

診断の手引き

I 天疱瘡

谷川 瑛子／黒沢美智子／青山 裕美

1 統計にみる天疱瘡

キーポイント

天疱瘡は昭和50年に厚生労働省の特定疾患治療研究対象疾患となりました。平成23年に認定された患者数は約5000人です。発症年齢は男女とも40-60歳代に多く、患者全体の年齢は男女とも50-70歳代が多くなっています。また性別では男性を1とすると女性は約1.5と女性に多い傾向があります。病型で最も多いのは尋常性天疱瘡の63.3%、次に多いのは落葉状天疱瘡の28.7%、紅斑性や増殖性天疱瘡は数%です。病型別の重症度は発症初期には尋常性天疱瘡が他の病型に比べて重症の割合が多いものの、後には病型による違いは大きくありません。天疱瘡の重症度は約1年後にどのようなになっているのでしょうか。新規に中等症だった患者さんの50.0%、重症の患者さんの57.6%は軽快し、軽症だった患者さんのうち悪化（中等症または重症）していたのは僅かでした。

天疱瘡は昭和50年に厚生労働省の特定疾患治療研究対象疾患となりました。平成23年に認定された患者数は約5000人です。厚生労働省に集められた約4400人の情報によると、性別では男性を1とすると女性は約1.5と女性に多い傾向があります。患者全体では男女とも50-70歳代が多いのですが、発症年齢は図1に示すように男女とも40-60歳代に多くなっています。

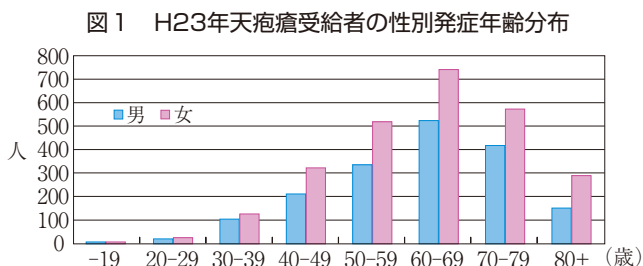


図2に平成23年の天疱瘡新規・更新受給者の病型別割合を示します。病型で最も多いのは尋常性天疱瘡の63.3%でした。次に多いのが落葉状天疱瘡の28.7%、紅斑性や増殖性天疱瘡の患者さんの割合は少なく、いずれも数%でした。

図2 H23年天疱瘡新規・更新受給者(4383人)の病型分布

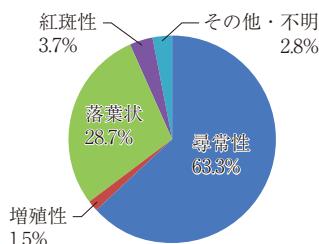
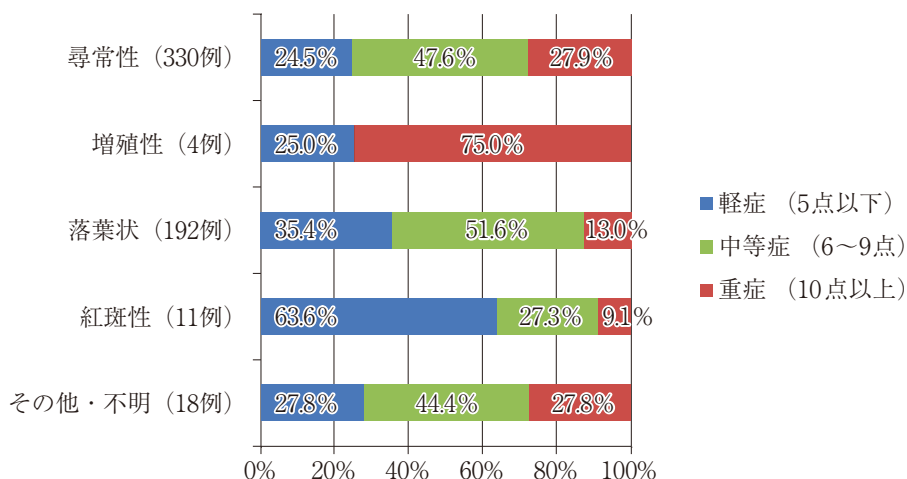


