

自己免疫性水疱症について： 天疱瘡と類天疱瘡

平井陽至

岡山大学病院 皮膚科

キーワード：自己免疫性水疱症，天疱瘡，類天疱瘡

Autoimmune bullous diseases : Pemphigus and pemphigoid

Yoji Hirai

Department of Dermatology, Okayama University Hospital

天疱瘡 (pemphigus) (指定難病35)

はじめに

天疱瘡は、皮膚・粘膜に病変が認められる自己免疫性水疱性疾患であり、角化細胞間を結合するデスモソームの構成分子、デスモグレイン1および3に対する自己抗体によって棘融解 (acantholysis) が生じ、表皮内水疱 (弛緩性水疱) を形成する自己免疫疾患であり¹⁾、指定難病35に指定されている。

天疱瘡は、尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡が2大病型であり、その他として、腫瘍随伴性天疱瘡、尋常性天疱瘡の亜型である増殖性天疱瘡、落葉状天疱瘡の亜型である紅斑性天疱瘡、疱疹状天疱瘡、薬剤誘発性天疱瘡などが知られている。

病型と症状

1. 尋常性天疱瘡 (pemphigus vulgaris : PV)

天疱瘡の中で最も頻度が高い。尋常性天疱瘡はさらに粘膜優位型と粘膜皮膚型に分けられる。

特徴的な臨床所見は、口腔粘膜に認められる疼痛を伴う難治性のびらん、潰瘍を認め、約半数の症例で、口腔粘膜のみならず皮膚にも弛緩性水疱、びらんを生じる。皮疹の好発部位は、頭部、腋窩、上背部、鼠径部、殿部などの圧力のかかる部位である。一見正常な部位に圧力をかけると表皮が剥離し、びらんを呈するニコルスキー現象を認める (図1)。

2. 落葉状天疱瘡 (pemphigus foliaceus : PF)

臨床的特徴は、皮膚に生じる薄い鱗屑、痂皮を伴った紅斑、弛緩性水疱、びらんである。好発部位は、頭部、顔面、胸、背などのいわゆる脂漏部位である。口腔など粘膜病変を見ることはほとんどない。ニコルスキー現象も見られる。

3. 腫瘍随伴性天疱瘡 (paraneoplastic pemphigus)

随伴する腫瘍は、主にリンパ球系増殖性疾患であり、難治性の口腔内病変はほぼ全例にみられ、口腔内から咽頭にかけて広範囲の粘膜部にびらんを生じ、赤色口唇に特徴的な血痂・痂皮を伴う。皮膚症状は緊満性水疱、弛緩性水疱、浮腫性紅斑、紫斑など多彩になりうる。腫瘍随伴性天疱瘡は自己抗体による液性免疫だけでなく、細胞性免疫が病態に関与すると考えられている。閉塞性細気管支炎の合併に注意が必要であるが、最近の研究から、気管支や肺に異所性に発現している上皮抗原に対し、細胞性免疫によって障害されることが原因であると推測されている²⁾。

治療法

治療導入期と治療維持期に分けて方針を立てる。基本的には自己抗体産生の抑制を目的としたステロイド内服が主体となる。

天疱瘡診療ガイドラインでは、中等症以上の天疱瘡症例に対しては、プレドニゾロン1mg/kg/日を標準的初期投与量として推奨されている。

治療の目標は寛解の維持で、その定義は「少量のステロイド内服 (プレドニゾロン0.2mg/kg/日または10mg/日以下) と最小限の補助療法 (多くは免疫抑制剤) の併用のみで天疱瘡の症状が出ない状態」である。

ステロイド減量中に再燃または再発して寛解に至ら

ず、ステロイド治療抵抗性と判断される症例に対しては、免疫グロブリン大量療法（IVIG）や血漿交換療法などを併用しながらステロイドの減量を図る。しかし、これら既存の治療法のみでは寛解に至らない症例が存在し、難治例に対する新規治療法が望まれていた。

その様な患者さんを対象として、2016年に医師主導多施設共同治験「ステロイド治療抵抗性の天疱瘡患者を対象としたリツキシマブの医師主導によるオープンラベルシングルアーム多施設共同第Ⅱ相臨床試験」が慶應義塾大学病院を拠点として開始され、岡山大学病院も参加した。

本治験は、天疱瘡の確定診断例において、プレドニゾロンを10mg／日に減量するまでの間に国際的天疱瘡重症度基準（pemphigus disease area index：PDAI）の再上昇を認めた20歳以上80歳以下の患者を対象に行われた。同意取得時点でのプレドニゾロン内服量を継続したまま、抗CD20モノクローナル抗体であるリツキシマブ1,000mgを2週間隔で2回の点滴静脈内投与を行い、決められたスケジュールに従ってプレドニゾロンを減量し、リツキシマブ投与開始24週後の時点で寛解に到達した症例の割合を主要評価項目とされた。

