

マルホ皮膚科セミナー

2017年8月3日放送

「第80回日本皮膚科学会東京支部学術大会 ① シンポジウム2-2

臨床症状スコアと血清抗体価（CLEIA法など）に基づいた

自己免疫性水疱症の治療戦略」

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80回日本皮膚科学会東京支部学術大会のシンポジウムで、「臨床症状スコアとCLEIA法などの血清抗体価に基づいた自己免疫性水疱症の治療戦略」について、お話しす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。

自己免疫性水疱症の診療に際しては、2010年に発表された天疱瘡診療ガイドラインに沿って、診断および治療を進めていくのがよいと思います。ガイドラインは、日本皮膚科学会のホームページで一般公開されており、1.天疱瘡の概要、2.診断基準と重症度判定基準、3.治療指針で構成されていますが、今回は治療に焦点をあててお話しいたします。類天疱瘡に関しては、既にガイドラインの編集作業が終わっており、まもなく日本皮膚科学会雑誌に掲載される予定です。

明確な治療目標の設定

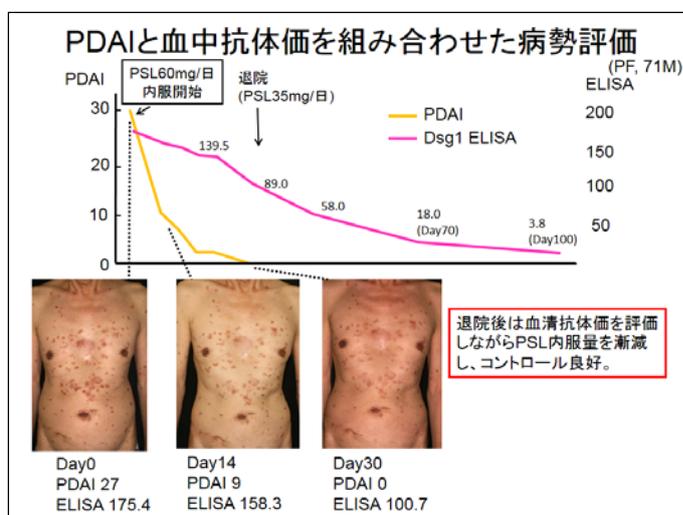
まず、ガイドラインで推奨される治療方針の特徴として強調しておきたいのが、1)明確な到達目標が設定されていること 2)治療導入期と治療維持期に分けて治療計画を立てるように推奨されていること の2点です。解説の冒頭に、治療における心構えとして、目指すべき目標が明記されています。天疱瘡治療の到達目標は、国際的な寛解の定義に従って、少量のステロイド内服、つまりプレドニゾロン(PSL)換算で一日あたり0.2mg/kg

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（免疫抑制剤内服の併用など）により、天疱瘡の皮疹のない状態を維持すること、と設定されています。つまり「寛解」の状態を維持することです。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であると提唱されています。具体的には、中等症および重症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。軽症では、一日あたり 0.5mg/kg で内服を開始することもあります。私たちの施設では、特殊な事情がない限り中等症・重症では一日あたり 1mg/kg から内服を開始しています。

治療導入期と治療維持期に分けて治療計画を立てる

次は治療導入期と治療維持期に分けて、治療計画を検討することについてです。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見られなくなり、もともとあった病変が治癒するまでの期間です。治療開始から 2~4 週が目安で、集中的かつ十分な治療による病勢の制御を目標とします。新生病変が見られず、もともとあった病変の大半が上皮化した状態を” disease control” と呼び、その状態を確認してからステロイドの減量を開始するのが理想的です。この治療導入期においては、少なくとも 1 週間に 1 度は、臨床症状スコアである pemphigus disease area index (PDAI、ピーダイ) 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。治療効果が不十分と判断された場合には、血漿交換療法、ステロイドパルス療法、免疫グロブリン大量療法 (IVIG) などの追加治療を検討すべきで、漫然と同量のステロイドを長期に内服させることは避けなければなりません。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、デスマグレインに対する自己抗体の血清抗体価は、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。

治療維持期は、治療導入期での治療が成功して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。臨床的に水疱・びらんを認めなくなった後 (PDAI が 0 点の状態) の病勢評価には、この後説明する CLEIA 法などで測定したデスマグレインに対する血清抗体価が有用です。基本的に病勢と血清抗体価は平行して推移します。一部の症例では、臨床的に寛解になっても血清抗体価が陰性にならないこともあります。病勢が強い活動期に比べると血



清抗体価は確実に低下しています。経過中に血清抗体価の上昇を認めた場合、そのために新たな治療を加えることは原則としてしませんが、注意深く経過を観察し、水疱・びらんの新生を認めた場合は、治療方針を考え直す必要があります。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、一日あたり PSL 20mg 以上を内服している場合には、1~2 週間で PSL 5~10mg ずつ、一日あたり PSL 20mg 以下の状態では 1~2 ヶ月で PSL 1~3mg ずつ減量することが多いようです。最終的に、到達目標である PSL 内服量が一日あたり 10mg 以下で寛解を維持することを目指します。なお、この基本路線は、まもなく公開される類天疱瘡診療ガイドラインでも引き継がれる予定です。

