報 告

尋常性天疱瘡の治療および免疫異常

Treatment and Immunological Abnormalities of
Pemphigus Vulgaris越 山 陽 二*
YOJI KOSHIYAMA, M.D.

1965年から1975年の間、順天堂大学皮膚科学教室において経過を観察し得た尋常性天疱瘡例は9例であった。

本論文はそれら症例の臨床経過について詳細に記載すると同時に、かかる症例に於いて認められた免疫異常と治療法との関係について論及した。

近年、天疱瘡およびその類症における免疫異常が次第に明らかにされ、それらの知見に基づく診断、治療および病態解析に関する報告が相次いできた。天疱瘡中最も代表的な尋常性天疱瘡(P.V.)は本邦でも比較的稀な疾患であるが、1965年から1975年までの約10年間に順天堂皮膚科に於いて、その経過を観察し得た例は9例を数えた。そこで、それら症例の詳細、殊に免疫学的検索結果並びに治療経過を主に報告し、併せて、それらに関する若干の文献的考察を記載してみた。

対象並びに方法

対象としたP.V.9例は、臨床的並びに病理組織学的に診断の確実なものであった。全症例で蛍光抗体法直接法並びに間接法を施行した。方法は常法¹⁾通りで(Fluorescein isothio-cyanate) FITC標識抗血清は Hyland 社製のものを、anti-IgG 32倍、anti-IgA64倍、anti-IgM64倍およびanti-C₃ 64倍と各々希釈し、その非特異蛍光を除外し使用した。治療効果の判定は、臨床症状、殊に新生する水疱数を目途とした。これと頻回に亘って測定した流血中の天疱瘡抗体価との関係および薬剤と

の相関を追求した。

症例 1. ○茂○郎。45歳、男性。家族歴、既往歴、共に特記すべき事なし。現病歴並びに経過(表1):陰囊と鼻粘膜に初発。以後拡大し、昭

表1 ○ 茂 ○ 郎

和40年12月初診時には、軀幹、顔面に水疱を認めた。以後外来にてリンデロン内服とゲルマニン療法を(総量 1.25g)試みるも皮疹改善みられず、同年1月から6月まで1回目の入院となる。入院後ステロイド大量内服療法を施行した。即ち、リンデロン24錠より開始し、以後漸減していったが、11週目3錠となったところでステロイドによ

* 順天堂大学医学部助手(皮膚科学教室)
Department of Dermatology, Juntendo
University, School of Medicine.
(Oct., 17, 1977 受付)

る胃潰瘍を併発し、一時中止のやむなきに至った。胃潰瘍の軽快を待ち、1カ月後リンデロン再投与。6錠から始め4錠に下げた段階で、ほぼ皮疹消失し退院となった。以後寛解と再燃を繰り返し、水疱多発せる昭和42年7月から9月まで(2回目)、昭和43年5月から6月まで(3回目)、昭和44年3月から5月まで(4回目)、昭和44年8月から10月まで(5回目)と入退院を繰り返した。以後も昭和45年2月と8月に皮疹の増悪をみるなど執ような再燃をみた症例である。いずれも悪化時、ステロイド中等量(6~14錠)とゲルマニン、レゾヒン、ACTH等を併用したが、それらによる皮疹の軽快をみるが、完全な水疱消失までは至らず、ステロイド離脱は頻回の試みにもかかわらず成功しなかった。そこで昭和46年6月より始まった水疱の再燃に対し、メソトレキセート内服(5~7.5mg/週)を併用したところ、11月にはリンデロン離脱に初めて成功した。しかしながら、47年1月には皮疹が再び増悪し、6回目(47年1月~2月)の入院となった。そこで治療としてリンデロン(6錠~2錠)と共に、再びメソトレキセート内服(20mg/週)の併用療法を行なったところ、水疱は完全に消失し退院となった。退院後もメソトレキセートを併用することにより、ステロイド維持量もリンデロン1錠と減量可能となり、また経過中も若干の再燃はあったが、以前のように水疱多発には至らず、経過は良かったが、昭和47年5月メソトレキセートによると思われる胃腸症状(嘔気)の出現により、併用を一時中止し、7月より再投与したところ、11月再び嘔気を訴え、中止のやむなきに至った。しかし、以後50年10月まで軽度の再燃はあったが、従来の如くステロイドを増量するまでもなく軽快、リンデロン3錠の維持量でかなり長い寛解に達せしめた。ところが昭和50年2月から始まった再燃は従来と異なり、徐々に増悪、ついに10月から12月まで入院(7回目)した。今回の皮疹はリンデロン12錠~3錠にて一応寛解したが、従来の経過を考え、昭和51年7月よりイムラン50mg/日を投与開始した。現在も経過観察中であるが、昭和52年

