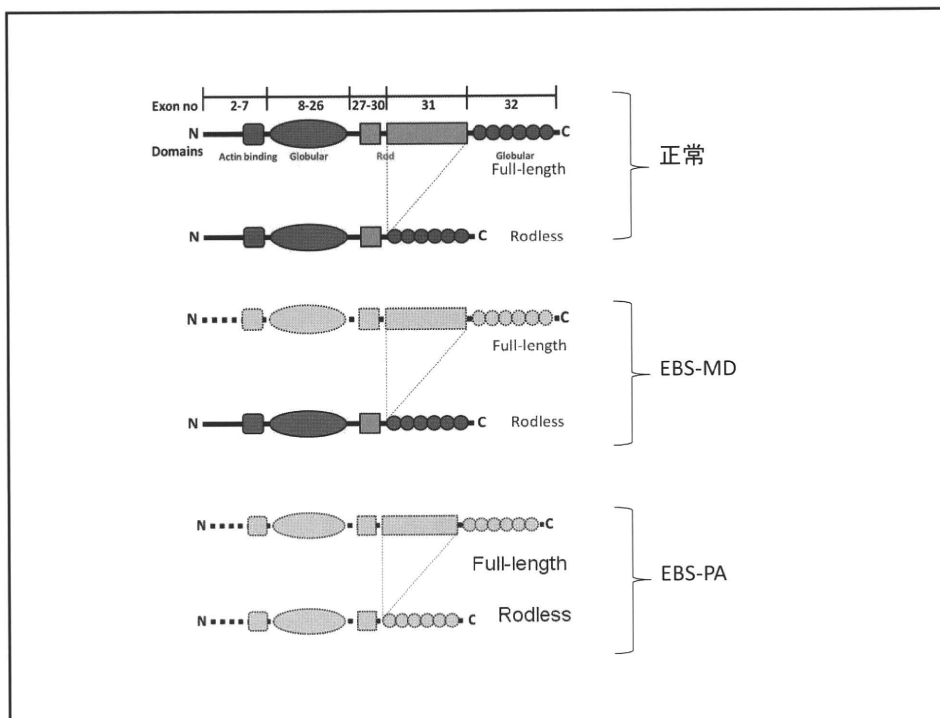


プレクチン異常により発症する表皮水疱症の病態メカニズム解明

研究分担者：清水 宏



研究課題

プレクチン異常により発症する表皮水疱症の病態メカニズム解明

目的

細胞骨格リンカータンパクであるプレクチンの異常により生じる表皮水疱症の発症メカニズムを解明する。

方法

プレクチン異常により生じる表皮水疱症のなかで、①筋ジストロフィー合併型(EBS-MD)と②幽門閉鎖型(EBS-PA)についてプレクチンの発現を詳細に解析する。

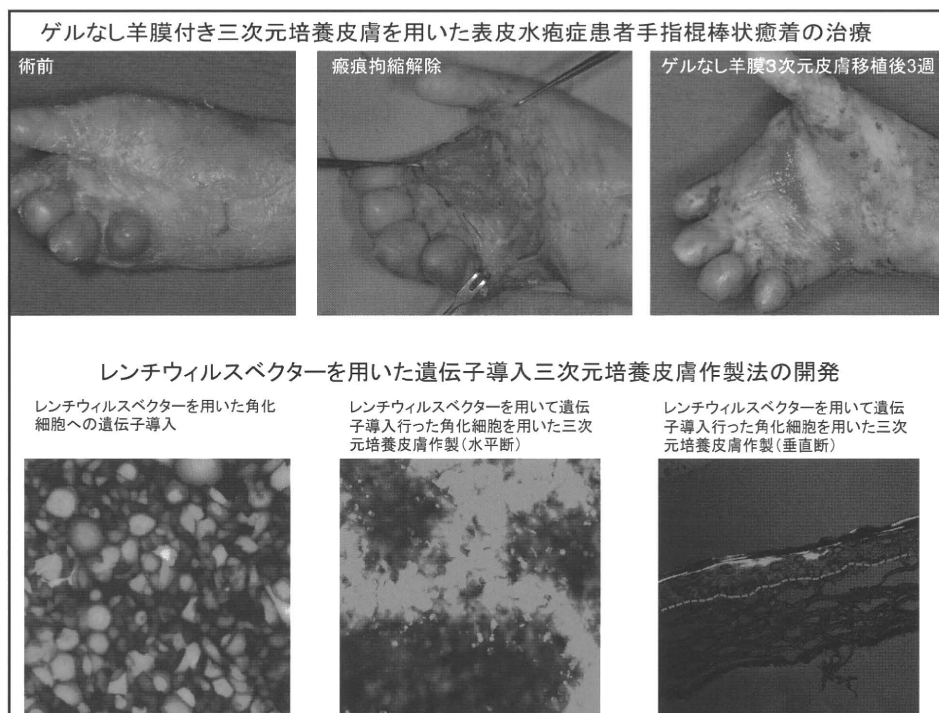
結果と考察

表皮基底細胞では、全長とrodless、2種のプレクチンが発現している。EBS-MDでは、rod領域に遺伝子変異が生じる結果、rodlessタンパクの発現は残る。一方、EBS-PAでは、rod領域外に変異が生じ、2種のプレクチンタンパクの発現が消失することが明らかとなった。
本研究により、プレクチン遺伝子変異で2種の異なる表現型を呈するEBSが生じる発症メカニズムが明らかとなった。

