

天疱瘡診療ガイドライン 2026

天疱瘡診療ガイドライン策定委員会

山上 淳¹⁾ 高橋勇人²⁾ 船越 建²⁾ 角田梨沙²⁾ 氏家英之³⁾ 泉健太郎⁴⁾
 牧野輝彦⁵⁾ 山田朋子⁶⁾ 石井 健⁷⁾ 黒沢美智子⁸⁾ 角田和之⁹⁾ 江上将平¹⁰⁾
 松倉節子¹¹⁾ 岩田浩明¹²⁾ 鶴田大輔¹³⁾ 廣保 翔³⁾ 青山裕美¹⁴⁾ 大日輝記¹⁵⁾
 石井文人¹⁶⁾ 古賀浩嗣¹⁶⁾ 天谷雅行²⁾

第1章 天疱瘡診療ガイドラインについて

1. 診療ガイドラインの目的

このガイドラインは、本邦においてすべての天疱瘡患者が質の高い診療を受けられる環境を整備することを目的としている。天疱瘡やその疑いがある患者の診断および治療に関わる皮膚科専門医をはじめとする医療従事者が、診断や治療方針を適切に決定するための情報を整理して提供する。

2. 診療ガイドラインの改訂に際して

本邦の天疱瘡診療ガイドラインは、2010年に出版された¹⁾。今日までの新たな治療法の開発などにより、実臨床に即した指針を提供するためには定期的なガイドライン改訂が望ましいと考えられる。今回の改訂版を出版するにあたり、日本皮膚科学会より委嘱を受けた天疱瘡診療の経験が豊富な策定委員によって、天疱瘡について多方面からの文献を十分に検討し、体系化された指針を作成することに努めた。

この診療ガイドラインは、皮膚科専門医/臨床医の視点において、現段階における医療水準を客観的事実か

ら記載したものであり、現時点で標準的と考えられる診療指針である。個々の患者への治療選択においてはガイドラインの内容に合致することを求めるわけではなく、臨床現場の医師の裁量を規制し、治療方針を限定するものではない。従って、このガイドラインを医療紛争や医療訴訟の資料などとして用いることは本来の目的から大きく逸脱するものである。また、診療ガイドラインは保険診療の手引き書ではないため、現時点では本邦では保険診療上認められていない治療法や治療薬であっても、本邦や海外で医学的根拠があると考えられているものは取り上げている。ただし保険適用外使用や未承認薬・治療法の使用・実施においては、各医療機関での適切な申請・承認などの手続きを経て、最終的には施設の状況（人員、医療従事者の経験、設備・機器など）や個々の患者の特徴を加味して、患者・家族と診療にあたる医療者等との間で十分に話し合った上で決定すべきである。

3. エビデンス収集方法とシステマティックレビュー

「Minds 診療ガイドライン作成マニュアル」の手順に従い、これまでのガイドラインや海外のガイドラインを参考に天疱瘡診療に関する主要臨床課題を決定し、それをもとにしてクリニカルクエスション (CQ) を設定した。CQ の設定に際しては、その構成要素 (PICO: P: patients, problem, population, I: interventions, C: comparisons, controls, comparators, O: outcomes) を検討し、PICO に基づく包括的な文献検索を実施した。本ガイドラインの文献検索は、日本医学図書館協会に実施していただいた。すべての CQ に関して Cochrane Library (2021 年 12 月まで)、PubMed (2021 年 12 月まで)、医学中央雑誌 (2021 年 12 月まで) を検索した。これらのデータベースにない文献や主要な国際学会での報告についても、策定委員によって必要と判断

- 1) 東京女子医科大学皮膚科
- 2) 慶應義塾大学医学部皮膚科学教室
- 3) 北海道大学大学院医学研究院皮膚科学教室
- 4) KKR 札幌医療センター皮膚科
- 5) 富山大学学術研究部医学系皮膚科学
- 6) 自治医科大学附属さいたま医療センター皮膚科
- 7) 東京歯科大学市川総合病院皮膚科
- 8) 順天堂大学医学部衛生学・公衆衛生学講座
- 9) 慶應義塾大学医学部歯科・口腔外科学教室
- 10) 阿佐ヶ谷皮膚科
- 11) 丸子中央病院皮膚科
- 12) 岐阜大学大学院医学系研究科皮膚科学教室
- 13) 大阪公立大学大学院医学研究科皮膚病態学
- 14) 川崎医科大学皮膚科学教室
- 15) 香川大学医学部・医学研究科皮膚科学
- 16) 久留米大学医学部皮膚科学講座

された場合は検索を追加した。検索後の文献は、策定委員により各重要臨床課題とCQに関する内容のスクリーニング（2次スクリーニング）を行った。

さらに、各CQのアウトカムごとにまとめられた文献集合について、研究デザイン（介入研究、観察研究）ごとにバイアスリスク（選択バイアス、実行バイアス、検出バイアス、症例減少バイアス、その他のバイアス）、非直接性（研究対象集団の違い、介入の違い、比較の違い、アウトカム測定の違い）を評価してCQの推奨決定のための判断材料とした。

4. 推奨決定の方法

策定委員会推奨決定会議において、事前に提出された資料を参考に策定委員が議論し、推奨決定のための決議を行った。決議に際して、以下の推奨決定方法を事前に決定しておいた。

1) できる限り多数のガイドライン策定委員が決議に参加する。

2) 決議を行うCQに関連して、規定を越える経済的利益相反(COI)または学術的COI、その他のCOIを有する委員は、議論に参加可能だが決議には加わらない。

3) 以下のいずれかの選択肢の1つを、決議に加わった委員で十分に検討し、策定委員会の総意として採択する。

- ・ 行うことを推奨する（強い推奨）
- ・ 行うことを提案する（弱い推奨）
- ・ 行わないことを提案する（弱い推奨）
- ・ 行わないことを推奨する（強い推奨）
- ・ 推奨なし

5. 外部評価（予定）およびパブリックコメント、専門家コメント

本研究ガイドラインは、日本皮膚科学会よりガイドライン策定委員会委員を兼任しない学会代議員からパブリックコメントによる評価を受けた。これらのパブリックコメント、専門家コメントの内容を考慮し、最終的な推奨を決定した。

6. 今後の改訂

今後も医学の進歩や社会の変化とともに天疱瘡に対する診療内容も変化すると予想される。そのため、本ガイドラインも定期的な改訂が必要になると考えられる。数年をめぐりに改訂するとともに、必要に応じて臨

時改訂を行い、日本皮膚科学会のホームページに提示していく予定である。

7. 資金と利益相反

このガイドライン作成に要した資金は、多くは稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班から支出された。システマティックレビューの費用は、日本皮膚科学会が負担した。

日本医学会の「診療ガイドライン策定参加資格基準ガイダンス」に従い、ガイドライン策定委員会委員が、就任時に前年にさかのぼって過去3年間分とガイドライン公表までの1年ごとの利益相反（conflict of interest：COI）の開示を行った。申告に際しては、1) 委員本人のCOI、委員の配偶者、2) 1親等親族または収入・財産的利益を共有する者のCOI、3) 委員が所属する組織・部門にかかる組織COIを、診療ガイドライン策定参加資格基準ガイダンスの定めるCOI自己申告書にて金額区分とともに申告した。対象期間は2020年1月1日から2024年12月31日までとした。

第2章 天疱瘡の総論

1. 定義

天疱瘡は、自己抗体によって表皮細胞間接着が障害されることで表皮内水疱を認め、皮膚および粘膜に水疱およびびらんが見られる自己免疫疾患（自己免疫性水疱症）と定義される。免疫組織学的には、蛍光抗体直接法（direct immunofluorescence；DIF）で表皮細胞表面に自己抗体の沈着が見られること、病理組織学的には、棘融解による表皮内水疱が見られることが特徴である。天疱瘡を引き起こす自己抗体は、表皮細胞間接着に重要な役割を担うカドヘリン型細胞間接着因子デスモグレインと結合する²⁻⁵⁾。

臨床病型として、尋常性天疱瘡（pemphigus vulgaris；PV）、落葉状天疱瘡（pemphigus foliaceus；PF）、腫瘍随伴性天疱瘡（paraneoplastic pemphigus；PNP）の3型に大別される。増殖性天疱瘡（pemphigus vegetans）はPVの亜型、紅斑性天疱瘡（pemphigus erythematosus）はPFの亜型と考えるのが一般的である。その他の病型には、非常に稀ではあるものの疱疹状天疱瘡、薬剤誘発性天疱瘡、IgA天疱瘡（表皮細胞間IgA皮膚症）などが含まれる。

2. 疫学

難病情報センターのホームページに掲載されている令和5年度衛生行政報告例によると、2023年度末時点で「天疱瘡」の病名で特定医療費（指定難病）を受給した人数は日本国内で3,186名となっている。年齢分布は、40歳未満が153名であるのに対して、40～49歳が361名、50～59歳が701名、60～69歳が759名、70～74歳が437名、75歳以上が775名となっている。2015年以降は、重症度分類で中等症以上でない原則として難病に認定されないことが徹底されてきており、中等症以上の割合が、新規申請の症例では75%以上、難病認定を継続するための更新申請の症例では20%程度であることを考えると、40歳以降から発症する患者が増え始め、50～60歳代にピークがあることが推定される。症例受給者数の多い都道府県は、東京都297名、大阪府226名、北海道223名、神奈川県198名、埼玉県184名、愛知県179名、千葉県166名、兵庫県147名、福岡県136名の順で、人口と比較して突出して患者の多い地域は見られないようである。⁶⁾

天疱瘡は1975（昭和50）年にわが国の難病対策の対象疾患となっており、衛生行政報告例によると難病法施行の前年にあたる2014年度の天疱瘡受給者は6,070名であった。難病法施行直後は移行措置が取られていたため、2015年度の天疱瘡受給者数は5,777名で、2017年以降に大きく減少している。2015年度の天疱瘡受給者の年齢分布は60歳代にピークがあり、難病法が施行されるまでの2004～2014年の天疱瘡受給者の性比は0.65～0.71で女性が多い⁶⁾。世界的に見ると、年間あたりの天疱瘡の罹患率は、100万人に1症例から50症例程度と言われており、地域や人種ごとにさまざまである⁷⁻¹¹⁾。人種としては、ユダヤ系、地中海系、中東系、インド系の背景を持つ人々において、天疱瘡の有病率が高いことが知られている。発症年齢の平均は、30代から70代まで報告によってさまざまだが、50歳前後に発症のピークがあると考えられる。また、一部の地域を除いて、天疱瘡患者は女性の方が多い傾向が見られる¹²⁾。多くの国ではPVが頻度の高い臨床病型である一方で、ブラジルやチュニジアのように風土病型のPFが多数を占める地域もある^{13,14)}。天疱瘡の家族内発症はきわめて稀だが、HLA型に関連した遺伝的感受性が報告されている。天疱瘡に関連する対立遺伝子として、HLA-DRB1*0402、HLA-DQB1*0302、HLA-DQB1*0503がよく知られている¹⁵⁾。これらの観察から、天疱

瘡患者では特異的MHCクラスII対立遺伝子が自己抗原のT細胞認識に重要であり、T細胞-B細胞相互作用による自己抗体産生につながることを示唆される。PV患者の横断的研究およびメタ解析では、一般集団と比較して、自己免疫性甲状腺疾患、関節リウマチ、1型糖尿病、炎症性腸疾患との併存率が高いことが報告されている^{16,17)}。台湾の研究では、シェーグレン症候群、全身性エリテマトーデス、円形脱毛症などの他の自己免疫疾患との関連が発見された¹⁸⁾。これらの報告から、天疱瘡の発症には中枢性および末梢性の免疫寛容の異常が関与していることが示唆されるが、さらなる研究・調査が必要である。

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、表皮細胞間接着において重要な役割を担うカドヘリン型の細胞間接着因子デスマogleイン (desmoglein ; Dsg) にIgGクラスの自己抗体が結合し、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¹⁹⁾。天疱瘡の原因となる自己抗体プロファイルと水疱形成部位との関係は、原則としてデスマogleイン代償説 (desmoglein compensation theory) によって論理的に説明される。つまり、同じ細胞に2種類以上のDsgのアイソフォームが発現している場合には細胞間接着機能を補い合う、という考え方である²⁰⁾。皮膚においてDsg3は表皮下層、特に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。抗Dsg1抗体のみを持つPFの症例においては、皮膚では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。PVは粘膜優位型と粘膜皮膚型に分類されるが、抗Dsg3抗体のみを持つ粘膜優位型PVの症例においては、皮膚ではDsg3の接着機能障害をDsg1が代償し、水疱形成は見られないか限局されたものとなる。一方、粘膜ではDsg1の発現レベルが低いためにDsg3の接着機能を補いきれず、びらんが形成される。抗Dsg3抗体と抗Dsg1抗体の両方を持つ粘膜皮膚型PVの症例では、代償するものがなく粘膜と皮膚の両方に水疱・びらんが見られる。PNPでは、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

病変が見られる^{21,22}。Dsg およびプラキン分子に対する IgG 自己抗体を中心とした液性免疫だけでなく、細胞性免疫による粘膜上皮および皮膚の障害が見られることも特徴的である²³⁻²⁶。