2月の現在に至るまで水疱の新生はみられず、臨床的に軽快し、抗体価も従来になく減少(128倍から16倍へと低下)。イムランの併用効果は良好のようである。以上のごとく、11年10カ月の長期にわたる観察期間中に、7回の入退院を繰り返し、その間ステロイド大量療法により胃潰瘍を併発、また、リンデロンとゲルマニン、レゾヒン、ACTHの併用により一時は軽快したが、ステロイド中止することができなかった症例であるが、メソトレキセートによりステロイドの維持量を1錠に減少させることができた。これも副作用のため中止せざるを得なかった。しかしながら、メソトレキセート併用後は、寛解期間の延長、再燃度の減弱をみた為、同じく免疫抑制剤のイムランを用いたところ、従来に無い寛解と流血抗体価の低下とを得られた天疱瘡例である。

症例 2. 山○よ○子. 45歳, 女性. 家族歴, 既往歴, 共に特記すべきことなし. 現病歴並びに経過(表2). 昭和45年5月より, 胸部, 背部に皮

表2 山○よ○子

疹発生。次第に拡大。同年10月当科初診。初診時、軀幹に小指頭大までの紅斑、ビラン、痂皮附着。脂漏性湿疹を疑いステロイド軟膏外用、パスパート注射(総計8回)。同年12月軀幹に環状紅斑、小水疱、膨疹様の皮疹出現。生検によりジューリング疱疹状皮膚炎が疑われ、昭和46年1月より1カ月間入院。ヨードカリ・パッチテスト、(25%)、陽性。DDS投与により効果を認め、退院した。退院後も時々皮疹出現と消失を繰り返し

たが、比較的落着いていた。昭和46年9月、軀幹に弛緩性の水疱、ビラン多発。以後著明な軽快みられず。47年3月より、リンデロン8錠から1錠に漸減したところ、6月に増悪がみられた。そこで、リンデロン2錠に ACTH を併用し、8月の増悪時にエレストール（総量308錠）を併用したところ寛解状態となった。以後リンデロン1～2錠の維持量で時々水疱が数個出現するのみであった。昭和49年11月よりイムラン内服（50mg/日）投与を開始したところ、50年6月よりは皮疹出現は、全然認められず、現在まで寛解している。経過中、天疱瘡抗体価は臨床症状とかなり一致し、現在は16倍（当初512倍）にまで下降している。以上のように、観察期間7年、初診時は脂漏性湿疹様を呈し、次第にジューリング疱疹状皮膚炎様皮診出現し、生検やヨードカリ・パッチテスト陽性、DDS有効であったことなどから、ジューリング疱疹状皮膚炎をおもわせたが、天疱瘡抗体を検出、病態的にはP.V.との疑いをもっていたが、経過中弛緩性水疱を出現、また2回目の生検では典型的P.V.像を呈し（図1）、尋常性天疱瘡と確定

図1 症例2. アカントリーゼによる表皮内水疱。

診断し得た症例である。治療としては、リンデロン内服と ACTH の併用で軽快し、さらにイムランの追加により皮疹消失後5カ月の現在に至るまで再発をみず、寛解したと思われる。