(研究分担者:清水 宏)

表皮水疱症にたいする遺伝子再生医療の開発

研究分担者：橋本公二



研究課題

表皮水疱症にたいする遺伝子再生医療の開発

目的

羊膜三次元皮膚の有用性とレンチウイルスベクターを用いた遺伝子導入三次元培養皮膚作製法を開発する。

方法

ゲルなし羊膜付き三次元培養皮膚の有用性を表皮水疱症患者に臨床応用しその効果を確認する。レンチウイルスベクターを用いて遺伝子導入した角化細胞を用いて三次元培養皮膚が作製可能かについて検討し、その遺伝子発現について組織学的に検討する。

結果・考察

表皮水疱症患者の手の癒着拘縮を形成し人工真皮移植後の表皮欠損部位にゲルなし羊膜付き三次元を移植したところ良好に生着し手指の機能改善を認めた。レンチウイルスベクターを用いることで遺伝子導入三次元培養皮膚の作製が可能であることを確認した。

課題

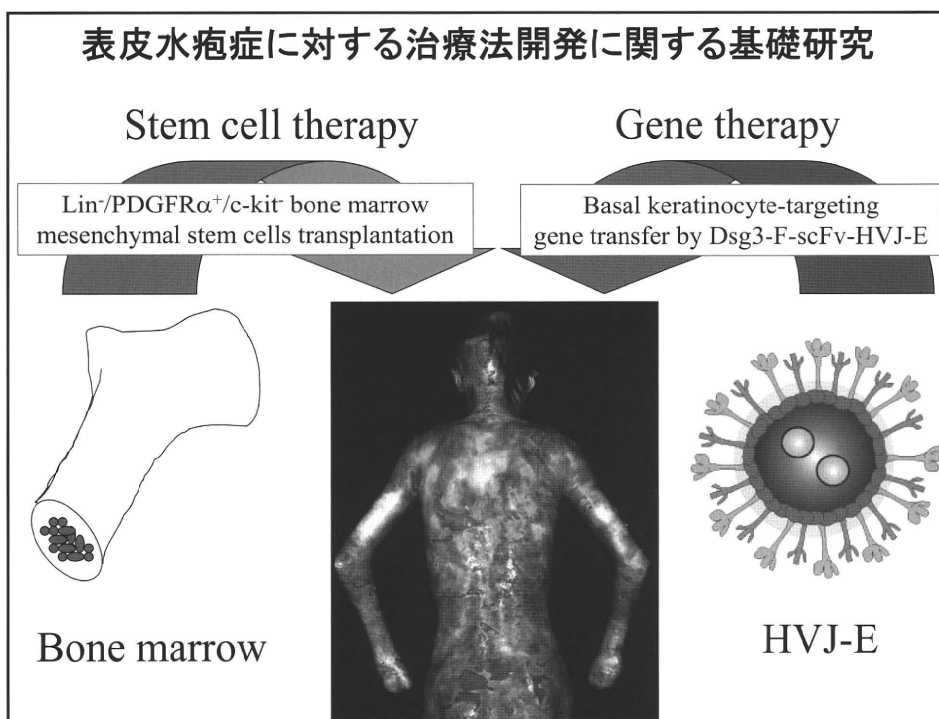
ゲルなし羊膜付き三次元皮膚が長期間機能改善を維持出来るかについての検討と症例数を増やして有用性の検討が必要である。

