

# マルホ皮膚科セミナー

2023年6月5日放送

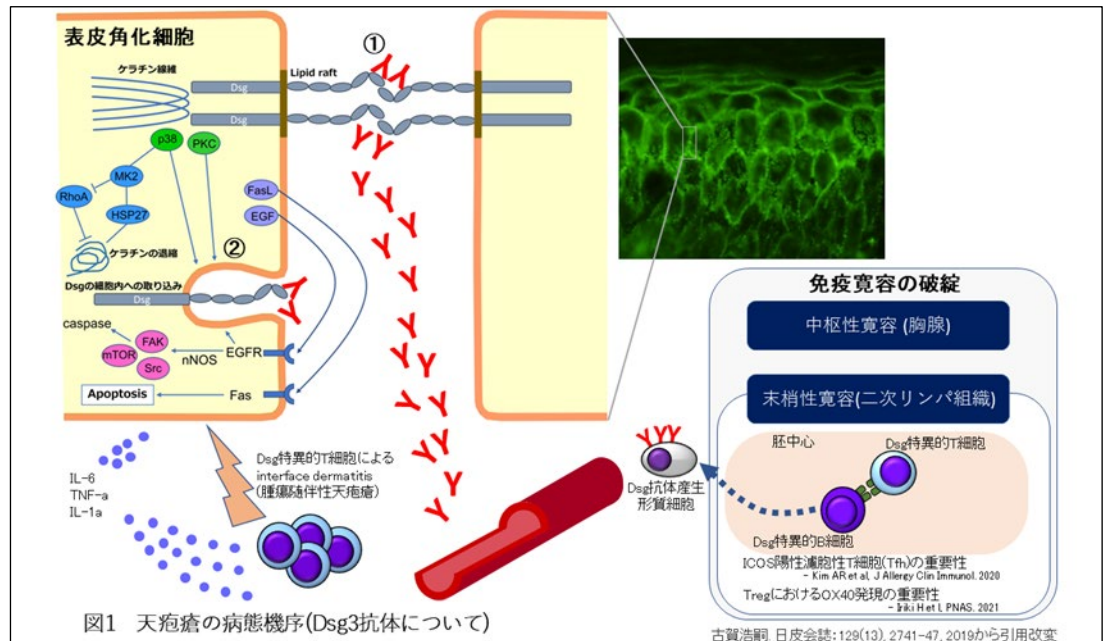
「第74回 日本皮膚科学会 西部支部学術大会 ②

教育講演 2-1 天疱瘡治療の最新知見」

久留米大学 皮膚科  
講師 古賀 浩嗣

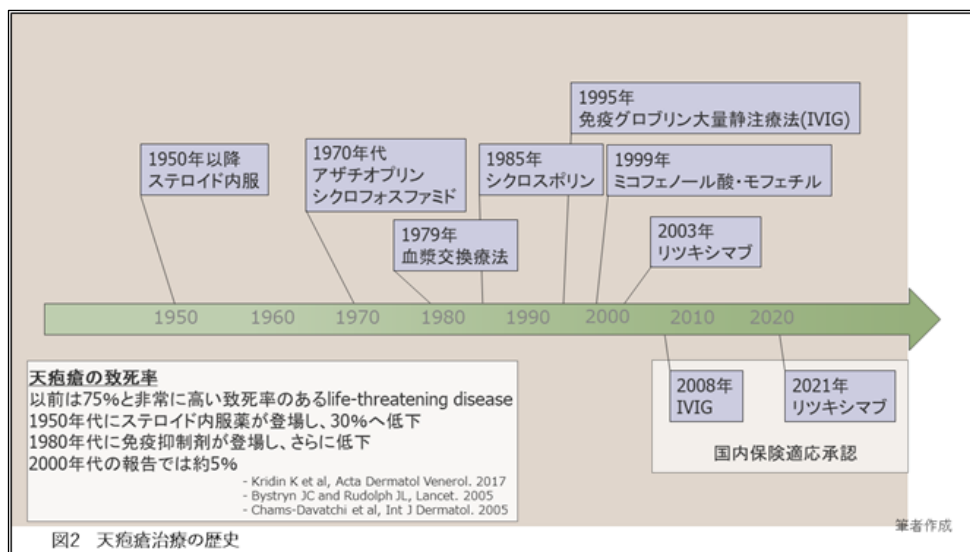
## はじめに

デスモゾームは皮膚を構成する表皮角化細胞、その細胞間の接着装置として存在し、粘膜上皮にも存在します。天疱瘡ではデスモゾームの構成蛋白に対する自己抗体が産生され、水疱形成に至ります。抗体が標的



とする抗原として代表的なものがデスモグレイン (Dsg) です。天疱瘡の病態における水疱形成の機序として大きく①自己抗体結合によるデスモゾーム構成蛋白の直接的な接着障害、②抗体結合による細胞内シグナルの亢進と Dsg の細胞内への取り込みによる減少、の2つが考えられています。また腫瘍随伴性天疱瘡では液状変性など interface dermatitis の所見がみられますが、これには抗原特異的な T 細胞による細胞性免疫も関与していることが考えられます (図 1)。それぞれの病態に対して治療戦略が考えられるわけですが、現

在のところ自己抗体の産生を抑制する、または血中から減少させることを標的にした治療法が用いられています。天疱瘡はかつては非常に致死率の高い疾患でした。1950年代にステロイド内服薬が登場して致死率が低下し、その後に各種免疫抑制剤、血漿交換療法が登場しました。2000年代ごろには免疫グロブリン大



量静注療法 (IVIG)、リツキシマブが登場し、現在では致死率はかなり低下しています。国内においても IVIG が 2008 年に、そしてリツキシマブが 2021 年に天疱瘡に保険適応となり、治療の選択肢が増えました (図 2)。様々な治療法が登場したことにより、非常に重篤な症例でなければ、初期治療で症状を抑制できないことは少なくなりました。一方でステロイド内服が減量困難な症例は時に経験し、どの併用療法をいつ選択すべきか悩ましい場合があります。そこでそのような症例を中心に、天疱瘡治療の考え方や現行の天疱瘡治療について私見を交えながら説明します。