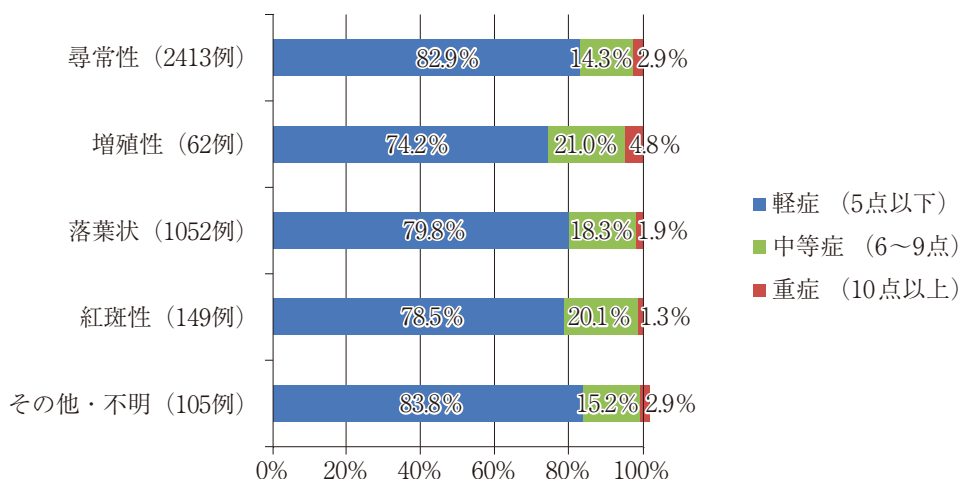
図3と図4に平成23年の天疱瘡受給者の病型別に重症度割合を示します。図3の新規受給者では、尋常性天疱瘡や増殖性天疱瘡が他の病型に比べて重症の割合が多いのですが、図4に示すように更新者では、いずれも軽症の割合が多く、病型による違いは大きくありません。

図3 H23年天疱瘡受給者（新規）の病型別重症度（合計スコアより）



注) 重症スコア不明を除く。

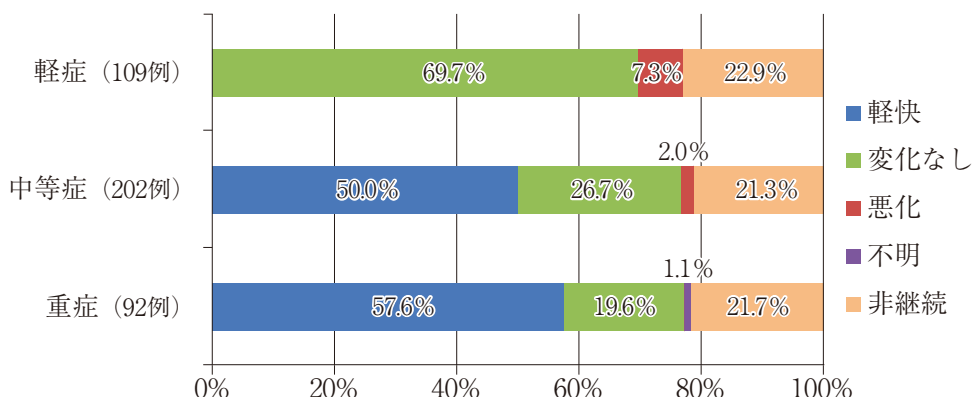
図4 H23年天疱瘡受給者（更新）の病型別重症度（合計スコアより）



注) 重症スコア不明を除く

図5に天疱瘡の新規申請患者さん403人の1年後の重症度の変化を示します。平成22年度に重症度が中等症だった患者さんは、翌年には半数（50.0%）が軽快（軽症）していました。また重症の患者さんは翌年に57.6%が軽快（軽症または中等症）していました。逆に軽症者のうち悪化（中等症または重症）していたのは7.3%、中等症から悪化（重症）していたのは2.0%と僅かでした。

図5 H22年度の重症度別にみたH23年度の予後（重症度の変化）



文献

- 1) 黒沢美智子、他. 臨床調査個人票データによる稀少難治性皮膚疾患（天疱瘡、表皮水疱症、膿疱性乾癬）の臨床疫学像（性・年齢分布、病型分布、病状経過）. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業、稀少難治性皮膚疾患に関する研究班、平成22年度研究報告書、P19-27, 2011.
- 2) 黒沢美智子、他. 臨床調査個人票データによる稀少難治性皮膚疾患（天疱瘡、表皮水疱症、膿疱性乾癬）の臨床疫学像. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業、稀少難治性皮膚疾患に関する研究班、平成20年度研究報告書、p9-16, 2009.
- 3) 黒沢美智子、他. 天疱瘡の臨床調査個人票データを用いた予後評価の検討. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業、稀少難治性皮膚疾患に関する研究班、平成18年度研究報告書、p55-58, 2007.
- 4) 黒沢美智子、他. 臨床調査個人票データによる稀少難治性皮膚疾患の性・年齢分布・性比及び膿疱性乾癬の再発回数と重症症状・厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業、稀少難治性皮膚疾患に関する研究班、平成25年度研究報告書、2014.