これまで Dsg に対するモノクローナル抗体の投与によって、組織培養皮膚あるいはマウスの皮膚に天疱瘡と同様の棘融解を伴う水疱を誘導できることが報告されており、Dsg に対する自己抗体が天疱瘡の原因となっていることは明白である^{27,28}。天疱瘡における細胞間接着機能障害の機序としては、自己抗体の結合により Dsg の機能を空間的に直接阻害する機序 (steric hinderance)、自己抗体結合後にカルシウムイオンや各種キナーゼを介した細胞内シグナル伝達が誘導され、裏打ち蛋白質などのリン酸化を介して Dsg 分子が細胞内に移行する結果、細胞膜上の Dsg 分子が減少する機序などが考えられている^{27,29-32}。天疱瘡患者血清に含まれる自己抗体が結合すると Dsg が細胞表面から凝集または内在化することにより Dsg が欠乏したデスマソームが形成されること、p38 mitogen-activated protein kinase (p38MAPK) 経路の阻害が自己抗体による Dsg の凝集と細胞の解離を妨げること、Dsg に結合するモノクローナル抗体をいくつか組み合わせると水疱形成が増強されることから、患者の皮膚および粘膜では、これらの水疱形成機序が混在しながら病変が生じていると考えられる^{33,34}。デスマコリン (Dsg とともにデスマソームでの細胞接着に関わるカドヘリン型蛋白) に結合する自己抗体は、PNP を含む天疱瘡の一部の症例で検出されることがあり、*in vitro* でその病原性が示されている^{35,36}。Dsg とデスマコリン分子の結晶構造解析、Dsg とデスマコリン分子をビーズ上にコートして自己抗体による接着障害を検討した研究などから、デスマソームにおける表皮細胞同士の結合には Dsg とデスマコリンの分子間の heterophilic transinteraction がより重要で、その相互作用を阻害することによって天疱瘡患者の血清は水疱形成を起こすことが示されてきた^{37,38}。天疱瘡患者において抗 Dsg 抗体はポリクローナルに産生され、Dsg の細胞外ドメインに対するエピトープに多様性があり、水疱形成能力の異なる自己抗体が含まれている^{39,40}。Dsg やデスマコリン以外の自己抗体の標的抗原としては、家族性良性慢性天疱瘡 (ヘイリーヘイリー病) の責任遺伝子である ATP2C1 がコードするカルシウムポンプの human secretory pathway calcium-ATPase 1 (hSPCA1)、ムスカリン性アセチルコリン受容体、ミトコンドリア蛋

白などの報告があるが、これらの分子に対する自己抗体の病的意義については現時点では確立されていない⁴¹⁻⁴³。

4. 臨床病型

1) 尋常性天疱瘡 (pemphigus vulgaris ; PV)

日本国内においては、天疱瘡の中で最も頻度が高い。PV の最も特徴的な臨床所見は、口腔粘膜の難治性びらんである。初期病変は水疱であるが、刺激などによって容易に破れるため、びらん・潰瘍として発見されることが多い。口腔粘膜症状が初発症状になることも多く、疼痛を伴うため重症例では摂食不良となる。口腔粘膜以外に、口唇、咽喉頭、食道、眼瞼結膜、外陰部などの重層扁平上皮に水疱・びらんを生じることがある。臨床症状から、粘膜病変が主体で、皮膚の水疱・びらんがほとんど見られないか、あっても限局している粘膜優位型 (mucosal dominant PV) と、粘膜のみならず皮膚にも広範囲に病変を生じる粘膜皮膚型 (mucocutaneous PV) に分類される。皮膚症状の好発部位は、頭部、腋窩、鼠径部、上背部、殿部などの外的刺激を受けやすい部位である。PV の皮膚症状の特徴は、弛緩性水疱と表現されるが、疱膜が薄く破れやすいため、多くの場合はびらんとなる。隣接したびらんが融合して広範囲に及ぶことがあり、滲出や痛みのために日常生活に支障をきたす。一見正常な皮膚に圧力をかけると表皮が剝離して水疱・びらんを形成するニコルスキー現象が見られることも、臨床的な特徴の1つである。病理組織学的には、表皮 (あるいは粘膜上皮) 基底層直上に水疱形成が見られる。水疱内には、表皮 (あるいは粘膜上皮) 細胞間接着が失われたために生じる棘融解細胞 (acantholytic cell) が観察される。表皮 (あるいは粘膜上皮) 基底細胞において細胞間の接着は障害されているが、基底膜部との接着は保たれているため墓石状外観 (tombstone appearance) を呈する。粘膜優位型では Dsg3 に対する IgG 自己抗体が、粘膜皮膚型では Dsg3 に加えて Dsg1 に対する IgG 自己抗体が血清中から検出され、自己抗体のプロファイルから臨床型が説明されるのは前述の通りである (デスマグレイン代償説)。

2) 落葉状天疱瘡 (pemphigus foliaceus ; PF)

臨床的な特徴は、頭部、顔面、胸、背などのいわゆる脂漏部位に好発する鱗屑を伴った紅斑・びらんである。紅斑が多発する場合には、融合して紅皮症様を呈することもある。粘膜病変は見られない。圧力がかかっ

た部位に病変を生じるニコルスキー現象も見られる。病理組織学的には、角層下から顆粒層の表皮上層に水疱が見られる。顆粒層の分化した表皮細胞は、ケルビン14面体の形となっていることもあり、いわゆる球状になった棘融解細胞は認められないことも多い⁴⁴⁾。血清中からDsg1に対するIgG自己抗体が検出される。

3) 腫瘍随伴性天疱瘡 (paraneoplastic pemphigus ; PNP)

臨床的な特徴は、難治性の粘膜病変である。PNPの代表的な所見と言える赤色口唇の血痂を伴うびらんをはじめ、口腔内から咽喉頭にかけて広範囲のびらんを生じる。結膜、鼻粘膜、食道、外陰部にも病変が見られることが多い。皮膚にも、PVと同様のびらんや弛緩性水疱だけでなく、多形紅斑や扁平苔癬を思わせる皮疹、緊満性水疱、紫斑など、多彩な症状が見られる。病理組織学的な特徴は、表皮内(あるいは粘膜上皮内)水疱と苔癬型反応である。多くの場合は、PVと同様に表皮(あるいは粘膜上皮)基底層直上で棘融解が見られる。また、多形紅斑や扁平苔癬で見られるような基底膜部での空胞変性(液状変性)とT細胞のリンパ球浸潤、角化細胞の壊死が見られるのがPVとの相違点で、液性免疫のみならず細胞性免疫によって粘膜上皮・皮膚が傷害されている。患者血清からは、PVと同様にDsg3およびDsg1に対するIgG自己抗体が検出されることが多いが⁴⁵⁾、デスモコリン、エンボプラキンやペリプラキンといったプラキン分子、 α -2-macroglobulin-like protein 1 (A2ML1)など他の標的抗原と結合するIgG自己抗体も検出される^{23,24,46~48)}。Dsg以外の分子に対する自己抗体の病態生理学的な役割は、まだわかっていない部分が多い。随伴する腫瘍は、リンパ球系の増殖性疾患が最も頻度が高く、各臓器に生じる悪性腫瘍に多い扁平上皮癌や腺癌は稀である⁴⁸⁾。PNPの予後は概して不良であるが、閉塞性細気管支炎による進行性の呼吸器障害の有無がきわめて重要と考えられる^{49~51)}。呼吸器障害や随伴腫瘍を早期に発見し予後を改善させるため、PVとの鑑別が重要である。特徴的な臨床症状、ラット膀胱上皮を用いたIIF、ヒト表皮抽出液を基質とした免疫ブロット法、及び皮膚病理組織学的所見を複合的に判断し、PNPと診断する。診断後あるいはPNPが疑われている症例では、呼吸機能検査や画像検査、呼吸器内科へのコンサルテーションを通じ、速やかに閉塞性細気管支炎の評価を行う⁵²⁾。同時に、血液検査や画像検査、適切な診療科へのコンサルテーションを通じ、随伴腫瘍を評価

する。

4) その他の天疱瘡

原則的には、すべての天疱瘡症例について、上記の3つの臨床病型のいずれかに分類できないかを考えることが推奨される。その他の天疱瘡として、以下の臨床病型がこれまでに報告されている。増殖性天疱瘡(pemphigus vegetans)は、増殖性局面を臨床的な特徴としたPVの亜型と考えられている⁵³⁾。病理組織学的には、表皮の乳頭状増殖と好酸球性膿疱が特徴とされる。紅斑性天疱瘡(pemphigus erythematosis, Senear-Usher syndrome)は、顔面の蝶形紅斑様皮疹を伴うPFの亜型とされている⁵⁴⁾。疱疹状天疱瘡(herpetiform pemphigus)は、ジューリング疱疹状皮膚炎に類似した、かゆみを伴う紅斑と環状に配列する小水疱を臨床的な特徴とする⁵⁵⁾。病理組織学的には、好酸球性海綿状態が主な所見で棘融解が明らかでないことが多い。非常に稀ではあるが、薬剤投与中に発症した薬剤誘発性天疱瘡(drug-induced pemphigus)も報告されている。原因薬剤中止のみで軽快する症例もあるが、薬剤投与が引き金となって天疱瘡を発症した症例では、原因薬剤を中止しても多くの場合は軽快しない。SH基を有するD-ペニシラミンやブシラミンに関連した報告が多い⁵⁶⁾。上述のように、天疱瘡ではIgGクラスの自己抗体が表皮(あるいは粘膜上皮)細胞表面に結合するが、IgAクラスの自己抗体のみが表皮(あるいは粘膜上皮)細胞表面に結合するとIgA天疱瘡と呼ばれる。膿疱と鱗屑を伴う紅斑などの特徴的な臨床像と棘融解を伴わず好中球が表皮内に多数浸潤する病理組織所見から、IgG自己抗体によって生じる天疱瘡とは異なる病態が示唆されており、表皮細胞間IgA皮膚症(intercellular IgA dermatosis)と呼ぶべきという考えもある⁵⁷⁾。IgA天疱瘡の一部(角層下膿疱症型)は、角層下膿疱症と臨床所見、病理所見から鑑別することが困難であり、表皮細胞膜表面に対するIgA自己抗体の存在で鑑別する。

5. 診断と重症度判定

天疱瘡の診断には、表1の診断基準を用いる。病理組織学的所見と蛍光抗体直接法の項目のうち、少なくともどちらか一方を満たす必要があることから、皮膚あるいは粘膜の生検は診断確定には必須である。なお、現行の指定難病の認定に用いられる診断基準は「表皮細胞間接着障害による表皮内水疱」となっているが、粘膜症状が主体の症例を経験することもあり、その場

表 1 天疱瘡の診断基準

A. 症状
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. ニコルスキー現象陽性
B. 検査所見
1. 病理組織学的所見 表皮・粘膜上皮細胞間接着障害（棘融解）による表皮・粘膜上皮内水疱を認める。
2. 免疫学的所見 (1) 蛍光抗体直接法により、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）の沈着を認める。 (2) 血清中に抗表皮・粘膜上皮細胞膜（間）IgG 自己抗体（抗デスマogleイン 1 IgG 抗体、抗デスマogleイン 3 IgG 抗体）を、蛍光抗体間接法、ELISA 法または CLEIA 法により同定する。
C. 鑑別診断 類天疱瘡、後天性表皮水疱症、ジューリング疱疹状皮膚炎、水疱性膿痂疹（伝染性膿痂疹）、虫刺症、ポルフィリン症、薬疹、水疱型エリテマトーデスなど <診断のカテゴリー> Definite: A のうち 1 項目以上+B-1 を満たし、B-2 のうち 1 項目以上を満たす症例 または、A のうち 2 項目以上+B-2 の 2 項目を満たす症例

合には「表皮あるいは粘膜上皮細胞間接着障害による、表皮あるいは粘膜上皮内水疱」と解釈して、診断および治療を進める必要がある。

天疱瘡と診断された患者は、臨床症状スコア PDAI (pemphigus disease area index) を用いて重症度を判定する(表 2)⁵⁸⁾。指定難病の臨床調査個人票にしたがって、8 点以下を軽症、9 点以上 24 点以下を中等症、25 点以下を重症と分類する。原則的には、難病法に基づいた医療費助成の対象となるのは中等症以上である。なおヨーロッパのガイドラインでは、天疱瘡の病変が体表面積 (body surface area; BSA) の 5% 未満、PDAI が 15 点以下の症例を軽症 (mild pemphigus) として治療方針を立てることが提案されており、軽症の定義が異なることに注意が必要である⁵⁹⁾。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ことが知られている。国際的な臨床試験などにおいても、重症度評価および治療効果判定に汎用されており、診断時だけでなく治療を開始した後も定時的な PDAI の評価を継続することが推奨される。

上記の診断基準と重症度判定基準から中等症以上の天疱瘡と考えられた場合には、患者や家族に難病指定の制度を紹介する。なお、指定難病による医療費の助成は、「重症度分類を満たしていることを診断した日等」からとなっている。原則的には、臨床調査個人票を診断日から 1 カ月以内に行行政機関に提出する必要がある（やむを得ない理由があるときは最長 3 カ月まで延長される）。