症例 3. 小○ 一。42歳、男性。家族歴、既往歴、共に特記すべきことなし。現病歴並びに経

表3 小○ 一

過（表3）。昭和45年7月に口腔粘膜に発疹を生じ、8月下旬より頭部、顔面、右前胸部、背部に紅斑、ビラン発生、痂皮附着し、小指頭大までのビラン面が上半身に散在。膿痂疹を疑い、治療したが軽快せず。同年9月より弛緩性並びに緊満性水疱が併せて出現したので、天疱瘡を疑い生検を施行し確定診断を下した。同年10月リンデロン8錠→6錠→4錠で水疱の新生はとまったが、既生水疱の治癒はおそく、同年10月より翌46年2月まで入院加療を行なった（1回目）。リンデロン12錠より投与を開始し、以後漸減、退院時は維持量2錠にまで下げ得た。その間、リンデロン筋注（1mg～4mg）、ACTH 25 Todd./日を使用、以後リンデロン1.5錠～2錠の隔日投与をしていたが、時々水疱出現を繰り返すので、昭和46年11月よりメソトレキセート内服投与（10～32.5mg/週、総計1327.5mg）を開始した。その間、昭和47年8月より12月まで入院（2回目）。48年7月に皮疹は消失したので、メソトレキセートを中止し、リンデロン1錠を11月より隔日投与としたところ、49年4月には水疱も出現しなくなり、リンデロン中止が可能となった。以後51年9月まで時々口内炎の出現がみられたが、抗体価も初診時の256倍から順調に低下し、終りには0倍となりほぼ寛解にいたった。以上のごとく、初期にリンデロンの中等量の使用により軽快をみ、メソトレキセートとの併用により寛解にいたった症例である。

症例 4. 新○む○。61歳、女性。家族歴、既

表4 新 ○ む ○

図2 症例4. 口腔, 眼瞼, 軀幹, 四肢における水疱およびビラン面.

図3 症例4. 表皮内水疱(基底層上部).

往歴, 共に特記すべきことなし. 現病歴並びに経過(表4). 昭和46年1月より口腔にビランが出現し, 同年3月来院した. 初診時には, 顔面, 軀幹, 四肢に水疱およびビラン面が多発していたので, 精査治療のため入院した. (図2) 生検の結果, 組織学的にも典型的P.V.であった(図3). 治療として, リンデロン8錠より開始し, 皮疹の軽快とともに漸減したところ, 1.5錠で水疱が再発した. そこで再び3錠に増量し, 同時にACTH 25 Todd./日を併用したところ, 経過は良く, エレストール6錠に切り換え, これを維持量とした. 以後昭和47年11月, 48年に口腔内の病変が悪化した, 一時リンデロンを3錠に増量することにより, 数日で簡単に軽快した. 以後も, 時々口内炎が出現するが, 症状は軽くステロイド増量することなしに, おおむね3~5日で治癒している. 現在はリンデロン1錠で寛解状態にある. 抗体価も症状にあわせ変動しているが, 入院時の256倍から, 現在は16倍へと下がっている. 本例はステロイド単独中等量使用により口内病変は時々出現するが, 一応寛解状態にある症例と思われる.

症例 5. 大○金○郎. 76歳, 男性. 家族歴, 既往歴, 共に特記すべきことなし. 現病歴並びに経過(表5). 昭和50年2月頃より臍部にビランが

表5 大 ○ 金 ○ 郎

出現し, 同年4月当科を受診した. 初診時は, 背部, 胸部, 顔面等に痂皮を伴う小指頭大以下の紅斑, 両上肢外側には米粒大までの萎縮せる水疱並びに紅斑, また前胸部には半米粒大までの萎縮性

図4 症例5. 背部.
痂皮を伴う紅斑と萎縮性水泡.

水泡がそれぞれ認められた(図4). ステロイド軟膏外用のみで治療を開始したが, 皮疹の拡大はみられず, 時々水泡の新生を見る程度であった. その間, 抗体価は256倍と変化なく経過していた. ところが, 51年10月水泡, ビラン面が出現し悪化傾向を示したので, リンデロンの内服2錠/日を開始した. 投与後, 約1カ月で水泡の新生なく, 痂皮, 落屑と色素沈着をみとめる程度に軽快した. 5カ月後の現在も水泡の新生はない. 本症例はステロイド外用及び極少量の内服にてコントロールされている比較的軽症例である.

症例 6. 川○権○郎. 81歳, 男性. 家族歴, 特記すべきことなし. 既往歴: 昭和20年9月, 左上顎洞癌の手術. 昭和34年, 肺気腫症. 昭和47年, 高血圧症・心肥大・胆石症. 現病歴並びに経過(表6). 昭和48年2月より痒痒感を伴う紅斑並びに水泡が頭部, 胸部, 背部に所々出現した. また同時に顔面には落屑を伴う紅斑が発生したという. 4月頃より, 皮疹は全身に拡大してきたので, 同年5月29日当科を訪れ, 同時に入院となった. 初診時, ほぼ全身(特に胸部, 背部, 大腿, 上肢)に軽度の浮腫性の紅斑が散在し, 紅斑上に

