

症例報告

血漿交換療法が有効であった 難治性水疱性類天疱瘡 3 例の検討

中 村 和 子^{*1}・松 倉 節 子^{*1,*2}・河 野 真 純^{*1}・高 橋 一 夫^{*3}・
高 橋 幸 利^{*4}・平 和 伸 仁^{*5}・相 原 道 子^{*6}・蒲 原 毅^{*1}

^{*1} 横浜市立大学附属市民総合医療センター皮膚科, ^{*2} 横須賀市立うわまち病院皮膚科,

^{*3} 藤沢市民病院皮膚科, ^{*4} 国立静岡てんかん・神経医療センター小児科,

^{*5} 横浜市立大学附属市民総合医療センター腎臓内科,

^{*6} 横浜市立大学大学院医学研究科環境免疫病態皮膚科学

Therapeutic Experience of Plasmapheresis with Three Cases of Recalcitrant Bullous Pemphigoid

Kazuko Nakamura^{*1}, Setsuko Matsukura^{*1,*2}, Masumi Kono^{*1}, Kazuo Takahashi^{*3},
Yukitoshi Takahashi^{*4}, Nobuhito Hirawa^{*5}, Michiko Aihara^{*6} and Takeshi Kambara^{*1}

^{*1} Department of Dermatology, Yokohama City University Medical Center, ^{*2} Department of Dermatology, Yokosuka General Hospital Uwamachi, ^{*3} Department of Dermatology, Fujisawa City Hospital, ^{*4} Department of Pediatrics, Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders, ^{*5} Department of Nephrology, Yokohama City University Medical Center, ^{*6} Department of Environmental Immunodermatology, Yokohama City University Graduate School of Medicine

Summary Bullous pemphigoid (BP) is an autoimmune subepidermal blistering disease characterized by autoantibodies directed against the hemidesmosomes. Many BP patients are treated by a low-to-medium dose of systemic corticosteroid, but are sometimes refractory to such therapy. These patients are treated with a combination of therapies such as plasmapheresis, steroid pulse, high-dose gammaglobulin, and immunosuppressants. We effectively treated three recalcitrant BP patients with plasma exchange and investigated the correlation between the clinical symptoms and serum cytokine levels. Our results suggested that serum TARC, IL-6 and TNF- α levels reflect the disease activity of bullous pemphigoid.

High-dose systemic corticosteroid may cause severe side effects for aged BP patients. Combination therapy with plasmapheresis should be started immediately to reduce the dose of corticosteroid in BP patients who have been unresponsive to steroid therapy.

Key words: bullous pemphigoid (BP), plasmapheresis, cytokine

要 旨 水疱性類天疱瘡は表皮真皮境界部の抗原蛋白に自己抗体が付着し、表皮下水疱を形成する疾患である。治療はステロイドの少量から中等量の全身投与が第一選択であるが、重症例ではステロイドの増量を行う。効果が乏しければ、さらにステロイドパルス療法、血漿交換療法、 γ -グロブリン大量療法、免疫抑制剤による治療を組み合わせる。我々は単純血漿交換療法が奏効した難治性水疱性類天疱瘡の3例を経験した。経過中のサイトカインを測定したところ、Th2ケモカインであるTARCや前炎症性サイトカインであるIL-6、TNF- α は病勢を反映して変動する可能性が示唆された。水疱性類天疱瘡は高齢者に多く、ステロイドの高用量、長期投与にはリスクが伴う。血漿交換療法の併用により、病勢を早期にコントロールしステロイドの減量を速やかに行うことができるため、難治例には血漿交換療法の併用を検討するべきと考えられた。

2015年5月7日受付, 2015年7月2日受理.

1. はじめに

自己免疫性水疱症とは、表皮細胞間、表皮基底膜部に対する自己抗体により、びらん、水疱を形成する疾患であり、天疱瘡群と類天疱瘡群に大きく分けられる。類天疱瘡群は表皮真皮境界部の抗原蛋白に自己抗体が付着し表皮下に水疱を形成する疾患であるが、今回類天疱瘡群の中で最も多い水疱性類天疱瘡 (bullous pemphigoid: BP) の難治例に対し血漿交換療法を施行し奏効した3症例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

