

マルホ皮膚科セミナー

2016年6月30日放送

「第45回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会 ⑤ パネルディスカッション3-3 皮膚科医が診る水疱症」

岐阜大学大学院 皮膚科
教授 清島 真理子

自己免疫性水疱症の診断

本日は自己免疫性水疱症の治療で陥りやすいpitfall、落とし穴を私どもの治療経験をもとにお話いたします。

まず、診断についてお話ししましょう。自己免疫性水疱症は尋常性天疱瘡や落葉状天疱瘡を代表とする表皮内水疱症と水疱性類天疱瘡や後天性表皮水疱症を代表とする表皮下水疱症に分かれますが、細かくみると多数の

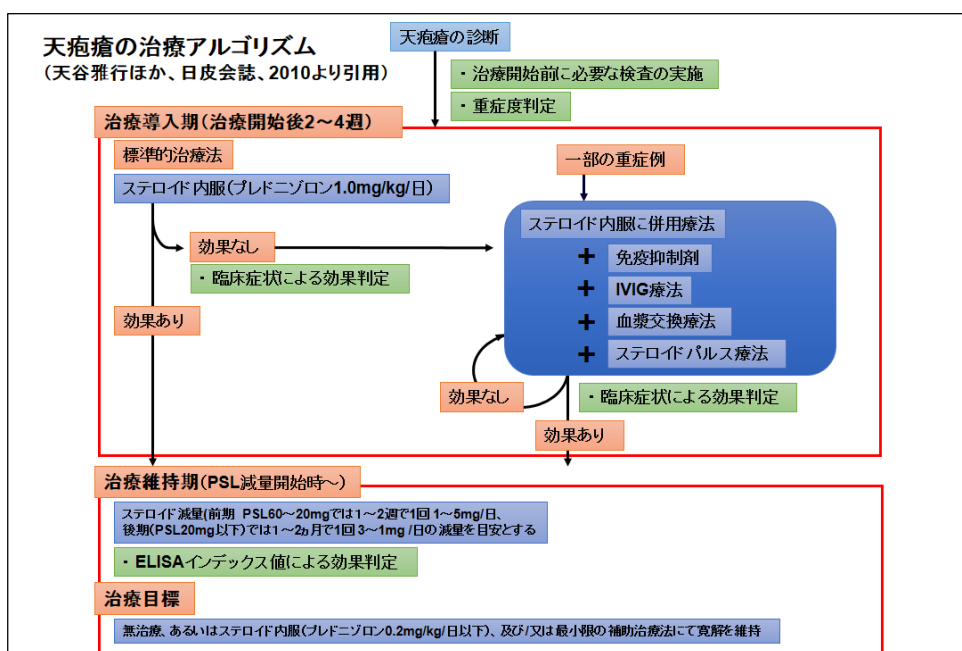
疾患があります。臨床症状、病理組織所見、蛍光抗体直接法、間接法、ELISA あるいは CLEIA による血清抗体価測定、免疫プロット法を用いた診断法がほぼ確立しています。重症度は PDAI (Pemphigus Disease Area Index)、BPDAI (Bullous Pemphigoid Disease Area Index) により判定します。これらは天疱瘡、水疱性類天疱瘡のためのものですが、判定基準のない、他の自己免疫性水疱症でもこのどちらかで代用しています。私どもでは、たとえば後天性表皮水疱症では BPDAI を用いて判定しています。Index 値を計算しておくことすべ

自己免疫性水疱症の分類	自己免疫性水疱症の診断・重症度判定
1) 表皮内水疱 尋常性天疱瘡 粘膜優位型 粘膜皮膚型 皮膚型 増殖性天疱瘡 落葉状天疱瘡 紅斑性天疱瘡 疱疹状天疱瘡 薬剤誘発性天疱瘡 腫瘍随伴性天疱瘡 IgA天疱瘡 SPD型 IEN型	1) 臨床症状 2) 病理組織所見、蛍光抗体直接法 3) 蛍光抗体間接法 4) ELISAあるいはCLEIAによる血清抗体価測定 5) 免疫プロット法 6) 重症度： 天疱瘡重症度判定基準 (pemphigus disease area index: PDAI) 類天疱瘡重症度判定基準 (bullous pemphigoid disease area index: BPDAI)
2) 表皮下水疱 水疱性類天疱瘡 妊娠性疱疹 粘膜類天疱瘡 (MMP) 抗BP180型 MMP 抗LM332型 MMP 眼型 MMP 口腔粘膜型 MMP ジェーリング疱疹状皮膚炎 線状IgA水疱性皮膚症 Lamina lucida 型 Sublamina densa型 後天性表皮水疱症 水疱性SLE 抗ラミニンγ1類天疱瘡	自己免疫性水疱症の治療前検査 1) 糖尿病、高血圧 2) 消化管潰瘍検査 3) 感染症チェック 血算、血液像、CRP、IgG、A、M β-D-グルカン 結核菌インターフェロンγ遊離試験

