

152-155. (エビデンスレベルV)

- 7) Muchenberger S, Schopf E, Simon JC. The combination of oral acitretin and bath PUVA for the treatment of severe psoriasis. Br J Dermatol 1997 ; 137 : 587-589. (エビデンスレベルV)
- 8) Breiner-Maly J, Ortel B, Breier F, Schmidt JB, Honigsmann H. Generalized pustular psoriasis of pregnancy Dermatology 1999 ; 198 : 61-64. (エビデンスレベルV)
- 9) Honingsmann H, Gschnait F, Konrad F, Wolff K. Phototherapy for pustular psoriasis (von Zumbusch) . Br J Dermatol 1977 ; 97 : 119-126. (エビデンスレベルV)
- 10) Hunt MJ, Lee SH, Salisbury ELC, Wills EJ, Armati R. Generalized pustular psoriasis responsive to PUVA and oral cyclosporin therapy. Austral J Dermatol 1997 ; 58:199-201. (エビデンスレベルV)
- 11) Ozawa A, Ohkido M, Haruki Y, Kobayashi H, Ohkawara A, Ohno Y, Inaba Y, Oga-wa H. Treatments of generalized pustular psoriasis : A multicenter study in Japan. J Dermatol 1999 ; 26 : 141-149. (エビデンスレベルV)
- 12) 吉川邦彦、江藤隆史、小林 仁、堀尾 武、松尾隼郎、吉池高志. 乾癬のPUVA療法ガイドライン. 日皮会誌 2000 ; 110 : 807-814. (エビデンスレベルVI)

CQ13-1. PUVA療法は膿疱性乾癬（汎発型）の小児例に有効か？

推奨度 C2、D（10歳以下）

推奨文 膿疱性乾癬（汎発型）の小児例に対して長波長紫外線療法を行うことを考慮しても良いが、十分な根拠が無い。

文 献

- 1) 水野信行、植松茂生、大野盛秀. 膿疱性乾癬の2例、日皮会誌1975 ; 85 : 587-594. (エビデンスレベルV)
- 2) 吉川邦彦、江藤隆史、小林 仁、堀尾 武、松尾隼郎、古池高志. 乾癬のPUVA療法ガイドライン、日皮会誌 2000 ; 110 : 807-814. (エビデンスレベルVI)

CQ13-2. PUVA療法は膿疱性乾癬（汎発型）の妊婦例に有効か？

推奨度 D（内服PUVA）

推奨文 膿疱性乾癬（汎発型）の妊婦例に対して根拠がないので勧められない。妊婦への内服PUVAは禁忌であるとされている。8-MOPのtoxicityが問題と考えられる。

文 献

- 1) El-Din Selim MM, Hegyi V. Pustular eruption of pregnancy treated with local administered PUVA. Arch Dermatol 1990 ; 126 : 443-444. (エビデンスレベルV)
- 2) Breiner-Maly J, Ortel B, Breier F, Schmidt JB, Honigsmann H. Generalized pustular psoriasis of pregnancy Dermatology 1999 ; 198 : 61-64. (エビデンスレベルV)
- 3) Weatherhead S, Robinson SC, Reynolds NJ. Management of psoriasis in pregnancy. Br Med J 2007 ; 334 : 1218-1220. (エビデンスレベルVI)

CQ14. UVB療法は膿疱性乾癬（汎発型）に有効か？

推奨度 C2、C1（第一選択薬との併用ないし後療法として）

推奨文 膿疱性乾癬（汎発型）に対して中波長紫外線療法を行うことを考慮しても良いが、十

分な根拠が無い。

文 献

- 1) Kopf T, Karlhofer F, Szeptalusi Z, Schneebenger A, Tanen A, Szeptalusi Z Successful use of acitretin in conjunction with narrow band ultraviolet B phototherapy in a child with severe pustular psoriasis Zumbusch type. Br J Dermatol 151 : 912-916, 2004. (エビデンスレベルV)
- 2) Mazzatenta C, Martin P, Luti L, Domenici R Diffuse sterile pustular eruption with changing clinical features in a 2-year-old. Pediatr Dermatol 22 : 250-253, 2005. (エビデンスレベルV)
- 3) Kim HS, Kim GM, Kim SY Two stage therapy for childhood generalized pustular psoriasis : Low dose cyclosporin for induction and maintenance with acitretin / narrowband ultraviolet B phototherapy. Pediatr Dermatol : 23 : 306-308, 2006. (エビデンスレベルV)
- 4) Vun YY, Jones B, Mudhaffer MA, Egan C. Generalized pustular psoriasis of pregnancy treated with narrowband UVB and topical steroids. J Am Acad Dermatol 54 : S28-30, 2006. (エビデンスレベルV)
- 5) Freeman RG. Data on the action spectrum for ultraviolet carcinogenesis, J Natl Cancer Res. 1975 : 55 : 1119-1122. (エビデンスレベルVI)
- 6) Findt-Hanssen H, McFadden N, Eeg-Larson T, et al. Effect of a new narrow-band UV-B lamp on photocarcinogenesis in mice. Acta Derm Venereol 1991 : 71 : 245-248. (エビデンスレベルVI)
- 7) Wulf HC, Hansen AB, Bech-Thomson N. Differences in narrowband ultraviolet B and broad-band ultraviolet photocarcinogenesis in lightly pigmented hairless mice. Photodermatol Photoimmunol Photomed. 1994 : 10 : 192-197. (エビデンスレベルV)

