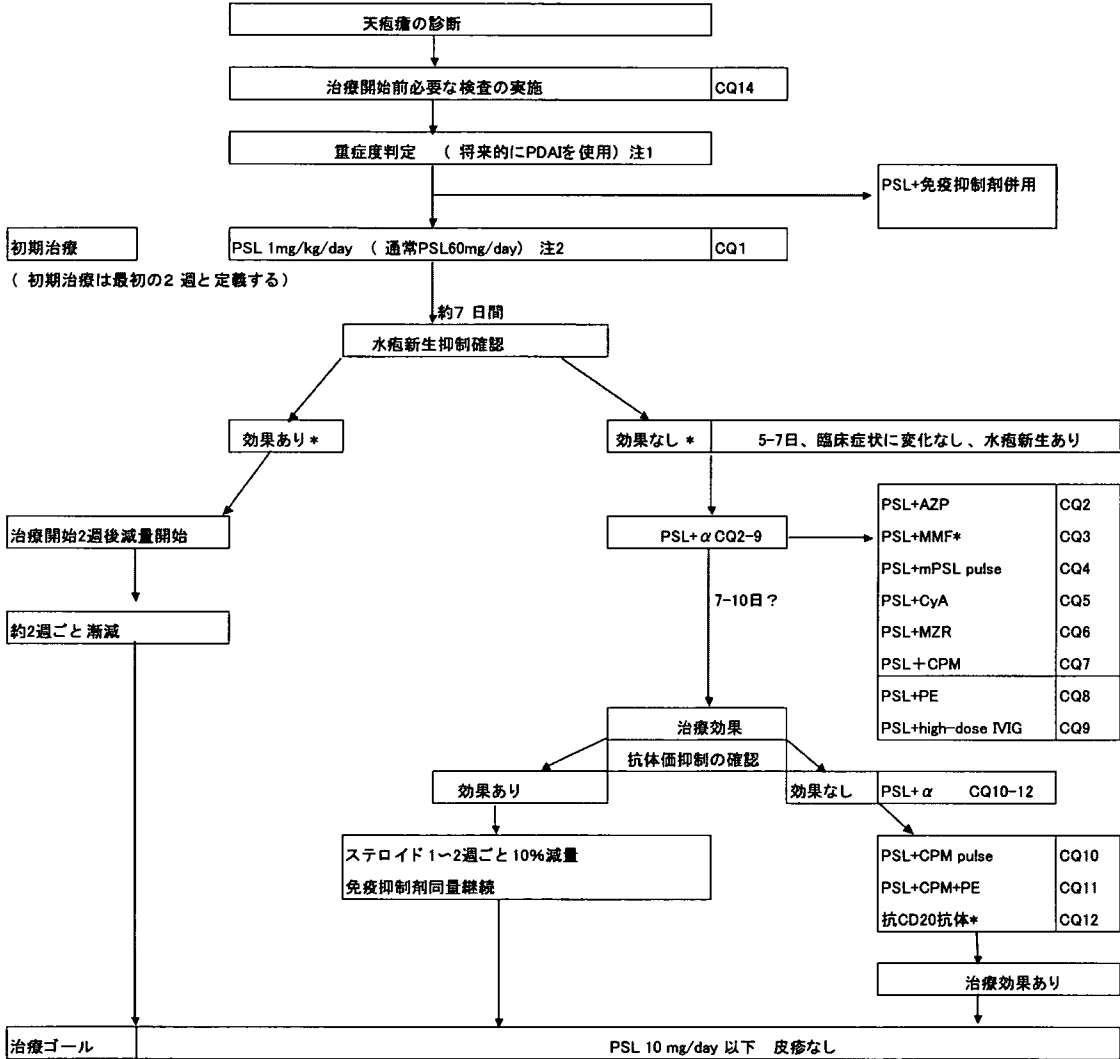
- ① ステロイド内服（プレドニゾン 0.5 mg/kg/日）
- ② ステロイド外用

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/IF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

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 β -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¹、濱田尚宏¹、池田志孝²、天谷雅行³、新関寛徳⁴、黒沢美智子⁵
青山裕美⁶、北島康雄⁶

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、α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、瘢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。