2 診断・治療手引き

キーポイント

2010年本邦の天疱瘡診療ガイドラインが作成された。本診療ガイドラインの特徴として①天疱瘡の全治療過程を治療導入期と維持期に分けたこと。治療導入期とは治療開始から病勢がコントロールされ、ステロイドの減量が可能になるまでの期間（治療開始から約2－4週間）を指し、維持期とはステロイド減量開始以降を指す。維持期は前期（PSL60-20mg/日～20mg/日）と後期（PSL20mg/日以下）に分かれる。②天疱瘡の病勢評価にPDAI（Pemphigus Disease Area Index）を導入したこと。③治療前、治療中に必要な検査項目のチェックリストを作成し、治療プランでは様々なオプションを紹介して、実地で使用しやすい様に工夫したことが挙げられる。

はじめに

天疱瘡は表皮細胞間接着構造デスモゾームの接着分子であるデスモグレインに対する自己抗体を病因とする自己免疫水疱症である。天疱瘡の診断法は臨床症状、病理組織所見、蛍光抗体直接法・間接法からELISA、免疫ブロット法、免疫沈降法まで、時代と共に確立してきた。一方天疱瘡の治療はステロイド内服を基本としているが、難治例では血漿交換、大量免疫グロブリン静注療法（大量IVIG）、免疫抑制剤の併用など多岐にわたる。

ここでは天疱瘡診療ガイドライン（日本皮膚科学会雑誌120巻7号、1443-1460、2010年）を簡略化して診断・治療について解説する。またPDAIスコアシートは、ホームページ（<http://kinan.info/>）よりダウンロードが可能である。

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、デスモグレインである。

天疱瘡は、尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡、腫瘍随伴性天疱瘡の3型に大別される。その他として、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. 病態生理

天疱瘡の水疱形成に関す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「デスモグレイン」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ことである。尋常性天疱瘡の自己抗原はデスモグレイン3 (Dsg3)、落葉状天疱瘡の自己抗原はデスモグレイン1 (Dsg1)である。尋常性天疱瘡は、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抗体の両抗体を検出する。落葉状天疱瘡では、抗Dsg1 IgG抗体のみを検出する。

デスモグレイン代償説 (desmoglein compensation theory; 同じ細胞に2種類以上のデスモグレインアイソフォームが発現しており、細胞間接着機能を補い合うという説) により、天疱瘡における水疱形成部位の多様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 (図1, 5)。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の接着機能阻害をDsg1が代償し、皮膚では水疱形成は認められないか、認められても限局したものとなる。

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。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ともに機能を阻害されるため、粘膜のみならず皮膚にも広範囲な水疱やびらんを生じる。デスモグレインの接着機能阻害の機序としては、自己抗体の結合によりデスモグレインの機能を空間的に直接阻害する、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誘導され、デスモ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、細胞膜上のデスモグレインが減少する機序が考えられている。

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、デスモ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。

3. 臨床症状および病理所見

a) 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 (図2)。初発症状として口腔粘膜症状は頻度

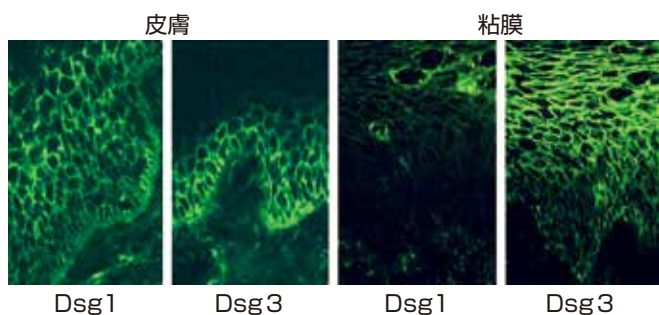


図1 皮膚と粘膜でのDsg1とDsg3の発現パターン



図2 寻常性天疱瘡

- ・すべての症例で疼痛性のびらんを口腔内に認める
- ・半数以上の症例において口腔内病変のみならず、弛緩性水疱、難治性びらんを伴う皮膚病変を認める
- ・粘膜優位型と粘膜皮膚型に大別される