CQ14-1. UVB療法は膿疱性乾癬（汎発型）の小児例に有効か？

推奨度 C1

推奨文 膿疱性乾癬（汎発型）の小児例に対して（第一選択薬との併用あるいは維持療法として）中波長紫外線療法を行うことを考慮しても良いが、単独療法の効果には十分な根拠が無い。

文 献

- 1) Kopf T, Karlhofer F, Szeptalusi Z, Schneebenger A, Tanen A, Szeptalusi Z. Successful use of acitretin in conjunction with narrow band ultraviolet B phototherapy in a child with severe pustular psoriasis Zumbusch type. Br J Dermatol 2004 ; 151 : 912-916. (エビデンスレベルV)
- 2) Mazzatenta C, Martin P, Luti L, Domenici R. Diffuse sterile pustular eruption with changing clinical features in a 2-year-old. Pediatr Dermatol 2005 ; 22 : 250-253. (エビデンスレベルV)
- 3) Kim HS, Kim GM, Kim SY Two stage therapy for childhood generalized pustular psoriasis : Low dose cyclosporin for induction and maintenance with acitretin / narrowband ultraviolet B phototherapy. Pediatr Dermatol 2006 ; 23 : 306-308. (エビデンスレベルV)

CQ14-2. UVB療法は膿疱性乾癬（汎発型）の妊婦例に有効か？

推奨度 C1（第一選択薬が使用できないか抵抗性のとき）

推奨文 膿疱性乾癬（汎発型）の妊婦例に対して中波長紫外線療法を行うことを考慮しても良いが、十分な根拠が無い。

文 献

- 1) Weatherhead S, Robinson SC, Reynolds NJ. Management of psoriasis in pregnancy. Br Med J 2007 ; 334 : 1218-1220. (エビデンスレベルVI)
- 2) Vun YY, Jones B, Mudhaffer MA, Egan C. Generalized pustular psoriasis of pregnancy treated with narrowband UVB and topical steroids. J Am Acad Dermatol 2006 ; 54 : S28-30 (エビデンスレベルV)

CQ15 : TNF α 阻害薬は膿疱性乾癬（汎発型）に有効か？

推奨度 C1（皮膚病変に対して）*、B（重症関節症合併例に対して）* *：委員会意見

推奨文 TNF α 阻害薬は、膿疱性乾癬（汎発型）に対して有効である。

解 説

1) TNF α 阻害薬（インフリキシマブ：infliximab、エタネルセプト：etanercept、アダリムマブ：adalimumab）が尋常性乾癬に有効であることは、各国でのランダム化対照比較試験（RCT）の結果から明らかで、尋常性乾癬に対する推奨度はB（行うよう勧められる）である [1, 2]。関節症性乾癬についても、複数のランダム化対照比較試験（RCT）の報告があり、関節症性乾癬に対する推奨度はB（行うよう勧められる）である [3]。しかしながら副作用報告も多数あり、点滴静注製剤のインフリキシマブでは注射時にみられるアナフィラキシー様反応（infusion reaction）に対する予防的支持療法・対応が必要である。抗核抗体などの自己抗体出現とループス様症候群、TNF α 阻害薬に対する抗体出現、脱髄性疾患、血球減少などが報告されている [4]。

一方、膿疱性乾癬については、症例報告や尋常性乾癬を含めた前向きコホートスタディの一部としての報告があるのみで [5-7]、症例数は限られており、ランダム化対照比較試験（RCT）の報告はない。これまでの報告では、主に他の治療法でコントロールが難しい重症例に対してTNF α 阻害薬が使用されている。TNF α 阻害薬などの抗体製剤は一般に循環系に負荷をかけるため、膿疱性乾癬（汎発型）では心・循環系不全を合併する可能性があり注意が必要である。また、TNF α 阻害薬のinfusion reaction への対応も重要と思われる。なお、パラドキシカルな副作用として、TNF α 阻害薬による新たな乾癬の発症、既存の乾癬の悪化・膿疱化の報告が散見され、米国FDAからも警告にも明記された [8]。本邦では、アダリムマブが尋常性乾癬、関節症性乾癬に、インフリキシマブが尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬と乾癬性紅皮症に保険適用がある。

インフリキシマブは即効性があり、24時間から48時間以内に効果を認める症例が多いが、長期使用により約20-30%に中和抗体が出現している。エタネルセプトはインフリキシマブほどの即効性は期待できないが、長期使用でも中和抗体の出現頻度が低く、膿疱性乾癬（汎発型）に対してはインフリキシマブ使用後の維持療法として有効であった報告が2件ある。しかしながら長期使用の安全性については、未だ経験年数が浅く、明らかではない。アダリムマブの膿疱性乾癬（汎発型）への使用例とその成績が次第に報告されてきた [9-11]。

2) 妊婦への使用については（C Q20参照）、関節リウマチ患者およびCrohn病 [12]、および尋常性乾癬、関節症性乾癬 [13] における使用経験をみる限りでは、母体に対してはおおむね安全である。TNF α 阻害薬の催奇形性については明確な結論は得られていないが [14]、VACTERL連合（症候群）（vertebral, anal atresia, cardiac defect, tracheoesophageal, renal

and limb abnormalities) の発症には注意が必要であり、妊娠中の TNF α 阻害薬使用にあたってはリスク・ベネフィットを勘案して、十分なインフォームドコンセントが必要である [15-17]。また、infusion reaction に対する前投薬として用いられるジフェンヒドラミンは催奇形性が知られており、妊婦には用いるべきではない。