## 天疱瘡の治療

現行のガイドラインを踏まえて説明します。まず診断と同時に PDAI により重症度を判定し、治療前に必要な検査を行います (図 3)。後述のように治療の主体はステロイド内服になりますので、感染症の有無、ス

|   |   |
|---|---|
| <b>天疱瘡の診断</b>   | 天疱瘡の臨床像に加え、<br>(1)病理像組織学的所見:棘融解による表皮内水疱<br>(2)抗体の表皮沈着の証明:蛍光抗体直接法表皮細胞間cIgG(ときに補体)の沈着<br>(3)血中抗体の証明:蛍光抗体間接法で抗表皮細胞間cIgGが陽性、またはELISA/CLEIA法で陽性<br>(1)+(2)、または(1)+(3)を満たす<br>※日本皮膚科学会ガイドラインの診断基準を簡略化 |
| <b>重症度評価</b>  | Pemphigus Disease Area Index (PDAI)による評価  |
| <b>治療導入期 (治療開始から新生水疱が2週間以上なく、80%の病変が治癒している状態まで)</b>   |   |
| ①ステロイド内服[プレドニゾン(PSL)換算1.0mg/kg/日]   | 標準治療の①に加え、重症例では②を併用を検討  |
| <b>②併用療法</b><br>・免疫抑制剤内服<br>・IVIG療法<br>・血漿交換療法  | ・ステロイドパルス療法<br>・シクロフォスファミド療法<br>・リツキシマブ   |
| PDAI測定(週1回)<br>Dsg1/3CLEIA値測定(参考)<br>による病勢評価を行い、適時②の追加を検討                                   |   |
| <b>治療維持期 (PSL減量開始以降)</b>  |   |
| 前期 (PSL換算20mg/日まで):1~5mg/1~2週おきに減量<br>後期 (PSL換算20mg/日以下):1~3mg/1~2ヶ月おきに減量                   |   |
| 治療の第一のゴール<br>PSL0.2mg/kg/日または10mg/日以下、及び/又は最小限の併用療法(一定用量以下の免疫抑制剤内服)<br>最終的なゴール<br>無治療での完全寛解 |   |

