

有害反応報告書」に所定事項を記入し、また詳しい情報を記述した症例報告（A4、書式自由）を別紙として作成の上、両者を研究事務局へ郵送または FAX にて送付する。速やかに情報を伝えることを優先させるため、報告書には未確定のため記入できない箇所があってもかまわない。

(3) 3次報告

施設研究責任者は「Rtx-BD 試験有害事象/薬物有害反応報告書」の未記入部分を全て記入し、有害事象発生を知ってから 15 日以内に研究事務局へ郵送または FAX にて送付する。剖検がなされた場合は、剖検報告書も送付する。

11.2.2 通常報告

施設研究責任者は「Rix-BD 試験有害事象/薬物有害反応報告書」に所定事項を記入し、有害発生を知ってから 15 日以内に研究事務局へ郵送または FAX にて送付する。

11.3 研究代表者/研究事務局の責務

11.3.1 登録停止と施設への緊急通知の必要性の有無の判断

施設研究責任者から報告を受けた研究代表者は、報告内容の緊急性、重要性、影響の程度等を判断し、必要に応じて登録の一時停止（データセンターおよび全参加施設へ連絡）や、参加施設への周知事項の緊急連絡等の対策を講ずる。データセンターや施設への連絡において、緊急度により電話連絡も可であるが、その場合も可及的速やかに再度文書（FAX・郵送・電子メール）による連絡を行う。

11.3.2 効果・安全性評価委員会への報告

研究代表者は、施設から急送報告または通常報告された有害事象が、「11.1. 報告義務のある有害事象」に該当すると判断した場合、研究運営委員会に相談した上で、有害事象の発生を知りえてから 15 日以内に効果・安全性評価委員会（委員会事務局宛）に文書で報告し、同時に当該有害事象に対する研究者の見解と有害事象に対する対応の妥当性についての審査を依頼する。

その際、施設から送付された「Rtx-BD 試験急送 1 次報告書」および「Rtx-BD 試験報告書」に研究代表者としての検討結果や対策（試験の続行、中止の判断も含む）等を含めること。また、11.1.1(1)の 30 日以内の死亡、11.1.2(3)の 31 日以降の死亡のうち、治療の死亡のうち治療関連死と判断されるもの、及び、11.1.2(4)予期される重篤な有害事象については、個々の患者の経過のみならず、出現頻度が予期された範囲内か否かについての考察を含めること。出現頻度が予測された範囲を超えると判断される場合は、「Rtx-BD 試験報告書」の「II. 有害事象の分類－その他」にもその旨記載する。

11.3.3 定期的モニタリングにおける有害事象の検討

定期的モニタリングに際しては、研究代表者/研究事務局は、施設研究分担者が作成するモニタリングレポートでの有害事象報告を慎重に検討し、施設からの報告漏れがないことを確認する。報告漏れの有無は定期モニタリングレポートに対するグループの検討結果報告書に明記する。

11.4 効果・安全性評価委員会での検討

効果・安全性評価委員会は、臨床安全性情報取り扱いに関する手順書に従って、報告内容を審査・検討し、登録継続の可否やプロトコル改訂の要否を含む今後の対応について研究代表者および施設研究責任者に文書で勧告する。

12. 効果判定と解析対象集団の定義

12.1 効果判定

9. 評価項目・臨床検査・評価スケジュールの項を参照

12.2 解析対象集団の定義

定期モニタリング、中間解析、最終解析で用いる解析対象集団について以下のように定義する。

12.2.1 全登録例

「6.1 登録の手順」に従って登録された患者のうち、重複登録や誤登録をのぞいた全患者の集団を「全登録例」とする。

12.2.2 全適格例

全登録例から、データモニタリング委員会での検討によって決定された「不適格例」をのぞいた集団を「全適格例」とする。施設研究分担者・施設コーディネーター・施設研究責任者のみによって不適格と判断された登録済み症例は、データモニタリング委員会により「不適格例」と決定されるまで、全適格例に含めるものとする。

なお中間解析、定期モニタリング、あるいは最終解析レポート提出以前の解析（学会発表等）においては、研究運営委員会の了解のもと、データセンターは「全適格例」に研究運営委員会判定による「不適格例」を含めないことができる。

12.2.3 全治療例

全登録例のうち、プロトコル治療の一部または全部が実施された全患者を「全治療例」とする。なお、プロトコル治療が全く施行されていなかった「治療非施行例」の決定、およびこれを安全性に関する集計および各種解析から除くか否かについては、データセンターが研究運営委員会の了解のもとに決定することができる。

13. 統計的事項

13.1 主たる解析と判断基準

本試験における解析の主たる目的は、標準的治療（ステロイド治療、またはステロイド＋免疫抑制剤併用療法）が無効であった天疱瘡患者に、試験治療であるリツキシマブを投与することが安全であること、また有効であることを探索的に検討することである。

13.2 予定登録数、登録期間、介入・追跡期間

13.2.1 予定登録数

20例。リツキシマブの375 mg/m²、週1回、4回投与により、最低でも半数（50%）の被験者が寛解する必要があると考える。一方、海外で実施されている臨床研究では、リツキシマブを375 mg/m²、週1回、4回投与することにより約8割の被験者に寛解が認められている。従って、閾値奏効率を50%、期待奏効率を80%として、 $\alpha=0.05$ （両側）、検出力（ $1-\beta$ ）=0.8として必要症例数を計算すると20例となる。

13.2.2 登録期間、介入・追跡期間

登録期間は3年間とする。また、各症例の介入・追跡期間は96週間とする。但し、有害事象の発現等により追跡期間が長引く症例も予測されることより、追跡期間として約2年を見込む。

13.3 中間解析

1/3症例が40週間経過した時点のデータを用いて、データモニタリング委員会による中間解析および必要症例数の再算定を行う。その詳しい内容・手順は、別途定める解析計画書に従う。