表6 川○権○郎

は粟粒大の小有水泡が群生し, 所々小指頭大までの小有水泡が認められた. また同時にビラン, 痂皮性の局面も認められ, 顔面には両頬部に軽度の鱗屑を伴う蝶形の紅斑が存在した. DDSの内服は無効であったが, ステロイドの外用により皮疹は徐々に改善し, 7月末には水泡は消失したので, 8月5日退院となった. 以後, 昭和49年1月に至るまで, 皮疹の増悪はみられなかった. 1月に入り全身のビラン著明となったので, 再び入院となった(2回目). ステロイド内服6錠で, 治療を開始したが軽快せず, 12錠に増量したが, 皮疹は更に拡大し, 食事摂取減少, 総蛋白量の減少をきたし, 3月14日死亡した. 死亡10日前頃より皮疹は改善されたようにみえた. 当症例は, 発症3カ月後の入院時(1回目)においては, ステロイド外用のみで軽快し, 約半年間皮疹の増悪はなかったが, 2回目の入院では, 比較的大量のステロイド投与にも皮疹拡大し, 2カ月の短期間の経過で死亡した. なお本症例では, 天疱瘡抗体の他, 抗核抗体も陽性を示し, 臨床像, 免疫像からは Sener-Usher 症候群も考えられたが, 組織像では P.V.型を示したので, 最終的診断は P.V. とした例である.

症例 7. 小○富○. 48歳, 男性. 家族歴: 特記すべきことなし. 既往歴: 肺結核・腎結石. 現病歴並びに経過(表7). 昭和50年9月頃より左側胸部に指頭大の水泡1コ出現, 以後当該部のビランおよび痂皮形成を繰り返していた. 51年5月に

表7 小 ○ 富 ○

図5 症例7. 背部.
水疱, ビラン, 鱗屑痂皮性紅斑.

風邪に罹患したのを契機に拇指頭大までの小水疱が、胸・背部を中心に次々と多発。6月28日当科受診し、7月1日入院した。入院時、胸・背部を

中心に拇指頭大までの水疱, ビラン, 紅斑, 鱗屑痂皮性の局面が散在するを認めた(図5)。入院後7月6日よりイムラン100mg/日投与により皮疹は著明に軽快したが, 7月20日頃より再燃化を示したため, リンデロン内服4錠を併用した。以後, 軽快するにしがたい3錠, 2錠と減量した。経過中イムラン50mg隔日投与により血小板の減少をきたしたが, 中止により改善した。以後, 50mg/日の投与を再開したが, 今度は血液学的異常はみられず, 皮疹も色素沈着のみとなった。抗体

図6 症例7. 皮疹部における蛍光抗体直接法による表皮細胞間のC3の沈着.

価は入院時128倍を示し, 臨床症状と共に漸次低下し, 8月末より10月現在まで陰転化したままである。なお本症例の皮疹部には極めて著明なC₃の沈着が認められた(図6)。以上, アザチオプリンとステロイドの微量を併用することにより寛解に至った例である。本症例では, 臨床症状の軽快および抗体価陰転化にアザチオプリンの効果が示

表8 佐 ○ 三 ○ 江

唆された。

症例 8. 佐○三○江. 23 歳, 女性. 家族歴, 既往歴: 特記すべきことなし. 現病歴並びに経過 (表 8). 昭和 46 年より口唇にビラン生ず. その後, 軽快と増悪をくり返していたが, 昭和 48 年分娩を機に, ビランは口腔粘膜, 舌, 会陰部に拡大したので来院した. 初診: 昭和 49 年 6 月. 現症: 口唇部に鱗屑, 痂皮を附着し, 口腔粘膜はビランおよび白色苔を附着, 舌は増大し, 亀裂を生ず. 会陰部も小丘疹, 豌豆大までの扁平隆起を見る. 組織学的に, 口腔は全体に表皮肥厚し, 表皮内に Eosinophilic Spongiosis をみる. 肛門周囲からの組織は, 表皮突起が延長し, 表皮内の亀裂および好酸球増多が著明であった. 以上により増殖性天疱瘡と診断した. ステロイド軟膏外用のみで治療, 約 1 カ月で軽快した. その後, 52 年 12 月頃まで寛解状態を示していたが, 50 年 12 月中旬に増殖傾向が出現した. リンデロン 4 錠から開始し, 1 錠までに漸減していった. 既存の増殖性皮疹はやや軽快したが, 12 月下旬頃より四肢, 背部に水疱の出現をみた. 当該部の生検を施行したところ, 組織学的には P.V. 典型的の表皮内水疱を認めた. 増殖性天疱瘡より尋常性天疱瘡へ移行したものと考えられた. その後, リンデロンの内服 (6 錠→1.5 錠) 治療を行ない, 徐々に軽快を示していたが, 転院し, 経過追求は不可となった. 抗体価

