

マルホ皮膚科セミナー

2022年10月3日放送

「第38回日本臨床皮膚科医会 ③ シンポジウム27-2

自己免疫性水疱症の治療 update 2022」

久留米大学 皮膚科
准教授 石井 文人

はじめに

いくつかある皮膚科領域の指定難病の中に天疱瘡・類天疱瘡があり、現在大部分の自己免疫性水疱症が指定難病として認められています。この指定難病は医療費助成の対象ですので、新規申請や更新の際には、医師は正確な診断や重症度判定において専門的知識を必要とします。水疱症患者を診療する際に念頭においておかなければいけないことは、多くの患者が高齢者であるという点です。加齢に伴う肝・腎機能の低下、呼吸・嚥下機能の低下、生活習慣病・骨粗鬆症の合併率の上昇、日常生活動作の低下、易感染性などが想定しやすい高齢者に、ステロイドや免疫抑制剤などの薬剤を長期間投与する場合は、治療リスクが高くなることに留意します。

本日は、自己免疫性水疱症の現状の治療法について新規保険適応となった治療法を加え、お話しします。

皮膚科領域指定難病	自己免疫性水疱症患者の治療の 注意点・問題点
<ul style="list-style-type: none"> ● 天疱瘡 <ul style="list-style-type: none"> ● 表皮水疱症(重症度により単純型含む) ● 膿疱性乾癬 ● 強皮症 ● 皮膚筋炎 ● 神経線維腫症I型、II型 ● Stevens-Johnson 症候群 ● 中毒性表皮壊死症 	<ul style="list-style-type: none"> ➢ ・ 加齢に伴う肝機能・腎機能の低下 ・ 呼吸機能や嚥下機能の低下 ・ 生活習慣病や骨粗鬆症の合併率の上昇 ・ 日常生活動作の低下 ・ 易感染性 ➢ 高齢者に好発するため、治療の選択肢は限られる。 ➢ ステロイド薬の長期使用による各種副作用(易感染性や骨髄抑制など)の治療リスクは高い。
<ul style="list-style-type: none"> ● 類天疱瘡(後天性表皮水疱症を含む) <ul style="list-style-type: none"> ● 先天性魚鱗癬 ● 特発性後天性全身性無汗症 ● 眼皮膚白皮症 ● 弾性線維性仮性黄色腫 ● 肥厚性皮膚骨膜炎 ● 結節性硬化症(プリングル病) ● 色素性乾皮症 ● 家族性良性慢性天疱瘡(HHD) 2015年に追加認定 	

ガイドラインによる確定診断

2010年に策定された天疱瘡診療ガイドラインに、2017年に策定された類天疱瘡診療ガイドラインに治療指針が記されています。ガイドラインには、治療前または治療中において、確認すべき検査項目が記載されているので、事前に合併症の検索やリスクを評価することができます。このようなチェック項目を活用しながら、ステロイド・免疫抑制剤を主

体とした治療内容を考えるとなおのこと、高血圧、糖尿病、肝腎機能障害などの合併症、そして感染症などのスクリーニングを行い、投与中に出現しうる副作用を想定しながら、その予防・早期発見・早期治療に努められます。

また、天疱瘡の重症度判定については PDAI を用います。9 点以上の中重症以上が医療費助成の対象となっています。類天疱瘡重症度分類である BPDAI についても同様で、中重症以上が医療費助成対象です。指定難病に認定されるための臨床調査個人票にその記載が必要となります。

天疱瘡・類天疱瘡の診断

天谷雅行ほか：日皮会誌, 2010より
氏家英之ほか：日皮会誌, 2017より 引用改変

治療開始前に必要な検査の実施

重症度判定 (PDAI, BPDAI, MMPDAI)

I 治療開始前 強く推奨される項目

- 尿・血液検査：末梢血、肝・腎機能、電解質、脂質、B型・C型肝炎と抗体の有無、糖尿病関連、CRP
- 胸部X線、体重、血圧測定
- 糖尿病・高血圧・胃潰瘍・結核及び他の既往症・合併症の確認と状態の評価
- 骨粗鬆症の評価：血中骨代謝マーカー-NTXの測定、骨密度測定、