レンチウイルスベクターによる遺伝子導入培養皮膚における発現タンパクの動態の解析が必要である。

(研究分担者：橋本公二)

表皮水疱症に対する遺伝子治療、幹細胞治療に関する基礎研究

研究分担者：金田安史



研究課題

表皮水疱症に対する遺伝子治療、幹細胞治療に関する基礎研究

目的

表皮水疱症に対する遺伝子治療や幹細胞治療の開発に関する基礎研究を進め、臨床応用につなげる。

方法

表皮細胞標的遺伝子治療ベクターを開発し、これを用いた表皮水疱症遺伝子治療法を開発する。また、表皮細胞への分化能を持つ骨髄幹細胞分画を探索・同定し、これを用いた幹細胞治療を開発する。

結果・考察

Dsg3-scFv-F-HVJ-Eを用いて生体表皮細胞へのVII型コラーゲン遺伝子導入に成功した。またLin⁻/PDGFR α ⁺/c-kit⁺骨髄細胞が表皮細胞への分化能を持つ間葉系幹細胞であることを明らかにして、表皮水疱症に対する間葉系幹細胞移植治療の可能性を示した。

課題

基底膜欠損蛋白供給のみならず、有棘細胞癌や食道狭窄などの合併症治療を可能にする治療法開発が必要である。

(研究分担者：金田安史)

表皮水疱症に対する造血幹細胞移植法の開発

研究分担者：小島勢二

【同種造血幹細胞移植の有効性に関する研究計画】

0. 1. 臨床試験課題

劣性栄養障害型表皮水疱症に対する同種造血幹細胞移植の有効性に関する研究

0. 2. 研究デザイン

臨床研究 介入研究

0. 3. 目的と評価項目

<目的>

劣性栄養障害型表皮水疱症に対して同種造血幹細胞移植を行い、その安全性と有効性を検討する。

<評価項目>

主要評価項目：造血幹細胞移植の皮膚症状に対する治癒効果

副次評価項目：急性GVHD、慢性GVHD、生存率

0. 4. 対象患者

劣性栄養障害型表皮水疱症と診断された1歳以上30歳未満の症例。

研究課題

表皮水疱症に対する造血幹細胞移植法の開発

目的

対症療法のみで根治療法の存在しなかった表皮水疱症に対して同種造血幹細胞移植を行い、その安全性と有効性を検討する。

方法

結果・考察

名古屋大学医学部の倫理委員会承認に向けて、臨床研究計画書を作成した。現在申請準備中である。

課題

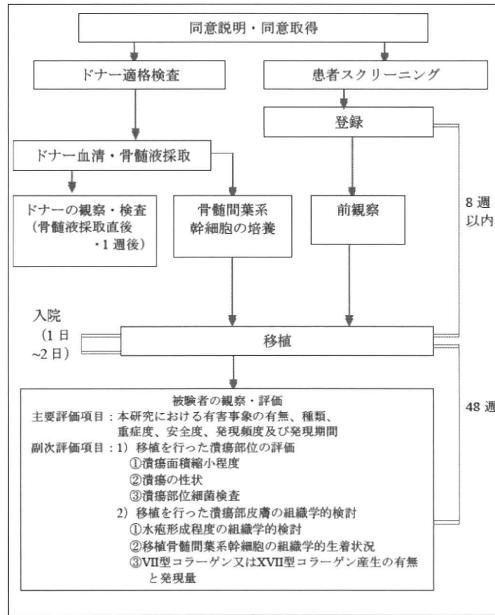
臨床研究としての同種造血幹細胞移植の患者リクルートを行い、来年度中に国内初の表皮水疱症に対する同種造血幹細胞移植の実施を目指す。

(研究分担者：小島勢二)

