

ラジオNIKKEI ■放送 毎週木曜日 21:00~21:15

# マルホ皮膚科セミナー

2011年6月23日放送

第62回日本皮膚科学会西部支部学術大会④

シンポジウム3「自己免疫性水疱症の診断と治療2010」から

## 「天疱瘡から考える疾患病態に応じた自己免疫性水疱症治療法の実際」

岡山大学大学院 皮膚科准教授

青山 裕美

### はじめに

天疱瘡症例の中には、各種治療が奏功しない重症例が稀に見られます。初発時は皮疹の程度が軽度であっても、初期治療に反応せず全身にびらん水疱が拡大してしまう症例や、重症感染症を併発し十分な免疫抑制療法がおこなえず重症化してしまう症例が含まれます。発病の初期の時点で、将来の重症度や治療反応性を予測することは極めて難しいことですが、適切な免疫抑制療法を選び、実際に治療を行ってみて、臨床症状、抗体価の推移をみながら治療の有効性を客観的に評価します。治療が不十分もしくは無効と判断された場合に、次の治療へ変更するタイミングを決断することが天疱瘡の治療成功の最も大切なポイントですが、これが最も難しいところでもあります。

### 診断基準と重症度判定

天疱瘡の治療にあたり、はじめに確定診断を行い重症度を決定します。天疱瘡診療ガイドラインを是非活用してください。皮膚に臨床的に水疱があり、組織学的に棘融解が確認できること、免疫組織学的に自己抗体が表皮細胞間に陽性であることが診断の必須条件です。また、血液中に抗デスモグレイン抗体が検出されます。天疱瘡と診断できれば、重症度判定基準に従いスコアを算定し重症度を判定します。重症度基準として、これまで使用していた本邦基準に加えて、国際基準として用いられている Pemphigus Disease Area Index (PDAI) があたらしい重症度判定基準として登場しました。今後、PDAI スコアで重症度を決定し推奨治療を選択するようになります。PDAI スコアは、皮疹、粘膜疹の範囲を定量化するために有用です。治療の効果判定に是非活用してください。

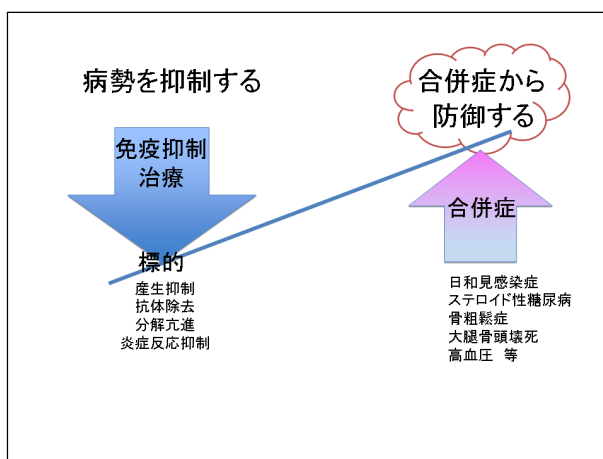
## 重症度に応じた治療選択

治療の基本は内服プレドニゾロンで、一日量として、軽症では 0.5、中等症では 0.5-1.0、重症では 1.0mg/kg を目安に初期投与をはじめます。中等症から重症例では、さらに免疫抑制剤を併用することもあります。抗体価が 1000 インデックス値以上あるような高い抗体価を持つ症例では、抗体価を下げるのに時間がかかりますから、二重膜濾過血漿交換療法や大量γグロブリン療法を選択します。できるだけ短い期間に、より少ないステロイド投与量で入院から外来通院に移行できるのが望ましいと思います。

第一に十分な免疫抑制療法を基本治療とし、重症度に応じて補助療法を加え、治療が効果ありと実感するところまで到達し、次に日和見感染症を含むステロイド合併症に対処しながらステロイド減量を行い、再発なく退院に持ち込むことができれば、初期治療は成功です。

**治療の選択基準**  
天疱瘡重症度判定基準(参照:天疱瘡診療ガイドライン)  
軽症: ≤ 5 点, 中等症: 6 to 9 点, 重症: ≥ 10 点

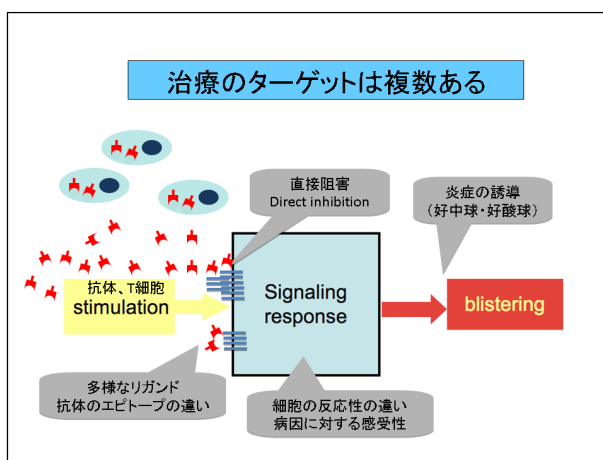
併用療法		
ステロイドパルス療法 methylprednisolone pulse therapy 1 g/Day×3days		
plasma exchange (DFPP) Usually 2 to 3 times /week, double filtration		
大量γグロブリン療法(IVIg) 400mg/kg/day 5days		
比較的強い免疫抑制剤		
シクロスポリン cyclosporine 3-5 mg/kg/day		
シクロフォスファミド cyclophosphamide 1 mg/kg/日		
比較的軽い免疫抑制剤		
Azathioprine 2 mg/kg/日		
mizoribine 1-3mg/kg/1回/日		
内服prednisoloneプレドニゾロンmg/kg/day		
0.4-0.5	0.5-1.0	0.8-1.0
軽症mild	中等症moderate	重症sever



