

表4 天疱瘡重症度判定基準Ⅱb (Pemphigus Disease Area Index; PDAI 簡易版)

皮膚		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の皮疹は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 注* 上皮化した部分や炎症後の色素沈着は 含まない
部位	点数	
頭皮		
顔頸部		
胸部・腹部		
背部・臀部		
上肢・手		
下肢・足		
A		
粘膜		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：領域の全体
部位	点数	
頬粘膜		
口蓋		
上歯肉		
下歯肉		
舌		
外陰部		
B		
合計 (A+B)		

### Ⅲ 天疱瘡の治療指針

#### 1. 治療における心構え

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る。天疱瘡において病初期にその予後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。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0.2mg/kg/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. 治療方針

天疱瘡治療は治療導入期と治療維持期に分け、方針をたてる。

#### I 治療導入期（病勢を制御することが可能となり、ステロイド減量を行えるまでの治療初期を指す、治療が有効であった場合、開始からおおよそ2～4週を目指す）

##### 1) 目標

病初期において、集中的かつ十分な治療により、病勢を制御できることを目標とする。具体的には水疱新生がほぼ認められなくなり、既存病変の乾燥化・上皮化傾向を認める。ステロイド漸減後、再発を認めず、少量のステロイド（プレドニゾロン0.2mg/kg/日以下）による治療のみで寛解が維持されるか否かは、初期治療の効果により左右されることを念頭に置き、治療法の選択をする。

##### 2) 病勢評価

治療導入期における病勢は主に臨床症状の評価により行う。重症度判定基準Ⅱa,b (PDAI) は、いずれも皮疹、粘膜疹の範囲、程度を数値化したものであり、治療導入期

における臨床重症度の評価に優れている。治療法が奏功し、IgG自己抗体を産生するリンパ球を抑制しても、IgGは通常約3週の血中半減期があるため、減少するまでに時間がかかる。そのため治療導入期においては、臨床症状による病勢評価を最低週単位で行い、2～4週経っても変化が認められない場合は、次の治療法を考慮すべきである。漫然と同量のステロイドを長期に内服させることは避けるべきである。

### 3) 治療法の選択基準

初期治療はプレドニゾロンが第一選択である。重症、中等症においては、プレドニゾロン1.0 mg/kg/日が標準的投与量である。軽症においては、0.5 mg/kg/日で効果が認められることがある。ステロイド単剤により2週間ほど経過をみて治療効果が不十分と判断した場合は、速やかに、免疫抑制剤、大量γグロブリン療法（大量IVIG療法）、血漿交換療法、ステロイドパルス療法、等を考慮する。また、重症例においては、初期より、免疫抑制剤を併用することもある。免疫抑制剤は、血中自己抗体を減少させるまでは時間がかかるため（1～2か月程度）、ステロイド減量時の再発を予防する効果、ステロイドの早期減量効果を主に期待する。

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7）。免疫抑制剤においては、肝臓、腎臓障害、骨髄抑制作用、感染症に注意する。

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。

## II 治療維持期（病勢が制御され、ステロイド減量を行いながら、治療を維持する時期）

### 1) 目標

プレドニゾロン 0.2mg/kg/日またはPSL10mg/日以下を目指してステロイドを減量する。免疫抑制剤を併用している場合は、ステロイド減量を先に行い、目標値まで減量することができた後に、3～6ヶ月経過を観察した後に、免疫抑制剤を中止する。

### 2) 病勢評価

臨床的に水疱、びらんを認めなくなった後には、血清抗体価（デスモグレインELISA index値）が病勢判定に有用である。一人の患者の経過を見る上で、基本的に病勢とELISA index値は平行して推移する。一部の症例では臨床的に寛解状態を示すも、ELISA index値が陰性とならないことがある。同じ重症度スコアを持つ患者でも、異なる患者ではELISA index値は異なるため、患者間の比較にELISA index値を用いるべきではない。病勢を評価する上において、同一患者の経過中、ELISA index値が減少していればステロイド減量の目安になる。ELISA index値の上昇を認めた場合は、注意深く経過を観察する。ELISA index値の変動のみでは、原則的に新たな治療を加えることはしない。水疱、びらんの新生を認めた場合は、治療を再考する必要がある。

### 3) ステロイド減量の目安

ステロイド減量前期（PSL1～0.4mg/kg/日またはPSL60～20mg/日）では、1～2週で一回に10～5 mg/日の減量を目安とする。減量後期（PSL0.4mg/kg/日またはPSL20mg/日以下）では、1～2ヶ月で一回に3～1 mg/日の減量を目安とする。プレドニゾロン 0.2mg/kg/日以下またはPSL10mg/日以下による維持をひとつの目標とする。ステロイドと免疫抑制剤を併用している場合、一般的にステロイドの減量を先に行い、治療目標PSL0.2mg/kg/日またはPSL10mg/日以下に達したら、再燃が見られないことを確

認し、免疫抑制剤を漸減することを考慮する。

#### 4) 再燃時

再燃とはコントロールされている患者で、1) 月に3個またはそれ以上の新生病変を認め、かつ一週間以内に自然消退しない場合、または2) 既存病変に拡大を認めた場合、と定義する。「再燃」と「再発」は同義語として扱う。

1～3個の限局した水疱、びらんを認めた場合は、外用療法による局所療法で対処できる場合がある。水疱、びらの新生が続く場合は、ステロイド投与量の25～50%増量または1.5～2.0倍量、あるいは治療導入期に準じて治療を再開する。ステロイド単剤で治療されていた症例では、この段階で免疫抑制剤、大量 $\gamma$ グロブリン療法（大量IVIG療法）の併用を考慮する。すでに併用している症例は、別の併用療法を考慮する。

### III 治療法の実例

- ① ステロイド内服（プレドニゾロン1.0 mg/kg/日） CQ1  
2週経過しても治療に反応しない場合は、以下の治療法から一つまたは組み合わせて選択する（但し、2010年現在血漿交換、大量IVIGのみが保険適用である）。
- 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2.0 mg/kg/日） CQ2
- 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（シクロスポリン3.0～5.0 mg/kg/日） CQ3
- ④ ステロイド内服（プレドニゾロン1.0 mg/kg/日）  
+ $\gamma$ グロブリン大量静注療法 CQ4  
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 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 CQ5  
血漿交換療法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。
- ⑥ ステロイドパルス療法（メチルプレドニゾロン 1.0 g/日、3日間） CQ6  
（パルス療法中の3日間はベースのプレドニゾロンは投与しない）
- ⑦ 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1.0 mg/kg/日） CQ7
- ⑧ ステロイド内服（プレドニゾロン0.5～1.0mg/kg/日） CQ8  
+シクロフォスファミド・パルス療法  
（注射用シクロフォスファミド500～750mg/m<sup>2</sup>体表面積又は500～1000mg）を補液製剤500mlに溶解し、2時間かけて点滴静注（静注後1,000ml以上の補液を行う）を月に1回×6ヶ月行う。  
以降必要に応じて3ヶ月に1回、計1～2年で終了する。
- ⑨ ステロイド内服（プレドニゾロン0.5～1.0mg/kg/日） CQ9  
+血漿交換  
+シクロフォスファミド（2.0～2.5mg/kg/日または100～125mg/日内服、同時に経口で2～3Lの補液をする。内服を選択しない場合は、シクロフォスファミド・パルス療法（⑧参照）を行う）

