

天疱瘡・類天疱瘡の初期治療効果の評価における臨床症状スコアの有用性

研究分担者	天谷 雅行	慶應義塾大学医学部皮膚科学教室	教授
研究分担者	高橋 勇人	慶應義塾大学医学部皮膚科学教室	准教授
研究分担者	山上 淳	東京女子医科大学皮膚科	准教授

研究要旨

天疱瘡および類天疱瘡の診療ガイドラインでは、治療導入期においては病勢を臨床症状スコアで評価し、初期治療のみで疾患コントロールが不十分の場合には、血漿交換療法やステロイドパルス療法などの追加治療を検討することが推奨されている。本研究では、治療導入期の臨床症状スコアの推移が、初期治療への反応性および追加治療の必要性の評価に利用できるかを検討するため、2012年から2018年に慶應義塾大学病院皮膚科で初期治療を受けた天疱瘡患者67名、水疱性類天疱瘡患者47名を後方視的に解析した。臨床症状は、天疱瘡患者ではPDAI (pemphigus disease area index)、水疱性類天疱瘡患者ではBPDAI (bullous pemphigoid disease area index) を用いて毎週評価した。研究対象となった症例は、初期治療のステロイドおよび免疫抑制薬内服のみで病勢をコントロールできたA群と、初期治療の効果が不十分だったため追加治療が必要となったB群に分けられた。天疱瘡では、治療開始7日後のPDAIの治療開始前との比 (Day7/Day0のPDAI比) の平均が、B群 (0.761) に比べてA群 (0.548) では有意に低かった ($p<0.01$)。同様に水疱性類天疱瘡でも、BPDAI (びらん・水疱) およびBPDAI (膨疹・紅斑) のDay7/Day0の比が、B群 (0.901 および 0.760) に比較してA群 (0.565 および 0.350) で有意に低かった ($p<0.05$)。Receiver operating characteristic (ROC) 解析で得られたDay7/Day0の比におけるカットオフ値は、PDAIで0.762、BPDAI (びらん・水疱) で0.675、BPDAI (膨疹・紅斑) で0.568となっていた。本研究から、治療導入期におけるPDAIおよびBPDAIの推移が、初期治療の効果や追加治療の必要性を評価するツールとして有用であることが示された。

A. 研究目的

天疱瘡および類天疱瘡の診療ガイドラインでは、重症度に応じた治療計画を立てることが推奨されている。中等症・重症では、初期治療としてステロイド内服 (通常プレドニゾロン PSL 1mg/kg/日) および免疫抑制薬の併用が行われるが、ときに初期治療の効果が不十分な症例を経験する。高用量のステロイド内服や免疫抑制薬は、深刻な副作用を生じるリスクがあるため、初期治療で病勢のコントロールが不十分な場合、ガイドラインではステロイドパルス療法、免疫グロブリン大量療法

(intravascular immunoglobulin; IVIG)、血漿交換療法 (plasma exchange; PE) などの追加治療を検討すべきとしている。

その際に、客観的な臨床症状スコアを、用いて初期治療の効果を評価し、追加治療が必要かどうかを判断することが推奨されている。しかし、治療開始から1~2週間後に、どの程度臨床症状スコアが改善されるべきかという基準がないのが実状であった。そこで、天疱瘡および類天疱瘡の治療導入期において、初期治療の効果を評価し、追加治療が必要かを判断するための臨床症状スコアの変化の基準を検討するために本研究を計画した。

B. 研究方法

2012年から2018年にかけて慶應義塾大学において、天疱瘡・類天疱瘡診療ガイドラインに基づいて、初期治療としてPSL 1mg/kg/日内服で治療を開始し、臨床症状スコアである天疱瘡の pemphigus disease

area index (PDAI) または類天疱瘡の bullous pemphigoid disease area index (BPDAI) で中等症/重症に分類される尋常性天疱瘡 (PV)、落葉状天疱瘡 (PF)、水疱性類天疱瘡 (BP) の症例に対して後方視的に解析を行った。以下に当てはまる症例は除外された。A) 初回治療から 7 日以内に追加治療を受けた患者、b) それ以前に全身性ステロイドによる治療歴がある患者、c) 臨床試験に参加した患者、d) 疾患がコントロールされる前に追跡不能となった患者。