6. 治療

1) 治療方針を立てる上での基本的な考え方

天疱瘡の診療には、正確な診断と適切な治療方針の決定が不可欠で、できれば熟練した皮膚科専門医による助言を受けられる環境を整備することが望ましい。重症度判定を行って中等症または重症と判断された症例に対しては、基本的にはステロイド内服を中心とした全身治療が必要となる。その際には、めざすべき目標を明確にしておくことが重要である。天疱瘡治療における目標は「寛解」であり、少量のステロイド（プレドニゾン 0.2 mg/kg/日または 10 mg/日以下）および最小限の補助療法（免疫抑制薬など）による治療のみで、天疱瘡の臨床症状のない状態が維持されることである。つまり、治療導入期で患者を悩ませている水疱・びらんとを消失させることに満足するのではなく、長期にわたって皮膚・粘膜に新生病変の再出現がないような状態を目標とし、患者や家族と共有して治療方針をたて、治療を進めていく。副作用を最小限に抑えながら寛解を達成するため、ステロイド減量中に再燃・再発しないように、病初期から一貫した治療方針を立てる重要性を認識することが求められる。上記の最小限の治療で寛解を達成された症例には、時間をかけて注意深く段階的にステロイドをさらに減量し（プレドニゾン 5 mg/日をめざすなど）、無治療で寛解を維持できる状態を導入できれば理想的である。

2) 治療方針

天疱瘡の診断が確定したら、PDAI による重症度判

表 2 臨床症状スコア PDAI (pemphigus disease area index)

1. 皮膚		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 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：長径>6cmの皮疹が1個以上 10点：長径>16cm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	
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			
2. 頭皮		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1個は長径6cm以上	
部位	点数		
頭皮			
B			
3. 粘膜			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が2個以上 10点：領域全体に認める 合計スコア A+B+C=()点 8点以下：軽症 9点以上 24点以下：中等症 25点以上：重症
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			

厚生労働省. “指定難病の概要, 診断基準等, 臨床調査個人票 (告示番号 35) 天疱瘡”. 2025-04-01. https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_53881.html より転載

定を行う。軽症と中等症以上に分けて治療方針を立てる。

A. 中等症および重症例

中等症以上の症例では、通常はステロイド内服が必

要となる。治療導入期と治療維持期に分けて方針を立てる。治療アルゴリズム (図 1) を参照。

1. 治療導入期

天疱瘡に対する治療が開始されてから、病勢を制御

図 1 天疱瘡治療アルゴリズム

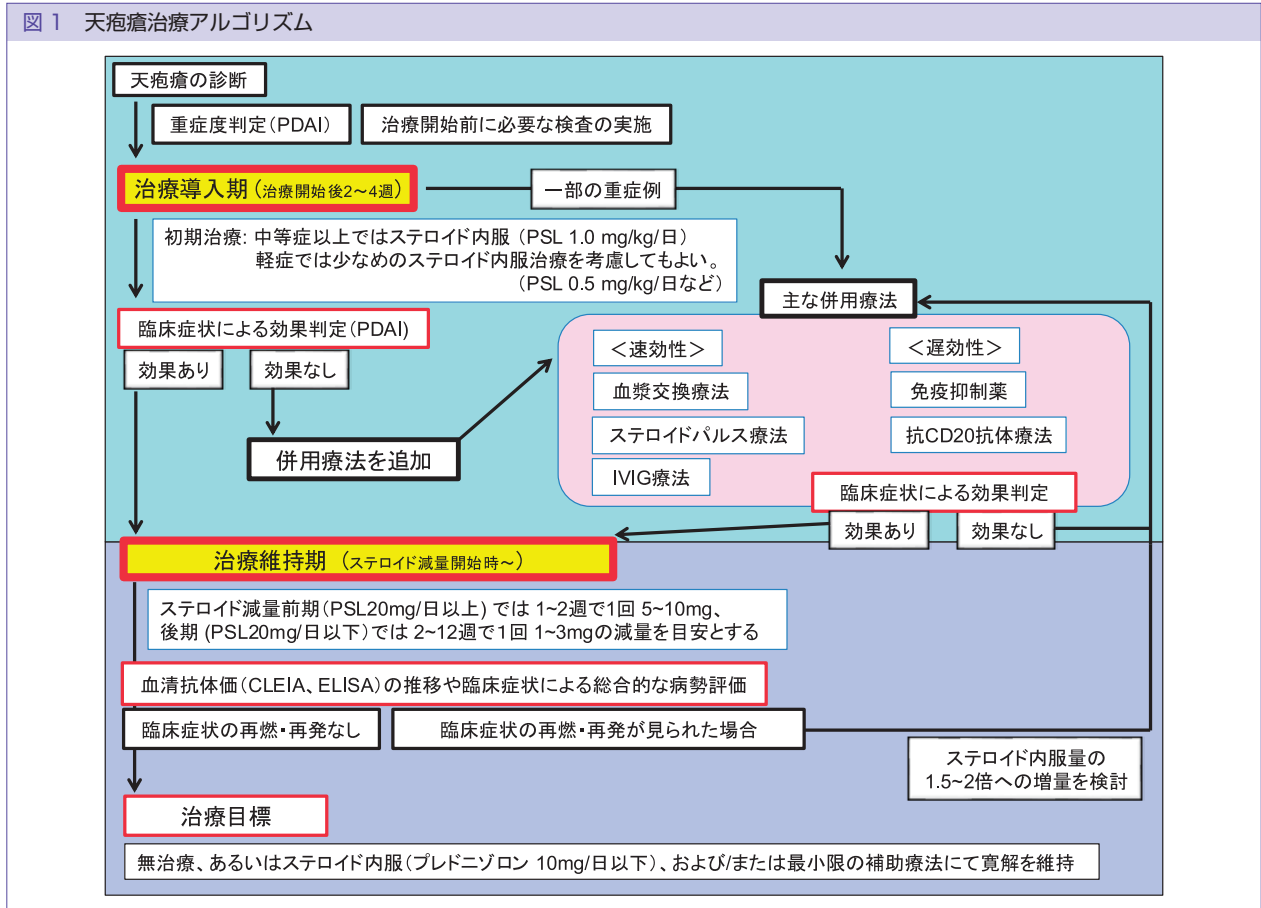


表 3 天疱瘡治療開始前に行うべき検査 (チェックリスト)

- 診断の確認 (皮膚生検, 病理組織学的検査, 蛍光抗体直接法, 血液検査: 血清中自己抗体)
- 尿・血液検査 (血液異常, 肝腎機能異常, 耐糖能異常, 脂質異常の有無の確認)
- 胸腹部 CT (内臓悪性腫瘍, 感染症などの確認)
- 感染症の確認 (QFT または T スポット, B 型肝炎)
- 骨密度
- 歯科受診
- 眼科受診 (可能であれば, 緑内障と白内障のスクリーニング)
- 上部消化管内視鏡検査 (可能であれば, 咽喉頭・食道の状態を確認するため)

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. 具体的には, 水疱新生がほぼ見られなくなり, 既存病変の大半が上皮化した「病勢が制御された状態 (disease control)」を達成するまでで, 治療開始から2~4週が目安である. 天疱瘡に対する全身療法は免疫抑制を伴うものが多く, 糖代謝異常, 肝腎機能障害, 骨髄抑制などを起こす可能性もあるので, 治療開始前に合併症の検索を十分に行う必要がある (表3). また, 特に感染症, 糖尿病, 脂質異常症, 骨粗鬆症などに関する検査は, 治療開始後も定期的に行

う.

治療の目標である「寛解」を達成するために十分な初期治療を行う必要があるため, 重症および中等症に対してはプレドニゾン (PSL) 1 mg/kg/日が第一選択として推奨される. 初期治療が開始されて2週間経過しても効果が不十分と判断される場合には, 抗CD20抗体療法, 免疫抑制薬, 免疫グロブリン大量療法 (IVIg), 血漿交換療法, ステロイドパルス療法, などの追加を検討すべきである. あるいは治療を開始しても明らかな増悪が見られる場合には, その時点で

積極的な治療の強化を検討する。ここで、追加治療には比較的短期間で効果が期待できるもの（速効性）と、臨床的な効果が現れるまでに時間がかかるもの（遅効性）に分けて考えることが重要である。血漿交換療法、ステロイドパルス療法、IVIgは比較的短期間で効果が見られる。B細胞に作用するリツキシマブ（CD20に対するモノクローナル抗体）は、血中自己抗体を減少させ、臨床的な効果が認められるまでに2~4週間かかることが知られている。免疫抑制薬も、同様に血中自己抗体を減少させるまで1~2カ月程度の期間を要する。

したがって、初期治療の効果が不十分な難治性の天疱瘡症例に対しては、これらの追加治療の特性を理解し、効果的に組み合わせる治療戦略を立てていく。病変の新生が続いている急性期の症例には、速効性のあるステロイドパルス療法、血漿交換療法、IVIgを駆使して病勢コントロールをめざすべきである。その上で、効果発現までに時間がかかる抗CD20抗体療法および免疫抑制薬を早期から併用することは効果的と考えられ、将来的にステロイド早期減量効果やステロイド減量時の再発を予防する効果も期待される。

皮膚の水疱・びらんに対しては、創傷部の保護を目的として、バリア機能補助外用薬（例：ワセリンなど）を使用する。口腔内のびらん・潰瘍には、口腔粘膜用軟膏や噴霧剤などを使用する。ステロイド外用薬を水疱・びらんに対して使用する場合には天疱瘡に対して一定の効果があることが想定されるため、全身療法の治療効果判定に影響しうることを念頭におく必要がある。

治療導入期における病勢評価には、臨床症状スコアであるPDAIを用いる。週に1度はPDAIを評価し、治療開始から2週間が経過しても治療効果が不十分と考えられる場合は、積極的に治療の強化を検討すべきである（CQ6参照）。副作用のリスクが上がるため、漫然と同量のステロイドを長期にわたって継続することは避ける。IgGは通常約3週間の血中半減期があり、治療が奏効しても血清中の自己抗体価が減少するまでに時間がかかるため、自己抗体価は治療導入期の病勢評価には適さない。ただし、病勢が制御されて治療維持期に入った際には、治療導入期からの血清自己抗体価の推移を検討することは重要であり、治療開始後は定期的に（治療導入期は1~2週間ごと、治療維持期は1~2カ月ごとをめやすに）血清自己抗体価の測定を継続することが推奨される（CQ7参照）。

2. 治療維持期

病勢が制御され（水疱新生が見られず既存病変の大半が上皮化している状態）、ステロイドを減量しながら治療を維持する時期を指す。PSL 0.2 mg/kg/日または10 mg/日以下をめざしてステロイドを減量する。免疫抑制薬を併用している場合は、副作用の観点からはステロイド減量を先に行い、PSL 10 mg/日または5 mg/日まで減量できた後に免疫抑制薬を漸減・終了していくことが多い。ステロイド減量の目安として、ステロイド減量前期（PSL 20 mg/日以上）では、1~2週間ごとに10 mgから5 mgを減量する。減量後期（PSL 20 mg/日以下）では、2~12週間ごとに3 mgから1 mgの減量が目安となる。ステロイド減量方法に関しては、エビデンスやコンセンサスはなく、主に患者の状況と担当医の判断によるが、少しずつ減量幅を小さくしていくことが推奨される。たとえば、PSL 20 mg/日から10 mg/日までは2~4週間ごとに2 mgから3 mgずつ減量して、10 mg/日以下ではさらに減量幅を小さくし減量間隔を長くする、といった対応が臨床現場ではよく行われている。ヨーロッパのガイドラインでは、抗CD20抗体療法を併用している症例では、併用していない症例に比べてステロイド減量速度を速めることも提案されている⁵⁰⁾。

治療維持期における病勢評価には、患者血清中のDsgに対するIgG自己抗体価の測定（CLEIA法またはELISA法）が有用である。1人の患者の経過を見る上で、基本的に病勢と血清抗体価は並行して推移するので、血清抗体価の減少が確認できればステロイドを減量できる根拠になる（一部の患者を除いて）。天疱瘡の再燃・再発の前に血清抗体価の上昇が見られることがあり、そのような場合には注意深く経過を観察する。血清自己抗体価の上昇のみでは治療を強化する根拠に乏しいが、水疱・びらの新生が見られた場合には、治療戦略を再考することを念頭におく。一方で、血清自己抗体価が低下しない場合においても再燃・再発なく治療薬を減量できることもある（CQ7参照）。

3. 再燃・再発時

再燃とは、治療維持期または寛解の患者に、月に3個またはそれ以上の新生病変を認め、かつ1週間以内に自然消退しない場合、または既存病変の拡大を認めた場合、と定義される⁶⁰⁾。「再燃」と「再発」は同義語として扱う。水疱・びらの新生が続く場合は、ステロイド内服量の増加、抗CD20抗体療法、IVIg、血漿交換療法、免疫抑制薬の追加など全身治療の強化を検