図3 天疱瘡の診断・治療

天谷雅行ほか: 日皮会誌:120(7), 1443-1460, 2010を参考に筆者作成

ステロイドにより増悪が懸念される糖尿病、高脂血症の評価が必要になります。治療ですが治療導入期と治療維持期に分けて考えます。導入期では基本的にステロイド内服はプレドニゾロン量換算の1.0mg/kg/日で開始し、重症度に応じて併用療法を選択します。治療効果の評価はPDAIまたは抗体価(Dsg1またはDsg3 CLEIA)で行います。これらは治療初期であれば週に1回を目安に行い、治療効果不十分と判断すればさらに併用療法を追加します。水疱新生がなくなり2週間が経過し、80%の病変が治癒している状態となると地固め期の終了となり、ステロイド減量を開始します。ここまでの治療導入期であり、速やかに水疱新生が抑制できる十分な治療を行うことが求められます。次にステロイド減量を行う治療維持期です。再発がないか臨床症状、抗体価を確認しながら、ガイドラインに沿ったステロイド減量を行います。プレドニゾロン0.2mg/kg/日または10mg/日のみか、それに加え一定量以下の免疫抑制剤併用で寛解を維持することを第一のゴールとし、最終的には無治療での完全寛解を目指します。

### 難治な経過を予測できるか？

天疱瘡は再燃・再発しやすい疾患です。報告によって差があり13-82%程度と報告されています<sup>1)</sup>。そのため、再燃させずに、かつ、ステロイド減量を円滑に行うことが天疱瘡の治療には求められます。難治な経過を予測することができれば、より治療計画を立てやすくなります。

どのような症例が難治な経過を辿る傾向があるのでしょうか？治療開始時の皮疹の面積が広い方が再燃しやすい傾向があるという報告があります。また最近の慶應大学からのretrospectiveな検討では治療開始7日目のPDAIが開始日から25%も低下していない症例では、追加治療が必要になった率が有意に高かったと報告されています。これらのことから①初診時にPDAIが高い症例、②治療開始1週間でPDAIが25%も低下しない症例、は難治な経過を辿る可能性を考えて十分な初期治療と再燃を抑制するための治療計画が求められます。

### 免疫抑制剤の選択

ここでは併用療法の中で免疫抑制剤を取り上げてお話しします。難治な経過が予測される患者ではステロイド内服と同じく、免疫抑制剤の選択が重要になってきますので、そのような患者では積極的に免疫抑制剤（天疱瘡には保険適応外）の併用を行うべきと考えます。現行のガイドラインの免疫抑制剤の推奨度を示します（図4）。アザチオプリンが推奨度Bと一番高く、その他多くはC1で横並びです。これからはアザチオプリンがまず試みるべき免疫抑制剤と言えますが、アザチオプリンの併用が困難な症例や併用してもステロイド漸減ができない症例ではどうすべきでしょうか？ここで海外のガイドラインを紹介します（図4）。これらを見ますと海外においてはアザチオプリンとミコフェノール酸モフェチルが推奨されており、アザチオプリンに次いで優先度が高い薬剤と言えます。また治療

