

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
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)		点

注*上皮化した部分や炎症後の色素沈着は含まない

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を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（治療アルゴリズム図1、治療一覧表5参照）。

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週である。）

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、治療法を選択をする。

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、臨床症状の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 1.0mg/kg/日が標準的投与量である。軽症においては、0.5mg/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カ月程度)、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5)。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カ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

表5 天疱瘡治療一覽^{注1)}

治療	投与量	推奨度	CQ
1) 第1選択 ステロイド全身投与 (通常プレドニゾロン)	初期投与量 1.0mg/kg/日 (通常 60mg/日)	A	CQ1
2) 第2選択			
• プレドニゾロンと他剤併用			
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・モフェティル ^{注2)}	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
• メチルプレドニゾロン・パルス	500mg~1g/日を2~3時間かけて点滴、3日間連続投与	C1	CQ6
• 大量 IVIG ^{注3)}	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 ^{注2)}	375mg/m ² 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: ガンマグロブリン大量静注療法

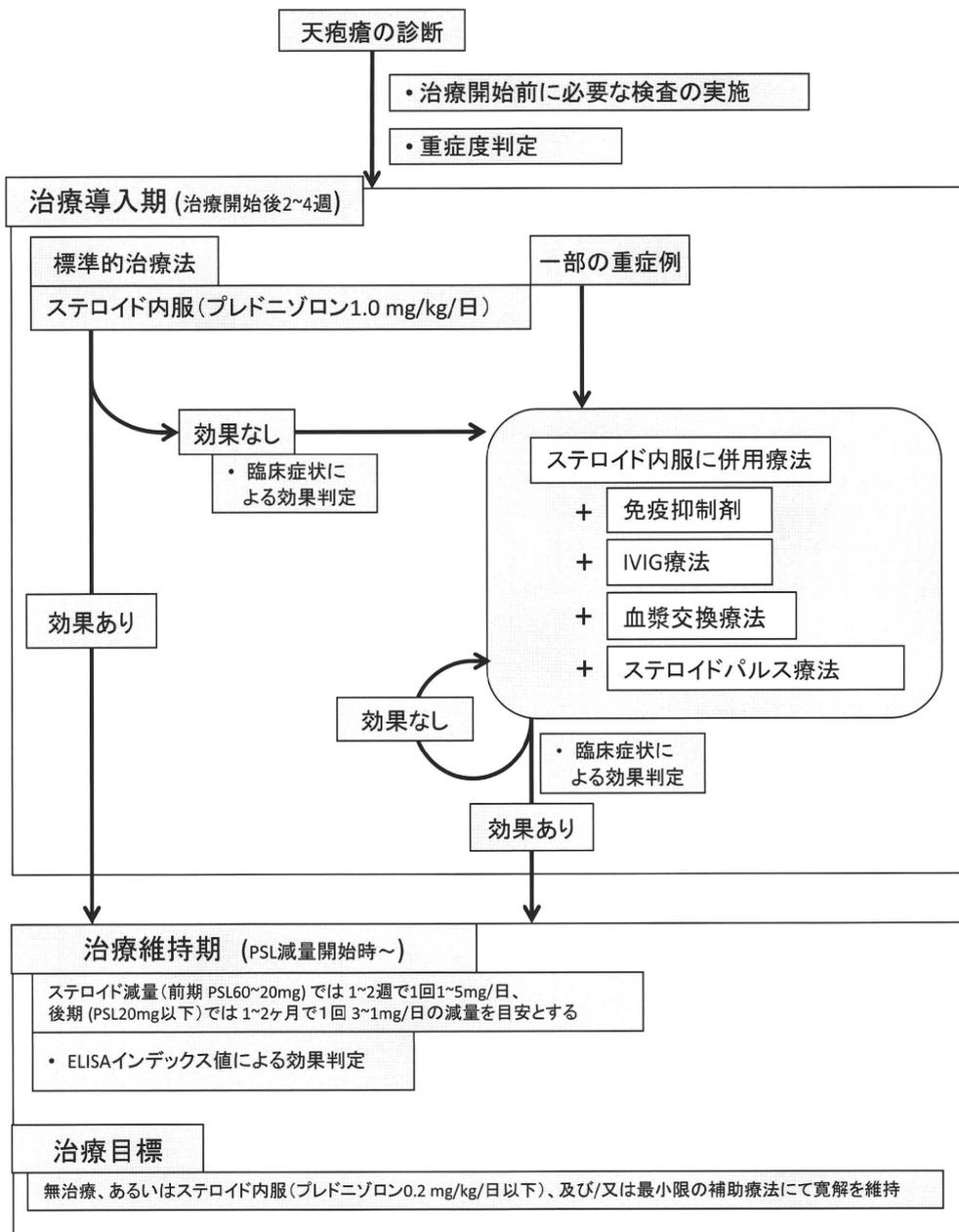


図1 天疱瘡治療アルゴリズム

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 (PSL 1mg~0.4mg/kg/日または PSL 60~20mg/日) では、1~2週で一回に10~5mg/日の減量を目安とする。減量後期 (PSL 0.4mg/kg/日または PSL 20mg/日以下) では、1~2カ月で一回に

3~1mg/日の減量を目安とする。プレドニゾロン 0.2 mg/kg/日以下または PSL 10mg/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 PSL 0.2mg/kg/日または PSL 10mg/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。

表 6 天疱瘡治療における検査・治療チェック項目一覧

<p>I 治療開始前</p> <p>強く推奨される項目</p> <ul style="list-style-type: none"> <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¹⁾による血中抗体の検索） <input type="checkbox"/> PDAI²⁾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（早期血糖値、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） <p>推奨される項目</p> <ul style="list-style-type: none"> <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せて把握する（治療開始に間に合わない場合は可急的に施行する） <input type="checkbox"/> ツベルクリン反応または QFT³⁾：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 <input type="checkbox"/> 各種培養の提出（咽頭、皮膚、尿、便など） <input type="checkbox"/> 超音波、CT などによる合併症の有無（胸腺腫、悪性腫瘍など） <input type="checkbox"/> 眼病変（緑内障、白内障など）有無のチェック <input type="checkbox"/> 免疫グロブリンレベル（血清中 IgG, IgA, IgM） <input type="checkbox"/> CD4/CD8 の評価 <p>II 治療開始後</p> <p>強く推奨される項目</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 