推奨される項目

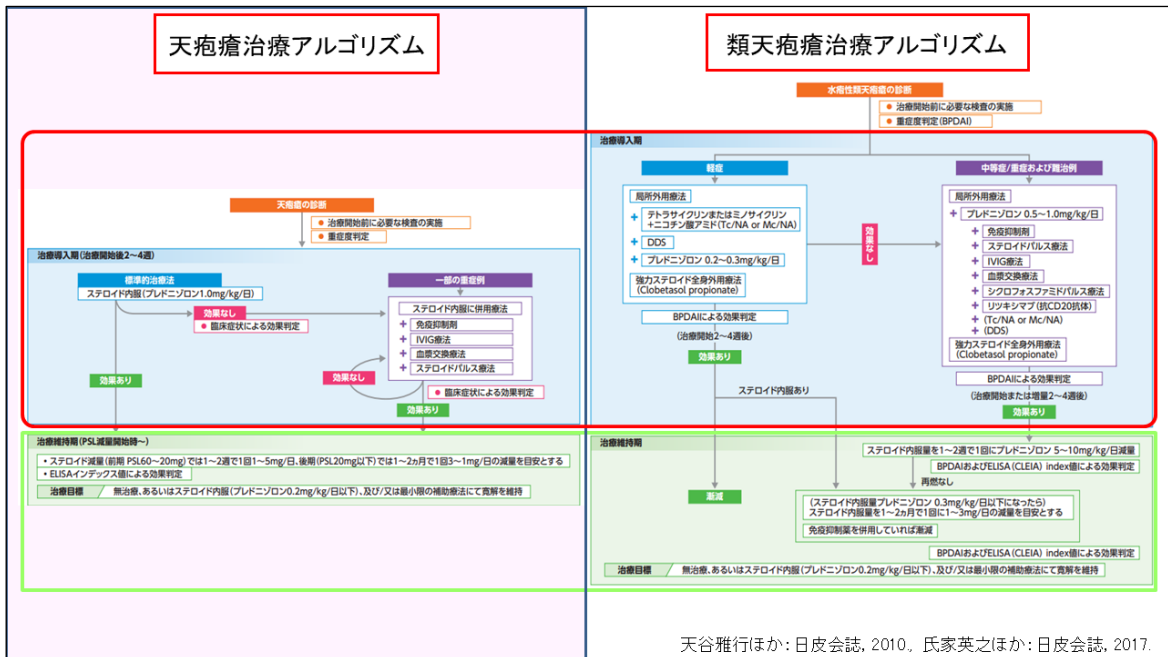
- 内視鏡検査 □ ツベルクリン反応またはQFT

II 治療開始後 強く推奨される項目

- β-D グルカン、CMVアンチゲネミア (C7-HRP) を測定
- 感染症予防目的の抗菌薬予防投与 (例えばバクタなど)
- ステロイド副作用に注意する (ステロイド精神障害・神経障害など)

治療アルゴリズム

確定診断ののち、治療方針を立てていきますが、治療アルゴリズムにより則した治療戦略を立てることができるようになりました。天疱瘡の治療導入期の標準的治療は、ステロイド内服・プレドニゾロン 1 mg/kg/日であり、ステロイド内服を軸に、不応性・難治性症例には免疫抑制剤、IVIg 療法、血漿交換療法、ステロイドパルス療法の併用を検討します。水疱性類天疱瘡 (BP) の治療では、軽症と中重症以上で、治療内容が異なっています。軽症例では、ステロイドの局所外用や、テトラサイクリンやミノサイクリンとニコチン酸アミド併用療法、DDS あるいは少量のステロイド内服投与から開始します。これらの



