

類天疱瘡（後天性表皮水疱症を含む）診療ガイドライン

類天疱瘡（後天性表皮水疱症を含む）診療ガイドライン作成委員会

氏家英之¹ 岩田浩明¹ 山上 淳² 名嘉真武国³ 青山裕美⁴ 池田志孝⁵
 石井文人³ 岩月啓氏⁶ 黒沢美智子⁷ 澤村大輔⁸ 谷川瑛子² 鶴田大輔⁹
 西江 渉¹ 藤本 亘⁴ 天谷雅行² 清水 宏¹

類天疱瘡（後天性表皮水疱症を含む）診療ガイドラインの位置づけ

本診療ガイドライン作成委員会は、厚生労働省難治性皮膚疾患克服研究事業の一環として発足したものである。類天疱瘡群は表皮基底膜部に自己抗体が線状に沈着する表皮下水疱症であり、類天疱瘡と後天性表皮水疱症に大別される。類天疱瘡の主な亜型として、水疱性類天疱瘡（主に皮膚に症状）と粘膜類天疱瘡（主に粘膜に症状）が存在する。水疱性類天疱瘡の標的抗原はBP180（XVII型コラーゲン：COL17）やBP230であり、粘膜類天疱瘡の標的抗原は主にXVII型コラーゲンやラミニン332である。一方、後天性表皮水疱症の標的抗原はVII型コラーゲンである。これらの標的抗原は全て表皮基底膜部に存在する。その臨床症状、病理学的所見、蛍光抗体法所見から、類天疱瘡と後天性表皮水疱症を鑑別することはしばしば困難であるため、類天疱瘡として診断、治療されている後天性表皮水疱症患者も少なからず存在すると推測される。従って、厚生労働省指定難病では両疾患は同一の疾患群として運用されている。以上の経緯より、本診療ガイドラインでは水疱性類天疱瘡、粘膜類天疱瘡および後天性表皮水疱症を取り扱う。これらの疾患の病態は未知の部分が多く、症状の現れ方や重症度、および治療反応性も症例により違いが大きい。診断と重症度判定基準は厚生労働省研究班で提唱されたものに準じ、

診療上判断を必要とするいくつかの問いに対して evidence based medicine (EBM) に基づく推奨度を記載し、国内外から発表された新しい知見を踏まえて臨床医が類天疱瘡および後天性表皮水疱症の診療を行うための指針を作成した。しかしながら、当該疾患の稀少さゆえエビデンスレベルの高い臨床研究は少ない。そのため本ガイドラインの治療指針においては、委員会見解に頼らざるを得なかった部分が多く存在する。本ガイドラインは現時点における本邦での標準的診療指針を示したものであるが、実際の診療では個々の症例が有する多彩な患者背景に配慮しながら治療を行っていく必要がある。したがって、本ガイドラインは類天疱瘡の治療選択を強制するものではなく、医師の裁量を制限するものでもない。今後、診断や治療法の進歩に伴い、必要に応じて適宜改訂されていく必要がある。

1 概要

水疱性類天疱瘡の概要

1. 定義・特徴

水疱性類天疱瘡は、表皮基底膜部抗原（ヘミデスモソーム構成タンパクであるBP180（COL17）とBP230）に対する自己抗体（IgG）により表皮下水疱を生じる自己免疫性水疱症である¹⁾。臨床的には、略全身の皮膚に多発する痒疹を伴う浮腫性紅斑と緊満性水疱を特徴とし、口腔粘膜病変を生じる場合もある。水疱性類天疱瘡の診断には、臨床症状、病理組織学的所見、蛍光抗体法、ELISA（CLEIA）法、免疫ブロット法などが用いられる。その他、特殊な病型として、限局性類天疱瘡（前脛骨型とBrunsting-Perry型）、小水疱性類天疱瘡、結節性類天疱瘡、増殖性類天疱瘡、lichen planus pemphigoides、dyshidrosiform bullous pemphigoid、erythrodermic bullous pemphigoidなどが知られている²⁾。妊娠・出産に伴い生じる妊娠性類天疱瘡（妊娠性

- 1) 北海道大学大学院医学研究院皮膚科学教室
- 2) 慶應義塾大学医学部皮膚科学教室
- 3) 久留米大学医学部皮膚科学教室
- 4) 川崎医科大学皮膚科
- 5) 順天堂大学医学部皮膚科学講座
- 6) 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚科学分野
- 7) 順天堂大学医学部衛生学講座
- 8) 弘前大学大学院医学研究科皮膚科
- 9) 大阪市立大学大学院医学研究科皮膚病態学

疱疹)においても、血中にBP180に対する自己抗体が検出される³⁾。抗ラミニンγ1類天疱瘡では血清中に200 kDaに対する自己抗体が検出されるが⁴⁾、水疱性類天疱瘡と類似した緊満性水疱をつくるため両者の鑑別はしばしば困難である。

2. 疫学

最も頻度の高い自己免疫性水疱症で、近年の高齢化に伴い増加している。年齢的には60歳以上、特に70歳代後半以上の高齢者に多いが¹⁾、まれに18歳以下の若年者および小児例もある。性差はない。近年、本邦における水疱性類天疱瘡の全国的な実態調査は行われていないが、「本邦における皮膚科受診患者の多施設横断四季別全国調査（日本皮膚科学会雑誌、2009年）」⁵⁾や「わが国における類天疱瘡の実態調査（稀少難治性疾患調査研究班、昭和62年）」⁶⁾などの調査によると、類天疱瘡の患者数は天疱瘡の約1.3倍と推定される。しかしながら、軽症例はこれらの調査で漏れている可能性があるため実数はさらに多いと予想される。

3. 神経疾患との関連

近年、ヨーロッパ^{7)~10)}やアジア諸国¹¹⁾¹²⁾の調査で、一般人口比より水疱性類天疱瘡患者において神経疾患（脳梗塞、認知症、パーキンソン病、てんかんなど）の合併率が高いことが報告されている。完全な population-based case-control study は少ないが、多くのエビデンスが蓄積されつつある。因果関係については立証されていない。

4. 薬剤との関連

水疱性類天疱瘡は降圧薬や利尿薬、抗生剤など様々な薬剤との関連が報告されているが¹³⁾、特にフロセミドとの強い相関が報告されている¹⁴⁾。近年、糖尿病治療薬であるDPP-4（Dipeptidyl Peptidase-4）阻害薬内服との関連の報告が増加している。フランスの21万件余りの薬剤副作用記録を調査した研究では、DPP-4阻害薬内服者の割合が水疱性類天疱瘡患者ではその他の疾患患者と比較して有意に高かった（Reporting odds ratio (ROR) : 67.5）。また、その多くの症例ではDPP-4阻害薬内服中止後10日前後で水疱性類天疱瘡が軽快した¹⁵⁾。一方、内服中止後数カ月以上経過してから軽快する症例も散見される。最近の研究によると、DPP-4関連の水疱性類天疱瘡では炎症（紅斑・膨疹）が軽微で、BP180のNC16a領域以外の部位に対する自己抗体が検出される傾向があることが明らかとなった¹⁶⁾。DPP-4阻害薬のうち、いくつかのものにおいては添付文書に重大な副作用として水疱性類天疱瘡が記載され

ている。DPP-4阻害薬内服と水疱性類天疱瘡発症の因果関係の詳細は未解明であり、今後の更なる検討が待たれる。

5. 悪性腫瘍との関連

本邦における水疱性類天疱瘡患者1,113人を調べた結果、64人（5.8%）に悪性腫瘍が発見された¹⁷⁾。そのほか、イタリアで10.9%¹⁸⁾、台湾で15.1%¹⁹⁾、イギリスで17.9%²⁰⁾など一般人口に比べて高い悪性腫瘍合併率が報告されているが、因果関係についての明確な立証はされていない。シンガポールの報告では、悪性腫瘍合併率は13.4%であったが、一般人口と比較し水疱性類天疱瘡患者で悪性腫瘍合併率に有意な上昇はないと結論付けている²¹⁾。また、水疱性類天疱瘡患者では血液系悪性腫瘍の合併が有意に高いものの、非血液系悪性腫瘍の合併率との相関はなかったとする報告もある²²⁾。ステロイド内服前の全身精査により偶発的に発見される悪性腫瘍もあるため、一般人口に比べて合併率が高くなっている可能性がある。しかし治療抵抗例で内臓悪性腫瘍が判明し、その内臓悪性腫瘍の治療後に水疱性類天疱瘡の皮疹が軽快する例がある。以上のことから治療抵抗例および高齢者であれば侵襲の少ない検査を行い、異常が疑われればさらなる詳細な全身精査を行う。精査の結果何らかの悪性腫瘍が判明した場合、その治療も行う。

6. 病態生理

IgG抗表皮基底膜部抗体による自己免疫性疾患である。水疱性類天疱瘡のIgG自己抗体の標的抗原であるBP180は膜貫通蛋白で、BP230は細胞内接着板蛋白である¹⁾²³⁾²⁴⁾。主にBP180のNC16a領域（基底細胞の細胞膜に最も近い細胞外領域）に存在するエピトープに対する抗体が病原性を有すると考えられている²⁵⁾。また活動期の患者血中自己抗体の約85%が、BP180のNC16a領域のリコンビナントタンパクに反応する²⁶⁾。自己抗体が標的抗原に結合した後は、補体活性化を介して炎症細胞浸潤が局所に誘導され、タンパク分解酵素によって水疱が形成されると考えられている^{27)~30)}。自己抗体が標的抗原に結合することによって抗原が基底細胞内に取り込まれ、それにより表皮基底膜部に脆弱性が生じるという機序も報告されている³¹⁾³²⁾。BP230に対しては主にC末端部に反応するが³³⁾、抗BP230抗体の水疱形成における病原性は現時点では不明である。

表皮基底膜部に対するIgE自己抗体が蛍光抗体直接法あるいは間接法で検出されることがある³⁴⁾³⁵⁾。血中

IgE 自己抗体価が水疱性類天疱瘡の膨疹や紅斑の程度と相関するという報告があり、病態への関与が示唆されている³⁶⁾。

7. 臨床症状、病理所見および検査所見

臨床的には痒疹を伴う浮腫性紅斑・緊満性水疱・びらんを特徴とする。ニコルスキー現象は一般的に陰性である。時に粘膜病変を認めることがあるが、ほとんどが口腔内病変で、他の粘膜部位に生じることが稀である。また粘膜病変を認めた場合は粘膜類天疱瘡、後天性表皮水疱症などの粘膜病変を生じることのある自己免疫性表皮下水疱症との鑑別が必要となる。

血中の好酸球や IgE が高値となる症例が多いが、病勢との相関は明らかではない。病理組織学的には表皮下水疱と水疱内および真皮の炎症細胞浸潤を認めるが、主たる細胞は好酸球である。蛍光抗体直接法では表皮基底膜部への IgG や補体の線状沈着を認め、最も感度の高い検査法である³⁷⁾。蛍光抗体間接法で血中 IgG 抗表皮基底膜部自己抗体を検出する。この IgG 抗表皮基底膜部自己抗体は 1 M 食塩水剥離皮膚の表皮側に反応する。免疫電顕ではヘミデスモソーム部の細胞内ないし細胞外に反応する。免疫プロット法・免疫沈降法では、BP180 と BP230 に様々なパターンで反応する。

BP180 NC16a 領域の ELISA 法および CLEIA (Chemiluminescence enzyme immunoassay) 法が保険収載されている。BP180 NC16a 領域の ELISA 法は感度 72~89%、特異度 94~98% と高く診断に有用である^{26)37)~41)}。また、病勢に比例する症例が多いため治療効果の判定にも有用である²⁶⁾³⁸⁾。BP180 NC16a 領域の CLEIA 法は ELISA 法に比較して測定範囲が広く、現在汎用されている。ただし、これらの ELISA (CLEIA) 法の感度は 100% ではないため、症例の見落としを避けるために蛍光抗体直接法を併せて実施する必要がある。また、可能な場合は蛍光抗体間接法も併せて実施することが望ましい。一方、BP230 の ELISA 法は感度 59~61%、特異度 96~99% と報告されている³⁷⁾⁴⁰⁾⁴¹⁾。水疱性類天疱瘡において、BP230 ELISA が陽性で BP180 NC16a 領域の ELISA 法が陰性の症例は 5~8%、一方 BP230 の ELISA 法が陰性で BP180 NC16a 領域の ELISA 法が陽性の症例は 26~32% と報告されている⁴⁰⁾⁴¹⁾。BP230 の ELISA 法は 2017 年時点で保険未収載である。

8. 治療

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。本疾患において病初期にその予後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。尋常性天疱瘡より治療への反応性がよくコントロールが比較的容易な症例も存在するが、慢性に経過することもある。ときに治療に反応せず多量のステロイド内服ないしアザチオプリンなどの免疫抑制薬の内服を要することもある。治療はステロイド内服が主体であるが、テトラサイクリン（あるいはミノサイクリン）とニコチン酸アミドの併用内服や、ドキシサイクリン内服が奏効する症例もある。また重症であっても、25~30 mg/日程度の中等量のステロイド内服でコントロールできることがある。ストロングステクラス (Clobetasol propionate) のステロイド外用 (20~30 g/日) も、軽症例のみならず重症例にも有効と報告されている。臨床的に限局性および非典型的な症例では DDS 内服が奏効することもある。また重症例（治療抵抗例を含む）ではステロイドパルス療法、アザチオプリンなどの各種免疫抑制薬、血漿交換療法、大量ガンマグロブリン静注 (IVIG) 療法などを併用する。国外ではリツキシマブ (抗 CD20 抗体) が有効とする報告もあるが、今後の臨床研究、治験の結論を待たなければならない。なお、ここに挙げた治療のうち、テトラサイクリン (ミノサイクリン) やニコチン酸アミド、免疫抑制剤等は水疱性類天疱瘡に対して保険適用となっておらず、注意が必要である (表 4)。

9. 予後

水疱性類天疱瘡は尋常性天疱瘡より治療に対する反応性は概して良好であるが、治療抵抗性を示す難治例も存在する。高齢者に好発するため、種々の治療に反応しないような場合は疾患自体のみならず治療による副作用により不幸な転帰に至ることもある。

文献

- Schmidt E, Zillikens D: Pemphigoid diseases, *Lancet*, 2013; 381: 320-332.
- Cozzani E, Gasparini G, Burlando M, Drago F, Parodi A: Atypical presentations of bullous pemphigoid: Clinical and immunopathological aspects, *Autoimmune Rev*, 2015; 14: 438-445.
- Morrison LH, Labib RS, Zone JJ, Diaz LA, Anhalt GJ: Herpes gestationis autoantibodies recognize a 180-kD human epidermal antigen, *J Clin Invest*, 1988; 81: 2023-2026.
- Dainichi T, Kurono S, Ohyama B, et al: Anti-laminin

- gamma-1 pemphigoid, *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009; 106: 2800-2805.
- 5) 古江増隆, 山崎雙次, 神保孝一ほか: 本邦における皮膚科受診患者の多施設横断四季別全国調査, *日皮会誌*, 2009; 119: 1795-1809.
 - 6) 稲葉 裕, 北村清隆, 青木國雄: 類天疱瘡患者数の推定全国調査（一次調査）を資料として, 厚生省特定疾患稀少難治性疾患調査研究班: 昭和62年度報告書: 1988: 19-21.
 - 7) Langan SM, Groves RW, West J: The Relationship between Neurological Disease and Bullous Pemphigoid-A Population-Based Case-Control Study, *J Invest Dermatol*, 2011; 131: 631-636.
 - 8) Cordel N, Chosidow O, Hellot MF, et al: French Study Group of Bullous Diseases: Neurological disorders in patients with bullous pemphigoid, *Dermatology*, 2007; 215: 187-191.
 - 9) Jedlickova H, Hlubinka M, Pavlik T, Semradova V, Budinska E, Vlasin Z: Bullous pemphigoid and internal diseases: A case-control study, *Eur J Dermatol*, 2010; 20: 96-101.
 - 10) Teixeira VB, Cabral R, Brites MM, Vieira R, Figueiredo A: Bullous pemphigoid and comorbidities: a case-control study in Portuguese patients, *An Bras Dermatol*, 2014; 89: 274-278.
 - 11) Kwan Z, Lai YN, Ch'ng CC, et al: The association between bullous pemphigoid and neurological disorders in a selected malaysian population, *Med J Malaysia*, 2015; 70: 81-85.
 - 12) Chen YJ, Wu CY, Lin MW, et al: Comorbidity profiles among patients with bullous pemphigoid: a nationwide population-based study, *Br J Dermatol*, 2011; 165: 593-599.
 - 13) Vassileva S: Drug induced pemphigoid: bullous and cicatricial, *Clin Dermatol*, 1998; 16: 379-387.
 - 14) Lloyd-Lavery A, Chi CC, Wojnarowska F, Taghipour K: The associations between bullous pemphigoid and drug use: a UK case-control study, *JAMA Dermatol*, 2013; 149: 58-62.
 - 15) Béné J, Moulis G, Bennani I, et al: French association of regional pharmaco vigilance centres: bullous pemphigoid and dipeptidyl peptidase IV-inhibitors: A case/non-case study in the French pharmacovigilance database, *Br J Dermatol*, 2016; 175: 296-301.
 - 16) Izumi K, Nishie W, Mai Y, et al: Autoantibody profile differentiates between inflammatory and non-inflammatory bullous pemphigoid, *J Invest Dermatol*, 2016; 136: 2201-2210.
 - 17) Ogawa H, Sakuma M, Morioka S, et al: The incidence of internal malignancies in pemphigus and bullous pemphigoid in Japan, *J Dermatol Sci*, 1995; 9: 136-141.
 - 18) Balestri R, Magnano M, La Placa M, et al: Malignancies in bullous pemphigoid: A controversial association, *J Dermatol*, 2016; 43: 125-133.
 - 19) Chang YT, Liu HN, Wong CK: Bullous pemphigoid-A report of 86 cases from Taiwan, *Clin Exp Dermatol*, 1996; 21: 20-22.
 - 20) Venning VA, Wojnarowska F: The association of bullous pemphigoid and malignant disease: a case control study, *Br J Dermatol*, 1990; 123: 439-445.
 - 21) Cai SC, Allen JC, Lim YL, Tan SH, Tang MB: Association of bullous pemphigoid and malignant neoplasms, *JAMA Dermatol*, 2015; 151: 665-667.
 - 22) Schulze F, Neumann K, Reche A, Zillikens D, Linder R, Schmidt E: Malignancies in pemphigus and pemphigoid disease, *J Invest Dermatol*, 2015; 135: 1445-1447.
 - 23) Stanly JR, Hawley-Nelson P, Yuspa SH, Shevach EM, Katz SI: Characterization of bullous pemphigoid antigen: a unique basement membrane protein of stratified squamous epithelia, *Cell*, 1981; 24: 897-903.
 - 24) Diaz LA, Rattie H 3rd, Saunders WS, et al: Isolation of a human epidermal cDNA corresponding to the 180-kD autoantigen recognized by bullous pemphigoid and herpes gestationis sera: Immunolocalization of this protein to the hemidesmosome, *J Clin Invest*, 1990; 86: 1088-1094.
 - 25) Giudice GJ, Emery DJ, Zelickson BD, Anhalt GJ, Liu Z, Diaz LA: Bullous pemphigoid and herpes gestationis autoantibodies recognize a common non-collagenous site on the BP180 ectodomain, *J Immunol*, 1993; 151: 5742-5750.
 - 26) Kobayashi M, Amagai M, Kuroda-Kinoshita K, et al: BP180 ELISA using bacterial recombinant NC16a protein as a diagnostic and monitoring tool for bullous pemphigoid, *J Dermatol Sci*, 2002; 30: 224-232.
 - 27) Liu Z, Diaz LA, Troy JL, et al: A passive transfer model of the organ-specific autoimmune disease, bullous pemphigoid, using antibodies generated against the hemidesmosomal antigen, BP180, *J Clin Invest*, 1993; 92: 2480-2488.
 - 28) Liu Z, Giudice GJ, Swartz SJ, et al: The role of complement in experimental bullous pemphigoid, *J Clin Invest*, 1995; 95: 1539-1544.
 - 29) Chen R, Ning G, Zhao ML, et al: Mast cells play a key role in neutrophil recruitment in experimental bullous pemphigoid, *J Clin Invest*, 2001; 108: 1151-1158.
 - 30) Liu Z, Giudice GJ, Zhou X, et al: A major role for neutrophils in experimental bullous pemphigoid, *J Clin Invest*, 1997; 100: 1256-1263.
 - 31) Iwata H, Kamio N, Aoyama Y, et al: IgG from patients with bullous pemphigoid depletes cultured keratinocytes of the 180-kDa bullous pemphigoid antigen (type XVII collagen) and weakens cell attachment, *J Invest Dermatol*, 2009; 129: 919-926.
 - 32) Ujiie H, Sasaoka T, Izumi K, et al: Bullous pemphigoid autoantibodies directly induce blister formation without complement activation, *J Immunol*, 2014; 193: 4415-4428.
 - 33) Hamada T, Nagata Y, Tomita M, Salmhofer W, Hashimoto T: Bullous pemphigoid sera react specifically with various domains of BP230, most frequently with C-terminal domain, by immunoblot analyses using bacterial recombinant proteins covering the entire molecule, *Exp Dermatol*, 2001; 10: 256-263.

- 34) Messingham KA, Noe MH, Chapman MA, Giudice GJ, Fairley JA: A novel ELISA high frequencies of BP180-specific IgE production in bullous pemphigoid, *J Immunol Methods*, 2009; 346: 18-25.
- 35) Moriuchi R, Nishie W, Ujiie H, Natsuga K, Shimizu H: In vivo analysis of IgE autoantibodies in bullous pemphigoid: a study of 100 cases, *J Dermatol Sci*, 2015; 78: 21-25.
- 36) Kamiya K, Aoyama Y, Noda K, et al: Possible correlation of IgE autoantibody to BP180 with disease activity in bullous pemphigoid, *J Dermatol Sci*, 2015; 78: 77-79.
- 37) Sardy M, Kostaki D, Varga R, Peris K, Ruzicka T: Comparative study of direct and indirect immunofluorescence and of bullous pemphigoid 180 and 230 enzyme-linked immunosorbent assays for diagnosis of bullous pemphigoid, *J Am Acad Dermatol*, 2013; 69: 748-753.
- 38) Sakuma-Oyama Y, Powell AM, Oyama N, Albert S, Bhogal BS, Black MM: Evaluation of a BP180-NC16a enzyme-linked immunosorbent assay in the initial diagnosis of bullous pemphigoid, *Br J Dermatol*, 2004; 151: 126-131.
- 39) Sitaru C, Dähnrich C, Probst C, et al: Enzyme-linked immunosorbent assay using multimers of the 16th non-collagenous domain of the BP180 antigen for sensitive and specific detection of pemphigoid autoantibodies, *Exp Dermatol*, 2007; 16: 770-777.
- 40) Charneux J, Lorin J, Antonicelli, F, et al: Usefulness of BP230 and BP180-NC16a enzyme-linked immunosorbent assays in the initial diagnosis of bullous pemphigoid, *Arch Dermatol*, 2011; 147: 286-291.
- 41) Roussel A, Benichou J, Randriamanantany A, et al: Enzyme-linked immunosorbent assay for the combination of bullous pemphigoid antigen 1 and 2 in the diagnosis of bullous pemphigoid, *Arch Dermatol*, 2011; 147: 293-298.