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） <input type="checkbox"/> PDAI²⁾による病勢評価 <input type="checkbox"/> ELISA 法¹⁾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） <input type="checkbox"/> 治療導入期から維持前期（PSL0.4mg/kg/日または PSL20mg/日投与まで）まで定期的に（例えば 1 回/1～2 カ月）に β-D glucan, CMV アンチゲネミア⁴⁾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 <input type="checkbox"/> 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） <input type="checkbox"/> 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） <p>推奨される項目</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 症例重症度により、定期的に胸部 X 線を行う <input type="checkbox"/> 口腔内カンジタ症予防の為に抗真菌薬の含嗽を行う <input type="checkbox"/> 必要に応じ定期的各種培養（皮膚、尿、便）を提出する <input type="checkbox"/> CMV⁴⁾検査結果により、抗ウイルス剤投与について検討する <input type="checkbox"/> 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

¹⁾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。

²⁾Pemphigus Disease Area Index (PDAI)、詳細は p1447・1448 参照

³⁾QFT：QuantIFERON (QFT)-2G

⁴⁾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

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、

びらん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 γ グロブリン療法 (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。

3. 治療法の実例 (CQ: Clinical Question)

- ①ステロイド内服 (プレドニゾロン 1.0mg/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 療法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 1.0mg/kg/日)
+免疫抑制剤 (アザチオプリン 2.0mg/kg/日)
CQ2
- ③ステロイド内服 (プレドニゾロン 1.0mg/kg/日)
+免疫抑制剤 (シクロスポリン 3.0~5.0mg/kg/日)
CQ3
- ④ステロイド内服 (プレドニゾロン 1.0mg/kg/日)
+γグロブリン大量静注療法
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。
CQ4
- ⑤ステロイド内服 (プレドニゾロン 1.0mg/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 1.0g/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内服は行わない)
- ⑦ステロイド内服
(プレドニゾロン 1.0mg/kg/日)
+免疫抑制剤 (シクロフォスファミド 1.0mg/kg/日)
CQ7
- ⑧ステロイド内服
(プレドニゾロン 0.5~1.0mg/kg/日)
+シクロフォスファミド・パルス療法
CQ8
注射用シクロフォスファミド 500mg~750mg/m² 又は 500~1,000mg, (通常 750mg) 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カ月行う。以降必要に応じて3カ月に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)
+血漿交換
+シクロフォスファミド (2.0mg~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) CQ9
- ⑩ステロイド内服 (プレドニゾロン 1.0mg/kg/日)
+免疫抑制剤 (ミゾリビン 1.0~3.0mg/kg/日)
CQ10
- ⑪ステロイド内服 (プレドニゾロン 1.0 mg/kg/日)
+免疫抑制剤
(ミコフェノレート・モフェティル 40mg/kg/日)
CQ11
- ⑫ステロイド内服
(プレドニゾロン 0.4mg~1.0mg/kg/日)
+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))
CQ12
- ⑬ステロイド内服 (プレドニゾロン 0.4mg/kg/日)
+ダブソン (DDS 50~1,000mg/日)
CQ13
- ⑭ステロイド内服 (プレドニゾロン 1.0mg/kg/日)
+抗 CD20 抗体 (リツキシマン) 療法
(375mg/m² 1回/週 (1サイクル) を 4回繰り返す)
CQ14