その結果、リツキシマブの難治性天疱瘡に対する有効性が認められ、2021年12月に薬事承認された。天疱瘡難治例に対する治療選択肢が大きく広がり、寛解導入率が向上することが期待されている。

リツキシマブは、preB細胞から記憶B細胞までが排除され、形質細胞に分化する細胞が抑制されることから抗体産生が抑制される。また、デスマグレイン特異的IgG抗体に低下が見られるが、血清中の総IgG値は低下せず、肺炎球菌多糖類や麻疹などの感染症に対する抗体値の低下は見られない。これは通常のIgG産生が長期生存形質細胞に依存しており、抗デスマグレイン特異的自己抗体の産生には形質細胞の前駆細胞であるCD20陽性B細胞の役割が大きいことが考えられている³⁾。また、リツキシマブにより長期寛解が期待できる機序として、naive B細胞の分画が増加し、記憶B細胞への分化が遅延する為、リツキシマブの効果が長時間保たれると考えられている⁴⁾。

類天疱瘡（pemphigoid）（指定難病162）

はじめに

基底膜（表皮－真皮間）構成蛋白に対する自己抗体

によって、表皮下水疱をきたす自己免疫性疾患である。全身の皮膚及び粘膜に、水疱やびらんを生じる。類天疱瘡には、皮膚に症状が主体の水疱性類天疱瘡（bullous pemphigoid：BP）と粘膜症状が主体の粘膜類天疱瘡（mucous membrane pemphigoid：MMP）の亜型が存在する。後天性表皮水疱症は、水疱性類天疱瘡と臨床症状が類似しており、病理学的所見、蛍光抗体法所見から両疾患を鑑別することはしばしばとは困難であり、厚生労働省指定難病では両疾患は同一の疾患群として取り扱い、指定難病162に登録されている。基底膜はヘミデスモゾーム構成タンパクと関連分子によって強固に結合しており、水疱性類天疱瘡ではBP180やBP230、粘膜類天疱瘡ではBP180やラミニン332、後天性表皮水疱症ではⅦ型コラーゲンを標的とする自己抗体が検出され、水疱形成に関与すると考えられている。

症 状

水疱性類天疱瘡は高齢者に発症することが多く、本邦においては70～79歳に発症のピークを認めている⁵⁾。

体幹四肢などに瘙痒を伴う浮腫性紅斑や緊満性水疱、びらんが多発する。表皮内水疱症（天疱瘡群）が弛緩性なのに対して、破けにくい緊満性水疱を生じ、時に血疱を混じる。

粘膜疹の頻度は高くないが、約20%の患者は口腔等に水疱やびらんを生じる。粘膜類天疱瘡では主に眼粘膜や口腔粘膜に水疱やびらんが生じるが、咽頭や喉頭、食道、鼻腔内、外陰部、肛門の粘膜が侵されることもあり、また、びらんが上皮化した後に瘢痕を残すことがあるため注意を要する（図2）。

後天性表皮水疱症は、四肢伸側などの機械的刺激や外傷を受けやすい部位に好発し、紅斑局面の所見に乏しく、病理組織学的にも炎症細胞浸潤に乏しい古典型（非炎症型）や水疱性類天疱瘡に類似する臨床像を呈する炎症型がある。

治 療 法

重症度により治療方針を決定する。重症度判定としては水疱性類天疱瘡重症度判定基準（Bullous Pemphigoid Disease Area Index：BPDAI）を用いる。

類天疱瘡診療ガイドラインに従って、軽症例では局所外用療法に加え、テトラサイクリンまたはミノサイクリンとニコチン酸アミド併用療法やジアフェニルスルホン（DDS）を用い、中等症以上では副腎皮質ステ

