

35 天疱瘡

○ 概要

1. 概要

天疱瘡は、皮膚・粘膜に病変が認められる自己免疫性水疱性疾患であり、病理組織学的に表皮細胞間の接着が障害される結果生じる棘融解(acantholysis)による表皮内水疱形成を認め、免疫病理学的に表皮細胞膜表面に対する自己抗体が皮膚組織に沈着するあるいは循環血中に認められることを特徴とする疾患と定義される。天疱瘡抗原蛋白は、表皮細胞間接着に重要な役割をしているカドヘリン型細胞間接着因子、デスモグレインである。

天疱瘡は、尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡、その他の3型に大別される。その他として、腫瘍随伴性天疱瘡、尋常性天疱瘡の亜型である増殖性天疱瘡、落葉状天疱瘡の亜型である紅斑性天疱瘡、疱疹状天疱瘡、薬剤誘発性天疱瘡などが知られる。

2. 原因

天疱瘡の水疱形成における基本的な病態生理は、IgG 自己抗体が表皮細胞間接着において重要な役割をしているカドヘリン型の細胞間接着因子デスモグレインに結合し、その接着機能を阻害するために水疱が誘導されると考えられる。

腫瘍随伴性天疱瘡は、悪性または良性の新生物(主にリンパ球系増殖性疾患)に伴い、びらん形成を主体とした重篤な粘膜病変と多彩な皮膚病変を認める自己免疫性皮膚疾患である。

3. 症状

(1)尋常性天疱瘡(pemphigus vulgaris)

天疱瘡中最も頻度が高い。特徴的な臨床的所見は、口腔粘膜に認められる疼痛を伴う難治性のびらん、潰瘍である。初発症状として口腔粘膜症状は頻度が高く、重症例では摂食不良となる。口腔粘膜以外に、口唇、咽頭、喉頭、食道、眼瞼結膜、膺などの重層扁平上皮が侵される。約半数の症例で、口腔粘膜のみならず皮膚にも、弛緩性水疱、びらんを生じる。びらんは、しばしば有痛性で、隣接したびらんが融合し大きな局面を形成することがある。皮疹の好発部位は、頭部、腋窩、鼠径部、上背部、殿部などの圧力のかかる部位で、拡大しやすい。一見正常な部位に圧力をかけると表皮が剥離し、びらんを呈する(ニコルスキー現象)。

(2)落葉状天疱瘡(pemphigus foliaceus)

臨床的特徴は、皮膚に生じる薄い鱗屑、痂皮を伴った紅斑、弛緩性水疱、びらんである。紅斑は、爪甲大までの小紅斑が多いが、まれに広範囲な局面となり、紅皮症様となることがある。好発部位は、頭部、顔面、胸、背などのいわゆる脂漏部位で、口腔など粘膜病変を見ることはほとんどない。ニコルスキー現象も認められる。

(3)腫瘍随伴性天疱瘡(paraneoplastic pemphigus)

口腔を中心に広範囲の粘膜部にびらんを生じ、赤色口唇に特徴的な血痂を伴う。皮膚症状は緊満性水疱、浮腫性紅斑、紫斑など多彩になりうる。閉塞性細気管支炎の合併に注意が必要。

4. 治療法

早期診断と、初期治療が重要である。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る

ので、初期治療が大切である。重症例においては、治療により水疱、びらの出現が認められなくなるばかりでなく、ステロイド漸減後、少量のステロイドによる治療のみで寛解が維持されることが必要である。

一般的には、まずプレドニゾロンを開始し、その後減量を開始する。再燃傾向を認めた場合は、その時のステロイド投与量の 1.5～2 倍に増量するとともに、免疫抑制剤の補助療法を併用する。ステロイド増量のみでは減量の際、再燃する可能性が高い。

ステロイド内服が無効な場合や減量できない場合には、免疫抑制剤の併用療法を考える。いずれの免疫抑制剤においても、肝臓、腎臓障害、骨髄抑制作用、感染症に注意する。

血漿交換療法が可能である施設では、積極的に導入を考慮すべきであり、ステロイドの減量を速やかに行うことが可能である。また重症例においても即効性のある治療法である。

ステロイド内服などの通常の治療法に反応しない場合、γグロブリン大量静注(Intravenous immunoglobulin; IVIG)療法により、ヒト免疫グロブリンを投与する。全般的な免疫抑制を伴わない唯一の治療法である。