表 4 天疱瘡治療一覧

治療	投与量（一般的な通常量）	CQ
A. ステロイド内服	初期投与量 中等症以上では 1mg/kg/日	CQ1
B. 抗 CD20 抗体療法（リツキシマブ）	1,000mg を 2 週間あけて 2 回投与	CQ4, 5
C. 免疫抑制薬内服		
アザチオプリン	50～150mg/日	CQ2
シクロスポリン	3～5mg/kg/日	CQ2
ミコフェノール酸モフェチル	2g/日（最大 3g/日）	CQ2
メトトレキサート	4～12mg/週	
ミゾリピン	75～150mg/日	
シクロホスファミド	50～200mg/日（ただしパルス療法は、500～1,000mg/月）	
D. 血漿交換療法	2～3回/週	CQ3
E. ステロイドパルス療法	メチルプレドニゾン 1,000mg/日を 3 日間	
F. 免疫グロブリン大量療法（IVIG）	400mg/kg/日を 5 日間	CQ3
G. ダブソン（diaminodiphenyl sulfone；DDS）	50～100mg/日	

討する必要がある。ステロイド内服量の増量が必要と判断された場合には、再燃・再発時の投与量の 1.5 倍から 2 倍に強化することが一般的である。それまでにどのような治療が行われているかによって（たとえば抗 CD20 抗体療法が使用されているかなど）、再燃・再発時における治療戦略が大きく変わってくるため、患者の背景を十分に考慮の上、できれば天疱瘡の診療経験の豊富な皮膚科専門医と相談しながら治療方針を立てることが望ましい。再燃・再発時にも PDAI で臨床症状を評価して、急速に新生水疱・びらんが拡大してくる場合には、治療導入期に戻って治療を再開することが推奨される。

4. 免疫抑制治療に伴う副作用

中等症以上の天疱瘡に用いられる治療の多くは免疫抑制を伴う。ステロイド、抗 CD20 抗体療法、免疫抑制薬、血漿交換療法といった治療法は、天疱瘡を起こす自己抗体のみならず、感染などから身を守るために必要な免疫にも影響するためである。それぞれの治療法に伴う注意事項は後述の通りであり、必要に応じて副作用のモニタリングと予防を計画的に行うべきである。具体的には、治療を開始する前に表 3 を参考にしスクリーニングを行うとともに、免疫抑制治療中は、末梢血中の白血球数、リンパ球数、血清 IgG、C 反応性蛋白などを適切な間隔で確認しながら、必要な症例には血清 β -D グルカン、CMV 抗原血症検査などのモニタリングを追加するとともに、B 型肝炎ウイルス再活性化や潜在性結核の再燃がないか十分に注意する。

B. 軽症例

天疱瘡の診断は間違いないが、重症度が軽症と判断された場合には、ステロイド内服による治療が必要か、

そのメリットとリスクを患者や家族と共有しながら慎重に治療方針を立てる。天疱瘡に対してステロイド内服を開始する場合には、おそらく長期投与になることが予想され、少なくとも数年にわたって症状や治療の副作用と向き合って生活していかなければならないことを患者や家族に理解いただき、診療側も彼らに共感しながら一緒に歩む姿勢が求められる。また、診断時には軽症と判定された場合でも、軽症のまま推移することは稀で、ストレスなどをきっかけに急激に症状が増悪し、結果的に重症となって入院加療が必要となる症例も多く経験される。軽症の場合でも定期的な通院による病勢評価が必要で、天疱瘡の症状の増悪が見られたらすぐに皮膚科専門医に相談するように、患者や家族によく説明しておくことが重要である。上記をふまえて、ヨーロッパのガイドラインに示されているように、軽症例に対しては、中等症・重症よりも少なめに（たとえば PSL 0.5 mg/kg/日などで）ステロイド内服治療を開始することを考慮してもよい（ただしヨーロッパでの軽症の定義は PDAI 15 点以下であり、日本よりも PDAI が高く設定されていることに注意が必要である）⁵⁹⁾。

3) 天疱瘡に用いられる治療法（表 4）

A. ステロイド内服

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である。天疱瘡に限らず多くの疾患に用いられるため使用経験が豊富であり、大半の症例で治療効果が見込めること、注意すべき副作用へのアプローチがある程度確立されている点で優れている。ステロイド全身投与に伴う代表的な副作用は、感染症（免疫抑制）、糖尿病、骨粗鬆症、消化性潰瘍、脂質異常

症、精神症状、白内障・緑内障、大腿骨頭壊死などであり、必要と考えられる症例に対しては、定期的な血液検査・骨密度測定を通じた副作用の評価、予防内服、他科との連携を十分に行うべきである⁶¹⁾。2010年に発表された天疱瘡診療ガイドラインにおいて、中等症・重症の症例における標準的な初期投与量としてPSL 1 mg/kg/日が推奨された。ただし副作用のリスクを中心とした安全面での課題がある。抗CD20抗体療法のリツキシマブ併用下では、PSL0.5 mg/kg/日を初期投与量として治療が開始されていても高い寛解率を達成できた報告もある⁶²⁾。個々の症例のステロイドの初期投与量については、有用性とリスクを多角的に検討し、総合的に判断すべきである (CQ1 参照)。

B. 抗CD20抗体療法 (CQ4, 5 参照)

2021年12月に、日本国内でも難治性天疱瘡に対してリツキシマブの保険適用が承認された。B細胞表面に発現しているCD20に対するモノクローナル抗体であるリツキシマブは、補体依存性の細胞傷害などにより患者体内のB細胞を枯渇させることにより自己抗体産生を抑制するため、天疱瘡に有効性を示すと考えられている。日本国内で保険承認されているのは、1,000 mgを2週間あけて2回投与する方法である。2002年頃からリツキシマブが奏効した難治性天疱瘡の症例報告が見られるようになり、2007年に報告された前向き試験の結果、リツキシマブの有効性が確立された⁶³⁾。さらに2017年に、初期からリツキシマブを併用して治療した群は、ステロイド単独療法と比較して24カ月後の寛解率が有意に高く、有害事象の発生率が低いことが示された⁶²⁾。2024年に報告されたこの試験のフォローアップでも、天疱瘡に対するリツキシマブ併用療法の長期にわたる有効性と安全性が示されている⁶⁴⁾。

前向き試験の数は限られているものの、天疱瘡に対するリツキシマブの効果は世界中で報告され、海外の天疱瘡診療ガイドラインではファーストラインの治療法として推奨されている。これまでの1,000例を超える報告をまとめると、リツキシマブ投与開始後4週間から6週間で新たな水疱・びらん形成が停止し、既存の病変が上皮化して「病勢が制御された状態 (disease control)」の状態になることが知られている。1サイクルのリツキシマブ投与後、76%から90%の患者で6カ月以内に臨床的な寛解 (complete remission: CR, 最小限の治療を併用中) が達成され、平均15カ月後に27%から40%の症例が無治療完全寛解 (CR off ther-

apy) に到達している。ただし約40%の症例で再発が見られており、リツキシマブの治療サイクルの追加で対処されることが多い⁶⁵⁾。

代表的な副作用として、投与中または投与開始後24時間以内に現れる infusion reaction (発熱、悪心、頭痛、発疹など)、B型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎、肝機能障害、血球減少、感染症、心障害、腎障害などが報告されている。リンパ腫に対して使用する場合と比較して、天疱瘡では infusion reaction の頻度は低いが、特に初回投与時には注意が必要である^{62, 66-68)}。感染症については、これまでの報告からもステロイドを全身投与されている症例と同等のリスクがあると考えられ、B型肝炎対策も含めて、免疫抑制・化学療法前に準じたスクリーニングの実施が推奨される^{62, 64, 69)}。

C. 免疫抑制薬内服 (CQ2 参照)

天疱瘡に対する治療効果の報告があるのは、アザチオプリン、シクロスポリン、ミコフェノール酸モフェチル、シクロフォスファミド、メトトレキサート、ミゾリピンである。実臨床において注意しなければならないのは、日本国内においては天疱瘡に対して保険適用を取得している免疫抑制薬は存在しない、という点である (2025年現在)。

アザチオプリンは、併用によりステロイドの減量を可能にすることが報告されている^{70, 71)}。アザチオプリンを100 mg/日で内服を開始した場合、効果が現れるまでに4週間程度はかかると考えておくべきである。軽症例にアザチオプリン単独で治療を開始し、良好な治療効果が得られることもある⁷²⁾。代表的な副作用は、感染症 (免疫抑制)、肝機能障害、骨髄抑制、嘔気、脱毛で、内服中は定期的な検査が必要である。また薬剤の性質上、悪性腫瘍発生および増殖のリスクが上昇することを念頭に置き、悪性腫瘍の合併または既往がある症例においては慎重に適応を見きわめる必要がある。なお、アザチオプリンに伴う骨髄抑制と脱毛は、チオプリン製剤の代謝に関連する *NUDT15* の遺伝子多型と強い相関を示すことが報告されている^{73, 74)}。アザチオプリン投与前の *NUDT15* 遺伝子多型検査は、アザチオプリンの副作用発現リスクの評価のために推奨されるが、天疱瘡においては保険適用外である。

シクロスポリンは、3 mg/kg/日から5 mg/kg/日まで併用されることが多い。ステロイド単独療法と比較して短期間で寛解が得られた少数の症例報告が見られる一方で、明らかな差が見られなかった比較試験も報告

されており、症例ごとにメリットとデメリットを慎重に検討する必要がある^{59,75,76)}。

ミコフェノール酸モフェチルは、2 g/日で併用されることが多い（最大3 g/日）。これまでに複数の比較試験が行われており、併用することで寛解の導入およびステロイド減量に有用であることが知られている一方で、ステロイド単独療法と比較して有意に優れた点はなかったとする報告もある^{77,78)}。一般的にアザチオプリンよりも高価である。

シクロフォスファミド内服またはパルス療法は、難治性の天疱瘡における複数の有効例の報告がある^{79,80)}。シクロフォスファミドは総投与量に従って発癌のリスクが上昇することが知られており、総投与量は300 mg/kgまでが原則であると添付文書には書かれている。ステロイド内服をはじめとしたファーストラインやセカンドラインに抵抗する症例に対して、検討されるべき治療法と考えられる。

症例数は少ないものの、メトトレキサートやミゾリビンの天疱瘡治療への有効性も報告されている^{81,82)}。

D. 血漿交換療法 (CQ3 参照)

多くの場合、初期治療の効果が不十分な場合の追加治療として行われる^{83,84)}。遠心分離法と膜分離法があり、現在では膜分離法が主流で、さらに単純血漿交換法 (plasma exchange ; PE) と二重膜濾過法 (double filtration plasmapheresis ; DFPP) に分けられる。PEでは、基本的には血球成分以外のすべての血漿が交換されるため、大分子から小分子にいたる幅広い物質 (抗体も含まれる) を除去できるのが特徴である。一方で、置換補充液として用いる新鮮凍結血漿などに起因するアレルギー反応などのリスクに注意しなければならない。DFPPは、血漿分離器 (一次膜) で分離された血漿成分を、さらに抗体が含まれる分画の選択除去を目的として血漿分画器 (二次膜) を用いて濾過する。一次膜で濾過されなかった血球成分と二次膜で濾過された血漿は体内に戻され、二次膜で濾過されなかった血漿成分 (ここに抗体が含まれる) が廃棄される。治療法の特異性のため二重盲検試験などは行われていないが、物理的に自己抗体を除去するという作用機序とこれまでの実績からは、天疱瘡に対して有効な治療法と考えてよい。ただし自己抗体のみならず、感染防御に必要な抗体が除去されるので、多くの天疱瘡患者ではステロイドなどの免疫抑制療法が行われていることも考慮に入れ、感染対策については十分に留意する必要がある。また、血漿交換後にアルブミンや免疫グロブ

リンの補充が必要になることを想定して準備を進めるべきである。なお、遠心分離法で治療した11名の天疱瘡症例において抗Dsg抗体の除去効率を検討した研究では、除去された血漿に含まれる抗体量から、1回の血漿交換で14~16%の抗Dsg抗体が患者体内から除去されることが示された。ただ、その後には血管外のスペースから自己抗体が血管内に移動するので、血漿交換療法の翌日に患者血清の抗Dsg抗体価を検討すると、実際の抗体除去効率は理論値よりも低いことが報告されている。このような観察結果からは、血漿交換療法は集中的に施行することによって効果を発揮すると考えられている⁸⁵⁾。

E. ステロイドパルス療法

多くの場合、初期治療の効果が不十分な場合の追加治療として行われる。メチルプレドニゾロン500 mgから1,000 mgを3日間連続で投与する方法が汎用されている。これまでの使用実績から天疱瘡に効果があることが知られている。比較試験は行われていないため、厳密な意味でのエビデンスは乏しいが、現行の保険診療の範囲内で問題なく使用可能である。安全面に目を向けると、ステロイドの長期投与は副作用に注意が必要だが、短期間で行われるステロイドパルス療法は忍容性が高いとされる。副作用は、胃腸障害、精神症状、肝機能障害、高血糖、高血圧、電解質異常、易感染性、大腿骨頭壊死などが挙げられるが、多くの症例ではステロイド内服と併用されているので、ステロイドパルス療法単独のリスクを検討するのは難しい。神経など他の領域では、通常のステロイド内服と比較して、ステロイドパルス療法で副作用のリスクが高いことは報告されていない^{86,87)}。