での症状を漏れなく把握できて便利です。治療に際しては全身状態チェックがまず必要です。具体的には糖尿病、高血圧、消化管潰瘍を検査し、血算、血液像、CRP、IgG、IgA、IgM、 β -D-グルカン、結核菌インターフェロン γ 遊離試験により感染症をチェックします。その上で治療を開始します。

尋常性天疱瘡の治療

尋常性天疱瘡の場合、第1選択薬はステロイド全身投与です。プレドニゾロンとして初期投与量1.0mg/kg/日で開始します。効果が十分あれば減量します。しかし、効果不十分の場合には第2選択薬として、ステロイドと併用で免疫抑制剤あるいはダブソン内服が提案されます。ほかに大量 γ グロブリン療法、血漿交換療法、ステロイドパルス療法が挙げられます。



効果判定は臨床症状によります。水疱、びらんや紅斑新生の有無を見るのが大切です。血清抗体価は個々の症例の経過を追うには大変よい指標です。抗体価は臨床症状の変化により1~2週間遅れて推移しますが、おおむね病勢と並行して変化します。しかし、一般診療で検査できるのは抗BP180抗体と抗デスモグレイン1および3抗体です。抗BP230抗体、抗7型コラーゲン抗体もELISAキットが市販されていますので一部の施設では測定可能です。その他の抗体については蛍光抗体間接法で抗体価を測定します。

Pitfall と解決法

治療効果が十分に得られない時に陥りやすい pitfall についてお話しします。

まず、診断を再評価することが一つのポイントです。抗体は陽性であっても病因抗体かどうかは一度考えてみる必要があります。それまでの臨床症状と抗体価の推移が平行しない場合は病因抗体でない可能性があるかもしれません。抗体価が低い場合、あるいは

自己免疫性水疱症治療のpitfallと解決法

- 1) 治療に行き詰ったら原点に戻る：診断を再検討
抗体は病因抗体か？
薬剤性は？ (DPP4阻害薬など)
腫瘍随伴性は？
- 2) 血漿交換のpitfall
血液凝固第XIII因子減少による皮下出血、出血傾向に注意 (PT、APTTは正常値)
- 3) 免疫抑制剤の使い方に原則はあるか？
有効性、効果発現時期、副作用、血中濃度測定、疾患活動性、感染症リスクを考慮

ステロイド抵抗性の場合、薬剤性あるいは腫瘍随伴性場合があります。天疱瘡様の症状を起こす薬剤としてD-ペニシラミンが有名ですが、最近では抗糖尿病薬 DPP4 阻害薬が原因と考えられる水疱性類天疱瘡様症例の報告が相次いでいます。薬剤性の場合、薬剤中止が治療の早道です。腫瘍随伴性では腫瘍の治療によりしばしば症状が改善します。

次に血漿交換療法についてです。血液凝固第XIII因子が減少することにより紫斑、皮下出血、出血傾向が起こることが知られています。出血が広範囲に及ぶこともあります。血液検査でPT、APTTは正常ですので、第XIII因子減少を想定して検査することが大切です。第XIII因子製剤が有効ですので診断がとても重要です。

治療の開始

治療ガイドラインに沿ってまず初期治療が始められますが、ステロイドによりコントロールがつかないことがあります。その際にはステロイドパルス、ステロイドの増量、ステロイドを他の製剤に変更すなわちステロイドローテーション、免疫抑制剤の併用、ダブソンの併用、血漿交換療法、大量γグロブリン療法が考えられます。抗CD20抗体は海外では有効性が認められていますが、国内では未承認です。

治療	投与量	推奨度
1) 第1選択 ステロイド全身投与 (通常プレドニゾン)	初期投与1.0mg/kg/日 (通常60mg/日)	A
2) 第2選択 ・プレドニゾンと他剤併用 アザチオプリン シクロスポリン シクロフォスファミド ミゾリピン ミコフェノール酸モフェチル ^{注2)} メトトレキサート ダブゾン	1~3mg/kg/日 (通常100~150mg/日) 3~5mg/kg/日 1~2mg/kg/日 (通常50~100mg/日) 1~3mg/kg/日 1日1~3回 35~45mg/日 (通常2~3g/日) 2.5~7.5mg/週 (最大12mg/週を2日間にわたり投与する) 50~100mg/日	B C1 C1 C2 C1 C1 C1
・メチルプレドニゾン・パルス ・大量IVI ^{注3)}	500mg~1g/日を2~3時間かけて点滴、3日間連続投与 400mg/kg/日 5日間連続投与 投与速度：2mg/kg/分以下を保つ	C1 B
・血漿交換 ・抗CD20抗体 ^{注2)}	通常2~3回/週 二重膜濾過/遠心分離 375mg/m ² 1回/週 (1サイクル) を4回繰り返す	B C1

何を選択するか？重要なファクターは①速効性かどうか、と②予想される副作用です。速効性に優れるのはステロイドパルスと血漿交換療法です。効果発現に時間を要するのは免疫抑制剤で、最低2週間を要します。