表皮水疱症患者を対象とした骨髄間葉系幹細胞移植臨床研究

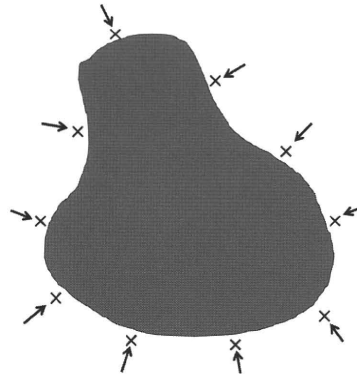
研究協力者：玉井克人

表皮水疱症患者を対象とした骨髄間葉系幹細胞移植臨床研究概要



潰瘍周囲に2 cm間隔で間葉系幹細胞を皮下投与する

1箇所あたり投与数 0.5×10^6 個
 総投与部位数 10箇所
 総投与数 5×10^6 個
 投与溶液濃度 $0.5 \times 10^6 / 250 \mu\text{l}$
 総投与溶液量 2.5 ml



研究課題

表皮水疱症患者を対象とした骨髄間葉系幹細胞移植臨床研究

目的

表皮水疱症に対する有効な治療法を開発する。

方法

骨髄間葉系幹細胞移植による表皮水疱症治療の有効性を明らかにして、臨床研究実施に必要なプロトコールを作成する。

結果・考察

表皮水疱症に対する骨髄間葉系幹細胞移植の有効性を証明し、これを基に骨髄間葉系幹細胞移植臨床研究プロトコールを作成した。本臨床研究実施は表皮水疱症の新たな治療を可能にすると期待する。

課題

ヒト幹細胞移植臨床研究の承認を得て、臨床研究を実施する。

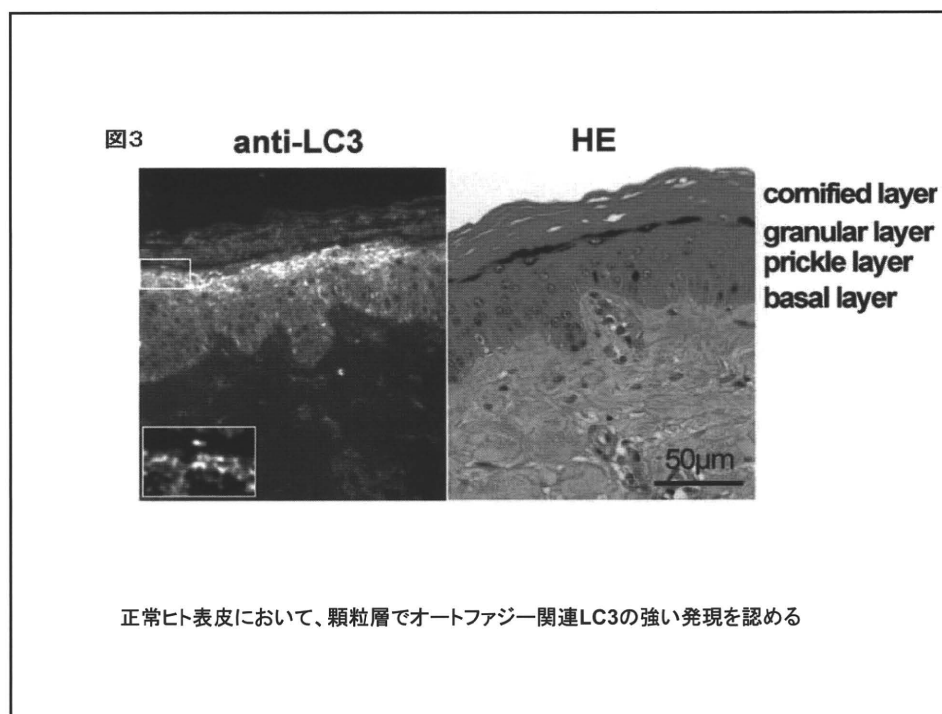
(研究協力者：玉井克人)

(資料)