F. 免疫グロブリン大量療法 (intravenous immunoglobulin ; IVIG) (CQ3 参照)

初期治療の効果が不十分な場合の追加治療として、あるいは再燃・再発などでステロイド減量が進められず、寛解に到達できない場合の補助療法として使用される。天疱瘡における作用機序として、胎児性Fc受容体 (neonatal Fc receptor ; FcRn) を占拠することによる自己抗体のクリアランス亢進、自己抗体の中和や結合阻害などが示唆されているが、まだ解明されていない部分も多い⁸⁸⁾。日本国内での多施設無作為割付二重盲検試験で、コントロール群に比べて天疱瘡に対する有効性が確認されており、ステロイド治療の効果が不十分な天疱瘡に対する保険適用を有している⁸⁹⁾。天疱瘡に対して用いられる治療法の多くが、患者の免

疫を低下させる作用を持つものに対して、IVIGでは免疫グロブリン製剤の投与により体内のIgGが増えることから、患者の免疫を低下させるリスクの低い治療法として臨床現場では活用されている。免疫グロブリンとして400 mg/kg/日を5日間連続で点滴静注する投与方法が一般的で、投与時間を考えて通常は入院で治療が行われる。副作用として、呼吸困難や頻脈などの投与に伴う反応、発熱、悪寒、肝機能障害、無菌性髄膜炎、腎障害、血小板減少、血栓塞栓症などが報告されているが、重篤な副作用の発生頻度は高くない。

G. ダブソン (Dapsone, Diaminodiphenyl sulfone ; DDS) 内服

軽症例で、ステロイド外用との併用での有効性が報告されている⁹⁰⁾。また、ステロイド減量を補助する効果があったとする報告が見られる⁹¹⁾。天疱瘡に対する保険適用があり、試してもよい治療法ではあるが、その作用機序は不明であり、血液障害（貧血、メトヘモグロビン血症など）や薬剤性過敏症候群といった副作用のリスクを考えると、効果が明らかでなければ漫然と継続するべきではない。

H. その他

2025年現在、日本国内での保険適用はないが、天疱瘡に対する新しい治療法の開発が各国で進められている。本ガイドライン執筆時に開発段階であるいくつかの治療法を紹介する。今後更なる治療法が開発され、より疾患特異的な副作用の少ない治療法の開発が望まれる。

リツキシマブが奏効することから、B細胞の表面分子CD20が天疱瘡治療の有効な標的であることは疑いの余地がない。CD20に対するモノクローナル抗体ofatumumabおよびveltuzumabによって治療された天疱瘡の症例が報告されている^{92,93)}。リツキシマブと比較して、CD20に対する結合部位の違いから効率的にB細胞を除去できる、皮下注射で治療が可能、といった利点があるとも考えられており、将来的な開発の継続が期待される。

B細胞受容体シグナルの重要なメディエーターであるBruton's tyrosine kinase (BTK) の阻害薬による天疱瘡治療の開発が進められている。BTK阻害薬は、B細胞受容体刺激によるB細胞の増殖、共刺激分子の発現および抗体産生を抑制することが知られている⁹⁴⁾。リツキシマブの有効性を見ればB細胞が天疱瘡治療の標的として有効なのは明らかで、rilzabrutinibとtirabrutinibの天疱瘡に対する治験が進められてきた。共

有結合型の可逆的経口BTK阻害薬であるrilzabrutinibは、豪州、欧州、米国、イスラエルといった国々を中心にグローバル治験が行われた⁹⁵⁾。尋常性天疱瘡の症例に400 mg/日から600 mg/日のrilzabrutinibが12週間投与され、エントリーされた27例のうち14例(52%)が主要評価項目(投与開始4週間以内に病勢コントロールを達成した症例の割合)を満たした。また、安全性に関する懸念は大きくないことが報告されている。一方、tirabrutinibも高選択性の経口BTK阻害薬であり、日本では中枢神経系原発リンパ腫、原発性マクログロブリン血症およびリンパ形質細胞リンパ腫の治療薬として承認されている。日本国内で、ステロイド治療抵抗性の天疱瘡患者を対象として、80 mg/日のtirabrutinibを52週間連続投与する治験が行われた⁹⁶⁾。主要評価項目であるtirabrutinib内服開始24週間後の完全寛解達成率は18.8% (3/16例)だったが、52週間後までの累積寛解率は62.5% (10/16例)と、やや時間をかけて効果が現れる傾向が観察された。治験中の有害事象の報告から、これまでの天疱瘡治療に比べて安全面で大きな懸念が生じることはないと考えられている。経口薬であるという利便性の面からも、将来的な開発の継続が期待されている。

体内のIgGは細胞内に取り込まれるとリソソームで分解されるが、胎児性Fc受容体(neonatal Fc receptor ; FcRn)がIgGに結合すると、そのIgG-FcRn複合体はエンドソームを介して細胞表面に輸送されるため、分解を免れて再利用されIgGの半減期が延長される。FcRn阻害薬は、IgGがFcRnに結合するのを防ぎ、自己抗体を含むIgGの半減期を短縮させ、結果的に血中濃度を下げる効果がある⁹⁷⁾。IgG1のFc部分をもとに作成されたefgartigimodはFcRnへの親和性が高く、IgGと競合してFcRnと結合してIgG全体のリサイクルを減少させる。尋常性および落葉状天疱瘡患者に対してヨーロッパで行われた第II相臨床試験で、efgartigimodは天疱瘡に対してリスクが低く有用な薬剤と考えられた⁹⁸⁾。その結果を受けて国際的な第III相試験が行われたが、主要評価項目である寛解達成率で、プラセボと比較して有意差は見られなかった。

前述の治療法の中には、天疱瘡を起こす自己抗体、あるいはその産生機序に特化されたものはない。将来的には、天疱瘡患者において自己抗体の産生に関わるDsg特異的B細胞を標的とした治療法の実現が期待されている。患者由来のT細胞にCD19と結合するCAR(chimeric antigen receptor)をコードする遺伝子を導

入して製造した CAR-T 細胞を用いた治療法は、B 細胞性急性リンパ芽球性白血病および B 細胞リンパ腫に対して有効であることが知られている⁹⁹⁾。この技術を応用して、天疱瘡の自己抗体と結合する Dsg 分子を発現するように操作された T 細胞が CAAR-T 細胞 (chimeric autoantibody receptor T cells) であり、Dsg に反応する B 細胞受容体を発現する細胞に対して、CAAR-T 細胞が特異的な細胞傷害活性を示すことが報告された¹⁰⁰⁾。尋常性天疱瘡患者由来の B 細胞と Dsg3

を発現させた CAAR-T 細胞を反応させると抗 Dsg3 抗体を産生する B 細胞が特異的に減少することが示され、ヒト培養細胞とハイスループットなプロテオームアレイを用いた毒性学的スクリーニングでオフターゲットの細胞毒性相互作用は確認されなかった¹⁰¹⁾。これらの前臨床試験の結果を受けて、尋常性天疱瘡患者を対象とした CAART 療法の安全性と有効性を評価するための臨床試験の計画が進められたが、実臨床での効果は限定的と見られている。

第 3 章 天疱瘡診療ガイドライン

クリニカルクエスチョン (CQ) と推奨

CQ1. 中等症以上の天疱瘡に対して、初期治療として 1 mg/kg/日のプレドニゾン (PSL) 内服は推奨されるか？

推奨度	エビデンス	推奨文
強く推奨	中程度	中等症以上の天疱瘡に対して、初期治療として 1 mg/kg/日の PSL 内服を行うことを推奨する。

解説

ステロイドの全身投与は、長期間にわたって天疱瘡に対する標準的な治療法とされてきた。2010 年に発表された天疱瘡診療ガイドラインにおいても、中等症以上の症例における標準的な初期投与量として、PSL 1 mg/kg/日が推奨されている。ガイドラインに基づいた治療成績の報告 (単施設研究) では、対象となった 84 名の症例のうち 77 名は 1 mg/kg/日の PSL 内服で初期治療を開始されており、92.9% が 2 年以内に寛解となっていた。ただし、79.7% に有害事象が発生しており、安全面 (特に感染症) への配慮が不可欠と考えられた¹⁰²⁾。42 名の天疱瘡患者の再発を検討した単施設研究では、粘膜皮膚型の尋常性天疱瘡においてステロイド減量中に再発した症例では、再発しなかった症例と比較して PSL の初期投与量の平均が有意に低かった (0.78 mg/kg vs 1.01 mg/kg)¹⁰³⁾。なお、リツキシマブと PSL 内服の併用療法と PSL 単独療法との比較試験 (Ritux3) では、44 名の天疱瘡患者が PSL 単独療法群として、重症度に応じて 1 mg/kg/日から 1.5 mg/kg/日の初期投与量で治療されており、24 カ月後に 15 名 (34%) が寛解となりステロイド内服を終了できていた。ただしリツキシマブ併用群と比較して有意に有害事象が多く、やはり安全面への配慮は大きな問題であった⁶²⁾。ヨーロッパのガイドラインでは、1 mg/kg/日から 1.5 mg/kg/日の PSL 内服による治療が、リツ

キシマブと並んでファーストラインの治療として位置づけられている⁵⁹⁾。

以上より、効果の面からは 1 mg/kg/日の PSL の初期投与は推奨されてよいと考えられる。ただし副作用のリスクを中心とした安全面での課題があり、個々の症例のステロイドの初期投与量については総合的な観点から判断すべきである。リツキシマブを中心とした B 細胞を標的とした治療法を積極的に併用することが想定される場合には、PSL 0.5 mg/kg/日で治療を開始しても良好な治療成績が得られる可能性もあるため、将来的にガイドラインで推奨すべきステロイドの初期投与量についても、症例を蓄積しながら議論していく必要があると考えられる⁶²⁾。

CQ2. 中等症以上の天疱瘡に対する寛解導入において、免疫抑制薬（アザチオプリン、シクロスポリン、ミコフェノール酸モフェチル）の併用は、ステロイド単剤療法に比べて推奨されるか？

推奨度	エビデンス	推奨文
弱く推奨	中程度	中等症以上の天疱瘡に対する寛解導入において、免疫抑制薬（アザチオプリン、シクロスポリン、ミコフェノール酸モフェチル）の併用を、ステロイド単剤療法に比べて推奨する。

解説

2013年にイランから発表された尋常性天疱瘡患者56名を対象としたランダム化二重盲検単施設試験では、25 mg/kg/日のアザチオプリンまたはプラセボを併用しながら2 mg/kg/日のPSL(120 mg/日を上限とする)を減量した2群を比較すると、12カ月後にアザチオプリン併用群では53.6% (15/28例)で寛解を達成し、PSL単独療法群の39.9% (11/28例)と比較して有意に寛解率が高かった。また、特に試験の後半においては、ステロイドの投与量が有意に少なかったことが報告されている¹⁰⁴⁾。天疱瘡の治療において、ステロイド減量を補助するための追加治療として、アザチオプリン、シクロスポリン、ミコフェノール酸モフェチル、リツキシマブ、シクロフォスファミドパルス療法、ステロイドとシクロフォスファミドのパルス療法を比較したメタ解析では、リツキシマブ、アザチオプリン、シクロフォスファミドパルス療法が、ステロイド単独療法と比較してステロイドの累積量を減らすこ

とができていたと結論づけている¹⁰⁵⁾。新たに診断された天疱瘡患者47例をランダム化したギリシャの単施設研究において、1年後に3 g/日のミコフェノール酸モフェチル内服とステロイドを併用した症例では13/24例(54%)が寛解を達成したのに対して、ステロイド単独療法を行った症例でも12/23例(52%)が寛解になっており、有意差は見られなかったことが報告されている⁷⁸⁾。

以上より、免疫抑制薬は天疱瘡に対して有効と考えられるが、アザチオプリンは副作用のリスクが高く、ミコフェノール酸モフェチルは高価である。その他の免疫抑制薬(シクロスポリン、シクロフォスファミド、メトトレキサート、ミゾリピン)は、天疱瘡治療におけるエビデンスが限定的である。これらをふまえて、免疫抑制薬を併用する場合には、そのメリットとデメリットを、施設ごと、症例ごと、薬剤ごとにしっかり検討することが必要と考えられる。

CQ3. 中等症以上の天疱瘡に対する初期治療が不十分だった場合、早期に寛解導入するために、血漿交換療法、免疫グロブリン大量療法 (IVIG) の追加は推奨されるか？

推奨度	エビデンス	推奨文
強く推奨	中程度	中等症以上の天疱瘡に対する初期治療の効果が不十分だった場合、早期に寛解導入するために、血漿交換療法、IVIGの追加を推奨する。

解説

血漿交換療法については、治療法の特殊性から二重盲検試験などによる天疱瘡に対する効果の検証は行われていない。ただ、物理的に自己抗体を除去するという作用機序と使用実績から検討してよい治療法と考えられる。遠心分離法と膜分離法があり、現在では膜分離法が主流で、さらに単純血漿交換法(plasma exchange; PE)と二重膜濾過法(double filtration plasmapheresis; DFPP)に分けられる。自己抗体のみならず、感染防御に必要な抗体が除去されるので、特に天疱瘡患者はステロイドなどの免疫抑制療法が併

