

ラジオNIKKEI ■放送 毎週木曜日 21:00~21:15

マルホ皮膚科セミナー

2016年11月10日放送

「第115回日本皮膚科学会総会 ④ 教育講演4-1

天疱瘡診療ガイドラインから推奨される治療戦略」

慶應義塾大学 皮膚科
専任講師 山上 淳

はじめに

慶應義塾大学皮膚科の山上と申します。私は、第115回日本皮膚科学会総会の教育講演で、天疱瘡診療ガイドラインから推奨される治療戦略についてお話しさせていただく機会をいただきました。本日は、その講演内容にそって話を進めてまいりますので、よろしくお願ひ致します。

天疱瘡診療ガイドラインの概要

天疱瘡診療ガイドラインは、日本皮膚科学会および厚生労働省難治性皮膚疾患に関する調査研究班による事業の一環として作成され、2010年に発表されました。日本皮膚科学会のホームページで一般公開されており、1.天疱瘡の概要、2.診断基準と重症度判定基準、3.治療指針で構成されています。1.天疱瘡の概要は、定義、疫学、病態生理、臨床症状および病理所見、治療、予後の6項目からなっており、疾患についての基礎知識を整理することができます。

診断基準と重症度判定基準

2.診断基準と重症度判定基準ですが、ガイドラインの診断基準は、指定難病に認定されるための診断基準と完全に一致しており、難病情報センターのホームページで一般の方でも見ることができます。天疱瘡は指定難病なので、規定の要件を満たせば、患者さ

んは医療費の自己負担の軽減措置を受けられます。その申請の際には、診察にあたった難病指定医が臨床調査個人票を記入する必要があります。現時点では、学会認定皮膚科専門医の資格を有していれば、自治体に届けることによって難病指定医になることができます。天疱瘡の診断ですが、皮膚科医の常識としては当然のことながら、皮膚生検が必須という点に注意が必要です。CLEIA法やELISA法、間

接蛍光抗体法などで血清中の自己抗体を検出することは重要ですが、血清学的検査のみでは診断基準を決して満たさず、病理組織所見としての棘融解か、または直接蛍光抗体法で表皮細胞間へのIgGの沈着を確認しなければなりません。この点は、2015年7月から指定難病として新たに認められた類天疱瘡に関しても同様なので、こちらにも注意いただければと思います。

さて、現行のガイドラインが発表された2010年時点では、新規および継続の難病認定に用いられる臨床調査個人票において、まだ以前の重症度判定基準が使用されていました。この重症度判定基準は、皮膚病変部の面積、Nikolsky現象の有無、水疱の新生数、天疱瘡抗体価、口腔粘膜病変の各項目でつけたスコアの合計で評価します。このためガイドラインでは、従来から使用されていた重症度判定基準と、臨床症状をスコア化した国際基準である pemphigus disease area index (PDAI、以下ピーダイと呼びます)が併記されているのですが、2015年より天疱瘡の臨床調査個人票はPDAIによる重症度判定に完全に切り替わりました。なので、記入する難病指定医としてはPDAIについてよく理解しておく必要があります。PDAIは、皮膚と粘膜を12ヶ所ずつの部位に分けて(たとえば、皮膚ならば「上肢」、「胸部」など、粘膜ならば「頬粘膜」、「硬口蓋」といった風にです)、頭皮と合わせた25ヶ所の部位について水疱・びらん・紅斑といった天疱瘡の病変の大きさと数により10点満点で評価し、その合計から重症度を判定します。たとえば、背中に径3cmのびらんが4個あった場合には、採点表の「水疱・びらん」が4個以上で長径6cm以上の皮疹がない」という項目にあてはまるので、「背部・臀部」の点数は3点と決まり、さらに部位ごとにスコアを算出していきます。病変の面積を%表示せず、皮疹の大きさと数がわかれば皮疹の面積を推定しなくても活動性をスコア化できるので、観測者による不一致が起こりにくい、部位別に順次スコアを記載する