- 3) 小児例 (16歳未満) への使用は (C Q21参照)、これまでに1件の報告例があり [18]、その症例では有効性、安全性が示されている。しかし、2009年、米国FDAはTNF α 阻害薬で治療されていた小児と若年層にリンパ腫や他の悪性腫瘍の発現率高いという警告を発した [8]。しかし、多くの症例でTNF α 阻害薬以外にも免疫抑制薬が併用されているため、TNF α 阻害薬単独の影響か否かは不明である。同じ警告文のなかで、自己免疫疾患や関節リウマチの治療目的でTNF α 阻害薬を用いられた群で、69例の新規の乾癬発症があり、そのうち17例が膿疱性乾癬、15例が掌蹠膿疱症類似であったと報告されている。

文 献

- 1) Nast A, Kopp IB, Augustin M et al ; Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) ; Berufsverband Deutscher Dermatologen (BVDD) . Evidence-based (S3) guidelines for the treatment of psoriasis vulgaris. J Dtsch Dermatol Ges 2007 Jul ; 5 Suppl 3 : 1-119. (エビデンスレベル I)
- 2) Reich K, Nestle FO, Papp K, Ortonne JP, Evans R, Guzzo C, Li S, Dooley LT, Griffiths CE ; EXPRESS study investigators. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis : a phase III, multicentre, double-blind trial. Lancet 2005 ; 366 (9494) : 1367-74. (エビデンスレベル II)
- 3) Woolacott NF, Khadjesari ZC, Bruce IN, Riemsma RP. Etanercept and infliximab for the treatment of psoriatic arthritis : a systematic review Clin Exp Rheumatol 2006 ; 24 : 587-593. (エビデンスレベル I)
- 4) Aikawa NE, de Carvalho JF, Artur Almeida Silva C, Bonfá E. Immunogenicity of anti-TNF- α agents in autoimmune diseases. Clin Rev Allergy Immunol. E-pub. (エビデンスレベル : 研究データのレビューにつき評価外)
- 5) Elewski BE. Infliximab for the treatment of severe pustular psoriasis. J Am Acad Dermatol 2002 ; 47 : 796-797 (エビデンスレベル V)
- 6) Weisenseel P, Prinz JC. Sequential use of infliximab and etanercept in generalized pustular psoriasis. Cutis 2006 ; 78 : 197-9. (エビデンスレベル V)
- 7) Trent JT, Kerdel FA. Successful treatment of Von Zumbusch pustular psoriasis with infliximab. J Cutan Med Surg 2004 ; 8 : 224-8. (エビデンスレベル V)
- 8) FDA : Follow-up to the June 4, 2008 Early Communication about the ongoing safety review of tumor necrosis factor (TNF) blockers (marketed as Remicade, Enbrel, Humira, Cimzia, and Simponi) , August 4, 2009. [http : //www.FDA.gov/Drugs/DrugSafety/Post-marketDrugSafetyInformationforPatient sandProviders/DrugSafetyInformationforHealth-careProfessionals/ucm174474.htm](http://www.FDA.gov/Drugs/DrugSafety/Post-marketDrugSafetyInformationforPatient sandProviders/DrugSafetyInformationforHealth-careProfessionals/ucm174474.htm)
- 9) Jordan J, Bieber T, Wilsmann-Theis D. Adalimumab : safe and successful in severe pustular psoriasis. J Eur Acad Dermatol Venereol 23 ; 592-593 Epub, 2009.
- 10) Zangrilli A, Papoutsaki M, Talamonti M, Chimenti S. Long-term efficacy of adalimumab in generalized pustular psoriasis. J Dermatolog Treat 19 ; 185-187 : 2008.

- 11) Callen JP, Jackson JH. Adalimumab effectively controlled recalcitrant generalized pustular psoriasis in an adolescent. *J Dermatolog Treat* 16 ; 350-352 : 2005.
- 12) Katz JA, Antoni C, Keenan GF et al. Outcome of pregnancy in women receiving infliximab for the treatment of Crohn's disease and rheumatoid arthritis. *Arth Rheum* 2006 ; 54 : 2701-2702.
- 13) Berthelot JM, De Bandt M, Goupille P, Solau-Gervais E, Lioté F, Goeb V, Azais I, Martin A, Pallot-Prades B, Maugars Y, Mariette X ; CRI (Club Rhumatismes et Inflammation) . Exposition to anti-TNF drugs during pregnancy : outcome of 15 cases and review of the literature. *Joint Bone Spine*. 2009 Jan ; 76 (1) : 28-34.
- 14) Carter JD, Valeriano J, Vasey FB. Tumor necrosis factor-alpha inhibition and VATER association : a causal relationship. *J Rheumatol*. 2006 May ; 33 (5) : 1014-7.
- 15) Roux CH, Brocq O, Breuil V, Albert C, Euller-Ziegler L. Pregnancy in rheumatology patients exposed to anti-tumour necrosis factor (TNF) -alpha therapy. *Rheumatology (Oxford)* . 2007 Apr ; 46 (4) : 695-8. Epub 2006 Dec 7. Review.
- 16) Carter JD, Ladhani A, Ricca LR et al. A safety assessment of tumor necrosis factor antagonists during pregnancy : a review of the Food and Drug Administration database. *J Rheumatol* 2009 ; 36 : 635-641.
- 17) Ostensen M. Are TNF inhibitors safe in pregnancy? *Nature Rheumatology* 2009 ; 5 : 184-185.
- 18) Pereira TM, Vieira AP, Fernandes JC, Antunes H, Basto AS. Anti-TNF- α therapy in childhood pustular psoriasis. *Dermatol* 213 ; 350-352, 2006.

