

マルホ皮膚科セミナー

2016年5月26日放送

「第66回日本皮膚科学会中部支部学術大会④

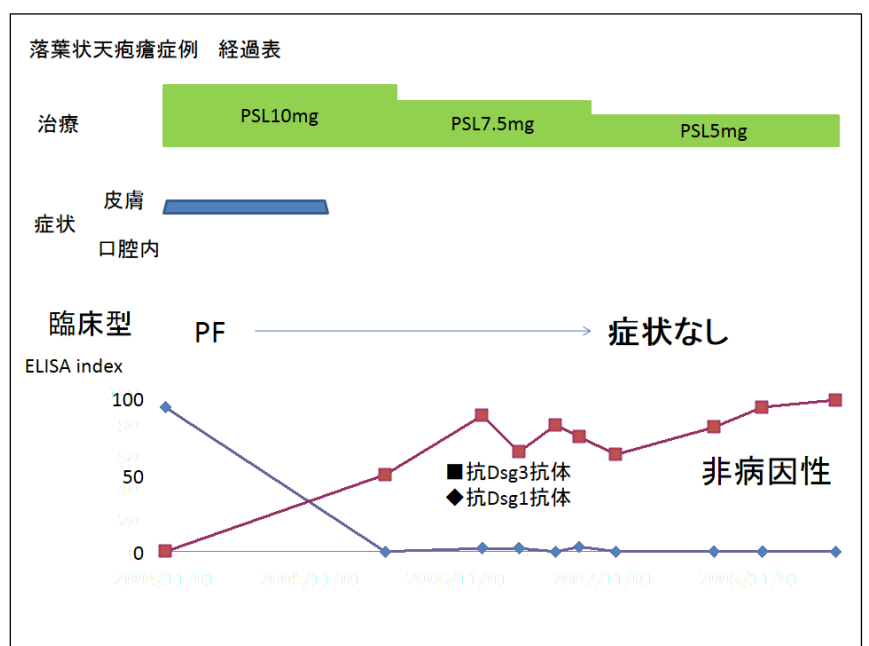
シンポジウム2-2 表皮内水疱症の診断から治療まで」

川崎医科大学 皮膚科
教授 青山 裕美

本日は第66回日本皮膚科学会中部支部学術大会、シンポジウム2-2「表皮内水疱症の診断から治療まで」より、一般臨床医の先生方に役立つ臨床情報として、表皮内水疱の患者さんのデスマグレイン(Dsg)抗体が増えてきた時にどう考えて対処するとよいかについてお話しします。

落葉状天疱瘡の症例

落葉状天疱瘡患者さんの経過を説明します。初期量はプレドニン(PSL)30mgで開始し、徐々に減量しました。初期症状が軽快して、背中に皮疹が数カ所散在している程度の重症度です。PSL10mgでDsg1抗体価が100U/mlありましたが、皮疹が消退しました。その後定期的に抗体価を測定しており、Dsg1抗体が陰性化しました。しかし、なぜかDsg3抗体が50と陽性になりました。皮疹は悪化なく pemhigus



disease area index (PDAI)0 点でしたので、PSL 7.5mg に減らしました。しかし、翌月測ったところ Dsg3 抗体が 100 U/ml とさらに高値を示しています。ステロイド量をどのようにしたらよいか、迷う症例で、実臨床でもしばしばこのような症例を経験し、よく相談を受けるケースです。

ここでのポイントは3つあります。

- 1.抗体価増加=再発 ではない
- 2.抗体価増加=再発の前兆→いずれ水疱が出現
- 3.抗体価増加=病因性のない抗体が増えている

1 は正しい。2,3 のいずれなのかは、実臨床の場では予測できない。

ポイントの1つめとして、抗体価の増加は再発そのものではない、ということは皆さん理解しておられることと思います。この症例も抗体価は増加していますが、口腔内びらんはありませんので、再発しているわけではありません。

