

ラジオNIKKEI ■放送 毎週木曜日 21:00~21:15

# マルホ皮膚科セミナー

2014年12月18日放送

「第113回日本皮膚科学会総会⑤ 教育講演 15-1

天疱瘡の治療～難治例の治療戦略における IVIG～」

慶應義塾大学 皮膚科  
専任講師 山上 淳

## はじめに

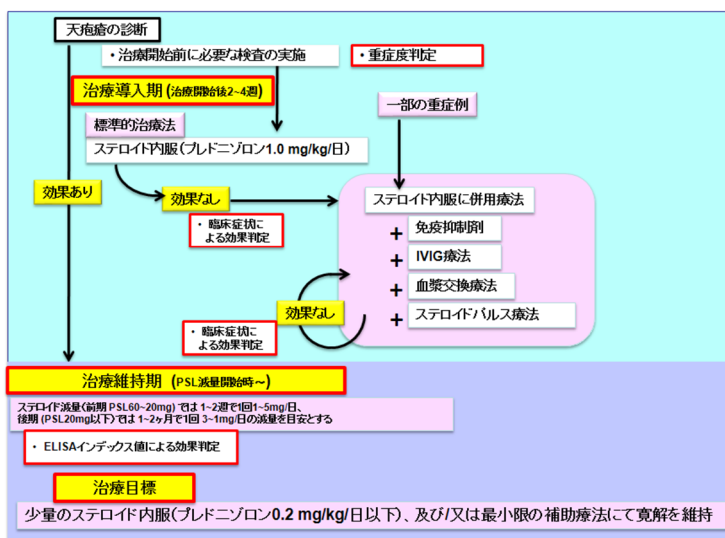
慶應義塾大学皮膚科の山上と申します。私は、第113回日本皮膚科学会総会の教育講演で、天疱瘡診療ガイドラインに基づいて難治例の治療戦略を整理するとともに、その中での免疫グロブリン大量静注療法（以下、IVIGと呼びます）の位置づけについて考える機会をいただきました。本日は、その講演内容にそって話を進めてまいりますので、よろしくお願い致します。

## 天疱瘡診療ガイドライン

まず、ガイドラインに準拠した天疱瘡の治療についてです。現在、天疱瘡の治療の指針となっているのは、2010年に発表された天疱瘡診療ガイドラインです。その特徴として、1.明確な治療目標が設定されていること、2.治療導入期と治療維持期に分けて治療計画を立てるように推奨されていること、の2点が挙げられます。治療の到達目標については、少量のステロイド内服、つまりプレドニゾロン（PSL）換算で一日あたり0.2mg/kgまたは一日あたり10mg以下の内服と、最少限の補助療法のみ（たとえば免疫抑制剤の併用などが当てはまります）による寛解の維持と設定しています。この目標を達成するため、ステロイド減量中に再燃しないように、十分に初期治療を行うことが重要と考えられます。すなわち、中等症以上の天疱瘡治療において、ガイドラインが推奨するステロイドの初期投与量は一日あたりPSL 1mg/kg、つまり体重60kgの人であればPSLを一日あたり60mgから開始することになります。私たちの施設では、特殊な事情がない限りこの原則を遵守しています。

また、ガイドラインでは治療計画を治療導入期と治療維持期に分けて検討することも提唱されています。治療導入期とは、ステロイド内服による治療を開始されてから、水疱やびらんの新生がほぼ認められなくなり、既存病変が上皮化するまでを指します。経過が順調な場合は、治療開始から約2~4週間程度と考えられます。この治療導入期においては、少なくとも1週間に1度は、臨床症状のスコアである pemphigus disease area index (PDAI、ピーダイと呼びます) を用いて治療効果判定を行うことが望ましいとされています。初期治療の開始から2週間が経過しても、水疱やびらんの新生が見られるなど、まだ治療効果が不十分と判断された場合には、IVIg、血漿交換療法、ステロイドパルス療法などの追加治療を検討する必要があります。なお抗体の血中半減期は約3週間で、治療が奏功しても血清中の自己抗体が減少するまでに時間がかかるため、血中抗体価（たとえばELISAの値など）は、治療導入期の治療効果判定には適さないことに注意が必要です。