CQ16. TNF α 阻害薬以外の生物学的製剤は膿疱性乾癬（汎発型）に有効か？

推奨度 C2

推奨文 アレファセプト (alefacept)、抗IL-12/23p40抗体 (ウステキヌマブ; ustekinumab) は、膿疱性乾癬（汎発型）に対する使用例が少ないため、その有効性が推測されるが十分なエビデンスがない。他の治療に抵抗性の症例への使用にとどめたい。エファリツマブ (efalizumab) は、致死的感染症合併例がみられ販売中止になった。

文献

- 1) Larsen R, Ryder LP, Svejgaard A, Gniadecki R. Changes in circulating lymphocyte subpopulations following administration of the leukocyte function-associated antigen-3 (LFA-3) /IgG1 fusion protein alefacept. *Clin Exp Immunol* 2007 ; 149 : 23-30. (エビデンスレベルIV)
- 2) Gaylor ML, Duvic M. Generalized pustular psoriasis following withdrawal of efalizumab. *J Drugs Dermatol* 2004 ; 3 : 77-79. (エビデンスレベルV)
- 3) Gottlieb AB, Cooper KD, McCormick TS, Toichi E, Everitt DE, Frederick B, Zhu Y, Pendley CE, Graham MA, Mascelli MA. A phase 1, double-blind, placebo-controlled study evaluating single subcutaneous administrations of a human interleukin-12/23 monoclonal antibody in subjects with plaque psoriasis. *Curr Med Res Opin* 2007 ; 23 : 1081-1092. (エビデンスレベルII)

CQ17. TNF α 阻害薬は膿疱性乾癬（汎発型）患者のQOLを向上させるか？

推奨度 C1

推奨文 膿疱性乾癬（汎発型）においてもQOL向上が期待される。特に関節症状をともなう症例では推奨される。

文献

- 1) Feldman SR, Gordon KB, Bala M, Evans R, Li S, Dooley LT, Guzzo C, Patel K, Menter A, Gottlieb AB. Infliximab treatment results in significant improvement in the quality of life of patients with severe psoriasis : a double-blind placebo-controlled trial. *Br J Dermatol* 2005 ; 152 : 954-60. (エビデンスレベルⅡ)
- 2) Kavanaugh A, Antoni C, Krueger GG, Yan S, Bala M, Dooley LT, Beutler A, Guzzo C, Gladman D. Infliximab improves health related quality of life and physical function in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006 ; 65 : 471-477. (エビデンスレベルⅡ)

CQ18. シクロスポリンは妊婦・授乳婦の膿疱性乾癬（汎発型）に有効か？

推奨度 C1（委員会評価）、D（添付書・乾癬に対するシクロスポリンガイドラインの記載）

推奨文 本邦の乾癬に対するシクロスポリン使用ガイドラインや薬剤添付文書に従えばシクロスポリンは妊婦・授乳婦に対して「禁忌」である。しかし、全身炎症反応によって母体と胎児の生命を脅かす本症では、全身性ステロイド療法が十分に奏効しない場合があり、シクロスポリン投与を選択せざるを得ないことがある。シクロスポリン使用にあたっては、十分な説明の上、本人の同意を得る必要がある。

解説

欧米では、エトレチナートとメトトレキサートは妊婦や授乳婦に対してclass X「絶対禁忌」に指定されているが、シクロスポリンはclass C 薬剤（安全性についてのデータを欠く）に分類されている [1]。しかし、本邦のガイドラインや薬剤添付文書では、「禁忌」薬剤に加えられている。

海外ではシクロスポリンを膿疱性乾癬の急性期（疱疹状膿痂疹）の妊婦例に、ステロイドと組み合わせて、あるいはその後療法に用いて奏効し、出産までコントロールできた症例が複数報告されている [2-4]。移植後の妊娠中にシクロスポリン投与を受けた場合に先天奇形を生じるオッズ比は3.83（95%CI：0.75-19.6）、発生頻度は4.1%（95%CI：2.6-7%）で、いずれも催奇形性を高めるという証拠はない [5]。

文献

- 1) Weatherhead S, Robson SC, Reynolds N. Management of psoriasis in pregnancy. *Br Med J* 2007 ; 334 : 1218-1220. (エビデンスレベルⅥ)
- 2) Kapoor R, Kapoor JR. Cyclosporine resolves generalized pustular psoriasis of pregnancy. *Arch Dermatol* 2006 ; 142 : 1373-1375. (エビデンスレベルⅤ)
- 3) Edmonds EV, Morris SD, Short K et al. Pustular psoriasis of pregnancy treated with cyclosporin and high-dose prednisolone. *Clin Exp Dermatol* 2005 ; 30 : 709-710. (エビデンスレベルⅤ)
- 4) Kura MM, Surjushe AU. Generalized pustular psoriasis of pregnancy treated with oral cyclosporine. *Dermatol Venereol Leprol* 2006 ; 72 : 458-459. (エビデンスレベルⅤ)
- 5) Oz BB, Hackman R, Einarson T, Koren G. Pregnancy outcome after cyclosporine therapy during pregnancy : A meta-analysis. *Transplantation* 2001 ; 71 : 1051-1055 (エビデンスレベルⅤ)

スレベルⅢ)

表： 妊婦・授乳中の乾癬患者に対する治療の選択

妊娠までの最低限の薬剤中止期間	
メトトレキサート	3ヶ月（男女とも）
エトレチナート	2年（女性）（本邦では男性は6ヶ月）
種々の乾癬治療法の安全性	
局所療法	全身療法
<u>安全な治療</u>	
エモリエント（ワセリンなど） 局所ステロイド（弱、中、強） デイスラノール	UVB
<u>比較的安全な治療</u>	
コールタール製剤 Very strongの局所ステロイド（少量）	シクロスポリン*
<u>避けるべき治療法</u>	
局所レチノイド* 活性型 VitD3製剤	レチノイド* メトトレキサート* PUVA*
<u>副作用の不明な治療</u>	
	フマル酸エステル* 生物製剤* ハイドロキシ尿素*
*授乳婦は避けるべき治療	

（文献1：Weatherhead S et al. Br Med J 2007）

CQ19. シクロスポリンは小児膿疱性乾癬（汎発型）に有効か？

推奨度 C1（委員会意見）

推奨文 小児膿疱性乾癬に対してシクロスポリンを第一選択として推奨するが、それが奏効しないときはエトレチナートあるいはステロイド全身投与もやむを得ない。

文 献

- 1) 西部明子 膿疱性乾癬 Visual Dermatology 2007；6；1172-1173.（エビデンスレベルV）
- 2) Xiao T, Bo LI, Chun-Di HE, Chen H-D. Juvenile generalized pustular psoriasis. J Dermatol 2007；34；573-576.（エビデンスレベルV）
- 3) Kim HS, Kim GM, Kim SY. Two-stage therapy for childhood generalized pustular psoriasis： low-dose cyclosporin for induction and maintenance with acitretin/ narrowband ultraviolet B phototherapy. Pediatr Dermatol 2006；23；306-308.（エビデンスレベルV）
- 4) Gerloni V, Cimaz R, Gattinara M et al. Efficacy and safety profile of cyclosporin A in the treatment of juvenile chronic (idiopathic) arthritis. Results of a 10-year prospective study. Rheumatology 2001；40；907-913.（エビデンスレベルV）

CQ20. TNF α 阻害薬は妊婦・授乳婦の膿疱性乾癬（汎発型）に有効か？

推奨度 C1

推薦文 シクロスポリンあるいは全身性ステロイドの単独あるいは併用療法で効果がみられず、妊婦・胎児に生命の危機がある場合には、TNF α 阻害薬の使用を考慮してもよい。催奇形性についての十分なデータは集積されていないが、VACTERL連合（症候群）（vertebral, anal atresia, cardiac defect, tracheoesophageal, renal and limb abnormalities）の発症には注意が必

要である。また、infusion reaction に対する前投薬として用いられるジフェンヒドラミンは催奇形性が知られており、妊婦には用いるべきではない。

文 献

- 1) Carter JD, Ladhani A, Ricca LR et al. A safety assessment of tumor necrosis factor antagonists during pregnancy : a review of the Food and Drug Administration database. J Rheumatol 2009 ; 36 : 635-641.
- 2) Lichtenstein G, Cohen R, Feagan B, et al : Safety of infliximab in Crohn's disease : Data from the 5,000-patient TREAT registry. Gastroenterology 2004 ; 126 : A54.
- 3) Katz JA, Antoni C, Keenan GF et al. Outcome of pregnancy in women receiving infliximab for the treatment of Crohn's disease and rheumatoid arthritis. Arth Rheum 2006 ; 54 : 2701-2702.
- 4) Mahadevan U, Kane S, Sandborn WJ et al. Intentional infliximab use during pregnancy for induction or maintenance of remission in Crohn's disease. 2005 ; 21 : 733-738
- 5) Vasiliauskas EA, Church JA, Silverman N et al. Case report : evidence for transplacental transfer of maternally administered infliximab to the newborn. Clin Gastroenterol Hepatol 2006 ; 4 : 1255-1258.

CQ21. TNF α 阻害薬は小児膿疱性乾癬（汎発型）に有効か？

推奨度 C 1

推薦文 シクロスポリン単独、あるいは全身性ステロイドで効果がなく、関節症状が重篤な場合や、即効性が求められる場合にはTNF α 阻害薬の使用を考慮してもよい。

解 説

小児膿疱性乾癬（汎発型）にTNF α 阻害薬を投与した症例は少ない [1]。シクロスポリンとアシトレチンに抵抗性の小児膿疱性乾癬（3歳）に対してインフリキシマブ75mg/d（5mg/kg/日）を週0、2、6週に注射し、以後7週ごとに投与したところ、第1回目注射の2週間後に劇的な効果発現がみられた。再発時には、やはりシクロスポリン（5mg/kg/日）とプレドニソロン（1mg/kg/日）に反応せず、エタネルセプト（etanercept）の皮下注射（0.4mg/kg/日、週2回）をはじめたところ4週目で皮疹が改善している。16歳と17歳の膿疱性乾癬に対する有効例 [2、3] は、16歳以上の乾癬の治療指針の適用を受ける。

TNF α 阻害薬はjuvenile idiopathic arthritis (JIA) では広く使用されており、小児膿疱性乾癬（汎発型）においても有効な治療オプションである。米国FDAから、小児および若年層に対するTNF α 阻害薬で、リンパ腫などの悪性腫瘍発生頻度が増加するかもしれないとの警告が発せられたが [4]、併用薬として6-MP やアザチオプリンを用いている例が含まれており、発癌性については今後の検証を必要とする。

小児膿疱性乾癬に対してTNF α 阻害薬を用いる場合には、長期使用に伴う続発性悪性腫瘍の発症の可能性を念頭に置き、急性期だけをコントロールするためのcrisis intervention として用いることが望ましい。そのような必要時使用の場合には、infusion reaction の頻度や、薬剤に対する抗体出現の頻度が高くなる可能性を考慮しなくてはならない。