治療で効果が得られない場合、また中等症以上では、高用量のステロイド内服を行い、免疫抑制剤内服やステロイドパルス療法、血漿交換療法、IVIg療法などの併用療法を追加するのは、天疱瘡治療アルゴリズムとほぼ同様です。そして、両ガイドラインを並べて見比べてみますと、両者とも、治療導入期と治療維持期というステージに分けて、治療方針が示されています。治療導入期とは、治療開始から病勢がコントロールされ、ステロイド薬が減量可能になるまでの期間のことを指し、治療維持期とは、ステロイド減量開始以降の全過程のことを指します。水疱の新生が認められなくなり、既存病変が改善し始める状態を、病勢コントロールができたと考えます。

また「寛解」の定義を示し治療目標の設定をしていることも、これらのガイドラインの特徴のひとつと言えます。治療目標は、天疱瘡・類天疱瘡とも同じで、プレドニゾン 0.2 mg/kg/日または 10mg/日 以下で臨床的に症状を認めない「寛解」状態を維持することをめざします。

治療薬

併用療法のひとつである免疫抑制剤について、例えば天疱瘡診療ガイドラインでは、アザチオプリン、シクロスポリン、シクロフォスファミド、ミゾリビン、ミコフェノール酸モフェチル、メトトレキサートなどが挙げられており、それぞれの薬剤の標準的な投与量と推奨度が示されています。海外では、アザチオプリンとミコフェノール酸モフェチルがよく推奨されていますが、国内外ともにランダム化比較試験が乏しく、全体的にエビデンスの高い治療法はいまだ確立されていない、という点に留意しながら、一般に免疫抑制剤は効果発現に4～6週間を要すると考えられ、各免疫抑制剤の作用機序や副作用を考慮し選択します。

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)	初期投与量 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*	2～4mg/kg/日 (通常 100～150mg/日)	B
シクロスポリン*	3～5mg/kg/日	C1
シクロフォスファミド*	1～3mg/kg/日 (通常 50～100mg/日)	C1
ミゾリビン*	1～3mg/kg/日 一日1～3回	C2
ミコフェノレート・モフェチル ^{注2)} *	35～45mg/kg/日 (通常 2～3g/日)	C1
メトトレキサート*	25～7.5mg/週(最大量 12mg/週を二日間にわたり投与する)	C1
ダブソン	50～100mg/日	C1
・メチルプレドニゾン・パルス	500mg～1g/日を2～3時間かけて点滴, 3日間連続投与	C1
・大量 IVIg ^{注3)}	400mg/kg/日 5日間連続投与 投与速度: 2mg/kg/分以下を保つ	B
・血漿交換	通常 2～3回/週 二重膜濾過/遠心分離	B
・抗 CD20 抗体 ^{注2)}	375mg/m ² 1回/週 (1サイクル) を4回繰り返す	C1

次に、免疫抑制ではなく、抗炎症の観点から、水疱症、特に類天疱瘡群でよく用いられる治療薬に、テトラサイクリン、ミノサイクリン、ドキシサイクリンがあります。その薬効については、antibioticsの白血球遊走抑制や多核白血球由来の活性酸素の産生抑制作用があります。併用されるニコチン酸アミドは、肥満細胞脱顆粒や好中球、好酸球の走化性を抑制する効果があります。ケースレポートでは、天疱瘡の症例にも、有効性を示している報告があります。最近では、2017年のLancetにヨーロッパの国際共同研究で、BPにドキシサイクリンの単独内服が有効であった報告がありました。

Antibiotics: Tetra/ Mino/ Doxy-cycline

テトラサイクリン:
in vitroまたin vivoでは血清中の白血球遊走を抑制。

ミノサイクリン:
多核白血球由来の活性酸素の産生抑制。

ニコチン酸アミド:
肥満細胞脱顆粒および好中球や好酸球の走化性を抑制。

Mc/NA療法と天疱瘡

Doxycycline versus prednisolone as an initial treatment strategy for bullous pemphigoid: a pragmatic, non-inferiority, randomised controlled trial
Lancet. 2017

Berk MA, Lorincz AL. Arch Dermatol. 1986; Fivenson DP, Curtis, 2006

Pemphigus vegetans with oesophageal involvement: successful treatment with minocycline and nicotinamide. Sawai T, et al. Br J Dermatol. 1995

Treatment of pemphigus herpetiformis with minocycline and nicotinamide. Wu C, et al. Chin Med J. 2014

Successful monotherapy of pemphigus vegetans with minocycline and nicotinamide. von Kückritz A, et al. J Eur Acad Dermatol Venerol. 2017.