図 7 症例 8. 蛍光抗体間接法による表皮細胞間における IgG の沈着.

は, 移行を機に 256 倍か 1024 倍へと上昇がみられた (図 7). 当症例は年齢が 20 歳と若く, 経過中に増殖性天疱瘡から尋常性天疱瘡に移行し, それと同時に抗体価の上昇をみた. ステロイド単独治療により経過観察中であつたが, 転院し, 途中でしか経過を観察できなかった例である. 他に興味ある事は, 免疫学的に増殖性天疱瘡期より P.V. 抗体の他, 抗細胞質抗体を認めた点である.

症例 9. 山○菊○. 68 歳, 男性. 家族歴: 特記すべきことなし. 既往歴: 昭和 46 年 12 月, 老人性痴呆. 現病歴並びに経過 (表 9): 昭和 48 年 3

表 9 山 ○ 菊 ○

図 8 症例 9. 背部, 水疱, ビラン, 色素沈着.

月頃より痒疹を伴う発疹が全身に出現し, 内科にて膿痂疹と診断され治療を受けたが軽快せず, 7 月 20 日当院入院した. 入院時, 軀幹, 四肢に水疱, ビラン, 色素沈着が混在していた (図 8). またいちじるしい全身衰弱と支離滅裂状態, 見当識障害, 幻覚状態, 拒食等の精神症状がみられた.

図 9 症例 9. 表皮内水疱と棘融解細胞.

組織学的には典型的 P・V. 像を示した (図 9). リンデロン 8 錠投与より開始し, 以後 4 週で漸減し, 4 錠を維持量とした. 途中メソトレキセート (15mg/週) 投与したが, 2 回目で白血球減少をきたし, 肺炎を併発. 入院後 40 日の経過で死亡した. 当症例は入院時すでに精神症状および全身衰弱著明であり, ステロイド投与により皮疹の改善みられたが, 全身状態は改善されず, メソトレキセートの 30mg 使用により白血球減少, ひきつづき肺炎を併発し短期間に死亡せる例であった.

まとめ並びに考察

全症例の臨床的所見を (表 10) にまとめた. 9

尋常性天疱瘡例 順天堂大 (1565~'75)

症例	初診 年齢	性	発 病		初診時臨床像		ニコル スキー 現 象
			初診前	部 位	水疱部位	粘膜疹	
① S. M.	41	♂	7 M	陰 囊 鼻 粘膜	軀幹 顔 面	+	++
② Y. Y.	45	♀	9 M	胸 部	軀幹	—	+
③ H. O.	40	♂	3 M	口 腔	頭・顔 軀幹	+	+
④ M. A.	61	♀	2 M	口 腔	顔・軀幹 四肢	+	+
⑤ K. O.	76	♂	3 M	臍	顔面 軀幹	—	+
⑥ G. K.	81	♂	4 M	顔	頭・顔 軀幹 四肢	—	±
⑦ T. K.	48	♂	10M	胸部	軀幹	—	+
⑧ M. S.	23	♀	3 Y	口唇	口腔 舌 肛・門	+	±
⑨ K. Y.	68	♂	5 M	胸部	顔 軀幹 四肢	+	++