CLEIA 法と ELISA 法

さて、治療維持期の病勢評価に用いる血清抗体価の話が出たところで、ここからは新しい自己抗体測定法である CLEIA 法について解説します。血清中の自己抗体の測定法として、天疱瘡ではデスモグレイン (Dsg) 1 および 3、類天疱瘡では BP180 の組み換え蛋白を用いた ELISA 法が確立され、2003 年以降は保険収載されて広く利用されてきました。2013 年頃から、ELISA 法よりも測定効率の高い化学発光酵素免疫測定法 (chemiluminescent enzyme immunoassay; CLEIA、クレイア法) が開発され、段階的に切り替わったことに気づかれている先生は多いのではないのでしょうか。ただ、実際に天疱瘡・類天疱瘡の診療の現場に立っている皮膚科の先生からは、1. CLEIA 法で測定された血清抗体価が、それ以前に測定された ELISA 法とかなり違うことがある。換算式などはあるのだろうか？ 2. CLEIA 法で測定された抗体価は、それまでの ELISA 法のように病勢評価に使用できるか？などの疑問が寄せられています。その疑問に答えるため、尋常性天疱瘡 60 例、落葉状天疱瘡 46 例、水疱性類天疱瘡 52 例の検体を用いて、同一検体の CLEIA 法と ELISA 法の測定値の比較、また臨床症状の経過と CLEIA 法および ELISA 法の測定値の推移を検討しました。



	ELISA (MESACUP)	CLEIA (STACIA)
固相	マイクロカップ 物理吸着による固相化	磁性粒子 共有結合による固相化
検出器	マイクロプレートリーダー 吸光度	光電子増倍管
検体希釈	101 倍	不要 (1000以上は必要)
必要検体量	2μl	150μl
特徴	約3時間を要する 技術者による値の変動 多施設で測定可能	約20分で測定可能 測定値の変動が少ない 測定機械の台数の限界

その結果、CLEIA 法と ELISA 法の測定値を比較すると、天疱瘡患者検体における Dsg1 および Dsg3、類天疱瘡患者検体における BP180、いずれも一定の相関性が見られたものの、CLEIA 法の測定値から ELISA 法の抗体価を推測する換算式を導き出すことは困難と考えられました。CLEIA 法による抗体価が ELISA 法による抗体価よりも高い検体が、Dsg1 では 48%、Dsg3 では 65%、BP180 では 86%で、特に BP180 で CLEIA 法の抗体価が高い傾向が見られました。ただし、CLEIA 法と ELISA 法で陽性/陰性の判定が一致する率を見ると、Dsg1 では 97%、Dsg3 では 97%、BP180 では 96%となっており、CLEIA 法と ELISA 法で陽性/陰性の判定が異なる検体は少ないことがわかりました。

CLEIA とELISAの測定値の相関

		Dsg1	Dsg3	BP180
CLEIA/ELISA average		1.10	1.67	3.75
CLEIA>ELISA		48%	65%	86%
CLEIA/ELISA	0.5-2.0	60%	56%	34%
	0.2-5.0	79%	95%	76%
	0.25-4.0	79%	93%	62%
	0.125-8.0	87%	96%	94%
	0.1-10.0	91%	98%	95%

ただし陽性/陰性の判定一致率は96~97%であった。

臨床症状の経過と血清抗体価の推移を検討したところ、尋常性天疱瘡では 9/10 例、落葉状天疱瘡では 9/10 例、水疱性類天疱瘡では 10/10 例で、CLEIA 法による抗体価は、臨床症状スコアの動きに一致して変動しました。CLEIA 法は、全自動臨床検査システムを使用して血中抗体価を測定するため、ELISA 法に比べて感度が高く免疫反応時間が短い、より広域な抗体価測定が可能、といった利点があります。今回の研究で、ELISA 法との陽性/陰性判定一致率の高さ、臨床経過における臨床症状を反映した変動が観察され、天疱瘡・類天疱瘡の診断と病勢評価において、ELISA と同等以上に有用であることが示されました。ただし、同一検体の CLEIA 法と ELISA 法の測定値に大きな差がある事例も確認されたため、患者の経過観察中に血清抗体価の測定法が変更される場合には、抗体価の変動に注意が必要と考えられました。ここで紹介した研究の結果は、2017 年 3 月号の Journal of Dermatological Science に掲載されておりますので、詳しくはそちらの論文をお読みいただければと思います。

以上、「臨床症状スコアと CLEIA 法などの血清抗体価に基づいた自己免疫性水疱症の治療戦略」というテーマで、慶應義塾大学皮膚科の山上がお話しさせていただきました。ご清聴ありがとうございました。