- ⑩ ステロイド内服（プレドニゾン1.0mg/kg/日） CQ10  
+免疫抑制剤（ミゾリビン1.0～3.0mg/kg/日）
- ⑪ ステロイド内服（プレドニゾン1.0 mg/kg/日） CQ11  
+免疫抑制剤（ミコフェノレート・モフェティル40 mg/kg/日）
- ⑫ ステロイド内服（プレドニゾン0.4～1.0mg/kg/日） CQ12  
+免疫抑制剤（メソトレキサート2.5～7.5mg/週）  
（最大量12mg/週を二日間にわたり投与する）
- ⑬ ステロイド内服（プレドニゾン0.4mg/kg/日） CQ13  
+ダブソン（DDS 50～1000mg/日）
- ⑭ ステロイド内服（プレドニゾン1.0 mg/kg/日） CQ14  
+抗CD20抗体（リツキサン）療法  
（375mg/m<sup>2</sup> 1回/週（1サイクル）を4回繰り返す）

表5 天疱瘡治療アルゴリズム

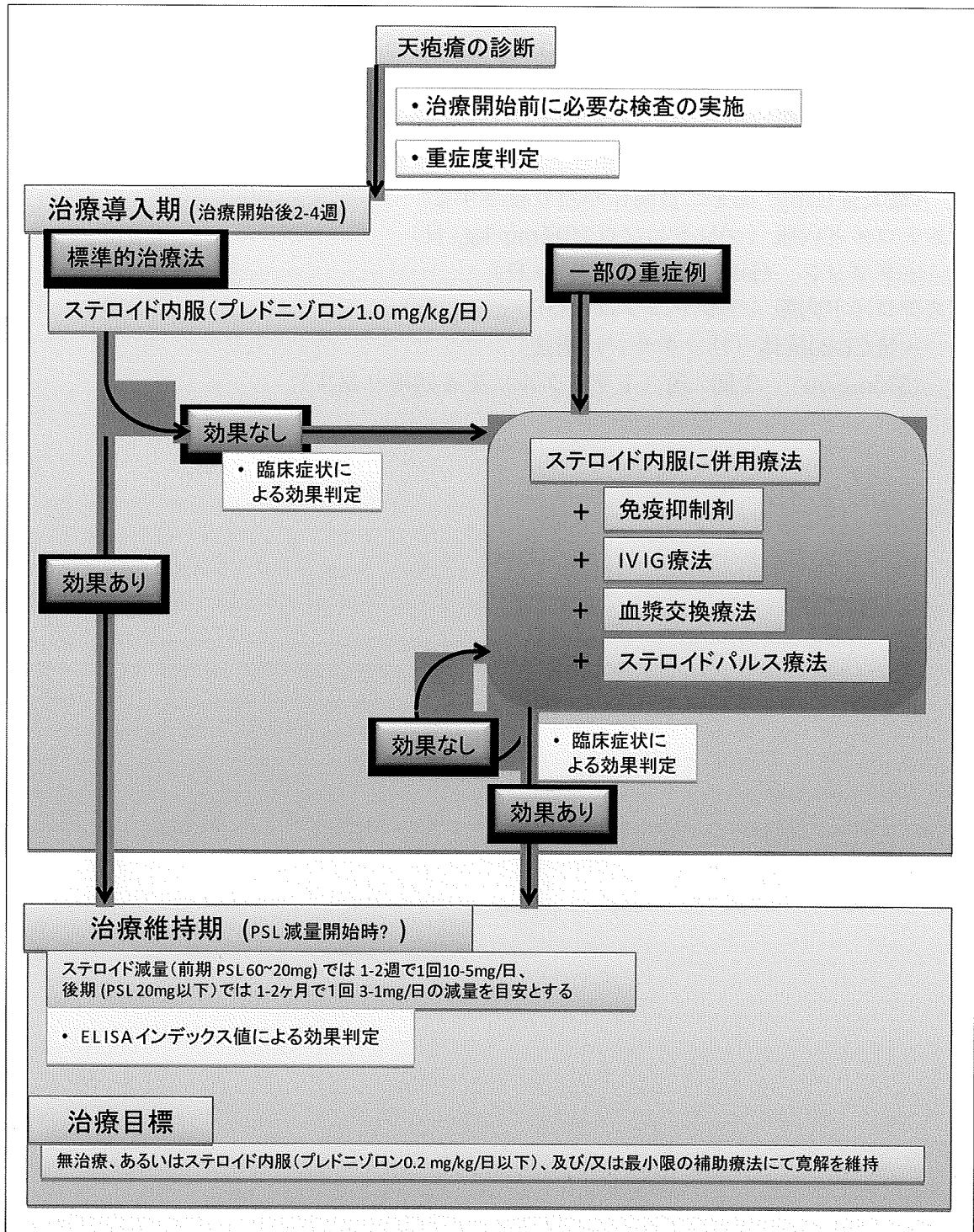


表6 天疱瘡治療一覧<sup>注1)</sup>

標準的治療		推奨度	CQ
ステロイド全身投与 (通常プレドニゾン；PSL)	初期投与量1.0mg/kg/日 (通常60mg/日)	A	CQ1
補助的治療			
・ PSLと他剤併用			
アザチオプリン	2-4mg/kg/日 (通常100-150mg/日)	B	CQ2
シクロスポリン	3-5mg/kg/日	C1	CQ3
シクロフォスファミド	1-3mg/kg/日 (通常50-100mg/日)	C1	CQ7
ミゾリピン	1-3mg/kg/日 一日1-3回	C2	CQ10
ミコフェノレート・ モフェテイル <sup>注2)</sup>	35-45mg/kg日 (通常2-3g/日)	C1	CQ11
メソトレキサート	2.5-7.5mg/週(最大量12mg/週を二日間にわたり投与する)	C1	CQ12
ダブソン	50-100mg/日	C1	CQ13
・ メチルプレドニゾン・ パルス	500mg-1g/日 を2-3時間かけて点滴、3-5日間連続投与	C1	CQ6
・ 大量IVIG <sup>注3)</sup>	400mg/kg/日 5日間連続投与 投与速度：2mg/kg/分以下を保つ	B	CQ4
・ 血漿交換	通常2-3回/週 二重膜濾過/遠心分離	B	CQ5
・ 抗CD20抗体 <sup>注2)</sup>	375mg/m <sup>2</sup> 1回/週 (1サイクル) を4回繰り返す	C1	CQ14

エビデンスに基づく推奨度：(A) 強く推奨する (B) 推奨する (C1) 行っても良い  
(C2) エビデンスが少ないため積極的に勧めない  
(D) 行わないよう勧められる

注1)：血漿交換、大量IVIG以外の治療は2010年現在天疱瘡に対し保険適用されていない。  
注2)：海外での有効性が認知されているものの、国内では未承認、保険適用外である薬剤  
注3)：大量IVIG：大量ガンマグロブリン療法