CQ 一覧

- CQ1: ステロイドの全身投与は有効か
CQ2: ステロイド内服と azathioprine 併用は有用か
CQ3: ステロイド内服と cyclosporine の併用は有用か
CQ4: 大量免疫グロブリン静注療法は難治例に有用か
CQ5: 血漿交換療法は天疱瘡治療に有用か
CQ6: ステロイドパルス療法は天疱瘡重症例に有用か
CQ7: ステロイド内服と cyclophosphamide 併用は有用か
CQ8: cyclophosphamide パルス療法は有用か
CQ9: ステロイド内服, cyclophosphamide と血漿交換の併用は難治例に有用か
CQ10: ステロイド内服と mizoribine 併用は有用か
CQ11: ステロイド内服と mycophenolate mofetil の併用は有用か
CQ12: Methotrexate は天疱瘡治療に有用か
CQ13: Dapson (diaminodiphenylsulfone; DDS) は天疱瘡治療に有用か
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か

天疱瘡診療ガイドライン 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¹⁾。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 120mg/日投与群と60mg/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120mg/日群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60mg/日群を超える長期的な利点はないことが明らかにされた²⁾。

【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 の併用は有用か

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 (prednisolone 2mg/kg/日、最大量200mg/日) 単独投与と PSL + azathioprine (azathioprine 2.5mg/kg/日2カ月投与後、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¹⁾。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極めて有用かつ安全性の高い治療として評価されている²⁾。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カ月経過を観察し得た臨床研究では、53カ月治療で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³⁾。

【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 pemphigus 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)

CQ3：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、いずれも初期投与量) 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¹⁾。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²⁾。そのほかにも cyclosporine 併用が有効である報告がある^{3,4)}。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 単独と 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が、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⁵⁾。

【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 K, Kaneko F ; 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, Bystryjn JC. Ineffectiveness of cyclosporine as an adjuvant to corticosteroids in the treatment of pemphigus. *Arch Dermatol* 2000 ; 136 : 868-872. (レベル II)

CQ4 : 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法の中で、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 PSL 20mg/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¹⁾。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²⁾。

【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。治療法の特長もあり、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0.5m²，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：2.0m²，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 Evaflex 2A20（EC-20Wと同様）

【アフエレシス装置】

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¹⁾。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^{2)~5)}。なおDFPPにより第13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⁶⁾。

【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) Sondergaard K, Carstens J, Jørgensen J, Zachar-

iae H. The steroid-sparing effect of long-term plasmapheresis in pemphigus. *Acta Derm Venereol* 1995; 75: 150-152.(レベルIII)

- 5) Sondergaard 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1,000mg/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¹⁾。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²⁾。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³⁾。

【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) Chrystomallis 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¹⁾。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²⁾。一方粘膜優位型天疱瘡 28例を用いた研究では prednisone 40mg 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³⁾。

【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)

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 2~2.5mg/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カ月後の評価では、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¹⁾。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 prednisolone 60mg 併用 (臨床症状に応じて PSL は減量する) で全例治療開始一カ月に著明な改善を認めた。3週~8カ月後9例に主に粘膜での再発を認めた。Cyclophosphamide pulse 療法 + prednisolone 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²⁾。インドで行われた50例を用いた臨床研究では Dexamethasone-cyclophosphamide パルス療法の有効性が示されている³⁾。

【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)

CQ9：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 クー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¹⁾。

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(1,200ml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(4,000ml血漿交換、ドナーによる同量血漿交換後、2,500mlの血漿交換を月に一回+Cyclophosphamide200~300mg/日)の3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カ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1,280から160まで低下した。治療開始3カ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カ月、平均観察期間27カ月を行った結果、23例中19例が完全寛解、PF1例軽快、PV3例が無効であった。平均寛解導入までの期間は8.5カ月。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³⁾。