13.4 試験の早期中止と手順

中間解析の結果、以下に該当する場合は本試験を中止する。試験の中止はデータモニタリング委員会が研究代表者に勧告し、研究代表者がこれを決定する。

- 1) 明らかな安全性上の問題が見られ、試験の続行が困難であると判断された場合
- 2) 再算定した症例数が20症例を超える場合

13.5 主要評価項目及び副次的評価項目の解析

評価項目の解析に関する詳しい内容・手順は、別途定める解析計画書に規定する。

13.6 観測値の取り扱い基準

解析を行う際の測定データの取り扱いを以下に定める。

1) 測定時点の許容範囲

試験薬投与後観察期及び経過観察期の測定時点の許容範囲は、以下の通りとする。(試験薬投与開始日から1日目、1週目と規定)

試験薬投与後観察期及び経過観察期の測定時点	測定時点の許容範囲
29日目(5週目)、36日目(6週目)、43日目(7週目)、50日目(8週目)	2日前から2日後まで
78日目(12週目)、106日目(16週目)、134日目(20週目)、162日目(24週目) 190日目(28週目)、218日目(32週目)、246日目(36週目)、274日目(40週目)	7日前から7日後まで
プロトコール・オフ時、中止時	2日前から2日後まで

2) 検体不良

検体が凝固、溶血、乳びなどで臨床検査値が参考値となった場合は欠測と扱う。

尿検査において月経等により血尿になった場合は欠測と扱う。

13.7 最終解析

全ての主要評価項目および副次的評価項目に対する解析は、試験期間終了後、最終の評価項目に関するデータの回収および欠落・協議データ等に関するデータクリーニングを終え、全データを固定した後に実行する。

これ以外の時期においては、プロトコールに記載した場合、またはデータモニタリング委員会の許可を得た場合を除き、試験治療の有効性に関わる評価は行わない。

最新解析の結果は、データセンターが「最終解析結果報告書」としてまとめ、研究代表者、研究運営委員会、研究事務局（その他の関係者名を列挙）に提出する。

13.8 総括報告書

研究代表者および研究事務局は、受領した「最終解析結果報告書」の内容を確認の上、これを総括し、試験の結論、問題点、結果の解釈および考察、今後の方針等をまとめた「総括報告書」を作成し、研究運営委員会に提出する。

13.9 試験の終了

本試験は研究運営委員会による総括報告書の承認をもって終了とする。

14. 倫理的事項

14.1 患者の保護

本試験に関するすべての研究者はヘルシンキ宣言（付表）に従って試験を実施する。

14.2 インフォームドコンセント

14.2.1 患者への説明

本試験への登録に先立って、施設研究分担者は患者本人に施設審査委員会の承認を得た説明文書を患者本人に渡し、以下の内容を口頭で詳しく説明する。

- 1) 研究項目（施設研究責任者・研究体制）
- 2) 研究協力の任意性と撤回の自由
- 3) 研究目的
- 4) 研究方法（研究協力事項）
- 5) 研究計画等の開示
- 6) 研究協力者にもたらされる利益および不利益
- 7) 個人情報の保護
- 8) 結果の開示
- 9) 研究成果の公表
- 10) 研究から生じる知的財産権の帰属
- 11) 研究終了後の試料取扱の方針
- 12) 費用負担に関する事項
- 13) 問い合わせ先

14.2.2 同意

試験に関する説明を行った後、患者が試験の内容をよく理解したことを確認した上で、試験への参加について依頼する。精神障害者・認知症患者などで法定後見人がいる場合は、必ずそれらの方にも説明文書を用いてインフォームドコンセントを行い、高齢などで理解や意志決定が不十分と思われる場合は同居の親族か直近の親戚にも説明する。尚、口頭での同意が得られても手に皮膚症状を認め、筆記困難な協力者の場合は代理人が署名する。患者が試験参加に同意した場合、施設の治験審査委員会/倫理審査委員会の承認を得た同意書を用い、説明をした医師名、説明を受け同意した患者名、同意を得た日付を記載し、医師、患者各々が署名する。同意文書は3部同一のものを作成し、1部は患者本人に手渡し、1部はカルテに保管、さらに1部を各施設の個人情報管理者（または各施設所定の部局：IRB事務局、倫理委員会事務局など）が保管する。

14.3 プライバシーの保護と患者識別

登録患者に関するデータ収集は、登録時に発行される症例登録番号、患者イニシャル、生年月日によって連結可能匿名化された症例報告書によって行われ、連結表は各試験参加施設の研究グループ外の個人情報管理者の厳正な管理下に保管される。いずれの試験参加施設からも、登録患者の氏名や住所、電話番号など、特定の個人を直接的に識別しうる情報が試験データセンターへ通知されることはなく、従ってこれらの情報がデータセンターのデータベースに登録されることはない。

研究実施上の必要、あるいは患者の安全性確保のために患者の特定が必要となった場合、

研究事務局は、各試験参加施設の施設研究責任者への依頼により、症例登録番号からの連結表による患者の同定・照会を依頼する。

14.4 プロトコールの遵守

本試験に参加する研究者は、患者の安全と人権を損なわない限りにおいて、本研究実施計画書を遵守すべく努めるものとする。

14.5 施設審査委員会（施設 IRB）の承認

14.5.1 試験参加開始時の承認

本試験への参加に際しては、本研究実施計画書の内容、および患者に対する説明文書・同意書が、各試験参加施設の施設審査委員会（Institutional review board; IRB）において承認されていないなければならない。

承認が得られた場合、各試験参加施設の施設研究責任者は承認文書のコピーを研究事務局へ送付する。承認文書の原本は各試験参加施設の施設研究責任者が保管するものとし、モニタリング・監査の実施時においては、これをモニタリング・監査担当者に提示しなければならない。

14.6 変更の区分と実行手続き

プロトコール内容を変更する必要がある場合、研究代表者/研究運営委員会は意図する変更の内容について、あらかじめ効果・安全評価委員会へ通知し承認を得なければならない。

変更提案の通知を受けた効果・安全性評価委員会は、提案内容が下記の「改正 (Amendment)」、「改訂 (Revision)」、「メモランダム (Memorandum)」のいずれに相当するかを判断し、提案の適否とともに研究代表者/研究事務局へ通知する、それぞれの定義と取扱について、下記の通り定める。