粘膜類天疱瘡の概要

1. 定義・特徴

粘膜類天疱瘡はBP180 (COL17) やラミニン 332 などの表皮基底膜部抗原に対する自己抗体（主に IgG）により、表皮下水疱やびらん性病変が粘膜優位に生じる自己免疫性水疱症である⁴²⁾。臨床的には主に口腔粘膜や眼粘膜にびらん性病変を生じ、治癒後に瘢痕を残すことがある。その他、外陰部、肛門周囲、鼻粘膜、咽頭、喉頭、食道が侵されることもある。皮膚病変は全く認めないか、あっても軽微である。粘膜類天疱瘡の標的抗原には多様性があり、様々な自己抗原を標的とする。多くの場合標的抗原はBP180であるが、約25%の患者ではラミニン 332 に反応する自己抗体を有する⁴³⁾。また、眼粘膜病変を主徴とする眼型粘膜類天疱瘡も存在する。蛍光抗体直接法で、粘膜上皮基底膜部あるいは表皮基底膜部の IgG や IgA、補体の線状沈

着が証明される⁴²⁾。

2. 疫学

比較のまれな疾患で、水疱性類天疱瘡よりやや若年の60歳代に好発する⁴³⁾。性差は明らかではない。口腔内のみの症例も多く、軽症の場合は単なる口内炎として治療されていることもある。また、眼粘膜病変のみの眼型粘膜類天疱瘡では、他の瘢痕性の眼疾患として長期にわたって経過観察されていることもあり、見過ごされている症例が少なからず存在すると推測される。

3. 悪性腫瘍との関連

抗ラミニン 332 型粘膜類天疱瘡では、悪性腫瘍発生の相対危険度が高いことが知られており、注意が必要である⁴⁴⁾⁴⁵⁾。報告された例の多くは、粘膜類天疱瘡の発症14週間前から発症14週間後までの期間に癌が発症している。そのため、粘膜類天疱瘡と診断した場合、抗BP180型か抗ラミニン 332 型かを鑑別することが望ましく、抗ラミニン 332 型と診断が確定した患者では悪性腫瘍の有無を検索すべきである。一方、 $\alpha 6$ インテグリンに対する抗体をもつ口腔粘膜類天疱瘡の患者、および $\beta 4$ インテグリンに対する抗体をもつ眼粘膜類天疱瘡、口腔粘膜類天疱瘡の患者では癌を発症する相対危険度はそれぞれ 0.34, 0.29 と低い⁴⁶⁾⁴⁷⁾。

4. 病態生理

粘膜類天疱瘡は標的抗原によって大きく二つのタイプ、抗BP180型粘膜類天疱瘡と抗ラミニン 332 型粘膜類天疱瘡に分けられる。ただし、VII型コラーゲンや $\alpha 6\beta 4$ インテグリン、BP230 を標的抗原とする症例もある⁴³⁾。抗BP180型粘膜類天疱瘡では自己抗体はNC16a領域に反応する症例のほかに、C末端側の基底膜に近い部位に反応する症例が多いため^{48)~50)}、水疱性類天疱瘡とは異なる症状を呈すると考えられている。

5. 臨床症状、病理所見および検査所見

主として口腔・眼粘膜に水疱・びらん性病変を生じ、皮膚病変は全く認めないか、認めても軽微である。咽頭・喉頭・鼻腔・食道および陰部などの粘膜も侵されることがある。口腔粘膜では歯肉部や頬粘膜に好発する。眼症状は灼熱感や乾燥感、異物感などで、重症例では瘢痕形成のため失明に至ることがある。高度な喉頭病変による呼吸困難で気管切開を要したり、重篤な食道病変の結果、嚥下障害を生じることもある。

病理組織学的には粘膜上皮下水疱を呈し、通常、水疱性類天疱瘡より炎症細胞浸潤は少ない。蛍光抗体直接法で粘膜上皮基底膜部に IgG や IgA、補体の線状沈着を認める。蛍光抗体間接法では血中に抗基底膜部抗

体を検出するが、通常、血中抗体価は低いため検出率は低い。抗BP180型粘膜類天疱瘡と抗ラミニン332型粘膜類天疱瘡の鑑別には1M食塩水剥離皮膚を用いた蛍光抗体間接法が有用である。裂隙の表皮側に患者血中自己抗体が反応すれば抗BP180型、真皮側に患者血中自己抗体が反応すれば抗ラミニン332型と簡易診断できる。最終的な標的抗原の同定には、BP180のC末端やラミニン332のリコンビナントタンパクを用いた免疫ブロット法が必要であるが、実施できる施設は限られている。BP180 NC16a領域のELISA（CLEIA）法は抗BP180型粘膜類天疱瘡の半数以上で陽性となるが、陰性の場合でも粘膜類天疱瘡を否定できない⁵¹⁾⁵²⁾。最近、BP180全長リコンビナントタンパクを用いたELISA法が開発され、抗BP180型粘膜類天疱瘡の診断や病勢評価への臨床応用が期待される⁵³⁾。

6. 治療

低リスク群（口腔粘膜±皮膚の限局性病変）と高リスク群（広範囲あるいは進行性の口腔粘膜病変、あるいは眼、外陰部、鼻咽腔、喉頭あるいは食道病変）に分けて治療方針を立てる⁴²⁾。低リスク群ではステロイド外用やDDS内服療法、テトラサイクリン・ニコチン酸アミド併用内服療法が用いられる。高リスク群であっても軽症の場合、低リスク群と同様の治療が選択されることがある。高リスク群で重症の場合は、大量のステロイド内服療法や免疫抑制療法を行う。治療抵抗例ではIVIg療法、ステロイドパルス療法、血漿交換療法、シクロフォスファミドパルス療法などを併用する。国外ではリツキシマブ（抗CD20抗体）も用いられている。なお、ここに挙げた治療のうち、テトラサイクリン（ミノサイクリン）やニコチン酸アミド、免疫抑制剤等は粘膜類天疱瘡に対して保険適用となっておらず、注意が必要である（表5）。

7. 予後

一般に、粘膜類天疱瘡のステロイド治療に対する反応は水疱性類天疱瘡より悪い。低リスク群では予後良好であるが、慢性に経過する。高リスク群では、重篤な眼病変による失明や食道病変による嚥下困難、喉頭病変による呼吸困難などが生じうる。

文献

- 42) Chan LS, Ahmed AR, Anhalt GJ, et al: The first international consensus on mucous membrane pemphigoid, *Arch Dermatol*, 2002; 138: 370-379.
- 43) Schmidt E, Zillikens D: Pemphigoid diseases, *Lancet*, 2013; 381: 320-332.

- 44) Egan CA, Lazarova Z, Darling TN, Yee C, Cote T, Yancey KB: Anti-epiligrin cicatricial pemphigoid and relative risk for cancer, *Lancet*, 2001; 357: 1850-1851.
- 45) Sadler E, Lazarova Z, Sarasombath P, Yancey KB: A widening perspective regarding the relationship between anti-epiligrin cicatricial pemphigoid and cancer, *J Dermatol Sci*, 2007; 47: 1-7.
- 46) Malik M, Gürcan HM, Christen W, Ahmed AR: Relationship between cancer and oral pemphigoid patients with antibodies to $\alpha 6$ -integrin, *J Oral Pathol Med*, 2007; 36: 1-5.
- 47) Letko E, Gürcan HM, Papaliodis GN, Christen W, Foster CF, Ahmed AR: Relative risk for cancer in mucous membrane pemphigoid associated with antibodies to the $\beta 4$ integrin subunit, *Clin Exp Dermatol*, 2006; 32: 637-641.
- 48) Oyama N, Setterfield JF, Powell AM, et al: Bullous pemphigoid antigen II (BP180) and its soluble extracellular domains are major autoantigens in mucous membrane pemphigoid: the pathogenic relevance to HLA class II alleles and disease severity, *Br J Dermatol*, 2006; 154: 90-98.
- 49) Schmidt E, Skrobek C, Kromminga A, et al: Cicatricial pemphigoid: IgA and IgG autoantibodies target epitopes on both intra-and extracellular domains of bullous pemphigoid antigen 180, *Br J Dermatol*, 2001; 145: 778-783.
- 50) Balding SD, Prost C, Diaz LA, et al: Cicatricial pemphigoid autoantibodies react with multiple sites on the BP180 extracellular domain, *J Invest Dermatol*, 1996; 106: 141-146.
- 51) Anber KT, Bloom R, Hertl M: A systematic review with pooled analysis of clinical presentation and immunodiagnostic testing in mucous membrane pemphigoid: association of anti-laminin-332 IgG with oropharyngeal involvement and the usefulness of ELISA, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2016; 30: 72-77.
- 52) Hayakawa T, Furumura M, Fukano H, et al: Diagnosis of oral mucous membrane pemphigoid by means of combined serologic testing, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 2014; 117: 483-496.
- 53) Izumi K, Nishie W, Mai Y, et al: Autoantibody profile differentiates between inflammatory and non-inflammatory bullous pemphigoid, *J Invest Dermatol*, 2016; 136: 2201-2210.

後天性表皮水疱症の概要

1. 定義

後天性表皮水疱症は係留線維（anchoring fibril）の主成分であるVII型コラーゲンを標的抗原とする表皮基底膜部自己免疫性水疱症である。臨床的には、肘や膝など外的刺激を受ける部位に水疱を繰り返して紅斑に乏しい非炎症型（古典型）と、水疱性類天疱瘡に類似する紅斑を伴った緊満性水疱を呈する炎症型に大別される⁵⁴⁾。半数ほどに口腔粘膜などの粘膜病変を生じる。組織学的には表皮下水疱を呈し、血中にVII型コラー

ゲンに対する自己抗体を検出する⁵⁵⁾。

2. 疫学

日本では大規模疫学調査がなされていないため正確な発症頻度は不明であるが、「本邦における皮膚科受診患者の多施設横断四季別全国調査（日本皮膚科学会雑誌，2009年）」や「わが国における類天疱瘡の実態調査（稀少難治性疾患調査研究班，昭和62年）」などの調査により，天疱瘡の約0.05倍と推定される。やや女性に多い。発症年齢は小児から成人まで報告があるが，水疱性類天疱瘡より若年の40～50歳代に多い⁵⁶⁾。また，人種，地域による発症頻度に違いがあることが示唆されている⁵⁷⁾⁵⁸⁾。

3. 病態生理

抗VII型コラーゲン抗体による自己免疫性水疱症である。VII型コラーゲンは，表皮基底膜構成タンパクの一つであり，形態学的には係留線維の主要構成成分である。主な抗原エпитープはNC1領域であるが，まれにNC2領域にも認めることがある⁵⁹⁾。抗原エピトープと非炎症型・炎症型の臨床病型との相関は明らかではない。IgG自己抗体が抗原に結合後，補体や好中球などを介した炎症反応が水疱形成に重要とされている⁵⁸⁾。

4. 臨床症状，病理所見および検査所見

主として四肢末梢伸側部に水疱，びらんを生じ，上皮化後に癬痕，稗粒腫を残す水疱性疾患である。非炎症型（古典型）と炎症型の2病型があり，前者は全体の約1/3，後者は約2/3を占める⁵⁸⁾。非炎症型（古典型）の症例では外的刺激が加わりやすい四肢伸側に緊満性水疱や血疱，びらんを生じるが，必ずしも紅斑は伴わない。爪の変形や萎縮，炎症後色素沈着や色素脱失がみられる場合がある。粘膜疹（特に口腔粘膜）をしばしば伴う。重症例では栄養障害型表皮水疱症に類似した臨床像を呈する。炎症型の症例では，水疱性類天疱瘡に類似した体幹および四肢の瘙癢を伴う紅斑と水疱形成をみる。水疱を形成した皮膚は非炎症型，炎症型を問わず癬痕形成や稗粒腫の形成をきたす。同一の患者でも時期によって病型（非炎症型，炎症型）が入れ替わることや，同時に二つの病型を呈することもある⁵⁸⁾。

病理組織学的に表皮下水疱を認める。非炎症型の病型では炎症細胞浸潤は少ないが，炎症型の病型では，通常，多核白血球の浸潤を伴う。

蛍光抗体直接法では表皮基底膜部にIgGおよび補体の線状沈着が証明される。蛍光抗体間接法では表皮基

底膜部に対する血中自己抗体が証明される。1M食塩水剝離皮膚を基質とした蛍光抗体間接法では，自己抗体は真皮側に反応する。真皮抽出液を用いた免疫ブロット法では，290 kDaのタンパク（VII型コラーゲン）に対する自己抗体が検出される。またVII型コラーゲンのNC1領域とNC2領域のリコンビナントタンパクを用いたELISA法が開発されている。VII型コラーゲンのELISA法は後天性表皮水疱症の診断に感度93%以上，特異度98%以上という報告がある⁶⁰⁾⁶¹⁾。また検出された抗体価は病勢と比例して上昇・低下する^{60)~62)}。VII型コラーゲンのELISA法は2017年時点で保険未収載である。

5. 治療

症例数が少ないため，治療に関してのエビデンスは少ない。そのため，水疱性類天疱瘡に準じた治療が行われる。治療は中等量から大量のステロイド内服が主体であるが，軽症例ではコルヒチン内服やDDS内服が奏効する症例がある。重症例（治療抵抗例を含む）ではステロイドパルス療法，アザチオプリンなどの各種免疫抑制薬，血漿交換療法，大量ガンマグロブリン静注療法などを併用する。国外ではリツキシマブ（抗CD20抗体）も用いられている。なお，ここに挙げた治療のうち，コルヒチンやDDS，免疫抑制剤等は後天性表皮水疱症に対して保険適用となっておらず，注意が必要である（表7）。

6. 予後

後天性表皮水疱症は水疱性類天疱瘡より治療に対する反応性は低く，慢性に経過することが多い。また，各種治療によっても完全寛解に至らない症例も多い⁶¹⁾。水疱やびらんの治癒後には癬痕や稗粒腫，色素沈着や色素脱失を残す。

文献

- 54) Palestine RF, Kossard S, Dicken CH: Epidermolysis bullosa acquisita: a heterogeneous disease. *J Am Acad Dermatol*, 1981; 5: 43-53.
- 55) Woodley DT, Briggaman RA, O'Keefe EJ, Inman AO, Queen LL, Gammon WR: Identification of the skin basement-membrane autoantigen in epidermolysis bullosa acquisita. *N Engl J Med*, 1984; 310: 1007-1013.
- 56) Kim JH, Kim YH, Kim SC: Epidermolysis Bullosa Acquisita: A Retrospective Clinical Analysis of 30 Cases. *Acta Derm Venereol*, 2011; 91: 307-312.
- 57) Lee CW: Prevalences of subacute cutaneous lupus erythematosus and epidermolysis bullosa acquisita among Korean/Oriental populations. *Dermatology*, 1998; 197: 187.

- 58) Ludwig RJ: Clinical presentation, pathogenesis, diagnosis, and treatment of epidermolysis bullosa acquisita, *ISRN Dermatol*, 2013; 812029.
- 59) Ishii N, Yoshida M, Hisamatsu Y, et al: Epidermolysis bullosa acquisita sera react with distinct epitopes on the NC1 and NC2 domains of type VII collagen: study using immunoblotting of domain-specific recombinant proteins and postembedding immunoelectron microscopy, *Br J Dermatol*, 2004; 150: 843-851.
- 60) Saleh MA, Ishii K, Kim YJ, et al: Development of NC1 and NC2 domains of type VII collagen ELISA for the diagnosis and analysis of the time course of epidermolysis bullosa acquisita patients, *J Dermatol Sci*, 2011; 62: 169-175.
- 61) Kim JH, Kim YH, Kim S, et al: Serum levels of anti-type VII collagen antibodies detected by enzyme-linked immunosorbent assay in patients with epidermolysis bullosa acquisita are correlated with the severity of skin lesions, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2013; 27: e224-230.
- 62) Ito Y, Kasai H, Yoshida T, Saleh MA, Amagai M, Yamagami J: Anti-type VII collagen autoantibodies, detected by enzyme-linked immunosorbent assay, fluctuate in parallel with clinical severity in patients with epidermolysis bullosa acquisita, *J Dermatol*, 2013; 40: 864-868.

II 類天疱瘡（後天性表皮水疱症を含む）の診断基準と重症度判定基準

1. 診断基準

水疱性類天疱瘡，粘膜類天疱瘡および後天性表皮水疱症の診断には表1の診断基準を用いる。病理組織学的所見，および蛍光抗体直接法の少なくとも一方（あるいは両方）の項目を満たす必要があることから，生検は診断確定に必須である。

2. 重症度判定基準

表1の診断基準を満たしたものは，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。重症度基準は，国際基準として用いられているBPDAI（Bullous Pemphigoid Disease Area Index）に準じた重症度判定基準を用いる（表2）^{*12}。なお，厚生労働省指定難病の申請にはBPDAIの記載が必須となっている。

*1BPDAIはびらん・水疱，膨疹・紅斑，粘膜疹それぞれ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。臨床治験などの国際的評価を必要とする場合はBPDAIを用いることが望ましい。BPDAIを用いた重症度判定基準の評価法については，有効性を確認しつつ今後も継続的に検討する。

表1 類天疱瘡（後天性表皮水疱症を含む）の診断基準

A 症状
1. 皮膚に多発する，痒痒性紅斑
2. 皮膚に多発する，緊満性水疱およびびらん
3. 口腔粘膜を含む粘膜部の非感染性水疱およびびらん
B 検査所見
1. 病理組織学的診断項目
1) 表皮下水疱を認める。
2. 免疫学的診断項目
1) 蛍光抗体直接法により，皮膚の表皮基底膜部にIgG，あるいは補体の沈着を認める。
2) 蛍光抗体間接法により，血中の抗表皮基底膜部抗体（IgG）を検出する。あるいはELISA（CLEIA）法により，血中の抗BP180抗体（IgG），抗BP230抗体（IgG）あるいは抗VII型コラーゲン抗体（IgG）を検出する。
C 鑑別診断
以下の疾患を鑑別する。 表皮水疱症，虫刺症，蕁麻疹様血管炎，ポルフィリン症，多形紅斑，薬疹，アミロイドーシス，水疱型エリテマトーデス
<診断のカテゴリー>
Definite：以下の①又は②を満たすもの
①：Aのうち1項目以上かつB-1かつB-2のうち1項目以上を満たし，Cの鑑別すべき疾患を除外したもの。
②：Aのうち1項目以上かつB-2の2項目を満たし，Cの鑑別すべき疾患を除外したもの。

*2 本ガイドラインでは水疱性類天疱瘡，粘膜類天疱瘡および後天性表皮水疱症のいずれにおいてもBPDAIを用いて重症度判定を行うこととするが，粘膜類天疱瘡に関しては2015年にMMPDAI（Mucous Membrane Pemphigoid Disease Area Index）が発表され，後天性表皮水疱症に関しても国際基準の作成が進行中である。これらに準じた各疾患の重症度基準の策定については今後適宜行っていく。

III 治療指針

水疱性類天疱瘡

1. 治療における心構え

水疱性類天疱瘡は皮膚・粘膜のみに病変を認める皮膚科特異的疾患であり，間違った診断や不適切な初期治療により重篤な経過を辿ることがあるため，熟練した皮膚科専門医による診療が必須である。重症度によって治療方針が大きく異なるため，重症度判定を正確に行うことが求められる。

重症と判定される症例では大量のステロイド投与にもかかわらず，水疱の新生を繰り返す症例や，全身に水疱やびらんが多発して，広汎な熱傷のような臨床像を呈し嚴重な全身管理を要する症例も少なくない。ま

表2 類天疱瘡（後天性表皮水疱症を含む）重症度判定基準（Bullous Pemphigoid Disease Area Index ; BPDAIに基づく）
Murrell DF, et al. J Am Acad Dermatol. 2012 ; 66 : 479-485.

皮膚	びらん/水疱	膨疹/紅斑
部位	点数	点数
頭部・顔面	0・1・2・3・5・10	0・1・2・3・5・10
頸部	0・1・2・3・5・10	0・1・2・3・5・10
胸部	0・1・2・3・5・10	0・1・2・3・5・10
左上肢	0・1・2・3・5・10	0・1・2・3・5・10
右上肢	0・1・2・3・5・10	0・1・2・3・5・10
手	0・1・2・3・5・10	0・1・2・3・5・10
腹部	0・1・2・3・5・10	0・1・2・3・5・10
陰部	0・1・2・3・5・10	0・1・2・3・5・10
背部・臀部	0・1・2・3・5・10	0・1・2・3・5・10
左下肢	0・1・2・3・5・10	0・1・2・3・5・10
右下肢	0・1・2・3・5・10	0・1・2・3・5・10
足	0・1・2・3・5・10	0・1・2・3・5・10
合計	/120	/120

粘膜	びらん/水疱
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
合計	/120

皮膚：びらん/水疱
 0点= なし
 1点= 1～3個かつ長径1cm以上の皮疹はない
 2点= 1～3個かつ長径1cm以上の皮疹が1個以上
 3点= 4個以上かつ長径2cm以上の皮疹はない
 5点= 4個以上かつ長径2cm以上の皮疹が1個以上
 10点= 4個以上かつ長径5cm以上の皮疹が1個以上
 または領域の全体に認める
 注：上皮化した部分は含まない

皮膚：膨疹/紅斑
 0点= なし
 1点= 1～3個かつ長径6cm以上の皮疹はない
 2点= 1～3個かつ長径6cm以上の皮疹が1個以上
 3点= 4個以上あるいは長径10cm以上の皮疹が1個以上
 5点= 4個以上かつ長径25cm以上の皮疹が1個以上
 10点= 4個以上かつ長径50cm以上の皮疹が1個以上
 または領域の全体に認める
 注：炎症後の色素沈着は含まない

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

下記①～③でそれぞれ判定を行い、最も高い重症度を採用する。
 ①皮膚：びらん/水疱の合計スコア
 1. 軽症 ≤14点
 2. 中等症 15～34点
 3. 重症 ≥35点
 ②皮膚：膨疹/紅斑の合計スコア
 1. 軽症 ≤19点
 2. 中等症 20～34点
 3. 重症 ≥35点
 ③粘膜：びらん/水疱の合計スコア
 1. 軽症 ≤9点
 2. 中等症 10～24点
 3. 重症 ≥25点

た中等症と判定された症例でも、中等量のステロイド投与では軽快しない症例があり注意を要する。

高齢者を治療する際には、加齢に伴う肝機能・腎機能の低下、呼吸機能や嚥下機能の低下、生活習慣病や骨粗鬆症の合併率の上昇、日常生活動作の低下、易感染性であることなどを念頭に置く必要がある。

2. 治療方針

まず各種検査を行い、水疱性類天疱瘡の診断を確認する（表1, 3）。次にBPDAIを測定し、類天疱瘡重症度判定基準に従い重症度分類を行う（表2）。軽症と中等症以上に分け、治療方針を立てる。（治療アルゴリズム（図1）、治療一覧（表4）参照）。

軽症例では局所外用療法に加え、テトラサイクリン（ミノサイクリン）+ニコチン酸アミド、DDSあるいは少量のステロイド（PSL 0.2～0.3 mg/kg/日）を投与する。ストロングステクラスのステロイド全身外用療法も治療選択肢となるが、外用剤を連日全身に塗布可能な症例に限られる。軽症例は一次医療機関において治療可能であるが、これらの治療により2～4週程度で軽快しない症例や中等症以上の症例は、二次・三次医療機関に紹介し加療するよう要請する。

