

膿疱性乾癬



稀少難治性皮膚疾患に関する調査
研究班 研究分担者

日本大学医学部皮膚科学系皮膚科学
分野皮膚科学 教授

照井 正

膿疱性乾癬（汎発型）（GPP）は稀な疾患であり、次の4つの特徴を持っている。①発熱あるいは全身倦怠感などの全身症状を伴う、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、時に融合して膿海を形成する、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形成する、④以上の臨床的、組織学的所見を繰り返して生じる。本症の病態は明らかでなく治療法も確立されていない。そのような状況下で患者の健康を保つために、これまでの情報や知識を集積し、GPPの病勢をコントロールして患者のQOLを向上させる必要がある。2009年にGPP診療ガイドラインを報告したが、それ以降新たに病因の解明につながる知見（S100関連蛋白、IL36RN 遺伝子変異、ほか）が報告され、治療の面でも生物学的製剤が認可され、新しい治療法である顆粒球吸着除去療法の有効性が報告された。現在、これらの情報・知識を盛り込んだGPP診療ガイドラインの改訂作業中である。今回のシンポジウムでは、「稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班」におけるGPP臨床、病因・病態研究、臨床統計調査に関する研究成果を中心に概説するとともに改訂ガイドラインについても触れたい。

先天性魚鱗癬様紅皮症



稀少難治性皮膚疾患に関する調査
研究班 研究分担者

順天堂大学大学院医学研究科
皮膚科学・アレルギー学 教授

池田 志孝

本研究班では、まず北島班で「水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症（BCIE）」が調査研究対象疾患として認定され、次に岩月班においてBCIEに加えて非水疱型先天性魚鱗癬様紅

皮症や葉状魚鱗癬などを大きく包括する疾患として、「魚鱗癬様紅皮症」が査研究対象疾患として認定され、現在に至っている。

調査研究内容としては、まずBCIEの全国疫学調査が行われ、①患者数の推定、②臨床疫学像の把握、③遺伝子型と臨床像の関連調査、などが行われている。次に常染色体劣性魚鱗癬や魚鱗癬症候群に対しても全国疫学調査が行われ、④大まかな「魚鱗癬様紅皮症」患者数の推定が終了しており、現在⑤臨床疫学像の解析が行われている。

基礎研究としては、①遺伝子型と臨床像の関連調査、②TGase1遺伝子改変マウスの解析、③角層ならびに顆粒層における各種接着装置と角化異常の関連解析、④変異ケラチンの機能解析、⑤病因タンパクの発現様式の解明と発症病理解明、⑥ autophagy の角化への関与の検討、などが行われている。

この間、BCIEの診療ガイドラインが試作されたが、稀少疾患であるためRCTなど行われておらず、エビデンスレベルは低いものであった。

天疱瘡の病態と治療の最新知見



稀少難治性皮膚疾患に関する調査
研究班 研究分担者

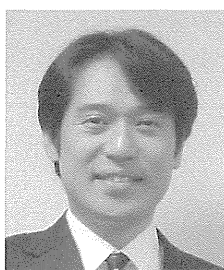
慶應義塾大学医学部皮膚科学 教授

天谷 雅行

天疱瘡は、表皮細胞間接着因子であるデスマグレイン（Dsg1, Dsg3）に対するIgG自己抗体により皮膚、粘膜に水疱・びらんが誘導される自己免疫性疾患である。病態において、Dsg3特異的CD4+T細胞は、自己抗体産生をB細胞に誘導させるのみならず、Dsg3を発現している臓器に直接浸潤しInterface Dermatitisを誘導することがマウスモデルで明らかにされた。水疱形成とInterface Dermatitisの組み合わせは、腫瘍随伴性天疱瘡において認められる特徴的な病理学的所見である。さらに、扁平上皮化生により本来発現されない表皮抗原が肺に異所性に発現されることにより、皮膚を攻撃するT細胞が、肺障害を誘導することが示唆された。血清学的診断において、Dsg1, Dsg3に対するELISA法が用いられてきたが、検査の迅速化と測定範囲の広範化を実現した化学発光酵素免疫測定法（CLEIA）が開発された。CLEIA法は、ELISAに比べて

感度が50,000倍高く、免疫反応時間は30倍以上速い（分析時間は20分以内）とされている。また、ダイナミックレンジはELISAに比べ100倍以上広いため、抗体価が高く振り切れてしまう血清に対しても、至適希釈度を検討することなく、1回の反応で真の抗体価が測定できる利点がある。治療においては、B細胞リンパ球表面に特異的に反応するCD20抗原に結合し、B細胞を特異的に除去することができるリツキシマブ（マウス・ヒトキメラ型抗CD20モノクローナル抗体）の有用性が広く報告されている。本研究班においても、臨床試験を施行している。抗CD20抗体療法は、今後の天疱瘡における治療戦略を大きく変える可能性がある。