天疱瘡の重症度は、PDAI に基づいて、8 点以下が軽症、9-24 点が中等症、25 点以上が重症と定義された。類天疱瘡の重症度は、過去の報告を参考に、皮膚 (びらん・水疱) のスコアは、軽症 14 点以下、中等症 15-34 点、重症 35 点以上、皮膚 (膨疹・紅斑) のスコアは、軽症 19 点以下、中等症 20-34 点、重症 35 点以上とされた。BP 患者の多くは粘膜症状を持たなかったため、BPDAI の粘膜スコアについては検討しなかった。

治療効果は、週ごとの PDAI (天疱瘡) および BPDAI (類天疱瘡) の変化で評価した。治療開始日を Day0 とし、ガイドラインで推奨されているように、新しい病変が形成されなくなり、既存病変が治癒しはじめる時期である "disease control" を達成できない場合、原則として初期治療から 14 日後 (Day14) にステロイドパルス療法、IVIG や PE などの追加治療を検討した。急速な病勢の増悪のため、Day14 以前に追加治療を受けた症例もあった。治療経過の履歴は医療記録から検索し、患者を以下の 2 グループに分けて検討した。

A 群: 初期治療のみで疾患コントロールが達成され、治療維持期に入りステロイド減量が進められた症例

B 群: 初期治療 7 日目 (Day7) 以降に追加治療が必要となった症例。

(倫理面への配慮)

本研究は、慶應義塾大学医学部倫理委員会 で審査され、承認されている。

C. 研究結果

天疱瘡については、合計 67 名の患者 (男性 35 名、女性 32 名、平均 56.4 歳) が対象

となり、その内訳は PV44 名、PF23 名であった。治療開始前の平均 PDAI は 32.4 (範囲 9-86) であり、重症 39 例、中等症 28 例であった。追加治療を必要としたのは 29 例 (43.9%、PV17 例、PF12 例、男性 18 例、女性 11 例) で、ステロイドパルス療法が 7 例、PE が 19 例、IVIG が 20 例で、14 例ではこれらの治療が併用された。追加治療を必要とした 29 例の Day0 における PDAI の平均は 38.4 で、追加治療を必要としなかった 38 名の PDAI の平均 (27.8) より有意に高かった ($P=0.028$)。追加治療を必要とした B 群と必要としなかった A 群の間には、天疱瘡の臨床型、年齢、性別には有意な関連は見られなかった。

組み入れられたすべての天疱瘡患者において、PDAI の平均値は Day0 の 32.4 ± 19.6 に対し、Day7 に 21.7 ± 17.0 、Day14 に 14.1 ± 15.2 へと減少していることが示された。Day0 に対する比率は、Day7 が 0.640 ± 0.284 、Day14 が 0.411 ± 0.330 だった。追加治療が必要だった B 群では、Day0 の PDAI の分布 38.4 ± 20.1 (平均 \pm SD) は、A 群 (27.8 ± 17.8) よりも有意に高かった ($p < 0.05$)。Day7 での PDAI は A 群で 14.9 ± 11.7 、B 群で 30.9 ± 18.8 に低下していた。Day14 の PDAI は、A 群で 6.34 ± 6.36 、B 群で 24.2 ± 17.4 となっていた。A 群では、Day7/Day0 の PDAI 比は 0.548 ± 0.281 で、Day14/Day0 の PDAI 比は 0.250 ± 0.210 であった。B 群では、Day7/Day0 の PDAI 比は 0.761 ± 0.242 、Day14/Day0 の PDAI 比は 0.621 ± 0.343 で、A 群に比べて有意に高かった ($p < 0.01$)。

次に治療前の重症度の違いによる影響を排除するため、重症例 (PDAI ≥ 25) に絞って、A 群 17 例、B 群 22 例で解析した。Day0 の PDAI は、A 群 42.3 ± 17.4 、B 群 44.5 ± 19.8 で有意差はなかった。Day7 の B 群の PDAI は 36.0 ± 19.0 で、A 群 (22.8 ± 13.0) より有意に高く ($p < 0.05$)、Day14 の B 群の PDAI (28.3 ± 17.7) も A 群 (9.00 ± 7.92) より有意に高かった ($p < 0.001$)。また、Day7/Day0 および Day14/Day0 の PDAI の比でも A 群が 0.556、0.222 だった

のに対して、B群は0.781、0.641であり有意差が見られた。

さらに、A群とB群で有意差が見られたDay7/Day0とDay14/Day0のPDAI比についてROC解析を行い、追加治療の必要性を示すカットオフ値を検討した。

Day7/Day0、Day14/Day0ともに高いAUC (area of under curve) を示し (>0.7)、カットオフ値はそれぞれ0.762と0.433となった。以上の結果から、Day7/Day0およびDay14/Day0のPDAI比から、治療導入期における追加治療の必要性を評価できると考えられた。重症例では、Day7/Day0、Day14/Day0ともにPDAI比のROC解析で高いAUC面積 (>0.7) を示し、カットオフ値はそれぞれ0.762、0.433となった。重症例でも、Day7/Day0とDay14/Day0のPDAI比によって初期治療の効果を評価し、追加治療の必要性を評価する因子になりうることを示された。