中等症以上の症例では、中等量～大量のステロイド（PSL 0.5～1 mg/kg/日）内服療法を行う。十分な効果が得られない場合は、免疫抑制剤（アザチオプリン、

表 3 類天疱瘡（後天性表皮水疱症を含む）診療における検査・治療チェック項目一覧

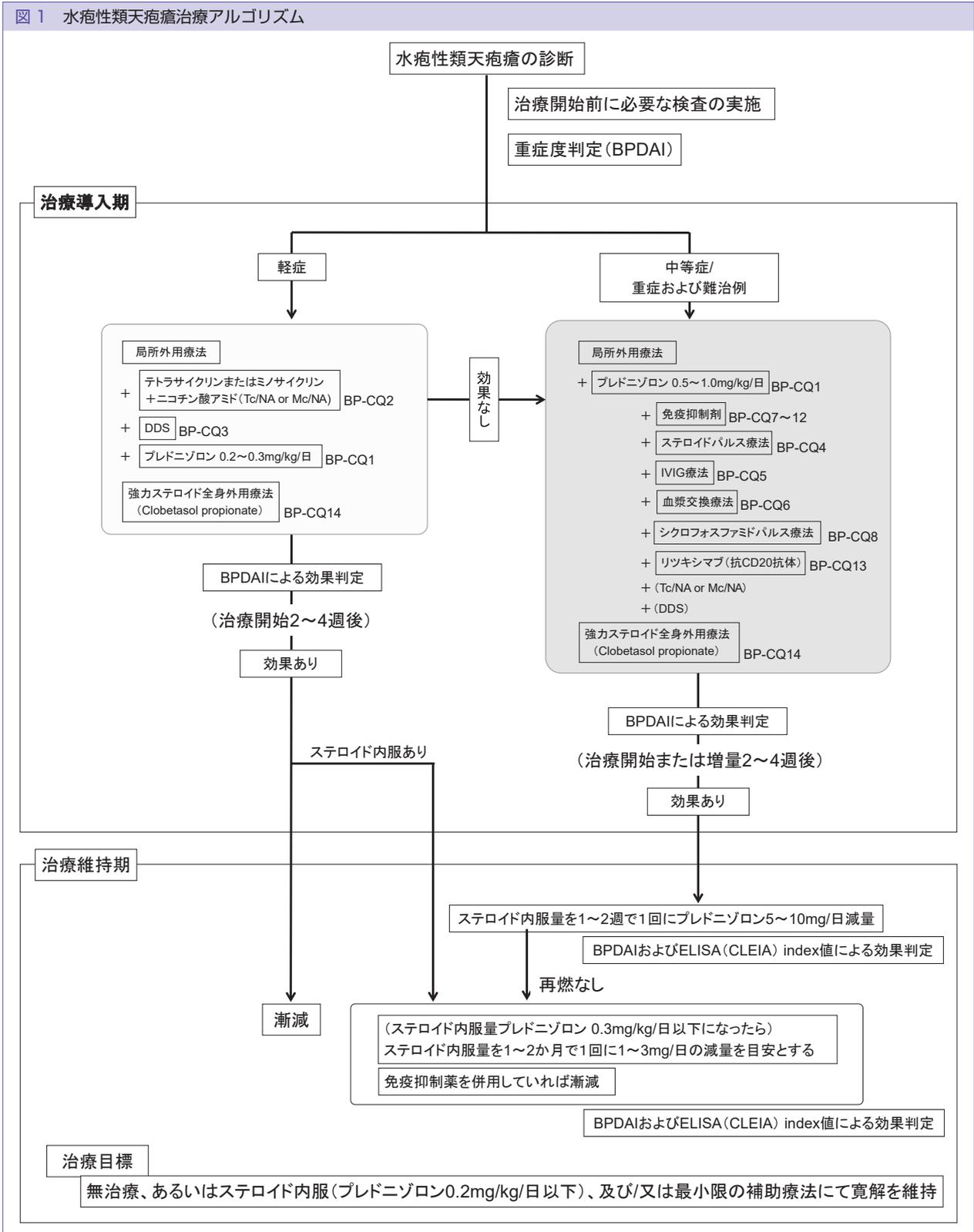
<p>I 治療開始前</p> <p>強く推奨される項目</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 類天疱瘡および後天性表皮水疱症の診断を確認する（臨床症状、病理組織所見、蛍光抗体直接法（DIF）、蛍光抗体間接法（IIF、1M 食塩水剥離皮膚切片を用いた IIF を含む）、ELISA 法¹⁾あるいは CLEIA 法²⁾による血中抗体の検索）（表 1） <input type="checkbox"/> 重症度判定基準（BPDAl）による病勢評価を行う（表 2） <input type="checkbox"/> 尿・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（空腹時血糖値、HbA1c）、熱型、CRP <input type="checkbox"/> 胸部 X 線、体重、血圧測定 <input type="checkbox"/> 糖尿病・高血圧・胃潰瘍・結核及び他の既往歴・合併症の確認と状態の評価 <input type="checkbox"/> 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） <p>推奨される項目</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 各種培養の提出（咽頭、皮膚、尿、便など） <input type="checkbox"/> 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、上部・下部消化管におけるびらん、潰瘍および悪性腫瘍の有無を把握する <input type="checkbox"/> 超音波、CT などによる悪性腫瘍の有無のチェック（悪性腫瘍の合併が疑われる場合） <input type="checkbox"/> 各種悪性腫瘍マーカーの検査：SCC、CEA、CA19-9、AFP、PSA、CA125 など（悪性腫瘍の合併が疑われる場合） <input type="checkbox"/> ツベルクリン反応、QFT³⁾または T spot⁴⁾：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 <input type="checkbox"/> 眼病変（緑内障、白内障など）の有無のチェック <input type="checkbox"/> 免疫グロブリンレベル（血清中 IgG、IgA、IgM、IgE） <input type="checkbox"/> 骨粗鬆症治療薬（ビスフォスフォネート）使用前の歯科のチェック
<p>II 治療開始後</p> <p>強く推奨される項目</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 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） <input type="checkbox"/> 重症度判定基準（BPDAl）による定期的な病勢評価（表 2） <input type="checkbox"/> ELISA 法¹⁾あるいは CLEIA 法²⁾による定期的な血中抗体価の測定（1 回/月） <input type="checkbox"/> PSL0.4mg/kg/日以上または 20mg/日以上での投与が 2～3 カ月以上におよぶ場合、定期的に（1 回/月）β-D グルカン、CMV⁵⁾を測定し、特にニューモシスチス肺炎または他の真菌感染症（アスペルギルスなど）にも十分注意する <input type="checkbox"/> 感染症予防目的の抗菌薬予防投与（例えばバクタ[®]など）（ステロイド内服時） <input type="checkbox"/> 抗潰瘍薬予防投与（ステロイド内服時） <input type="checkbox"/> 骨粗鬆症治療薬の予防投与⁶⁾（ステロイド内服時） <input type="checkbox"/> ステロイド内服の副作用に注意する（糖尿病、胃潰瘍、精神障害、骨粗鬆症など） <p>推奨される項目</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 必要に応じ定期的各種培養（皮膚、尿、便）を提出する <input type="checkbox"/> CMV⁵⁾ 検査結果により、抗ウイルス剤投与について検討する <input type="checkbox"/> 症例重症度より、定期的に胸部 X 線を行う <input type="checkbox"/> 口腔内カンジダ症予防の為に抗真菌薬の含嗽を行う <input type="checkbox"/> 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受け、口腔内の清潔を保つようにする <p>¹⁾ ELISA 法：現在 BP180NC16a と BP230、VII 型コラーゲンの 3 種の ELISA 法が可能である。2017 年現在 BP180NC16a の ELISA 法のみ保険収載されている。</p> <p>²⁾ CLEIA 法：現在 BP180NC16a の CLEIA 法が可能で、保険収載されている。</p> <p>³⁾ QFT：QuantiFERON（QFT）-2G</p> <p>⁴⁾ T. spot：T スポット[®]、TB</p> <p>⁵⁾ 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 アンチゲネミア法を用いて検査する。</p> <p>⁶⁾ 「ステロイド性骨粗鬆症の管理と治療ガイドライン：2014 年改訂版」に従って投与する。</p>

ミゾリピン、シクロフォスファミド、シクロスポリン、ミコフェノール酸モフェチル、メトトレキサート）やステロイドパルス療法、IVIg 療法、血漿交換療法、シクロフォスファミドパルス療法等を適宜追加する。テトラサイクリン（ミノサイクリン）+ニコチン酸アミドあるいは DDS の併用も行われることがあるが、漫然と継続せず、効果が明らかでなければ中止する。スト

ロングストクラスのステロイド全身外用療法も治療選択肢の一つであるが、大量の外用剤を連日全身に塗布する必要があるため、実施可能な症例は限られるであろう。

最近海外で、水疱性類天疱瘡の初期治療として、ドキシサイクリン（200 mg/日）内服の有効性が示された⁶³⁾。PSL 0.5 mg/kg/日内服との比較で非劣性が証明

図1 水疱性類天疱瘡治療アルゴリズム



され、安全性は有意に高かった。今後の国内外での使用報告例の集積を待ちたい。

病初期においては、病勢をコントロールすることを

治療目標とする。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、紅斑の色素沈着化を認める状態を目指す。臨床症状の

表 4 水疱性類天疱瘡治療一覧

	軽症	中等症、重症 および難治例	推奨度	関連する CQ
テトラサイクリン 500～2,000mg/日・ニコチン酸アミド 500～2,000mg/日 併用療法 ^{注1)}	○		C1	BP-CQ2
ミノサイクリン 100～200mg/日・ニコチン酸アミド 500～2,000mg/日 併用療法 ^{注1)}	○		C1	BP-CQ2
DDS 25～100mg/日	○		C1	BP-CQ3
プレドニゾン	○		B*	BP-CQ1
免疫抑制剤 ^{注1)}				
初回投与量 0.2～0.3mg/kg/日	○		A	BP-CQ1
初回投与量 0.5～1mg/kg/日		○		
アザチオプリン 50～150mg/日		○	C1	BP-CQ7
ミゾリピン 150mg/日、朝食後1回		○	C1	BP-CQ8
シクロフォスファミド 50～100mg/日、 静注 500～750mg/回		○	C1	BP-CQ9
シクロスポリン 3～5mg/kg/日		○	C1	BP-CQ10
ミコフェノール酸モフェチル 40mg/kg/日、通常 2g/日		○	C1	BP-CQ11
メトトレキサート 2.5～7.5mg/週		○	C1	BP-CQ12
ステロイドパルス療法（メチルプレドニゾン 0.5～1.0g/日、3日間）		○	C1	BP-CQ4
大量ガンマグロブリン静注（IVIg）療法 400mg/kg/日、5日間連続投与 ^{注2)}		○	B	BP-CQ5
血漿交換療法 ^{注3)}		○	B*（C1）	BP-CQ6
リツキシマブ療法（抗CD20抗体） ^{注1)}		○	C1	BP-CQ13
局所療法				
抗生物質含有軟膏	○	○		
亜鉛華単軟膏	○	○		
抗生物質含有ステロイド外用剤	○	○		
ベリーストロング、ストロングクラスのステロイド外用剤	○	○		
強力ステロイド全身外用療法（clobetasol propionate）10～30g/日	○	○	C1*（B）	BP-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				
*：総合的判断に基づく委員会見解（カッコ内はエビデンスによる実際の評価）				
注1）2017年現在、水疱性類天疱瘡に対し保険適用されていない。				
注2）保険適用はステロイド剤の効果不十分な場合に限られる。				
注3）保険適用は難治性の場合、又は合併症や副作用でステロイドの大量投与ができない場合に限られる。				

経時変化のモニタリングにBPDAIが有用である。臨床症状の改善に伴い、血中抗体価を確認しつつ治療薬を漸減する。PSL 0.2 mg/kg/日以下で維持することを第一目標とし、さらにPSL 0.1 mg/kg/日以下での維持あるいは内服中止を目指して治療する。

A. 軽症例

1) 局所外用療法

局所外用療法として、皮疹部にはストロングスト・ベリーストロングのステロイド外用薬の外用が一般的である。限局性の軽症例では、ステロイド軟膏の外用のみで治療効果の期待できる症例も存在する。その他、創保護あるいは感染予防目的で抗生物質含有軟膏、亜鉛華単軟膏の貼付も用いられる。外用療法により接触皮膚炎が生じることがあるが、水疱性類天疱瘡の皮膚病変と混同しないよう注意を要する。

2) テトラサイクリン（ミノサイクリン）・ニコチン酸アミド併用内服療法（BP-CQ2）

テトラサイクリン 500～2,000 mg/日（あるいはミノサイクリン 100～200 mg/日）とニコチン酸アミド 500

～2,000 mg/日の併用内服療法が奏効する症例がある。テトラサイクリン（あるいはミノサイクリン）を単独で用いることもある。ステロイド外用療法を併用するのが一般的である⁶⁴⁾。ミノサイクリン内服でめまいや色素沈着、間質性肺炎を来すことがあり、注意を要する。治療開始2～4週で新生病変を認めなくなったら、臨床症状をみながら漸減する。

3) DDS（ダブソン）内服療法（BP-CQ3）

DDS 25～100 mg/日の内服療法が奏効する症例がある。ステロイド外用療法を併用するのが一般的である。ステロイド内服療法と併用することで、ステロイド減量効果が期待できる。肝機能障害や溶血性貧血、まれに薬剤過敏症候群を来すことがあり注意を要する。

4) ステロイド内服療法（BP-CQ1）

軽症例にステロイド内服療法を導入する場合、プレドニゾン（PSL）0.2～0.3 mg/kg/日程度で開始する。治療開始後2～4週で水疱、びらんを認めなくなったら、1～2カ月に1回、PSL 1～3 mg/日の減量を目

安とする。再燃のないことを確認しつつ漸減し、PSL 0.2 mg/kg/日以下で維持することを第一目標とする。

さらに、PSL 0.1 mg/kg/日以下での維持あるいは内服中止を目指す。

ステロイド内服開始前に糖尿病、高血圧、消化性潰瘍、感染症などの合併症の検索を行う（表3）。抗潰瘍薬（プロトンポンプインヒビターなど）や骨粗鬆症治療薬（ビスフォスフォネートなど）、ニューモシスチス肺炎予防薬の併用を考慮する。

5) 強力ステロイド（Clobetasol propionate）全身外用療法（BP-CQ14）

中等症以下の症例では、Clobetasol propionate 1回 10 g（体重 45 kg 未満では1回 5 g）、1日2回の全身外用が奏効すると報告されている。水疱、びらんの新生を認めなくなり2週間を経過したのちに、外用を隔日、週2回、週1回と4週ごとに漸減し中止する⁶⁵⁾。全身的な副作用として糖尿病や感染症などを、また皮膚局所の副作用として紫斑や皮膚萎縮などを来し得るため注意を要する。

B. 中等症、重症および難治例

1) ステロイド内服療法（BP-CQ1）

中等症や重症と判定された症例あるいは難治例では、PSL 0.5~1 mg/kg/日を投与する。局所外用療法を併用することもある（軽症例の項参照）。病勢が制御されたのち、ステロイドの量を漸減する。ステロイド単剤により十分な効果が得られない場合は、免疫抑制剤、ステロイドパルス療法、IVIG療法、血漿交換療法などを考慮する。PSLの効果が不十分の場合に、同力価のベタメタゾンに変更すると奏効することがある⁶⁶⁾⁶⁷⁾。

ステロイド減量前期（PSL 1 mg~0.3 mg/kg/日または 60~15 mg/日）では1~2週に一回 5~10 mg/日の減量を目安とする。減量後期（PSL 0.3 mg/kg/日または 15 mg/日以下）では、1~2カ月に1回 1~3 mg/日の減量を目安とする。再燃のないことを確認しつつ漸減し、PSL 0.2 mg/kg/日以下で維持することを第一目標とする。同時に免疫抑制薬を併用していれば、PSL 0.2 mg/kg/日または 10 mg/日以下に達したら、再燃のないことを確認しながら漸減中止していく。さらに、PSL 0.1 mg/kg/日以下での維持あるいは内服中止を目指す。

ステロイド内服開始前に糖尿病、高血圧、消化性潰瘍、感染症などの合併症の検索を行う（表3）。抗潰瘍薬（プロトンポンプインヒビターなど）や骨粗鬆症治

療薬（ビスフォスフォネートなど）、ニューモシスチス肺炎予防薬の併用を考慮する。

2) 免疫抑制剤（BP-CQ7~12）

免疫抑制剤は、ステロイド減量時の再発を予防する効果やステロイドの早期減量効果を期待する。アザチオプリン 50~150 mg/日、ミゾリビン 150 mg/日、シクロフォスファミド内服 50~100 mg/日、シクロスポリン 3~5 mg/kg/日、ミコフェノール酸モフェチル 40 mg/kg/日（通常 2 g/日）、メトトレキサート 2.5~7.5 mg/週を用いる。（シクロフォスファミドパルス療法については、本項6）を参照。）効果発現までに時間がかかることが多い（1~2カ月程度）。肝障害、腎障害、消化器症状、骨髄抑制作用、感染症、催奇形性、二次性悪性腫瘍などに注意する。

3) ステロイドパルス療法（BP-CQ4）

メチルプレドニゾロン 0.5~1 g/日を3日間連続投与する。速やかな効果が期待できる。

4) IVIG療法（BP-CQ5）

ステロイド内服療法によって十分な効果が得られない場合に適応となる（保険適用は水疱性類天疱瘡のみ）。400 mg/kg/日を5日間連日点滴静注する。血漿交換療法と併せて実施する場合は、血漿交換療法終了後にIVIG療法を行う。

5) 血漿交換療法（BP-CQ6）

他の治療法で難治性のもの又は合併症や副作用でステロイドの大量投与ができないものに限り適応となる（保険適用病名は類天疱瘡）。物理的に血中免疫グロブリンを除去するため、速やかに血中自己抗体価が低下する。単純血漿交換（PE）あるいは二重濾過血漿交換療法（DFPP）を、通常 2~3回/週で行う。

6) シクロフォスファミドパルス療法（BP-CQ9）

ステロイドと免疫抑制剤内服のみでは十分な効果が得られない場合に適応となる。通常、シクロフォスファミドを1日1回 500~1,000 mg/m²（体表面積）静脈内に注射する。年齢、症状により適宜増減する。繰り返して投与する場合には、原則として投与間隔を4週間とし、皮膚症状・抗体価などから判断して3カ月から半年程度継続する。副作用として、骨髄抑制や出血性膀胱炎、肝障害、二次性悪性腫瘍、脱毛などがあり、また男性および女性不妊の可能性があるため、生殖可能年齢の症例に対する使用については慎重に適応を考慮する。発がんのリスクが上昇するシクロフォスファミドの総投与量について見解は一致していないが、12 gを超えないようにすることが望ましいとされている。

7) リツキシマブ（抗 CD20 抗体）（BP-CQ13）

海外では難治性の水疱性類天疱瘡にリツキシマブが使用され、良好な成績が得られているが、重篤な副作用の報告があり注意が必要である。

8) テトラサイクリン（ミノサイクリン）・ニコチン酸アミド併用内服療法（BP-CQ2）、

9) DDS（ダブソン）内服療法（BP-CQ3）

軽症例に投与され、中等症以上に悪化してPSLを追加後にこれらの薬剤が中止できない症例があるが、治療効果が明らかでなければ漫然と継続せずに中止すべきである。一方、中等症以上の症例においてPSLとの併用で効果が見られる症例もある。各治療法の詳細は水疱性類天疱瘡の「軽症例」の項を参照。

10) 強力ステロイド（Clobetasol propionate）全身外用療法（BP-CQ14）

重症例では、Clobetasol propionate 1回15g（体重45kg未満では1回10g）、1日2回の全身外用が奏効すると報告されている。水疱、びらんの新生を認めなくなり2週間を経過したのちに、外用を隔日、週2回、週1回と4週ごとに漸減し中止する⁶⁵⁾。全身的な副作用として糖尿病や感染症などを、また皮膚局所の副作用として紫斑や皮膚萎縮などを来し得るため注意を要する。大量の外用剤を連日全身に塗布することが可能な症例に限られる。外用コンプライアンスが低い場合にはリスクが大きくなることから、適応となる症例を慎重に検討する必要がある。

3. 病勢評価

治療導入時における病勢は、臨床症状（BPDAI）によって評価する。治療が奏功しても、IgGは約3週の血中半減期があるため、自己抗体価の低下には時間がかかる。そのため治療導入期においては臨床症状の病勢評価を週単位で行い、2~4週経過しても改善が認められない場合は、次の治療法を考慮すべきである。

臨床的に水疱の新生やびらんを認めなくなった時期において、BP180 NC16a 血清抗体価（ELISA法あるいはCLEIA法）が病勢評価に有用である。特に中等症と重症では定期的に変動を確認する。通常病勢とBP180 NC16a 血清抗体価は並行して推移するが、時に並行しない症例がある。BP180 NC16a 血清抗体価の上昇を認めた場合は、注意深く臨床症状を観察する。抗体価が高値でも臨床的に水疱やびらんを認めなければ、ステロイド増量や新たな治療を追加する必要はない。水疱やびらんの新生があれば、治療アルゴリズムに準じて治療法を再検討する。

4. 再燃時

再燃とはコントロールされている患者で、月に3個以上の新生病変（水疱、湿疹性病変、蕁麻疹様紅斑）あるいは10cmより大きい新生病変（湿疹性病変、蕁麻疹様紅斑）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や日常的な痒みの増強を認めた場合、と定義する⁶⁸⁾。「再燃」と「再発」は同義語として扱う。

再燃時は、ステロイド投与量の1.5~2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、IVIG療法の併用を考慮する。すでに併用している場合は、別の併用療法を考慮する。

文献

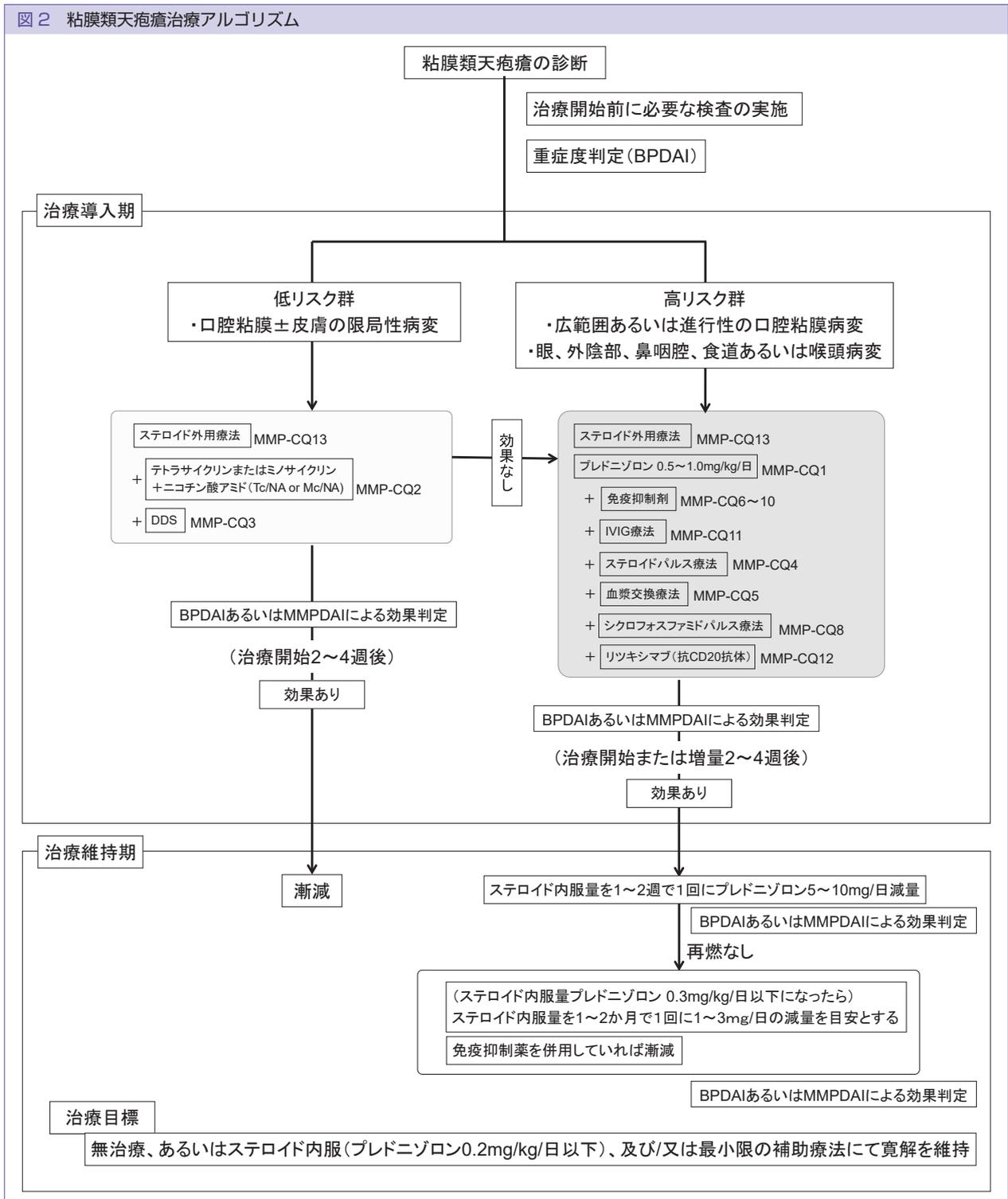
- 63) Williams, HC, Wojnarowska F, Kirtschig G, et al: Doxycycline versus prednisolone as an initial treatment strategy for bullous pemphigoid: a pragmatic non-inferiority randomised controlled trial. *Lancet*, in press.
- 64) Venning VA, Taghipour K, Mohd Mustapa MF, Highet AS, Kirtschig G: British association of dermatologists' guidelines for the management of bullous pemphigoid. *Br J Dermatol*, 2012; 167: 1200-1214.
- 65) Joly P, Roujeau JC, Benichou J, et al: A comparison of two regimens of topical corticosteroids in the treatment of patients with bullous pemphigoid: a multicenter randomized study. *J Invest Dermatol*, 2009; 129: 1681-1687.
- 66) 阿南 隆, 川本導史, 野田和宏ほか: 咽頭潰瘍, 角膜欠損を伴った水疱性類天疱瘡の1例. *皮膚臨床*, 2010; 52: 115-118.
- 67) 河野美己, 高原正和, 中尾匡孝ほか: 結節性痒疹として加療中に水疱が出現した結節性類天疱瘡の2例. *西日皮膚*, 2013; 75: 129-133.
- 68) Murrell DF, Daniel BS, Joly P, et al: Definitions and outcome measures for bullous pemphigoid: Recommendations by an international panel of experts. *J Am Acad Dermatol*, 2012; 66: 479-485.