(1) 「改正 (Amendment)」

被験者の試験参加に伴う危険を増大させる可能性のある項目の変更、または試験の主要評価項目に関連するプロトコールの部分的変更を指す。「改正」の実行にあたっては、研究代表者または研究運営委員会の発議、効果・安全評価委員会の承認および各施設審査委員会の承認を必要とする。なお、「改正」実行時にはプロトコール表紙に履歴の記載を行う。

(2) 「改訂 (Revision)」

被験者の試験参加に伴う危険を増大させる可能性がなく、かつ試験の主要評価項目にも関連しないプロトコールの部分的変更を指す。「改訂」の実行にあたっては、研究代表者または研究運営委員会の発議、効果・安全性評価委員会および各施設審査委員会の承認

認を必要とする。施設審査委員会の承認の可否については、各試験参加施設の規定に従い、適切に対応するものとする。なお「改訂」実行時にはプロトコール表紙に履歴の記録を行う。

(3) 「メモランダム(Memorandum)」

試験の実施に伴う補足的説明の追加や、プロトコール内容の解釈等に関する統一見解の周知徹底、ないしは各施設参加施設/研究分担者に対する注意喚起を目的とする通知を指し、上記二者と異なりプロトコール内容の変更には該当しない。「メモランダム」の実行にあたっては、研究代表者または研究運営委員会の発議、効果・安全性評価委員会の承認を必要とする。プロトコール表紙への履歴記載は不要である。

14.6.1 プロトコール改正/改訂時の施設審査委員会承認

試験の実施中に本研究実施計画書または患者への説明文書・同意書の改正がなされた場合は、変更された研究実施計画書および説明文書・同意書は各試験参加施設の施設審査委員会において承認されなければならない。

変更が改正ではなく改訂である場合に、各試験参加施設の施設審査委員会による審査承認を要するか否かは、各施設における規定に従う。

改正または改訂に対する施設審査委員会の承認が得られた場合、各試験参加施設の施設研究分担者は施設審査委員会の承認文書のコピーを研究事務局へ送付する。承認文書原本は各試験参加施設の施設研究責任者が保管し、モニタリング・監査の実施時においてはこれを提示する義務を負う。

15. 試験の実施及および管理

15.1 症例報告書

本試験において使用する症例報告書 (Case report form; CRF) の見本を付表として添付する。

15.2 モニタリングと監査

15.2.1 定期モニタリング

試験がプロトコールを遵守して実施されていること、データが正確に収集されていること、また被験者の安全性が十分に確保されていることを確認するため、原則として年1回定期モニタリングを実施する。実施方法は、データセンターにて収集される症例報告書の記載内容に基づいて行う、いわゆる中央モニタリングとする。各試験参加施設にて原資料との照合等を交えて行う施設訪問モニタリングは実施しない。

データセンターはモニタリング実施後に定期モニタリング報告書を作成し、研究代表者、研究運営委員会、研究事務局、効果・安全性評価委員会および各試験参加施設の研究分担

者代表へ通知する。研究代表者および研究運営委員会は、定期モニタリング報告書の内容を検討し、必要に応じて適切な対応を行うものとする。

15.2.2 モニタリングの項目

定期モニタリングの実施においては、下記の項目を中心として確認を行うものとする。

- 1) 症例集積達成状況（症例登録数：累積、期間別、全施設、施設別）
- 2) 被験者適格性（不適格例ないし不適格の可能性のある症例：施設別）
- 3) プロトコル治療の継続状況（実施中・終了の別、中止・終了の理由：施設別）
- 4) 治療前背景因子の偏り
- 5) 重篤な有害事象の発生状況（施設別）
- 6) 有害反応 / 有害事象の発生状況
- 7) プロトコル逸脱の発生状況（施設別）
- 8) その他（試験の進捗や安全性に関する問題点など）

15.2.3 有害事象の許容範囲

本試験において、重篤な有害事象（プロトコル治療中または治療終了後 30 日以内の全ての死亡、プロトコル治療終了後 31 日以降の試験薬との関連性が否定できない死亡、および CTCAE grade 3 以上の毒性）の発生症例の率に関する許容範囲は、文献的データその他を踏まえ、全登録症例数の 5%以下とする。定期モニタリングの結果において重篤な有害事象の発生率がこれを上回った場合、データセンターは効果・安全性評価委員会にその事実を通知し、効果・安全性評価委員会は適切な対応を講じるものとする。

15.2.4 プロトコル逸脱・違反

薬剤投与や、臨床検査など評価項目の実施がプロトコルの規定に従って行われなかったものをプロトコル逸脱とする。モニタリングに際しては、原則としてあらかじめデータセンターと研究代表者 / 研究運営委員会間で取り決めた一定の許容範囲（各試験参加施設および研究分担者には公開されない）を超える逸脱が、「逸脱の可能性のある症例」として定期モニタリング報告書に記載され、研究代表者および研究運営委員会は、これらを以下のいずれかに検討を経て分類する。

(1) 「違反(violation)」

以下の複数の項目に該当するプロトコル規定からの逸脱を「違反」とする。「違反」は総括報告書作成および論文公表する際に、原則としてこの違反の内容を記載する。

- 1) 試験のエンドポイントの評価に影響あり **Affecting endpoint evaluation**
- 2) 施設研究責任者等/施設に原因ある **Caused by Investigator**
- 3) 故意または系統的 **Intentional or systemic**

- 4) 危険または逸脱の程度が著しい Dangerous or extreme
- 5) 臨床的に不適切 Clinically inappropriate

(2)「逸脱 (Deviation)」

(1)の違反にも、(3)の許容範囲にも該当しないものをいう。特定の「逸脱」が数多く認められた場合は、総括報告書作成および論文公表の際に記載することを検討する。

(3)「許容範囲内の逸脱 (Acceptable deviation)」

研究代表者/研究運営委員会/研究事務局とデータセンター間で、事前あるいは事後的に合意した許容範囲内のプロトコールからの逸脱、事前に設定された許容範囲内の逸脱は定期モニタリング報告書には掲載しない。