用されていることも多いため、感染対策については十分に留意する必要がある。自己免疫性水疱症に対するIVIGの使用に関するシステマティックレビューでは、リツキシマブと組み合わせた治療で8割を超える症例で寛解を達成できたと報告している¹⁰⁶⁾。ヨーロッパのガイドラインでは、血漿交換療法、IVIG、ステロイドパルス療法は、リツキシマブや免疫抑制薬による治療での効果が不十分または使用できない場合に、試みるべき治療と位置づけられている⁵⁹⁾。

CQ4. ステロイド全身療法（免疫抑制薬併用も含む）で寛解導入困難な症例において、リツキシマブの追加は推奨されるか？

推奨度	エビデンス	推奨文
強く推奨	強い	ステロイド全身療法（免疫抑制薬併用も含む）で寛解導入困難な症例において、リツキシマブの追加を推奨する。

解説

リツキシマブの天疱瘡に対する前向き試験として、21例のステロイド治療抵抗性の天疱瘡患者に対して375 mg/m²のリツキシマブを週1回で4回投与し、3カ月後に18例（86%）で完全寛解となった2007年の報告以来、いくつかの試験が報告されている⁶³⁾。2017年に報告された初期治療における多施設ランダム化比較試験（Ritux3）では、1,000 mgのリツキシマブを2週間おきに2回投与された46例は、41例（89%）で24カ月後に完全寛解（全身治療なしで皮膚・粘膜症状が消失した状態）を達成しており、PSL単独治療群の34%（15/44例）を有意に上回った⁶²⁾。2021年に報告されたミコフェノール酸モフェチル（MMF）との国際二重盲検他施設比較試験（PEMPHIX）では、リツ

キシマブを投与された62例のうち25例（40%）が52週間後に完全寛解（ステロイドの全身投与を必要とせず、16週間連続して臨床症状が見られない状態）を達成し、10%（6/63例）のMMF群と比較して有意に高かった⁶⁶⁾。効果および安全面からリツキシマブが最も高いsteroid-sparing effectを示す追加治療だったと報告しているネットワークメタアナリシスも見られる¹⁰⁵⁾。

以上の実績からは、ステロイドを用いた初期治療（免疫抑制薬併用も含む）で寛解導入が困難な場合、リツキシマブは有用な追加治療として推奨される。ただし、リツキシマブ投与後、半年程度でその効果が切れて再燃・再発が見られる症例も経験されることを頭に入れておいた方がよい。

CQ5. ステロイド減量中の再燃例に対して、リツキシマブの追加は推奨されるか？

推奨度	エビデンス	推奨文
強く推奨	強い	ステロイド減量中の再燃例に対して、リツキシマブの追加を推奨する。

解説

CQ4で検討されたステロイド治療抵抗性の症例の中に、ステロイド減量中に症状が再燃した天疱瘡患者も含まれるため、再燃例に対する治療としてリツキシマブの追加が推奨される。再燃例に限っての前向き研究として、2つの国内多施設単群試験が報告されている。2019年には、再燃を経験した治療抵抗性の天疱瘡患者9例に375 mg/m²のリツキシマブを週1回で4回投与し、40週後に5例（56%）で寛解（PSLを10 mg/日に減量して天疱瘡の病変が出ない状態）を達成したことが報告された⁶⁸⁾。寛解に到達しなかった4例でも、リツキシマブ投与前と比較して臨床症状および血清自己抗体価のいずれも改善していた。また、2023年には、ステロイド減量中に臨床症状スコア（PDAI）の再上昇が確認された天疱瘡患者20例に1,000 mgのリツキシマブを2週間おきに2回投与し、15例（75%）が寛解を達成したことが報告された⁶⁷⁾。寛解を達成できなかった5例でも、リツキシマブ投与前と比較して

PDAIおよび血清自己抗体価のいずれも改善していた。85%の症例で有害事象が見られたが、9割はGrade1または2で、Grade3と判断された3例（肺炎、白内障、骨壊死）も適切に対処されて回復している。

CQ6. 天疱瘡の治療導入期における病勢評価に、臨床症状スコア (PDAI) を用いることは推奨されるか？

推奨度	エビデンス	推奨文
強く推奨	中程度	天疱瘡の治療導入期における病勢評価に、臨床症状スコア (PDAI) を用いることを推奨する。

解説

天疱瘡の臨床症状の客観的評価ツールとして、pemphigus disease area index (PDAI) と autoimmune bullous skin disorder intensity score (ABSIS) が世界的に広く用いられている。2009年の報告では、PDAIの方が評価者間あるいは同一評価者における再現性が高く、医師による全般的評価 (physician's global assessment) とよく相関したとされている⁵⁸⁾。67例の中等症以上の天疱瘡患者を後方視的に解析した単施設研究で、初期治療の効果が不十分で追加治療が必要だった症例では、初期治療の効果が十分で追加治療を必要としなかった症例と比較して、治療開始7日目および14日目のPDAIの改善率が有意に劣っていた。治療開始前に対する治療開始7日目および14日目にお

けるPDAI比は、治療導入期における追加治療の必要性を判断する材料として有用と考えられ、定期的な客観的な臨床症状スコアを評価する重要性が示されている¹⁰⁷⁾。

なお、2010年版の天疱瘡診療ガイドラインでは、当時の難病指定には異なる重症度判定基準が用いられていたこと、まだPDAIが臨床現場に定着していなかったことから、PDAI完全版と簡易版が併設されていたが、2015年の難病法改正に伴って国際基準であるPDAIが難病指定のための重症度判定基準に用いられることになったため、このガイドラインでは2025年時点で使用されている臨床調査個人票に基づいてPDAI完全版のみを掲載している。

CQ7. 天疱瘡の治療維持期における病勢評価に、血清中のデスマグレイン (desmoglein ; Dsg) に対する自己抗体価を用いることは推奨されるか？

推奨度	エビデンス	推奨文
強く推奨	中程度	天疱瘡の治療維持期における病勢評価に、血清中Dsgに対する自己抗体価を用いることを推奨する。

解説

患者血清中のDsgに対する自己抗体価は、治療によって臨床症状が軽快するとともに低下することが知られている¹⁰⁸⁾。水疱・びらんが見られなくなる治療維持期に病勢を評価する方法として、Dsgに対する血清抗体価の測定は有用である。1人の患者の経過を見る上で、基本的に病勢と血清抗体価は並行して推移する。同じ重症度スコアを持つ患者でも、異なる患者では血清抗体価は異なるため、患者間の比較に血清抗体価を用いるべきではない。病勢を評価する上で、同一患者の経過中、天疱瘡の臨床症状が見られず血清抗体価が減少していればステロイド減量の目安になる。血清抗体価の上昇を認めた場合は、注意深く経過を観察する。血清抗体価の変動のみでは、原則的に新たな治療を加えることはしないが、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。なお、臨床的に寛解状態を示している症例においても、血清中の自己抗体

価が陰性にならないこともある¹⁰⁹⁾。これは、現行のCLEIA法またはELISA法ではDsg1およびDsg3の組み換え蛋白 (細胞外領域の全長) が用いられており、患者血清中にDsg分子に結合する抗体が存在する場合、その水疱形成能力にかかわらず抗体が検出されるためである。天疱瘡患者血清中には、水疱形成能力の強い抗体から弱い抗体まで多様な抗体が含まれることが知られている^{34, 110, 111)}。

天疱瘡患者132例を対象に後方視的に解析された単施設研究では、寛解 (PSL 10 mg/日で臨床症状がない状態が2カ月間継続) になった時点で、60例 (45.5%) では血清中のDsgに対する自己抗体価が陰性となった¹¹²⁾。一方で72例 (54.5%) では、血清中からDsgに対する自己抗体が検出されたが (尋常性天疱瘡ではDsg3またはDsg1、落葉状天疱瘡ではDsg1)、すべての症例で天疱瘡の臨床症状が見られた活動期の抗体価よりも低下していた。このことから、同一患者の経過

中の病勢評価において、定期的に血清中の Dsg に対する自己抗体価を測定することは有用と考えられた。なお、寛解時に血清中から Dsg に対する自己抗体が検出された症例でも、PSL を 5 mg/日に減量できた症例数に有意差は見られなかった。つまり、天疱瘡の臨床症状が見られなくなった患者で、ステロイド減量中に Dsg に対する血清自己抗体価が期待どおりに低下していかない、あるいは陰性にならない症例は複数の施設で経験されているが、臨床症状の再燃・再発に注意しながら、慎重にステロイドを減量することが可能であると考えられる。多くの症例で血清抗体価の変動は治療効果の指標になるが、臨床的寛解と必ずしも一致するわけではないことに注意が必要である。

謝辞：本診療ガイドライン作成には、厚生労働省難治性疾患等克服研究事業「稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究」の厚生労働省科学研究費補助金を用いた。

文献

- 1) 天谷雅行, 谷川瑛子, 清水智子ほか：天疱瘡診療ガイドライン, 日皮会誌, 2010; 120: 1443-1460.
- 2) Stanley JR, Amagai M. Pemphigus, bullous impetigo, and the staphylococcal scalded-skin syndrome, *N Engl J Med*, 2006; 355: 1800-1810. DOI: 10.1056/NEJMra061111.
- 3) Kasperkiewicz M, Ellebrecht CT, Takahashi H, et al: Pemphigus, *Nat Rev Dis Primers*, 2017; 3: 17026. DOI: 10.1038/nrdp.2017.26.
- 4) Schmidt E, Kasperkiewicz M, Joly P: Pemphigus, *Lancet*, 2019; 394: 882-894. DOI: 10.1016/S0140-6736 (19) 31778-7.
- 5) Egami S, Yamagami J, Amagai M: Autoimmune bullous skin diseases, pemphigus and pemphigoid, *J Allergy Clin Immunol*, 2020; 145: 1031-1047. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.02.013.
- 6) 平成 16 年度～令和 5 年度 (2004～2023 年度) 衛生行政報告例.
- 7) Bastuji-Garin S, Souissi R, Blum L, et al: Comparative epidemiology of pemphigus in Tunisia and France: unusual incidence of pemphigus foliaceus in young Tunisian women, *J Invest Dermatol*, 1995; 104: 302-305. DOI: 10.1111/1523-1747.ep12612836.
- 8) Micali G, Musumeci ML, Nasca MR: Epidemiologic analysis and clinical course of 84 consecutive cases of pemphigus in eastern Sicily, *Int J Dermatol*, 1998; 37: 197-200. DOI: 10.1046/j.1365-4362.1998.00428.x.
- 9) Hahn-Ristic K, Rzany B, Amagai M, Brocker EB, Zillikens D: Increased incidence of pemphigus vulgaris in southern Europeans living in Germany compared with native Germans, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2002; 16: 68-71. DOI: 10.1046/j.1468-3083.2002.00384.x.
- 10) Alpsy E, Akman-Karakas A, Uzun S: Geographic variations in epidemiology of two autoimmune bullous diseases: pemphigus and bullous pemphigoid, *Arch Dermatol Res*, 2015; 307: 291-298. DOI: 10.1007/s00403-014-1531-1.
- 11) Huang YH, Kuo CF, Chen YH, Yang YW: Incidence, mortality, and causes of death of patients with pemphigus in Taiwan: a nationwide population-based study, *J Invest Dermatol*, 2012; 132: 92-97. DOI: 10.1038/jid.2011.249.
- 12) Rosi-Schumacher M, Baker J, Waris J, Seiffert-Sinha K, Sinha AA: Worldwide epidemiologic factors in pemphigus vulgaris and bullous pemphigoid, *Front Immunol*, 2023; 14: 1159351. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1159351.
- 13) Morini JP, Jomaa B, Gorgi Y, et al: Pemphigus foliaceus in young women. An endemic focus in the Sousse area of Tunisia, *Arch Dermatol*, 1993; 129: 69-73. DOI: 10.1001/archderm.129.1.69.
- 14) Aoki V, Rivitti EA, Diaz LA, Cooperative Group on Fogo Selvagem R: Update on fogo selvagem, an endemic form of pemphigus foliaceus, *J Dermatol*, 2015; 42: 18-26. DOI: 10.1111/1346-8138.12675.
- 15) Gazit E, Loewenthal R: The immunogenetics of pemphigus vulgaris, *Autoimmun Rev*, 2005; 4: 16-20. DOI: 10.1016/j.autrev.2004.05.002.
- 16) Parameswaran A, Attwood K, Sato R, Seiffert-Sinha K, Sinha AA: Identification of a new disease cluster of pemphigus vulgaris with autoimmune thyroid disease, rheumatoid arthritis and type I diabetes, *Br J Dermatol*, 2015; 172: 729-738. DOI: 10.1111/bjd.13433.
- 17) Heelan K, Mahar AL, Walsh S, Shear NH: Pemphigus and associated comorbidities: a cross-sectional study, *Clin Exp Dermatol*, 2015; 40: 593-599. DOI: 10.1111/ced.12634.
- 18) Chiu YW, Chen YD, Hua TC, Wu CH, Liu HN, Chang YT: Comorbid autoimmune diseases in patients with pemphigus: a nationwide case-control study in Taiwan, *Eur J Dermatol*, 2017; 27: 375-381. DOI: 10.1684/ejd.2017.3060.
- 19) Amagai M, Klaus-Kovtun V, Stanley JR: Autoantibodies against a novel epithelial cadherin in pemphigus vulgaris, a disease of cell adhesion, *Cell*, 1991; 67: 869-877. DOI: 10.1016/0092-8674 (91) 90360-b.
- 20) Mahoney MG, Wang Z, Rothenberger K, Koch PJ, Amagai M, Stanley JR: Explanations for the clinical and microscopic localization of lesions in pemphigus foliaceus and vulgaris, *J Clin Invest*, 1999; 103: 461-468. DOI: 10.1172/JCI5252.
- 21) Anhalt GJ, Kim SC, Stanley JR, et al: Paraneoplastic pemphigus. An autoimmune mucocutaneous disease associated with neoplasia. *N Engl J Med*, 1990; 323: 1729-1735. DOI: 10.1056/NEJM199012203232503.
- 22) Cummins DL, Mimouni D, Tzu J, Owens N, Anhalt GJ, Meyerle JH: Lichenoid paraneoplastic pemphigus in the absence of detectable antibodies, *J Am Acad Dermatol*, 2007; 56: 153-159. DOI: 10.1016/j.jaad.2006.06.007.
- 23) Mahoney MG, Aho S, Uitto J, Stanley JR: The members