表7 天疱瘡治療における検査・治療チェック項目一覧

I 治療開始前
強く推奨される項目
<input type="checkbox"/> 天疱瘡の診断を確認する (臨床症状、病理組織所見、蛍光抗体直接法 (DIF)・間接法 (IIF)、ELISA法*による血中抗体の検索)
<input type="checkbox"/> PDAI**による病勢評価を行う
<input type="checkbox"/> 尿・血液検査：末梢血 (分画を含む)、肝・腎機能、電解質、脂質レベル B型・C型肝炎と抗体の有無、糖尿病関連 (早朝血糖値、HbA1C)、熱型、CRP
<input type="checkbox"/> 胸部X線、体重、血圧測定
<input type="checkbox"/> 糖尿病・高血圧・胃潰瘍・結核及び他の既往症・合併症の確認と状態の評価
<input type="checkbox"/> 骨粗鬆症の評価：血中骨代謝マーカーNTXの測定、骨密度画像を年1~2回 (特にハイリスクの中年以降女性患者)
推奨される項目
<input type="checkbox"/> 内視鏡検査：咽頭、喉頭、食道粘膜病変の有無を確認すると同時に、胃潰瘍の有無も合

わけて把握する（治療開始に間に合わない場合は可急的に施行する）

- ツベルクリン反応またはQFT\*\*\*：結核罹患歴の有無を把握し、特に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を考慮する
- 各種培養の提出（咽頭、皮膚、尿、便など）
- 超音波、CT などによる合併症の有無（胸腺腫、悪性腫瘍など）
- 眼病変（緑内障、白内障など）有無のチェック
- 免疫グロブリンレベル（血清中IgG, IgA, IgM）
- CD4/CD8の評価

## II 治療開始後

強く推奨される項目

- 定期的に末梢血（分画を含む）、糖尿病関連（空腹時血糖、HbA1C）、肝・腎機能、電解質、脂質レベル、熱型、CRP、免疫グロブリン（IgG）
- PDAI\*\*による病勢評価
- ELISA法\*による定期的に血中抗体価を測定する（治療開始後は可能なら1回/1～2週間の頻度、安定期では1回/月）
- 治療導入期から維持前期（PSL0.4mg/kg/日またはPSL20mg/日投与まで）まで定期的（例えば1回/1～2ヶ月）に $\beta$ -D glucan, CMVアンチゲネミア\*\*\*\*を測定し、特にニューモシステイス肺炎、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
- 治療導入期から維持前期（PSL0.4mg/kg/日またはPSL20mg/日投与まで）まで、感染症予防目的の抗菌薬予防投与（例えばバクタなど）
- ステロイド副作用に注意する（ステロイド精神障害・神経障害など）

推奨される項目

- 症例重症度より、定期的に胸部X線を行う
- 口腔内カンジタ症予防の為に抗真菌薬の含嗽を行う
- 必要に応じ定期的各種培養（皮膚、尿、便）を提出する
- CMV\*\*\*\* 検査結果により、抗ウイルス剤投与について検討する
- 粘膜病変を有する患者は歯科医に口腔内清掃、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

\* ELISA法：ELISA index値が120以上の場合はELISAの際の酵素反応が飽和するため、実際の変化が反映されない場合がある。その際には至適希釈（通常は100倍希釈）を設定して真のindex値を計測する必要がある。

\*\* Pemphigus Disease Area Index（PDAI）、詳細は表3、4参照

\*\*\* QFT：Quanti FERON（QFT）-2G

\*\*\*\*CMV（cytomegalovirus；サイトメガロウイルス）：白血球核内の初期抗原をモノクローナル抗体で染色するCMVアンチゲネミア法あるいはPCR法を用いて検査する

## 天疱瘡治療ガイドライン Clinical Question (CQ)

### CQ1：ステロイドの全身投与は有効か？

推奨度：A

推奨文：ステロイドの全身投与は有効であり、天疱瘡の標準的治療である。

解説：ステロイドの全身投与は天疱瘡に対するもっとも標準的な治療法とされている。

ステロイドの投与量については従来各医療機関による経験に依存することが多かったが、現在標準投与量については重症～中等症例では1mg/kg/日、通常60mg/日より開始することが推奨されている<sup>1)</sup>。天疱瘡22例を用いた研究では、各11例を2群に無作為割付し、prednisolone 120 mg/日投与群と60 mg/日投与群に分けて、5年間追跡調査をした。その結果当初は高用量療法で速やかに病勢が制御された群では、再発頻度や合併症発症率で低用量群を超える長期的な利点はないことが明らかにされた<sup>2)</sup>。

#### 文献

1. Bystryn JC, Steinman NM. The adjuvant therapy of pemphigus. An up date. Arch Dermatol 1996 ; 132 : 203-212. (レベルV)
2. Ratnam KV, Phay KL, Tan CK. Pemphigus therapy with oral prednisolone regimens. A 5-year study. Int J Dermatol 1990 ; 29 : 363-7. (レベルII)

### CQ2：ステロイド内服と azathioprine 併用は有用か

推奨度：B

推奨文：ステロイド内服と azathioprine 併用は有用である。Azathioprine の併用はステロイドの減量を可能にする。

解説：ステロイド内服と Azathioprine の併用は通常100mg/日分2で開始し、その効果が現れるのは通常6週以上必要である。尋常性天疱瘡120例を用いた単一施設無作為割付研究では、PSL (prednisolon 2mg/kg/日、最大量200mg/日) 単独投与と PSL+azathioprine (azathioprine 2.5mg/kg/日 2か月投与後、50mg/日へ減量併用投与群を一年間追跡し比較した結果、azathioprine の併用はステロイド減量を可能にする有効な薬剤であることが明らかにされた<sup>1)</sup>。重症天疱瘡患者37例に対しCorticosteroid+azathioprineを用いた長期観察研究では、29例が4～16年にわたり寛解が導入できた。37例の中、1例のみが天疱瘡治療に関連する肺結核により死亡している。Corticosteroid+azathioprine併用による治療は、難治性天疱瘡患者に対するして極めて有用かつ安全性の高い治療として評価している<sup>2)</sup>。74例の早期天疱瘡患者に対し、prednisolone 40mg隔日 + azathioprine 100mg/日を病変が完全消退まで投与した後、一年かけてステロイド、免疫抑制剤を漸減し、平均76ヶ月経過を観察し得た臨床研究では、53ヶ月治療で57例が寛解した。内30例は寛解を得るために治療プロトコールの調整を必要とした。この治療法は早期または安定期にある中等症天疱瘡に対し、高い治療効果を示し、安全面と生活の質向上の面においても優れていることが示された<sup>3)</sup>

#### 文献

1. Chams-Davatchi C, Esmaili N, Daneshpazhooch M, Valikhani M, Balighi K, Hallaji Z, Barzegari M, Akhyani M, Ghodsi SZ, Seirafi H, Nazemi MJ, Mortazavi H, Mirshams-Shahshahani M. Randomized controlled open-label trial of four treatment regimens for pemphigus vulgaris. J Am Acad Dermatol 2007 ; 57 : 622-628. (レベルII)
2. Abere W, Wolff-Schreiner EC, Stingl G, Wolff K. Azathioprine in the treatment of pem-



phigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1987 ; 16 : 527-533. (レベルⅣ)