16. 特記事項

16.1 外用療法

水疱症は外用ステロイドのランクを強くすると、多少の改善を認めてしまう。リツキシマブの効果判定に影響しないよう、ストロングクラスまでの外用剤を使用することとする。

17. 研究相談

本章に関する変更は、プロトコールの「改正 (Amendment)」ではなく、「改訂 (Revision)」とみなすものと予め定める。変更が生じた場合、研究代表者/研究事務局は研究運営委員会、全参加施設、効果・安全性評価委員会、データモニタリング委員会、データセンターに変更の内容を文章またはこれに準じる方法 (FAX、電子メールなど)にて速やかに通知する。

17.1 試験参加施設

施設名	科名	施設研究責任者	研究事務局	個人情報管理者
慶應義塾大学病院	皮膚科	天谷 雅行	谷川 瑛子 船越 建 宮本樹里亜	久保 亮治
岡山大学病院	皮膚科	岩月 啓氏		
久留米大学病院	皮膚科	橋本 隆		
北海道大学病院	皮膚科	清水 宏		

18. 研究結果の発表

主たる研究結果の発表は最終解析終了後の英文誌投稿による論文公表によって行う。

論文公表前の最終解析の結果の発表、または試験中止が決定された場合以外の中間解析結果の発表は、効果・安全性評価委員会の承認を得た場合を除いて行わない。ただし研究代表者、研究事務局、研究運営委員会は、研究の評価項目の解析結果を含まず、研究の紹

介を目的とする学会発表または論文（総説）発表を行うことができる。

学会発表は研究代表者、研究事務局、研究運営委員会、登録の多い施設の施設研究責任者等により、持ち回りで発表を行うこととする。発表者は研究代表者が研究運営委員会の了承を得て決定する。ただし、学会発表に関しては、発表準備および発表内容について研究代表者が責任を持ち、原則としてデータセンターとの連絡は研究代表者または研究事務局が行う。研究代表者、研究事務局、あるいは研究運営委員会以外の発表者が、研究代表者の了承無く、直接データセンターから集計情報や解析結果を受領することはできない。

19. 参考文献

- 1) Joly P, Mouquet H, et al. A single cycle of rituximab for the treatment of severe pemphigus. *N Engl J Med*. 2007 Aug 9; 357(6):545-52.
- 2) Goh MS, McCormack C, et al. Rituximab in the adjuvant treatment of pemphigus vulgaris: a prospective open-label pilot study in five patients. *Br J Dermatol*. 2007 May;156(5):990-6.
- 3) El Tal AK, Posner MR, et al. Rituximab: a monoclonal antibody to CD20 used in the treatment of pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2006 Sep;55(3):449-59.
- 4) Schmidt E, Bröcker EB, et al. Rituximab in treatment-resistant autoimmune blistering skin disorders. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2008 Feb;34(1):56-64.

[VII]

公共への情報提供と啓発活動報告

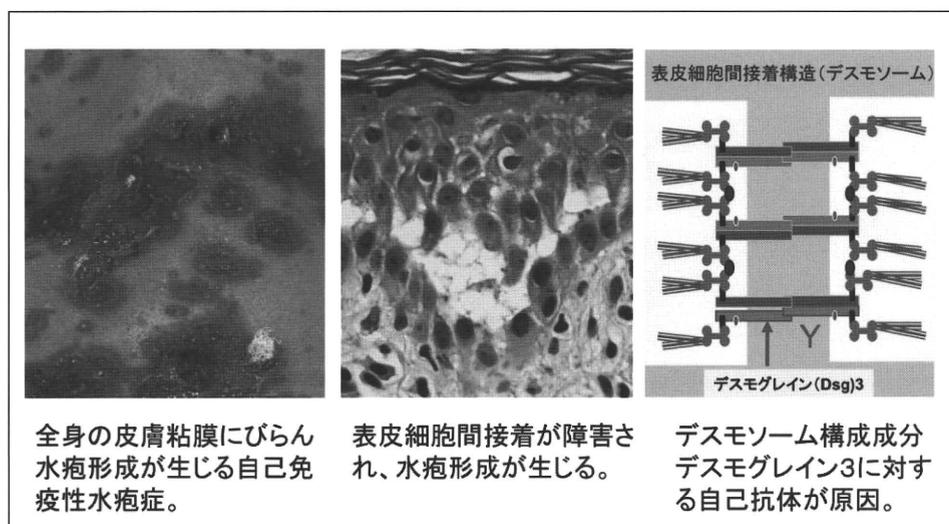
尋常性天疱瘡 Q & A

目次

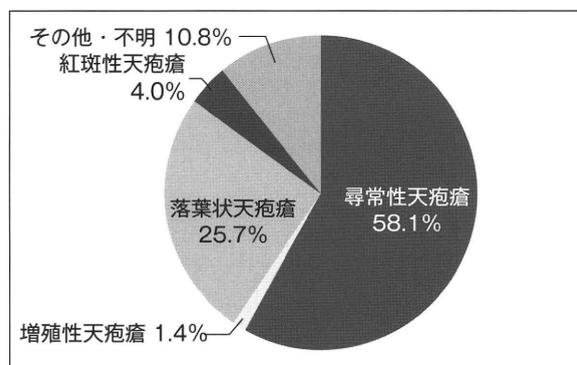
- Q1 尋常性天疱瘡というのはどんな病気ですか？
- Q2 どのような症状がありますか？
- Q3 原因はなんですか？
- Q4 うつりますか？
- Q5 治りますか？
- Q6 どんな治療がありますか？
- Q7 長期入院ができないのですが
- Q8 日常生活上の注意はありますか？

Q1 天疱瘡というのはどんな病気ですか？

A1 天疱瘡は、全身の皮膚や、口の中に水疱やびらんができる病気です。



水疱の出来る場所や、皮膚症状によってさらに細かい診断名がつきます。天疱瘡の患者さんの8割が、尋常性天疱瘡と落葉状天疱瘡です。突然口の中に口内炎のようなびらんができて、口内炎の治療をしても治らなかったり、背中に赤いかさぶたができて、なおらなくてだんだん増えてくる。また、突然水ぶくれが体のあちこちにできることも多いようです。