血漿交換療法と IVIG 療法

血漿交換療法については、本邦では、1992年に天疱瘡、類天疱瘡に保険収載されました。施行可能である施設では、積極的に導入を考慮するよう天疱瘡ガイドラインに記載されています。病因となっている自己抗体を含む血漿成分を物理的に除去しますので、自己抗体だけでなく感染防御に必要となる抗体のすべてが除去されること、水疱症患者はステロイド内服などの免疫抑制療法下であることを考えると、カテーテル刺入部の感染も含め、感染対策については十分に留意する必要があります。治療抵抗例を含む重症例に、通常週に2~3回で施行します。IVIG療法を血漿交換療法と併用するときは、血漿交換療法は体外に免疫グロブリンを除去する治療ですので、IVIG療法の直後には血漿交換療法は選択しづらく、血漿交換療法終了後にIVIG療法を施行します。天疱瘡・類天疱瘡診療ガイドラインでは、血漿交換療法の推奨度はともにBに位置づけられ、有効例の報告が数多くみられます。

また、免疫抑制療法が主体となる自己免疫性水疱症の治療の中で、IVIG療法は、きわめて独特かつ重要な役割を果た

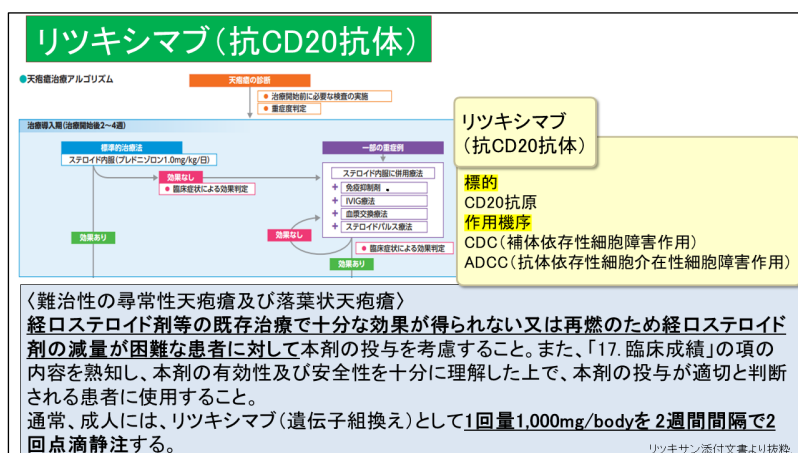
<h3 style="background-color: #4caf50; color: white; padding: 5px;">血漿交換療法</h3> <p style="background-color: #4caf50; color: white; padding: 2px;">皮膚科アフェシスの保険適応</p> <p>1992年: 天疱瘡・類天疱瘡に血漿交換療法の認可 2006年: Steavens-Johnson症候群/中毒性表皮壊死症に血漿交換療法の認可 2013年: 膿疱性乾癬にGMAの認可</p> <ul style="list-style-type: none"> 病因となる自己抗体を含む血漿成分を物理的に除去することを目的とする。 重症例(治療抵抗例を含む)や合併症・副作用等でステロイドの大量投与ができない場合に併用する。 通常2~3回/週で施行する。 IVIG療法を血漿交換療法と併用する場合は、血漿交換療法終了後にIVIG療法を施行する。 自己抗体だけでなく感染防御に必要な抗体のすべてが除去されるので、特に天疱瘡患者はステロイド内服などの免疫抑制療法下であることも考慮に入れ、感染対策については十分に留意する必要がある。 	<h3 style="background-color: #4caf50; color: white; padding: 5px;">High-dose intravenous immunoglobulin (IVIG) 療法</h3> <p style="background-color: #4caf50; color: white; padding: 2px;">国内における自己免疫性水疱症への適応の経緯</p> <p>2008年10月: 天疱瘡 2015年11月: 水疱性類天疱瘡</p> <p>IVIG療法は既存治療に比べ、免疫抑制作用を有さない点を特徴とする。</p> <p style="background-color: #4caf50; color: white; padding: 2px;">治療法の選択基準</p> <p>初期治療はプレドニゾンが第一選択であり、「ステロイド単剤により2週間ほど経過をみて治療効果が不十分と判断した場合は、速やかに、免疫抑制剤[*]、大量IVIG療法、血漿交換療法、ステロイドパルス療法等を考慮する」</p> <p style="text-align: right; font-size: small;">天谷雅行(ほか): 日皮会誌, 2010.</p> <p style="background-color: #e0f0e0; padding: 2px;">水疱症患者の静脈血栓塞栓症 (Venous thromboembolism: VTE) 発生頻度が高い。 <small>酒井豊史(ほか): 日皮会誌, 128, 2018.</small></p> <p>IVIG施行前に</p> <ul style="list-style-type: none"> 凝固線溶系マーカー (D-ダイマー、FDP、TAT) 測定 下肢静脈超音波検査(血管エコー) 造影CT検査(肺、下肢)
---	--