初期から十分な量のステロイド内服と共に免疫抑制剤を併用することは再燃・再発抑制に有効であると考えます。

| 薬剤名                 | 投与量                         | 推奨度       |
|---------------------|-----------------------------|-----------|
| アザチオプリン(AZA)        | 2～4mg/kg/日 (通常 100～150mg/日) | <b>B</b>  |
| シクロスポリン(CsA)        | 3～5mg/kg/日                  | C1        |
| シクロフォスファミド(CPA)     | 1～3mg/kg/日 (通常 50～100mg/日)  | C1        |
| ミゾリピン(MZ)           | 1～3mg/kg/日                  | <b>C2</b> |
| ミコフェノレート・モフェチル(MMF) | 35～45mg/kg/日 (通常 2～3g/日)    | C1        |
| メトトレキサート(MTX)       | 2.5～7.5mg/週 (最大12mg/週)      | C1        |
| ダブソン(DDS)           | 50～100mg/日                  | C1        |

※天疱瘡にはダブソン以外は保険適応外  
天谷雅行ほか・日皮会誌:120(7),1443-1460,2010より引用改変

**海外のガイドライン**

- EADVのガイドライン (S2K guidelines)  
軽症から重症までの免疫抑制剤の選択はAZAかMMFを推奨  
無効例に次の選択としてCPAを挙げ、MTXとCsAは非推奨  
- Joly P et al, J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020
- イタリアのガイドライン  
2<sup>nd</sup> lineでAZAとMMFが挙げられ、3<sup>rd</sup> lineでCPA、DDS、MTX  
- Feliciani C et al, G Ital Dermatol Venerol. 2018
- Diagnosis and Management of Pemphigus: recommendations of an International Panel of Experts  
steroid-sparing agentsの1<sup>st</sup> lineとしてAZAとMMFが挙げられ、その他の中にCPA  
- Murrell D et al, JAAD. 2020