3. G Ch Chaidemenos, O Mourellou, T Koussidou, F Tsatsou et al : An alternate-day corticosteroid regimen for pemphigus vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007 ; 21 : 1386- 1391. (レベルⅤ)

### CQ 3 : ステロイド内服と cyclosporine の併用は有用か

推奨度 : C1

推奨文 : ステロイド内服と cyclosporine 併用は有用である。国内では cyclosporine 併用による効果を認める症例が存在するものの、海外においてはその効果を疑問視する報告もある。

解説 : 天疱瘡患者に対する prednisolone (60-80mg/日) +cyclosporine (5mg/kg/日) と prednisolone 単剤 (120mg/日) を一年間投与した研究では、治療効果、抗体価の推移、副作用の頻度を経過観察した結果、統計学的有意差は得られなかったものの、免疫抑制剤併用群では25日以内に、単剤で治療した群より短い期間で寛解導入ができたことが明らかになっている<sup>1)</sup>。5例の天疱瘡患者に cyclosporine を併用した症例報告では、再発症例は平均35.5日で症状が消失し、ステロイドの減量が可能となった。抗体価は3例で陰性化し、cyclosporine は再発性天疱瘡患者に有用な治療法であると結論づけている<sup>2)</sup>。そのほかにも cyclosporine 併用が有効である報告がある<sup>3, 4)</sup>。しかし尋常性天疱瘡29例と落葉状天疱瘡4例を用いた研究では Methylprednisolone 単剤と prednisolone (1mg/kg) + cyclosporine (5mg/kg) に無作為割付して追跡調査をした結果、治療効果を含めた多くの点で両群での明らかな差は見られなかった。また合併症は併用群に多く発現し、併用療法に利点はないと結論されている<sup>5)</sup>。

### 文献

1. Lapidoth M, David M, Ben-Amitai D et al, The efficacy of combined treatment with prednisolone and cyclosporine in patients with pemphigus vulgaris : preliminary study. *J Am Acad Dermatol* 1994 ; 30 : 752-757. (レベルⅣ)
2. Kishimoto K, Nakamura koichiro, Kaneko Fumio : The efficacy of cyclosporine as an adjuvant to prednisolone in the treatment of pemphigus vulgaris : anti-desmoglein autoantibodies based analysis. *The Japan Journal of Dermatology* 2004 ; 114, 2341-2350. (レベルⅤ)
3. Barthelemy H, Frappaz A, Cambazard F et al, Treatment of nine cases of pemphigus vulgaris with cyclosporine. *J Am Acad Dermatol* 1988 ; 18 : 1262-1266. (レベルⅤ)
4. Alijotas J, Pedragosa R, Bosch J, Vilardell M. Prolonged remission after cyclosporine therapy in pemphigus vulgaris : report of two young siblings. *J Am Acad Dermatol* 1990 ; 23 : 701-703. (レベルⅤ)
5. Ioannides D, Chrysomallis F, Bystryn JC. Ineffectiveness of cyclosporine as an adjuvant to corticosteroids in the treatment of pemphigus. *Arch Dermatol* 2000 ; 136 : 868-872. (レベルⅡ)

### CQ 4 : 大量免疫グロブリン静注療法は難治例に有用か

推奨度 : B

推奨文 : 大量免疫グロブリン静注療法は天疱瘡重症例に有用である。これは天疱瘡に対する治療の中で、唯一全般的な免疫機能を抑制することなく有効性が認められている治療である。ステロイド抵抗性を示す天疱瘡症例に対し、有効性が示されている。

解説：本邦でPSL20mg/日以上の内服治療に反応しなかった61例の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡患者に対し、IVIg 400mg/kg/日及び200mg/kg/日、5日間投与群とコントロール群を用いた多施設無作為割付二重盲検試験を行った結果、IVIg 400mg/kg/日投与群はコントロール群に比べTEP (Time to escape from the protocol) を有意に延長し、3群における用量反応性試験でも統計的有意差が見られた<sup>1)</sup>。この臨床試験により、1サイクルの大量IVIg療法 (400mg/kg/日、5日間) はステロイド抵抗性の天疱瘡患者に有効であることが確認された。また8例の治療抵抗性天疱瘡症例を用いた臨床研究でも全例大量IVIgが奏功し、ステロイド減量が可能となり、寛解導入ができ、副作用も殆どなかったと結論している<sup>2)</sup>。

## 文献

1. Amagai M, Ikeda S, Shimizu H, Iizuka H, Hanada K, Aiba S, Kaneko F, Izaki S, Tamaki K, Ikezawa Z, Takigawa M, Seishima M, Tanaka T, Miyachi Y, Katayama I, Horiguchi Y, Miyagawa S, Furukawa F, Iwatsuki K, Hide M, Tokura Y, Furue M, Hashimoto T, Ihn H, Fujiwara S, Nishikawa T, Ogawa H, Kitajima Y, Hashimoto K; Pemphigus Study Group. J Am Acad Dermatol 2009; 60: 595-603. (レベルII)
2. Mignogna MD, Leuci S, Fedele S, Ruoppo E, Adamo D, Russo G, Pagliuca R. Adjuvant high-dose intravenous immunoglobulin therapy can be easily and safely introduced as an alternative treatment in patients with severe pemphigus vulgaris: a retrospective preliminary study. Am J Clin Dermatol 2008; 9: 323-331. (レベルV)

## CQ5：血漿交換療法は天疱瘡治療に有用か

推奨度：B

推奨文：臨床的にステロイド内服と血漿交換の併用は臨床症状と血清抗体価を改善するだけでなく、ステロイドの減量も可能にすることが知られている。治療法の特異性もあり、二重盲検試験などは行われていないが、多くの臨床報告がある。

治療法として、1) 遠心分離法、2) 二重膜濾過法 (DFPP)、3) 免疫吸着法があるが、現在ではDFPPが主流となっている。

1) 遠心分離法は、一度に多くの血液・血漿を出し入れするので循環器系の負担が大きく、また、遠心バッグの入手が困難であり、また必要とされる新鮮凍結血漿 (FFP) による感染症の可能性も危惧される。免疫吸着法は本邦治療において有効性が示されていない (未公表データ)。

2) 二重膜濾過法 (DFPP) の方法：本邦では下記の2種DFPPが主として用いられている。

### 【血漿分離機器 (1次膜)】

①旭化成クラレメディカル Plasmflo OP-05W (膜素材：ポリエチレン、膜面積0.5㎡、内径33μm、膜厚：50μm、孔径：0.3μm、充填量血液側：55ml、充填量血漿側：75ml)

②クラレメディカル Plasmacure PE-05 (OP-05Wと同様)

### 【血漿成分分画器 (2次膜)】

①旭化成クラレメディカル Cascadeflo EC-20W (膜素材：EVAL、膜面積：2.0㎡、内径175μm、膜厚：40μm、孔径：0.01μm、充填量供給側：150ml、充填量濾液側110ml)