免疫抑制剤

自己免疫性水疱症の治療によく用いられる免疫抑制剤は代謝拮抗薬である、アザチオプリン、ミゾリビン、メトトレキサート、ミコフェノール酸モフェチル、カルシニューリン拮抗薬であるシクロスポリン、アルキル化剤であるシクロフォスファミドです。いずれも副作用のリスクがあり、高齢者ではその頻度が高いといわれています。実は自己免疫性水疱症として適応を取っている免疫抑制剤はありません。

免疫抑制剤の一般的知識

1) 効果発現までに約1か月を要する
 2) 種類：① 代謝拮抗剤：アザチオプリン、ミゾリビン (MZR) 　メトトレキサート (MTX) 　ミコフェノール酸モフェチル
 ② カルシニューリン阻害剤：シクロスポリン (Cys)
 ③ アルキル化剤：シクロフォスファミド
 3) 副作用　骨髄抑制、肝障害、腎障害、間質性肺炎、出血性膀胱炎、高血圧、易感染性
 いずれの薬剤も高齢者では副作用の頻度が高い
 Cys：腎障害、高血圧
 シクロフォスファミド：骨髄抑制、出血性膀胱炎、間質性肺炎
 アザチオプリン：肝障害
 MTX：骨髄抑制、肝障害、間質性肺炎
 MZR：骨髄抑制、高尿酸血症
 4) いずれも自己免疫性水疱症としての適応はない

どの免疫抑制剤を使うか？これは重要な問題です。ガイドラインの中では推奨度Bはアザチオプリンのみで、シクロスポリン、シクロフォスファミド、ミコフェノール酸モフェチル、メトトレキサートはC1、ミゾリビンはC2です。それでは実際にどのような治療が第2選択薬として選択されているのでしょうか？

過去5年間に皮膚科と文雑誌に掲載された、自己免疫性水疱症の論文を調べたところ、46例中、82.2%はステロイドに何らかの追加治療がされていました。その中で59.5%が免疫抑制剤でした。内訳は半数がシクロスポリンでした。ミゾリビン、アザチオプリン、シクロフォスファミドと続きます。ほかに51.4%が大量γグロブリン療法を行っており、32.4%がステロイドパルス、21.6%が血漿交換療法を行っていました。

岐阜大学での入院治療例

私ども岐阜大学で5年間に入院治療した自己免疫性水疱症79例中、74例でステロイド全身投与を行っています。効果不十分の場合、4例でステロイドローテーションを行い全例有効でした。また、48.6%が追加治療を行っています。その中で免疫抑制剤が86.4%です。シクロスポリン、ミゾリビンは38.7%ずつで、残りの22.6%がアザチオプリンでした。ステロイドパルスは30.6%で、大量γグロブリン療法は19.4%で行っています。ダブソンが19.4%、血漿交換療法が13.9%で行われました。

岐阜大学皮膚科 (2010-2014)
自己免疫性水疱症の治療 (入院のみ)
尋常性天疱瘡17例, 落叶状天疱瘡 6例, 水疱性類天疱瘡 56例 計79例

ステロイド全身投与 74例, 外用のみ 4例, DDS 1例
 ステロイドのみ 38例 (51.4%) rotation 4例
 追加治療 36例 (48.6%)

第2治療：

免疫抑制剤 31例 (86.4%)	Cys 12例 ミゾリビン 12例 アザチオプリン 7例
ステロイドパルス11例 (30.6%)	
大量IVIg 7例 (19.4%)	
ダブソン 7例 (19.4%)	
血漿交換 5例 (13.9%)	
NA, MINO, DOXY 4例 (11.1%)	

薬剤の有効性、効果発現時期、副作用、血中濃度をモニターできるかどうか、患者個々の疾患活動性、感染症リスクなどを考慮して決められますが、国内の他の施設と比較して私ど

もの施設ではシクロスポリン、ミゾリビン投与例が多く、アザチオプリンが少ない傾向にあります。私どもの施設での免疫抑制剤の副作用について調べてみたところ、頻度はアザチオプリンが最も高く、続いてシクロスポリンでした。多くは肝機能異常です。ミゾリビンの副作用頻度は低いですが、肝機能異常例がありました。副作用頻度からアザチオプリンの使用が少ない傾向にあったと考えられます。また、シクロスポリンは血中濃度が測定できますので、その値が減量の目安となるという長所があります。

その他にダプソンを追加治療として用いた例もありました。ダプソンの副作用頻度もアザチオプリンと同様に高く、肝機能異常、血球減少を生じていました。

一方、大量γグロブリン療法を用いた症例では副作用が全くありませんでした。血漿交換は二重濾過血漿交換法 DFPP を行いましたが、副作用として感染症を起こした症例がありました。DFPP では一時的に抗体価が減少し効果を示しますが、中止後にリバウンドが現れることがあります。また、副作用として血液凝固第XIII因子の減少による出血傾向が知られています。

本日は自己免疫性水疱症の中で天疱瘡を中心として述べましたが、他の自己免疫性水疱症についても基本的には同様です。自己免疫性水疱症治療の **pitfall** を私どもの経験からお話させていただきました。