先天性魚鱗癬様紅皮症

表皮角化におけるオートファジーの関与の検討

研究分担者：池田志孝



研究課題
表皮角化におけるオートファジーの関与の検討

目的
正常および異常角化の病態解明

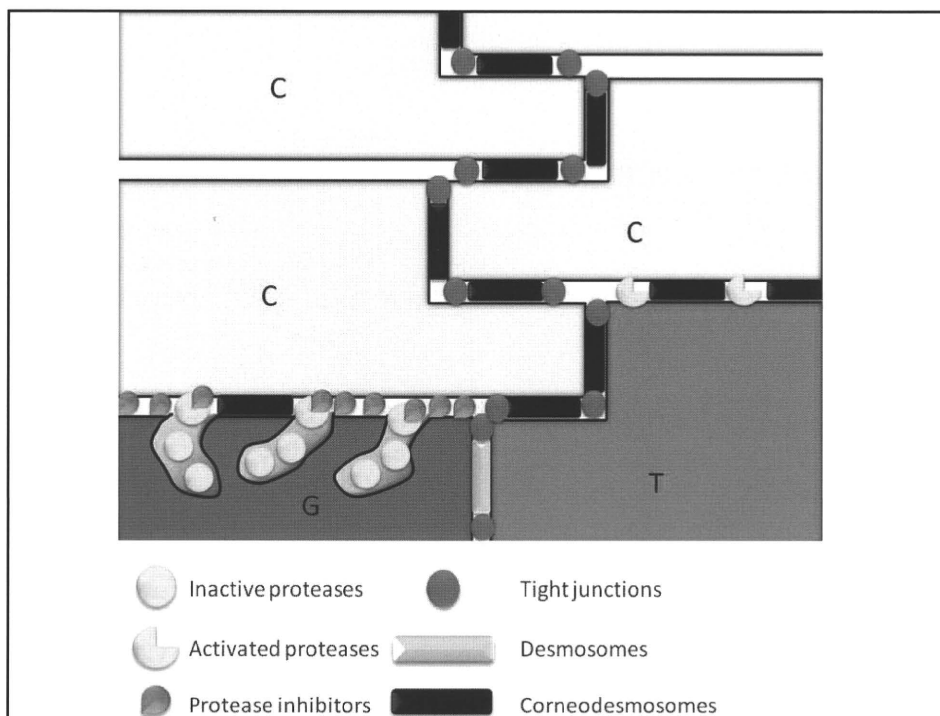
結果・考察
表皮角化にオートファジーが関与している可能性が示された。

課題
異常角化におけるオートファジーの関与の検討を行う。

(研究分担者：池田志孝)

魚鱗癬様紅皮症の角化異常機序の解析

研究分担者：山本明美



研究課題

魚鱗癬様紅皮症の角化異常機序の解析

目的

魚鱗癬様紅皮症の角質肥厚の機序を知り、効果的治療法を提案する。

方法

正常皮膚の角層の剥離機序を形態的、免疫電顕的に解析した。

結果・考察

正常角層は細胞中央部分から剥離した。辺縁部分の接着構造はタイトジャンクションによって保護されていると考えられた。

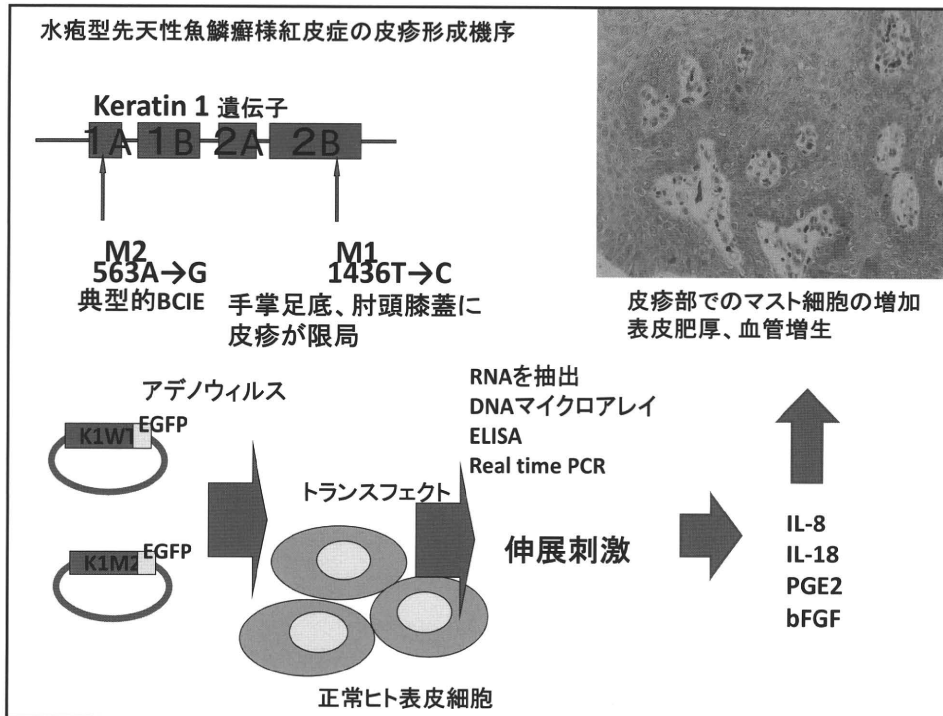
課題

今後希有な魚鱗癬様紅皮症患者症例を集積し、患者群における角層剥離の異常を調べる必要がある。

(研究分担者：山本明美)