図3 落葉状天疱瘡

- ・皮膚に落屑痂皮を伴う紅斑および小水疱を認める
- ・口腔粘膜疹を認めることはない

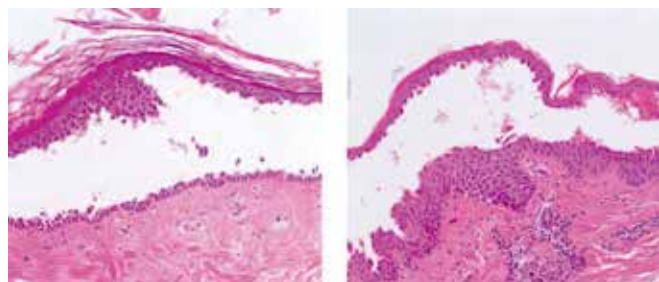


図4 病理組織学的所見

寻常性天疱瘡

落葉状天疱瘡

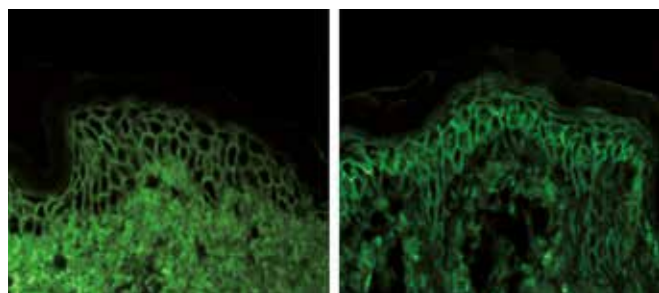


図5 蛍光抗体直接法 (DIF)

寻常性天疱瘡(PV)

落葉状天疱瘡(PF)

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、辺縁に疱膜を付着したびらんとなる。びらんはいしばしば有痛性で、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。皮疹の好発部位は、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、びらんはある程度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あり、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（図4）。蛍光抗体直接法で表皮細胞間にIgGの沈着を認める（図5）。

b) 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（図3）。

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（図4）。蛍光抗体直接法で表皮細胞間にIgGの沈着を認める（図5）。

c) 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の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（図6）。

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



図6 腫瘍随伴性天疱瘡

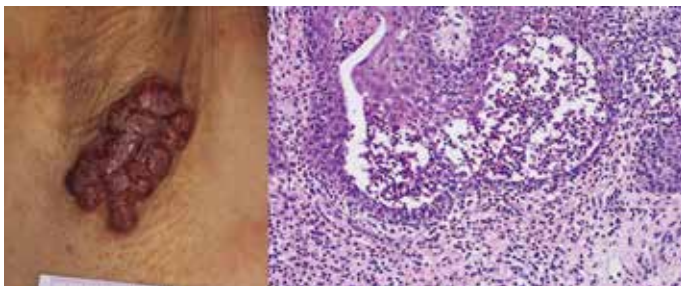


図7 増殖性天疱瘡

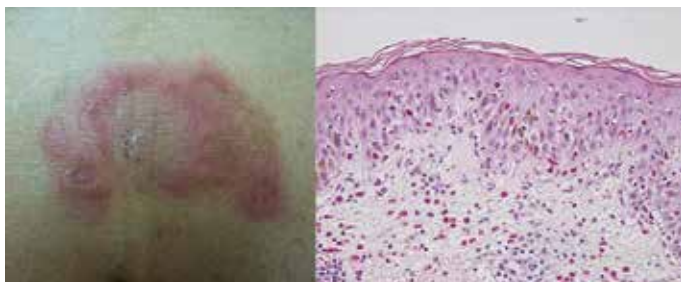


図8 疱疹状天疱瘡

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。

d) 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 Dsg 3 IgG 抗体であり、一部の症例では抗 Dsg 1 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（図7）。

e) 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。

f) 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（図8）。

g) 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。

4. 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。

5. 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。

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（表3）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、国際的評価である。臨床調査個人票の重症度判定基準にも用いられている。

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9、治療一覧表4参照）。

a) 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。）

• 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、治療法の選択をする。

• 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（PDAI）は、

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。

- 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。

- b) 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）

- 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。

- 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、びらんの新生を認めた場合は、治療を再考する必要がある。