8割が尋常性天疱瘡と落葉状天疱瘡である

Q2 どのような症状がありますか？

- A2 ①口腔内びらん なおりにくいびらんではじまることがあります。酸っぱい食べ物がしみることでわかることが多いようです。口の中以外に、食道や肛門、陰部にびらんができることもあります。
- ②全身の水疱 赤みが強いかさぶたのついた水疱は、落葉状天疱瘡の人によく見られます。背中や顔、胸にできるのが特徴です。大きな破れやすい水ぶくれは尋常性天疱瘡の人によくみられます。つぶれると浸出液がでますし、こすれやすいところにできるのが特徴です。

Q3 原因はなんですか？

- A3 わたしたちの皮膚を作る表皮細胞と表皮細胞をつなげるタンパク（デスモグレイン）に対する抗体（抗デスモグレイン抗体）ができることによっておきる病気です。

デスモグレイン1抗体のみ 落葉状天疱瘡
デスモグレイン3抗体のみ 口の中に水疱のある尋常性天疱瘡
デスモグレイン1と3抗体 全身に水疱ができる尋常性天疱瘡

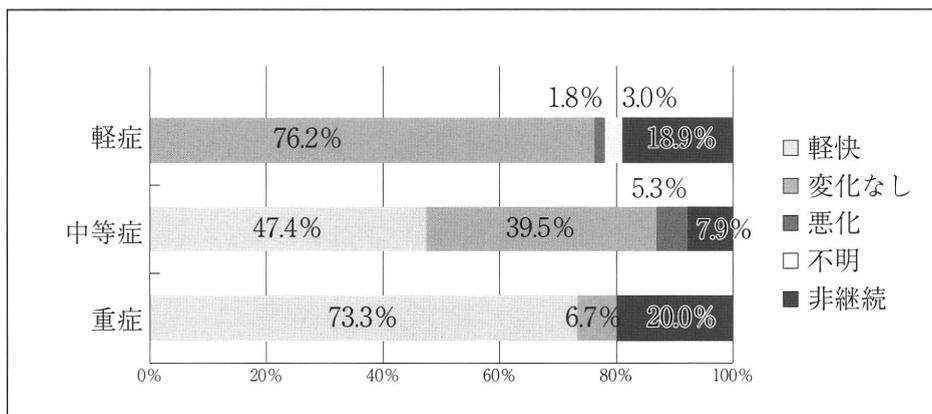
病気の勢いは、水疱の個数や血液中の抗体価（抗体の量）を参考にして決まります。

Q4 うつりますか？

- A4 この病気は、うつりませんから心配しないでください。逆に、びらん細菌が付着すると傷が治りにくくなることがありますので、他人から患者さんに菌をうつさないように、清潔にする必要があります。

Q5 治りますか？

- A5 適切な治療を続けることによって、水疱が消失します。しかし、最初のうちは薬で勢いが押さえられているだけです。治療を中止すると再発してしまいます。下のグラフにあるように、最初重症の方の7割が、中等症の方の半分が治療を続けると1年で軽快しています。軽快しても治療をつづけながら、治療薬を少しずつ減らしていきます。ステロイドの量がごく少量になっても半年以上水疱が生じない状態をめざします。



軽症、中等症、重症患者さんの病気の状態は一年後にどうなるか？

重症の方の73.3%が、中等症の方の47.4%が治療に成功し、1年で軽快しています。薬を止めても病気が再発しない時期になるには、長くかかりますから、軽快してからも継続して通院治療をおこなうことがとても大切です。

Q6 治療はどうしますか？

A6 皮膚にたくさんの水疱ができているときは、入院してステロイド剤を内服することが必要になります。薬が効きにくい場合は、免疫抑制剤といった薬が用いられます。もっと重症の場合には、二重膜濾過血漿交換療法（血液中から抗体を除去する方法）や大量γグロブリン療法、ステロイドパルス療法などの治療を併用してなおしていきます。

治療が成功して、全身の水疱が乾いていく状態が続くと、治ってしまったようにみえますが、抗体の産生を押さえ続けるために治療を継続していきます。病気の勢いを確認しながら、少しずつお薬を減らしていきます。

Q7 長期入院しないと治りませんか？

A7 天疱瘡の重症度は病気になったときの水疱の範囲や検査結果、どれくらいの期間に悪くなったか、などで決まります。具体的には主治医の先生により、軽症、中等症、重症のいずれかに診断されます。中等症が重症の場合は、治療を最初の段階で強めにおこない病気の勢いを押さえる必要がありますので、入院治療が必要です。入院期間については最低でも1ヶ月、長い人で3ヶ月以上かかるかたもあります。最初に中等症と判断して治療をはじめても、治療に反応せず結果的に重症であることがわかる場合も多くあります。

天疱瘡と診断されたら、入院治療と長期の通院が必要な病気であることを周囲にも理解してもらい、必要な治療を受けることができるように配慮が必要です。

Q8 日常生活上の注意はありますか？

A8 水疱がからだに出来ている時期は、擦れる刺激が水疱を悪化させますので、やわらかい素材で出来た脱ぎ着しやすい衣服を着用するようにします。

水疱が消失してからは、ステロイド剤を中心とした治療を年余にわたり継続することになります。避けられない副作用として、高血圧、ステロイド性糖尿病、骨粗鬆症、頻度の高い副作用はステロイド性白内障、日和見感染症（敗血症、呼吸器感染症、膿瘍など）があります。熱がでたり、体調不良がある場合は早めに受診するようにしましょう。

高齢の場合は腕や足をぶつけて薄い皮膚が剥がれてしまったり、転んで骨折、という事故が起きやすくなります。自宅では、小さな段差を少なくし、トイレや浴室に手すりをつけるなど転倒による骨折や外傷を防ぎながら、自立して身の回りのことができる環境を整えましょう。

必要に応じて血圧や、血糖値の記録をとり積極的に健康管理をしてみましょう。

薬を飲み忘れると、急に水疱が再発することがありますので、薬の飲み忘れがないように工夫をしましょう。

汎発性膿疱性乾癬 Q & A

目次

- Q 1 膿疱性乾癬（汎発型）というのはどんな病気ですか？
- Q 2 どのような症状がありますか？
- Q 3 原因はなんですか？
- Q 4 うつりますか？
- Q 5 治りますか？
- Q 6 治療はどうしますか？
- Q 7 尋常性乾癬とはどこがちがうのですか？
- Q 8 皮膚以外にも症状が出ることはありますか？
- Q 9 日常生活上の注意はありますか？
- Q 10 生物学的製剤とはなんですか？