水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症 (BCIE) における 皮疹形成機序と治療に関する研究

研究分担者：小宮根真弓



研究課題

水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症 (BCIE) における皮疹形成機序と治療に関する研究

目的

ケラチン1、10遺伝子の変異が、どのようにBCIEの皮疹形成に関与しているのかを明らかにする。

方法

ケラチン1遺伝子に変異を導入した表皮細胞に機械的刺激を加えることにより生じる変化について検討する。

結果・考察

ケラチン1変異を導入した表皮細胞は正常細胞に比べて機械的刺激に対して脆弱であり、野生型ケラチン1を導入した表皮細胞は正常細胞に比べて強固であった。ケラチン1変異導入細胞において機械的刺激により変化する分子として、いくつかの炎症性サイトカインが明らかとなった。

課題

治療戦略として、変異・機械的刺激による表皮細胞の変化を抑制する因子について検討を加えたい。

(研究分担者：小宮根真弓)

(資料)

医療情報提供と啓発

稀少難治性皮膚疾患に関する医療情報提供と啓発活動

研究協力者：濱田尚宏

医療者対象の公開講座開催

「表皮水疱症の医療材料支給について考える」

平成22年10月31日(日曜日)14:10-15:30

場所：京都テルサ

主催：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班

共催：第32回水疱症研究会

患者と家族、医療者対象の会における講演(一部抜粋)

- ・「表皮水疱症とは？ 遺伝と、治療と、皮膚ケアについて」 玉井克人(大阪大学)
特定保険医療用材に関する治療セミナー(9月12日、大阪)
- ・「表皮水疱症ってどんな病気？ その最新の治療研究」 濱田尚宏(久留米大学)
2010 表皮水疱症友の会九州支部発足記念交流セミナー(9月26日、福岡)

研究課題

稀少難治性皮膚疾患に関する医療情報提供と啓発活動

目的

疾患の臨床・研究成果や患者情報の公開・普及と社会的認知の推進

方法

啓発用パンフレットの作成と公開講座開催・講演会参加

結果・考察

- ・パンフレットを「一般・患者向け」「医療者向け」に分けて作成した(平成22年度末完成予定)。全国施設への配布により、疾患の理解や医療情報が広く普及することが期待される。
- ・平成22年10月31日に医療者対象の公開講座「表皮水疱症の医療材料支給について考える」を開催した。
- ・患者団体主催の会における複数の講演を行った。