【文 献】

- 1) Tan-Lim R, Bystryjn 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¹⁾、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¹⁾。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 はステロイド減量効果を示すが、azathioprine より劣る結果が得られた²⁾。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³⁾。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⁴⁾。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⁵⁾。

【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, 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)
- 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, Noursari 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 (2.5 mg 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

カ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 20 mg/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 カ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¹⁾。

【文 献】

- 1) Smith TJ, Bystryjn 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 : 治療維持期でステロイド減量ができない症例に 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 PSL 7.5mg/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か**

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 375 mg/m²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 カ月、最長で 3 年認められた¹⁾。他の 5 例天疱瘡患者に同じプロトコ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 カ月で効果が見られ、13~18 カ月にわたり、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²⁾。

また 11 例天疱瘡患者にリツキシマブ 375mg/m² 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 カ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 カ月であった。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でできた³⁾。

更にリツキシマブ、1 サイクル投与方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/m² リツキシマブ投与を 4 週間行い、投与中止後 3 カ月間観察し結果、18 例に完全寛解が見られた。9 例に再発がみられ（平均 18 カ月）、34 カ月の観察期間では 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 カ月）、1 例が敗血症で死亡（投与後 18 カ月）、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 サイクル投与方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うることから、最も難治例のみ対象にすべきであると結論づけている⁴⁾。また投与方法についてはリツキシマブ 375mg/m²を 1 回/週を 4 回繰り返す（1 クール）とする。という方法を 6 カ月間に 2 クール投与しても有効であった報告がある⁵⁾。

【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)

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¹⁾

B：推奨度の分類²⁾

- A：行うよう強く勧められる
- B：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. 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³⁾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：1) 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。

2) 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。

3) 根拠とは臨床試験や疫学研究による知見を指す。

資金提供者、利益相反

本ガイドライン策定に要した費用は厚生労働省厚労
科研費を用いた。なお、上記委員が関連特定薬剤、治
療法の開発に関与した場合は、当該治療の推奨度判定
に直接関与しないこととした。これ以外に各委員は、
本ガイドライン策定にあたって、明らかにすべき利益
相反はない。

免責事項

1. 本診療ガイドラインはあくまで皮膚科専門医/臨
床医の視点において、現段階における医療水準を
客観的事実から記載したものであり、個々の患者
への治療選択においては本ガイドライン内容に
合致することを求めるわけではなく、医師の裁量
を規制治療方針を限定するものではない。それゆ
え、本ガイドラインを医事紛争や医療訴訟の資料
として用いることは、本来の目的から大きく逸脱
するものであり、作成委員会としては認可できな
い。
2. 保険診療上認められていない治療法や治療薬で
あっても、既に本邦や海外において医学的根拠の
あるガイドラインに取り上げ、厳密に推奨度も書
き加えた。また、医薬品添付文書にはない使用法
を記載した部分もある。ガイドラインとは医学的
根拠に基づく記載であり、保険診療の手引き書で
はないからである。しかし、ガイドラインに記載
のある治療法や治療薬が、日常診療において自由
に実施、使用可能であるという考えは正しくな
い。いずれの場合も、各施設において申請・承認
をうけるなど個々に対応する必要がある。患者も
しくは家族よりのインフォームド・コンセント
も必要である。

2010年10月4日 修正版

(資料)

膿疱性乾癬（汎発型）診療ガイドライン2010：
TNF α 阻害薬を組み入れた治療指針（簡略版）

膿疱性乾癬（汎発型）診療ガイドライン 2010：

TNF α 阻害薬を組み入れた治療指針（簡略版）

岩月 啓氏¹⁾ 照井 正²⁾ 小澤 明³⁾ 小宮根真弓⁴⁾
梅澤 慶紀³⁾⁸⁾ 鳥居 秀嗣⁵⁾ 中西 元¹⁾⁹⁾ 原 弘之²⁾
馬淵 智生³⁾ 青山 裕美⁶⁾ 北島 康雄⁷⁾

第 I 章 ガイドライン策定にあたって

1. 背景と目的

膿疱性乾癬（汎発型）は、通常は発熱と全身の潮紅皮膚上に多発する無菌性膿疱で発症し、病理組織学的に Kogoj 海綿状膿疱を特徴とする角層下膿疱を形成する。尋常性乾癬皮疹が先行する例としない例があるが、再発を繰り返すことが本症の特徴である。経過中に全身性炎症に伴う臨床検査異常を示し、しばしば粘膜症状、関節炎を合併するほか、まれに呼吸器不全、眼症状、二次性アミロイドーシスを合併することがある。