しかし、ポイントの2として抗体価増加は、再発の前兆とも考えることができます。いずれ水疱が出現するのではないか、という仮説を立てることができるので、ステロイドを増やして抗体産生を抑制したほうがよいか？という質問が生じるわけです。ところが、ずっと経過をみていると、抗体価が高いのに水疱が生じない症例が少なからずあります。中には、ステロイドを中止し抗体価が高いけれど水疱が生じない症例もあります。このことから3の、抗体には病因性のないものもありそうだということがわかります。

天疱瘡の抗体とその病因性


ここで、天疱瘡の抗体とその病因性について簡単に触れてみたいと思います。Dsg は、膜貫通型の糖タンパク質でデスモソームの構成成分です。表皮細胞間で隣接する細胞の Dsg の細胞外ドメインが互いに結合することによって、接着構造を形成します。1つの分子に着目すると細胞外ドメインは、立体構造と直線構造にわかれ、立体構造に結合する抗体はより病因性が強いことがわかっています。

ここにほぼ同じ抗体価をもつ2人の患者さんがいます。症例1(59才女性)は直線構造を認識する抗体を73%もっています。症例2

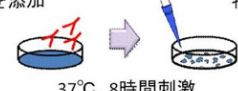
【目的】抗体価と病因性の関係を調べる。
【方法】IgGのエピトープをEDAT ELISA法で検討しシート状の培養表皮に加えピペティングし、断片数を検討した。

Patient	Clinical disease activity	Serum						Purified IgG				
		Dsg3 ELISA index						Dsg3 ELISA index				
		Dsg1 ELISA index	Conventional ELISA index (A)	EDTA ELISA index (B)	Conformational ELISA index (C)	(C/Ax100)	Dsg1 ELISA index	Conventional ELISA index (A)	EDTA ELISA index (B)	Conformational ELISA index (C)	(C/Ax100)	
1	59y, F	+	6.1	68.8	23.5	45.3	65.8%	3.6	33.6	8.9	24.7	73.5%
2	78y, F	-	362.6	67.7	75.8	-	-	188.1	37.2	37.3	-	-

症例1




PV-IgGを添加




37°C、8時間刺激

物理的刺戟



断片化する
病因性+

症例2



断片化しない
病因性-

(78 才女性) はすべて直線構造抗体です。2 人の抗体を別々にシート状の表皮細胞に作用させると、症例 1 の抗体はシートを断片化しますが、2 の抗体は断片化しないことから、症例 1 の抗体は病因性が強く症例 2 の抗体は病因性が低いことがわかりました。つまり、ELISA や CLEIA 法で抗体値が同じであっても、実際に実験室で検討すると表皮間接着力に大きな差がみられるということがあるのです。

この研究結果から、抗体には病因性、非病因性があり、どちらも抗体価としては区別することができないといえます。またどちらの患者さんも採血させていただいたときは、水疱の無い状態でしたが、1 の患者さんは抗体価が上がれば皮疹が生じます。2 の患者さんは抗体価が高くてもおそらく皮疹が生じることはないでしょう。しかし、最初にみた落葉状天疱瘡の患者さんの経過表で、PSL 7.5 にしたときに増加してきた Dsg3 抗体価に病因性があるかどうかは実臨床の間では検討することができないのです。実験室で検討するか、さらに抗体価が上がったときに皮疹が誘発されるかで判定するしかありません。

対応の仕方

それでは、診察室ではどのように対処したら良いのでしょうか。まず過去に水疱形成のあった最低抗体価を確認します。水疱形成最小抗体価 (例.以前は、Dsg3 150 で口腔内にびらん消失した抗体価のこと)の値を超えなければ、再発はないので、その値以下であれば、注意深く様子を見ます。

実際に再発があれば、治療をやりなおします。この場合は、患者さんの抗体が病因性を有していると考えられます。具体的には重症度にもよりますが、注意深くみていればおそらく軽症で再発に気づくはずですので、PSL 30mg から治療をやり直すのがよいでしょう。