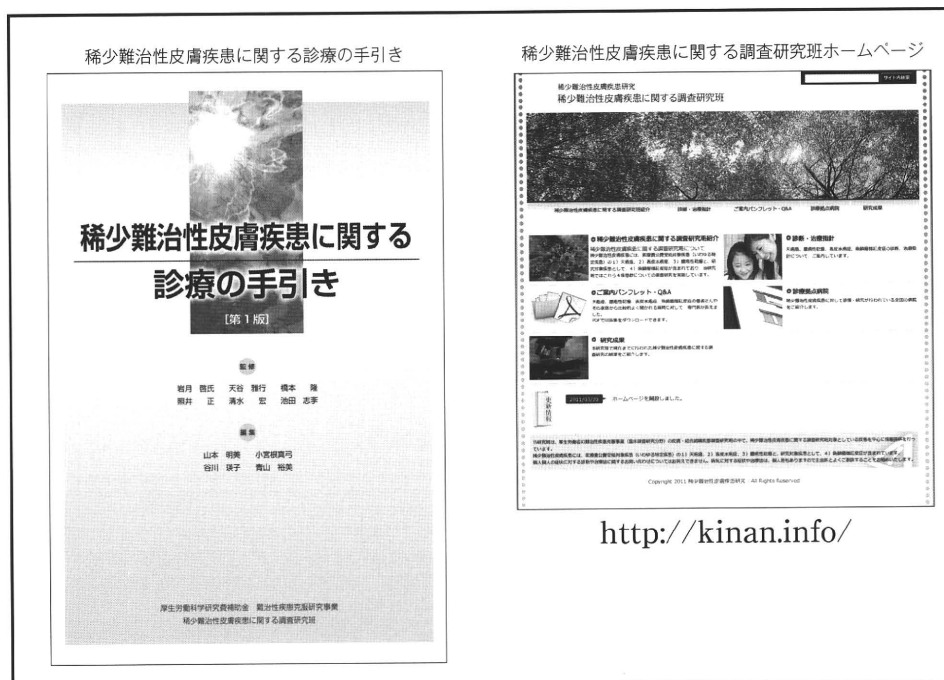
課題

今後も稀少難治性皮膚疾患の医療情報提供を進め、国民・患者・医療者の理解や協力をさらに得ていく必要がある。

(研究協力者：濱田尚宏)

稀少難治性皮膚疾患に関する情報提供と啓発

研究代表者：岩月啓氏、 研究分担者：橋本 隆、青山裕美、小宮根真弓、 山本明美、天谷雅行、照井 正、清水 宏、池田志孝、黒沢美智子、 研究協力者：谷川瑛子、西江 渉



研究課題

稀少難治性皮膚疾患に関する情報提供と啓発

研究目的

- 研究成果を広く診療医と患者に公開し、情報を共有する。

方法

- 一般診療向け診療手引書と、患者向け情報提供用パンフレット作成
- 情報提供を目的としたホームページ開設

結果と考察

- 一般診療医のために、診断基準、重症度判定、診療ガイドラインに加えて、診断の手引きになるアトラスを加えた冊子を作成した。近々、関係部署に配布予定。
- 情報提供のために研究班のホームページを開設し、近々、研究成果をpdf版として掲載する。難病情報センターとのリンクを予定している。
- の平成22年度研究成果報告書に記載し、近々、難病情報センターおよび本研究班ホームページに掲載予定である。

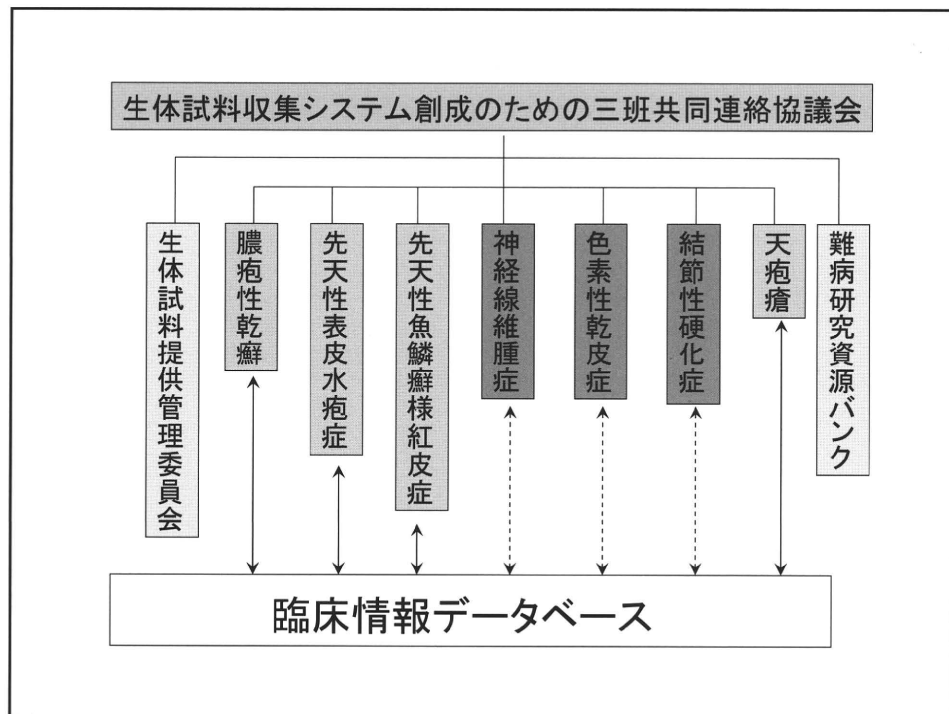
(研究代表者：岩月啓氏、 研究分担者：橋本 隆、青山裕美、小宮根真弓、 山本明美、天谷雅行、照井 正、清水 宏、池田志孝、黒沢美智子、 研究協力者：谷川瑛子、西江 渉)

(資料)