②クラレメディカル Evaflox 2A20 (EC-20Wと同様)

### 【アフエリシス装置】

①旭化成クラレメディカル プラソート iQ21

②クラレメディカル KM-8900EX

解説：患者40名を prednisolone 単独投与群18例、prednisolone+ ten large-volume plasma exchanges（遠心分離法、4週間）実施群22例を用いた比較研究では、全例 prednisolone 初期量0.5mg/kg/日より開始、必要に応じて毎週増量した。その結果32例が寛解導入できた。しかしステロイド総投与量、天疱瘡抗体価変化は2群間で差は見られなかった。両群とも4名無効例が見られた。また血漿交換施行群では4例が敗血症により死亡し、低用量ステロイド内服と血漿交換の併用は勧められないとしている<sup>1)</sup>。しかし多くの症例で、DFPPの有効性と安全性が報告されている<sup>2~5)</sup>。なおDFPPにより第8因子低下が生じ得ることが報告されているので注意する<sup>6)</sup>。

## 文献

1. Guillaume JC, Roujeau JC, Morel P, Doutre MS, Guillot B, Lambert D, Lauret P, Lorette G, Prigent F, Triller R, et al. Controlled study of plasma exchange in pemphigus. *Arch Dermatol* 1988 ; 124 : 1659-1663. (レベルⅡ)
2. Yamada H, Yaguchi H, Takamori K, Ogawa H. Plasmapheresis for the treatment of pemphigus vulgaris and bullous pemphigoid. *Ther Apher* 1997 ; 1 : 178-182. (レベルⅢ)
3. Ikeda S, Komiyama E, Ogawa H. The prognosis of pemphigus patients will be significantly improved in the future. *Arch Dermatol Res* 2003 ; 295 Suppl 1 : S69-70. (レベルⅢ)
4. Søndergaard K, Carstens J, Jørgensen J, Zachariae H. The steroid-sparing effect of long-term plasmapheresis in pemphigus. *Acta Derm Venereol* 1995 ; 75 : 150-152. (レベルⅢ)
5. Søndergaard K, Carstens J, Zachariae H. The steroid-sparing effect of long-term plasmapheresis in pemphigus : an update. *Ther Apher* 1997 ; 1 : 155-158. (レベルⅢ)
6. Hanafusa N, Kondo Y, Suzuki M, Nakao A, Noiri E, Fujita T. Double filtration plasmapheresis can decrease factor XIII Activity. *Ther Apher Dial* 2007 ; 11 : 165-170. (レベルⅢ)

## CQ6：ステロイドパルス療法は天疱瘡重症例に有用か

推奨度：C1

推奨文：ステロイドパルス療法は天疱瘡重症例の病勢を極めて速やかに抑制できる治療法である。

解説：重篤な粘膜症状を有する尋常性天疱瘡患者12例に対し最大量1000mg/日、3～5日のステロイドパルス療法を用いて治療した結果、全例1週間より臨床症状は軽快傾向がみられた。このパルス療法を3週間ごとに行い、2または3クール繰り返すことにより寛解導入ができた<sup>1)</sup>。また8例を用いたpulse therapy（8～10mg/kg/日）での治療報告では、全例速やかに臨床症状の改善が見られた。免疫抑制剤は通常通り内服し、再発した4例には再度パルス療法を行い、うち3例が寛解導入できた。重篤な副作用は観察されていない<sup>2)</sup>。一方でdexamethazoneを用いたパルス療法についての多施設無作為割付共同研究では、天疱瘡の通常治療にdexamethazoneパルス治療を追加する必要性については疑問視する結果が示されている<sup>3)</sup>。

## 文献

1. Mignogna MD, Lo Muzio L, Ruoppo E, Fedele S, Lo Russo L, Bucci E. High-dose intravenous 'pulse' methylprednisone in the treatment of severe oropharyngeal pemphigus : a pilot study. *J Oral Pathol Med* 2002 ; 31 : 339-344. (レベルⅤ)
2. Chryssomallis F, Dimitriades A, Chaidemenos GC, Panagiotides D, Karakatsanis G. Steroid-pulse therapy in pemphigus vulgaris long term follow-up. *Int J Dermatol* 1995 ; 34 :

438-442. (レベルV)

3. Mentink LF, Mackenzie MW, Tóth GG, Laseur M, Lambert FP, Veeger NJ, Cianchini G, Pavlovic MD, Jonkman MF et al. Randomized controlled trial of adjuvant oral dexamethasone pulse therapy in pemphigus vulgaris : PEMPULS trial. *Arch Dermatol* 2006 ; 142 : 570-576. (レベルII)

### CQ7 : ステロイド内服と cyclophosphamide 併用は有用か

推奨度 : C1

推奨文 : ステロイド内服と cyclophosphamide の併用は azathioprine, cyclosporine など他の免疫抑制剤による治療法に抵抗する症例において試られるべき治療法であるが、副作用に十分注意が必要である。

解説 : 54例天疱瘡患者を用いた研究では cyclophosphamide の併用でステロイドの減量を可能にした<sup>1)</sup>。11例を用いた臨床研究では cyclophosphamide は50mg/日の低用量投与でも有効であることを示している<sup>2)</sup>。一方粘膜優位型天疱瘡28例を用いた研究では prednisone40mg 単独投与群、prednisone 40mg+cyclophosphamide 100mg 投与群、prednisone 40mg+cyclosporine 5mg/kg 投与の3群に分けて比較検討した結果、寛解導入までの期間及び再発率に差は認められなかったが、副作用は併用群に多く観察された<sup>3)</sup>。

#### 文献

1. Chams-Davatchi C, Esmaili N, Daneshpazhooh M, Valikhani M, Balighi K, Hallaji Z, Barzegari M, Akhyani M, Ghodsi SZ, Seirafi H, Nazemi MJ, Mortazavi H, Mirshams-Shahshahani M. Randomized controlled open-label trial of four treatment regimens for pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2007 ; 57 : 622-628. (レベルII)
2. Pasricha JS, Sood VD, Minocha Y. Treatment of pemphigus with cyclophosphamide. *Br J Dermatol* 1975 ; 93 : 573-576. (レベルV)
3. Chrysomallis F, Ioannides D, Teknetzis A, Panagiotidou D, Minas A. Treatment of oral pemphigus vulgaris. *Int J Dermatol* 1994 ; 33 : 803-807. (レベルII)
4. Fleischli ME, Valek RH, Pandya AG. Pulse intravenous cyclophosphamide therapy in pemphigus. *Arch Dermatol* 1999 ; 135 : 57-61. (レベルV)