• ステロイド減量の目安

ステロイド減量前期（PSL 1 mg～0.4mg/kg/日またはPSL60～20mg/日）では、1～2週で一回に10～5 mg/日の減量を目安とする。減量後期（PSL0.4mg/kg/日またはPSL20mg/日以下）では、1～2カ月で一回に3～1 mg/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PSL10mg/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PSL0.2 mg/kg/日またはPSL10mg/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。

• 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はp109～116に掲載）

①ステロイド内服（プレドニゾロン1.0mg/kg/日）

CQ 1

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）

CQ 2

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）

CQ 3

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

CQ 4

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

CQ 5

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）

CQ 6

（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)

CQ 7

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

CQ 8

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)

CQ 9

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

(ミコフェノール酸モフェチル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 (メトトレキサート: 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 (リツキシサン) 療法

(375mg/m² 1回/週 (1サイクル) を4回繰り返す)

CQ14

文献

天谷雅行、谷川瑛子、清水智子、橋本隆、池田志孝、黒沢美智子、新関寛徳、青山裕美、岩月啓氏、北島康雄. 天疱瘡診療ガイドライン. 日本皮膚科学会雑誌. 2010;120: 1443-1460.

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	
④Nikolsky 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（抗アスモグレイン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%未満	一部にわずか	ときどき(*b)	40倍未満	50未満	5%未満	
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 PDAI (Pemphigus Disease Area Index)

1. 皮膚

部 位	点 数
耳	0・1・2・3・5・10
鼻	0・1・2・3・5・10
顔(鼻・耳を除く)	0・1・2・3・5・10
頸部	0・1・2・3・5・10
胸部	0・1・2・3・5・10
腹部	0・1・2・3・5・10
背部・臀部	0・1・2・3・5・10
上肢	0・1・2・3・5・10
手	0・1・2・3・5・10
下肢	0・1・2・3・5・10
足	0・1・2・3・5・10
陰部	0・1・2・3・5・10
A 計	

点数(皮膚): びらん/水疱または新しい紅斑

0点=なし

1点=1~3個かつ長径2cm以上の皮疹は1個以下

2点=2~3個かつ長径2cm以上の皮疹が2個以上

3点=4個以上かつ長径6cm以上の皮疹はない

5点=4個以上または長径6cm以上の皮疹が1個以上

10点=4個以上または長径16cm以上の皮疹が1個

以上また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	0・1・2・3・4・10
B 計	

点数(頭皮): 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=少なくとも長径6cm以上の皮疹が1個以上

3. 粘膜

部 位	点 数
眼	0・1・2・5・10
鼻腔	0・1・2・5・10
頬粘膜	0・1・2・5・10
硬口蓋	0・1・2・5・10
軟口蓋	0・1・2・5・10
上歯肉	0・1・2・5・10
下歯肉	0・1・2・5・10
舌	0・1・2・5・10
口腔底	0・1・2・5・10
口唇	0・1・2・5・10
後咽頭	0・1・2・5・10
外陰部	0・1・2・5・10
C 計	

点数(粘膜): 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以上の粘膜疹が2個以上

10点=領域の全体に認める

合計スコア A + B + C	計 点
重症度*	軽症・中等症・重症

重症度判定*: 合計スコア

1. 軽 症 ≤ 9点

2. 中等症 10~24点

3. 重 症 ≥ 25点

*臨床調査個人票の改訂に伴い採用予定

表4 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	1～3 mg/kg/日 (通常100～150mg/日)	B	CQ2
シクロスポリン	3～5 mg/kg/日	C1	CQ3
シクロフォスファミド	1～2 mg/kg/日 (通常50～100mg/日)	C1	CQ7
ミゾリピン	1～3 mg/kg/日 一日1～3回	C2	CQ10
ミコフェノール酸モフェチル ^{注2)}	35～45mg/日 (通常2～3g/日)	C1	CQ11
メトトレキサート	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：2 mg/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2014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9 治療アルゴリズム