表 10 臨床所見

症例	治 療 の 概 略	Steroid 総量 tab.	免疫抑制剤 総 量 mg.	その他 DDS, ACTH etc.	観察期間	病 勢		合併症	転 帰
						初診 時	最近		
① S. M.	②内服(大量)ゲルマニン→ MTX 併用→Imuran 併用	7075	MTX 737.5 Imuran 1400	ACTH1510Todd. ゲルマニン6.75mg	11年 10ヵ月	+	+	胃潰瘍	軽 快
② Y. Y.	②内服→ Imuran 併用	1926	Imuran 28,700	ACTH2525Todd. DDS 664 Tab. Elestol 308Tab.	7 年	+	+	無	寛解*
③ H. O.	②内服→ MTX→ 併用→ ナシ	2260	MTX 1327,5	ACTH 847Todd. Resochin13000mg.	6 年 2 ヵ月	+	-	無	寛 解
④ M. A.	②内服→	1303	無	ACTH1450Todd. Elestol1540Tab.	5 年 8 ヵ月	+	+	糖尿病	寛 解
⑤ K. O.	②外用→内服	56	無	無	1 年 7 ヵ月	+	+	無	軽 快
⑥ G. K.	DDS→ ②内服	314	無	無	9 ヵ月	+	(+)	血 球 減少症	死 亡
⑦ T. K.	②内服→Imuran 併用	215	Imuran 8,200	無	5 ヵ月	+	-	無	寛 解
⑧ M. S.	②外用→内服	294	無	無	9 ヵ月	+	(+)	無	転 院
⑨ K. Y.	内服・点滴 MTX 併用	200	MTX 30	無	1.5 ヵ月	+	(+)	糖尿病 肺炎	死 亡

*寛解: ②Rindeson 0.5mg 以下で 1 ヵ月に 1 コ皮疹→2~5 日で消失 ②: ステロイド

表 11 治療及び経過

蛍光抗体法所見		尋常性天疱瘡		
症例	直接法	血清抗体価		
		治療前	最大値	最近値
① S. M.	IgG*(+) C ₃ *(+)	× 128	× 128	× 16
② Y. Y.	IgG*(+) C ₃ *(+)	× 512	× 512	× 16
③ H. O.	IgG*(+)	× 256	× 258	0
④ M. A.	IgG*(+) C ₃ *(-)	× 256	× 256	× 8
⑤ K. O.	IgG*(+) C ₃ (+) A(-) M(-)	× 256	× 256	× 258
⑥ G. K.	IgG*(+)	× 32	× 128	× 128†
⑦ T. K.	IgG*(+) A(-) M(-) C ₃ (+)	× 128	× 128	× 0
⑧ M. S.	IgG*(+) A(-) M(-) C ₃ (+)	× 256	× 1024	× 1024 (転院)
⑨ K. Y.	IgG*(+)	× 64	× 64	× 64†

* これ以外施行せず。

† 死亡

表 12 蛍光抗体法所見

例中男性6例，女性3例．年齢では最年少は20歳，最高81歳．発病から初診までの期間は2カ月から3年．初発部位は，軀幹4例，口腔・口唇3例，鼻粘膜・陰囊1例，顔面1例であった．経過中粘膜疹は5例に，ニコルスキー現象は7例に認められた．治療並びに経過を（表11）に小括した．9例全部が経過観察中に副腎皮質ホルモン剤内服による治療を受けており，ステロイド内服中心の症例は4例（症例4, 5, 6, 8.），イムランとの併用例は3例（症例1, 2, 7.），メソトレキセートとの併用例3例（症例1, 3, 9.），であった．治療に対する予後では，死亡せるもの2例（症例6, 9.），寛解せるもの4例（症例2, 3, 4, 7.），軽快せるもの2例（症例1, 5.），転院1例（症例8）である．経過観察期間は，5カ月より11年10カ月に及んだ．経過の長い例（症例1, 2, 3, 4.）に軽快，寛解がみられたことは，5年以上経過せるものは，死亡例はゼロという報告²⁾と合致する．

ステロイド剤の副作用および合併症として，大量投与による胃潰瘍（症例1.），肺炎（症例6.），糖尿病（症例4.）が各々認められた．また，メソトレキセートの副作用によると思われる白血球減少症（症例9.），胃腸症状（症例1.）がみら