### CQ8 : cyclophosphamide パルス療法は有用か

推奨度 : C1

推奨文 : 各種治療に抵抗性の天疱瘡症例に cyclophosphamide パルス療法は有効なことがある。

解説 : 22例の天疱瘡患者の研究では、MA療法 (methylprednisolone 2mg/kg/日 + azathioprine 2-2.5 mg/kg/日) 11例と DCパルス療法 (dexamethasone/日3日連続 + cyclophosphamide 500mg/日) 11例の効果と副作用を比較した。24ヶ月後の評価では、DC療法では5人緩解、6人が進行し、MA療法では9人が緩解、1人が進行した。MA療法の方が再発、副作用多いことが明らかになった<sup>1)</sup>。他の26例天疱瘡患者を用いた臨床研究では、1回/月の cyclophosphamide (15mg/kg) 投与と Predonisolone 60mg 併用 (臨床症状に応じて PSL は減量する) で全例治療開始一ヶ月に著明な改善を認めた。3週~8ヶ月後9例に主に粘膜での再発を認めた。Cyclophosphamide pulse療法 + predonisolone は難治性天疱瘡に有効な治療法であるが、副作用を注意深く見ていくことの重要性を強調した<sup>2)</sup>。インドで行われた50例を用いた臨床研究では Dexamethasone-cyclophosphamide パルス療法治療の有効性が示さ

れている<sup>3)</sup>。

## 文 献

1. Rose E, Wever S, Zilliken D, Linse R, Haustein UF, Brocker EB. Intravenous dexamethasone-cyclophosphamide pulse therapy in comparison with oral methylprednisolone-azathioprine therapy in patients with pemphigus : results of a multicenter prospectively randomized study. *J Dtsch Dermatol Ges* 2005 ; 3 : 200-206. (レベルⅡ)
2. Bhat R, Sharma VK, Ramam M, Kumar A. Cyclophosphamide pulses with oral prednisolone in the treatment of pemphigus : a pilot study. *Dermatol Online J* 2005 ; 11 : 4. (レベルⅤ)
3. Sacchidanand S, Hiremath NC, Natraj HV, Revathi TN, Rani S, Pradeep G, Tenneti V. Dexamethasone-cyclophosphamide pulse therapy for autoimmune-vesiculobullous disorders at Victoria hospital, Bangalore. *Dermatol Online J* 2003 ; 9 : 2. (レベルⅤ)

## CQ 9 : ステロイド内服、cyclophosphamide と血漿交換の併用は難治例に有用か

推奨度 : C1

推奨文 : ステロイド内服、cyclophosphamide と血漿交換の併用は各種治療に抵抗する症例に有用な治療法である。血漿交換によるIgG除去後に起こるリバウンド効果に伴うB細胞に対して、cyclophosphamideが効果を示すことが期待される。ただし、使用後は定期的に副作用に関する検査が必要である。

解説 : A群11名患者に血漿交換 + corticosteroids + immunosuppressive drugs (平均1例につき、10~24日間で5~12クルの血漿交換を施行)、B群11名にcorticosteroids + immunosuppressive drugsの両群に分けて、血中抗体価の変動について検討した臨床試験では、3週間後A群では抗体価が入院時の83%、B群では対照的に18%減少したことが明らかになった。この結果は血漿交換と高用量ステロイド + 免疫抑制剤治療の併用療法は、血中抗体価を通常治療より速やかに低下させることを示し、難治性天疱瘡患者に有用な治療法であると結論づけている<sup>1)</sup>。

また、7例通常の治療に抵抗性、または重篤な合併症を生じた天疱瘡患者に対し、低容量グループ3例(400ml交換後、200mlの5%アルブミン補給を週一回、9週間)、高容量グループ3例(1200ml血漿交換後、5%アルブミン400ml、生理食塩水500ml補給を週一回、6週間)、及び超大量1例(4000ml血漿交換、ドナーによる同量血漿交換後、2500mlの血漿交換を月に一回 + Cyclophosphamide 200~300mg/日)の三グループによる血漿交換を実施した報告では、抗体価の低下は症例でばらつきがあるものの、低、高容量の血漿交換後はいずれも有効で、平均治療開始後1ヶ月で症状の改善を見られた。副作用も軽症でかつ僅かであった。低容量血漿交換は通常治療を減量したい症例に適しており、後者は通常治療に抵抗性を示す症例に有効であるとしている。特に超大量血漿交換 + Cyclophosphamide 併用例では臨床症状及び検査値ともに一回目の血漿交換後に速やかな改善が見られ、血中抗体価も1280から160まで低下した。治療開始3ヶ月後にこの症例は通常治療に移行することができたと報告している。

その他Debprahらは臨床的に寛解導入出来ない天疱瘡患者23例(PV20例、PF3例を)に対し、cyclophosphamide 2.0~2.5mg/kg/日 + prednisone 1.0mg/kg/日の内服(但し、cyclophosphamide と prednisone の投与量はいずれも実際の体重ではなく、理想体重を基本とした)、更にその中体表面積40%以上に皮疹を認めた患者に対し、治療開始二週間に4~6

回の血漿交換を併用した治療を行った。平均治療期間17ヶ月、平均観察期間27ヶ月を行った結果、23例中19例が完全寛解、PF 1例軽快、PV 3例が無効であった。平均寛解導入までの期間は8.5ヶ月。副作用は5例に血尿、6例に感染症、1例の患者にcyclophosphamide投与中止15年後に膀胱移行上皮癌を認めた。Cyclophosphamide内服治療による死亡例は見られなかったと報告している<sup>3)</sup>。

#### 文 献

1. Tan-Lim R, Bystryn JC. Effect of plasmapheresis therapy on circulating levels of pemphigus antibodies. *J Am Acad Dermatol* 1990 ; 22 : 35-40. (レベルⅢ)
2. Ruocco V, Astarita C, Pisani M. Plasmapheresis as an alternative or adjunctive therapy in problem cases of pemphigus. *Dermatologica* 1984 ; 168 : 219-223. (レベルⅤ)
3. Deborah L. Cummins, BS, Daniel Mimouni, Grant J. Anhalt, and Carlos H. Nousari. Oral cyclophosphamide for treatment of pemphigus vulgaris and foliaceus. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49:276-280. (レベルⅤ)

#### CQ10：ステロイド内服と mizoribine 併用は有用か

推奨度：C2

推奨文：ステロイド内服と mizoribine の併用について、有効性を認める報告もあるが<sup>1)</sup>、今後さらなる症例の集積による検討を必要とする。

#### 文 献

1. Sugita K, Hirokawa H, Izu K, Tokura Y. D-penicillamine-induced pemphigus successfully treated with combination therapy of mizoribine and prednisolone. *J Dermatolog Treat* 2004 ; 15 : 214-217. (レベルⅤ)

#### CQ11：ステロイド内服と mycophenolate mofetil の併用は有用か

推奨度：C1

推奨文：ステロイド単剤、または他の免疫抑制剤の併用でも難治性の天疱瘡症例に mycophenolate mofetil の併用が有効性を示すことがある。

解説：40例の天疱瘡患者（尋常天疱瘡33例と落葉状天疱瘡7例）に対する多施設共同研究では18例経口 methylprednisolone + azathioprine と21例経口 methylprednisolone + mycophenolate mofetil の二群に分けて比較検討した結果、azathioprine と mycophenolate mofetil 両薬剤ともに同様の臨床効果と安全性を示し、病勢コントロールに優れていることが明らかにされた<sup>1)</sup>。51例天疱瘡に対する prednisolone 単剤と mycophenolate mofetil を併用した多施設臨床研究では mycophenolate mofetil はステロイド sparing-effect を示すが、azathioprine より劣る結果が得られた<sup>2)</sup>。また17例難治性天疱瘡患者に対する臨床研究では12例で副作用がなくステロイドの減量を可能にし、寛解導入ができたことが報告されている<sup>3)</sup>。更に42症例を用いた研究では32症例が寛解または部分寛解に至り、本剤の有効性が示された<sup>4)</sup>。一方最新の報告では31例を用いた天疱瘡患者の治療で mycophenolate mofetil はステロイド減量に有用であり、病変が広範囲にわたる症例、また血中抗体価が高値の症例を除き、ステロイドと併用する際に最初に選択すべき免疫抑制剤であると結論している<sup>5)</sup>。