表1 天疱瘡の診断基準

(1) 臨床診断項目

- 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

- ① 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) 免疫組織学的診断項目

- 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抗体)を間接蛍光抗体法あるいはELISA法(またはCLEIA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診断する。

ため皮疹の見落としが少ない、といった長所があります。また PDAI は、25 点以上が重症、9～24 点が中等症、8 点以下が軽症に分類され、この範囲での病勢をより精密に記録できるため、特に急性期における天疱瘡の活動性を即時的かつ定量的に評価することが可能と考えられています。

表2 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	

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 = 長径6cm以上の皮疹が1個以上
 - 10点 = 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	

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	

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 = ()点

治療指針

次に 3. 治療指針について解説いたします。このガイドラインの特徴として強調しておきたいのが、1)明確な到達目標が設定されていること、2)治療導入期と治療維持期に分けて治療計画を立てるように推奨されていること、の2点です。治療指針についての解説の冒頭に、治療における心構えとして、めざすべき目標が明記されています。天疱瘡治療の到達目標は、国際的な寛解の定義に従って、少量のステロイド内服、つまりプレドニゾロン換算で一日あたり 0.2mg/kg または一日あたり 10mg 以下の内服と、最少限の補助療法のみ（たとえば免疫抑制剤の併用などが当てはまります）により、天疱瘡の皮疹のない状態を維持すること（つまり「寛解」）と設定されています。この目標を達成するため、ステロイド減量中に再燃しないように、十分に初期治療を行うことが重要であると提唱しているのです。具体的には、中等症および重症の天疱瘡治療において、ガイドラインが推奨するステロイドの初期投与量は一日あたり PSL 1mg/kg、つまり体重

60kg の人であれば PSL を一日あたり 60mg から開始することになります。軽症では、一日あたり 0.5mg/kg で内服を開始することもあります。私たちの施設では、特殊な事情がない限り中等症・重症では一日あたり 1mg/kg から内服を開始しています。

次に 2 点めの、治療計画を治療導入期と治療維持期に分けて検討することについてお話しします。治療導入期とは、ステロイド内服による治療を開始されてから、水疱やびらんの新生がほぼ認められなくなり、既存病変が上皮化するまでを指します。治療開始から 2~4 週が目安で、集中的かつ十分な治療による病勢の制御を目標とします。病勢が制御されて新生病変が見られず、既存の水疱とびらん

の大半が上皮化した状態を” disease control” と呼び、その状態を確認してからステロイドの減量を開始するのが理想的です。この治療導入期においては、少なくとも 1 週間に 1 度は、臨床症状のスコア PDAI を用いて治療効果判定を行うことが望ましいとされています。初期治療の開始から 2 週間が経過しても、水疱やびらんの新生が見られるなど、まだ治療効果が不十分と判断された場合には、血漿交換療法、ステロイドパルス療法、免疫グロブリン大量療法 (IVIg) などの追加治療を検討すべきで、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なければなりません。免疫抑制剤は血中自己抗体を減少させるまでに 2 ヶ月程度かかるため、急性期における効果よりも、ステロイド減量時の再発予防、ステロイドの早期減量効果を主に期待して、治療開始時より併用することもあります。なお抗体の血中半減期は約 3 週間で、治療が奏功しても血清中の自己抗体が減少するまでに時間がかかるため、デスモグレインに対する自己抗体の血中抗体価 (たとえば CLEIA 法など) は、治療導入期の治療効果判定には適さないことに注意が必要です。また、ステロイド、免疫抑制剤による治療を開始する前には、糖尿病、高血圧、消