BPの方は、47名(男性23名、女性24名、平均年齢72.3歳)について検討された。治療開始前のBPDAIは、びらん・水疱(erosion/blister, E/B)は 36.0 ± 17.5 (平均 \pm SD)、膨疹・紅斑

(urticaria/erythema, U/E)は 24.0 ± 17.3 であった。追加治療を必要としたのは12例(25%、男性8例、女性4例)で、ステロイドパルス療法が9例、PEが10例であり、7例でこれらの追加治療が併用された。追加治療を必要とした12例(B群)のBPDAI (E/B)とBPDAI (U/E)の平均値は、それぞれ 44.2 ± 11.8 、 30.7 ± 13.4 だった。追加治療を必要としなかった35例(A群)のBPDAI (E/B)とBPDAI (U/E)の平均値は、それぞれ 33.1 ± 18.3 、 21.6 ± 18.0 だった。A群とB群の間に、性別、年齢による差は見られなかった。検討されたBP患者47名のBPDAI (E/B)の平均値は、Day0の 36.0 ± 17.5 に対して、Day7では 24.2 ± 18.7 、Day14は 12.3 ± 16.4 と減少していた。Day7/Day0の比は 0.640 ± 0.426 、Day14/Day0の比は 0.280 ± 0.312 であった。BPDAI (U/E)は、Day0の 24.0 ± 17.3 に対して、Day7では 12.5 ± 14.0 、Day14では 6.0 ± 9.8 に減少してい

た。Day7/Day0比は 0.457 ± 0.544 、Day14/Day0比は 0.274 ± 0.561 となっていた。Day0のBPDAI (E/B)およびBPDAI (U/E)は、B群(44.2 ± 11.8 、 30.7 ± 13.4)よりもA群(33.1 ± 18.3 、 21.6 ± 18.0)の方が低かったが、有意差はなかった。Day7のBPDAI (E/B)およびBPDAI (U/E)は、A群で 18.7 ± 17.0 および 6.1 ± 8.6 、B群で 39.8 ± 14.1 および 22.8 ± 17.4 ($p < 0.001$)であった。Day14のBPDAI (E/B)およびBPDAI (U/E)は、A群で 12.3 ± 16.4 および 2.38 ± 4.57 、B群で 25.9 ± 12.9 および 12.3 ± 14.3 に低下していた ($p < 0.001$)。Day7/Day0とDay14/Day0のBPDAI (E/B)比は、B群で 0.901 ± 0.190 、 0.607 ± 0.301 となり、A群(0.565 ± 0.444 、 0.172 ± 0.228)に比べて有意に高かった ($p < 0.05$)。Day7/Day0とDay14/Day0のBPDAI (U/E)比は、B群では 0.760 ± 0.532 、 0.401 ± 0.495 で、A群(0.350 ± 0.515 、 0.223 ± 0.586)と比較して有意に高かった ($p < 0.05$)。

次に治療前の重症度(BPDAI)の違いの影響を取り除くため、BPDAI (E/B)またはBPDAI (U/E)が35以上の重症例(A群15例、B群10例)に絞って解析した。BPDAI (E/B)およびBPDAI (U/E)は、Day0ではA群で 47.6 ± 18.6 および 32.5 ± 19.1 、B群では 47.6 ± 9.17 および 30.6 ± 14.7 と有意差はなかった。重症BP患者では、Day7/Day0およびDay14/Day0のBPDAI (E/B)比は、B群で 0.907 および 0.642 となっており、 0.661 および 0.256 だったA群と比較して有意に高かった。同様に、Day7/Day0のBPDAI (U/E)比はB群で 0.820 と、 0.268 のA群よりも有意に高かった。Day7とDay14のBPDAI (E/B)、Day7/Day0のBPDAI (E/B)比、Day7/Day0およびDay14/Day0のBPDAI (U/E)比のROC解析は、高いAUC面積 (>0.7) を示し、カットオフ値はそれぞれ21、14、 0.675 、 0.568 、 0.713 となった。これらの結果から、BPDAIが治療導入期における追加治療の必要性を評価する有力な因子になりうることを示唆された。重症例では、Day7/Day0とDay14/Day0の