## 症例の病態を把握する

病態は抗体の病因性、抗体価、表皮の反応性、炎症などによって規定されますが、天疱瘡でもっとも重要な要素は抗体の病因性と抗体価です。

病因性の高い抗体を有する患者は、低い抗体価でも病気を発症するため、出来る限り抗体価を下げることを目標に治療します。それに対して、抗体の病原性が低い場合は、抗体価が高くて臨床症状が出ないこともあるので、むやみに強い免疫抑制治療を続行する



必要はないと思います。臨床症状をよく見て抗体価を測定し病勢を考えることがとても重要です。私は、それぞれの症例で、水疱が消失した抗体価よりも低めの抗体価で安定維持させるようにしています。

### 免疫抑制剤のつかい方

ステロイド投与量を減らす目的で免疫抑制剤を併用します。ずっと併用してステロイドを減量していく方法と、短期間のみ併用し、先に中止する方法があります。抗体産生が抑制されるまでに2週間程度かかるので即効性は期待できないことに留意し、日和見感染（カリニ肺炎、深在性真菌症）を合併するリスクの高い患者には適宜抗菌剤の予防投与を行う必要があります。ミゾリビン、アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル、シクロスポリン、エンドキサンが用いられます。ミゾリビンは副作用が少ないので比較的併用しやすい薬剤ですが、血中濃度を充分得るために、1日量を1回で内服投与すると高い効果が得られます。

### 二重膜濾過血漿交換療法 (DFPP) と大量γグロブリン療法

通常、免疫グロブリンの半減期は約2週間であるので、抗体産生を完全に抑制したとしても抗体価が50%に減少するには2週間かかるので、高抗体価症例で水疱産生が消失するまでの期間が長くなります。そのような場合には、二重膜濾過血漿交換療法 (DFPP) や大量γグロブリン療法 (IVIG) が有用です。数回のDFPPで抗体価は治療前の1割程度にまで減少しますが、急激な抗体除去により抗体産生能が亢進し、抗体価が急上昇するリバウンド現象に注意が必要です。リバウンド現象を防ぐためには、十分な免疫抑制療法を行うことと、DFPP終了後に大量γグロブリン療法が有効です。

大量γグロブリン療法は、唯一免疫抑制の副作用を持たない治療法で、感染リスクの高い症例や、感染症を併発している症例でも血中抗体価を減少させることができるメリットがあります。抗体の分解亢進により効果を発揮するのが特徴で、そのため十分な免疫抑制治療を併用する必要があります。血清IgG値が正常域まで減少するとIgGの分解効果は減弱することがあるため、そのころに皮疹の悪化や抗体産生の増加に注意します。

### 抗体価は産生と分解のバランスの結果である

我々が日頃測定している抗体価は産生と分解の結果で、たとえ抗体価が減少していても、ある程度の抗体産生はあります。特にDFPPやIVIGで抗体分解が急速に生じていると抗体価の急激な産生亢進に気付かず、突然のリバウンド現象に驚かされることがあります。これを防ぐためには、抗体価が減少しているときにも抗体産生があるかもしれないと予測し検査を行うことによって、水疱が再発する前に、抗体価の増加に気付くことが重要だと思います。

## Rituximab (リツキサン)

B 細胞に特異的に発現している CD20 に対する、ヒト Fc とマウス Fab のキメラ CD20 抗体です。本邦では自己免疫性水疱症には保険適用がないのですが、非ホジキンリンパ腫を合併する腫瘍随伴性天疱瘡に使用されています。CD20 は B 細胞のみに発現し、preB 細胞と形質細胞には発現していません。海外での天疱瘡治療例では B 細胞の消失が 6-12 ヶ月間続き、IgM 量の減少は 2 年間続くと報告されています。CD20 を発現していない形質細胞のうち長期生存形質細胞が IgG を産生できるので、B 細胞が消失しても、患者の血中 IgG レベルは変わらず、また、すでに獲得された抗体は産生されるようです。

## 天疱瘡治療のゴール

治療の目標は、一日のプレドニゾロンが 10 mg 以下で臨床的に症状がない「寛解」維持が第一の目標ですが、最終的には完全寛解が目標です。天疱瘡を治すだけでなく、ステロイドの長期投与の副作用を軽減することが求められています。大切なことは問題を解決するための治療方針を患者、患者家族と医療者で相互理解し、同一の見解を持つことと思います。