文 献

- 1) Pereira TM, Vieira AP, Fernandes JC, et al. Anti-TNF- α therapy in childhood pustular psoriasis. Dermatology. 2006 ; 213 : 350-352. (エビデンスレベルV)
- 2) Weishaupt C, Metzger D, Luger TA et al. Treatment of pustular psoriasis with infliximab

- J Dtsch Dermatol Ges 2007 ; 5 : 397-399. (エビデンスレベルV)
- 3) Trent JT, Kerdel FA. J Cut Med. Surg 2004 ; 224-228. (エビデンスレベルV)
- 4) [http : //www.FDA.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm174474.htm](http://www.FDA.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm174474.htm) (エビデンスレベルIV)

CQ22. 抗リウマチ療法は関節症性乾癬に有効か？

推奨度 B～C2 (各薬剤を参照)

推奨文 乾癬に伴う関節炎は関節リウマチ療法に準じた治療によって改善がみられる。

文献

- 1) Gladman DD, Antoni C, Mease P, Clegg DO, Nash P. Psoriatic arthritis : epidemiology, clinical features, course, and outcome. Ann Rheum Dis 2007 ; 64 Supple II : S14-17. (エビデンスレベルVI)
- 2) Jones G, Crotty M, Brooks P. Psoriatic arthritis : a quantitative overview of therapeutic options. The Psoriatic Arthritis Meta-Analysis Study Group. Br J Rheumatol 1997 ; 36 : 95-99. (エビデンスレベルVI)
- 3) Gladman DD. Psoriatic arthritis. Dermatol Ther 2004 ; 17 : 350-363. (エビデンスレベルVI)
- 4) Gordon KB, Ruderman EM. The treatment of psoriasis and psoriatic arthritis : An interdisciplinary approach. J Am Acad Dermatol 2006 ; 54 : S85-91 (エビデンスレベルVI)

CQ22-1 : メトトレキサート (リウマトレックス®)

推奨度 B～C1

推奨文 低用量、毎週のメトトレキサート療法は、関節炎に効果が期待される。

文献

- 1) Willkens RF, Williams HJ, Ward JR, Egger MJ, Reading JC, Clements PJ et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of low-dose pulse methotrexate in psoriatic arthritis. Arthritis Rheuma 1984 ; 27 : 376-381. (エビデンスレベルII)
- 2) Menter A, Griffiths EM. Current and future management of psoriasis. Lancet 2007 ; 370 : 272-284. (エビデンスレベルVI)
- 3) Roenigk Jr HH, Auerbach R, Maibach, Weinstein G, Lebwohl M. Methotrexate in psoriasis : consensus conference. J Am Acad Dermatol 1998 ; 38 : 478-485. (エビデンスレベルVI)
- 4) Chalmers RJ, Kirby B, Smith A et al. Replacement of routine liver biopsy by procollagen III aminopeptide for monitoring patients with psoriasis receiving long-term methotrexate : a multicentre audit and health economic analysis. Br J Dermatol 2005 ; 152 : 444-450. (エビデンスレベルIV)
- 5) Kalb RE, Strober B, Weinstein G, Lebwohl M : Methotrexate and psoriasis : 2009 National Psoriasis Foundation Consensus Conference. J Am Acad Dermatol 2009 ; 60 : 824-837 (エビデンスレベルVI)
- 6) Salim A, Tan E, Ilchyshyn A, Berth-Jones J. Folic acid supplementation during treatment of psoriasis with methotrexate : a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Br J Dermatol 2006 ; 154 : 1164-1174. (エビデンスレベルII)

CQ22-2 : TNF α 阻害薬

- 1) インフリキシマブ (infliximab) (レミケード®)
- 2) アダリムマブ (adalimumab) (ヒューミラ®)
- 3) エタネルセプト (etanercept) (エンブレル®)

推奨度 B

推薦文 インフリキシマブ、アダリムマブ、エタネルセプトはいずれも関節症性乾癬に有効である。このうち、関節症性乾癬に保険適用がある薬剤は、インフリキシマブ (レミケード®) とアダリムマブ (ヒューミラ®) である。実際の使用にあたっては、リスク・ベネフィット、コスト・ベネフィット (医療費対効果)、および長期的治療方針を考慮しなくてはならない。

文献

- 1) Woolacott N, Bravo Vergel Y, Hawkins N, Kainth A, Khadjesari Z, et al. Etanercept and infliximab for the treatment of psoriatic arthritis : a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2006 ; 10 : iii-iv, xiii-xvi, 1-239. (エビデンスレベル I)
- 2) Woolacott NF, Khadjesari ZC, Bruce IN, Riemsma RP. Etanercept and infliximab for the treatment of psoriatic arthritis : a systematic review. Clin Exp Rheumatol 2006 ; 24 : 587-593. (エビデンスレベル I)
- 3) Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, Siegel EL, Cohen SB, Ory P et al. Etanercept treatment of psoriatic arthritis : safety, efficacy and effect on disease progression. Arthritis Rheum 2004 ; 50 : 2264-2272. (エビデンスレベル III)
- 4) Mease PJ, Goffe BS, Metz J, VanderStoep A, Finck B, Burge DJ. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis : a randomized trial. Lancet 2000 ; 356 : 385-390. (エビデンスレベル II)
- 5) Antoni C, Kavanaugh A, Kirkham B, Burmester G, Weisman M, Keystone E et al. The infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial (IMPACT) . Arth Rheum 2002 ; 46 : 5381. (エビデンスレベル III)
- 6) Antoni C, Krueger GG, de Valm K, Birbara C, Beutler A, Guzzo C et al. Infliximab improves sign and symptoms of psoriatic arthritis : results of the IMPACT2 trial. Ann Rheum Dis 2005 ; 64 : 1150-1157 (エビデンスレベル III)
- 7) Mease P, Gladman D, Ritchlin C, Ruderman E, Steinfeld S, Choy E et al. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severe active psoriatic arthritis : results of double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Arthritis Rheuma 2005 ; 52 : 3279-3289. (エビデンスレベル II)