BPDAI (E/B) 比、Day7/Day0 の BPDAI (U/E) 比の ROC 解析は高い AUC 面積 (>0.7) を示し、カットオフ値はそれぞれ 0.664、0.305、0.543 となった。その結果、Day7/Day0 の BPDAI (E/B) と BPDAI (U/E) 比は、重症例を含む BP 治療において追加治療の必要性を判断する因子になりえると考えられた。

D. 考察

本研究では、天疱瘡・類天疱瘡の治療導入期において、臨床症状スコアである PDAI/BPDAI を定期的に評価することの有用性を検証した。その結果、ステロイドと免疫抑制薬のみの治療を受けている患者 (A 群) は、疾患のコントロールに追加治療 (PE、ステロイドパルス療法、IVIG) が必要だった患者 (B 群) に比べて、天疱瘡における PDAI、BP における BPDAI (E/B) および BPDAI (U/E) は、Day7 において有意に減少していた。PDAI、BPDAI (E/B)、BPDAI (U/E) の Day7/Day0 比のカットオフ値は 0.762、0.675、0.568 で、この値より高い場合には、追加治療を検討すべきであることを示している。ROC 解析の結果からは、BP では Day7/Day0 の BPDAI (E/B) 比がより重要と考えられた。また、Day14/Day0 の PDAI と EBD AI (E/B) の比は、B 群に比べて A 群では有意に低下していたが、Day14/Day0 の BPDAI (U/E) 比は低下していなかった。これらの結果は、天疱瘡・類天疱瘡の治療導入期において、追加治療の必要性を判断する要素として、PDAI および BPDAI を定期的に評価することの重要性を示唆している。治療のゴールである寛解をめざす上で、ステロイド減量中の再発・再燃を防ぐために、適切に初期治療が行われることが不可欠で、その点で本研究は非常に有意義と考えられた。

ただ追加治療に対する考え方は、施設によって大きく異なる可能性がある。以前、378 名の天疱瘡患者を含む 6 つのメタアナリシスでは、ステロイドのみの治療で 144 例 (38.1%)、追加治療を含む併用療法で 234 例 (61.9%) が寛解を達成したと報告さ

れている。本研究では、疾患活動性をコントロールするために追加治療を必要とした天疱瘡の割合が 43.4% と低かったが、これは免疫抑制薬を追加療法の定義から除外しているためと考えられる。類天疱瘡に目を向けると、追加治療が必要な症例の割合はさらに低い (25.5%)。以前の研究では、ステロイドの全身療法で治療した BP 患者 49 例のうち、18 例 (36.7%) が補助療法を必要としたと報告されている。本研究では、初期治療として PSL を 1mg/kg/日、ステロイドに加えて免疫抑制薬を併用した患者が多いことが、結果に影響を与えた可能性がある。

近年、いくつかの優れた比較研究により、CD20 に対するモノクローナル抗体であるリツキシマブの天疱瘡への有効性が確認されている。海外のガイドラインでは、治療抵抗性の症例だけでなく、初期治療としての使用を推奨する方向も進んでいる。類天疱瘡も、インターロイキン-4 受容体拮抗薬であるデュピルマブのように、現在行われている治療よりも効果の高い新規治療法が今後開発される可能性が高い。これらの新しい治療法の影響により、初期の治療戦略が変更された場合、この研究で得られた追加治療の必要性を示すカットオフ値を再検討する必要があるだろう。

E. 結論

今回の研究では、初期治療のみで疾患活動性をコントロールできた症例と、追加治療を必要とした症例の間には、PDAI (天疱瘡) および BPDAI (類天疱瘡) の推移に大きな差があることが明らかになった。このことから、天疱瘡・類天疱瘡の治療において客観的な臨床スコアを定期的に評価することの重要性が証明された。ただし、単一施設での後方視的な研究で、日本人患者のみを対象にしている点が、この研究の限界と考えられる。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Tanaka Ryo, Kurihara Y, Egami S, Saito Y,
Ouchi T, Funakoshi T, Takahashi H,
Umegaki-Arao N, Kubo A, Tanikawa A,
Amagai M, Yamagami J.

Clinical severity scores as a guide for
prediction of initial treatment responses in
pemphigus and pemphigoid patients.

J Dermatol. 50: 203-211, 2023.

2. 学会発表

田中諒, 高橋勇人, 天谷雅行, 山上淳.

天疱瘡および類天疱瘡の初期治療効果の評
価における臨床症状スコアの有用性.

第44回水疱症研究会. 令和5年1月14日
東京+Web 開催

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし