

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[®]など）、エキザルベ[®]、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[®]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。

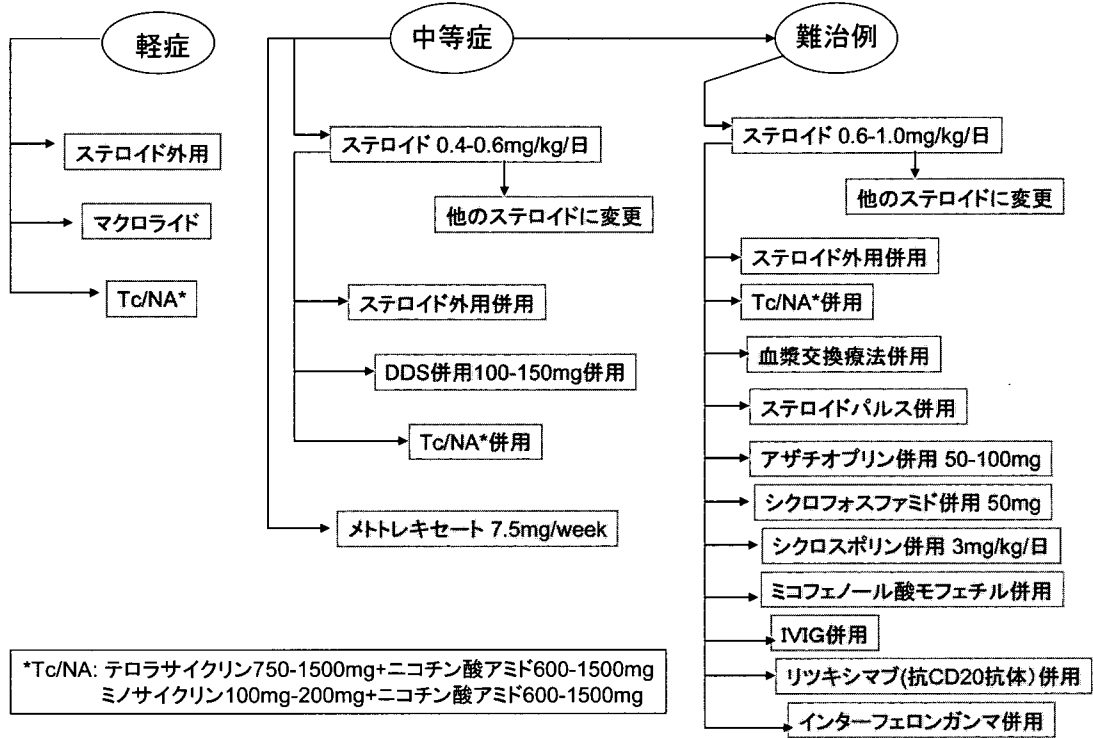
(2) テトラサイクリン（あるいはミノサイクリン）とニコチン酸アミドの併用療法にステロ

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 0.5-1 g/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 3 mg/kg/日、アザチオプリン 50-100 mg/日、シクロフォスファミド 50-100 mg/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 (40 mg/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 γ 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 [®]		○			
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 γ 療法			?	?	?
局所療法	抗生物質含有軟膏 (ゲンタシン軟膏 [®] 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）
V	記述研究（症例報告や症例集積研究）
VI	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（Morei 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 methylsulphobenzoate 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 (ダブソン) 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- α 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、免疫プロット法と 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, Kirtschig 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 C1

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 γ 療法の併用は有用か?

推奨度 C1

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

解説：プレドニゾロン 30 mg/day の内服で皮疹の改善をみなかった 11 症例中、10 症例でインターフェロン γ 療法を併用することで皮疹が改善した (Nakama 2007)。

文献

Nakama T, Ishii N, Ono F, Hamada T, Yasumoto S, Hashimoto T: The efficacy of interferon-gamma in patients with refractory bullous pemphigoid. J Dermatol, in press (レベル V)

Clinical Question 18

強力なステロイド (clobetasol propionate) 外用は有用か。

推奨度 B

推奨文：Clobetasol propionate 外用は prednisone 内服より症状コントロールに有用であり、副作用の発現も少ない。

解説：重症例では prednisone 1.0mg/kg より clobetasol propionate 外用が症状コントロールに有意差をもって有効であった (OR 0.63, 95%CI 1.19-77.59)。外用群では副作用発現が少なく、生存率も良好であった。中等症例ではステロイド内服治療群 (prednisolone 0.5mg/kg) と外用群に有意差を認めなかった (Joly et al, 2002)。メチルプレドニゾロン、DDS 内服と clobetasol propionate 外用を用いた 62 例で、皮疹は軽快し、約半数で 1 年後にステロイドを離脱した (Schmidt 2005)。170 例の clobetasol propionate 外用症例と 171 例のプレドニゾロン内服で、水疱性類天疱瘡の程度で死亡率に差はなく、年齢と Karnofsky score (全身状態の指標) で差を認めた (Joly 2005)。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)。ステロイド外用を行った 6 例で皮疹が軽快した (Muramatsu 1996)。clobetasol propionate 外用を行った 10 例で皮疹の消失をみた (Westerhof 1989)。全身型水疱性類天疱瘡で、clobetasol propionate 外用とテトラサイクリン/ニコチン酸アミド併用療法を行った 16 例中、13 例が完全寛解した (Hornschuh 1997)。Clobetasol propionate 外用を行った 18 例全例で皮疹がコントロールでき、その後、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)。

文献

Joly P, Roujeau J-C, Benichou J, Picard C, Dreno B, Delaporte E, Vaillant L, D'Incan M, Plantin P, Bedane C, Young P, Bernard P. A comparison of oral and topical corticosteroids in patients with bullous pemphigoid. New England Journal of Medicine 2002;346:321-7 (レベル II)

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)

- Joly P, Benichou J, Lok C, Hellot MF, Saiag P, Tancrede-Bohin E, Sassolas B, Labeille B, Doutre MS, Gorin I, Pauwels C, Chosidow O, Caux F, Esteve E, Dutronc Y, Sigal M, Prost C, Maillard H, Guillaume JC, Roujeau JC. Prediction of survival for patients with bullous pemphigoid: a prospective study. Arch Dermatol. 2005;141:691-8 (レベルII)
- Muramatsu T, Iida T, Shirai T. Pemphigoid and pemphigus foliaceus successfully treated with topical corticosteroids. J Dermatol. 1996;23:683-8(レベルV)
- Westerhof W. Treatment of bullous pemphigoid with topical clobetasol propionate. J Am Acad Dermatol. 1989;20:458-61(レベルV)
- Hornschuh B, Hamm H, Wever S, Hashimoto T, Schoder U, Brocker E-B, Zillikens D : Treatment of 16 patients with bullous pemphigoid with oral tetracycline and niacinamide and topical clobetazol. J Am Acad Dermatol 1997 ;36 :101-3 (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)

膿疱性乾癬（汎発型）診療ガイドライン 2008 年度版【草稿*】

岩月啓氏¹、照井 正²、小澤 明³、小宮根真弓⁴、梅澤慶紀³、中西 元⁴、原 弘之²、
馬淵智生³、青山裕美⁶、北島康雄⁶

1. 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 皮膚・粘膜・結合織学
2. 日本大学医学部皮膚科
3. 東海大学医学部専門診療学系
4. 自治医科大学皮膚科
5. 滋賀医科大学皮膚科
6. 岐阜大学大学院医学研究科 皮膚病態学

* 本原稿は、2008年3月段階での草稿であり、委員、外部委員および稀少難治性皮膚疾患調査研究班のレビューを受けた後に、完成版として公開する予定である。

目 次

第Ⅰ章 ガイドライン策定にあたって

1. 背景と目的
2. ガイドラインの位置づけ
3. ガイドラインの特徴
4. 資金提供者、利益相反
5. エビデンスの収集
6. エビデンスレベルと推奨度決定基準
7. 公開前のレビューと公開方法
8. ガイドラインの評価と更新計画

第Ⅱ章 膿疱性乾癬（汎発型）の診断基準と重症度判定基準

1. 膿疱性乾癬（汎発型）の定義と診断に必要な主要項目(2006年改訂)
2. 膿疱性乾癬（汎発型）の診断の参考項目
3. 膿疱性乾癬（汎発型）の除外項目
(巻末資料：膿疱性乾癬の診断と重症度判定資料)
参考データ 1. 特定疾患個人調査票における膿疱性乾癬の新規受給者数（2003-05年）
4. 膿疱性乾癬の重症度判定と患者分布（2007年改訂）
参考データ 2. 重症度判定基準を用いた場合の皮膚症状分布（研究班施設 41 症例）
参考データ 3. 重症度判定基準を用いた検査異常値分布（成人膿疱性乾癬（汎発型）40 例：
研究班症例の解析）
参考データ 4. 重症度判定基準を用いた検査異常値分布（個人調査票）

第Ⅲ章 膿疱性乾癬（汎発型）の治療ガイドラインと治療指針の要約

1. 膿疱性乾癬（汎発型）治療アルゴリズム
2. 膿疱性乾癬（汎発型）に推奨される治療指針
 - 1) 膿疱性乾癬（汎発型）急性期の全身症状に対するプライマリーケア
 - 2) 急性期膿疱性乾癬に推奨される治療
 - 3) 標準的乾癬治療法の安全使用のために
 - 4) 乾癬性関節症に対する治療

参考データ 5. 本邦における治療薬の使用状況

第Ⅳ章 臨床設問（Clinical Question：CQ）の要約

第Ⅴ章 各治療法の推奨度と解説文

1. プライマリーケア
2. 内服療法
3. 外用療法
4. 光線療法
5. 生物学的製剤
6. 妊婦・授乳婦、小児に対する治療薬選択
7. 合併症治療とアウトカム

巻末資料

膿疱性乾癬の診断、重症度判定の手引き

第 I 章 ガイドライン策定にあたって

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。尋常性乾癬皮膚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。

既存の乾癬ガイドライン [1, 2] は、主に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ビューである。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ている [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たが [4]、新しい治療薬の登場や、EBM を用いた手法が導入され、治療ガイドラインの改訂が必要になった。

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」（北島康雄主任研究者、平成 14-16 年、17-19 年度）において、特定疾患受給申請用の様式を全国統一とし、個人調査票を全国レベルで解析することが可能になった。研究班の症例と個人調査表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を提唱した（後述）。それらの基準をもとに、EBM に基づく治療ガイドライン策定を進めてきた。膿疱性乾癬（汎発型）は稀少疾患であり、治療についての高いエビデンスを有する論文の収集が困難であったが、現時点での重要な論文を可能な限り渉猟し、委員会で検討を加えた。

2. ガイドラインの位置づけ

膿疱性乾癬の定義は成書によって異なり、病因的類似性をもとに局所型として掌蹠膿疱症を含める場合、circinate annular 型や尋常性乾癬の一時的膿疱化症例を加えて論じられることがある。本ガイドライン策定委員会は、日本皮膚科学会と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」の共同事業として発足したものである。したがって、膿疱性乾癬（汎発型）として取り上げる病態は、厚生労働省のいわゆる「特定疾患としての膿疱性乾癬」と定義され、その診断と重症度判定基準は、厚生労働省研究班で提唱したものに準拠している。本ガイドラインは現時点における本邦での標準を示すものであるが、個々の膿疱性乾癬（汎発型）においては、症状や合併症に多様性があり、診療にあたる医師が患者とともに治療選択を決定すべきものである。その治療内容が本ガイドラインに完全に合致することを求めるわけではない。

3. ガイドラインの特徴

本ガイドラインの特徴は、1) 膿疱性乾癬（汎発型）を全身性炎症反応とみなし、2) 一次医療機関のプライマリーケア、3) 二次・三次医療機関での全身管理、4) 皮膚症状に対する治療に加えて、5) 関節症などの合併症に対する治療を考慮し、6) 急性期治療とともに、7) 生物製剤の適応、8) 副作用に配慮した長期的治療計画、9) QOL 向上についての視点での標準的治療を検討した。

膿疱性乾癬（汎発型）は稀少疾患であり、エビデンスレベルが高い臨床研究データを渉猟することが難しい。十分なエビデンスが得られない治療法の羅列では診療にあたる医師にかえって混乱を招くことが危惧されたので、委員会として推奨する治療法についての記述を盛り込んだ。薬剤の安全使用には最大限に配慮しつつも、生命を脅かす病態に対応するために、安全性が確立されていない薬剤を組み入れざるを得ない箇所があり（妊婦、授乳婦、小児に対する投薬など、CQ18,19 参照）、委員会の見解として記載した。その適用にあたっては、インフォームド・コンセントが必要であることを申し添えたい。

4. 資金提供者、利益相反

本ガイドライン策定に要した費用は、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」の研究費を用いた。なお、上記の委員が関連特定薬剤の開発に関与していた場合は、当該治療の推奨度判定に関与しないこととした。これ以外に各委員は、本ガイドライン策定に当たって明らかにすべき利益相反はない。

5. エビデンスの収集

使用したデータベース：PubMed、SCIRUS、SCOPUS、医学中央雑誌 web、Cochrane database systemic review.

検索期間と文献：2007 年 12 月までに検索可能であった文献

採択基準：ランダム化比較試験 (Randomized Control Trial: RCT) のシステマティック・レビュー、個々の RCT の論文を優先した。それが収集できない場合は、コホート研究、ケースコントロール試験、国内外のガイドライン、治療に関する総説などの論文を採用した。さらに、症例集積研究も参考とした。基礎的実験の文献は除外した。

6. エビデンスレベルと推奨度決定基準

以下に示すような日本皮膚科学会編 皮膚悪性腫瘍診療ガイドラインにて採用されたエビデンスレベル分類と推奨度の分類基準を用いた。