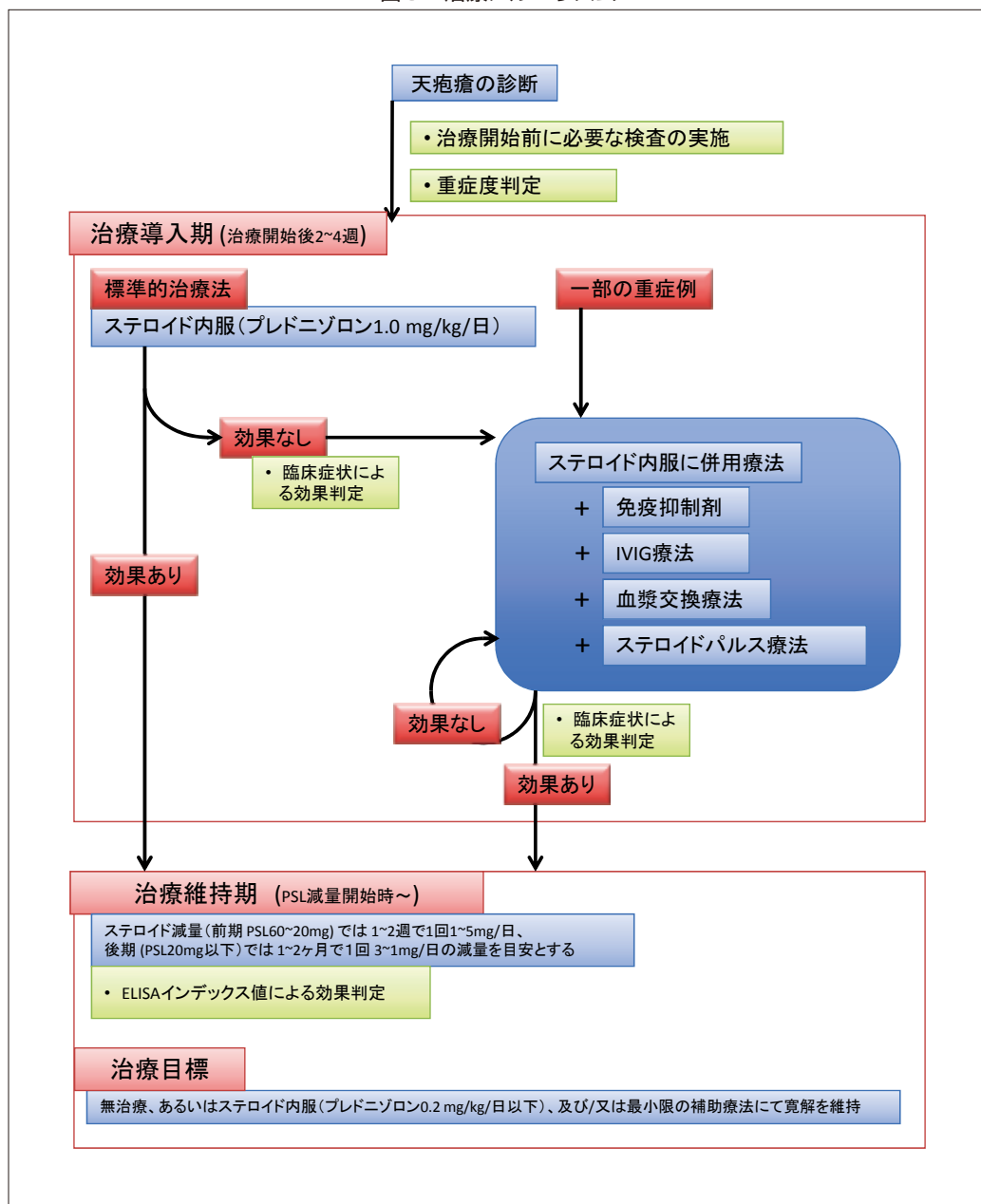


表5 天疱瘡治療における検査・治療チェック項目一覧

I 治療開始前

強く推奨される項目

- ☐ 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*による血中抗体の検索）
- ☐ PDAI**による病勢評価を行う
- ☐ 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（早朝血糖値、HbA1c）、熱型、CRP
- ☐ 胸部X線、体重、血圧測定
- ☐ 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
- ☐ 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）

推奨される項目

- ☐ 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）
- ☐ ツベルクリン反応またはQFT***：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
- ☐ 各種培養の提出（咽頭、皮膚、尿、便など）
- ☐ 超音波、CTなどによる合併症の有無（胸腺腫、悪性腫瘍など）
- ☐ 眼病変（緑内障、白内障など）有無のチェック
- ☐ 免疫グロブリンレベル（血清中IgG, IgA, IgM）
- ☐ CD4/CD8の評価

II 治療開始後

強く推奨される項目

- ☐ 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）
- ☐ PDAI**による病勢評価
- ☐ ELISA法*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）
- ☐ 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ヶ月）にβ-D glucan, CMV アンチゲネミア****を測定し、特にニューモシスティス肺炎、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
- ☐ 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）
- ☐ 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）

