

マルホ皮膚科セミナー

2009年12月24日放送

第108回日本皮膚科学会総会⑬ 教育講演23より

「天疱瘡診療ガイドライン」

国立成育医療センター 皮膚科 医長
新関 寛徳

はじめに

天疱瘡は厚生労働省が指定する特定疾患の1つであり、認定基準・重症度基準などが認定申請・更新に使用されてきました。それに対し、本日よりご紹介する「天疱瘡診療ガイドライン」については、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作成委員会が発足し検討を重ねてきました。本日は私が、今年4月の第108回日本皮膚科学会総会、教育講演23においてお示しした「天疱瘡診療ガイドライン」の概要を、時間の許す限りご紹介したいと思います。

本日は天疱瘡の診断基準や病態については省略させていただきますが、これらは厚生労働省の特定疾患の1つとして定義されており、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作成され、日常診療で使用されているところでもあります。現在も「難病情報センターホームページ」に疾患の解説、診断・治療指針が紹介されています。

天疱瘡重症度判定基準

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 (インテックス値)	
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以上 ~15%未満	陽性	1~5個	40以上 ~320倍	50以上 ~150未満	5%以上 ~30%未満
スコア3	15%以上	顕著	5個以上	640倍以上	150以上	30%以上
	(点)	(点)	(点)	(点)		(点)

5項目の合計スコアより判定
 軽症：5点以下 中等症：6点~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、明らかに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。

Pemphigus Disease Area Index (PDAI)

実際の診療ガイドライン策定にあたり、上記を基盤に、重症度基準として従来まで使用していた基準に加え、国際基準として用いられている Pemphigus Disease Area Index、略して PDAI、ピーダイと発音しておりますが、この PDAI に準じて、重症度判定基準 II を導入しています。

今回策定した重症度判定基準 IIa、別名 PDAI 完全版は International Pemphigus Committee が提案した方法であり、日本の作成委員も Committee に参加して勘案されました。詳しい内容はすでに Journal of Investigative Dermatology 2009 年 10 月号において Rosenbach らにより報告されていますのでそちらをご覧ください。特徴としては activity

score の range が 0 から 250 と広く、重症例のスコアの幅を広くとっております。評価項目は皮膚 12 部位、頭皮 1 か所、粘膜 12 か所を点数化し、その合計で評価いたします。

新旧を比較すると現行の重症度判定基準で用いた Nikolsky 現象、新生皮疹、抗体価を含んでおりません。皮疹の面積は PDAI では熱傷の 9 の法則ではなく、皮疹として、水疱/びらんあるいは新しい紅斑の個数や大きさで算定しています。その代わりに、評価対象のエリアを細分化することと、インデックスが 1 点、2 点、3 点、5 点、10 点というように等間隔になっていないことで重症例での weight を高くするという工夫がなされています。

実際の症例での新旧の重症度判定の相関をグラフにプロットすることで、PDAI のスコアが現行のスコアのどの程度に相当するかが天疱瘡診療ガイドライン作成委員により調査されています。現行の中等度、すなわち 6 から 9 の 5 点のスコアは PDAI では

天疱瘡重症度判定基準 II a (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)

10 から 25 までの 15 点でした。すなわち PDAI では約 3 倍の幅のスコアが記録されることになり、病勢が見やすくなっています。さらに現行重症度判定がプラトーになっても PDAI では 30 程度にすぎません。したがってさらに重症な症例をスコア化することが可能なわけです。このように重症例での活動性評価に PDAI はすぐれており、すなわち主に治療初期の活動性の動きを鋭敏に評価できるといえます。さらには治験薬の評価、特に国際的に共通の尺度を用いた評価が可能になると期待されます。

治療指針の特徴

治療指針については、基本姿勢として、初期治療の重要性を強調しています。その理由として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予後に影響を及ぼすためです。そこで初期治療の重要性をより明確にするため、治療全過程を導入期と維持期の 2 段階に分け、目標と病勢評価が示されています。さらに、より実践的に診療ガイドラインを使用する配慮として、診断から治療までの流れを示す診療アルゴリズムと、治療過程に必要なと思われるチェック項目を設けています。