### 天疱瘡診療ガイドラインにおける治療アルゴリズム



治療維持期は、治療導入期での治療が成功し、病勢が制御された後に、ステロイドを減量しながら経過を観察する時期にあたります。ステロイドの減量方法に明確な規定はありませんが、経過が良好であれば、減量前期（目安として一日あたり PSL 20mg 以上を内服している状態）では、1~2週間で PSL 5~10mg ずつ、減量後期（一日あたり PSL 20mg 以下の状態）では1~2ヶ月で PSL 1~3mg ずつ減量するのが普通です。この治療維持期には、血清中のデスマグレインに対する自己抗体を定量的に評価できる ELISA 法または CLEIA 法による抗体価を、病勢の指標としながらステロイドを減量していきます。

### 難治性の天疱瘡症例に対する治療戦略

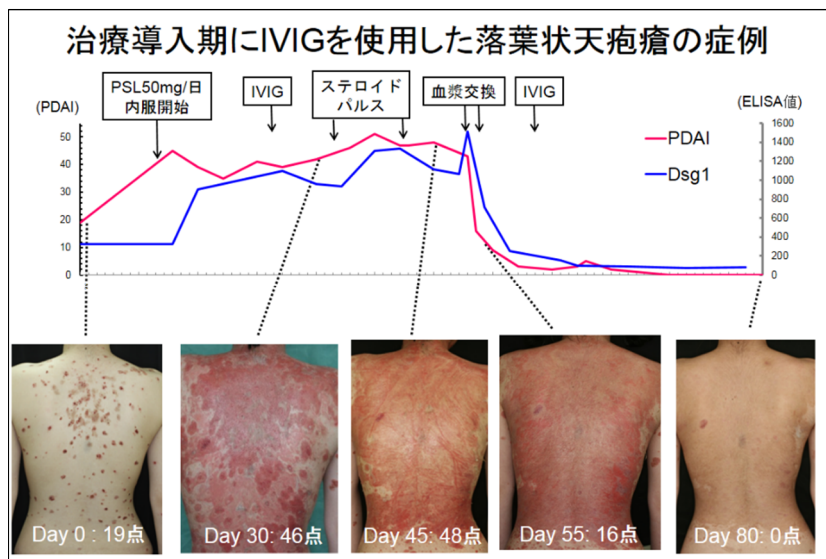
次に難治性の天疱瘡症例に対する治療戦略についてです。天疱瘡診療ガイドラインでは、初期治療で病勢が十分制御できない場合の追加治療として、免疫抑制剤、IVIg、血漿交換療法、ステロイドパルス療法が挙げられています。ただし免疫抑制剤の併用は、現実的には選択肢に入らないと考えた方がいいと思います。その理由は、現状では免疫抑制剤としてアザチオプリンやシクロスポリンを使用することになりますが、これらの薬剤が天疱瘡の皮疹を改善させる効果を発揮するまでに、通常は併用開始から1ヶ月以上かかるため、目の

前で拡大していく水疱・びらんを抑える即効性は期待できないからです。また、私たちの施設では、ステロイド減量の補助効果および再燃予防効果を期待して、特に理由がない限り治療開始時より免疫抑制剤を併用することが多いので、それ以上の追加ができないという背景もあると思います。

免疫抑制剤を除いた IVIG、血漿交換療法、ステロイドパルス療法は、初期治療が不十分な場合、いずれも追加治療として施行される可能性があります。IVIG は、多施設での二重盲検試験で、ステロイド抵抗性の天疱瘡患者に対する有効性が示されています。ただ、私たちの施設では、IVIG を使用した直後は血漿交換療法が使いにくくなるため（つまり、投与されたばかりの高価なグロブリン製剤を、血漿交換ですぐに除去してしまうこととなりますので）、追加治療の 1 番手として選択されることは少ないのが現状です。まず血漿交換療法とステロイドパルス療法を何回か繰り返して併用し、病勢の制御を試みる症例が多いです。血漿交換を繰り返すと患者体内の IgG が減少してくるので、その補充も兼ねて IVIG を施行して経過を見守る場合もあります。いずれにしても、難治例では、新生病変がなくなり既存病変の上皮化が見られるまで、言い換えれば治療導入期からステロイドを減量する治療維持期へ自信をもって移行できるまで、選択可能なすべての治療法を駆使する心構えが必要になると考えています。