粘膜類天疱瘡

1. 治療における心構え

粘膜類天疱瘡は主に粘膜が侵される疾患であり、軽度の口腔粘膜症状に留まる場合がある一方、重篤な眼粘膜病変や咽喉頭・食道病変による後遺症を来しうることを念頭に置く。粘膜のみに病変を認めることから皮膚科以外を受診する症例も多いが、間違った診断や不適切な初期治療により重篤な経過を辿ることがあるため、熟練した皮膚科専門医による診療が必須である。確定診断ののち、後述のとおり臨床症状により低リスク群と高リスク群に分けて治療方針を立てる。病変部

図2 粘膜類天疱瘡治療アルゴリズム



位に応じて眼科や耳鼻咽喉科，歯科などの専門医と十分な連携をとって診療にあたる。

高齢者を治療する際には，加齢に伴う様々な変化を念頭に入れる必要がある（水疱性類天疱瘡の「治療における心構え」を参照）。

悪性腫瘍の合併が明らかとなった場合は，関係各科と連携を取りながら症例毎に柔軟に対応する。

2. 治療方針

まず各種検査を行い，粘膜類天疱瘡の診断を確認する（表1，3）。そして臨床症状に応じて，低リスク群

表5 粘膜類天疱瘡治療一覧

	低リスク群	高リスク群	推奨度	関連する CQ
DDS 25～100mg/日	○		C1	MMP-CQ3
テトラサイクリン 500～2,000mg/日・ニコチン酸アミド 500～2,000mg/日 併用療法 ^{注1)}	○		C1	MMP-CQ2
ミノサイクリン 100～200mg/日・ニコチン酸アミド 500～2,000mg/日 併用療法 ^{注1)}	○		C1	MMP-CQ2
プレドニゾン		○	A	MMP-CQ1
免疫抑制剤 ^{注1)}		○	C1	MMP-CQ6
アザチオプリン 50～150mg/日		○	B	MMP-CQ7
シクロフォスファミド内服 50～100mg/日		○	B*(C1)	MMP-CQ8
シクロフォスファミド静注 500～750mg/回		○	C1	MMP-CQ9
ミコフェノール酸モフェチル 40mg/kg/日, 通常 2g/日		○	C1	MMP-CQ10
メトトレキサート 2.5～7.5mg/週		○	C1*(C2)	MMP-CQ4
ステロイドパルス療法（メチルプレドニゾン 0.5～1.0g/日, 3日間）		○	C1	MMP-CQ11
大量ガンマグロブリン静注（IVIg）療法 400mg/kg/日, 5日間連続投与 ^{注1)}		○	C1	MMP-CQ5
血漿交換療法 ^{注2)}		○	C1	MMP-CQ12
リツキシマブ療法（抗 CD20 抗体） ^{注1)}		○	C1	MMP-CQ13
局所療法	○	○	C1	
ステロイド外用剤				

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

*：総合的判断に基づく委員会見解

注1) 2017年現在、粘膜類天疱瘡に対し保険適用されていない。

注2) 保険適用は難治性の場合、又は合併症や副作用でステロイドの大量投与ができない場合に限られる。

と高リスク群に分けて治療方針をたてる（治療アルゴリズム（図2）、治療一覧（表5）参照）。低リスク群とは、口腔粘膜と皮膚にのみ限局性病変を呈する症例で、高リスク群とは、広範囲または進行性の口腔粘膜病変、あるいは眼、外陰部、鼻咽腔、食道、喉頭粘膜のいずれかに病変を有する症例である⁶⁹⁾。低リスク群では一次医療機関において治療可能であるが、治療により軽快しない症例は、速やかに二次・三次医療機関に紹介し加療するよう要請する。

低リスク群ではステロイド外用療法に加えて DDS あるいはテトラサイクリン（ミノサイクリン）+ニコチン酸アミド内服療法を行う。それでも十分な効果が得られない場合は、高リスク群に準じた治療を考慮する。

高リスク群では、中等量から大量のステロイド（PSL 0.5～1.0 mg/kg/日）を投与する。病勢が高い場合は、ステロイド内服導入時から免疫抑制剤（アザチオプリンやシクロフォスファミド）の併用を考慮する。十分な効果が得られない場合は、速やかに免疫抑制剤やステロイドパルス療法、IVIg 療法、血漿交換療法などを考慮する。

病初期においては、病勢をコントロールすることを治療目標とする。具体的には水疱新生がほぼ認められなくなり、既存病変の上皮化傾向を認める状態を目指す。粘膜類天疱瘡の病勢を反映する血中抗体価測定法は確立されていないため、臨床症状の再燃がないこと

を確認しながら治療薬を漸減していく。PSL 0.2 mg/kg/日以下で維持することを第一目標とし、さらに PSL 0.1 mg/kg/日以下での維持あるいは内服中止を目指して治療する。

A. 低リスク群

1) ステロイド外用療法（MMP-CQ13）

局所外用療法として、皮疹および粘膜疹部にはストロングエスト・ベリーストロングのステロイド外用薬が用いられる。トリアムシロロンアセトニド口腔用軟膏も用いられる。食後や、就寝中に唾液の分泌が減少するため就寝前に外用する。

2) テトラサイクリン（ミノサイクリン）・ニコチン酸アミド併用内服療法（MMP-CQ2）

テトラサイクリン 500～2,000 mg/日（あるいはミノサイクリン 100～200 mg/日）とニコチン酸アミド 500～2,000 mg/日の併用内服療法が奏効する症例がある。ステロイド外用療法を併用するのが一般的である。臨床症状の改善とともに投与量を漸減する。

3) DDS（ダブソン）内服療法（MMP-CQ3）

DDS 25～100 mg/日内服療法が奏効する症例がある。必要に応じて 25～50 mg/月ずつ、200 mg/日まで増量して良いが、副作用に注意が必要である（通常 100 mg/日まで）。ステロイド外用療法を併用するのが一般的である。効果が見られない場合はステロイド内服療法（PSL 0.5 mg/kg/日）と併用しても良い。臨床症状

の改善とともに投与量を漸減する。高リスク群においても、DDS 50~200 mg/日が有効な症例がある。

B. 高リスク群

1) ステロイド内服療法 (MMP-CQ1)

高リスク群では、PSL 0.5~1.0 mg/kg/日を投与する。海外では1.5 mg/kg/日まで投与することもある⁶⁹⁾⁷⁰⁾。通常、局所外用療法を併用する。病勢が高い場合は、ステロイド内服導入時から免疫抑制剤の併用を考慮する。病勢が制御されたのち、ステロイドの量を漸減する。十分な効果が得られない場合は、速やかに免疫抑制剤、ステロイドパルス療法、IVIG療法、血漿交換療法、シクロフォスファミドパルス療法等を考慮する。

減量は水疱性類天疱瘡に準じて行う。ステロイド減量前期 (PSL 1 mg~0.3 mg/kg/日または60~15 mg/日) では1~2週に一回5~10 mg/日の減量を目安とする。減量後期 (PSL 0.3 mg/kg/日または15 mg/日以下) では、1~2カ月に1回1~3 mg/日の減量を目安とする。再燃のないことを確認しつつ漸減し、PSL 0.2 mg/kg/日以下で維持することを第一目標とする。同時に免疫抑制薬を併用していれば、PSL 0.2 mg/kg/日または10 mg/日以下に達したら、再燃のないことを確認しながら漸減中止していく。さらに、PSL 0.1 mg/kg/日以下での維持あるいは内服中止を目指す。

ステロイド内服開始前に糖尿病、高血圧、消化性潰瘍、感染症などの合併症の検索を行う (表3)。抗潰瘍薬 (プロトンポンプインヒビターなど) や骨粗鬆症治療薬 (ビスフォスフォネートなど)、ニューモシスチス肺炎予防薬の併用を考慮する。

2) 免疫抑制剤 (MMP-CQ6~10)

免疫抑制剤は、ステロイド減量時の再発を予防する効果やステロイドの早期減量効果を期待する。アザチオプリン 50~150 mg/日、シクロフォスファミド内服 50~100 mg/日、ミコフェノール酸モフェチル 1~2 g/日、メトトレキサート 2.5~7.5 mg/週を用いる。特に重症例では、ステロイド内服療法開始当初からアザチオプリンあるいはシクロフォスファミドの併用が考慮される。(シクロフォスファミドパルス療法については、本項6)を参照。) 免疫抑制剤は、効果発現までに時間がかかることが多い (1~2カ月程度)。肝障害、腎障害、消化器症状、骨髄抑制作用、感染症、催奇形性、二次性悪性腫瘍などに注意する。

3) IVIG療法 (MMP-CQ11),

4) ステロイドパルス療法 (MMP-CQ4),

5) 血漿交換療法 (MMP-CQ5),

6) シクロフォスファミドパルス療法 (MMP-CQ8),

7) リツキシマブ (抗CD20抗体) (MMP-CQ12)

水疱性類天疱瘡の「中等症、重症および難治例」の項を参照。

3. 病勢評価

治療導入時における病勢は、主に臨床症状 (BPDAI⁷¹⁾あるいはMMPDAI⁷²⁾) によって評価する。MMPDAI (表6) は2015年に発表された粘膜類天疱瘡の国際評価基準で、身体各所の皮膚病変および粘膜病変を数とサイズにより点数化する。BPDAIと比較して、MMPDAIでは眼病変を左右それぞれ評価するようになったため、粘膜病変全体に占める割合が1/12から2/12に上昇した。眼病変は4つの領域 (上/下/内側/外側) に分け、色調によって点数化する簡便なシステムを採用することにより、皮膚科医でも評価可能となっている。頭皮は他部位とは別枠で扱われることになっている。BPDAIと異なり、MMPDAIでは「びらん/水疱」と「紅斑」を区別せずに評価する。

治療が奏功しても自己抗体価の低下には時間がかかるため、治療導入期においては臨床症状の病勢評価を週単位で行い、2~4週経過しても改善が認められない場合は、次の治療法を考慮すべきである。

粘膜類天疱瘡の病勢を反映する血中抗体価測定法は確立されていないため、水疱の新生やびらんを認めない時期においては、臨床症状の再燃がないことを確認しながら、慎重に治療薬を漸減していく。水疱やびらんの新生があれば、治療アルゴリズムに準じて治療法を再検討する。

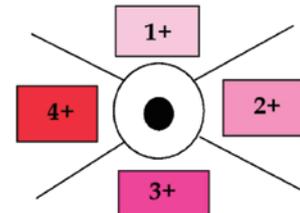
4. 再燃時

再燃とはコントロールされている患者で、月に3個以上の新生病変 (水疱、びらん) 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、と定義する⁷²⁾。「再燃」と「再発」は同義語として扱う。

再燃時は、ステロイド投与量の1.5~2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などの併用を考慮する。すでに併用している場合は、別の併用療法を考慮する。

表6 MMPDAI (Mucous Membrane Pemphigoid Disease Area Index)
Murrell DF, et al. J Am Acad Dermatol. 2015 ; 72 : 168-174.

皮膚		病勢	
部位	びらん/水疱あるいは新生紅斑		
	点数	病変数 (3個以下の場合)	
耳	0・1・2・3・5・10		0点 =なし 1点 =1-3個 かつ 2cm以上の病変が1個まで かつ 6cm以上の病変がない 2点 =2-3個 かつ 2cm以上の病変が2個以上 かつ 6cm以上の病変がない 3点 =4個以上 かつ 6cm以上の病変がない 5点 =4個以上 かつ 6cm以上の病変が1個以上 10点 =4個以上 かつ/または 16cm以上の病変(直径あるいは領域全体)が1個以上
前額	0・1・2・3・5・10		
前額以外の顔面	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		
肩、背部	0・1・2・3・5・10		
臀部	0・1・2・3・5・10		
上肢	0・1・2・3・5・10		
下肢	0・1・2・3・5・10		
肛門部皮膚	0・1・2・3・5・10		
陰部皮膚	0・1・2・3・5・10		
皮膚合計	/120		
	点数	病変数 (3個以下の場合)	
頭部	0・1・2・3・4・10		0点 =なし 1点 =4分の1領域 2点 =4分の2領域 3点 =4分の3領域 4点 =頭部全体 10点 =6cm以上の病変が1個以上
頭部合計	/10		
粘膜		病勢	
部位	びらん/水疱		
	点数	Subtotal	
左眼 (0-16) x 0.625	/10	/16	4領域に分けて評価(上、下、内側、外側) 0点 =紅斑なし 1点 =Light pink 2点 =Moderate pink 3点 =Dark pink 4点 =Bright red ※4領域分を合計する
右眼 (0-16) x 0.625	/10	/16	
	びらん/水疱		
	点数	病変数 (3個以下の場合)	
鼻腔	0・1・2・5・10		0点 =なし 1点 =1個 2点 =2-3個 5点 =4個以上 または 2cm以上の病変が2個以上 10点 =領域全体
頬粘膜	0・1・2・5・10		
口蓋	0・1・2・5・10		
上歯肉	0・1・2・5・10		
下歯肉	0・1・2・5・10		
舌・口腔底	0・1・2・5・10		
口唇	0・1・2・5・10		
後咽頭	0・1・2・5・10		
肛門粘膜	0・1・2・5・10		
陰部粘膜	0・1・2・5・10		
粘膜合計	/120		



文献

69) Chan LS, Ahmed AR, Anhalt GJ, et al: The first international consensus on mucous membrane pemphigoid, *Arch Dermatol*, 2002; 138: 370-379.

70) Taylor J, McMillan R, Shephard M, et al: World workshop on oral medicine VI: a systematic review of the treatment of mucous membrane pemphigoid, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 2015; 120: 161-171.

71) Murrell DF, Daniel BS, Joly P, et al: Definitions and outcome measures for bullous pemphigoid: Recommendations by an international panel of experts, *J Am Acad Dermatol*, 2012; 66: 479-485.

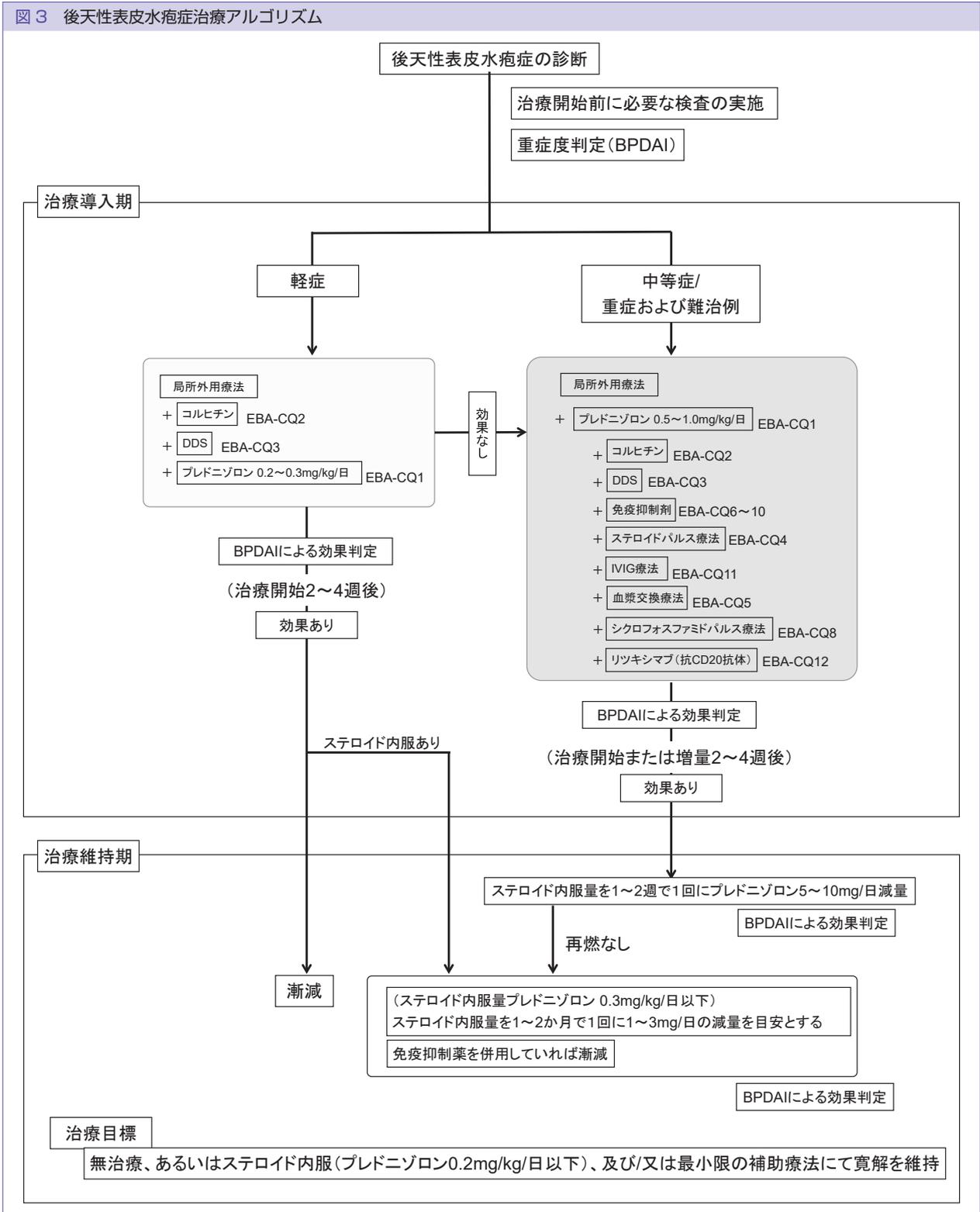
72) Murrell DF, Marinovic B, Caux F, et al: Definitions and outcome measures for mucous membrane pemphigoid: Recommendations of an international panel of experts, *J Am Acad Dermatol*, 2015; 72: 168-174.

