

信州大学医学部附属病院腎臓内科 血液浄化療法部 村木真紀子,高橋京子,林布紀子,
南 聡,河野啓一,上條浩司,市川透,上條祐司,樋口誠,白澤喜久子,新倉秀雄,洞和彦

はじめに

水疱性類天疱瘡は高齢者に好発し、緊満性の水疱が多発することを特徴とする自己免疫性水疱症のひとつである。病理学所見は表皮下水疱を特徴とし、リンパ球、好酸球、多核白血球の浸潤が著明となる。抗原としては基底細胞膜に存在する抗表皮基底膜部抗体(BP230, BP180)が知られており、表皮と真皮を結合する基底膜部の損傷をきたし表皮下水疱が形成される¹⁾。通常はステロイドによく反応する予後良好な疾患である。しかし、まれにステロイド抵抗性の難治性の症例を認め、そのような症例には免疫抑制剤投与のほか全血漿交換、二重濾過血漿交換(DFPP)が施行されその有効性が報告されている^{2~4)}。1994年添田らにより水疱性類天疱瘡に対する免疫吸着療法の有効性が報告された⁵⁾が、以降免疫吸着療法の報告は数少ない。今回われわれは若年性の難治性水疱性類天疱瘡に対し免疫吸着療法を施行し有効であった症例を経験したので報告する。

1. 症例

症例:49歳 女性

主訴:皮疹

既往歴:平成11年胃癌にて胃切除術、飲酒歴、喫煙歴なし、薬剤アレルギーなし

家族歴:特記すべきことなし

現病歴:平成15年12月27日より両下腿に掻痒を伴う皮疹が出現した。次第に四肢、体幹に拡大し平成16年1月2日当院皮膚科を受診。同日精査加療目的で当院皮膚科に入院した。

入院時身体所見:身長167cm、体重62kg、血圧120/72mmHg、脈拍68/分、皮膚では四肢を中心に多数の緊満性水疱、体幹には紅斑、口腔内にびらんを認めた。また、両側下腿浮腫を軽度認めた。

入院時検査所見(表1):尿所見に異常はなく、血算では白血球中の好酸球の上昇を認めた。生化学で

村木真紀子 信州大学医学部附属病院血液浄化療法部
〒390-8621 長野県松本市旭3-1-1 (0263) 37-2823

は総蛋白5.8mg/dl、アルブミン3.4mg/dlと低下を認めた。血清では本疾患の自己抗体である抗BP180抗体が150以上と高値であった。

入院時の皮膚所見:四肢を中心に多数の緊満性水疱を認めた(図1)。水疱部の皮膚組織所見(図2)では好酸球浸潤を伴う表皮下水疱を認めた。蛍光抗体法では基底膜にIgG, C3が線状に陽性であり水疱性類天疱瘡と診断された。

入院後経過(図3):平成16年1月6日よりプレドニン40mg/日の投与を開始。1月9日より60mg/日に増量したが水疱の新生は治まらず、14日からソルメドロール1000mg/日3日間のステロイドパルス療法を試行した。しかし、皮疹の改善はみられず21日より2回目のパルス療法、その後シクロスポリン300mg/日を追加投与した。2月には水疱新生はほとんど見られず改善傾向にあった。プレドニンを45mg/日まで漸減したが、3月中旬より再度増悪し、3月30日ソルメドロール500mg/日3日間のミニパルス療法を施行した。しかし、4月にさらに増悪傾向を認めたため、4月22日免疫吸着療法を施行した。トリプトファンカラムを用い、血漿処理量は2000mlにて5月11日まで計5回の免疫吸着療法を行った。5回の免疫吸着療法にてIgGは951mg/dlから421mg/dlまで低下した。5回の免疫吸着療法終了時、CRPの上昇は認められなかったがβ-Dグルカン102と上昇を認め真菌感染症の合併を懸念し、免疫吸着療法は一旦中止し経過観察した。その後、水疱の新生はおさまり皮膚所見は改善、ステロイドは22.5mg/日まで減量することができた。抗BP180抗体価は入院中150以上と測定範囲以上の異常値が続いたが、免疫吸着療法後には145と低下した。

2. 考察

当院での水疱性類天疱瘡に対する免疫吸着療法施行例(表2)は本例を含め4例である。過去3例中1例は免疫吸着療法が奏功した。その他2例は有効であったが効果は一時的であった。

免疫吸着療法の水疱性類天疱瘡に対する効果

としては次の機序が考えられる。水疱性類天疱瘡では表皮基底膜部に抗表皮基底膜部抗体が結合し、肥満細胞の脱顆粒、補体の活性化、好中球の浸潤と活性化がおこり、タンパク質分解酵素、活性酸素が産生され表皮基底膜部の損傷が惹起される。免疫吸着療法にてこの病態のトリガーである抗体の除去のみでなく、種々の病因物質や TNF α などのサイトカインの除去を行い、病態の改善に寄与していると考えられる⁶⁾。

水疱性類天疱瘡と同様の自己免疫性水疱症のひとつである尋常性天疱瘡については、その抗体がトリプトファン固定化ポリビニルアルコールゲルに吸着されることが *in vitro* のミニカラムを用いた実験にて示されている⁶⁾。水疱性類天疱瘡について同様の検討はされていない。本症例ではトリプトファンカラムを使用した。今回、抗 BP 抗体の除去率については吸着療法前の抗体価が測定範囲外の異常高値であったため正確な抗体価の測定ができず検討することができなかった。しかし、免疫吸着療法前、抗 BP 抗体は 150 以上であったが免疫吸着療法後 145 と低下しており効果はあったと考えられた。

抗 BP 抗体とトリプトファン固定化ポリビニルアルコールゲルとの結合機序については不明である。抗 AchR 抗体やリウマチ因子と同様に疎水性アミノ酸との物理学的親和性によるものと推測される。