### 天疱瘡の治療における IVIG の位置づけ

最後に、天疱瘡の治療における IVIG の位置づけについてです。既にお話した通り、IVIG は治療導入期において初期治療の効果が不十分な症例に対する追加治療として有用です。しかし最近では、治療導入期ばかりでなく、治療維持期においても、将来的なス



テロイド減量の補助効果が期待できる治療法として注目されてきています。適応になるのは、ステロイド減量の途中で天疱瘡の症状が再燃してしまった症例、病勢がくすぶっているためステロイドを減量できない症例などです。

私たちの施設での原則を紹介すると、一般的に IVIG は効果発現までに 1~2 週間程度を必要とするため、特に再燃時などでは目の前の症状を軽減する目的でステロイドを一時的に 2 倍程度まで増量します。たとえば PSL 15mg で再発した場合には、一時的に一日あたり 30mg まで増量することが多いです。その後、通常量の IVIG (つまり一日あたり 400mg/kg

## 治療維持期または再燃時におけるIVI PSLを減量するための補助治療として

### < 慶應で適応となる症例 >

- ・ PSL減量の途中で、天疱瘡の症状が再燃してしまった症例。
- ・ くすぶっている病変があり、PSL減量をためらう症例。

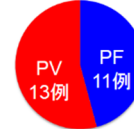
### < 慶應での原則 >

- ・ 再燃時の使用では、PSLを一時的に増量することが多い。  
(例: PSL 12mg/日→30mg/日、その後漸減)  
IVIは効果発現まで2週間程度かかることが多いため。

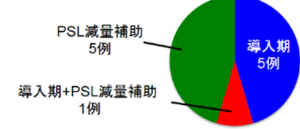
- ・ 6クール程度施行して効果がなければ、別の治療法を行う。
- ・ PSLが10mg/日以下まで減量できていれば行わない。

## 慶應義塾大学病院でIVIを行った天疱瘡の症例 (天疱瘡に対する効能追加後=2008年10月以降)

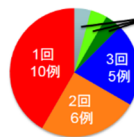
天疱瘡 24例



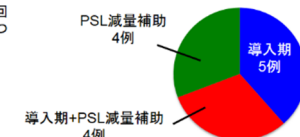
PF 11例



IVI施行回数



PV 13例



を 5 日間連続投与) を一ヶ月に一度の頻度で行いながらステロイドを減量していきます。この際、IVI を 6 回程度施行して効果がなければ、漫然と継続するのではなく治療方針を見直す必要があります。また、グロブリン製剤は限られた医療資源であるという観点から、PSL が一日あたり 10mg 以下 (つまり天疱瘡診療ガイドラインの設定する治療目標) まで減量できている症例に対しては原則として IVIG は行わないことも強調したいと思います。

IVI が天疱瘡に対して保険適応となった 2008 年 10 月以降の、私たちの施設での使用実態を調べてみると、IVI を施行された天疱瘡 24 例のうち、治療導入期だけでなく治療維持期や再燃時に PSL 減量を補助する目的に使用された症例が半分以上を占めていました。また症例ごとの IVIG の回数は、1 回または 2 回が圧倒的に多く、最高でも 6 回でした。ほぼご紹介した原則どおりに、IVI が使用されていることがわかります。

## おわりに

以上、天疱瘡診療ガイドラインにそった難治例の治療戦略と、その中での IVIG の役割について解説しました。今後、日本でもリツキシマブをはじめとした抗 CD20 療法など、新しい治療法が普及してくると予測され、IVI を含めた天疱瘡治療の組み立て方が大きく変化してくる可能性もあります。ただ、現時点では IVIG は天疱瘡患者にとって重要な治療法であり、その特徴を十分理解した上で治療戦略を立てていくことが必要と考えられます。ご清聴ありがとうございました。