後天性表皮水疱症

1. 治療における心構え

後天性表皮水疱症は、通常の検査では水疱性類天疱瘡と鑑別が困難であるが、水疱性類天疱瘡に比べて概して難治性で慢性の経過をとることが多く、早期の適切な診断が望ましい。間違った診断や不適切な初期治療により重篤な経過を辿ることがあるため、熟練した

図3 後天性表皮水疱症治療アルゴリズム



皮膚科専門医による診療が必須である。水疱性類天疱瘡と同様、重症度によって治療方針が異なるため、重症度判定を正確に行う必要がある。

2. 治療方針

後天性表皮水疱症は症例数が少ないため、治療方針に関するエビデンスは限られている^{73)~76)}。そのため、本ガイドラインでは水疱性類天疱瘡に準じることとす

表7 後天性表皮水疱症治療一覧

	軽症	中等症、重症 および難治例	推奨度	関連する CQ
コルヒチン 0.5～2mg/日 ^{注)}	○	○	C1	EBA-CQ2
DDS 25～100mg/日 ^{注)}	○	○	C1	EBA-CQ3
プレドニゾン	○		B*(C1)	EBA-CQ1
初回投与量 0.3mg/kg/日				
初回投与量 0.5～1mg/kg/日		○	B*(C1)	EBA-CQ1
免疫抑制剤 ^{注)}				
アザチオプリン 50～100mg/日		○	C1	EBA-CQ6
シクロフォスファミド 50～100mg/日、 静注 500～750mg/回		○	C1	EBA-CQ8
シクロスポリン 3～5mg/kg/日		○	C1	EBA-CQ7
ミコフェノール酸モフェチル 40mg/kg/日、通常 2g/日		○	C1	EBA-CQ9
メトトレキサート 2.5～7.5mg/週		○	C1	EBA-CQ10
ステロイドパルス療法 (メチルプレドニゾン 0.5～1.0g/日、3日間)		○	C1*(C2)	EBA-CQ4
大量ガンマグロブリン静注 (IVIG) 療法 400mg/kg/日、5日間連続投与 ^{注)}		○	C1	EBA-CQ11
血漿交換療法 ^{注)}		○	C1	EBA-CQ5
リツキシマブ療法 (抗 CD20 抗体) ^{注)}		○	C1	EBA-CQ12
局所療法				
抗生物質含有軟膏	○	○		
亜鉛華単軟膏	○	○		
抗生物質含有ステロイド外用剤	○	○		
ペリーストロング、ストロングクラスのステロイド外用剤	○	○		

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
 *：総合的判断に基づく委員会見解
 注) 2017年現在、後天性表皮水疱症に対し保険適用されていない。

る。まず各種検査を行い、診断を確認する（表1, 3）。次にBPDAIを測定し、類天疱瘡重症度判定基準（表2）に従い軽症・中等症・重症に分類したうえで治療方針を立てる。（治療アルゴリズム（図3）、治療一覧（表7）参照）。水疱性類天疱瘡と異なる点は、1）後天性表皮水疱症ではコルヒチンが使用されること、2）テトラサイクリン（ミノサイクリン）・ニコチン酸アミド併用療法は使用例がほとんどないこと、3）強力ステロイド全身外用療法はエビデンスがないことの3点である。軽症例では一次医療機関において治療可能であるが、治療に軽快しない症例は、速やかに二次・三次医療機関に紹介し加療するよう要請する。

治療目標は水疱性類天疱瘡に準じる。病初期においては病勢コントロール、つまり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、紅斑の色素沈着化を認める状態を目指す。臨床症状の改善に伴い、血中抗体価を確認しつつ治療薬を漸減する。PSL 0.2 mg/kg/日以下で維持することを第一目標とし、さらにPSL 0.1 mg/kg/日以下での維持あるいは内服中止を目指して治療する。

A. 軽症例

1) 局所外用療法

水疱性類天疱瘡の「軽症例」の項を参照。

2) コルヒチン内服療法（EBA-CQ2）

コルヒチン 0.5～2 mg/日の内服療法が奏効する症例がある。第一選択薬と位置付けている文献もある⁷⁴⁾⁷⁶⁾。ステロイド内服療法と併用することで、ステロイド減量効果が期待できる。臨床症状の改善とともに投与量を漸減する。嘔気や嘔吐、下痢などの消化器症状に注意する。

3) DDS（ダブソン）内服療法（EBA-CQ3）

4) ステロイド内服療法（EBA-CQ1）

水疱性類天疱瘡の「軽症例」の項を参照。

B. 中等症、重症例および難治例

1) ステロイド内服療法（EBA-CQ1）

水疱性類天疱瘡の「中等症、重症および難治例」の項を参照。

2) コルヒチン内服療法（EBA-CQ2）

後天性表皮水疱症の「軽症例」の項を参照。

3) DDS（ダブソン）内服療法（EBA-CQ3）

水疱性類天疱瘡の「軽症例」の項を参照。

4) 免疫抑制剤（EBA-CQ6～10）

免疫抑制剤は、ステロイド減量時の再発を予防する効果やステロイドの早期減量効果を期待する。アザチオプリン 50～100 mg/日、シクロフォスファミド内服 50～100 mg/日あるいは静注 500～750 mg/回（4週お

き), シクロスポリン 3~5 mg/kg/日, ミコフェノール酸モフェチル 1~2 g/日, メトトレキサート 2.5~7.5 mg/週を用いる。通常, 効果発現までに時間がかかる(1~2カ月程度)。肝障害, 腎障害, 消化器症状, 骨髄抑制作用, 感染症, 催奇形性, 二次性悪性腫瘍などに注意する。

- 5) ステロイドパルス療法 (EBA-CQ-4),
- 6) IVIG 療法 (EBA-CQ11),
- 7) 血漿交換療法 (EBA-CQ5),
- 8) シクロフォスファミドパルス療法 (EBA-CQ8),
- 9) リツキシマブ (抗 CD20 抗体) (EBA-CQ12)

水疱性類天疱瘡の「中等症, 重症例および難治例」の項を参照

3. 病勢評価

治療導入時における病勢は, 主に臨床症状 (BPDAI) によって評価する。後天性表皮水疱症では BPDAI や MMPDAI のような国際評価基準が存在しないため, BPDAI で代用する。

後天性表皮水疱症の病勢を反映する血中抗体価測定法は確立されていないため, 水疱の新生やびらんを認めない時期においては, 臨床症状の再燃がないことを確認しながら, 慎重に治療薬を漸減していく。VII 型コラーゲンの NC1 と NC2 領域のリコンビナントタンパクを用いた ELISA 法は後天性表皮水疱症の病勢を反映すると報告されているが, 現時点では保険未収載である。水疱やびらんの新生があれば, 治療アルゴリズムに準じて治療法を再検討する。

4. 再燃時

後天性表皮水疱症における「再燃」の国際基準は存在しないため, 水疱性類天疱瘡に準じて以下のように定義する。「再燃」とは, コントロールされている患者で, 月に 3 個以上の新生病変 (水疱, びらん) 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する。

再燃時は, ステロイド投与量の 1.5~2 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などの併用を考慮する。すでに併用している場合は, 別の併用療法を考慮する。

文献

- 73) Lehman JS, Camilleri MJ, Gibson LE: Epidermolysis bullosa acquisita: concise review and practical considerations, *Int J Dermatol*, 2009; 48: 227-236.

- 74) Gupta R, Woodley DT, Chen M: Epidermolysis bullosa acquisita, *Clin Dermatol*, 2012; 30: 60-69.
 75) Kim JH, Kim SC: Epidermolysis bullosa acquisita, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2013; 27: 1204-1213.
 76) Ludwig RJ: Clinical presentation, pathogenesis, diagnosis, and treatment of epidermolysis bullosa acquisita, *ISRN Dermatol*, 2013: 812029.

CQ 一覧

水疱性類天疱瘡 (BP: bullous pemphigoid)

BP-CQ1: ステロイド全身投与は有用か?

BP-CQ2: テトラサイクリンあるいはミノサイクリンとニコチン酸アミドの併用療法は有用か?

BP-CQ3: ステロイド内服と DDS (ダブソン) 内服の併用は有用か?

BP-CQ4: ステロイドパルス療法は有用か?

BP-CQ5: 大量ガンマグロブリン静注 (IVIG) 療法は有用か?

BP-CQ6: ステロイド内服と血漿交換療法の併用は有用か?

BP-CQ7: ステロイド内服とアザチオプリン内服の併用は有用か?

BP-CQ8: ステロイド内服とミゾリビン内服の併用は有用か?

BP-CQ9: ステロイド内服とシクロフォスファミド内服・パルス療法の併用は有用か?

BP-CQ10: ステロイド内服とシクロスポリン内服の併用は有用か?

BP-CQ11: ステロイド内服とミコフェノール酸モフェチル内服の併用は有用か?

BP-CQ12: メトトレキサートは有用か?

BP-CQ13: ステロイド内服とリツキシマブ (抗 CD20 抗体) の併用は有用か?

BP-CQ14: 強力ステロイド (clobetasol propionate) 全身外用は有用か?

粘膜類天疱瘡 (MMP: mucous membrane pemphigoid)

MMP-CQ1: ステロイド全身投与は有用か?

MMP-CQ2: テトラサイクリンあるいはミノサイクリンとニコチン酸アミドの併用療法は有用か?

MMP-CQ3: ステロイド内服と DDS (ダブソン) 内服の併用は有用か?

MMP-CQ4: ステロイドパルス療法は有用か?

MMP-CQ5: ステロイド内服と血漿交換療法の併用は有用か?

MMP-CQ6：ステロイド内服とアザチオプリン内服の併用は有用か？

MMP-CQ7：シクロフォスファミド内服は有用か？

MMP-CQ8：ステロイド内服とシクロフォスファミドパルス療法の併用は有用か？

MMP-CQ9：ステロイド内服とミコフェノール酸モフェチル内服の併用は有用か？

MMP-CQ10：メトトレキサートは有用か？

MMP-CQ11：大量ガンマグロブリン静注（IVIG）療法は有用か？

MMP-CQ12：ステロイド内服とリツキシマブ（抗CD20抗体）の併用は有用か？

MMP-CQ13：ステロイド外用は有用か？

後天性表皮水疱症（EBA：epidermolysis bullosa acquisita）

EBA-CQ1：ステロイド全身投与は有用か？

EBA-CQ2：コルヒチンは有効か？

EBA-CQ3：ステロイド内服とDDS（ダブソン）内服の併用は有用か？

EBA-CQ4：ステロイドパルス療法は有用か？

EBA-CQ5：ステロイド内服と血漿交換療法の併用は有用か？

EBA-CQ6：ステロイド内服とアザチオプリン内服の併用は有用か？

EBA-CQ7：ステロイド内服とシクロスポリン内服の併用は有用か？

EBA-CQ8：ステロイド内服とシクロフォスファミド内服・パルス療法の併用は有用か？

EBA-CQ9：ステロイド内服とミコフェノール酸モフェチル内服の併用は有用か？

EBA-CQ10：メトトレキサートは有用か？

EBA-CQ11：大量ガンマグロブリン静注（IVIG）療法は有用か？

EBA-CQ12：ステロイド内服とリツキシマブ（抗CD20抗体）の併用は有用か？

水疱性類天疱瘡（BP：bullous pemphigoid）

BP-CQ1：ステロイド全身投与は有用か？

推奨度：A

推奨文：ステロイド全身投与は水疱性類天疱瘡の標準的治療である。

解説：システマティックレビュー（メタアナリシス）の前提として、ステロイド全身投与は最もスタンダー

ドな治療であることが記載されている^{77)~79)}。ステロイドの投与量について重症度に基づいたエビデンスは乏しく、経験によるところが大きい。初期プレドニゾン投与量0.75 mg/kg/日（26名）と1.25 mg/kg/日（24名）の比較では、有効性に有意差はなかった⁸⁰⁾。中等症では0.5 mg/kg/日、重症例では1 mg/kg/日で90%以上の奏効率が得られたという報告もある⁸¹⁾。システマティックレビューでは、初期投与量0.75 mg/kg/日以上は推奨されず、0.75 mg/kg/日以下で症状コントロールが可能であり、副作用の頻度・程度を軽減するとある⁷⁷⁾。ヨーロッパの水疱性類天疱瘡ガイドラインでは、軽症例に対して0.3 mg/kg/日の少量投与を提案している⁸²⁾。

文献

- 77) Kirtschig G, Middleton P, Bennett C, Murrell DF, Wojnarowska F, Khumalo NP: Interventions for bullous pemphigoid, *Cochrane Database Syst Rev*, 2010: CD002292. (レベル I)
- 78) Kirtschig G, Khumalo NP: Management of bullous pemphigoid: recommendations for immunomodulatory treatments, *Am J Clin Dermatol*, 2004; 5: 319-326. (レベル I)
- 79) Khumalo NP, Murrell DF, Wojnarowska F, Kirtschig G: A systematic review of treatments for bullous pemphigoid, *Arch Dermatol*, 2002; 138: 385-389. (レベル I)
- 80) Morel P, Guillaume JC: Treatment of bullous pemphigoid with prednisolone only: 0.75mg/kg/day versus 1.25mg/kg/day. A multicenter randomized study, *Annales de Dermatologie et Venereologie*, 1984; 111: 925-928. (レベル III)
- 81) Joly P, Roujeau JC, Benichou J, et al: A comparison of oral and topical corticosteroids in patients with bullous pemphigoid, *N Engl J Med*, 2002; 346: 321-327. (レベル II)
- 82) Venning VA, Taghipour K, Mohd Mustapa MF, Highet AS, Kirtschig G: British association of dermatologists' guidelines for the management of bullous pemphigoid, *Br J Dermatol*, 2012; 167: 1200-1214. (レベル VI)

BP-CQ2：テトラサイクリンあるいはミノサイクリンとニコチン酸アミドの併用療法は有用か？

推奨度：C1

推奨文：ステロイドの副作用を考慮した場合、テトラサイクリン/ニコチン酸アミド併用療法あるいはミノサイクリン/ニコチン酸アミド併用療法が有用なことがあり、治療選択肢のひとつとして挙げる事ができる。副作用としてのミノサイクリン誘発性間質性肺炎と全身の色素沈着に注意が必要である。

解説：プレドニゾロン 40~80 mg/日全身投与（6例）とテトラサイクリン/ニコチン酸アミド併用療法（12例）では、両群において臨床症状改善度に有意差を認めなかったが、プレドニゾロン全身投与群において、重篤な副作用の発現や薬剤減量後の再発が多かった⁸³⁾。テトラサイクリン/ニコチン酸アミド併用療法と clobetasol propionate 外用を行った 16 例中 13 例が完全寛解した⁸⁴⁾。テトラサイクリン/ニコチン酸アミド併用療法は有効で副作用も少ないが、今後の randomized controlled trial (RCT) での確認が必要である^{85)~87)}。ステロイドや免疫抑制剤内服などで加療中の中等症例を中心とした 22 例に、ミノサイクリン 100 mg/日を投与した症例対照研究において、有意差はないものの 77% において反応が認められた。副作用はステロイド全身投与に比べると軽微であった⁸⁸⁾。ミノサイクリンとニコチン酸アミド併用内服を行った 11 例中 7 例で完全寛解が得られた⁸⁹⁾。2 例にミノサイクリンによると思われる間質性肺炎を併発した。

文献

- 83) Fivenson DP, Breneman DL, Rosen GB, Hersh CS, Cardone S, Mutasim D: Nicotinamide and tetracycline therapy of bullous pemphigoid, *Arch Dermatol*, 1994; 130: 753-758.(レベル III)
- 84) Hornschuh B, Hamm H, Wever S, et al: Treatment of 16 patients with bullous pemphigoid with oral tetracycline and niacinamide and topical clobetasol, *J Am Acad Dermatol*, 1997; 36: 101-103.(レベル V)
- 85) Kirtschig G, Middleton P, Bennett C, Murrell DF, Wojnarowska F, Khumalo NP: Interventions for bullous pemphigoid, *Cochrane Database Syst Rev*, 2010: CD002292.(レベル I)
- 86) Kirtschig G, Khumalo NP: Management of bullous pemphigoid: recommendations for immunomodulatory treatments, *Am J Clin Dermatol*, 2004; 5: 319-326.(レベル I)
- 87) Khumalo NP, Murrell DF, Wojnarowska F, Kirtschig G: A systematic review of treatments for bullous pemphigoid, *Arch Dermatol*, 2002; 138: 385-389.(レベル I)
- 88) Loo WJ, Kirtschig G, Wojnarowska F: Minocycline as a therapeutic option in bullous pemphigoid, *Clin Exp Dermatol*, 2001; 26: 376-379.(レベル V)
- 89) Kawahara Y, Hashimoto T, Ohata Y, Nishikawa T: Eleven cases of bullous pemphigoid treated with a combination of minocycline and nicotinamide, *Eur J Dermatol*, 1996; 6: 427-429.(レベル V)

BP-CQ3：ステロイド内服と DDS（ダブソン）内服の併用は有用か？

推奨度：C1

推奨文：DDS を併用することにより、再発抑制と

プレドニゾロンの減量が期待できる。

解説：メチルプレドニゾロン内服、clobetasol propionate 外用と DDS 内服を用いた 62 例で皮疹は軽快し、DDS の副作用はほとんどなく、約半数で 1 年後にステロイドを離脱した⁹⁰⁾。プレドニゾロンやアザチオプリンでも皮疹がコントロール可能な 13 症例について DDS 150~300 mg/日を併用したところ、症状再発の抑制とプレドニゾロンの初期投与量を 33%、維持量を 50% と有意に減量することができた⁹¹⁾。0.5~0.75 mg/kg/日のプレドニゾロンと DDS 100 mg/日（7 例）の投与で、全症例 3 週以内に病変の進行が抑制されたが肝障害が 60% に認められた⁹²⁾。

文献

- 90) Schmidt E, Kraensel R, Goebeler M, et al: Treatment of bullous pemphigoid with dapsone, methylprednisolone, and topical clobetasol propionate: a retrospective study of 62 cases, *Cutis*, 2005; 76: 205-209.(レベル V)
- 91) Jeffes EW 3rd, Ahmed AR: Adjuvant therapy of bullous pemphigoid with dapsone, *Clin Exp Dermatol*, 1989; 14: 132-136.(レベル V)
- 92) Tirado-Sánchez A, Díaz-Molina V, Ponce-Oliviera RM: Efficacy and safety of azathioprine and dapsone as an adjuvant in the treatment of bullous pemphigoid, *Allergol Immunopathol (Madr)*, 2012; 40: 152-155.(レベル V)

BP-CQ4：ステロイドパルス療法は有用か？

推奨度：C1

推奨文：ステロイドパルス療法は速やかに効果が発現し、再燃時の症状も抑制することがある。

解説：重症例の 8 名にステロイドパルス療法を施行したところ、7 例において 24 時間以内に水疱形成を抑制することができ、ステロイド内服維持療法中に再燃を示したものの症状は軽度であった⁹³⁾。本邦からも、ステロイドパルス療法が奏効した症例が多数報告されている^{94)~98)}。

文献

- 93) Siegel J, Eaglstein WH: High-dose methylprednisolone in the treatment of bullous pemphigoid, *Arch Dermatol*, 1984; 120: 1157-1165.(レベル V)
- 94) 加茂純良：トシル酸スプラタスト（IPD）内服が著効した水疱性類天疱瘡の 1 例，皮膚臨床，2003；45：941-943.(レベル V)
- 95) 太田安紀，杉原 昭，水野可魚，森 茂生，堀尾 武，岡本祐之：食道粘膜の剥離と吐出を伴った水疱性類天疱瘡の 1 例，皮膚の科学，2009；8：168-172.(レベル V)
- 96) 中坪径子，山本篤志，神吉晴久：メトトレキサートが著

効した水疱性類天疱瘡の1例, 皮膚臨床, 2012; 54: 447-451.(レベル V)

- 97) 岩崎剛志, 高橋一朗, 井川哲子ほか: 紅皮症を呈した水疱性類天疱瘡の2例, 皮膚臨床, 2014; 56: 2090-2093.(レベル V)
- 98) 吉田和恵, 野崎 誠, 田中 諒ほか: 乳児に発症した水疱性類天疱瘡の1例, 日本小児皮膚科学会雑誌, 2014; 33: 243-247.(レベル V)

BP-CQ5 : 大量ガンマグロブリン静注 (IVIG) 療法は有用か?

推奨度 : B

推奨文 : 大量ガンマグロブリン静注 (IVIG) 療法の併用は従来の治療に反応しない重症例の治療に有用なことがある.

解説 : 全身ステロイドや免疫抑制薬に反応しない重症15例にIVIG療法を併用したところ, 寛解期間を延長し, その併用前後でステロイドの投与期間や量, 副作用発現頻度, 入院期間などを有意に減少させることができた⁹⁹⁾. 従来の治療に抵抗性の17例のうち, 12例(70%)がIVIG療法に反応した¹⁰⁰⁾. ステロイド治療抵抗性の患者など5例にIVIG療法を施行したところ, 全例に有効であった¹⁰¹⁾. 本邦においても, 2015年の保険適用以前に複数の有効例が報告されている^{102)~104)}. 本邦で実施された, ステロイド抵抗性水疱性類天疱瘡患者56名を対象としたランダム化二重盲検試験では, IVIG投与後15日目の皮膚症状がプラセボ群と比較して有意に改善していた¹⁰⁵⁾.

文献

- 99) Ahmed AR: Intravenous immunoglobulin therapy for patients with bullous pemphigoid unresponsive to conventional immunosuppressive treatment, *J Am Acad Dermatol*, 2001; 45: 825-835.(レベル V)
- 100) Harman KE, Black MM: High-dose intravenous immunoglobulin for the treatment of autoimmune blistering diseases: an evaluation of its use in 14 cases, *Br J Dermatol*, 1999; 140: 865-874.(レベル V)
- 101) Gaitanis G, Alexis I, Pelidou SH, et al: High-dose intravenous immunoglobulin in the treatment of adult patients with bullous pemphigoid, *Eur J Dermatol*, 2012; 22: 363-369.(レベル V)
- 102) 新熊 悟, 阿部由紀子, 富田幸希ほか: 免疫グロブリン大量静注療法が著効した水疱性類天疱瘡の1例, 日皮会誌, 2008; 118: 933-937.(レベル V)
- 103) 高岡佑三子, 遠藤雄一郎, 藤澤章弘, 谷岡未樹, 宮地良樹: ステロイド大量療法が躊躇された水疱性類天疱瘡に対して免疫グロブリン大量静注療法が有効であった1例, 臨皮, 2013; 67: 41-44.(レベル V)
- 104) 宮地千尋, 門馬文子, 紺野隆之, 鈴木民夫: 免疫グロブ

リン大量静注療法が有効であった水疱性類天疱瘡の1例, 臨皮, 2013; 67: 399-404.(レベル V)

- 105) Amagai M, Ikeda S, Hashimoto T, et al: A randomized double-blind trial of intravenous immunoglobulin for bullous pemphigoid, *J Dermatol Sci*, 2017; 85: 77-84.(レベル II)

BP-CQ6 : ステロイド内服と血漿交換療法の併用は有用か?

推奨度 : B* (C1) (*委員会見解による)

推奨文 : ステロイド内服に血漿交換を併用することで臨床症状は有意に改善し, 内服ステロイドの減量も可能にすることがある.

解説 : プレドニゾロン (0.3 mg/kg/日) のみとプレドニゾロン (0.3 mg/kg/日)/血漿交換療法併用では, 血漿交換併用群は非併用群に比べて臨床症状が有意に改善した (OR : 44.05, 95% CI : 2.34~829.91)¹⁰⁶⁾. また, 血漿交換併用群は副腎皮質ホルモンの用量を有意に減らすことができた (OR : 18.38, 95% CI : 1.94~173.98). プレドニゾロン (1 mg/kg/日) とプレドニゾロン (1 mg/kg/日)/血漿交換療法の併用では, 両群の臨床症状改善度に有意差はみられなかった. また予後や副作用の発現頻度に対しても二群間に差はみられなかった¹⁰⁷⁾. システマティックレビューでは血漿交換療法の併用の有効性は確立されていないと評価されている¹⁰⁸⁾. 本邦でも, 難治性水疱性類天疱瘡に血漿交換療法が奏効した報告がみられる¹⁰⁹⁾.

文献

- 106) Roujeau JC, Guillaume JC, Morel P, et al: Plasma exchange in bullous pemphigoid, *Lancet*, 1984; 2: 486-488.(レベル III)
- 107) Guillaume JC, Vaillant L, Bernard P, et al: Controlled trial of azathioprine and plasma exchange in addition to prednisolone in the treatment of bullous pemphigoid, *Arch Dermatol*, 1993; 129: 49-53.(レベル III)
- 108) Kirtschig G, Middleton P, Bennett C, Murrell DF, Wojnarska F, Khumalo NP: Interventions for bullous pemphigoid, *Cochrane Database Syst Rev*, 2010: CD002292.(レベル I)
- 109) 中村和子, 松倉節子, 河野真純ほか: 血漿交換療法が有効であった難治性水疱性類天疱瘡3例の検討, 日アフエシス会誌, 2015; 34: 219-225.(レベル V)

BP-CQ7 : ステロイド内服とアザチオプリン内服の併用は有用か?

