

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

2018年11月8日放送

「第117回日本皮膚科学会総会 ④ 教育講演4-3

表皮下水疱症 重症例や難治例への対処」

大阪市立大学大学院 皮膚病態学
教授 鶴田 大輔

はじめに

本日は、「表皮下水疱症、重症例や難治例への対応」というテーマでお話しさせていただきます。表皮下水疱症とは類天疱瘡群と呼ばれる自己免疫性水疱症のことを言います。類天疱瘡群に属する代表的疾患としては水疱性類天疱瘡、粘膜類天疱瘡、後天性表皮水疱症があります。いずれの疾患においても、表皮細胞-基底膜間の接着機構である、ヘミデスモソーム構成分子ならびに基底膜分子に対する自己抗体が認められます。水疱性類天疱瘡ではヘミデスモソーム構成蛋白であるBP180とBP230に対するIgG型の自己抗体が見られます。今回は、時間の関係上、水疱性類天疱瘡治療について述べます。

診断

水疱性類天疱瘡は臨床的に、高齢者に生じ、かゆみを伴う蕁麻疹様紅斑と緊満性水疱が特徴です。診断は臨床症状、病理組織学的所見、蛍光抗体直接法、間接法、ELISA法、CLEIA法、免疫ブロット法などで行います。近年、神経疾患や薬剤、特に糖尿病治療薬であるDPP-4阻害薬内服との関連が注目されています。DPP-4阻害薬による水疱性類天疱瘡の特徴は、臨床的に紅斑が少ないこと、自己抗体のターゲットがBP180NC16aドメインとは異なることが挙げられます。病態生理としては、BP180に対する自己抗体により水疱が形成されると考えられています。

特に、BP180 と IgG 型自己抗体が結合することにより、補体の活性化、炎症細胞浸潤、炎症細胞が放出するタンパク分解酵素の放出で水疱が形成される補体経路、マクロピノサイトーシスにより内包化された BP180 のプロテアソーム分解によるケラチノサイトの接着力低下という非補体経路が知られています。また、水疱性類天疱瘡では、IgE 型の自己抗体も発症機序に関与するのではないかという報告も増えてきております。

治療

総論はここまでにして、治療について述べます。一般的には類天疱瘡診療ガイドラインに従います。まず BPDAI を測定し、軽症と中等症以上に分けます。

BPDAI では、皮膚のびらんと水疱を点数化する部分、皮膚の膨疹と紅斑を点数化する部分、粘膜のびらんと水疱を点数化する部分の 3 パートに分け、それぞれの部分ごとに得点化し、最大のスコアをもって重症度とします。軽症では局所外用療法に加え、テトラサイクリン+ニコチン酸アミド、DDS あるいは 0.2-0.3mg/kg/日のプレドニゾロン投与を行います。中等症以上では、0.5-1mg/kg/日のプレドニゾロン内服を中心とします。その他、各種免疫抑制剤、ステロイドパルス療法、大量免疫グロブリン療法、血漿交換療法、シクロフォスファミドパルス療法が必要な例もあります。以上が国内での治療ストラテジーの基本です。

国際的には Firstline therapy と Secondline therapy にわけて考えられています。Firstline therapy としては、外用ステロイドと内服ステロイドであり、Secondline therapy としては、アジュバント療法があります。Firstline therapy で用いられるステロイド外用剤はプロピオン酸クロベタゾール、デルモベートです。ジョリーによると、1日に10個以上の新生水疱がある患者では0.05%プロピオン酸クロベタゾールクリームを1日2回、1日40g使用された場合には内服ステロイドより優位、10個以下では内服ステロイドと同等という結果を得ています。またその後、この原法よりもマイルドなレジメに変更しても、中等症以上の水疱性類天疱瘡で強力ステロイド外用と同等の効果、むしろ効果発現が早く、副作用が少ないことも報告しており、外用ステロイ

OSAKA CITY UNIVERSITY

First-line therapy

外用ステロイド; 特に Clobetasol propionate

Joly. N Engl J Med 2002;
0.05%クリームを1日2回、1日40g使用。

- 1日に10個以上の新生水疱がある患者では、Clobetasol が内服ステロイドより優位。
- 1日に10個以下の新生水疱がある患者では、Clobetasol と内服ステロイドは同等の効果。

→このことから、特に高齢者では外用強力ステロイドが勧められる。

1

OSAKA CITY UNIVERSITY

First-line therapy

外用ステロイド; 特に Clobetasol propionate

Milder regimen: 1日10-30g/日 4ヶ月でテーパ

Joly. J Invest Dermatol 2009, Frew Immunol Allergy Clin North Am 2012, Kirtschig, Cochrane Database 2010.

強力ステロイド(40g/日、12ヶ月テーパ)と中等症以上のBPで同等の効果。むしろ効果発現早い。副作用が少ない。

ただし、この方法は、家族やナースの余程の訓練が無いと続けられない弱点。
また、医療経済学的には、結果的に疑問?