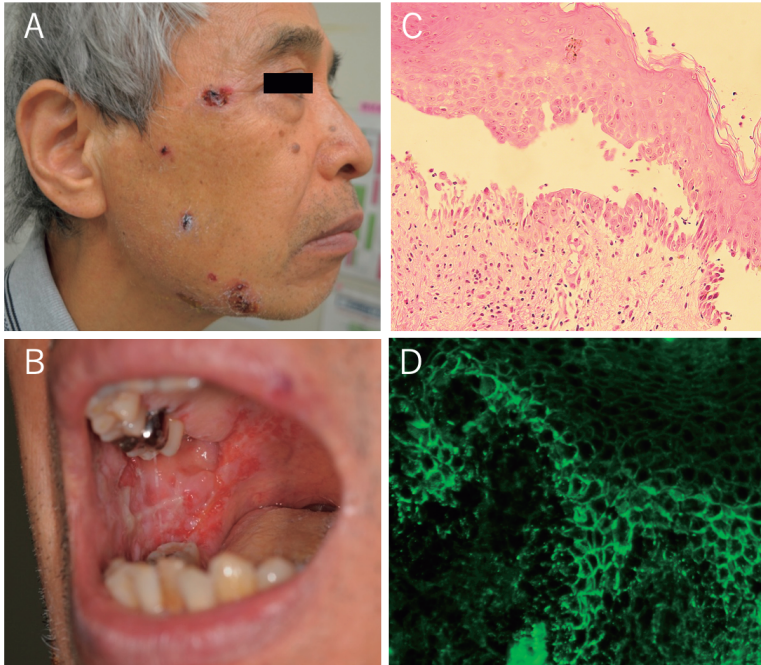


図1 67歳男性 尋常性天疱瘡
A, B : 顔面, 口腔粘膜に疼痛伴う弛緩性水疱, びらん. C : 表皮基底層直上の表皮細胞間に裂隙形成と水疱内に棘融解細胞 (acantholytic cell) を認めた. D : 蛍光抗体直接法で表皮細胞間に Ig, C3の沈着を認めた.

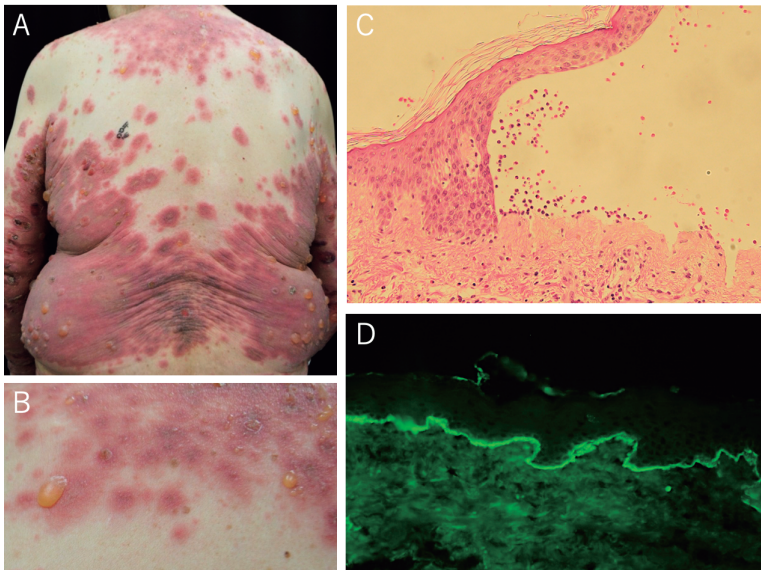


図2 76歳女性 水疱性類天疱瘡
A, B : 体幹, 上肢を中心に瘙痒が強い浮腫性紅斑や緊満性水疱, びらんが多発. C : 表皮下水疱で, 水疱内には好酸球の浸潤を認めた. D : 蛍光抗体直接法により, 表皮基底膜部に IgG, C3の沈着を認めた.

ロイドの全身投与を要する。症状がコントロールされた後、投与量を徐々に減量する。難治例では、免疫抑制薬の併用や、IVIg、血漿交換療法、ステロイドパルス療法などを検討する。

文 献

- 1) Amagai M, Klaus-Kovtun V, Stanley JR : Autoantibodies against a novel epithelial cadherin in pemphigus vulgaris, a disease of cell adhesion. *Cell* (1991) 67, 869-877.
- 2) Hata T, Nishimoto S, Nagao K, Takahashi H, Yoshida K, et al. : Ectopic expression of epidermal antigens renders the lung a target organ in paraneoplastic pemphigus. *J Immunol* (2013) 191, 83-90.
- 3) 藤尾由美 : 天疱瘡に対する抗 CD20抗体療法の現状 : 皮膚科臨床アセット19 水疱性皮膚疾患, 天谷雅行, 古江増隆編, 中山書店, 東京 (2014).
- 4) Colliou N, Picard D, Caillot F, Calbo S, Le Corre S, et al. : Long-term remissions of severe pemphigus after rituximab therapy are associated with prolonged failure of desmoglein B cell response. *Sci Transl Med* (2013) 5, 175ra30.
- 5) 稲葉 裕, 北村清隆 : 類天疱瘡の全国疫学調査の解析. 厚生省特定疾患希少難治性疾患調査研究班. 昭和63年度研究報告書 (1988) pp61-65.