外用療法として、水疱、びらの湿潤面には抗生物質含有軟膏、ステロイド軟膏を塗布する。口腔内のびらん、潰瘍には口腔粘膜用ステロイド含有軟膏、噴霧剤などを使用する。

5. 予後

尋常性天疱瘡は、一般的に落葉状天疱瘡に比べ、難治性で、予後は悪く、特に口腔粘膜病変は治療抵抗性であることが多い。ただし、紅皮症化した落葉状天疱瘡はこの限りではない。ステロイド療法導入により、その予後は著しく向上したが、その副作用による合併症が問題となる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(平成 24 年度医療受給者証保持者数)
5,279 人
2. 発病の機構
不明(自己免疫疾患と考えられている)
3. 効果的な治療方法
未確立(根治的治療法なし)
4. 長期の療養
必要(難治性で、予後は悪く、特に口腔粘膜病変は治療抵抗性であることが多い。)
5. 診断基準
あり
6. 重症度分類
PDAI(Pemphigus Disease Area Index, 国際的天疱瘡重症度基準)を用いて、中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

「稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班」
研究代表者 慶應義塾大学医学部皮膚科 教授 天谷雅行

<診断基準>

(1) 臨床診断項目

- ① 皮膚に多発する、破れやすい弛緩性水疱
- ② 水疱に続発する進行性、難治性のびらん、あるいは鱗屑痂皮性局面
- ③ 口腔粘膜を含む可視粘膜部の非感染性水疱、あるいはびらん
- ④ Nikolsky 現象陽性

(2) 病理組織学的診断項目

表皮細胞間接着障害(棘融解 acantholysis)による表皮内水疱を認める。

(3) 免疫組織学的診断項目

- ① 病変部ないし外見上正常な皮膚・粘膜部の細胞膜(間)部に IgG(ときに補体)の沈着を直接蛍光抗体法により認める。
- ② 血清中に抗表皮細胞膜(間) IgG 自己抗体(抗デスモグレイン IgG 抗体)を間接蛍光抗体法あるいは ELISA 法(または CLEIA 法)により同定する。

[判定及び診断]

- ① (1)項目のうち少なくとも1項目と(2)項目を満たし、かつ(3)項目のうち少なくとも1項目を満たす症例を天疱瘡と診断する。
- ② (1)項目のうち2項目以上を満たし、(3)項目の①、②を満たす症例を天疱瘡と診断する。

<重症度分類>

PDAI(Pemphigus Disease Area Index,国際的疱瘡重症度基準)を用いて、以下のように重症度を定め、中等症以上を対象とする。

- 軽症 8点以下
- 中等症 9点～24点
- 重症 25点以上

1. 皮膚

部位	点数
耳	0・1・2・3・5・10
鼻	0・1・2・3・5・10
顔(鼻・耳を除く)	0・1・2・3・5・10
頸部	0・1・2・3・5・10
胸部	0・1・2・3・5・10
腹部	0・1・2・3・5・10
背部・臀部	0・1・2・3・5・10
上肢	0・1・2・3・5・10
手	0・1・2・3・5・10
下肢	0・1・2・3・5・10
足	0・1・2・3・5・10
陰部	0・1・2・3・5・10
A	

- 点数(皮膚): びらん/水疱または新しい紅斑
- 0点 = なし
 - 1点 = 1～3個 かつ 長径2cm以上の皮疹は1個以下
 - 2点 = 2～3個 かつ 長径2cm以上の皮疹が2個以上
 - 3点 = 4個以上 かつ 長径6cm以上の皮疹はない
 - 5点 = 長径6cm以上の皮疹が1個以上
 - 10点 = 長径16cm以上の皮疹が1個以上
または 領域全体に認める

注* 上皮化した部分や炎症後の色素沈着は含まない

2. 頭皮

部位	点数
頭皮	0・1・2・3・4・10
B	

- 点数(頭皮): びらん/水疱または新しい紅斑
- 0点 = なし
 - 1点 = 1/4領域に皮疹が限局
 - 2点 = 1/2領域に皮疹が限局
 - 3点 = 3/4領域に皮疹が限局
 - 4点 = 頭皮全体に認める
 - 10点 = 少なくとも長径6cmの皮疹が1個以上

3. 粘膜

部位	点数
眼	0・1・2・5・10
鼻腔	0・1・2・5・10
頬粘膜	0・1・2・5・10
硬口蓋	0・1・2・5・10
軟口蓋	0・1・2・5・10
上歯肉	0・1・2・5・10
下歯肉	0・1・2・5・10
舌	0・1・2・5・10
口腔底	0・1・2・5・10
口唇	0・1・2・5・10
後咽頭	0・1・2・5・10
外陰部	0・1・2・5・10
C	

- 点数(粘膜): びらん/水疱
- 0点 = なし
 - 1点 = 1個
 - 2点 = 2～3個
 - 5点 = 4個以上 または 長径2cm以上の粘膜疹が2個以上
 - 10点 = 領域の全体に認める

合計スコア A+B+C= ()点

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。