#### 文 献

1. Beissert S, Werfel T, Frieling U, Bohm M, Sticherling M, Stadler R, Zillikens D, Rzany B, Hunzelmann N, Meurer M, Gollnick H, Ruzicka T, Pillekamp H, Junghans V, Luger TA. A

comparison of oral methylprednisolone plus azathioprine or mycophenolate mofetil for the treatment of pemphigus. *Arch Dermatol* 2006 ; 142 : 1447-1454. (レベルⅡ)

2. Chams-Davatchi C, Esmaili N, Daneshpazhooh M, Valikhani M, Balighi K, Hallaji Z, Barzegari M, Akhyani M, Ghodsi SZ, Seirafi H, Nazemi MJ, Mortazavi H, Mirshams- Shahshahani M. Randomized controlled open-label trial of four treatment regimens for pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2007 ; 57 : 622-628. (レベルⅡ)
3. Powell AM, Albert S, Al Fares S, Harman KE, Setterfield J, Bhogal B, Black MM. An evaluation of the usefulness of mycophenolate mofetil in pemphigus. *Br J Dermatol* 2003 ; 149 : 138-145. (レベルⅤ)
4. Mimouni D, Anhalt GJ, Cummins DL, Kouba DJ, Thorne JE, Nousari HC. Treatment of pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus with mycophenolate mofetil. *Arch Dermatol* 2003 ; 139 : 739-742. (レベルⅤ)
5. Esmaili N, Chams-Davatchi C, Valikhani M, Farshidfar F, Parvaneh N, Tamizifar B. Treatment of pemphigus vulgaris with mycophenolate mofetil as a steroid-sparing agent. *Eur J Dermatol* 2008 ; 18 : 159-164. (レベルⅤ)

#### CQ12\* : Methotrexate は天疱瘡治療に有用か

推奨度 : C1

推奨文 : 低～中等量のMethotrexateはステロイド減量に有用である。

解説 : 9例の再発性天疱瘡患者を対象に低用量のメソトレキサートを内服中のステロイドに週1回(2.5mgを12時間おき3回投与)を併用し、症状に応じて2週おき、最大量17.5mg/週まで増量した。症状軽快した後、2週ごとにステロイドを50%ずつ減量。9例は計13回投与を受け、メソトレキサートの平均投与量は12.2mg/週であった。9例中6例の患者(67%)が6ヶ月以上ステロイド投与せず、メソトレキサート内服中は再発なく病勢のコントロールが可能(投与前は20mg/日以下には減量が不能)であった。また他40例の天疱瘡患者に他の免疫抑制剤を併用した場合、6ヶ月間にわたりステロイドを中止出来た症例はわずか5～7%である報告と比較し、メソトレキサートの併用はステロイド減量が困難な症例及び再発例に有用であると結論している。副作用は軽微で(1例で悪心、1例でトランスアミナーゼ酵素増加)あった。しかし、メソトレキサートを中止すると、平均23日で再発が見られた<sup>1)</sup>。

文献

1. Smith TJ, Bystryn JC. Methotrexate as an adjuvant treatment for pemphigus vulgaris. *Arch Dermatol* 1999 ; 135 ; 1275-1276. (レベルⅤ)

#### CQ13\*\* : Dapsone (diaminodiphenylsulfone ; DDS) は天疱瘡治療に有用か?

推奨度 : C1

推奨文 : 天疱瘡治療維持期でステロイド減量ができないPV患者にDDSの併用は有効であることがある。

解説 : 19例天疱瘡治療維持期(少なくとも2回以上減量を試みるもできなかった症例と30日以上同量のステロイドを投与されている)にある天疱瘡患者を対象に行った多施設無作為割付二重盲検試験では、治療維持期に留まっていたDDS投与群では最終的に8例の患者がPSL7.5mg/日まで減量が可能となったのに対し、コントロール群では3例のみが減量可能であった。

この臨床研究では最終的に統計学的有意差は見られなかったものの、DDS投与群の方がコントロール群に比し、ステロイド減量可能の傾向が見られたとしている。

## 文 献

1. Werth VP, Fivenson D, Pandya AG, Chen D, Rico MJ, Albrecht J, Jacobus D. Multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial of dapsone as a glucocorticoid-sparing agent in maintenance-phase pemphigus vulgaris. *Arch Dermatol* 2008 ; 144 : 25-32. (レベルⅡ)

CQ14：リツキシマブ（抗CD20抗体）は難治性天疱瘡の治療に有用である。

推奨度：C1

推奨文：リツキシマブ（抗CD20抗体）は従来のステロイド・免疫抑制剤などに治療抵抗性の天疱瘡重症例に有用である。しかし死亡に至る重篤な副作用の報告例があり、投与時には副作用に十分な注意を払うことが大切である。

解 説：5例の難治性天疱瘡患者にリツキシマブ375mg/m<sup>2</sup>を週一回、4週間施行した報告では、3年に及ぶ観察期間を通して全例に臨床症状の改善が見られ、免疫抑制剤の減量または中止することが可能となった。B細胞抑制効果は6～12ヶ月、最長で3年認められた<sup>1)</sup>。他の5例天疱瘡患者に同じプロトコールで治療した臨床研究では、5例中3例が完全寛解または部分寛解が得られ、2例は無効であった。2～8ヶ月で効果が見られ、13～18ヶ月にわたり、症状の改善を認めた。2例に感染症（市中肺炎1例、CMV感染症1例）を併発した<sup>2)</sup>。

また11例天疱瘡患者にリツキシマブ375mg/m<sup>2</sup>週一回を3週間+ガンマグロブリン400mg/kg/日5日間を月1回行う治療を2クール行い、その後同量のリツキシマブ+同量のガンマグロブリンを計4ヶ月継続投与した臨床研究では9例に速やかな反応が見られ、寛解導入期間は平均31.1ヶ月であった。全例でステロイド、免疫抑制剤両者をリツキシマブ治療終了前に減量することができた<sup>3)</sup>。