既存の乾癬ガイドライン¹⁾²⁾は、主に局面型尋常性乾癬に対して、皮膚症状の改善をエンドポイントにした体系的レビューである。しかし、膿疱性乾癬（汎発型）は、全身炎症反応症候群（SIRS）としてとらえるべき病態であり、プライマリーケア、全身管理、皮膚病変治療、関節症などの合併症などが考慮されなくてはならない。乾癬の病態に関する新知見が提唱され、生物学的製剤を用いた治療が現実のものになり、ガイドライン作成作業が進められた³⁾。厚生労働省稀少難治性皮膚疾患調査研究班によって、膿疱性乾癬（汎発型）に対する診断基準、重症度判定基準と治療ガイドラインが提唱されたが⁴⁾、TNF α 阻害薬などの新しい治療薬の登場や、EBM を用いた手法が導入され、治療ガイド

ラインの改訂が必要になった。

厚生労働省難治性疾患克服研究事業「稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究」(研究代表：北島康雄，平成 14～19 年度，岩月啓氏，平成 20 年度から)では、EBM に基づく膿疱性乾癬（汎発型）治療ガイドライン策定を進め、生物学的製剤治療の位置づけについて検討してきた⁵⁾。膿疱性乾癬（汎発型）は稀少疾患であり、治療についての高いエビデンスを有する論文の収集が困難であったが、現時点での重要な論文を可能な限り渉猟し、委員会で検討を加えた。

2. ガイドラインの特徴

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

膿疱性乾癬（汎発型）は稀少疾患であり、エビデンスレベルが高い臨床研究データを渉猟することが難しい。十分なエビデンスが得られない治療法の羅列では診療にあたる医師にかえって混乱を招くことが危惧されたので、委員会として推奨する治療法についての記述を盛り込んだ。薬剤の安全使用には最大限に配慮しつつも、生命を脅かす病態に対応するために、安全性が確立されていない薬剤を組み入れざるを得ない箇所があり(妊婦、授乳婦、小児に対する投薬など、CQ20, 21 参照)、委員会の見解としてガイドラインに記載した。それらの薬剤使用にあたっては、インフォームド・コンセントが必要である。

¹⁾岡山大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚科学

²⁾日本大学医学部皮膚科

³⁾東海大学医学部専門診療学系皮膚科

⁴⁾自治医科大学皮膚科

⁵⁾社会保険中央総合病院皮膚科

⁶⁾岡山労災病院皮膚科

⁷⁾岐阜大学名誉教授・木沢記念病院

⁸⁾現 King's College London School of Medicine, UK

⁹⁾現 滋賀医科大学皮膚科

3. 資金提供者, 利益相反

本ガイドライン策定に要した費用は, 厚生労働省難治性疾患克服研究事業「稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究」の研究費を用いた。なお, ガイドライン作成委員が関連特定薬剤の開発に関与していた場合は, 当該治療の推奨度判定に関与しないこととした。

4. エビデンスレベルと推奨度決定基準

エビデンスレベルと推奨度決定基準	
A. エビデンスのレベル分類	
I	システマティック・レビュー/メタアナリシス
II	1つ以上のランダム化比較試験
III	非ランダム化比較試験
IV	分析疫学的研究 (コホート研究や症例対照研究)
V	記述研究 (症例報告や症例集積研究)
VI	専門委員会や専門家個人の意見*
B. 推奨度の分類#	
A	行うよう強く勧められる (少なくとも1つの有効性を示すレベルIもしくは良質のレベルIIのエビデンスがあること)
B	行うよう勧められる (少なくとも1つ以上の有効性を示す質の劣るレベルIIか良質のレベルIIIあるいは非常に良質のIVのエビデンスがあること)
C1	行うことを考慮してもよいが, 十分な根拠*がない (質の劣るIII~IV, 良質な複数のV, あるいは委員会が認めるVI)
C2	根拠*がないので勧められない (有効のエビデンスがない, あるいは無効であるエビデンスがある)
D	行わないよう勧められる (無効あるいは有害であることを示す良質のエビデンスがある)
*基礎実験によるデータ及びそれから導かれる理論はこのレベルとする。	
#根拠とは臨床試験や疫学研究による知見を指す。	
#本文中の推奨度が必ずしも上表に一致しないものがある。国際的にも皮膚悪性腫瘍診療に関するエビデンスが不足している状況, また海外のエビデンスがそのまま我が国に適用できない実情を考慮し, さらに実用性を勘案し, (エビデンス・レベルを示した上で)委員会のコンセンサスに基づき推奨度のグレードを決定した箇所があるからである。	