治療導入期とは、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さします。おおむね 2 - 4 週、すなわち 1 か月以内です。この時期に十分に集中的に治療することが寛解期に再燃の頻度を減らすと考えています。

初期治療の第 1 選択薬は、中等度以上ではプレドニゾン内服です。これが無効であれば併用薬として免疫抑制薬や血漿交換、免疫グロブリン療法などを用いることになります。いずれも評価は 2 週間程度で行い、おもしろくなければ治療法の一覧より、次の選択をして寛解導入できるまでこれを繰り返します。新生

治療法の一覧^{注1)}

- ① ステロイド内服(プレドニゾン1.0 mg/kg/日)
- 二週経過しても治療に対して反応不良例に対して、以下の治療法から一つまたは組み合わせて選択する。
- ② ステロイド内服(プレドニゾン1.0 mg/kg/日)
- + 免疫抑制剤(アザチオプリン2 mg/kg/日)
- ③ ステロイド内服(プレドニゾン1.0 mg/kg/日)
- + 免疫抑制剤(シクロスポリン3-5 mg/kg/日)
- ④ ステロイド内服(プレドニゾン1.0 mg/kg/日)
- + γグロブリン大量静注療法(大量IVI^{注2)})
- 400mg/kg/日を6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(プレドニゾン1.0 mg/kg/日)
- + 血漿交換療法
- 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 ステロイド内服(プレドニゾン1.0mg/kg/日)
- + 免疫抑制剤(ミノリピン1-3mg/kg/日)
- ⑦ ステロイド内服(プレドニゾン1.0 mg/kg/日)
- + 免疫抑制剤(ニコフェレート・モフェティル40 mg/kg/日)^{注3)}
- ⑧ ステロイドパルス療法(メチルプレドニゾン1 g/日、3日間)
- ⑨ ステロイド内服(プレドニゾン1.0 mg/kg/日)
- + 免疫抑制剤(シクロフォスファミド1 mg/kg/日)
- ⑩ ステロイド内服(プレドニゾン1.0 mg/kg/日)
- + 抗CD20抗体(リツキサン)療法^{注3)}
- 注1): 血漿交換、大量IVI以外の治療は2009年現在天疱瘡に対し保険適応されていない。
- 注2): 大量IVI: 大量ガンマグロブリン療法
- 注3): 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、保険適応外である薬剤

があるのに、ステロイドのみを増減して様子を見ることを推奨しません。治療効果判定には重症度判定基準を用い、寛解導入後は ELISA を用いて病勢判定を行います。

寛解導入後に再燃があれば、初期治療のサイクルを繰り返します。プレドニゾン減量のスピードについては時間の都合で省略しますが、治療の目標は、プレドニゾン 1 日 10mg、すなわち 1 日プロキロ 0.2mg 以下であり、最小限の補助療法はオプションに

なっていますが、臨床的に症状を認めず、寛解が少なくとも維持されることを目指しています。

Clinical Questions (CQ)

天疱瘡については昨年より今年にかけて、推奨度に影響を及ぼす重要な論文が複数発表されました。本ガイドラインにも収載されております。

天疱瘡の CQ でも他の疾患のガイドライン同様、各々の治療法の有効性に関して、文献のエビデンスレベルを評価し、それをもとに推奨度を決めています。選択された論文が我が国の実状にあっているかも考慮して最終的には作成委員の意見で決定されています。

推奨度の根拠となる論文のうちエビデンスレベルが 6 段階中最高位のレベル I の論文、すなわち複数の論文の総合評価を行った論文は天疱瘡では今のところ存在しません。次に高いのがランダム化比較試験であり、本年大量ガンマグロブリン療法に関する報告が日本から発信されたことはまだ記憶に新しい話題です。

なお「天疱瘡診療ガイドライン」全文は現在投稿準備中ですが、詳細は出版後是非ご覧いただきたいと思っております。

最後に天疱瘡診療ガイドライン作成委員会の諸先生方、特に貴重な図表のご提供をいただいた慶應大学谷川瑛子先生、清水智子先生にこの場を借りてお礼申し上げます。