推奨度 : C1

推奨文 : アザチオプリンの併用によってステロイド

内服量を減量できることがある。ただし、肝障害に注意が必要である。

解説：プレドニゾロン（30～80 mg/日）/アザチオプリン（2.5 mg/kg/日）の併用では、12例中9例で3年間症状がコントロールされ、プレドニゾロン（30～80 mg/日）単独群と比較してステロイドの全身投与量が45%少なかった¹¹⁰。プレドニゾロン（1 mg/kg/日）単独とプレドニゾロン（1 mg/mg/日）/アザチオプリン併用では、両群に効果や予後の改善、副作用の発現について有意差はみられなかった¹¹¹。メチルプレドニゾロンにアザチオプリンを併用した38例中35例に平均23.8日で完全寛解が得られた¹¹²。7例に肝酵素の上昇がみられた。0.5～0.75 mg/kg/日のプレドニゾロンとアザチオプリン2～3 mg/kg/日（8例）の併用では、全症例3週以内に病変の進行は抑制された¹¹³。システマティックレビューではステロイド内服とアザチオプリン内服の併用の有効性は確立されていないと評価されている¹¹⁴。

文献

- 110) Burton JL, Harman RR, Peachy RD, Warin RP et al: Azathioprine plus prednisolone in treatment of pemphigoid, *Br Med J*, 1978; 2: 1190-1191.(レベル III)
- 111) Guillaume JC, Vaillant L, Bernard P, et al: Controlled trial of azathioprine and plasma exchange in addition to prednisolone in the treatment of bullous pemphigoid, *Arch Dermatol*, 1993; 129: 49-53.(レベル III)
- 112) Beissert S, Werfel T, Frieling U, et al: A comparison of oral methylprednisolone plus azathioprine or mycophenolate mofetil for the treatment of bullous pemphigoid, *Arch Dermatol*, 2007; 143: 1536-1542.(レベル III)
- 113) Tirado-Sánchez A, Díaz-Molina V, Ponce-Olivera RM: Efficacy and safety of azathioprine and dapsone as an adjuvant in the treatment of bullous pemphigoid, *Allergol Immunopathol (Madr)*, 2012; 40: 152-155.(レベル IV)
- 114) Kirtschig G, Middleton P, Bennett C, et al: Interventions for bullous pemphigoid, *Cochrane Database Syst Rev*, 2010: CD002292.(レベル I)

BP-CQ8：ステロイド内服とミゾリビン内服の併用は有用か？

推奨度：C1

推奨文：ミゾリビン内服療法を併用すると、ステロイド内服量を減量できることがある。

解説：プレドニゾロン50～70 mg/日、バタメタゾン6 mg/日、DDS 75 mg/日さらにステロイドパルス療法で改善しなかった44歳女性の症例で、ミゾリビン150

mg/日の内服を併用したところ、症状が改善し2カ月後にはプレドニゾロンを10 mg/日まで減量することができた¹¹⁵。膜性腎症を合併した57歳の女性で、プレドニゾロン50 mg/日の内服により腎機能は少しずつ改善したが皮膚症状は改善しなかった。ミゾリビン150 mg/日の内服を併用したところ、2週間後には水疱の新生はなくなり尿蛋白も認めなくなった。その後プレドニゾロンを漸減することができ、重篤な副作用もなく6カ月後においても皮疹の再燃は認めなかった。BP180 ELISA 値も292.0から31.4まで低下した¹¹⁶。本邦の報告では、症状の再燃を認めた2例と手術のためステロイドの減量中止を希望した1例に対して100～200 mgのミゾリビンが投与された。いずれの症例も2～6カ月後に奏効し、ステロイドの減量が可能となった¹¹⁷。

文献

- 115) Kono T, Terashima T, Oura H, Ishii M, Taniguchi S, Muramatsu T: Recalcitrant subcorneal pustular dermatosis and bullous pemphigoid treated with mizoribine an immunosuppressive, purine biosynthesis inhibitor, *Br J Dermatol*, 2000; 143: 1328-1329.(レベル V)
- 116) Kawakami T, Fujita A, Shirai S, Kimura K, Soma Y: Therapeutic effect of mizoribine on bullous pemphigoid associated with membranous nephropathy, *J Am Acad Dermatol*, 2009; 60: 523-524.(レベル V)
- 117) 池澤優子, 松倉節子, 高橋一夫, 池澤善郎, 蒲原 毅: 自己免疫性水疱症に対するミゾリビン内服併用療法の効果～当科12症例の使用経験, *日皮会誌*, 2012; 122: 2313-2320.(レベル V)

BP-CQ9：ステロイド内服とシクロフォスファミド内服・パルス療法の併用は有用か？

推奨度：C1

推奨文：各種治療に抵抗性の症例にシクロフォスファミドとステロイド併用療法が有効なことがあるが、骨髄抑制や消化器症状などの副作用が高頻度で認められる。

解説：ステロイドと低用量シクロフォスファミド（50～100 mg/日）の併用療法を行った19例では、11例で完全寛解、4例で部分寛解が得られたが、4例では症状がコントロールできなかった。白血球減少が6例、貧血が10例で認められた。1例では強い消化器症状のため治療を中止した¹¹⁸。プレドニゾロン、アザチオプリン、DDSなどで効果がなかった59歳女性の症例で、ステロイドパルス療法とシクロフォスファミド50 mg/日を投与したところ、症状の改善がみられ、副作

用もほとんど認められなかった¹¹⁹⁾。同様に標準的治療や血漿交換療法で効果の得られなかった69歳女性の症例で、月1回のシクロフォスファミドパルス療法1,000 mg/回と50 mg/日の経口連日投与にて治療したところ、4クール施行後に症状は軽快し、10 mg/日のプレドニゾロン内服でコントロールできた¹²⁰⁾。

文献

- 118) Gual A, Iranzo P, Mascaró JM Jr: Treatment of bullous pemphigoid with low-dose oral cyclophosphamide: a case series of 20 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2014; 28: 814-818.(レベル IV)
- 119) Dawe RS, Naidoo DK, Ferguson J: Severe bullous pemphigoid responsive to pulsed intravenous dexamethasone and oral cyclophosphamide. *Br J Dermatol*, 1997; 137: 826-827.(レベル V)
- 120) Ogawa Y, Adachi A, Okamoto M, Hashimoto T, Tomita Y: A case of refractory bullous pemphigoid with plasmapheresis-associated thrombopenia: efficacy of pulsed intravenous cyclophosphamide therapy. *J Dermatol*, 2004; 31: 651-654.(レベル V)

BP-CQ10：ステロイド内服とシクロスポリン内服の併用は有用か？

推奨度：C1

推奨文：ステロイドとシクロスポリン併用療法は、ステロイド単独療法で再燃する症例において症状を抑制することがある。ただし、特に高齢者において腎障害に注意が必要である。

解説：シクロスポリン6～8 mg/kg/日を使用した7症例の報告において、4症例はシクロスポリン単独で加療され、そのうち半数の症例で効果が認められた。副作用として一過性の血清クレアチニン上昇と多毛がみられた。残りの3症例については、ステロイド内服療法と併用されたが、全例で効果が認められた。しかし、シクロスポリン中止により2例は再燃した¹²¹⁾。78歳男性と66歳女性の乾癬と水疱性類天疱瘡の合併症例に外用ステロイドとシクロスポリン(5 mg/kg/日)を使用したところ、約1カ月で両疾患の症状が改善した¹²²⁾。ステロイド内服に抵抗性の1例でシクロスポリン(5 mg/kg/日)内服が有効でステロイド内服量を減量できた¹²³⁾。

文献

- 121) Barthelemy H, Thivolet J, Cambazard F, et al: Cyclosporine in the treatment of bullous pemphigoid: preliminary study. *Ann Dermatol Venereol*, 1986; 113: 309-313.(レベル V)

ル V)

- 122) Boixeda JP, Soria C, Medina S, Ledo A: Bullous pemphigoid and psoriasis: treatment with cyclosporine. *J Am Acad Dermatol*, 1991; 24: 152.(レベル V)
- 123) Curley RK, Holden CA: Steroid-resistant bullous pemphigoid treated with cyclosporine A. *Clin Exp Dermatol*, 1991; 16: 68-69.(レベル V)

BP-CQ11：ステロイド内服とミコフェノール酸モフェチル内服の併用は有用か？

推奨度：C1

推奨文：症状コントロールのためにステロイド内服の減量が困難で、DDSやアザチオプリンに反応しない症例にミコフェノール酸モフェチルの併用が有用なことがある。

解説：メチルプレドニゾロンとミコフェノールモフェチルの併用療法を行った35例の水疱性類天疱瘡では、平均23.8カ月ですべての症例で寛解を得た。高血糖5例、感染症4例などの副作用を認めた¹²⁴⁾。皮疹コントロールにプレドニゾロン60 mg/日の全身投与が必要であった67歳の白人女性の症例報告において、ミコフェノール酸モフェチル2 g/日を併用したところ、21週目までに症状の改善とプレドニゾロン10 mg/日まで減量が可能であった。副作用は認められなかった¹²⁵⁾。ステロイド内服に抵抗性であった5症例につき、ミコフェノール酸モフェチル1～2 g/日を初期量として投与したところ、経過を追えなかった1例を除いた4症例で治療効果が得られた。重篤な副作用はなく、内服ステロイドの減量も可能であった¹²⁶⁾。システムティックレビューでは、ステロイド内服とミコフェノール酸モフェチル内服の併用の有効性は確立されていないと評価されている¹²⁷⁾。

文献

- 124) Beissert S, Werfel T, Frieling U, et al: A comparison of oral methylprednisolone plus azathioprine or mycophenolate mofetil for the treatment of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol*, 2007; 143: 1536-1542.(レベル II)
- 125) Nousari HC, Griffin WA, Anhalt GJ: Successful therapy for bullous pemphigoid with mycophenolate mofetil. *J Am Acad Dermatol*, 1998; 39: 497-498.(レベル V)
- 126) 長野 徹, 山田陽三, 池田哲哉, 加茂統良, 西岡恵理, 錦織千佳子: 神戸大学皮膚科における自己免疫性難治性水疱性疾患に対するミコフェノール酸モフェチル(MMF)の治療経験. *皮膚の科学*, 2006; 5: 67-71.(レベル V)
- 127) Kirtschig G, Middleton P, Bennett C, Murrell DF, Wojnarowska F, Khumalo NP: Interventions for bullous

pemphigoid, *Cochrane Database Syst Rev*, 2010; CD002292.(レベル I)

BP-CQ12：メトトレキサートは有用か？

推奨度：C1

推奨文：メトトレキサートの内服および筋注が有効な症例があるが、血液学的異常や消化器症状などの副作用に注意が必要である。

解説：ステロイド外用とメトトレキサートの併用療法を行った70例では、平均9.8 mg/週のメトトレキサート投与で全例に寛解を得た。17例(27%)に副作用を認め血液学的異常と消化器症状による副作用が多く11例で治療中止になった¹²⁸⁾。レトロスペクティブな調査で138例の水疱性類天疱瘡に対して、初期治療にメトトレキサートを用いた患者は98例(71%)で、メトトレキサート単独治療が61例、プレドニゾロン内服併用が37例であった。メトトレキサートを10 mg/週投与した16例で、4例は外用なしで十分で、clobetasol propionate外用を併用した10例中6例で皮疹の再発なくメトトレキサートを中止できた¹²⁹⁾。低用量のメトトレキサート(5 mg/週)を投与した高齢患者11例全員で皮疹の改善を認めた¹³⁰⁾。

文献

- 128) Du-Thanh A, Merlet S, Maillard H, et al: Combined treatment with low-dose methotrexate and initial short-term superpotent topical steroids in bullous pemphigoid: an open, multicentre, retrospective study, *Br J Dermatol*, 2011; 165: 1337-1343.(レベル V)
- 129) Kjellman P, Eriksson H, Berg P: A retrospective analysis of patients with bullous pemphigoid treated with methotrexate, *Arch Dermatol*, 2008; 144: 612-616.(レベル IV)
- 130) Bara C, Maillard H, Briand N, Celerier P: Methotrexate for bullous pemphigoid: preliminary study, *Arch Dermatol*, 2003; 139: 1506-1507.(レベル V)

BP-CQ13：ステロイド内服とリツキシマブ（抗CD20抗体）の併用は有用か？

推奨度：C1

推奨文：難治性の水疱性類天疱瘡にリツキシマブは有効であるが、重篤な副作用に注意が必要である。

解説：中等症ないし重症の13例に対してリツキシマブとステロイドの併用療法を行った結果、12例で完全寛解が得られ、そのうち8例では2年以上の無治療寛解に至った。4例に尿路感染や肺炎などの感染症を生じた¹³¹⁾。また、プレドニゾロン17.5 mg/日でコント

ロールできなかった7例にリツキシマブを使用し、全例で6カ月後には新生皮疹は消失しプレドニゾロンの減量ができた¹³²⁾。その他、2例にリツキシマブを使用して1例は寛解し、1例は皮疹が軽快した報告や¹³³⁾、1例にリツキシマブを使用したが無効であった例¹³⁴⁾。1例にリツキシマブを使用し皮疹は消失したが副作用の敗血症で死亡した報告がある¹³⁵⁾。

文献

- 131) Cho YT, Chu CY, Wang LF: First-line combination therapy with rituximab and corticosteroids provides a high complete remission rate in moderate-to-severe bullous pemphigoid, *Br J Dermatol*, 2015; 173: 302-304.(レベル IV)
- 132) Hall RP 3rd, Streilein RD, Hannah DL, et al: Association of serum B cell activating factor level and proportion of memory and transitional B cells with clinical response after rituximab treatment of bullous pemphigoid patients, *J Invest Dermatol*, 2013; 133: 2786-2788.(レベル V)
- 133) Schmidt E, Seitz CS, Benoit S: Rituximab in autoimmune bullous diseases: mixed responses and adverse effects, *Br J Dermatol*, 2007; 156: 352-356.(レベル V)
- 134) Chee R, Nagendran V, Bansal A, Casie Chetty SN, Harland C: B-cell targeted therapy alone may not be effective in bullous pemphigoid, *Clin Exp Dermatol*, 2007; 32: 111-112.(レベル V)
- 135) Schmidt E, Hunzelmann N, Zillikens D, Bröcker EB, Goebeler M: Rituximab in refractory autoimmune bullous diseases, *Clin Exp Dermatol*, 2006; 31: 503-508.(レベル V)

BP-CQ14：強カステロイド(Clobetasol propionate) 全身外用療法は有用か？

推奨度：C1* (B) (*委員会見解による)

推奨文：軽症～重症に10～30 g/日のClobetasol propionate外用は症状コントロールに有用であり、全身性の副作用の発現は少ないが、皮膚萎縮などの皮膚の副作用に注意が必要である。また本療法は、治療薬を連日全身に外用する必要があるため、コンプライアンスが低い場合にはリスクも大きくなることから、適応となる症例を慎重に検討する必要がある。

解説：システマティックレビュー(メタアナリシス)では、中等症までの場合ステロイド外用は安全かつ有効な治療であることが記載されている¹³⁶⁾。重症例ではプレドニゾロン1.0 mg/kg/日よりclobetasol propionate外用が症状コントロールに有意差をもって有効であった(OR: 0.63, 95%, CI: 1.19~77.59)。外用群では副作用発現が少なく、生存率も良好であった。

中等症例ではステロイド内服群（プレドニゾン 0.5 mg/kg/日）と外用群に有意差を認めなかった¹³⁷。メチルプレドニゾン、DDS 内服と clobetasol propionate 外用を用いた 62 例で皮疹は軽快し、約半数で 1 年後にステロイドを離脱した¹³⁸。170 例の clobetasol propionate 外用症例と 171 例のプレドニゾン内服で、死亡率に差はなく、年齢と Karnofsky score（全身状態の指標）で差を認めた¹³⁹。中等症 134 例と重症例 178 例に対する clobetasol propionate 40 g/日外用と 10~30 g/日外用の RCT では改善率に差は見られないが、中等症で 10~30 g/日外用群において有意に副作用の軽減が認められた¹⁴⁰。

文献

- 136) Kirtschig G, Middleton P, Bennett C, Murrell DF, Wojnarowska F, Khumalo NP: Interventions for bullous pemphigoid, *Cochrane Database Syst Rev*, 2010; CD002292. (レベル I)
- 137) Joly P, Roujeau JC, Benichou J, et al: A comparison of oral and topical corticosteroids in patients with bullous pemphigoid, *N Engl J Med*, 2002; 346: 321-327. (レベル II)
- 138) Schmidt E, Kraensel R, Goebeler M, et al: Treatment of bullous pemphigoid with dapsone, methylprednisolone and topical clobetasol propionate: a retrospective study of 62 cases, *Cutis*, 2005; 76: 205-209. (レベル V)
- 139) Joly P, Benichou J, Lok C, et al: Prediction of survival for patients with bullous pemphigoid: a prospective study, *Arch Dermatol*, 2005; 141: 691-698. (レベル II)
- 140) Joly P, Roujeau JC, Benichou J, et al: A comparison of two regimens of topical corticosteroids in the treatment of patients with bullous pemphigoid: a multicenter randomized study, *J Invest Dermatol*, 2009; 129: 1681-1687. (レベル II)

粘膜類天疱瘡 (MMP : mucous membrane pemphigoid)

MMP-CQ1 : ステロイド全身投与は有用か？

推奨度 : A

推奨文 : ステロイド全身投与は粘膜類天疱瘡の標準的治療である。

解説 : MMP に対する治療に関するエビデンスレベルの高い臨床研究はほとんどない。2003 年に発表されたシステマティックレビューには、ステロイド全身投与 (1~2 mg/kg/日) が MMP に対する最もスタンダードな治療であることが記載されており、2015 年のレビューでもその姿勢が踏襲されている¹⁴¹⁾¹⁴²⁾。将来的に

は、重症度に基づいた初期投与量の検討が必要と考えられる。

文献

- 141) Kirtschig G, Murrell DF, Wojnarowska F, Khumalo N: Interventions for mucous membrane pemphigoid and epidermolysis bullosa acquisita (Review), *Cochrane Database Syst Rev*, 2003; CD004056. (レベル I)
- 142) Taylor J, McMillan R, Shephard M, et al: World workshop on oral medicine VI: a systematic review of the treatment of mucous membrane pemphigoid, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 2015; 120: 161-171. (レベル I)

MMP-CQ2 : テトラサイクリンあるいはミノサイクリンとニコチン酸アミドの併用療法は有用か？

推奨度 : C1

推奨文 : 本療法が有効であった MMP の症例が報告されており、治療選択肢のひとつとして挙げる事ができる。

解説 : 100 mg/日のミノサイクリン (2 例はミノサイクリンによる色素沈着のため 1,000 mg/日のテトラサイクリンに変更された) とニコチン酸アミド (500 mg/日から開始し、最大 3,000 mg/日まで漸増) の内服により、8 例の MMP のうち 7 例で粘膜症状が改善したとの報告がある¹⁴³⁾。ただし、その後は 1,500 mg/日のテトラサイクリンおよび 1,500 mg/日のニコチン酸アミドの内服が MMP の喉頭症状に有効であった症例など、報告がわずかに見られるのみである¹⁴⁴⁾。

文献

- 143) Reiche L, Wojnarowska F, Mallon E: Combination therapy with nicotinamide and tetracyclines for cicatricial pemphigoid: further support for its efficacy, *Clin Exp Dermatol*, 1998; 23: 254-257. (レベル V)
- 144) Sakamoto K, Mori K, Hashimoto T, Yancey KB, Nakashima T: Antiepileptic cicatricial pemphigoid of the larynx successfully treated with a combination of tetracycline and niacinamide, *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2002; 128: 1420-1423. (レベル V)

MMP-CQ3 : ステロイド内服と DDS (ダブソン) 内服の併用療法は有用か？

推奨度 : C1

推奨文 : 本療法が有効であった MMP の症例が報告されており、治療選択肢のひとつとして挙げる事ができる。

解説 : DDS (50 mg/日) とミコフェノール酸モフェ

チル（1,000～1,500 mg/日）とステロイド内服の併用が有効であった6例のMMPの報告がある¹⁴⁵⁾。ただし、このうち1例は蛍光抗体直接法で表皮基底膜部にIgAのみの沈着が見られており、線状IgA水疱性皮膚症だった可能性がある。DDS（25 mg/日から開始して100 mg/日まで漸増）とステロイド外用の併用療法で加療された17例のMMPのうち、副作用の貧血のためDDSを継続できなかった2例を除いた15例で症状の改善（10例は粘膜症状が完全に消失、5例で75%以上の改善）が見られた¹⁴⁶⁾。5例の眼症状を伴うMMPにおいても、DDS（100 mg/日）の有効性が報告されている¹⁴⁷⁾。本邦では、口腔粘膜に局限した抗ラミニン332型粘膜類天疱瘡でPSL 5 mg/日で改善傾向を認めずPSL 10 mg/日にDDS 50 mg/日を加えたところ症状が軽快し、PSLを減量できた症例が報告されている¹⁴⁸⁾。

文献

- 145) Staines K, Hampton PJ: Treatment of mucous membrane pemphigoid with the combination of mycophenolate mofetil, dapsone, and prednisolone: a case series, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 2012; 114: 49-56.(レベル V)
- 146) Arash A, Shirin L: The management of oral mucous membrane pemphigoid with dapsone and topical corticosteroid, *J Oral Pathol Med*, 2008; 37: 341-344.(レベル V)
- 147) Fern AI, Jay JL, Young H, MacKie R: Dapsone therapy for the acute inflammatory phase of ocular pemphigoid, *Br J Ophthalmol*, 1992; 76: 332-335.(レベル V)
- 148) 酒井克彦, 浮地賢一郎, 高田篤史, 森本光明, 田中陽一, 山根源之: 口腔内に局限して発症した抗ラミニン332型粘膜類天疱瘡の1例, *日本口腔外科学会雑誌*, 2011; 57: 365-369.(レベル V)

MMP-CQ4: ステロイドパルス療法は有用か?

推奨度: C1* (C2) (*委員会見解による)

推奨文: ステロイドパルス療法は速やかに効果が発現し、重症例に有効なことがある。

解説: MMPに対するステロイドパルス療法に関してエビデンスレベルの高い報告例はなく、システマティックレビューでもステロイドパルス療法の有効性については触れられていない¹⁴⁹⁾。ただし、水疱性類天疱瘡に対する報告例などを参考に、急速に進行する症例に対しては試されてもよい治療法であろう。本邦では、口腔内病変や眼病変を呈する難治性の抗ラミニン332型粘膜類天疱瘡にステロイドパルス療法（メチルプレドニゾン1,000 mg/日3日間）を2回施行し、改善した症例が報告されている¹⁵⁰⁾。

文献

- 149) Kirtschig G, Murrell DF, Wojnarowska F, Khumalo N: Interventions for mucous membrane pemphigoid and epidermolysis bullosa acquisita (Review), *Cochrane Database Syst Rev*, 2003; CD004056.(レベル I)
- 150) 辻 真紀, 白山純実, 今中愛子, 井上千津子, 八幡陽子, 橋本 隆: 抗ラミニン332粘膜類天疱瘡の1例 本邦報告例のまとめ, *臨皮*, 2010; 64: 459-463.(レベル V)

MMP-CQ5: ステロイド内服と血漿交換療法の併用は有用か?

推奨度: C1

推奨文: 本療法が有用なことがあり、他の治療法への反応が乏しい重症例に対し治療選択肢のひとつとして挙げる事ができる。

解説: システマティックレビューでは、MMPにおける血漿交換療法の有効性について触れられていない¹⁵¹⁾。Hashimotoらは、ベタメタゾン4 mg/日とシクロスポリン250 mg/日、ステロイドセミパルス療法に治療抵抗性の粘膜類天疱瘡に対し二重濾過血漿交換法を8回施行したところ、眼病変の改善が得られた症例を報告した¹⁵²⁾。また、PSL 30 mg/日に抵抗性の口腔及び眼病変を呈する抗ラミニン332型粘膜類天疱瘡に二重濾過血漿交換法を施行したところ改善が見られ、PSL減量が可能となった¹⁵³⁾。

文献

- 151) Kirtschig G, Murrell D, Wojnarowska F, Khumalo N: Interventions for mucous membrane pemphigoid and epidermolysis bullosa acquisita (Review), *Cochrane Database Syst Rev*, 2003; CD004056.(レベル I)
- 152) Hashimoto Y, Suga Y, Yoshiike T, Hashimoto T, Takamori K: A case with antiepiligrin cicatricial pemphigoid successfully treated by plasmapheresis, *Dermatology*, 2000; 201: 58-60.(レベル V)
- 153) 中島静香: 癬痕性類天疱瘡に対するアフエレス治療, *日アフエレス会誌*, 2008; 27: 128-132.(レベル V)

MMP-CQ6: ステロイド内服とアザチオプリン内服の併用は有用か?