5. 免責事項

1) 医師裁量権・医療訴訟に関する事項

診療ガイドラインは医師の裁量権を規制するものではなく, 臨床医の視点において, 現段階における医療水準を客観的事実から記載したものである。

2) 未承認薬と未承認療法に関する事項

保険適用外使用 (未承認薬) であっても, 本邦・海外においてエビデンスのある治療であれば, ガイドラインに記載し, 推奨度を書き加えたが, ガイドラインに記載のある薬剤は実地診療において自由に使用可能であるという考えは正しくない。未承認薬使用については各施設において申請・承認を受けるなど, 個々に対応する必要がある。薬剤使用にあたって, インフォームド・コンセントが必要であることは他の薬剤と同様である。

【文 献】

- 1) Griffiths CEM, Clark CM, Chalmers RJG, Li Wan Po A, Williams HC. A systematic review of treatments for severe psoriasis. Health Technology Assessment 2000; Vol 4: No. 40
- 2) Nast A, Kopp I, Banditt KB et al. German evidence-based guidelines for the treatment of psoriasis vulgaris (short version). Arch Dermatol Res 2007; 299: 111-138.
- 3) Smith CH, Anstey AV, Barker JN et al. British Association of Dermatology guidelines for use of biological interventions in psoriasis 2005. Br J Dermatol 2005; 153: 486-497.
- 4) Umezawa Y, Ozawa A, Kawashima T et al. Therapeutic guidelines for the treatment of generalized pustular psoriasis (GPP) based on a proposed classification of disease severity. Arch Dermatol Res 2003; 295: Suppl 1: S43-54.
- 5) 大槻マミ太郎, 他: 日本皮膚科学会生物学的製剤検討委員会: 乾癬における TNF α 阻害薬の使用指針および安全対策マニュアル. 日皮会誌, 2010; 120: 163-171.

第 II 章 膿疱性乾癬（汎発型）の診断基準と重症度判定基準

1. 膿疱性乾癬（汎発型）の定義と診断に必要な主要項目

（2006 年厚生労働省稀少難治性皮膚疾患）

【定義】膿疱性乾癬（汎発型）は、急激な発熱とともに全身の皮膚が潮紅し、無菌性膿疱が多発する稀な疾患である。病理組織学的に Kogoj 海綿状膿疱を特徴とする角層下膿疱を形成する。尋常性乾癬皮疹が先行する例としない例があるが、再発を繰り返すことが本症の特徴である。経過中に全身性炎症反応に伴う臨床検査異常を示し、しばしば粘膜症状、関節炎を合併するほか、まれに眼症状、二次性アミロイドーシスを合併することがある。

1 主要項目

- 1) 発熱あるいは全身倦怠感等の全身症状を伴う。
- 2) 全身または広範囲の潮紅皮膚面に無菌性膿疱が多発し、ときに融合し膿海を形成する。
- 3) 病理組織学的に Kogoj 海綿状膿疱を特徴とする好中球性角層下膿疱を証明する。
- 4) 以上の臨床的、組織学的所見を繰り返し生じること。ただし、初発の場合には臨床経過から下記の疾患を除外できること。

以上の 4 項目を満たす場合を膿疱性乾癬（汎発型）（確実例）と診断する。主要項目 2) と 3) を満たす場合を疑い例と診断する。

2. 膿疱性乾癬（汎発型）診断の参考項目

- 1) 重症度判定および合併症検索に必要な臨床検査所見*
 - (1) 白血球増多，核左方移動
 - (2) 赤沈亢進，CRP 陽性
 - (3) IgG 又は IgA 上昇
 - (4) 低蛋白血症，低カルシウム血症
 - (5) 扁桃炎，ASLO 高値，その他の感染病巣の検査
 - (6) 強直性脊椎炎を含むリウマトイド因子陰性関節炎
 - (7) 眼病変（角結膜炎，ぶどう膜炎，虹彩炎など）
 - (8) 肝・腎・尿所見：治療選択と二次性アミロイドーシス評価
- 2) 膿疱性乾癬（汎発型）に包括しうる疾患
 - (1) 急性汎発性膿疱性乾癬（von Zumbusch 型）：膿疱性乾癬（汎発型）の典型例。
 - (2) 疱疹状膿痂疹：妊娠，ホルモンなどの異常に伴う汎発性膿疱性乾癬。
 - (3) 稽留性肢端皮膚炎の汎発化：厳密な意味での本症は稀であり，診断は慎重に行う。
 - (4) 小児汎発性膿疱性乾癬：circinate annular form