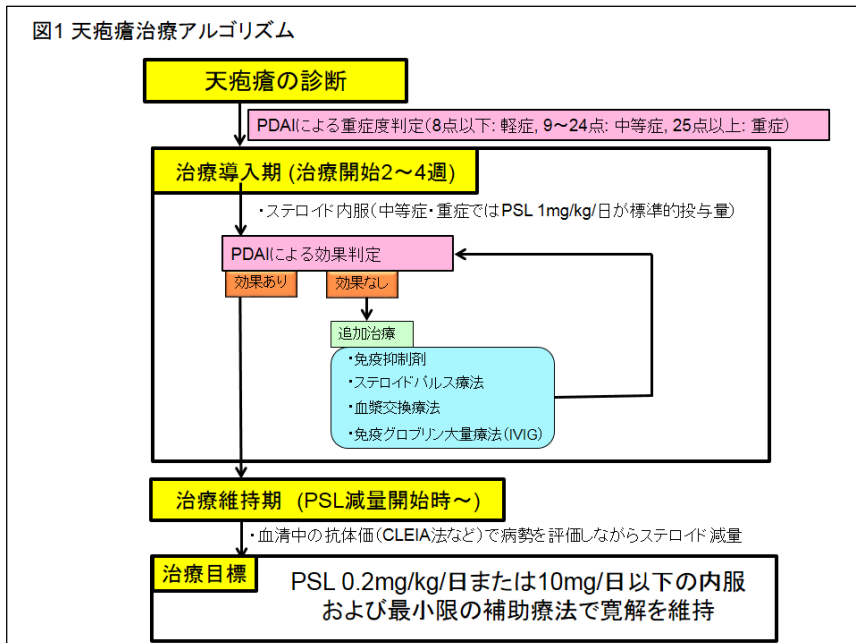


表3 天疱瘡のステロイド内服治療開始前に必要な検査・評価

1. 診断と重症度判定に関連して
 - 皮膚生検 (HE、直接蛍光抗体法)
 - 免疫血清学的検査 (CLEIA法など)
 - 臨床症状スコア (PDAI)
 - 上部消化管内視鏡検査
2. 副作用およびそのリスク評価に関連して
 - 身体所見 (血圧など)
 - 血液検査所見
 - 血算、肝腎機能、血糖、HbA1C、コレステロールなど
 - 感染症検査
 - QFTまたはT-SPOT、B型肝炎およびC型肝炎の検査
 - 悪性腫瘍の検索 (胸腹骨盤CTなど)
 - 骨密度

化管潰瘍、感染症、悪性腫瘍などの合併症の検索を十分に行う必要があります。

治療維持期は、治療導入期での治療が成功し、病勢が制御された後に、ステロイドを減量しながら経過を観察する時期にあたります。臨床的に水疱・びらんを認めなくなった後（つまり PDAI が 0 点の状態です）の病勢評価には、CLEIA 法などで測定したデスマグレイン 3 およびデスマグレイン 1 に対する血清抗体価が有用です。基本的に病勢と血清抗体価は平行して推移します。一部の症例では、臨床的に寛解になっても血清抗体価が陰性にならないこともあります。病勢が強い活動期に比べると血清抗体価は確実に低下しています。経過中に血清抗体価の上昇を認めた場合、そのためだけに新たな治療を加えることは原則としてしませんが、注意深く経過を観察し水疱・びらの新生を認めた場合は、治療方針を考え直す必要があります。ステロイドの減量方法に明確な規定はありませんが、経過が良好であれば、減量前期（目安として一日あたり PSL 20mg 以上を内服している状態）では、1～2 週間で PSL 5～10mg ずつ、減量後期（一日あたり PSL 20mg 以下の状態）では 1～2 ヶ月で PSL 1～3mg ずつ減量するのが普通です。アザチオプリンなどの免疫抑制剤を併用している場合は、PSL 10mg/日あるいは 5mg/日まではステロイドを先に減量するのが原則です。最終的に、到達目標であるプレドニゾン内服量 0.2mg/kg/日または 10mg/日以下で寛解を維持することをめざします。

おわりに

現在、稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班を中心として、天疱瘡診療ガイドラインの 2016 年度中の改訂をめざして準備中ですので、動向に注目いただければと思います。以上、「天疱瘡診療ガイドラインから推奨される治療戦略」というテーマで、慶應義塾大学皮膚科の山上がお話しさせていただきました。ご清聴ありがとうございました。