実際に再発がない場合、患者さんの抗体は病因性が低いと考えられます。まず抗体価が安定するのを待ちます。月 1 回測定すると、この方の抗体価は PSL 7.5mg で 50-85 の間を推移し、急増する状態ではなく安定しています。ですので、次は PSL 5mg に下げてみます。じわじわと抗体はあがっていますが、100 を越えることはありませんでした。水疱形成抗体価は >150 と仮定していますので、まだ水疱を形成することはないと予測してさらにゆっくり減量していきます。私は、プレドニゾン 1mg 錠を用いて 5、4、3 mg と 1mg ずつ減量しています。

補足事項です。実際に再発が予測される場合、中には、再発しても治療を仕切り直したくない、という強い希望を持つ患者さんに対してどうしたらよいか、という相談をよく受けます。この場合取るべき選択肢の 1 つに、PSL 20mg+免疫抑制剤の併用療法があります。1 か月ぐらい投与して水疱形成抗体価以下まで下げることができます。そこから、PSL を減量していきます。20mg、15mg、13mg と 1-2mg ずつ抗体価をみながら、減量します。PSL 最小投与量(5mg-10mg)に達したところで、免疫抑制剤を中止して PSL を漸減します。免疫抑制剤を併用することによって、前回の抗体価抑制最低 PSL 量より減量できれば、成功といえるでしょう。

免疫抑制剤のアドオン効果

具体的な免疫抑制剤のアドオン効果ですが、私が以前所属していた岡山大学病院での治療例では、アザチオプリン(13例)、シクロスポリン(4例)、ミゾリビン(8例)をこのような状況で使用すると、PDAIか抗体価が低下したことを有効と判定すれば、アザチオプリンの有効率は62%、シクロスポリンは100%、ミゾリビンは38%でした。副作用発現率はアザチオプリンが1例(5週間で肝機能障害)、シクロスポリン3例、ミゾリビンは0でした。シクロスポリン使用例は、いずれも3週間で下痢、肝機能障害、下肢の筋力低下がみられました。いずれも減量中止で正常化しております。免疫抑制剤を使用すると、その患者さんの抗体価を抑制できた最小PSL量よりPSLを減量することができることが多いので大変有用です。使用にあたっては、副作用に注意が必要です。

アザチオプリン、シクロスポリン、ミゾリビンの効果別のまとめ

	アドオン効果あり 症例数(%)	無効 症例数(%)	合計
アザチオプリン	8(62%)	5(38%)	13
シクロスポリン	4(100%)	0(0%)	4
ミゾリビン	3(38%)	5(63%)	8

免疫抑制剤使用でみられた副作用

薬剤	投与量	副作用	期間	障害の程度	転帰
シクロスポリン	100mg	肝障害	5週間	AST/ALT Max:612/319 (grade3)	中止後2か月で 正常化
シクロスポリン	100mg	消化器症状	3週間	下痢 (grade2)	減量・中止後 改善
シクロスポリン	200mg	筋力低下	3週間	下肢の運動障害 (grade3)	減量・中止後 改善
アザチオプリン	100mg	肝障害	3週間	AST/ALT Max:30/98 (grade1)	中止後1か月で 正常化

参考文献

1) Kamiya K, Aoyama Y, Shirafuji Y, Hamada T, Morizane S, Fujii K, Iwatsuki K. A higher correlation of the antibody activities against the calcium-dependent epitopes of desmoglein 3 quantified by ethylenediaminetetraacetic acid-treated enzyme-linked immunosorbent assay with clinical disease activities of pemphigus vulgaris. J Dermatol Sci. 2013 70:190-5.

2) 杉本佐江子 青山裕美 岩月啓氏 地固め期と治療医時期の天疱瘡に対する免疫抑制療法によるアドオン効果の検討 日皮会誌 125,1911-1917,2015