しています。天疱瘡・類天疱瘡に保険適応となった IVIG 療法の意義は大きく、免疫抑制を伴わないこと、そして日和見感染症を合併するリスクの高い患者症例に安全に行える治療法として注目され、2008 年に天疱瘡、2015 年に類天疱瘡に適応となりました。基本的な使い方は、IVIG 療法は第 1 選択としては使わず、免疫抑制剤や血漿交換療法など、ほかの併用療法と同様に、ステロイド内服治療に効果不十分な患者が適用となります。この IVIG 療法も、両ガイドラインではともに推奨度は B に位置付けられています。IVIG 療法の副反応について、その多くは、頭痛、悪寒、全身倦怠感など軽度なものですが、発症頻度は低いものの生命に関わる重大な副反応として血栓塞栓症の発症リスクについて知っておかなければなりません。添付文書には、リスクのある患者に対して、投与について慎重に検討することや予防的対処を行うことが記されています。とくに、様々な原因によって凝固能の亢進している患者、心血管系疾患合併例、寝たきりの例などのリスクが高いときや、水疱症患者自体、静脈血栓塞栓症の発生頻度が高いことも示されていますので、IVIG 療法施行前に凝固線溶系マーカーを測定し、必要であれば下肢静脈超音波検査や、造影 CT 検査などをして、リスクを評価しておく必要があります。

このように、ガイドラインの治療アルゴリズムを参考に、ステージごとに治療方針を立てて初期治療を行うことにより、多くの症例で寛解を達成し、天疱瘡が軽快し得る疾患であることが認識されるようになりましたが、一部の重症難治例のほかに、30～60%とも言われる天疱瘡の再発率、30～40%とも言われる類天疱瘡の再発率のデータを考えますと、寛解や再発について、今後も水疱症診療ではまだまだ検討すべきことが多く、水疱症診療のなかで悩ましいことを多々経験します。

リツキシマブの承認

最新のトピックスとして、リツキシマブが、2021 年 12 月に「経口ステロイド剤等の既存治療で十分な効果が得られない又は再燃のため経口ステロイド剤の減量が困難な難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡」に承認されました。リツキシマブは B 細胞に発現する CD20 を標的とするモノクローナル抗体で、CDC や ADCC により効果を発揮すると考えられています。用法及び用量は、通常、成人には、リツキシマブとして 1 回量 1,000mg/body を 2 週間間隔で 2 回点滴静注をします。今回の保険収載で、リツキシマブの併用が、寛解導入率の上昇に貢献することが期待されます。



現在のところ自己免疫性水疱症の治療の主軸になるのはステロイド内服ですが、重症例や難治例では、その他の併用療法をどう組み合わせていくのか、それぞれの治療法の特徴を知り、選択することが大事です。高齢者を治療する際の注意点も留意しなければなりません。そしてリツキシマブが保険適応となり、新たな治療戦略の構築が期待されます。

「マルホ皮膚科セミナー」

https://www.radionikkei.jp/maruko_hifuka/