Q 1 膿疱性乾癬（汎発型）というのはどんな病気ですか？

A 1 悪寒・発熱、全身倦怠感、食欲不振などの全身症状をともなって、急激に発症し、全身に赤くみずみずしい皮疹の上に小さな膿をもったブツブツがたくさんできてきます。全身のむくみを伴ったり、ぐったりして起き上がれなくなったり、心臓などのほたらきが悪くなって命にかかわることもあります。このように急に悪くなることを年に1～2回程度繰り返すことがこの病気の特徴です。

Q 2 どのような症状がありますか？

A 2 悪寒・発熱、全身倦怠感、食欲不振、関節痛、目のかすみ、赤くはれたような皮膚の上に、小さな膿をもった黄色いブツブツがたくさんできます。全身がむくんだり、おしっこが出にくくなったり、つらくて起き上がれなくなったりすることもあります。

Q 3 原因はなんですか？

A 3 原因は分かっていません。このような病気になりやすい生まれつきの傾向があり、そこに食物や喫煙、ストレスなどの外的要因が加わって発症するのではないかと推測されていますが、はっきりしたことは分かっていません。

Q 4 うつりますか？

A 4 うつりません。膿疱性乾癬の患者さんの膿を取って調べても、そこには細菌やウイルスなどの病原体はいません。うつる病気ではありません。

Q 5 治りますか？

A 5 現在の医学のレベルではこの病気を根本的に直すことはできません。でも、治療することによって悪くなる回数を減らしたり、悪くなる時の程度を少なくしたりすることができます。また、そのうちに自然によくなって治療をやめても悪くならないようになることもあります。

Q6 治療はどうしますか？

A6 とても悪くなって食欲もなくぐったりしてしまった場合には、入院して点滴が必要になります。点滴には通常は体の液体成分を補うために生理的食塩水などを用います。皮膚の炎症を抑えて膿をもったブツブツを減らすのに、ビタミンAの誘導体（一般名エトレチナート：商品名チガゾン）や、免疫抑制剤（一般名シクロスポリン：商品名ネオール）といった薬が用いられます。関節の炎症が強い場合には抗がん剤の一種でメトトレキサート：商品名リウマトレックスという薬が使われることもあります。全身の炎症がとても強い場合には、ステロイドの点滴あるいは内服をすることがあります。生物的製剤の国内使用が可能になったことで、もっと重症の場合には、腫瘍壊死因子（Tumor necrosis factor：TNF）の抗体製剤が使われることがあります（**A10**参照）。

Q7 尋常性乾癬とはどこがちがうのですか？

A7 尋常性乾癬とは、皮膚の症状が異なります。また尋常性乾癬では一般に発熱などの全身症状を伴いません。尋常性乾癬の皮疹は乾いた皮膚の変化が主体で、銀白色のフケのようなカサカサが目立ちます。尋常性乾癬では発熱することは稀で、食欲がなくなったりぐったりすることもあまりありません。

Q8 皮膚以外にも症状が出ることはありますか？

A8 皮膚以外にも、関節の炎症や目の炎症を伴うことがあります。関節の炎症では関節がはれたり、痛くなったり、動きが悪くなったりします。関節の炎症が進むと関節が変形して普通の日常生活に支障がでることがあります。目の炎症では、目がかすんで見えにくくなったりします。放っておくと、目が見えなくなることもあるので注意が必要です。
発熱、食欲低下、全身倦怠感、むくみなどの症状も伴います。

Q9 日常生活上の注意はありますか？

A9 風邪をひいたり、虫歯が悪くなったりすると悪化することがあるので、風邪や虫歯には日ごろから注意します。皮膚を強くこすったり、日焼けしすぎたりすると、悪化することがあるので、皮膚を過度に刺激しないようにすることも必要です。

Q10 生物学的製剤とはなんですか？

A10 生物学的製剤は、2010年の1月に初めて乾癬（膿疱性乾癬を含む）に治療薬として用いることが厚生労働省から認められました。現在乾癬の治療薬として認められているものには、腫瘍壊死因子（Tumor necrosis factor：TNF）を抑える働きのある抗TNF抗体製剤に分類される薬剤で、一般名インフリキシマブ（商品名レミケード）と一般名アダリムマブ（商品名ヒュミラ）という薬があります。このうち、膿疱性乾癬の治療薬として日本で正式に認められているのはインフリキシマブ（レミケード[®]）です。

表皮水疱症 Q & A

目次

- Q 1 家族に水疱症の人がいないのに、どうして子供が水疱症になったのでしょうか？
- Q 2 どうして水疱ができるのでしょうか？
- Q 3 最初の子供が水疱症でした。次の子供も水疱症になるのでしょうか？
- Q 4 私が水疱症ですが、私の子供も必ず水疱症になるのでしょうか？
- Q 5 根治的な治療法はあるのでしょうか？
- Q 6 どんな軟膏をえらんだらいいのでしょうか？
- Q 7 ガーゼや包帯でいつも保護した方がいいのでしょうか？
- Q 8 いつもかゆくて引っ掻いて悪化しています。どうしたらいいのでしょうか？
- Q 9 水疱症の子供がいます。養護学校に入れるか普通の学校に入れるか迷っています。
- Q 10 学校にクーラーがありません。どうしたらいいのでしょうか？
- Q 11 水疱症の大学生の息子がいます。就職できるのでしょうか？
- Q 12 水疱症の子供の手指が癒着して短くなってきました。手術をした方がいいのでしょうか？
- Q 13 水疱症の子供がいます。足の裏が硬くなって歩けません。どうしたらいいのでしょうか？
- Q 14 子供が水疱症の女児です。将来子供を産むことは可能でしょうか？
- Q 15 食事の時にのどにつかえて中々飲み込めません。どうしたらいいのでしょうか？
- Q 16 皮膚癌が出来ることがあると聞きました。何を注意したらいいのでしょうか？
- Q 17 水疱症の子供がいます。皮膚の異常以外にどんな異常に気を付けたらいいのでしょうか？
- Q 18 将来、より良い治療法が出来る可能性はあるのでしょうか？
- Q 19 ガーゼなどの衛生材料は全額自己負担でしょうか？