推奨される項目

- ☐ 症例重症度より、定期的に胸部X線を行う
- ☐ 口腔内カンジタ症予防の為に抗真菌薬の含嗽を行う
- ☐ 必要に応じ定期的各種培養（皮膚、尿、便）を提出する
- ☐ CMV**** 検査結果により、抗ウイルス剤投与について検討する
- ☐ 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

* 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。

** Pemphigus Disease Area Index（PDAI）

*** QFT：QuantiFERON（QFT）-2G

****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

稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班による2014年最新版

天疱瘡 Q&A

目次

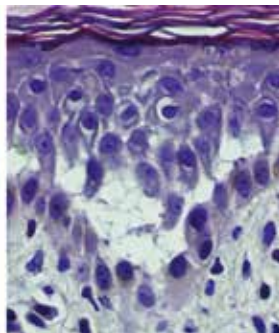
- | | |
|--------------------------|--|
| Q1 天疱瘡というのはどんな病気ですか？ | Q10 ステロイドを内服すると骨が弱くなると聞きましたが？ |
| Q2 どのような症状がありますか？ | Q11 あまいものが食べたくります。薬のせいでしょうか？ |
| Q3 原因はなんですか？ | Q12 ステロイドの治療で顔がむくみましたが治りますか？ |
| Q4 うつりますか？ | Q13 ステロイド投与中です。免疫抑制状態でのインフルエンザの予防接種は受けた方が良いのでしょうか？ |
| Q5 重症といわれました。治るのでしょうか？ | Q14 特定疾患の申請書について気をつけた方が良いことがあれば教えて下さい。 |
| Q6 治療はどうしますか？ | |
| Q7 長期入院しないと治りませんか？ | |
| Q8 日常生活上の注意はありますか？ | |
| Q9 治療中の外出は控えた方が良いのでしょうか？ | |

Q1 天疱瘡というのはどんな病気ですか？

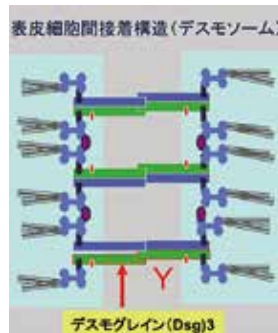
A1 天疱瘡は、全身の皮膚や、口の中に水疱やびらんができる病気です。



全身の皮膚粘膜にびらん水疱形成が生じる自己免疫性水疱症。

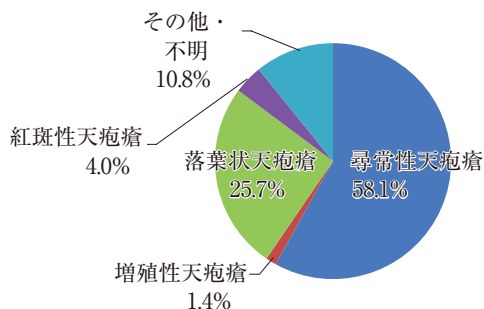


表皮細胞間接着が障害され、水疱形成が生じる。



デスモソーム構成成分デスモグレインに対する自己抗体が原因。

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



8割が尋常性天疱瘡と落葉状天疱瘡である。

Q2 どのような症状がありますか？

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

Q3 原因はなんですか？

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

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

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

Q4 うつりますか？

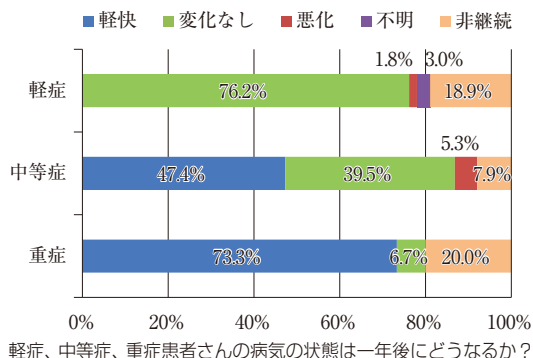
- A4 この病気は、うつりませんから心配しないでください。逆に、びらん細菌が付着すると傷が治りにくくなることがありますので、他人から患者さんに菌をうつさないように、清潔にする必要があります。

Q5 重症といわれました。治るのでしょうか？

- A5 以下のグラフは研究班による平成15年の調査結果です。20年前は死亡した人もいたほどの重症型天疱瘡の患者さんの7割が入院をして集中的な治療を受けることにより1年で軽快しています。最近さらに治療が進歩しているので、軽快する人の割合はもっと増えていると予測されます。