本例は IgG 値が低値のため免疫吸着療法を選択した結果、皮膚所見の改善が認められステロイドの減量が可能であった。免疫吸着療法は DFPP と比較し病因抗体の除去能は劣る⁷⁾が、IgG の低下が少ないとされている。それぞれの IgG の除去率は免疫吸着療法で 25%、DFPP で 37% 程度と報告されている²⁾。本例での IgG の除去率は 22.5% であった。免疫吸着は本例のように IgG 値の低い症例に対して有効な治療法といえる。



図 1 皮膚所見
多数の緊満性水疱を認める。

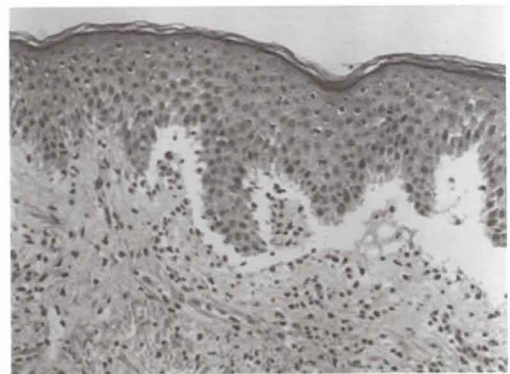


図 2 皮膚組織所見
好酸球浸潤を伴う表皮下水疱を認める。
(HE, $\times 400$)

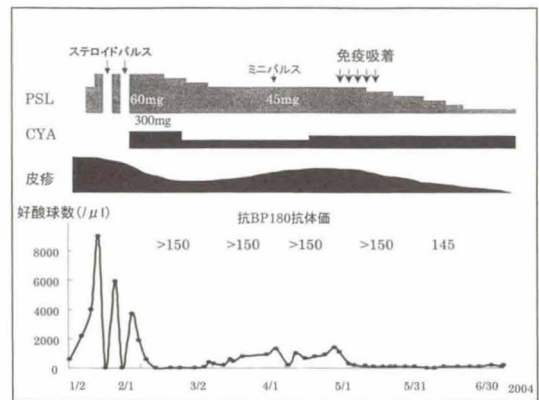


図 3 入院後経過

[Urine]		[Blood chemistry]		[Coagulation test]	
PH	7.0	TP	5.8 g/dl	PT	14.6 sec
SG	1.010	Alb	3.4 g/dl	APTT	34.2 sec
Prot	(-)	BUN	8 mg/dl	Fibrinogen	332 mg/dl
OB	(-)	Cr	0.63 mg/dl	[Serological test]	
Glucose	(-)	UA	3.2 mg/dl	CRP	0.18 mg/dl
Cast	(-)	Na	136 mEq/l	HBs Ag	(-)
		K	3.7 mEq/l	HCV Ab	(-)
		Cl	100 mEq/l	IgA	209 mg/dl
[Blood cell counts]		AST	15 IU/l	IgM	127 mg/dl
WBC	8490 / μl	ALT	13 IU/l	IgG	912 mg/dl
Neu	75.7 %	γ -GTP	12 IU/l	C3	97 mg/dl
Lym	11.0 %	ALP	184 U/l	C4	18.1 mg/dl
Mo	6.0 %	AMY	36 IU/l	CH50	47.3 IU/ml
Eo	7.3 %	LDH	214 U/l	ANA	(-)
Ba	0.0 %	T-Bil	0.38 mg/dl	抗BP180抗体	150以上
RBC	542×10^4 / μl	CK	85 IU/l	(正常値 9以下)	
Hb	12.6 g/dl				
Ht	39.5 %				
Plt	31.5×10^4 / μl				

表 1 入院時検査所見

3. 結語

難治性水疱性類天疱瘡に対して免疫吸着療法を行い皮膚所見は改善しステロイドの減量が可能であった。免疫吸着療法はステロイドや免疫抑制剤投与の補助療法として有効な療法と考えられた。

	年齢	性別	薬物治療	免疫吸着開始時	
				病歴期間	評価
症例1	47	F	PSL 40mg	2週間	一時的に有効 CYA追加にて改善
症例2	71	M	PSL 60mg	2ヶ月	奏功 PSL 22.5mgにて退院
症例3	25	F	PSL 30mg ステロイドパルス CYA	3ヶ月	DFPP後施行 一時的に有効
症例4 (本例)	49	F	PSL 60mg	4ヶ月	有効

表 2 当院での水疱性類天疱瘡に対する免疫吸着療法施行例

4. 参考文献

- 1) Conleth A. Egan: Plasmapheresis as a steroid saving procedure in bullous pemphigoid; International Journal of Dermatology, 39, 230-235, 2000
- 2) 山田裕道他: 二重濾過分離法による血漿交換療法が有効であった自己免疫性水疱症の 3 例, 日本皮膚科学会雑誌 98;361-366, 1988
- 3) 塩沢恵美子他: 類天疱瘡の治療と予後に関する一考察; 臨床皮膚科 44;1137-1142, 1990
- 4) 和田紀子他: 尋常性天疱瘡、水疱性類天疱瘡に対する血漿交換療法の評価 日本皮膚科学会雑誌 106 1903-1908, 1996
- 5) 添田耕司他: 薬物抵抗性天疱瘡および類天疱瘡に対する血漿二重濾過法および免疫学的血漿吸着法による治療, 人工臓器 23 (2), 527-532, 1994
- 6) Yamada H et al: In vitro study on the removal of pemphigus antibody with immno-absorbant, J Clin Apheresis, 11, 14-1, 1996
- 7) 伊野法秋他: 免疫吸着療法による水疱性類天疱瘡の治療, 日本アフェリシス学会雑誌 19 (3), 2000