2. 症例呈示

2.1 症例 1

患者：67歳，男性。

主訴：体幹，四肢の水疱，びらん。

既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：初診の2か月半前より胸部に水疱が出現し血清抗 BP180 抗体価の上昇が認められたことより、近医皮膚科で BP と診断された。Prednisolone (PSL) 10 mg/日の内服が開始され、いったん症状は改善したものの、再度皮膚症状が悪化傾向を認めたため、当科へ紹介受診となった。

初診時現症：体幹，四肢の広範囲 (body surface area: BSA 約 45%) に痒疹を伴う浮腫性紅斑がみられ、緊満性水疱，びらんが混在していた。

初診時検査所見：白血球数 13,130/ μ L，好酸球 17.0%，抗 BP180 抗体価 (CLEIA 法) 9,070 U/mL，thymus and activation-regulated chemokine (TARC) 22,200 pg/mL。

病理組織学的所見：表皮下水疱がみられ，水疱内に好酸球主体の炎症細胞浸潤がみられた。蛍光抗体直接法では基底膜部に IgG, C3 が線状に沈着していた。

治療経過 (図 1)：緊急入院となり，ステロイドパルス療法 (methylprednisolone: mPSL 1 g/日 $\times$ 3 日間) 施行後，PSL 60 mg/日 (1 mg/kg/日) を投与したがその後も多数の水疱新生が出現した。そこで，単純血漿交換療法 (plasma exchange: PE) を週 2 回，計 4 回施行したところ，急速に皮疹と痒疹の改善が認められた。血清抗 BP180 抗体価は，初診時に 9,070 U/mL と非常に高値であったものが，PE 1 回終了後 4,530 U/mL，PE 4 回終了後 2,690 U/mL と，治療の経過と共に速やかに低下した。血清 TARC 値も，初診時に 22,200 pg/mL と非常に高値であったが，PE 4 回終了後 547 pg/mL と症状の改善と共に低下した。

2.2 症例 2

患者：46歳，男性。

主訴：体幹，四肢の水疱，びらん。

既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：2014 年 1 月頃より全身に皮疹が出現した。2 月初旬に前医を受診し，血清抗 BP180 抗体価 (CLEIA 法) が 8,670 U/mL と高値であり BP と診断され前医に入院となった。ステロイドパルス療法，ベタメタゾン 8 mg/日の内服，二重濾過血漿交換療法 (double filtration plasmapheresis: DFPP) が施行されたが，水疱の新生が治まらず，2 月下旬に当院へ転院となった。

初診時現症 (転院時)：体幹，四肢にびらんと緊満性水疱が多発していた。

初診時検査所見：白血球数 22,120/ μ L，好酸球 2.3%，

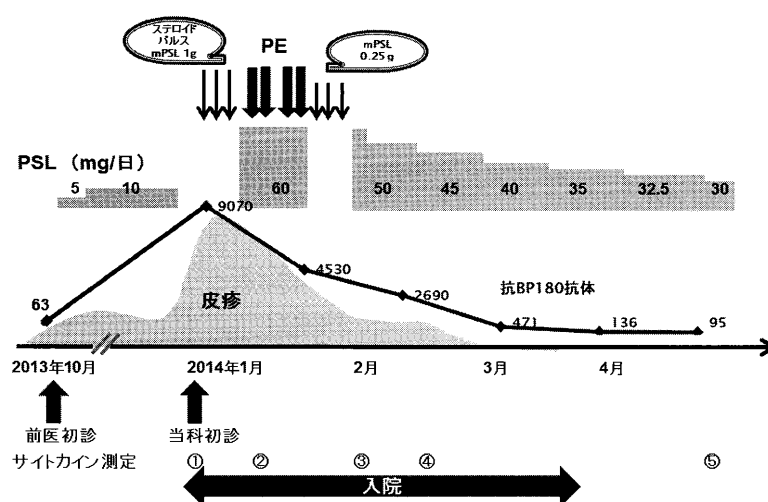


図1 経過表 (症例 1)