2

OSAKA CITY UNIVERSITY

Second-line therapy: Adjuvant/Steroid-sparing agents

- RCTが極めて限られている。
- ステロイド外用あるいは内服がFirst-line. Second-lineを使用する場合としては、1)ステロイド抵抗性、2)ステロイドの副作用の問題。
- 一般的に効果はステロイドと異なり、遅い(4-6週間)。
- アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル、メトトレキサート、抗体産生変調療法 (IVIg、リツキシマブ、血漿交換)、抗炎症剤(テトラサイクリン、エリスロマイシン、ニコチン酸アミド)、その他に分かれる。
- これまでに10程度のRCTしかない。その中で、ステロイド以上に有効という薬剤はない。

3

ドクリームの有効性が証明されています。

ただし、この方法は、家族やナースのよほどの訓練が無いと続けられない弱点があること、医療経済学的にも検討課題があることに注意が必要です。Firstline therapyとしてのステロイド内服ですが、日本のガイドラインでは、中等症以上の初期投与量は、プレドニゾロン 0.5mg-1mg/kg/日となっています。しかしながら、Morel によると、0.75mg/kg/日と 1.25mg/kg/日の間で、有効性に差が見られないと報告していますので、実際に 0.75mg/kg/日以上プレドニゾロン内服が必要かどうか、今後の検証が待たれます。

次に Secondline therapy について述べます。アジュバント療法がこの部分に入ります。一般的に水疱性類天疱瘡のアジュバント療法すべてにわたって、これまでに 10 程度の無作為二重盲検試験などのエビデンスの高い検証しかなく、ステロイド以上に有効な治療法はないと考えられております。

Second-line therapy を使用する場合としては、ステロイド抵抗性、あるいはステロイドの副作用の問題がある場合です。アジュバント治療は一般的に効果はステロイドと異なり、4-6 週と遅いと考えられています。アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル、メトトレキサート、IVIg、リツキシマブ、血漿交換などの抗体産生変調療法、テトラサイクリン、エリスロマイシン、ニコチン酸アミドなどの抗炎症剤、その他に分かれます。海外での水疱性類天疱瘡に対する免疫抑制剤の使用頻度としてはアザチオプリンが第一、メトトレキサートが第二と考えられています。

ミコフェノール酸モフェチルはアザチオプリンと同等の効果で肝毒性などの副作用が少ないと考えられるという報告がベキサートによりなされていますので、ミコフェノール酸モフェチルもコスト面での問題があるものの、今後治療の選択肢になりえると考えられますが、これも検証が待たれます。なお、アザチオプリン投与にあたり、欧米ではチオプリンメチルトランスフェラーゼレベルを測定することが推奨されており、我が国においても行う必要性があるか、今後の検証に値すると考えられます。メトトレキサートの総投与量が 1.5g に達すると肝生検が勧められています。近年血液検査とエラストグラフィーの使用により、肝生検リスクを回避する取り組みも始まっており、これも今後の検証結果が待たれます。

次に抗体産生変調療法について述べます。抗体産生変調療法には IVIg、リツキシマブ、血漿交換、免疫吸着療法などがあります。IVIg の有効性については比較的エビデンスの高い論文が多く、成人の 8-9 割程度に有効であること、免疫抑制剤との併用が良さそうであること、診断後ただちに行う方が良さそうであること、IVIg の治療効果の判定に抗 BP180 抗体、抗 BP230 抗体価が有用でありそうなのが報告されています。国内でも天谷らにより multicenter, randomized, placebo-controlled double blind trial

が行われ、その有用性が証明されております。しかしながら、作用機序については種々いわれておりながら、完全には解明されていない現状です。IVIgにより、肝機能異常、血小板減少症、血栓塞栓症、汗疱、髄膜炎、アナフィラキシーなどのトラブルも生じ得ることから、その適用は慎重に行う必要があることはいうまでもありません。

リツキシマブ使用については、海外ですでに十分な使用経験があり、国内においても早期の適用拡大が望まれるところであります。しかしながら、infusion

reaction、B型肝炎劇症化、汎血球減少、投与直後の死亡例などもあり、これも慎重な対応が必要とされるところと考えられます。血漿交換の有用性もすでに証明されているところではありますが、カテーテル感染、低ガンマグロブリン血症、低蛋白血症、第8因子の低下、電解質異常などは、よく見られるところであります。ニコチン酸アミドとテトラサイクリンの併用療法は水疱性類天疱瘡独特の治療であります。エビデンスにはやや乏しいところがあります。

おわりに

今後の期待される治療について最後に述べます。

最近海外で、水疱性類天疱瘡の初期治療でドキシサイクリン 200mg/日内服の有効性が示されました。また、オマリズマブの治療有用性についても報告がなされています。また、抗エオタキシン抗体、ジメチルフマル酸などの臨床研究も開始されているようです。水疱性類天疱瘡の治療はステロイド内服、外用、IVIg、血漿交換などを除いて検証が必要な課題が多々あることが承知いただけたと思います。難治例重症も散見されますので、今後の治療法のさらなる確立が望まれるところであります。以上で、私の話を終わります。



IVIgの作用機序

- 十分理解されていない
- おそらく、
 - 1) IgG産生抑制
 - 2) IgG異化促進
 - 3) 補体介在反応の中和
 - 4) 病原性抗体の中和
 - 5) 炎症性サイトカインのダウンレギュレーション
 - 6) 自己反応性Tリンパ球の抑制
 - 7) 免疫細胞トラフィッキングの抑制
 - 8) Fas-FasL相互作用の阻害



新規治療法

- Bertilimumab (anti-Eotaxin-1 antibody): 好酸球抑制。2017年までに6例(中等度以上のBP)。改善例の全例で50%以上改善。4/6で85%以上改善(以上BPDAI)(Korman N. International pemphigus and pemphigoid foundation 2018)。
- Dimethyl fumarate: 乾癬、多発性硬化症で使用されている。Reactive oxygen scavenging+immunomodulatory effect, 好中球抑制。Ludwig RJ. International pemphigus and pemphigoid foundation 2018)。
- C5a-LTB4 axis: approveされうる (Sadik C. International pemphigus and pemphigoid foundation 2018)。