更にリツキシマブ、1サイクル投与法の効果についての研究では、21例難治性天疱瘡患者に対し、週一回375mg/m<sup>2</sup>リツキシマブ投与を4週間行い、投与中止後3ヶ月間観察した結果、18例に完全寛解が見られた。9例に再発がみられ（平均18ヶ月）、34ヶ月の観察期間では18例が寛解、その中8例ではステロイド投与を中止することが出来た。副作用は腎盂腎炎1例（投与後12ヶ月）、1例が敗血症で死亡（投与後18ヶ月）。2例はともに著明なB細胞抑制がみられたが、血清中IgGは正常範囲内であった。リツキシマブの1サイクル投与法は難治性の天疱瘡患者に有効な治療であるが、重篤な副作用が生じる得ることから、最も難治例のみ対象にすべきであると結論づけている<sup>4)</sup>。また投与方法については週1回のリツキシマブ4回を2クール投与でも有効であった報告がある<sup>5)</sup>。

## 文 献

1. Arin MJ, Engert A, Krieg T, Hunzelmann N. Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) in the treatment of pemphigus. *Br J Dermatol* 2005 ; 153 : 620-625. (レベルⅤ)
2. Goh M.S.Y, Cormack C, Dinh H.V et al. Rituximab in the adjuvant treatment of pemphigus vulgaris : a prospective open -label pilot study in five patients. *Br J Dermatol* 2007 ; 156 : 990-996. (レベルⅤ)
3. Ahmed Ar, Spigelman Z, Cavacini LA et al. Treatment of pemphigus vulgaris with rituximab and intravenous immune globulin. *N Eng J Med* 2006 ; 355 : 1772-1779. (レベルⅤ)
4. Joly P, Mouquet H, Roujeau JC, D'Incan M, Gilbert D, Jacquot S, Gougeon ML, Bedane C,



Muller R, Dreno B, Doutre MS, Delaporte E, Pauwels C, Franck N, Caux F, Picard C, Tancrede-Bohin E, Bernard P, Tron F, Hertl M, Musette P. A single cycle of rituximab for the treatment of severe pemphigus. *N Engl J Med* 2007 ; 357 : 545-52. (レベルⅣ)

5. Faurschou A, Gniadecki R. Two courses of rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) for recalcitrant pemphigus vulgaris. *Int J Dermatol* 2008 ; 47 : 292-294. (レベルⅣ)

\*MTX, \*\*DDS は共に天疱瘡治療維持期（ステロイド減量後期）において、PSL 0.5mg/日またはPSL20mg/日以下の投与量で更なる減量出来ない時に試みる治療である。

## 先天性魚鱗癬様紅皮症 (Congenital Ichthyosiform Erythroderma, CIE)

### 診断の手引き (平成21年7月)

(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研究班版)

#### 1) 概念

全身皮膚にさまざまな厚さの鱗屑、魚鱗癬症状を生じ、さまざまな程度に紅皮症を伴う遺伝性角化異常症。水疱を伴う群 (水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症:BCIE)、水疱を伴わない群 (非水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症:NBCIE)、紅斑が無く大型の鱗屑を生じる群 (葉状魚鱗癬:LI)、よろい状の非常に硬い皮膚をもつ群 (道化師様魚鱗癬:HI)、皮膚以外の症状を持つ群 (魚鱗癬症候群:IS) がある。

表皮角化細胞の細胞骨格、角化細胞の細胞膜とその内側の裏打ち構造あるいは角層細胞間脂質構造に関与している、多くのタンパク質の遺伝子異常 (変異) により生じる。それらのタンパク質として、ケラチン1、ケラチン10、ケラチン2e、transglutaminase 1、ATP-binding cassette transporter subfamily A member 12 (ABCA12)、ichthyin、arachidonate 12-lipoxygenase R type (ALOX 12B)、arachidonate lipoxygenase 3 (ALOXE3)、CYP4F22、SPINK5、FALDH、PHYH、connexin 26、ABHD5などがある。

BCIEは常染色体優性遺伝、その他は常染色体劣性遺伝。

#### 2) 診断の手引き

- a) 全身の鱗屑、魚鱗癬 (全型)
- b) 生下時より生じる全身性びまん性潮紅 (BCIE, NBCIE)
- c) 機械的刺激を受ける部位の弛緩性水疱と浅いびらん (BCIE)
- d) 生後まもなく皮膚は乾燥し、眼瞼外反・口運動障害などを生じる (NBCIE, LI, HI)
- e) 全身の潮紅は明らかでなく、粗大・暗褐色・板状の鱗屑を伴う (LI)
- f) 出生時には全身が厚い板状の角質に覆われ、眼瞼外反、口唇突出開口、耳介変形が見られる (HI)
- g) 皮膚以外の症状を持つ (IS)
- h) 組織学的には、著明な過角化と表皮肥厚、顆粒変性 (有棘層上層から顆粒層にかけて表皮細胞の核周囲の空胞と粗大なケラトヒアリン顆粒がみられ、細胞内浮腫が顕著) がみられる (BCIE)
- i) 組織学的には、光顕では著明な過角化と表皮肥厚、不全角化などがみられる (BCIEを除く全て)

#### 3) 病型

##### ①水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症 (BCIE)

紅皮症、鱗屑、機械的刺激を受ける部位の弛緩性水疱

##### ②非水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症 (NBCIE)

紅皮症、鱗屑あり。水疱形成なし。

##### ③葉状魚鱗癬 (LI)

全身の潮紅は明らかでなく、粗大・暗褐色・板状の鱗屑を伴う

##### ④道化師様魚鱗癬 (HI)

出生時には全身が厚い板状の角質に覆われ、眼瞼外反、口唇突出開口、耳介変形が見られ

る。

⑤魚鱗癬症候群 (IS)

魚鱗癬に加え、皮膚以外の症状を持つ

4) 鑑別診断—以下の疾患を除外出来ること

尋常性魚鱗癬、伴性遺伝性魚鱗癬、紅斑角皮症、表皮水疱症、  
ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群、掌蹠角化症

5) 遺伝子診断

①BCIEはケラチン1、ケラチン10、ケラチン2e

②NBCIE, LI, HIではtransglutaminase 1, ATP-binding cassette transporter subfamily A member 12 (ABCA12), ichthyin, arachidonate 12-lipoxygenase R type (ALOX 12B), arachidonate lipoxygenase 3 (ALOXE3), CYP4F22など

③ISではSPINK5, FALDH, PHYH, connexin 26, ABHD5など

## 重症先天性魚鱗癬を伴う魚鱗癬症候群一覧（平成21年7月）

（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研究班版）

### 1) Netherton 症候群

- a) 曲折線状魚鱗癬または魚鱗癬様紅皮症様の皮疹
- b) 結節性裂毛
- c) アトピー素因

### 2) Sjogren-Larsson 症候群

- a) 先天性魚鱗癬
- b) 四肢痙性麻痺
- c) 知的障害

### 3) Rud 症候群

- a) 先天性魚鱗癬
- b) てんかん
- c) 精神遅滞
- d) 性腺機能低下
- e) その他

### 4) Refsum 症候群

- a) 魚鱗癬
- b) 色素性網膜炎
- c) 末梢神経炎
- d) 小脳失調
- e) その他

### 5) KID 症候群

- a) 乳頭腫状角化（顔面、頭部、掌蹠、肘膝）
- b) 聴覚障害
- c) 角膜炎

### 6) Dorfman-Chanarin 症候群

- a) 魚鱗癬
- b) 肝、筋肉、眼、耳、中枢神経などへの neutral lipid 沈着

### 7) その他