生体試料収集

稀少難治性皮膚疾患の生体試料収集体制の構築

研究分担者：武藤正彦



研究課題

稀少難治性皮膚疾患の生体試料収集体制の構築

目的

稀少で難治な皮膚疾患の病因・病態の解明を急ぐ必要がある。

方法

班員を軸に生体試料の収集を行った。

結果・考察

疾患によっては十分な数の生体試料(DNA)を収集でき、研究促進につながった。

課題

今後症例をさらに増やし、病態解析・治療法の改良につなげていく必要がある。

(研究分担者：武藤正彦)

(資料)

天疱瘡診療ガイドライン

天疱瘡診療ガイドライン

天疱瘡診療ガイドライン作成委員会

天谷 雅行¹⁾ 谷川 瑛子¹⁾ 清水 智子¹⁾ 橋本 隆²⁾
池田 志孝³⁾ 黒沢美智子³⁾ 新関 寛徳⁴⁾ 青山 裕美⁵⁾
岩月 啓氏⁵⁾ 北島 康雄⁶⁾

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。

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、デスマogle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マogle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マogleイン 3 (Dsg3)、落葉状天疱瘡抗原はデスマogle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。

デスマogleイン代償説 (desmoglein compensation theory; 同じ細胞に 2 種類以上のデスマogle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

¹⁾慶應義塾大学 (委員長：天谷雅行)

²⁾久留米大学

³⁾順天堂大学

⁴⁾国立成育医療センター

⁵⁾岡山大学

⁶⁾木沢記念病院

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 の接着機能障害を 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 ともに機能を障害されるため、粘膜のみならず皮膚にも広範囲な水疱、びらんを生じる。

デスマグレインの接着機能障害の機序としては、自己抗体の結合によりデスマグレインの機能を空間的に直接障害する、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、デスマ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、細胞膜上のデスマグレインが減少するなど考えられている。

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、デスマ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、膈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。皮膚の好発部位は、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、びらんはあるても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)

臨床の特徴は、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、膈、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。種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などがある。初期治療が重要であり、治療の目標は、プレドニゾロン 0.2mg/kg/日または 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

表 1 の診断基準を用いる。

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）（表 2）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 IIa（完全版）（表 3）、IIb（簡易版）（表 4）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 IIa（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 1 天疱瘡の診断基準

(1) 臨床的診断項目
①皮膚に多発する，破れやすい弛緩性水疱
②水疱に続発する進行性，難治性のびらん，あるいは鱗屑痂皮性局面
③口腔粘膜を含む可視粘膜部の非感染性水疱，あるいはびらん
④ Nikolsky 現象陽性
(2) 病理組織学的診断項目
表皮細胞間接着障害（棘融解 acantholysis）による表皮内水疱を認める。
(3) 免疫学的診断項目
①病変部ないし外見上正常な皮膚・粘膜部の細胞膜（間）部に IgG（ときに補体）の沈着を直接蛍光抗体法により認める。
②血清中に抗表皮細胞膜（間）IgG 自己抗体（抗デスマogleイン IgG 自己抗体）を間接蛍光抗体法あるいは ELISA 法により同定する。
[判定及び診断]
① (1) 項目のうち少なくとも 1 項目と (2) 項目を満たし，かつ (3) 項目のうち少なくとも 1 項目を満たす症例を天疱瘡とする。
② (1) 項目のうち 2 項目以上を満たし，(3) 項目の①，②を満たす症例を天疱瘡とする。

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）

項目 スコア	皮膚病変部の 面積（*a）	Nikolsky 現象	水疱の 新生数/日	天疱瘡抗体価		口腔粘膜病変 （*c）	
				間接蛍光 抗体法	ELISA 法 （インデックス値）		
スコア 0	なし	なし	なし	検出されない	正常値内	なし	
スコア 1	5% まで	一部にわずか	ときどき（*b）	40 倍未満	50 未満	5% 以上	
スコア 2	5～15% 程度	陽性	1～4 個	40～320 倍	50～150	5～30%	
スコア 3	15% 以上	顕著	5 個以上	640 倍以上	150 以上	30% 以上	合計スコア
該当スコア	()	()	()	()	()	()	()

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 IIa (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	<input style="width: 100px; height: 20px;" type="text"/>

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	<input style="width: 100px; height: 20px;" type="text"/>

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	<input style="width: 100px; height: 20px;" type="text"/>

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