Q 1 家族に水疱症の人がいないのに、どうして子供が水疱症になったのでしょうか？

A 1 表皮水疱症の原因は遺伝子の異常です。遺伝子はタンパク質を作るためのDNAに書かれた暗号（設計図）で、ヒトの遺伝子は約25000種類あることが知られています（ということは、私たちの身体を作っているタンパク質が約25000種類あることになります）。遺伝子は父親の精子と母親の卵子から子供に伝わりますから、どの遺伝子も必ず父親由来と母親由来の二つずつあります。そのうちのどちらか一つ（父親由来か母親由来）の遺伝子異常だけで病気になる場合を優性遺伝と言います。その場合は、異常のある遺伝子を持った父親か母親も同じ症状があるはずで、一方、父親由来と母親由来の遺伝子が両方とも異常があって初めて病気になる場合は劣性遺伝と言います。劣性遺伝の場合は一つの遺伝子異常だけでは症状は無くキャリアーとなります。父親も母親もキャリアーで（それぞれ祖父母から伝わった二つの遺伝子のうちの一つに異常があって）、その異常な遺伝子を受け継いだ精子と卵子（精子や卵子には、二つの遺伝子のうちのどちらか一方だけが入っています）が受精して子供に伝わると、劣性遺伝の病気が生じます。ですから、もしご家族に水疱症の方が全くいないのに生まれてきた子供に水疱症が生じていた場合は、ご両親はキャリアーで、生まれてきた子供は劣性遺伝の水疱症と言うことになります。

なお、単純型表皮水疱症の殆どは優性遺伝、接合部型表皮水疱症はすべて劣性遺伝で、

栄養障害型表皮水疱症は優性遺伝と劣性遺伝の両方の場合があります。ただし、ご両親の遺伝子に全く異常が無い場合でも、その精子か卵子の遺伝子に突然異常が生じてしまい、その異常が子供に伝わって優性遺伝の水疱症になる場合もありますので注意が必要です。

Q2 どうして水疱ができるのでしょうか？

A2 表皮水疱症は皮膚の“骨組み”や“のり”として働いているタンパク質の遺伝子に異常があって、そのタンパク質の働きが普通の人より弱いため、皮膚に力が加わると剥がれて水疱が生じてしまう病気です。

皮膚は表皮と真皮から出来ています。表皮は掛け布団、真皮は敷き布団をイメージするといいいでしょう。表皮は表皮細胞で出来ていて、お城の石垣のように積み重なった表皮細胞が私たちの身体の一番外側で身体を守っています。一つ一つの表皮細胞にはケラチン蛋白で出来た骨組みがあって、表皮細胞の形と強さを支えています。また、ケラチン蛋白で出来た骨組みはプレクチン蛋白やBP230蛋白で細胞の内側にくっついています。一方、真皮は1型コラーゲンと呼ばれる柔らかい線維で出来ていて、皮膚に加わる力をクッションの様に受け止めています。掛け布団と敷き布団の間にはシーツがありますが、表皮と真皮の間にもシーツがあって基底膜と呼んでいます。表皮と基底膜、基底膜と真皮の間はいろんなタンパク質で出来た“のり”で互いにしっかりとくっついています。表皮と基底膜をくっつけている“のり”は、17型コラーゲン蛋白、インテグリン蛋白、ラミニン蛋白で出来ています。基底膜と真皮をつないでいる“のり”は7型コラーゲン蛋白で出来ています。

もしケラチン蛋白、プレクチン蛋白、BP230蛋白を作る遺伝子のどれかに異常があると、表皮細胞の骨組みがしっかり出来ません。そのため、皮膚に力が加わると簡単に表皮細胞が壊れて表皮が剥がれてしまいます。これを単純型表皮水疱症と呼んでいます。また、17型コラーゲン蛋白、インテグリン蛋白、ラミニン蛋白を作る遺伝子のどれかに異常があると、表皮と基底膜がくっつかずに剥がれてしまいます。これを接合部型表皮水疱症と呼んでいます。そして7型コラーゲン蛋白を作る遺伝子に異常があると、基底膜と真皮がくっつかずに剥がれてしまいます。これを栄養障害型表皮水疱症と呼んでいます。

Q3 最初の子供が水疱症でした。次の子供も水疱症になるのでしょうか？

A3 1で説明したように、優性遺伝の場合（ケラチン遺伝子異常による単純型と優性栄養障害型）は、殆どの場合、両親のどちらかが水疱症で、その二つの遺伝子のうちの一つが異常な遺伝子です。最初の子供には水疱症の親から異常のある遺伝子（二つのうちの一つ）が伝わったため水疱症になりました。次の子供にも異常のある遺伝子が伝わる可能性は最初の子供と同じように二分の一（50%）の確率です。一方劣性遺伝の場合（ケラチン遺伝子異常以外の単純型、接合部型、劣性栄養障害型）は、両親はキャリアーで、二人とも二つの遺伝子のうちの一つに異常があります。最初の子供は父親と母親の両方から異常な遺伝子が伝わって水疱症になりました。次の子供にも両親から異常な遺伝子が伝わる可能性は、父親から二分の一の確率（50%）、母親から二分の一の確率（50%）で、両方とも異常な遺伝子になる可能性は二分の一×二分の一で四分の一（25%）ということになります。

Q 4 私が水疱症ですが、私の子供も必ず水疱症になるのでしょうか？

A 4 これまで説明したように、あなたが優性遺伝の水疱症である場合はあなたの子供に異常のある遺伝子が伝わる可能性は二つに一つ（50%）です。一方、あなたが劣性遺伝である場合は、あなたの配偶者（夫あるいは妻）が水疱症の遺伝子異常を持っていなければ、あなたの子供は異常な遺伝子を二つ持つことはあり得ませんから水疱症にはなりません。その場合、あなたからだけ異常な遺伝子が伝わるので子供はキャリアーになります。もしあなたの配偶者が偶然にも水疱症のキャリアーであれば、配偶者から二つの遺伝子のうちの異常な遺伝子が子供に伝わる確率は二分の一ですから、50%の確率で子供は水疱症になります。但し、一般に水疱症のキャリアー（二つの遺伝子のうち一つに異常を持っている人）は、おおよそ人口400人に1人といわれていますから、あなたの配偶者の皮膚に水疱が無ければキャリアーである可能性は99%無いと言っていいでしょう。