CQ22-3 : サルファサラジン (サラゾピリン®)

推奨度 C1

推薦文 サルファサラジン2-3 g/日にて、末梢の関節炎に軽度の効果がされる。

文献

- 1) Clegg DO, Reda DJ, Abdellati M. Comparison of sulfasalazine and placebo for the treatment of axial and peripheral articular manifestations of the sronegative spondylarthropathies : a Department of Veterans Affairs cooperative study. Arthritis Rheuma 1996 ; 39 : 2013-2020. (エビデンスレベル IV)

- 2) Dougados M, van der Linden S, Leirisalo-Repo M, Huitfeldt B, Juhlin R, Veys E et al. Sulfasalazine in the treatment of spondylarthritis. A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 1995 ; 38 : 618-627. (エビデンスレベルⅡ)
- 3) Combe B, Goupille P, Kuntz JL, Tebib J, Lioté F, Bregeon C. Sulfasalazine in psoriatic arthritis : a randomized, multicentre, placebo-controlled study. *Br J Rheumatol.* 1996 ; 35 : 664-668. (エビデンスレベルⅡ).

CQ22-4 : エトレチナート (チガソン®)

推奨度 B~C1

推奨文 膿疱性乾癬皮疹に対し優れた効果を有するので、中等症から重症の皮疹改善を主目的とし、合併する軽度の関節炎症状をコントロールする適応があると思われる。

文献

- 1) Hopkins R, Bird HA, Jones H, Hill J, Surrall KE, Astbury C et al. A double-blind controlled trial of etretinate (Tigason) and ibuprofen in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 1985 ; 44 : 189-193 (エビデンスレベルⅣ)
- 2) Klinkhoff AV, Gertner E, Chalmers A, Gladman DD, Stewart WD, Schachter GD et al. Pilot study of etretinate in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1989 ; 16 : 789-791. (エビデンスレベルⅤ)

CQ22-5 : シクロスポリン (ネオーラル®)

推奨度 B~C1

推奨文 膿疱性乾癬皮疹の中等度から重症皮疹の改善を主目的とし、軽度の関節炎症状をコントロールする場合により適応と思われる。エトレチナートが禁忌の妊婦や、小児に対する使用が可能だが、安全性は確立していない。

文献

- 1) Spadaro A, Riccieri V, Sili-Scavalli A, Sensi F, Taccari E, Zoppini A. Comparison of cyclosporin A and methotrexate in the treatment of psoriatic arthritis : a one-year prospective study. *Clin Exp Rheumatol* 1995 ; 13 : 589-593. (エビデンスレベルⅣ)
- 2) Salvarani C, Macchioni P, Olivieri I, Marchesoni A, Cutolo M, Ferraccioli G et al. A comparison of cyclosporine, sulfasalazine, and symptomatic therapy in the treatment of psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2001 ; 28 : 2274-2282. (エビデンスレベルⅣ)
- 3) Griffiths CE, Dubertret L, Ellis CN, Finlay AY et al. Cyclosporin in psoriasis clinical practice : an international consensus statement. *Br J Dermatol* 2004 ; 150 Supple 67 : 11-23. (エビデンスレベルⅥ)
- 4) 中川秀己ほか、シクロスポリンMEPCによる乾癬治療のガイドライン 日本皮膚科学会雑誌2004 ; 114 : 1093-1105. (エビデンスレベルⅥ)

CQ22-6 : 副腎皮質ステロイド

推奨度 C1 (他の薬剤に不応性の場合)、C2 (皮膚症状に対して)

推奨文 罹患関節が少数の場合には関節内投与が有効。全身投与は減量によって膿疱性乾癬を誘発することがあるので注意して使用すべきである。

文献

1) Nash P, Clegg DO. Psoriatic arthritis therapy : NSAIDs and traditional DMARDs. Ann Rheuma Dis 2005 ; 64 Supple II : S74-77. (エビデンスレベルVI)

CQ22-7 : 非ステロイド性抗炎症薬

推奨度 C1 (疼痛、腫脹)、C2 (皮膚症状に対して)

推奨文 疼痛コントロールでは有効性が認められるが、皮疹や血沈亢進などには効果は期待できない。

文 献

1) Sarzi-Puttini P, Santandrea S, Boccassini L, Panni B, Caruso I. The role of NSAIDs in psoriatic arthritis : evidence form a controlled study with nimesulide. Clin Exp Rheumatol 2001 ; 19 : S17-20. (エビデンスレベルIV)

謝 辞

本診療ガイドライン作成には、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」の厚生労働省科学研究費補助金を用いた。本編の作成にあたり、「乾癬におけるTNF α 阻害薬の使用指針および安全性対策マニュアル」(日本皮膚科学会)作成委員会メンバーの中川秀己教授(慈恵医科大学)と大槻マミ太郎教授(自治医科大学)からご助言を賜りました。ここに深謝いたします。本ガイドラインの完全版は日本皮膚科学会ホームページに掲載されている。