推奨度: C1

推奨文: ステロイド内服とアザチオプリン内服併用は有効とする報告があるが、通常、軽症のダブソン内服無効例から中等症例、かつシクロフォスファミドを使用するほど重症進行例でない場合に使用されている。

解説: MMPに関する初回国際コンセンサス・カンファレンスにてハイリスク群に対しステロイド内服に

加えて免疫抑制剤の併用が推奨された。アザチオプリンはその1つであり、標準的使用量はプレドニゾン1 mg/kg/日+アザチオプリン1~2 mg/kg/日とされている¹⁵⁴。1974年Daveらが初めて前治療無効のMMP患者4例（ステロイド3例とダブソン1例）に対しアザチオプリン（50~150 mg/日）を12~33カ月併用した。その結果全例で口腔粘膜疹が軽快、眼症状を有する2症例も改善した。その後同剤併用中1例（ダブソン併用例）は時折粘膜疹を認めた¹⁵⁵。Bialasiewiczらは眼症状を有するMMP患者9例に鼻粘膜移植とアザチオプリンを併用し、8~26（平均15）カ月経過観察した結果、全例で疼痛が軽減し、1例で複視が改善したが、2例は併用中止時に再燃した¹⁵⁶。Tauberらは眼症状を有するMMP 105例（うち皮膚とその他の粘膜症状50例を含む）の治療報告で、アザチオプリンとステロイド併用のレジメンで治療した11症例中3例（33%）に有効であったに過ぎないとしている¹⁵⁷。アザチオプリンの併用は異なるレジメンで47%~71%有効とされているが、信頼できるRCTがない上、ocular MMPに関する報告が大多数を占める¹⁵⁸。単剤での使用は炎症抑制、再発の点で他剤より劣り¹⁵⁶、重症・進行例ではシクロフォスファミドが明らかに有効とされている^{158,159}。副作用は主として消化管・肝機能障害であるが、それによる薬剤中止例もある。

文献

- 154) Chan LS, Ahmed AR, Anhalt GJ, et al: The first international consensus on mucous membrane pemphigoid: definition, diagnostic criteria, pathogenic factors, medical treatment, and prognostic indicators, *Arch Dermatol*, 2002; 138: 370-379.(レベル I)
- 155) Dave VK, Vickers CF: Azathioprine in the treatment of mucocutaneous pemphigoid, *Br J Dermatol*, 1974; 90: 183-186.(レベル V)
- 156) Bialasiewicz AA, Förster W, Radig H, Hüttenbrink KB, Grewe S, Busse H: Syngeneic transplantation of nasal mucosa and azathioprine medication for therapy of cicatricial ocular mucous membrane pemphigoid: Study of 9 patients with 11 eyes, *Ophthalmologe*, 1994; 91: 244-250.(レベル V)
- 157) Tauber JE, Sainz de la Maza M, Foster CS: Systemic chemotherapy for ocular cicatricial pemphigoid, *Cornea*, 1991; 10: 185-195.(レベル IV)
- 158) Di Zenzo G, Carrozzo M, Chan LS: Urban legend series: mucous membrane pemphigoid, *Oral Dis*, 2014; 20: 35-54.(レベル I)
- 159) Kirtschig G, Murrell D, Wojnarowska F, et al: Interventions for mucous membrane pemphigoid and epidermolysis bullosa acquisita (Review), *Cochrane Database Syst*

Rev, 2003: CD004056.(レベル I)

MMP-CQ7：シクロフォスファミド内服は有用か？

推奨度：B

推奨文：ステロイドとシクロフォスファミドの併用は有効であり、特に眼・粘膜症状の重篤進行例では第一選択として推奨されているが、副作用に注意が必要である。また、ステロイドを内服せず、シクロフォスファミド内服とダブソン併用での有効例の報告があり、治療の選択肢として考慮しても良いが、副作用に注意する必要がある。

解説：Fosterらは重篤な眼症状を有するMMP 24例に対する小規模RCTで、12例ステロイド単剤（1 mg/kg/日）の内服と12例ステロイド（1 mg/kg/日）+シクロフォスファミド（2 mg/kg/日）内服併用群に分けて6カ月間観察した結果、ステロイド単独内服群では6週間で12例中5例、12週で12例中7例に効果がみられたのに対し、シクロフォスファミド併用群では平均8週間で全例に症状の改善が見られた¹⁶⁰。Thorneらは94例のocular MMP患者に対し異なるレジメンで治療を行い、うち44例に対し初期治療でステロイドにシクロフォスファミドを併用した結果、40例（91%）で2年間寛解が得られた¹⁶¹。副作用は感染症、血尿、貧血、出血性膀胱炎が多い。本剤は潜在的催奇形性、発癌性を常に注意する必要がある。Thorneらの当該シリーズ患者で9例の悪性腫瘍（基底細胞癌2例、有棘細胞癌2例、白血病2例、乳癌1例、喉頭有棘細胞癌1例、膀胱癌1例）が生じている¹⁶¹。シクロフォスファミドとステロイドの併用療法は、初回国際コンセンサス・カンファレンスで定義されたハイリスク群（重篤な粘膜症状かつ進行例）に対する第一選択として推奨されている¹⁶²。シクロフォスファミドの併用は重症例では他剤併用より明らかに高い寛解率を得た報告は多いが、1986年Fosterの小規模RCT以外に至適な臨床試験はなく、現段階で有効とするエビデンスはなお弱いとされている¹⁶³。

Munyangangoらは13例のMMP患者に対し、前治療（ダブソン10例、サルファサラジン2例、外用1例）に加え、シクロフォスファミド2 mg/kg/日の内服を行い、52週経過観察した。その結果13例中9例（63%）、平均8週（4~52週）で病勢コントロールが可能となり、7例（54%）で完全寛解が得られた。副作用は13例中10例にみられ、リンパ球減少で6例は薬剤中止となっている¹⁶⁴。

文献

- 160) Foster CS, Wilson LA, Ekins MB: Immunosuppressive therapy for progressive ocular cicatricial pemphigoid, *Ophthalmology*, 1982; 89: 340-353.(レベル II)
- 161) Thorne JE, Woreta FA, Jabs DA, Anhalt GJ: Treatment of ocular mucous membrane pemphigoid with immunosuppressive drug therapy, *Ophthalmology*, 2008; 115: 2146-2152.(レベル IV)
- 162) Chan LS, Ahmed AR, Anhalt GJ, et al: The first international consensus on mucous membrane pemphigoid: definition, diagnostic criteria, pathogenic factors, medical treatment, and prognostic indicators, *Arch Dermatol*, 2002; 138: 370-379.(レベル I)
- 163) Taylor J, McMillan R, Shephard M, et al: World workshop on oral medicine VI: a systematic review of the treatment of mucous membrane pemphigoid, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 2015; 120: 161-171.(レベル I)
- 164) Munyangago EM, Le Roux-Villet C, Doan S, et al: Oral cyclophosphamide without corticosteroid to treat mucous membrane pemphigoid, *Br J Dermatol*, 2013; 168: 381-390.(レベル V)

MMP-CQ8 : ステロイド内服とシクロフォスファミドパルス療法の併用は有効か？

推奨度 : B* (C1) (*委員会見解による)

推奨文 : シクロフォスファミドパルス療法は重篤または難治性 MMP に有効な報告があり, 治療の選択肢として挙げられる。

解説 : Musette らは前治療無効の難治性 MMP 9 例(うち 7 例は口腔粘膜症状あり)に対し, シクロフォスファミドパルス療法 (10 mg/kg/月) を 4クール行い, 反応が不十分な場合は 1 回/3 週へ変更し, 3 回投与ごとに投与量を 25% 増量した。その結果, 全例で平均 6 (4~10) クールで病勢がコントロールされた。2 例で部分寛解, 7 例 (78%) が 5~20 (平均 13) 回投与で完全寛解が得られた¹⁶⁵⁾。平均 59 (8~147) 週の経過観察で再燃は見られなかった。副作用は 9 例中 6 例にみられ, リンパ球減少 4 例, 悪心 3 例, 出血性膀胱炎 1 例, 尿路感染症 1 例 (重複あり) であった。一方 Friedman らは 13 例の高齢 ocular MMP 患者に対し, 低用量シクロフォスファミドパルス療法 (500 mg/回, 1 回/月) + ミノサイクリン併用を計 3~24 回投与し, 平均 32 (6~167) カ月経過観察をしたところ, 炎症症状は 12 例 (92%) で寛解が得られた。視力の回復は 13 例中 5 例, 視力の安定化は 5 例に見られ, 合計 13 例中 10 例 (77%) で効果が見られ, 3 例で病状の悪化を認

めた。副作用は 13 例中 3 例に見られ, 悪心 2 例で薬剤減量, カンジダ性角膜炎 1 例であり, 副作用が比較的少なく高齢患者に考慮すべき治療としている¹⁶⁶⁾。

文献

- 165) Musette P, Pascal F, Hoang-Xuan T, et al: Treatment of cicatricial pemphigoid with pulse intravenous cyclophosphamide, *Arch Dermatol*, 2001; 137: 101-102.(レベル V)
- 166) Friedman J, Marcovich AL, Kleinmann G, Schattner A: Low-dose pulsed intravenous cyclophosphamide for severe ocular cicatricial pemphigoid in elderly patients, *Cornea*, 2014; 33: 1066-1070.(レベル V)

MMP-CQ9 : ステロイド内服とミコフェノール酸モフェチル内服の併用は有用か？

推奨度 : C1

推奨文 : ステロイド内服とミコフェノール酸モフェチル内服の併用を用いることを考慮してもよい。

解説 : 粘膜類天疱瘡患者 3 人にステロイドとともに投与し, 皮膚, 口腔内, 外陰部の症状に対し反応が良好であった¹⁶⁷⁾。11 例の粘膜類天疱瘡の眼症状に対して, 91% 有効であった¹⁶⁸⁾。1 年間の経過観察で, 18 人の粘膜類天疱瘡患者の眼症状が抑えられた¹⁶⁹⁾。10 人の粘膜類天疱瘡患者に投与し, 6.1 年の経過観察を行い, 6 人の患者で炎症を抑えることができた¹⁷⁰⁾。23 人の粘膜類天疱瘡患者で, 3 カ月以内に 56.5%, 6 カ月以内に 69.6%, 12 カ月以内に 82.6% で眼症状が抑制できたという報告がある¹⁷¹⁾。

文献

- 167) Megahed M, Schmiedberg S, Becker J, Ruzicka T: Treatment of cicatricial pemphigoid with mycophenolate mofetil as a steroid-sparing agent, *J Am Acad Dermatol*, 2001; 45: 256-259.(レベル V)
- 168) Saw VP, Dart JK, Rauz S, et al: Immunosuppressive therapy for ocular mucous membrane pemphigoid strategies and outcomes, *Ophthalmology*, 2008; 115: 253-261.e1.(レベル IV)
- 169) Daniel E, Thorne JE, Newcomb CW, et al: Mycophenolate mofetil for ocular inflammation, *Am J Ophthalmol*, 2010; 149: 423-432.(レベル IV)
- 170) Doycheva D, Deuter C, Blumenstock G, Stuebiger N, Zierhut M: Long-term results of therapy with mycophenolate mofetil in ocular mucous membrane pemphigoid, *Ocul Immunol Inflamm*, 2011; 19: 431-438.(レベル IV)
- 171) Nottage JM, Hammersmith KM, Murchison AP, Felipe AF, Penne R, Raber I: Treatment of mucous membrane pemphigoid with mycophenolate mofetil, *Cornea*, 2013; 32: 810-815.(レベル IV)

MMP-CQ10：メトトレキサートは有用か？

推奨度：C1

推奨文：メトトレキサートを用いることを考慮してもよい。

解説：12人の眼粘膜類天疱瘡患者に5～15 mg/週投与し、83%で眼症状を抑制した¹⁷²⁾。また、58人の粘膜類天疱瘡患者に投与し、眼症状を6カ月以内に39.5%で、12カ月以内に65.0%で完全に抑えたという報告がある¹⁷³⁾。

文献

- 172) McCluskey P, Chang JH, Singh R, Wakefield D: Methotrexate therapy for ocular cicatricial pemphigoid, *Ophthalmology*, 2004; 111: 796-801.(レベル IV)
- 173) Gangaputra S, Newcomb CW, Liesegang TL, et al: Methotrexate for ocular inflammatory diseases, *Ophthalmology*, 2009; 116: 2188-2198.e1.(レベル IV)

MMP-CQ11：大量ガンマグロブリン静注 (IVIG) 療法は有用か？

推奨度：C1

推奨文：口腔内病変が広範囲にあり進行性の症例や眼病変がある症例に対して、第一選択となるステロイド全身投与やシクロフォスファミド内服治療が著効しない場合の併用療法として実施する。現時点で、国内では保険適用となっていない。

解説：IVIG療法は、免疫担当細胞に対して様々な作用点から自己抗体の産生を抑制する¹⁷⁴⁾。またFcγ受容体に結合し血清中の病理性抗体のリサイクルを阻害し分解を促進する作用も有する。MMPに対してIVIG単独投与で血清β4インテグリン抗体価が減少し、投与の2カ月後まで有意な減少がみられたことが確認されている¹⁷⁵⁾。IVIG治療群では免疫抑制療法治療群より血清α6インテグリン抗体価が減少し低い状態を維持したという報告もみられ¹⁷⁶⁾、抗体減少作用があることは明らかである。これまでにMMPに対してランダム化比較試験は行われていないが、症例集積研究で治療効果が報告されている。使用方法は、2 g/kgを3～5日間で投与し2～4週間隔で継続して投与する方法が一般的である。静脈血栓、高血圧、発熱、頭痛、悪心嘔吐などの副作用の報告があるので注意が必要である。本剤のMMPに対する有効性については、今後のランダム化比較試験による検討を要する。

2004年に行われた非ランダム化比較試験がもっと

もエビデンスレベルの高い報告である¹⁷⁷⁾。免疫抑制療法による前治療歴のある8例のMMPにIVIG(総投与量2 g/kgを3日間で投与、2～4週間隔)を投与し免疫抑制療法を中断してIVIG単独療法に変更した群と、免疫抑制療法群(8例)との比較で、IVIG治療群は寛解導入時期が4カ月とコントロール群の8.5カ月より短縮していたこと($P<0.01$)、眼病変の再発が低いこと(IVIG治療群：0例、コントロール群：1例)、眼病変が進行抑制できたこと(IVIG治療群：全例stage2から不変、コントロール群：8例中4例でstage2から3に進行)より、IVIGは従来の免疫抑制療法よりも早い寛解導入が得られ、眼病変の進行を抑制すると報告されている。2007年Seguraらは4例のMMPで、2例はプレドニゾロン(PSL： <10 mg)とシクロフォスファミド+IVIG(総投与量2 g/kgを4～5日間で投与、4週間隔、3～9回投与)、2例はIVIG単独治療した¹⁷⁸⁾。1例(8回施行)でCR、2例がPR(単独療法3サイクル1例、PSL+シクロフォスファミド併用9サイクル1例)であったがこれら2例は高血圧頭痛などの副作用により中断している。1例はPSL+シクロフォスファミド+ダブソン併用で5サイクル使用し治療効果が得られなかった。これらの報告より、MMPのうちステロイド治療や他の治療に抵抗性を示す症例では選択肢の一つとなると考えられる。MMPの中でも眼病変を主症状とする癬痕性類天疱瘡(OCP)に、2004年Samiらは10例のOCPにIVIG治療を行った¹⁷⁹⁾。20回から42回(平均32回)の使用で8例は視力が保たれ癬痕形成の進行が停止した。その後IVIGを中断したところ2例が悪化、失明した。OCPにIVIGの継続投与が効果的であり高い有用性を示唆している。一方で2010年Fosterらはレトロスペクティブな症例集積調査で、12例のOCPをリツキシマブ+IVIG治療群と免疫抑制療法+IVIG治療群で比較したところ、後者ではOCPが進行し6例が失明したと報告されておりOCPに対してIVIGが万能ではないこと、リツキシマブとの併用効果が期待されることを報告している。

文献

- 174) Gilardin L, Bayry J, Kaveri SV: Intravenous immunoglobulin as clinical immune-modulating therapy, *CMAJ*, 2015; 187: 257-264.(レベル V)
- 175) Letko E, Bhol K, Foster SC, Ahmed RA: Influence of intravenous immunoglobulin therapy on serum levels of anti-beta 4 antibodies in ocular cicatricial pemphigoid. A

- correlation with disease activity: A preliminary study, *Curr Eye Res*, 2000; 21: 646-654.(レベル IV)
- 176) Sami N, Bhol KC, Ahmed AR: Treatment of oral pemphigoid with intravenous immunoglobulin as monotherapy: Long-term follow-up: influence of treatment on antibody titres to human alpha6 integrin, *Clin Exp Immunol*, 2002; 129: 533-540.(レベル III)
- 177) Letko E, Miserocchi E, Daoud YJ, Christen W, Foster CS, Ahmed AR: A nonrandomized comparison of the clinical outcome of ocular involvement in patients with mucous membrane (cicatricial) pemphigoid between conventional immunosuppressive and intravenous immunoglobulin therapies, *Clin Immunol*, 2004; 111: 303-310.(レベル III)
- 178) Segura S, Iranzo P, Martínez-de Pablo I, et al: High-dose intravenous immunoglobulins for the treatment of autoimmune mucocutaneous blistering diseases: evaluation of its use in 19 cases, *J Am Acad Dermatol*, 2007; 56: 960-967.(レベル V)
- 179) Sami N, Letko E, Androudi S, Daoud Y, Foster CS, Ahmed AR: Intravenous immunoglobulin therapy in patients with ocular-cicatricial pemphigoid: a long-term follow-up, *Ophthalmology*, 2004; 111: 1380-1382.(レベル V)

MMP-CQ12：ステロイド内服とリツキシマブ（抗 CD20 抗体）の併用は有用か？

推奨度：C1

推奨文：粘膜類天疱瘡の重症例に対しステロイド内服とリツキシマブの併用による治療は試してよい。

解説：症例報告の蓄積のみでありエビデンスレベルは低いが、従来の治療に抵抗する例ではリツキシマブの使用を考慮してよい。ただし、1回目投与の8~19カ月後には半数以上に再燃がみられる^{180)~183)}。またリツキシマブは眼、喉頭ですでに瘢痕が形成されている病変には有効でないため瘢痕を形成する前の病初期に使用すべきである。

難治性粘膜類天疱瘡患者25名（後天性表皮水疱症の患者5名を含む）に対し、リツキシマブ375 mg/m²を週1回、4週間投与して1サイクルとする治療を1~2サイクル行い、平均12週間後に17名（68%）は完全寛解となり、2サイクル後、さらに5名が完全寛解に至ったが、寛解の平均10週間後には10名に再発を認めている¹⁸⁰⁾。従来の治療が無効であった粘膜類天疱瘡の患者28名に対し、悪性リンパ腫のプロトコールに従いリツキシマブ375 mg/m²を週1回、4週間投与し20名は有効、3名は部分的に有効、2名は無効、1名は進行が抑えられた。1名は上気道の病変の進行は抑えられたが眼症状は進行し失明した¹⁸¹⁾。粘膜類天疱瘡の患者

8名に対し、リツキシマブ1,000 mgをday 1とday 15の2回投与して1サイクルとする関節リウマチのプロトコールで治療し寛解したが、平均11.4カ月で全員再発し、2~4サイクルの投与をおこなった¹⁸²⁾。眼粘膜類天疱瘡の患者6名に対しリツキシマブ1,000 mgをday 1とday 15の2回投与して1コースとするプロトコールで治療し、全員が寛解したが平均10カ月で再発がみられ、再投与を行っている¹⁸³⁾。

文献

- 180) Le Roux-Villet C, Prost-Squarcioni C, Alexandre M, et al: Rituximab for patients with refractory mucous membrane pemphigoid, *Arch Dermatol*, 2011; 147: 843-849.(レベル V)
- 181) Shetty S, Ahmed AR: Critical analysis of the use of rituximab in mucous membrane pemphigoid: a review of the literature, *J Am Acad Dermatol*, 2013; 68: 499-506.(レベル V)
- 182) Heelan K, Walsh S: Treatment of mucous membrane pemphigoid with rituximab, *J Am Acad Dermatol*, 2013; 69: 310-311.(レベル V)
- 183) Rubsam A, Stefaniak R, Worm M, Pleyer U: Rituximab preserves vision in ocular mucous membrane pemphigoid, *Expert Opin Biol Ther*, 2015; 15: 927-933.(レベル V)

MMP-CQ13：ステロイド外用は有用か？

推奨度：C1

推奨文：軽症のMMPの口腔内病変にトリアムシノロンアセトニド口腔用軟膏を使用してもよい。クロベタゾール外用剤を併用してもよい。

解説：ArashらはMMP 22症例に初期治療としてトリアムシノロンアセトニド口腔用軟膏を1日3回使用して5例に有効性があり（CR 1例、75%縮小1例、50%縮小2例）、軽症のMMPには外用療法が有効であったと報告した¹⁸⁴⁾。これ以外に外用剤のみで治療された報告はなく、エタネルセプト¹⁸⁵⁾、ミノサイクリン¹⁸⁶⁾、リツキシマブ¹⁸⁷⁾療法の症例集積研究においてクロベタゾール外用が併用療法として使用されているが併用療法のため有効性は評価できない。有害事象は記載されていない。ステロイド外用剤を口腔内に使用する際には、口腔内カンジダ症の併発に注意が必要である。

文献

- 184) Arash A, Shirin L: The management of oral mucous membrane pemphigoid with dapsone and topical

- corticosteroid, *J Oral Pathol Med*, 2008; 37: 341-344.(レベル IV)
- 185) Canizares MJ, Smith DI, Connors MS, Maverick KJ, Hefernan MP: Successful treatment of mucous membrane pemphigoid with etanercept in 3 patients, *Arch Dermatol*, 2006; 142: 1457-1461.(レベル V)
- 186) Carrozzo M, Arduino PG, Baldovino S, et al: Minocycline in combination with mycophenolate mofetil in oral mucous membrane pemphigoid, *Eur J Dermatol*, 2008; 18: 198-200.(レベル V)
- 187) Le Roux-Villet C, Prost-Squarcioni C, Alexandre M, et al: Rituximab for patients with refractory mucous membrane pemphigoid, *Arch Dermatol*, 2011; 147: 843-849.(レベル V)

後天性表皮水疱症 (EBA : epidermolysis bullosa acquisita)

EBA-CQ1 : ステロイド全身投与は有用か？

推奨度 : B* (C1) (*委員会見解による)

推奨文 : 後天性表皮水疱症の治療にステロイド全身投与は有用である。

解説 : 臨床の場で、大部分の症例でステロイド全身投与が第一選択として用いられている。しかしながら、第一選択としてのステロイド使用は経験に基づくものであり、有効性を randomized controlled trial (RCT) で示した報告はない。また後天性表皮水疱症は水疱性類天疱瘡など他の自己免疫性水疱症に比べて一般的にステロイド抵抗性であるといわれている¹⁸⁸⁾¹⁸⁹⁾。高用量のステロイド投与群（少なくとも1カ月以上メチルプレドニゾロン>8 mg/日）（6名）と低用量のステロイド投与群（<8 mg/日）（13名）の比較では、寛解するまでの期間に有意差があり、高用量群が有用であることが示されている¹⁹⁰⁾。しかしステロイドの投与量について重症度に基づいたエビデンスはなく、経験によるところが大きい。

文献

- 188) Hallel-Halevy D, Nadelman C, Chen M, Woodley DT: Epidermolysis bullosa acquisita: update and review, *Clin Dermatol*, 2001; 19: 712-718.(レベル V)
- 189) Kim JH, Kim YH, Kim SC: Epidermolysis bullosa acquisita: a retrospective clinical analysis of 30 cases, *Acta Derm Venereol*, 2011; 91: 307-312.(レベル V)
- 190) Engineer L, Ahmed AR: Emerging treatment for epidermolysis bullosa acquisita, *J Am Acad Dermatol*, 2001; 44: 818-828.(レベル V)

EBA-CQ2 : コルヒチンは有効か？

推奨度 : C1

推奨文 : 後天性表皮水疱症患者においてコルヒチンが有用な場合がある。

解説 : 後天性表皮水疱症でのコルヒチンの使用は1989年に始まる¹⁹¹⁾。今のところ、症例報告・症例集積研究での報告があるのみである。Prost-Squarcioniらによると、有効例の報告は少なく、過去20年を越える期間にあっても9例である¹⁹²⁾。Cunninghamによると9例の後天性表皮水疱症患者にコルヒチンを使用したところ、4例に効果があつたが3例では無効であつた。消化管症状、特に下痢が問題となることがある。使用量は0.5~2 mg/日であつた¹⁹³⁾。

文献

- 191) Barbis P, Privat Y: Value of colchicine in treating acquired epidermolysis bullosa, *Ann Dermatol Venereol*, 1989; 116: 301-307.(レベル V)
- 192) Prost-Squarcioni C, Caux F: Epidermolysis bullosa acquisita. In: Murrell DF, ed. *Blistering Diseases: clinical features, pathogenesis, treatment*, Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2015; 579-587.(レベル V)
- 193) Cunningham BB, Kirchmann TT, Woodley D: Colchicine for epidermolysis bullosa acquisita, *J Am Acad Dermatol*, 1996; 34: 781-784.(レベル V)

EBA-CQ3 : ステロイド内服と DDS (ダブソン) 内服の併用は有用か？

推奨度 : C1

推奨文 : ステロイド内服と DDS を併用することにより、プレドニゾロンの減量が期待できる。

解説 : DDSの効果を検討した症例集積研究や一例報告は多数あり、その多くで有効性が示されている^{194)~196)}。31歳の男性の症例において、プレドニゾロン15 mg/日の全身投与を開始後も水疱の新生は治まらず、30 mg/日まで増量するも効果不十分であつたが、DDS 75 mg/日を併用したところ皮疹は軽快し、ステロイドを減量・中止後も再燃なく、DDS 25 mg/日まで減量することができた¹⁹⁴⁾。プレドニゾロン40 mg/日の投与により皮疹の新生は抑制されたが減量により再燃した24歳の女性の症例において、DDS 75 mg/日の併用により皮疹は軽快し、プレドニゾロン減量・中止後も再燃は認めなかつた¹⁹⁵⁾。炎症型の4歳女児の症例において、プレドニゾロン7.5 mg/kg/日の全身投与を開始後も水疱の新生を認め、DDS 25 mg/日

と 37.5 mg/日の隔日投与を併用したところ皮疹は軽快し、ステロイド内服量が減量できた¹⁹⁶⁾。

文献

- 194) 夏見亜希, 加藤敦子, 立石千晴ほか: ステロイドと DDS の併用療法を経て, 最終的には DDS のみでコントロールできた後天性表皮水疱症の 1 例, *皮膚の科学*, 2015; 14: 1-5.(レベル V)
- 195) 佐々木祥人, 大橋明子, 堀川達弥ほか: 後天性表皮水疱症の 1 例, *皮膚臨床*, 2002; 44: 453-456.(レベル V)
- 196) Lazić-Mosler E, Jukić IL, Murat-Sušić S, et al: Inflammatory epidermolysis bullosa acquisita in a 4-year-old girl, *J Dermatol*, 2015; 42: 1098-1100.(レベル V)

EBA-CQ4: ステロイドパルス療法は有用か?