図 4

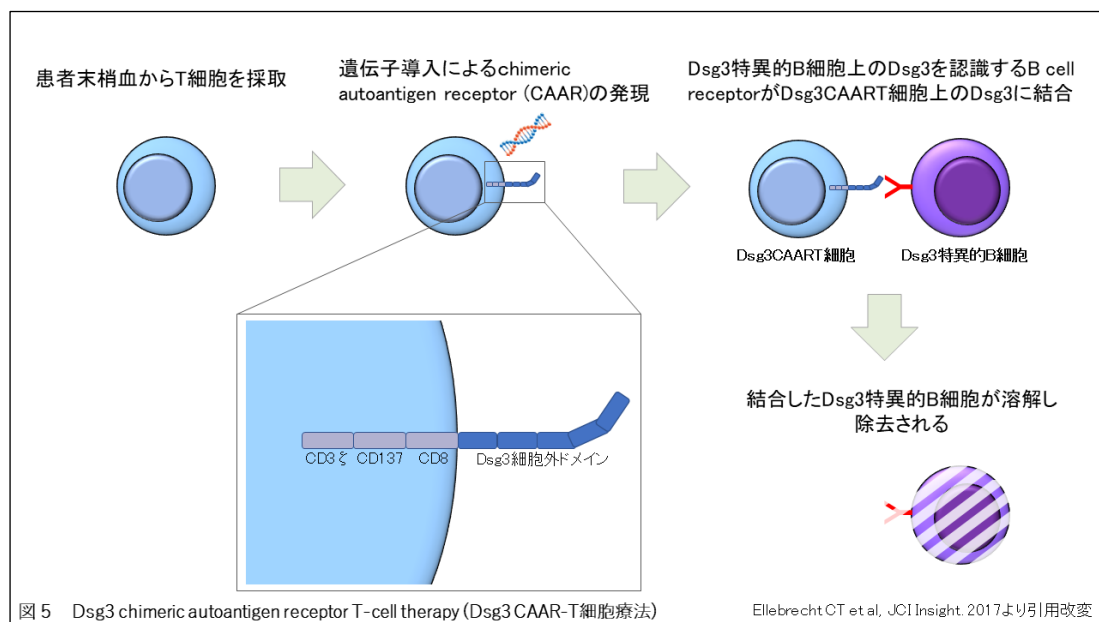
### 保険適応となったリツキシマブ

前述のように 2021 年 12 月にリツキシマブが保険適応となりました。リツキシマブの有効性は海外で以前から報告されており、当初はリンパ腫に用いる 375mg/m<sup>2</sup>を週 1 回、4 週間行う投与法で、重症例・難治例に使用し、その有効性が示されました<sup>2)</sup>。2017 年にはリツキシマブを初期治療として投与する治験が行われました。ステロイド短期内服に加え、1000mg を 2 週間隔で 2 回投与し、1 年後と 1 年半後に追加投与を行う群において、ステロイド単独群に比べ有意に再燃率が低く、無治療完全寛解に至る率が高いという良好な結果でした<sup>3)</sup>。2021 年にはステロイド内服にミコフェノール酸モフェチルを併用した群とリツキシマブを併用した群との比較試験の結果が報告されましたが、リツキシマブ投与群では早いステロイド減量にも関わらず、1 年後の再燃率は 10%を下回るという良好な結果でした<sup>4)</sup>。このようにリツキシマブは初期治療としても非常に有効と考えます。またステロイド減量が困難な難治例への追加治療としても有効であり、今後の天疱瘡治療の中核となってくることが期待されます。一方で、リウマチ領域では投与前の低 IgG 血症は感染症のリスクになることが知られていますので、投与前には値を確認すべきと考えます。従来の治療法に比べ有効性の高いリツキシマブですが、投与後の再燃がないわけではありません。投与後に減少する CD20 陽性細胞は投与後 6 か月ぐらいから再増加が生じますし、海外の報告をみると早ければ 6 か月で再発してくることが考えられます。リツキシマブ投与後 6-9 か月後に Dsg3 抗体価が陰性化または 90%以上低下した症例では予後が良かった

という解析結果があり、投与後半年後までにあまり抗体価の低下がみられない症例は再燃の可能性も念頭において治療するのが良いと考えます。

## 今後期待される新規治療法

冒頭でお話したように抗体の産生を抑制することは治療戦略として有望です。B細胞の中でDsg抗体を産生する、Dsg3特異的なB細胞を選択的に除去することが理想的ですが、現行の治療ではそれはでき



ません。近年臨床応用されている Chimeric autoantigen receptor T-cell therapy (CART療法)の技術を応用して、アメリカではDsg3標的T細胞によるDsg3特異的B細胞の除去(Dsg3 CAAR-T細胞療法)の開発が進められています。この遺伝子改変T細胞を患者体内へ投与することで選択的にDsg3特異的なB細胞を除去する治療で、現在Phase1の結果が出ています(図5)。今後さらなる改良が行われ、新たな治療選択肢として登場する可能性があります。

リツキシマブの保険適応拡大により、天疱瘡の治療成績は向上することが期待されます。また治験の結果も踏まえると、リツキシマブの使用により、従来よりも早いステロイド内服減量が可能になるかも知れず、ステロイドによる有害事象を軽減することも可能になるかもしれません。また将来新たな治療選択肢が登場する可能性もあり、今後の天疱瘡治療がより良いものになっていくことが期待されます。

## 文献

- 1) Ujiie H, Ujiie H, Iwata H, et al: Clinical and immunological features of pemphigus relapse. Br J Dermatol 180(6): 1498-1505, 2019
- 2) Joly P, Mouquet H, Roujeau JC, et al: A single cycle of rituximab for the treatment of severe pemphigus. N Engl J Med 357(6): 545-552, 2007

3) Joly P, Maho-Vaillant M, Prost-Squarcioni C, et al: First-line rituximab combined with short-term prednisone versus prednisone alone for the treatment of pemphigus (Ritux 3): a prospective, multicentre, parallel-group, open-label randomised trial. *Lancet* 389(10083): 2031-2040, 2017

4) Werth VP, Joly P, Mimouni D, et al: Rituximab versus mycophenolate mofetil in patients with pemphigus vulgaris. *384*(24): 2295-2305, 2021

「マルホ皮膚科セミナー」

[https://www.radionikkei.jp/maruho\\_hifuka/](https://www.radionikkei.jp/maruho_hifuka/)