表皮水疱症治療研究の現状と展望



稀少難治性皮膚疾患に関する調査
研究班 研究分担者

大阪大学大学院医学系研究科再生誘導
医学寄附講座 教授

玉井 克人

表皮水疱症は、皮膚基底膜領域の接着構造遺伝子異常により、日常生活の軽微な外力で全身皮膚の表皮全層が剥離し、重症熱傷様症状が生直後から生涯続く、極めて重篤な遺伝性水疱性皮膚疾患である。現在、稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班では表皮水疱症の根治的治療法開発に向けて精力的に研究を進めている。

表皮水疱症患者皮膚は、長年の表皮剥離の帰結として表皮幹細胞を大量に喪失していることが容易に予期される。しかし、重症表皮水疱症成人患者であっても表皮再生機序が維持されているという臨床的観察事実から、我々は皮膚外組織、特に骨髄から皮膚への幹細胞補充メカニズムの存在を想定し、その実証研究を進めた。その結果、損傷皮膚壊死組織から大量放出される high mobility group box1 (HMGB1) が一定の血中濃度に達すると骨髄内の間葉系幹細胞を刺激して血中へと動員し、さらに損傷皮膚特異的集積を誘導すること、皮膚に集積した間葉系幹細胞は種々の皮膚構成細胞へと分化して損傷皮膚の再生を誘導し、さらに皮膚基底膜領域接着構造分子を発現して皮膚構造維持に強く寄与していることが明らかとなった。

これらの研究成果を基に、現在我々は、健常家族ドナーから得た骨髄間葉系幹細胞を表皮水疱症難治性潰瘍周囲に移植して再生誘導するヒト幹細胞移植臨床研究を進めている。今後、本臨床研究を発展させることにより、重症表皮水疱症に対する安全かつ有効な治療法の確立が可能になると期待する。

難病バンクとの連携



独立行政法人医薬基盤研究所
難病・疾患資源研究部

難病研究資源バンク 代表

高橋 一朗

難病の研究では、当該疾患の生体試料と情報が重要な役割を果たす。しかし難病患者さんの生体試料を入手することは医学研究者ですら困難である。そこで難治性疾患克服研究事業等により収集された試料・情報を集中化して品質管理を行う難病研究資源バンク（難病バンク）が作られた。

この難病バンク事業と、稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班および神経皮膚症候群に関する調査研究班の「臨床研究促進に向けた生体試料資源の供給体制構築のための合同連絡協議会」において、難治性皮膚疾患の患者さんの生体試料を難病バンクに集中化して長期にわたり管理し、皮膚難病研究に利用する枠組みを作った。枠組みの骨格は、山口大学皮膚科武藤正彦教授により作成されたものである。ここでは難病バンクが関与する部分について概略を示す。

研究班の合同連絡協議会において7疾患の各疾患共通の統一した倫理審査申請書（研究計画書、患者同意説明文書）が作成されており、山口大学および難病バンクの倫理委員会でそれぞれ承認されている。研究班を構成する機関全体を難病バンクでは「共同事業」と位置づけ、この中では患者さんの試料・情報を連結可能匿名化で受け入れ、また提供（分譲）する。共同事業内の各研究機関は、この統一された倫理審査申請書を使って各機関で倫理申請をさせていただき承認を得たのち、難病バンク研究倫理審査委員会で承認を得て、この枠組みに参加できるよう計画されている。

(資料)

生体試料収集

(資料)

診療ガイドライン
(天疱瘡、膿疱性乾癬（汎発型）、表皮水疱症、
水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症)

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と考えられている。

腫瘍随伴性天疱瘡は、悪性または良性の新生物（主にリンパ球系増殖性疾患）に伴い、びらん形成を主体とした重篤な粘膜病変と多彩な皮膚病変を認め、デス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、膺などの重層扁平上皮が侵される。約半数の症例で、

口腔粘膜のみならず皮膚にも、弛緩性水疱、びらんを生じる。水疱は破れやすく、辺縁に疱膜を附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、新しい小水疱が水疱辺縁部を採取する。表皮細胞間接着が失われ、表皮基底層直上の表皮細胞間に裂隙形成が認められる。水疱内に棘融解細胞 (acantholytic cell) が認められる。基底細胞は上下もしくは隣接する細胞間の接着が障害されているが、基底膜との接着は保っており墓石状 (row of tombstones) となる。

2) 落葉状天疱瘡 (pemphigus foliaceus)

臨床的特徴は、皮膚に生じる薄い鱗屑、痂皮を伴った紅斑、弛緩性水疱、びらんである。紅斑は、爪甲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、膺、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・足趾に多形滲出性紅斑様皮疹を認めれば、手掌・足趾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の特徴である。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（抗デスモグレイン IgG 自己抗体）を間接蛍光抗体法あるいは ELISA 法により同定する。
[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	

点数：

びらん/水疱または新しい紅斑

0点：なし

1点：1～3個 長径>2cmの皮疹が1個以下

2点：2～3個 2個以上が長径>2cm

3点：4個以上 長径>6cmの皮疹がない

5点：4個以上 または長径>6cmの皮疹が1個以上

10点：4個以上 または長径>16cmの皮疹が1個以上
あるいは領域全体に認める

注* 上皮化した部分や炎症後の色素沈着は含まない

2. 頭皮

部位	点数
頭皮	
B	

点数：

びらん/水疱または新しい紅斑

0点：なし

1点：1/4領域に皮疹が限局

2点：1/2領域に皮疹が限局

3点：3/4領域に皮疹が限局

4点：頭皮全体に認める

10点：少なくとも1個は長径6cm以上

3. 粘膜

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

点数：

びらん/水疱

0点：なし

1点：1個

2点：2～3個

5点：4個以上 または長径>2cmが2個以上

10点：領域全体に認める

合計 (A+B+C)

--

点

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		

注*上皮化した部分や炎症後の色素沈着は含まない

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

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 天疱瘡治療一覧^{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・モフェテイル ^{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

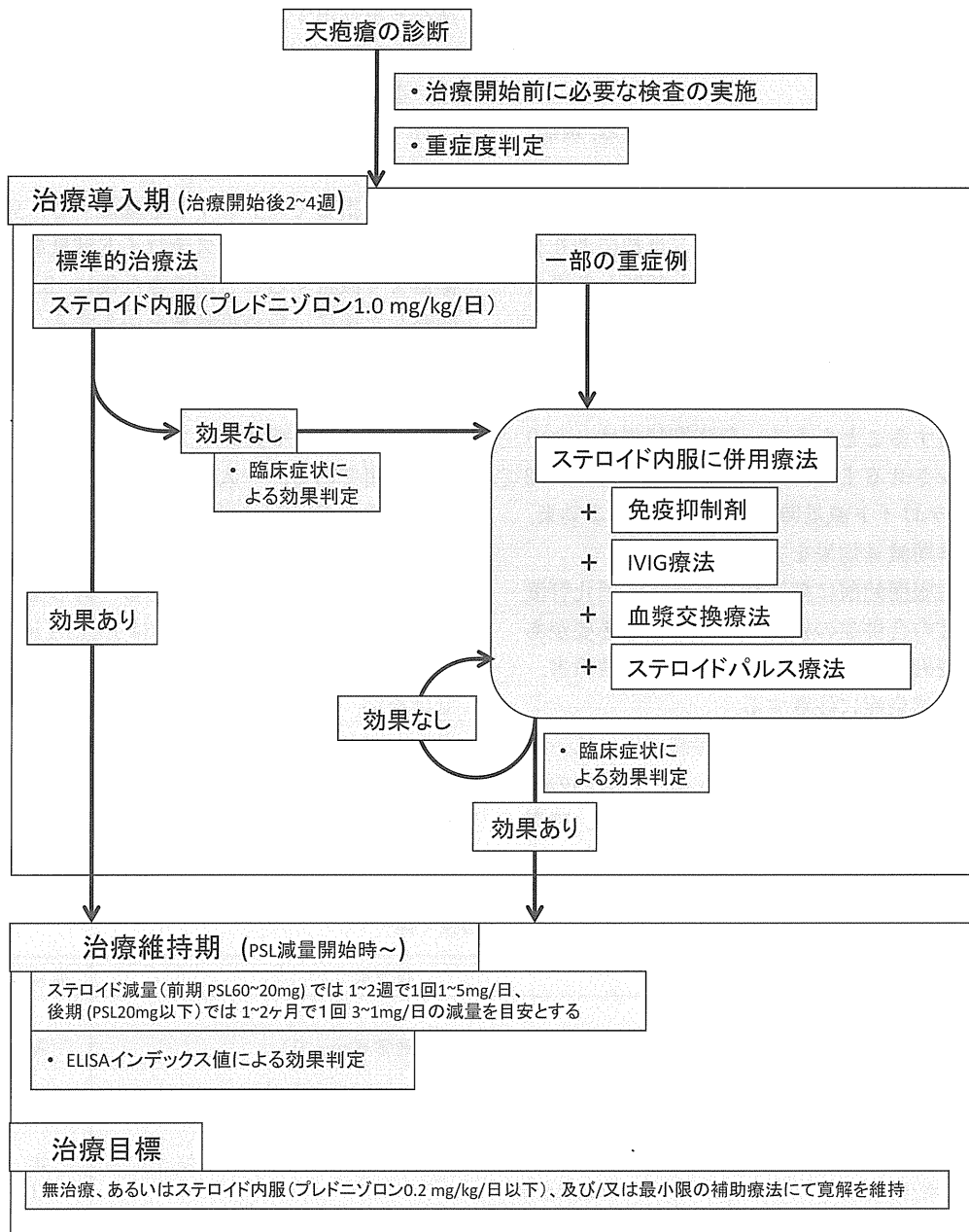


図1 天疱瘡治療アルゴリズム

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（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以上の場合には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滅しない場合、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
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 1.0mg/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)
+ダプソン (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 (リツキサン) 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: Dapsone (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, 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) 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。治療法の特殊性もあり、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験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 Plasmaflo 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）

【アフレスシス装置】

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)~3)}。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⁴⁾。

【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) 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カ月で症状の改善が見られた。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、治療開始二週の間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. Noursari. 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