推奨度: C1* (C2) (*委員会見解による)

推奨文: 後天性表皮水疱症患者においてステロイドパルス療法が有用な場合があるが, 今後さらなる症例の集積による検討を必要とする。

解説: 後天性表皮水疱症の治療経過中にステロイドパルス治療を行った症例集積研究や一例報告はあるが¹⁹⁷⁾¹⁹⁸⁾, 報告例が少なくその有効性についての結論は出ていない。

文献

- 197) Kim JH, Kim YH, Kim SC: Epidermolysis bullosa acquisita: a retrospective clinical analysis of 30 cases, *Acta Derm Venereol*, 2011; 91: 307-312.(レベル V)
- 198) Homma Y, Baba T, Goto K, Maruyama Y, Kaneko K: Epidermolysis bullosa acquisita of MRSA skin carrier: a case of successful total hip arthroplasty, *Hip Int*, 2015; 25: 282-285.(レベル V)

EBA-CQ5: ステロイド内服と血漿交換療法の併用は有用か?

推奨度: C1

推奨文: ステロイド内服と血漿交換療法を併用すると, 臨床症状の改善と抗体価の低下が得られ内服ステロイドの減量が可能になる症例がある。今後さらなる症例の集積による検討を必要とする。

解説: 60 歳の男性の症例において, ステロイド全身投与と低用量のシクロフスファミド内服 (50 mg/日) と血漿交換を併用したところ, 臨床症状は著しく改善し, 血中抗基底膜部抗体の抗体価も低下した¹⁹⁹⁾。プレドニゾロンの減量に伴い水疱が新生した 51 歳の男性の症例において, 二重濾過血漿交換法 (DFPP) を計 5 回行い臨床症状の改善を認めた²⁰⁰⁾。56 歳の女性の症

例において, プレドニゾロンを増量しコルヒチン内服を併用し DFPP を 8 回行ったところ, 水疱の新生は認めずステロイドも速やかに減量できた²⁰⁰⁾。ステロイド内服, 免疫抑制剤, DDS などに抵抗性であった 64 歳の女性の症例において, 血漿交換療法を施行したところ血中抗体価の減少および臨床症状の改善がみられ, ステロイドの減量が可能であった²⁰¹⁾。

文献

- 199) Furue M, Iwata M, Yoon HI, et al: Epidermolysis bullosa acquisita: clinical response to plasma exchange therapy and circulating anti-basement membrane zone antibody titer, *J Am Acad Dermatol*, 1986; 14: 873-878.(レベル V)
- 200) 池澤優子, 高橋一夫, 長谷川美紀ほか: 後天性表皮水疱症におけるアフレルシス療法 当院 2 症例の治療経験, *日本アフレルシス学会雑誌*, 2008; 27: 133-138.(レベル V)
- 201) 池島文子, 池田志孝, 吉池高志ほか: 血漿交換療法が有効であった後天性表皮水疱症, *臨床皮膚科*, 1993; 47: 1049-1054.(レベル V)

EBA-CQ6: ステロイド内服とアザチオプリン内服の併用は有用か?

推奨度: C1

推奨文: ステロイド内服とアザチオプリン内服の併用について有効性を認める報告があるが, 今後さらなる症例の集積による検討を必要とする。

解説: Tu らは重度の粘膜病変を有する治療抵抗性の後天性表皮水疱症患者に PSL 50 mg/日とアザチオプリン 150 mg/日を投与し改善が得られ, PSL 5 mg/日まで減量できた症例を報告した²⁰²⁾。Ito らはステロイド内服とアザチオプリン 40~100 mg/日を併用し, 改善が得られた 3 例を報告した²⁰³⁾。しかしながら, 報告例が少なくその有効性についての結論は出ていない。

文献

- 202) Tu J, Kumarasinghe PW: Epidermolysis bullosa acquisita with moderately severe dysphagia due to esophageal strictures, *Indian J Dermatol*, 2011; 56: 224-227.(レベル V)
- 203) Ito Y, Kasai H, Yoshida T, Saleh MA, Amagai M, Yamagami J: Anti-type VII collagen autoantibodies, detected by enzyme-linked immunosorbent assay, fluctuate in parallel with clinical severity in patients with epidermolysis bullosa acquisita, *J Dermatol*, 2013; 40: 864-868.(レベル V)

EBA-CQ7：ステロイド内服とシクロスポリン内服の併用は有用か？

推奨度：C1

推奨文：ステロイド内服とシクロスポリン内服の併用療法は、再燃する症例において症状を抑制することがある。

解説：ステロイド内服とシクロスポリン内服の併用が有用であったとする症例報告がある。52歳の女性の症例においてデキサメサゾン3 mg/日、DDS 50 mg/日、コルヒチン1 mg/日、さらにメチルプレドニゾロンのパルス療法を行うも新生水疱は散在したが、DDSを中止してシクロスポリン250 mg/日投与したところ新生水疱は減少した²⁰⁴。21歳の男性の症例においてプレドニゾロン80 mg/日で治療を開始し50 mg/日まで減量したところで再発したため、シクロスポリン4 mg/kg/日を併用したところ、臨床症状は軽快しプレドニゾロンが減量できた²⁰⁵。

文献

- 204) 浅井かなこ, 日置加奈, 林 美穂ほか: 後天性表皮水疱症の1例, 皮膚臨床, 2008; 50: 1613-1616.(レベルV)
205) Khatri ML, Benghazeil M, Shafi M: Epidermolysis bullosa acquisita responsive to cyclosporin therapy, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2001; 15: 182-184.(レベルV)

EBA-CQ8：ステロイド内服とシクロフォスファミド内服・パルス療法の併用は有用か？

推奨度：C1

推奨文：ステロイド内服、コルヒチン、DDSに反応しない症例にシクロフォスファミドパルス療法の併用が有効なことがあるが、骨髄抑制や消化器症状などの副作用に注意が必要である。

解説：30例にメチルプレドニゾロン内服、コルヒチン、DDS併用による初期治療を行った症例対照研究において、初期治療に抵抗性であった2例にシクロフォスファミドパルス療法(500 mg/日, 1日間)とメチルプレドニゾロンパルス療法を併用して行い、寛解を得た²⁰⁶。中等量のステロイド内服に抵抗性であった46歳日本人女性で、エンドキサンパルス療法、二重濾過血漿交換療法により速やかな症状の改善がみられた²⁰⁷。また専門家個人の意見としてシクロフォスファミド内服(100~200 mg/日)もしくはシクロフォスファミドパルス療法(500~1,000 mg/日, 1日間)が有効な症例があることを報告している²⁰⁸⁾²⁰⁹⁾。

文献

- 206) Kim JH, Kim YH, Kim SC: Epidermolysis bullosa acquisita: a retrospective clinical analysis of 30 cases, *Acta Derm Venereol*, 2011; 91: 307-312.(レベルV)
207) 澤城晴名, 白田阿美子, 金岡美和ほか: 抗VII型コラーゲン抗体価の経時的測定が有用であった後天性表皮水疱症の1例, 西日本皮膚科, 2013; 75: 409-415.(レベルV)
208) Kim JH, Kim SC: Epidermolysis bullosa acquisita, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2013; 27: 1204-1213.(レベルVI)
209) Kneisel A, Hertl M: Autoimmune bullous skin diseases. Part 2: diagnosis and therapy, *J Dtsch Dermatol Ges*, 2011; 9: 927-947.(レベルVI)

EBA-CQ9：ステロイド内服とミコフェノール酸モフェチル内服の併用は有用か？

推奨度：C1

推奨文：症状コントロールのためにステロイド内服の減量が困難で、コルヒチン、DDS、アザチオプリンに反応しない症例に、ミコフェノール酸モフェチルの併用が有用な症例もある。

解説：30例の症例対照研究において、メチルプレドニゾロン内服、コルヒチン、ダブソン併用による初期治療に抵抗性であった2例に対し、ミコフェノール酸モフェチル内服(1.5 g/日および2 g/日)をメチルプレドニゾロンパルス療法およびシクロフォスファミドパルス療法と併用して行い寛解を得た²¹⁰。ステロイド抵抗性の3例に対しミコフェノール酸モフェチル(1~2 g/日)またはミコフェノール酸ナトリウム(720~1,440 mg/日)を投与し、2例が完全寛解、1例が部分寛解となった²¹¹。プレドニゾロン、アザチオプリン内服治療に抵抗性の2例にミコフェノール酸モフェチル2 g/日を投与し、1例は寛解に至ったが²¹²、もう1例は一時的な症状軽快後に再燃し、その後無効となった²¹³。専門家個人の意見としてミコフェノール酸モフェチル(1~2 g/日)内服が有効な症例があることを報告している^{214)~216)}。

文献

- 210) Kim JH, Kim YH, Kim SC: Epidermolysis bullosa acquisita: a retrospective clinical analysis of 30 cases, *Acta Derm Venereol*, 2011; 91: 307-312.(レベルV)
211) Marzano AV, Dassoni F, Caputo R: Treatment of refractory blistering autoimmune diseases with mycophenolic acid, *J Dermatolog Treat*, 2006; 17: 370-376.(レベルV)
212) Kowalczick L, Suckow S, Ziegler H, Waldmann T,

- Pönnighaus JM, Gläser V: Mycophenolate mofetil in epidermolysis bullosa acquisita, *Dermatology*, 2003; 207: 332-334.(レベル V)
- 213) Schattenkirchner S, Eming S, Hunzelmann N, Krieg T, Smola H: Treatment of epidermolysis bullosa acquisita with mycophenolate mofetil and autologous keratinocyte grafting, *Br J Dermatol*, 1999; 141: 932-933.(レベル V)
- 214) Gürcan HM, Ahmed AR: Current concepts in the treatment of epidermolysis bullosa acquisita, *Expert Opin Pharmacother*, 2011; 12: 1259-1268.(レベル VI)
- 215) Kim JH, Kim SC: Epidermolysis bullosa acquisita, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2013; 27: 1204-1213.(レベル VI)
- 216) Kneisel A, Hertl M: Autoimmune bullous skin diseases. Part 2: diagnosis and therapy, *J Dtsch Dermatol Ges*, 2011; 9: 927-947.(レベル VI)

EBA-CQ10：メトトレキサートは有用か？

推奨度：C1

推奨文：メトトレキサートが後天性表皮水疱症に使用されることはあるが、有用とする明確な根拠は今のところ乏しい。

解説：後天性表皮水疱症に対するメトトレキサートの有用性を検証したRCTは2002年までではなく²¹⁷⁾、その後のCochrane Library, PubMed文献検索でも見出せなかった。症例集積研究の中で、メトトレキサートを併用あるいは初期治療からの切り替え薬として用いた3例があるが²¹⁸⁾²¹⁹⁾、有用性の判断はできない。それらの例では、IVIG, リツキシマブ療法がそれぞれ導入された。メトトレキサートは免疫抑制効果と副腎皮質ステロイド置換を目的に使用する薬剤として紹介されているが²²⁰⁾²²¹⁾、その投与量や投与法は検証されていない。

文献

- 217) Kirtschig G, Murrell D, Wojnarowska F, et al: Interventions for mucous membrane pemphigoid/cicatricial pemphigoid and epidermolysis bullosa acquisita. A systematic literature review, *Arch Dermatol*, 2002; 138: 380-384.(レベル I)
- 218) Arhmed AR, Gurcan HM: Treatment of epidermolysis bullosa acquisita with intravenous immunoglobulin in patients non-responsive to conventional therapy: clinical outcome and post-treatment long-term follow-up, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2012; 26: 1074-1083.(レベル V)
- 219) Iranzo P, Herrero-González JE, Mascaró-Galy JM, Suárez-Fernández R, España A: Epidermolysis bullosa acquisita: a retrospective analysis of 12 patients evaluated in four tertiary hospitals in Spain, *Br J Dermatol*, 2014; 171: 1022-1030.(レベル V)

- 220) Mutasim D: Management of autoimmune bullous diseases: Pharmacology and therapeutics, *J Am Acad Dermatol*, 2004; 51: 859-877.(レベル VI)
- 221) Kim JH, Kim SC: Epidermolysis bullosa acquisita, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2013; 27: 1204-1213.(レベル V)

EBA-CQ11：大量ガンマグロブリン静注 (IVIG) 療法は有用か？

推奨度：C1

推奨文：大量ガンマグロブリン静注 (IVIG) 療法は、前治療抵抗性の難治症例に奨められる。ただし、現時点で国内では保険適用となっていない。

解説：後天性表皮水疱症は、コルヒチン, DDS, 副腎皮質ホルモン, シクロフォスファミドや他の免疫抑制剤で治療導入されることが多いが、それらの治療に抵抗性の症例が少なくない。1993年のMeierら²²²⁾の報告以来、IVIG療法が本症に試みられてきた。2001年のEngineerとArhmed²²³⁾およびJolles²²⁴⁾のレビューまでに、7例が免疫グロブリンで治療された。うち1例は40 mg/kg/日を連日5日間という例外的に低用量の免疫グロブリンで治療され良好な臨床経過をとったが²²⁵⁾、他の症例の多くは400 mg/kg/日を5日間で1クールとして、4~6週ごとに繰り返す治療 (IVIG) がなされた²²³⁾²²⁴⁾。7例中1例では臨床的改善が見られなかったが²²⁶⁾、他の6例では改善がみられ、併用療法の減量が可能であった。2例ではIVIGの単独療法が奏効した。2001年以降もIVIGの奏効例が報告されている²²⁷⁾²²⁸⁾。2012年にArhmedとGürcan²²⁹⁾が、治療抵抗性の後天性表皮水疱症患者10例（男性4例、女性6例）に対し、IVIG（総投与量2 g/kg, 3分割して3日間投与）を、30日から52カ月間隔で、16~31サイクル（平均23.1サイクル）投与した。前治療薬は漸減・中止し、IVIG単独療法に切り替えた。全例に満足すべき臨床効果が認められ、IVIGの最終投与から29~123カ月（平均53.9カ月）の経過観察中に再発はみられなかったと報告した。

文献

- 222) Meier F, Sönnichsen K, Schaumburg-Lever G, Dopfer R, Rassner G: Epidermolysis bullosa acquisita: efficacy of high-dose intravenous immunoglobulins, *J Am Acad Dermatol*, 1993; 29: 334-337.(レベル V)
- 223) Engineer L, Arhmed R: Emerging treatment for epidermolysis bullosa acquisita, *J Am Acad Dermatol*, 2001; 44: 818-828.(レベル IV)
- 224) Jolles S: A review of high-dose intravenous immunoglobulin (hdIVIg) in the treatment of the autoimmune

blistering disorders, *Clin Exp Dermatol*, 2001; 26: 127-131.(レベル IV)

225) Kofler H, Wambacher-Gasser B, Topar G, et al: Intravenous immunoglobulin treatment in therapy-resistant epidermolysis bullosa acquisita, *J Am Acad Dermatol*, 1997; 36: 331-335.(レベル V)

226) Caldwell JB, Yancey KB, Engler RJ, James WD: Epidermolysis bullosa acquisita: efficacy of high dose intravenous immunoglobulins, *J Am Acad Dermatol*, 1994; 31: 827-828.(レベル V)

227) Segura S, Iranzo P, Martínez-de Pablo I, et al: High-dose intravenous immunoglobulins for the treatment of autoimmune mucocutaneous blistering disease: evaluation of its use in 19 cases, *J Am Acad Dermatol*, 2007; 56: 960-967.(レベル IV)

228) Mosqueira CB, Furlani LA, Xavier AF, Cunha PR, Galvão AM: Intravenous immunoglobulin for treatment of severe acquired bullous epidermolysis refractory to conventional immunosuppressive therapy, *An Bras Dermatol*, 2010; 85: 521-524.(レベル V)

229) Arhmed AR, Gurcan HM: Treatment of epidermolysis bullosa acquisita with intravenous immunoglobulin in patients non-responsive to conventional therapy: clinical outcome and post-treatment long-term follow-up, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2012; 26: 1074-1083.(レベル IV)

bullosa acquisita to combined treatment with immunoadsorption and rituximab (anti-CD20 monoclonal antibodies), *Arch Dermatol*, 2007; 143: 192-198.(レベル V)

232) Cavailles A, Balme B, Gilbert D, Skowron F: Successful use of combined corticosteroids and rituximab in the treatment of recalcitrant epidermolysis bullosa acquisita, *Ann Dermatol Venereol*, 2009; 136: 795-799.(レベル V)

233) Kubisch I, Diessenbacher P, Schmidt E, Gollnick H, Leverkus M: Premonitory epidermolysis bullosa acquisita mimicking eyelid dermatitis: successful treatment with rituximab and protein A immunoadsorption, *Am J Clin Dermatol*, 2010; 11: 289-293.(レベル V)

234) Mckinley SK, Huang JT, Tan J, Kroshinsky D, Gellis S: A case of recalcitrant epidermolysis bullosa acquisita responsive to rituximab therapy, *Pediatr Dermatol*, 2014; 31: 241-244.(レベル V)

235) Kolesnik M, Becker E, Reinhold D, et al: Treatment of severe autoimmune blistering skin diseases with combination of protein A immunoadsorption and rituximab: a protocol without initial high dose or pulse steroid medication, *J Eur Acad Venereol*, 2014; 28: 771-780.(レベル V)

236) Mercader P, Rodenas JM, Pena A, Mascaro JM Jr: Fatal Pseudomonas pneumonia following rituximab therapy in a patient with epidermolysis bullosa acquisita, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2007; 21: 1141-1142.(レベル V)

EBA-CQ12：ステロイド内服とリツキシマブ（抗CD20抗体）の併用は有用か？

推奨度：C1

推奨文：ステロイド内服とリツキシマブの併用が有用な場合がある。

解説：CD20モノクローナル抗体であるリツキシマブは種々の自己免疫性水疱症で効果が確かめられている。後天性表皮水疱症でも症例報告や症例集積研究が増えてきた。375 mg/m²で週に1度合計4回投与される²³⁰⁾²³¹⁾。ステロイドとの併用、単独使用いずれも見られる^{232)~234)}。Protein A免疫吸着療法との併用も行われる²³³⁾²³⁵⁾。Prost-SquarcioniとCauxによると、2015年の時点で後天性表皮水疱症でのリツキシマブ治療はこれまで19例報告されており、治療3~6カ月で15例が完全寛解、2例が部分寛解を達成している²³⁰⁾。しかしながら、死亡例も散見されるので注意が必要である²³⁶⁾。

文献

230) Prost-Squarcioni C, Caux F: Epidermolysis bullosa acquisita. In: Murrell DF, ed. *Blistering Diseases: clinical features, pathogenesis, treatment*, Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2015; 579-587.(レベル V)

231) Niedermeier A, Eming R, Pfitze M, et al: Clinical response of severe mechanobullous epidermolysis

エビデンスレベルと推奨度の決定基準

下記のように、日本皮膚科学会編、皮膚悪性腫瘍診療ガイドラインにて採用されたエビデンスレベル分類と推奨度の分類基準を用いた。

【エビデンスレベルと推奨度の分類基準】

A：エビデンスのレベル分類

- I：システマティック・レビュー/メタアナリシス
- II：1つ以上のランダム化比較試験
- III：非ランダム化比較試験
- IV：分析疫学的研究（コホート研究や症例対照研究）
- V：記述研究（症例報告や症例集積研究）
- VI：専門委員会や専門家個人の意見¹⁾

B：推奨度の分類²⁾

- A：行うよう強く勧められる
(少なくとも1つの有効性を示すレベルIもしくは良質のレベルIIのエビデンスがあること)
- B：行うよう勧められる
(少なくとも1つ以上の有効性を示す質の劣るレベルIIか良質のレベルIII或いは非常に良質のIV. エビデンスレベルと推奨度の分類基準のエビデンスがあること)

C1：行うことを考慮してもよいが、十分な根拠³⁾がない

（質の劣る III～IV，良質な複数の V，或いは委員会が認める VI）

C2：根拠³⁾がないので積極的に勧められない

（有効なエビデンスがない，或いは無効であるエビデンスがある）

D：行わないよう勧められる

（無効或いは有害であることを示す良質のエビデンスがある）

注：

1) 基礎実験によるデータ及びそれから導かれる理論は

このレベルとする。

2) 本文中の推奨度が必ずしも上記と一致しないものがある。国際的にも類天疱瘡診療に関するエビデンスが不十分である状況，また海外のエビデンスをそのまま我が国に適用できない実情等を考慮し，さらに実用性を勘案し，エビデンスレベルを示した上で，委員会でのコンセンサスに基づき推奨度のグレードを決定した箇所があるからである。

3) 根拠とは臨床試験や疫学研究による知見を指す。

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。