重症の方は軽快しても治療を続けながら、治療薬を少しずつ減らしていきます。ステロイド量がごく少量になっても半年以上水疱が生じない状況をめざします。

中等症や軽症の場合入院治療を要さない患者さんもありますので、外来でできる軽い治療で症状が悪化しない程度にコントロールしている人もいらっしゃいます。



重症の方の約7割が約1年で治療に成功し軽快しています。

薬を止めても病気が再発しない時期になるには、長くかかりますから、軽快してからも継続して通院治療をおこなうことがとても大切です。

Q6 治療はどうしますか？

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

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

Q7 長期入院しないと治りませんか？

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

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

Q8 日常生活上の注意はありますか？

A8 水疱がからだに出来ている時期は、擦れる刺激が水疱を悪化させますので、やわらかい素材で出来た脱ぎ着しやすい衣服を着用するようにします。また、口内炎の症状がつよいときには、かたい食べ物を避けたり、やさしい歯磨きを心がけたりするなど、口腔内のケアに注意するようにしましょう。

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

高齢の場合は腕や足をぶつけて薄い皮膚が剥がれてしまったり、転んで骨折、という事

故が起きやすくなります。自宅では、小さな段差を少なくし、トイレや浴室に手すりをつけるなど転倒による骨折や外傷を防ぎながら、自立して身の回りのことができる環境を整えましょう。

必要に応じて血圧や、血糖値の記録をとり積極的に健康管理をしてみましょう。

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

Q9 治療中の外出は控えた方が良いでしょうか？

A9 使用しているステロイド剤や免疫抑制剤の量や年齢によって感染症にかかりやすい状態が変わってきます。外出してよいかどうかは、患者さんの状況や外出先にもよりますので、主治医の先生に相談しましょう。

遠方から天疱瘡の治療で受診されている場合には、急な体調の変化について相談するかかりつけ医を見つけておくとい良いでしょう。

感染予防対策についても、主治医の先生に相談するのが良いでしょう。

Q10 ステロイドを内服すると骨が弱くなると聞きましたが？

A10 プレドニゾロンを5mg/日を3ヶ月以上内服するならば、骨粗鬆症に対して予防が必要といわれます。どのような予防方法があるか主治医の先生に相談してみましょう。

治療薬によっては、歯科治療に支障を来す場合があります。歯科治療を希望される場合も相談してください。

1年に一回は、骨密度を測定しましょう。

Q11 あまいものが食べたくくなります。薬のせいでしょうか？

A11 ステロイド剤を内服している時には、食後の血糖値が高くなりやすいので、必ず専門医の診察をうけることをお勧めします。

甘いものを控えるのはつらいことですが、甘味料などを工夫して血糖値の上がりにくい食生活を目指すために、糖尿病教室などに参加してみましょう。

食後に散歩することも効果があるようです。

Q12 ステロイドの治療で顔がむくみましたが治りますか？

A12 ステロイド治療を受けると、体質によりますがほとんどの方が一時的に顔が丸くなります。これは、ステロイド治療の副作用ですが、ステロイドを減量して一日10mg以下になれば元に戻る人が多いようです。

ステロイド服用により一時的に食欲が亢進することがあるので、スナック菓子などカロリーの高い間食をさけるようにしてください。

Q13 ステロイド投与中です。免疫抑制状態でのインフルエンザなどの予防接種は受けた方が良いでしょうか？

A13 免疫抑制状態なので予防接種をしても免疫がつかないことがあります。予防接種自体に副作用は通常の場合はありませんので、基本的には受けてよい場合が多いとおもいます。最終的には、主治医の先生に相談して決めましょう。

Q14 特定疾患の申請書について気をつけた方がよいことがあれば教えて下さい。

A14 ①書類を提出した日からの診療行為が、助成対象になります。「天疱瘡です。」と診断がされたら早目に申請をしましょう。申請のための必要な検査はしていますか？書類に必要事項を主治医の先生に書いてもらい保健所に提出した日から有効になりますので、時間に余裕をもって早目に提出しましょう。

提出される前に、CTなどの検査が行われることも多いですが、提出前の検査は補助の対象になりません。

②軽症になれば、公費助成対象からはずれることもあります。

申請書は認定基準に基づいて審査されます。最初は重症でも軽快すると「役所から補助しませんでしたと言われました」ということもあります。むしろ病気が軽くなったのだと前向きに考えましょう。病気が悪くなって強い治療が必要になった時には、再度申請書を出し直すことが可能です。