は除外する。

- 3) 一過性に膿疱化した症例は原則として本症に含まれないが，治療が継続されているために再発が抑えられている場合にはこの限りではない。

3. 膿疱性乾癬（汎発型）の除外項目

3 除外診断

- 1) 尋常性乾癬が明らかに先行し，副腎皮質ホルモン剤などの治療により一過性に膿疱化した症例は原則として除外するが，皮膚科専門医が一定期間注意深く観察した結果，繰り返し容易に膿疱化する症例で，本症に含めた方がよいと判断した症例は，本症に含む。
- 2) circinate annular form は，通常全身症状が軽微なので対象外とするが，明らかに汎発性膿疱性乾癬に移行した症例は，本症に含む。
- 3) 一定期間の慎重な観察により角層下膿疱症，膿疱型薬疹（acute generalized exanthematous pustulosis を含む）と診断された症例は除く**。

4. 膿疱性乾癬の重症度判定

A 皮膚症状の評価:	紅斑, 膿胞, 浮腫 (0 ~ 9)		
B 全身症状・検査所見の評価:	発熱, 白血球数, 血清CRP, 血清アルブミン (0 ~ 8)		
○重症度分類:	軽症	中等症	重症
(点数の合計)	(0 ~ 6)	(7 ~ 10)	(11 ~ 17)

A. 皮膚症状の評価 (0 ~ 9)

	高度	中等度	軽度	なし
紅斑面積 (全体) *	3	2	1	0
膿胞を伴う紅斑面積**	3	2	1	0
浮腫の面積**	3	2	1	0

*体表面積に対する% (高度: 75%以上, 中等度: 25%以上75%未満, 軽度: 25%未満)

**体表面積に対する% (高度: 50%以上, 中等度: 10%以上50%未満, 軽度: 10%未満)

B. 全身症状・検査所見の評価 (0 ~ 8)

スコア	2	1	0
発熱 (°C)	38.5 以上	37 以上 38.5 未満	37 未満
白血球数 (/μL)	15,000 以上	10,000 以上 15,000 未満	10,000 未満
CRP (mg/dl)	7.0 以上	0.3 以上 ~ 7.0 未満	0.3 未満
血清アルブミン (g/dl)	3.0 未満	3.0 以上 ~ 3.8 未満	3.8 以上

5. 膿疱性乾癬 (汎発型) の臨床統計

日本乾癬学会登録データ (2003~2006年) では, 膿疱性乾癬 (汎発型と, それ以外の病型が含まれる) は, 乾癬全体の約1%を占め, 小児期と30歳代にピークをもつ. 小児期では女兒の罹患が目立つ. 尋常性乾癬が男性に2倍発症しやすいのに対し, 膿疱性乾癬 (汎発型) は女性にやや多い (男1:女1.2). 厚生労働省特定疾患克服事業で取り扱う病型は, 上記の診断基準を満たす「膿疱性乾癬 (汎発型)」に限定される. その新規受給者を個人調査票から調べると男性にやや多い結果になる. また, 膿疱性乾癬 (汎発型) が Turner 症候群に合併して出現することがある²³⁾.

【文 献】

- 1) 岩月啓氏 汎発性膿疱性乾癬の認定診断基準の鋭敏度・特異度の再検討. 稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究. 平成18年度 総括・分担研究報告 (北島康雄 主任研究者) p76-82.
- 2) Kawakami Y, Oyama N, Kishimoto K et al. A case of generalized pustular psoriasis associated with Turner syndrome. J Dermatol 2004; 31: 16-20. (エビデンスレベル V)
- 3) Oiso N, Ota T, Kawara S, Kawada A. Pustular psoriasis and vitiligo in a patient with Turner syndrome. J Dermatol 2007; 34: 727-729. (エビデンスレベル V)

第 III 章 膿疱性乾癬（汎発型）の治療ガイドラインと治療指針の要約

1. 膿疱性乾癬（汎発型）治療アルゴリズム

膿疱性乾癬(汎発型)治療アルゴリズム(急性期治療)