れた．全症例において検索した蛍光抗体法による観察を（表12）にまとめたが，9例全部に病変部へのIgG沈着が認められ，同じくC₃検索例6例中5例に同様の沈着が認められた．血清P.V.抗体は全例に認められ，治療前に比して抗体価の低下を認めた例は5例，不変なるもの2例，上昇をみただけのもの2例であった．低下を示した5例中2例は16倍まで，1例は8倍，2例は陰転化をみ，このすべては寛解例であった．不変なるもの2例中1例は軽快中なるも，他の1例は死の転帰をとった．一方，上昇例2例中1例は死の転帰をとり，他の1例は軽症の増殖型から尋常性への移行例であった．以上のように，我々は天疱瘡の治療として諸種の薬剤の使用を試みたが，ステロイド剤は免疫抑制剤等の出現せる今日においても，当疾患の治療に対し確実に有効であり，重篤なものに対しては唯一の選択剤であるため，もっとも頻繁に使用されている．1963年Leverら³⁾が天疱瘡治療のためにステロイド大量投与を提唱していらい，大量のステロイド療法（プレドニン換算量120mg以上＝リンデロン12mg以上）が普及し，広く使用されるようになった．しかしながら一方，この大量のステロイド剤による副作用および合併症が問題となってきた．Rosenbergら²⁾は過去20年間におけるコルチコステロイドで治療した107例の天疱瘡の患者について報告しており，大量のコルチコステロイド治療による合併症がP.V.の死亡率を高めている原因となっていると警告している．死にいたる合併症としては，感染，消化管出血，穿孔，Thromboembolic phenomenaがあげられており，プレドニン換算量にして180mg/日以上が維持量として投与されたとき，死亡率は激烈に増加するため，維持量として120mg/日以上は投与してはいけないとしている．しかしながら，この大量使用にしても改善がみられない例がある一方，比較的小量でコントロールされる例もあり，いちがいに最初から大量を使用することを，Leverのごとく規定するのはどうかと思われる．天疱瘡の臨床症状をみて，改善されるステロイド量を予測することはたしかにむづかしく，この点がステ

ロイド治療を困難なものとしている。我々の症例でも、症例5, 8では、最初から十分量のステロイドが投与されていれば、再増悪を防ぎ、もっと早期に軽快、あるいは寛解しえたかもしれない。症例6でも、軽快せずとも延命できた症例かもしれないと思われた。欧米とのステロイドの投与量の比較では、われわれの症例中では、最高24錠/日（リンデロン錠）で、大部分は14錠/日以下の量で治療され、比較的少量で軽快をみている。ステロイド治療においては、副作用および合併症が問題であるので、われわれはこれらをいくらかでも防止する意味で、免疫抑制剤との併用療法を各種行なった。現在用いられている免疫抑制剤であるが、イムランによる治療では、Wolff ら⁴⁾やKrakowskiら⁵⁾はステロイドの減量はできたが離脱には成功しなかったとしている。一方、Burtonら⁶⁾は8例の天疱瘡患者のうち3例にステロイドの離脱に成功したと報告している。またRoenigkら⁷⁾は7例の早期天疱瘡患者の6例に有効であり、うち3例はイムラン単独治療であった。Digkら⁸⁾は中等ないし重篤な症例5例中3例にイムラン単独で著効した例を報告している。Jablonskaら⁹⁾は2例の紅斑性天疱瘡に単独投与で好成績をおさめている。われわれの症例中ステロイドとの併用で、2例（症例2・7）は寛解、1例（症例1）は軽快がみられたので、イムランの併用は有効と思われる。副作用は特になかった。イムランの効果発現は、投与開始後3～6週の期間が必要であり、したがって急性期の重篤な天疱瘡に対し、単独使用はできない^{6,7)}。まずステロイドで症状をおさえ、次いでの使用が適当と思われる。また副作用として、一過性の白血球減少、嘔気、嘔吐、倦怠感等が報告されているが、重篤なものはなく、このような点からもステロイドとの併用による治療は当疾患に有用であると思われる。メソトレキセートによる治療では、Leverら¹⁰⁾は尋常性天疱瘡の5例中4例に効果をみとめ、ステロイドを減量あるいは離脱できたとしている。また1972年の報告¹¹⁾ではメソトレキセートのみ、またはプレドニゾンとの併用で治療せる24例中8例は

完全寛解、16例は軽快し、併用によりステロイド量を減量しえた。その他併用により有効としている報告がみられる。副作用としては、重篤な肝・腎障害、嘔気、白血球減少などが報告されている。