2010年度 診断基準と治療指針案

天疱瘡

ガイドライン作成委員会

天谷雅行（委員長）、谷川瑛子、清水智子、橋本 隆、池田志孝、黒沢美智子、
新関寛徳、青山裕美、岩月啓氏、北島康雄

天疱瘡診療ガイドラインの位置づけ

本ガイドライン作成委員会は、日本皮膚科学会と厚生労働省難治性皮膚疾患克服研究事業の一環として発足したものである。天疱瘡として取り上げる病態は厚生労働省の特定疾患として定義され、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じている。この診療ガイドラインは現時点の本邦で推奨するものである。しかし、個々の天疱瘡患者においては、症状、合併症は多彩であり、その治療内容が本ガイドラインに完全に一致することを求めるわけではない。

エビデンスレベルと推奨度の決定基準

下記の様に、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。

〔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：一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の個人的意見[†]

B：推奨度の分類[#]

- A：行うよう強く勧められる
- B：I. 行うよう勧められる
(少なくとも一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或いは非常に良質のIV。別表：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良いが、十分な根拠*がない
(質の劣るIII—IV、良質な複数のV、或いは委員会が認めるIV)
- C2：根拠*がないので積極的に勧めない
(有効エビデンスがない、或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
(無効或いは有害であることを示す良質のエビデンスがある)

注：

† 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

本文中の推奨度が必ずしも上記と一致しないものがある。国際的に天疱瘡病勢評価標準化の試みは開始されたばかりで、エビデンスが不十分であること、また海外のエビデンスをそのまま我が国に適応できない実情等を考慮し、その実用性を検討し、エビデンス・レベルを示した上で、委員会でのコンセンサスに基づいて推奨度のグレードを決定した。

* 根拠とは臨床試験や疫学研究による知見を指す

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（表皮角化細胞表面）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ている。

2. 疫学

厚生労働省難治性疾患克服研究事業でH19年度、H16年度に医療費の受給申請した天疱瘡患者はそれぞれ、4,085人、3,504人である。申請時に提出される臨床調査個人票の入力率の高かったH16年度天疱瘡データ 2,503例（入力率71%）の分析結果によると、性比は男:女=1:1.5と女性が多く、年齢分布は60歳代、発症年齢は50歳代が最も多い。病型は尋常性天疱瘡（65%）が最も多く、ついで落葉状天疱瘡（23%）、紅斑性天疱瘡（6%）、増殖性天疱瘡（2%）、病型不明（4%）であった。稀少難治性皮膚疾患調査研究班で作成された重症度判定基準Iで分類すると、軽症（74.6%）、中等度（20.4%）、重症（5.0%）であった。そのうち新規申請者（全体の1割強）のみの分類では、軽症（34.2%）、中等度（45.2%）、重症（20.6%）と全体よりも重症の割合がやや高かった。

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。一般的に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各種のキナーゼ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、膺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、臀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。様々な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 天疱瘡の診断基準と重症度判定基準

1. 天疱瘡の診断基準

以下の診断基準を用いる。

表1 天疱瘡の診断基準

<p>(1) 臨床的診断項目</p> <ul style="list-style-type: none">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 <p>(2) 病理組織学的診断項目</p> <p>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。</p> <p>(3) 免疫学的診断項目</p> <ul style="list-style-type: none">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。 <p>[判定及び診断]</p> <ul style="list-style-type: none">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の診断基準により天疱瘡と診断された者は、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。重症度基準として、従来まで使用していた基準（重症度判定基準I）に加えて、国際基準として用いられているPDAI（Pemphigus Disease Activity Index）に準じ重症度判定基準II a（完全版）、II b（簡易版）を併設する*。PDAIは、皮疹、粘膜疹の範囲を指標として算出され、急性期における病勢の変化をより鋭敏に反映する。

*臨床治験などの国際的評価を必要とする場合はII a（完全版）を用いることが望ましい。

但し、評価項目が多く、煩雑な面もあるため、項目数を少なくした簡易版（Ⅱb）を併設する。重症度判定基準の評価法に関しては有効性を確認しつつ、継続的に検討する。

表2 天疱瘡重症度判定基準I

（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）

スコア	項目 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合計スコアを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。

表3 天疱瘡重症度判定基準II a (Pemphigus Disease Area Index; PDAI完全版)

1. 皮膚	
部位	点数
耳	
鼻	
顔 (鼻・耳を除く)	
頸部	
胸部	
腹部	
背部・臀部	
上肢	
手	
下肢	
足	
陰部	
A	

点数：
びらん/水疱または新しい紅斑

0点：なし
 1点：1～3個 長径>2cmの皮疹が1個以下
 2点：2～3個 2個以上が長径>2cm
 3点：4個以上 長径>6cmの皮疹がない
 5点：4個以上 または 長径>6cmの皮疹が1個以上
 10点：4個以上 または 長径>16cmの皮疹が1個以上
 あるいは領域全体に認める

注* 上皮化した部分や炎症後の色素沈着は含まない

2. 頭皮	
部位	点数
頭皮	
B	

点数：
びらん/水疱または新しい紅斑

0点：なし
 1点：1/4領域に皮疹が限局
 2点：1/2領域に皮疹が限局
 3点：3/4領域に皮疹が限局
 4点：頭皮全体に認める
 10点：少なくとも1個は長径6cm以上

3. 粘膜	
部位	点数
眼	
鼻腔	
頬粘膜	
硬口蓋	
軟口蓋	
上歯肉	
下歯肉	
舌	
口腔底	
口唇	
後咽頭	
外陰部	
C	

点数：
びらん/水疱

0点：なし
 1点：1個
 2点：2～3個
 5点：4個以上 または長径>2cmが2個以上
 10点：領域全体に認める

合計 (A+B+C) 点