- of the plakin family of proteins recognized by paraneoplastic pemphigus antibodies include periplakin, *J Invest Dermatol*, 1998; 111: 308–313. DOI: 10.1046/j.1523-1747.1998.00279.x.
- 24) Ishii N, Teye K, Fukuda S, et al: Anti-desmoglein autoantibodies in nonclassical pemphigus, *Br J Dermatol*, 2015; 173: 59–68. DOI: 10.1111/bjd.13711.
- 25) Takahashi H, Kouno M, Nagao K, et al: Desmoglein 3-specific CD4+ T cells induce pemphigus vulgaris and interface dermatitis in mice, *J Clin Invest*, 2011; 121: 3677–3688. DOI: 10.1172/JCI57379.
- 26) Hata T, Nishimoto S, Nagao K, et al: Ectopic expression of epidermal antigens renders the lung a target organ in paraneoplastic pemphigus, *J Immunol*, 2013; 191: 83–90. DOI: 10.4049/jimmunol.1203536.
- 27) Tsunoda K, Ota T, Aoki M, et al: Induction of pemphigus phenotype by a mouse monoclonal antibody against the amino-terminal adhesive interface of desmoglein 3, *J Immunol*, 2003; 170: 2170–2178. DOI: 10.4049/jimmunol.170.4.2170.
- 28) Payne AS, Ishii K, Kacir S, et al: Genetic and functional characterization of human pemphigus vulgaris monoclonal autoantibodies isolated by phage display, *J Clin Invest*, 2005; 115: 888–899. DOI: 10.1172/JCI24185.
- 29) Sato M, Aoyama Y, Kitajima Y: Assembly pathway of desmoglein 3 to desmosomes and its perturbation by pemphigus vulgaris-IgG in cultured keratinocytes, as revealed by time-lapsed labeling immunoelectron microscopy, *Lab Invest*, 2000; 80: 1583–1592. DOI: 10.1038/labinvest.3780168.
- 30) Mao X, Choi EJ, Payne AS: Disruption of desmosome assembly by monovalent human pemphigus vulgaris monoclonal antibodies, *J Invest Dermatol*, 2009; 129: 908–918. DOI: 10.1038/jid.2008.339.
- 31) Oktarina DA, van der Wier G, Diercks GF, Jonkman MF, Pas HH: IgG-induced clustering of desmogleins 1 and 3 in skin of patients with pemphigus fits with the desmoglein nonassembly depletion hypothesis, *Br J Dermatol*, 2011; 165: 552–562. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2011.10463.x.
- 32) Di Zenzo G, Di Lullo G, Corti D, et al: Pemphigus autoantibodies generated through somatic mutations target the desmoglein-3 cis-interface, *J Clin Invest*, 2012; 122: 3781–3790. DOI: 10.1172/JCI64413.
- 33) Kawasaki H, Tsunoda K, Hata T, Ishii K, Yamada T, Amagai M: Synergistic pathogenic effects of combined mouse monoclonal anti-desmoglein 3 IgG antibodies on pemphigus vulgaris blister formation, *J Invest Dermatol*, 2006; 126: 2621–2630. DOI: 10.1038/sj.jid.5700450.
- 34) Saito M, Stahley SN, Caughman CY, et al: Signaling dependent and independent mechanisms in pemphigus vulgaris blister formation, *PLoS One*, 2012; 7: e50696. DOI: 10.1371/journal.pone.0050696.
- 35) Mao X, Nagler AR, Farber SA, et al: Autoimmunity to desmoglein 3 in pemphigus vulgaris, *Am J Pathol*, 2010; 177: 2724–2730. DOI: 10.2353/ajpath.2010.100483.
- 36) Rafei D, Muller R, Ishii N, et al: IgG autoantibodies against desmoglein 3 in pemphigus sera induce loss of keratinocyte adhesion, *Am J Pathol*, 2011; 178: 718–723. DOI: 10.1016/j.ajpath.2010.10.016.
- 37) Harrison OJ, Brasch J, Lasso G, et al: Structural basis of adhesive binding by desmogleins and desmogleins. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016; 113: 7160–7165. DOI: 10.1073/pnas.1606272113.
- 38) Ishii K, Yoshida K, Stanley JR, Yamagami J, Amagai M, Ishiko A: Pemphigus Vulgaris and Follicular IgG Autoantibodies Directly Block Heterophilic Transinteraction between Desmoglein and Desmoglein, *J Invest Dermatol*, 2020; 140: 1919–1926 e1917. DOI: 10.1016/j.jid.2020.02.010.
- 39) Futei Y, Amagai M, Sekiguchi M, Nishifuji K, Fujii Y, Nishikawa T: Use of domain-swapped molecules for conformational epitope mapping of desmoglein 3 in pemphigus vulgaris, *J Invest Dermatol*, 2000; 115: 829–834. DOI: 10.1046/j.1523-1747.2000.00137.x.
- 40) Yamamoto Y, Aoyama Y, Shu E, Tsunoda K, Amagai M, Kitajima Y: Anti-desmoglein 3 (Dsg3) monoclonal antibodies deplete desmosomes of Dsg3 and differ in their Dsg3-depleting activities related to pathogenicity, *J Biol Chem*, 2007; 282: 17866–17876. DOI: 10.1074/jbc.M607963200.
- 41) Marchenko S, Chernyavsky AI, Arredondo J, Gindi V, Grando SA: Antimitochondrial autoantibodies in pemphigus vulgaris: a missing link in disease pathophysiology, *J Biol Chem*, 2010; 285: 3695–3704. DOI: 10.1074/jbc.M109.081570.
- 42) Kalantari-Dehaghi M, Anhalt GJ, Camilleri MJ, et al: Pemphigus vulgaris autoantibody profiling by proteomic technique, *PLoS One*, 2013; 8: e57587. DOI: 10.1371/journal.pone.0057587.
- 43) Lakshmi MJD, Jaisankar TJ, Rajappa M, et al: Correlation of antimuscarinic acetylcholine receptor antibody titers and antidesmoglein antibody titers with the severity of disease in patients with pemphigus, *J Am Acad Dermatol*, 2017; 76: 895–902. DOI: 10.1016/j.jaad.2016.11.039.
- 44) Yokouchi M, Atsugi T, Logtestijn MV, et al: Epidermal cell turnover across tight junctions based on Kelvin's tetrakaidecahedron cell shape, *Elife*, 2016; 5. DOI: 10.7554/eLife.19593.
- 45) Amagai M, Nishikawa T, Nousari HC, Anhalt GJ, Hashimoto T: Antibodies against desmoglein 3 (pemphigus vulgaris antigen) are present in sera from patients with paraneoplastic pemphigus and cause acantholysis in vivo in neonatal mice, *J Clin Invest*, 1998; 102: 775–782. DOI: 10.1172/JCI3647.
- 46) Numata S, Teye K, Tsuruta D, et al: Anti-alpha-2-macroglobulin-like-1 autoantibodies are detected frequently and may be pathogenic in paraneoplastic pemphigus, *J Invest Dermatol*, 2013; 133: 1785–1793. DOI: 10.1038/jid.2013.65.
- 47) Tsuchisaka A, Kawano H, Yasukochi A, et al: Immuno-

- logical and statistical studies of anti-BP180 antibodies in paraneoplastic pemphigus, *J Invest Dermatol*, 2014; 134: 2283–2287. DOI: 10.1038/jid.2014.151.
- 48) Ohzono A, Sogame R, Li X, et al: Clinical and immunological findings in 104 cases of paraneoplastic pemphigus, *Br J Dermatol*, 2015; 173: 1447–1452. DOI: 10.1111/bjd.14162.
- 49) Nousari HC, Deterding R, Wojtczak H, et al: The mechanism of respiratory failure in paraneoplastic pemphigus, *N Engl J Med*, 1999; 340: 1406–1410. DOI: 10.1056/NEJM199905063401805.
- 50) Leger S, Picard D, Ingen-Housz-Oro S, et al: Prognostic factors of paraneoplastic pemphigus, *Arch Dermatol*, 2012; 148: 1165–1172. DOI: 10.1001/archdermatol.2012.1830.
- 51) Lee J, Bloom R, Amber KT: A Systematic Review of Patients with Mucocutaneous and Respiratory Complications in Paraneoplastic Autoimmune Multiorgan Syndrome: Castleman's Disease is the Predominant Malignancy, *Lung*, 2015; 193: 593–596. DOI: 10.1007/s00408-015-9732-8.
- 52) Antiga E, Bech R, Maglie R, et al: S2k guidelines on the management of paraneoplastic pemphigus/paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome initiated by the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2023; 37: 1118–1134. DOI: 10.1111/jdv.18931.
- 53) Zaraa I, Sellami A, Bouguerra C, et al: Pemphigus vegetans: a clinical, histological, immunopathological and prognostic study, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2011; 25: 1160–1167. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2010.03939.x.
- 54) Oktarina DA, Poot AM, Kramer D, Diercks GF, Jonkman MF, Pas HH: The IgG “lupus-band” deposition pattern of pemphigus erythematosus: association with the desmoglein 1 ectodomain as revealed by 3 cases, *Arch Dermatol*, 2012; 148: 1173–1178. DOI: 10.1001/archdermatol.2012.1896.
- 55) Ishiura N, Tamura-Nakano M, Okochi H, et al: Herpetiform pemphigus with characteristic transmission electron microscopic findings of various-sized ballooning vacuoles in keratinocytes without acantholysis, *Br J Dermatol*, 2019; 180: 187–192. DOI: 10.1111/bjd.16554.
- 56) Ghaedi F, Etesami I, Aryanian Z, et al: Drug-induced pemphigus: A systematic review of 170 patients, *Int Immunopharmacol*, 2021; 92: 107299. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.107299.
- 57) Hashimoto T, Teye K, Ishii N: Clinical and immunological studies of 49 cases of various types of intercellular IgA dermatosis and 13 cases of classical subcorneal pustular dermatosis examined at Kurume University, *Br J Dermatol*, 2017; 176: 168–175. DOI: 10.1111/bjd.14780.
- 58) Rosenbach M, Murrell DF, Bystryń JC, et al: Reliability and convergent validity of two outcome instruments for pemphigus, *J Invest Dermatol*, 2009; 129: 2404–2410. DOI: 10.1038/jid.2009.72.
- 59) Joly P, Horvath B, Patsatsi A, et al: Updated S2K guidelines on the management of pemphigus vulgaris and foliaceus initiated by the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020; 34: 1900–1913. DOI: 10.1111/jdv.16752.
- 60) Murrell DF, Dick S, Ahmed AR, et al: Consensus statement on definitions of disease, end points, and therapeutic response for pemphigus, *J Am Acad Dermatol*, 2008; 58: 1043–1046. DOI: 10.1016/j.jaad.2008.01.012.
- 61) Murrell DF, Pena S, Joly P, et al: Diagnosis and management of pemphigus: Recommendations of an international panel of experts, *J Am Acad Dermatol*, 2020; 82: 575–585 e571. DOI: 10.1016/j.jaad.2018.02.021.
- 62) Joly P, Maho-Vaillant M, Prost-Squarcioni C, et al: First-line rituximab combined with short-term prednisone versus prednisone alone for the treatment of pemphigus (Ritux 3): a prospective, multicentre, parallel-group, open-label randomised trial, *Lancet*, 2017; 389: 2031–2040. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30070-3.
- 63) Joly P, Mouquet H, Roujeau JC, et al: A single cycle of rituximab for the treatment of severe pemphigus, *N Engl J Med*, 2007; 357: 545–552. DOI: 10.1056/NEJMoa067752.
- 64) Tedbirt B, Maho-Vaillant M, Houivet E, et al: Sustained Remission Without Corticosteroids Among Patients With Pemphigus Who Had Rituximab as First-Line Therapy: Follow-Up of the Ritux 3 Trial, *JAMA Dermatol*, 2024; 160: 290–296. DOI: 10.1001/jamadermatol.2023.5679.
- 65) Wang HH, Liu CW, Li YC, Huang YC: Efficacy of rituximab for pemphigus: a systematic review and meta-analysis of different regimens, *Acta Derm Venereol*, 2015; 95: 928–932. DOI: 10.2340/00015555-2116.
- 66) Werth VP, Joly P, Mimouni D, et al: Rituximab versus Mycophenolate Mofetil in Patients with Pemphigus Vulgaris, *N Engl J Med*, 2021; 384: 2295–2305. DOI: 10.1056/NEJMoa2028564.
- 67) Yamagami J, Kurihara Y, Funakoshi T, et al: Rituximab therapy for intractable pemphigus: A multicenter, open-label, single-arm, prospective study of 20 Japanese patients, *J Dermatol*, 2023; 50: 175–182. DOI: 10.1111/1346-8138.16597.
- 68) Kurihara Y, Yamagami J, Funakoshi T, et al: Rituximab therapy for refractory autoimmune bullous diseases: A multicenter, open-label, single-arm, phase 1/2 study on 10 Japanese patients, *J Dermatol*, 2019; 46: 124–130. DOI: 10.1111/1346-8138.14732.
- 69) B型肝炎治療ガイドライン（第4版）日本肝臓学会肝炎診療ガイドライン作成委員会編, 2022.
- 70) Beissert S, Werfel T, Frieling U, et al: A comparison of oral methylprednisolone plus azathioprine or mycophenolate mofetil for the treatment of pemphigus, *Arch Dermatol*, 2006; 142: 1447–1454. DOI: 10.1001/archderm.142.11.1447.
- 71) Chams-Davatchi C, Esmaili N, Daneshpazhooh M, et al: Randomized controlled open-label trial of four treatment regimens for pemphigus vulgaris, *J Am Acad Dermatol*,