Jablonska⁹⁾らは19例の天疱瘡に使用中11例に感染症・脳血栓・白血球減少を認めたが、Lever¹¹⁾らは毎週1回20～50mgの筋肉注射で継続したが、この量では重篤な副作用を惹起せず、メソトレキセート使用前後にステロイド投与をすすめている。われわれの症例では、症例2では有効であったが、嘔気出現により中止のやむなきにいたった。症例3では、特に副作用はなく寛解に至ったが、症例9では白血球減少をきたし、全身衰弱著しい状態であったため、中止にても白血球減少改善されず、死に至ったと思われる。副作用がかなり問題となるので、ステロイドと併用しての注意深い投与が必要となろう。われわれの症例では使用しなかったが、最近金療法が注目されてきており、Penneysら¹²⁾は天疱瘡の患者15例の4年間にわたる金療法により14例に有効で、その内8例に寛解を認めたと報告している。8例中2例は金単独投与による寛解である。以上のような高寛解率と維持療法中の副作用がまれであることより、コルチコステロイドの初期治療にひきつづき使用するに有効と思われる。本邦でも、今村ら¹³⁾は良好との報告をし、高橋ら¹⁴⁾もステロイドとサイクロフォスファミドに引きつづき、金の使用により治癒にいたらしめた症例を報告している。これらのことから、今後使用してみるべき療法の一つと思われる。

本論文の1部は、1976年10月5日厚生省特定疾患天疱瘡調査研究班（班員：小川秀興）治療分科会において発表した。また、研究費は同上よりの補助金によった。

文 献

- 1) Coons, A. H., and Kaplan, M. H. : J. Exp. Med., 91, 1～13, 1950.
- 2) Rosenberg, F. R., Sanders, S., Nerson, C. T. :

- Pemphigus; A 20 year review of 107 patients treated with corticosteroids: Arch. Derm., 112, 962~970, 1976.
- 3) Lever, W.F., White, H.: Treatment of pemphigus with corticosteroids: Arch. Derm., 87, 12~26, 1963.
- 4) Wolff, K., and Schreiner, E.: Immunosuppressive Therapie bei Pemphigus Vulgaris Vorläufige Erfahrungen mit Azathioprin; Arch. Klin. exp. Derm., 235, 63~77, 1969.
- 5) Krakowski, A., Covo, J., and Rozanski, Z.: Pemphigus vulgaris; Arch. Derm., 100, 117, 1969.
- 6) Burton, J.L., Greaves, M.W., Marks, J., and Dawber, R.P.R.: Azathioprine in pemphigus vulgaris; Brit. Med. J., 3, 84~86, 1970.
- 7) Roenigk, H.H., and Deodhar, S., Pemphigus treatment with azathioprine: Clinical and immunologic correlation; Arch. Derm., 107, 353~357, 1973.
- 8) Digk, T.J.A. and Velde, J.L.: Treatment of Pemphigus and pemphigoid with azathioprine: Dermatologica, 147, 179~185, 1973.
- 9) Jablonska, S., Chorzeliski, T., and Blaszczyk, M.: Immunosuppressants in the treatment of pemphigus; Brit. J. Derm., 83, 315~323, 1970.
- 10) Lever, W.F., and Goldberg, H.S. Treatment of pemphigus; Arch. Derm., 100, 70~78, 1969.
- 11) Lever, W.F. and Boston, M.D.: Methotrexate and prednison in pemphigus vulgaris; Therapeutic results obtained in 36 patients between 1961 and 1970; Arch. Derm., 106, 491~497, 1972.
- 12) Penneys, N.S., Eaglstein, W.H., and Frost, P.: Management of pemphigus with gold compounds; A long-term follow-up report; Arch. Derm., 112, 185~187, 1976.
- 13) 今村貞夫他: 厚生省特定疾患天疱瘡調査研究班昭和51年度研究報告書, 110~112, 1977.
- 14) 高橋 久, 高橋吉定: 各種の治療を行った尋常性天疱瘡の1例: 金化合物療法の成功例: 臨床皮膚, 29 (6), 499~503, 1975.

Summary

Treatment and Immunological Abnormalities of Pemphigus Vulgaris

We followed up nine patients with pemphigus vulgaris between 1965 to 1975 at the Department of Dermatology, Juntendo University. The present report includes full clinical courses of these patients and discussion concerning relationship between immunological abnormalities and therapeutic drugs.

YOJI KOSHIYAMA, M.D.

*Department of Dermatology, Juntendo University,
School of Medicine.*

(Director : Prof. Hiroaki MIYAZAKI)