注) 膿疱性乾癬（汎発型）は、生命を脅かす全身炎症性疾患であり、妊婦、授乳婦や小児例に対して安全性が確立していない薬剤を使用せざるを得ないことがある。妊婦・授乳婦に対するシクロスポリンの使用は、本邦の乾癬に対するガイドラインに従えば禁忌であるが、妊婦の膿疱性乾癬（汎発型）である疱疹状膿疱疹に対するシクロスポリン使用をガイドラインに組み入れた。また、TNF α 阻害薬（インフリキシマブ、アダリムマブ）は、妊婦・授乳婦、小児の膿疱性乾癬（汎発型）に対する十分な使用経験例は蓄積されていないが、尋常性乾癬、関節リウマチなどに対する使用経験をもとに、治療選択の一つとして取り上げた。これらの患者に対する TNF α 阻害薬は、他剤が無効で、しかも、生命を脅かすような症例に限って使用を考慮すべきである。その使用に際しては、十分なインフォームド・コンセントが必要である。

2. 膿疱性乾癬（汎発型）に推奨される治療指針のまとめ

1) 膿疱性乾癬（汎発型）急性期の全身症状に対するプライマリーケア

膿疱性乾癬（汎発型）の直接死因は心・循環不全が多く、全身管理と薬物療法が必須である。肺合併症や、乾癬治療薬のメトトレキサートやレチノイン酸による

肺合併症がまれに生じる。呼吸管理、抗菌薬、原因薬の中止とともに副腎皮質ホルモン全身投与（プレドニソロン換算 1mg/kg/日）が奏効する。TNFα 阻害薬のインフリキシマブ（infliximab）の有効例がある。しかし、逆に infusion reaction による心・循環系への負荷も予測されるので、TNFα 阻害薬の使用に関しては慎重に行うべきである。

ARDS/capillary leak 症候群と心・循環不全への対応 【推奨度：A*】 *治療に関する臨床研究はないが、死因解析に関する良質な臨床疫学データあり（CQ1, 2 参照） 1-1) 心・循環不全に対する全身管理 ・バイタルサインのモニター ・体重増加（浮腫）・尿量のモニターと薬物療法 ・循環不全、心不全モニターと薬物療法 1-2) 呼吸不全（ARDS/capillary leak 症候群）に対する療法 ・画像検査、血液検査、血液ガス検査などでモニター ・感染症の除外 ・薬剤性原因除去（メトトレキサート、レチノイン酸など） ・ARDS/capillary leak 症候群であれば、全身ステロイド療法導入 1-3) 皮膚病変のコントロール

2) 急性期膿疱性乾癬に推奨される全身療法

推奨される療法	急性期膿疱性乾癬皮疹に対する推奨療法			備考
	用量・用途	推奨度	関連 CQ	
[成人：非妊娠時]				
エトレチナート	0.5～1.0mg/kg/d	C1 (B*)	3	膿疱性乾癬は 0.5～0.75mg/kg/day でも反応あり尋常性乾癬よりも効果発現が早い。関節炎にやや効果。長期使用の骨関節障害に注意。本剤内服中の男性(半年)、女性患者(2年)の避妊必要。
シクロスポリン	2.5～5mg/kg/d	C1 (B*)	4, 18, 19	シクロスポリン MEPC による乾癬治療のガイドライン 2004 年度版に準拠する [文献 1～4]。使用上の注意と関連 CQ を参照。
メトトレキサート	5～7.5 (15)mg/wk	C1	5, 22	薬剤による致死例あり (CQ1 参照) 本剤使用中の男性、女性患者 (3カ月) の避妊必要。血液透析患者には禁忌。
エトレチナート+メトトレキサート		C1	3, 5	乾癬では最大効果を、最小用量で達成するため併用。
シクロスポリン+メトトレキサート		C2	4, 5	同上。皮膚悪性腫瘍発症頻度増加の可能性あり。
生物学的製剤				生物学的製剤使用指針 [文献 5～7] に準拠。ただし、妊婦・授乳婦、小児膿疱性乾癬についての使用は CQ15～17, 20 参照。
インフリキシマブ（レミケード®）		C1 [®]	15, 17	5mg/kg, 2時間以上かけて緩徐に点滴静注。初回投与後、2週後、6週後に投与し、以後8週間隔で投与を継続。1～3回のみ投与で十分な効果が得られる場合もあり。
アダリムマブ（ヒューミラ®）		C1 [®]	15, 17	成人には初回に 80mg 皮下注。2週め以降は2週に1回、40mg 皮下投与。効果が不十分な場合には1回 80mg まで増量可。(保険適用は尋常性および関節症性乾癬)