- 2007; 57: 622–628. DOI: 10.1016/j.jaad.2007.05.024.
- 72) Kakuta R, Yamagami J, Funakoshi T, Takahashi H, Ohyama M, Amagai M: Azathioprine monotherapy in autoimmune blistering diseases: A feasible option for mild to moderate cases, *J Dermatol*, 2018; 45: 334–339. DOI: 10.1111/1346-8138.14173.
- 73) Moriyama T, Nishii R, Perez-Andreu V, et al: NUDT15 polymorphisms alter thiopurine metabolism and hematopoietic toxicity, *Nat Genet*, 2016; 48: 367–373. DOI: 10.1038/ng.3508.
- 74) Kakuta Y, Kawai Y, Okamoto D, et al: NUDT15 codon 139 is the best pharmacogenetic marker for predicting thiopurine-induced severe adverse events in Japanese patients with inflammatory bowel disease: a multicenter study, *J Gastroenterol*, 2018; 53: 1065–1078. DOI: 10.1007/s00535-018-1486-7.
- 75) Lapidot M, David M, Ben-Amitai D, Katzenelson V, Lustig S, Sandbank M: The efficacy of combined treatment with prednisone and cyclosporine in patients with pemphigus: preliminary study, *J Am Acad Dermatol*, 1994; 30 (5 Pt 1): 752–757. DOI: 10.1016/s0190-9622 (08) 81506-x.
- 76) Ioannides D, Chrysomallis F, Bystryń JC: Ineffectiveness of cyclosporine as an adjuvant to corticosteroids in the treatment of pemphigus, *Arch Dermatol*, 2000; 136: 868–872. DOI: 10.1001/archderm.136.7.868.
- 77) Beissert S, Mimouni D, Kanwar AJ, Solomons N, Kalia V, Anhalt GJ: Treating pemphigus vulgaris with prednisone and mycophenolate mofetil: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial, *J Invest Dermatol*, 2010; 130: 2041–2048. DOI: 10.1038/jid.2010.91.
- 78) Ioannides D, Apalla Z, Lazaridou E, Rigopoulos D: Evaluation of mycophenolate mofetil as a steroid-sparing agent in pemphigus: a randomized, prospective study, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2012; 26: 855–860. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2011.04170.x.
- 79) Chrysomallis F, Ioannides D, Teknetzis A, Panagiotidou D, Minas A: Treatment of oral pemphigus vulgaris, *Int J Dermatol*, 1994; 33: 803–807. DOI: 10.1111/j.1365-4362.1994.tb01003.x.
- 80) Sharma VK, Khandpur S: Evaluation of cyclophosphamide pulse therapy as an adjuvant to oral corticosteroid in the management of pemphigus vulgaris, *Clin Exp Dermatol*, 2013; 38: 659–664. DOI: 10.1111/ced.12073.
- 81) Tran KD, Wolverson JE, Soter NA: Methotrexate in the treatment of pemphigus vulgaris: experience in 23 patients, *Br J Dermatol*, 2013; 169: 916–921. DOI: 10.1111/bjd.12474.
- 82) Hashimoto T, Kawakami T, Koga H, et al: Therapeutic effect of mizoribine on pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus, *Dermatol Ther*, 2012; 25: 382–385. DOI: 10.1111/j.1529-8019.2012.01469.x.
- 83) Turner MS, Sutton D, Sauder DN: The use of plasmapheresis and immunosuppression in the treatment of pemphigus vulgaris, *J Am Acad Dermatol*, 2000; 43: 1058–1064. DOI: 10.1067/mjd.2000.109297.
- 84) Higashihara T, Kawase M, Kobayashi M, et al: Evaluating the Efficacy of Double-Filtration Plasmapheresis in Treating Five Patients With Drug-Resistant Pemphigus, *Ther Apher Dial*, 2017; 21: 243–247. DOI: 10.1111/1744-9987.12557.
- 85) Nagasaka T, Fujii Y, Ishida A, et al: Evaluating efficacy of plasmapheresis for patients with pemphigus using desmoglein enzyme-linked immunosorbent assay, *Br J Dermatol*, 2008; 158: 685–690. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2007.08416.x.
- 86) Beck RW, Cleary PA, Anderson MM, Jr., et al: A randomized, controlled trial of corticosteroids in the treatment of acute optic neuritis. The Optic Neuritis Study Group, *N Engl J Med*, 1992; 326: 581–588. DOI: 10.1056/NEJM199202273260901.
- 87) Shaygannejad V, Ashtari F, Alinaghian M, Norouzi R, Salari M, Fatehi F: Short-term safety of pulse steroid therapy in multiple sclerosis relapses, *Clin Neuropharmacol*, 2013; 36: 1–3. DOI: 10.1097/WNF.0b013e3182764f91.
- 88) Galeotti C, Kaveri SV, Bayry J: IVIG-mediated effector functions in autoimmune and inflammatory diseases, *Int Immunol*, 2017; 29: 491–498. DOI: 10.1093/intimm/dxx039.
- 89) Amagai M, Ikeda S, Shimizu H, et al: A randomized double-blind trial of intravenous immunoglobulin for pemphigus, *J Am Acad Dermatol*, 2009; 60: 595–603. DOI: 10.1016/j.jaad.2008.09.052.
- 90) Baum S, Debby A, Gilboa S, Trau H, Barzilai A: Efficacy of Dapsone in the Treatment of Pemphigus Vulgaris: A Single-Center Case Study, *Dermatology*, 2016; 232: 578–585. DOI: 10.1159/000448028.
- 91) Werth VP, Fivenson D, Pandya AG, et al: Multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial of dapsone as a glucocorticoid-sparing agent in maintenance-phase pemphigus vulgaris, *Arch Dermatol*, 2008; 144: 25–32. DOI: 10.1001/archderm.144.1.25.
- 92) Ellebrecht CT, Choi EJ, Allman DM, et al: Subcutaneous veltuzumab, a humanized anti-CD20 antibody, in the treatment of refractory pemphigus vulgaris, *JAMA Dermatol*, 2014; 150: 1331–1335. DOI: 10.1001/jamadermatol.2014.1939.
- 93) Klufas DM, Amerson E, Twu O, Clark L, Shinkai K: Refractory pemphigus vulgaris successfully treated with ofatumumab, *JAAD Case Rep*, 2020; 6: 734–736. DOI: 10.1016/j.jdc.2020.05.034.
- 94) Khan WN: Regulation of B lymphocyte development and activation by Bruton's tyrosine kinase, *Immunol Res*, 2001; 23: 147–156. DOI: 10.1385/IR:23:2:147.
- 95) Murrell DF, Patsatsi A, Stavropoulos P, et al: Proof of concept for the clinical effects of oral rilzabrutinib, the first Bruton tyrosine kinase inhibitor for pemphigus vulgaris: the phase II BELIEVE study, *Br J Dermatol*, 2021; 185: 745–755. DOI: 10.1111/bjd.20431.
- 96) Yamagami J, Ujiie H, Aoyama Y, et al: A multicenter, open-label, uncontrolled, single-arm phase 2 study of

- tirabrutinib, an oral Bruton's tyrosine kinase inhibitor, in pemphigus, *J Dermatol Sci*, 2021; 103: 135-142. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2021.07.002.
- 97) Chaudhury C, Mehnaz S, Robinson JM, et al: The major histocompatibility complex-related Fc receptor for IgG (FcRn) binds albumin and prolongs its lifespan, *J Exp Med*, 2003; 197: 315-322. DOI: 10.1084/jem.20021829.
- 98) Goebeler M, Bata-Csorgo Z, De Simone C, et al: Treatment of pemphigus vulgaris and foliaceus with efgartigimod, a neonatal Fc receptor inhibitor: a phase II multicentre, open-label feasibility trial, *Br J Dermatol*, 2022; 186: 429-439. DOI: 10.1111/bjd.20782.
- 99) Porter DL, Levine BL, Kalos M, Bagg A, June CH: Chimeric antigen receptor-modified T cells in chronic lymphoid leukemia, *N Engl J Med*, 2011; 365: 725-733. DOI: 10.1056/NEJMoa1103849.
- 100) Ellebrecht CT, Bhoj VG, Nace A, et al: Reengineering chimeric antigen receptor T cells for targeted therapy of autoimmune disease, *Science*, 2016; 353: 179-184. DOI: 10.1126/science.aaf6756.
- 101) Lee J, Lundgren DK, Mao X, et al: Antigen-specific B cell depletion for precision therapy of mucosal pemphigus vulgaris, *J Clin Invest*, 2020; 130: 6317-6324. DOI: 10.1172/JCI138416.
- 102) Kakuta R, Kurihara Y, Yamagami J, et al: Results of the guideline-based treatment for pemphigus: a single-centre experience with 84 cases, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020; 34: 1324-1330. DOI: 10.1111/jdv.16188.
- 103) Ujiie I, Ujiie H, Iwata H, Shimizu H: Clinical and immunological features of pemphigus relapse, *Br J Dermatol*, 2019; 180: 1498-1505. DOI: 10.1111/bjd.17591.
- 104) Chams-Davatchi C, Mortazavizadeh A, Daneshpazhooh M, et al: Randomized double blind trial of prednisolone and azathioprine, vs. prednisolone and placebo, in the treatment of pemphigus vulgaris, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2013; 27: 1285-1292. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2012.04717.x.
- 105) Lee MS, Yeh YC, Tu YK, Chan TC: Network meta-analysis-based comparison of first-line steroid-sparing adjuvants in the treatment of pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus, *J Am Acad Dermatol*, 2021; 85: 176-186. DOI: 10.1016/j.jaad.2020.08.028.
- 106) Kianfar N, Dasdar S, Daneshpazhooh M, Aryanian Z, Goodarzi A: A systematic review on efficacy, safety and treatment durability of intravenous immunoglobulin in autoimmune bullous dermatoses: Special focus on indication and combination therapy, *Exp Dermatol*, 2023; 32: 934-944. DOI: 10.1111/exd.14829.
- 107) Tanaka R, Kurihara Y, Egami S, et al: Clinical severity scores as a guide for prediction of initial treatment responses in pemphigus and pemphigoid patients, *J Dermatol*, 2023; 50: 203-211. DOI: 10.1111/1346-8138.16532.
- 108) Ishii K, Amagai M, Hall RP, et al: Characterization of autoantibodies in pemphigus using antigen-specific enzyme-linked immunosorbent assays with baculovirus-expressed recombinant desmogleins, *J Immunol*, 1997; 159: 2010-2017, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9257868>.
- 109) Kwon EJ, Yamagami J, Nishikawa T, Amagai M: Anti-desmoglein IgG autoantibodies in patients with pemphigus in remission, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2008; 22: 1070-1075. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2008.02715.x.
- 110) Chan PT, Ohshima B, Nishifuji K, et al: Immune response towards the amino-terminus of desmoglein 1 prevails across different activity stages in nonendemic pemphigus foliaceus, *Br J Dermatol*, 2010; 162: 1242-1250. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2010.09696.x.
- 111) Ohshima B, Nishifuji K, Chan PT, et al: Epitope spreading is rarely found in pemphigus vulgaris by large-scale longitudinal study using desmoglein 2-based swapped molecules, *J Invest Dermatol*, 2012; 132: 1158-1168. DOI: 10.1038/jid.2011.448.
- 112) Zhao WL, Ishii K, Egami S, et al: Analysis of clinical characteristics, prognosis and antibody pathogenicity of pemphigus patients positive for anti-desmoglein IgG autoantibodies in remission: a retrospective cohort study, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2022; 36: 271-278. DOI: 10.1111/jdv.17770.