Q 5 根治的な治療法はあるのでしょうか？

A 5 残念ながら、今のところ異常な遺伝子を正常に治す方法が開発されていないので、根治的な治療法はありません。しかし、現在世界中の研究者たちが表皮水疱症の根治的治療法を開発するための研究を精力的に進めていますから、将来に根治的な治療法が開発される可能性は十分期待できます。

Q 6 どんな軟膏をえらんだらいいのでしょうか？

A 6 表皮水疱症で軟膏を塗るのは、水疱が破れて潰瘍が出来た際に、衣服やガーゼと潰瘍面の皮膚がくっついて水疱や潰瘍が悪化することが無いように、潰瘍面とその周囲の皮膚を保護することが第一の目的です。ですから、なるべく乾燥しにくく、且つ歩留まりの良い軟膏を選ぶと良いでしょう。具体的にどのような軟膏が良いかは症状にあわせて選択する必要があります（例えば感染症が合併している場合は抗生物質や抗菌作用のある成分の入った軟膏を選びます）から、主治医と良く相談して症状にあった軟膏を選択して下さい。

Q 7 ガーゼや包帯でいつも保護した方がいいのでしょうか？

A 7 もしも全身に水疱や潰瘍が沢山ある場合は、ガーゼや包帯でしっかりと保護していないと益々悪化する可能性があります。一方、水疱や潰瘍がそれほど多くない場合は、ガーゼや包帯で保護することで、返って皮膚がこすれて新しい水疱や潰瘍が出来ることがあります。さらに、最近では付着性シリコンガーゼ（特定医療材料）が表皮水疱症の保健適応となりましたので、主治医と相談の上、症状にあわせて処置方法を選択して下さい。（尚、軽症単純型ではコーンスターチで潰瘍面や皮膚を覆うだけで衣服との摩擦が軽減され、ガーゼ保護が必要なくなる場合もありますから試してみてください。）

Q 8 いつもかゆくて引っ掻いて悪化しています。どうしたらいいのでしょうか？

A 8 かゆみで引っ掻くことは、表皮水疱症を悪化させる最大の原因です。痒みを止める内服薬を飲むことは当然必要ですが、それだけではなかなかかゆみは収まりません。日中は気が紛れて痒みを忘れてることがありますが、夜間寝ている間に無意識に引っ掻いていることが多いようです。寝る前にガーゼや包帯でかゆい部分をしっかりと保護することは効果的ですが、毎日のことですから大変です。かゆくて我慢出来ない時には冷たく冷やしたタオルや保冷剤でかゆい部分を冷やすことが有効な場合がありますので試してみてください。

Q9 水疱症の子供がいます。養護学校に入れるか普通の学校に入れるか迷っています。

A9 水疱症の子供は基本的には皮膚以外に問題はありませんから、将来の仕事としてはデスクワークや知的職業が向いています。殆どの水疱症の子供達は普通の学校に通っていますから、迷った際には是非希望する学校の先生に相談して下さい。必要であれば、運動以外は普通の学校生活が可能であることを証明する診断書を主治医に書いてもらうと良いでしょう。

Q10 学校にクーラーがありません。どうしたらいいのでしょうか？

A10 水疱症の子供は夏に汗を掻くと衣服が皮膚に張り付いて水疱が出来やすくなり症状が悪化します。また、重症の子供は逆に汗が出にくくなっていることがあり、その場合は熱が身体にこもって体調が悪くなる場合があります。学校の教室にクーラーが無い場合は、担任の先生と相談してクーラーを教室に取り付けてもらうと良いでしょう。その場合は、クーラーが必要である旨を説明する診断書を主治医に書いてもらって下さい。

Q11 水疱症の大学生の息子がいます。就職できるのでしょうか？

A11 皮膚の症状や貧血など合併症の程度によりますが、手指が癒着するほど皮膚症状が強い方でも公務員や教師、企業の事務職などで働いておられる方が大勢います。最近では大企業も身体に障害のある人を採用する一定枠があるようです。もちろん就職試験は他の人と同じようにありますが、大学に合格できたのですから、さらに勉強して就職を目指すように応援してあげて下さい。

Q12 水疱症の子供の手指が癒着して短くなってきました。手術をした方がいいのでしょうか？

A12 癒着が始まったばかりで水かき状の薄い膜のみであれば、外来を受診する度にハサミで切除することで癒着の進行を遅らせる場合があります。ある程度進行した癒着の場合、切り離す手術をしてもまた癒着することが少なくありません。指が癒着していても親指が自由に動く場合はたいていの物をつかめます。もし癒着した指が強く屈曲していて全く伸ばせない場合は手の掌と指先が癒着することもありますから、手術が必要かどうかを主治医と良く相談して下さい。

Q13 水疱症の子供がいます。足の裏が硬くなって歩けません。どうしたらいいのでしょうか？

A13 単純型の場合、症状が強いと手の掌や足の裏が著しく角化して硬くなり、歩くと痛いために歩行困難になる場合があります。しかし、足底の角化は乳幼児期を過ぎると次第に軽快し、小学校に入る頃には普通に歩けるようになることが殆どです。歩行困難になるほど足底が硬くなっている場合は、寝る前に角質を柔らかくする軟膏（尿素軟膏など）を塗った上にサランラップを巻いて、さらに靴下をはいて寝ると翌朝には随分柔らかくなっています。その後厚めの靴下をはいて、クッションを敷いたズックを履くようにすれば歩けるようになる場合があります。

Q14 子供が水疱症の女兒です。将来子供を産むことは可能でしょうか？

A14 劣性栄養障害型表皮水疱症で手指が癒着しているほど症状が強い方でも、結婚して子供を産んでおられる方が何人もおられます。しかも、どの方も全く問題なく経膈分娩が可能