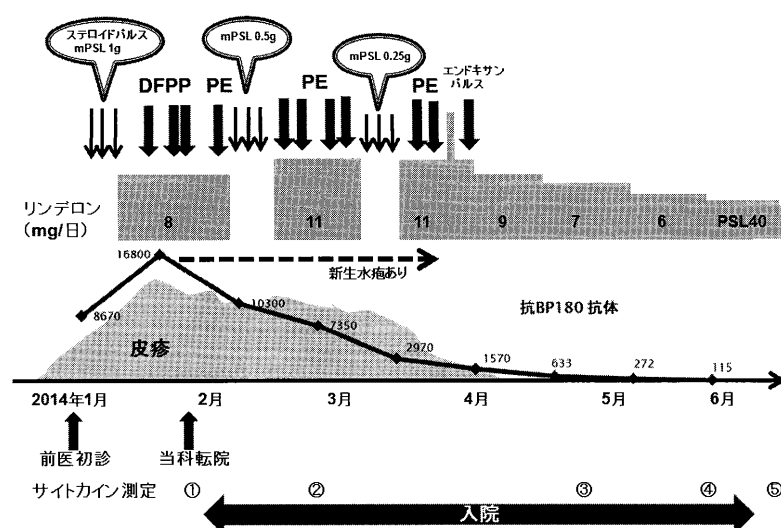


図2 経過表 (症例2)

抗 BP180 抗体価 (CLEIA 法) 10,300 U/mL, TARC 2,650 pg/mL.

病理組織学的所見：表皮下水疱と水疱内には好酸球が多数浸潤していた。水疱周囲の真皮浅層には好酸球、リンパ球、好中球の浸潤がみられ、表皮内にも好中球の浸潤が認められた。蛍光抗体直接法では基底膜部に IgG, C3 の線状沈着がみられた。

治療経過 (図2)：前医でステロイドパルス療法、DFPP が施行されベタメタゾン 8 mg 内服にて加療されたが症状が改善しなかったため、ベタメタゾン 8 mg 内服を継続し、PE を 1 回と mPSL 500 mg のステロイドセミパルス療法が施行された。しかし、1 日 100~200 個の水疱の新生が持続するため、ベタメタゾン 11 mg/日内服へ増量し、PE を計 7 回と途中に mPSL 250 mg のステロイドセミパルス療法を施行したところ、水疱の新生はなくなった。ステロイドパルス、血漿交換療法を複数回施行後もしばらく水疱新生が続き、血清抗 BP 180 抗体価の低下が認められなかったため、長期的に抗体産生を抑える目的で、PE 終了後にさらに mPSL 125 mg のステロイドセミパルス療法とエンドキサンプルス療法 (500 mg/cm²) を 1 回施行した。血清抗 BP180 抗体価は、前医の初診時に 8,670 U/mL であったものが 16,800 U/mL まで上昇し、当院転院時も 10,300 U/mL と高値であった。その後、症状の改善とともに低下傾向となった。血清 TARC 値は、当院転院時 2,650 pg/mL と高値であり、その後も 2,000 pg/mL 台と高値が持続したが、皮疹改善後は低下傾向となった。

2.3 症 例 3

患者：71 歳，男性。

主訴：体幹，四肢の紅斑，小水疱。

既往歴：関節リウマチ，natural killer chronic lymphoproliferative disorder。

現病歴：関節リウマチに対して PSL 5 mg/日を内服していた。2013 年 12 月中旬頃より体幹，四肢に痒疹を伴う紅斑が出現したため、2014 年 1 月初旬に当科初診となった。初診時、体幹，四肢に浮腫性紅斑がみられ、一部に緊満性水疱、痂皮を付着させたびらんが混在していた。その後、水疱、紅斑の急激な悪化が認められ、初診 8 日後の 1 月中旬に当科へ緊急入院となった。

初診時現症：体幹を中心に浮腫性紅斑がみられ、一部に小さな緊満性水疱が混在していた。

初診時検査所見：白血球数 6,520/μL，好酸球 0.5%，抗 BP180 抗体価 (CLEIA 法) 556 U/mL，TARC 427 pg/mL。

病理組織学的所見：表皮真皮境界部に軽度の空胞変性、真皮浅層にリンパ球浸潤が認められた。蛍光抗体直接法では基底膜部に IgG, C3 の線状沈着がみられた。

治療経過 (図3)：入院後、mPSL 500 mg のステロイドセミパルス療法を施行したが症状は改善せず PE を施行予定としたところ、38 度台の発熱が出現し延期となった。びらん部位より黄色ブドウ球菌が検出されセファゾリンの点滴投与を開始したところ、発熱、炎症所見の改善がみられた。そこで PE を 4 回施行したところ、皮疹の速やかな改善が認められた。血清抗

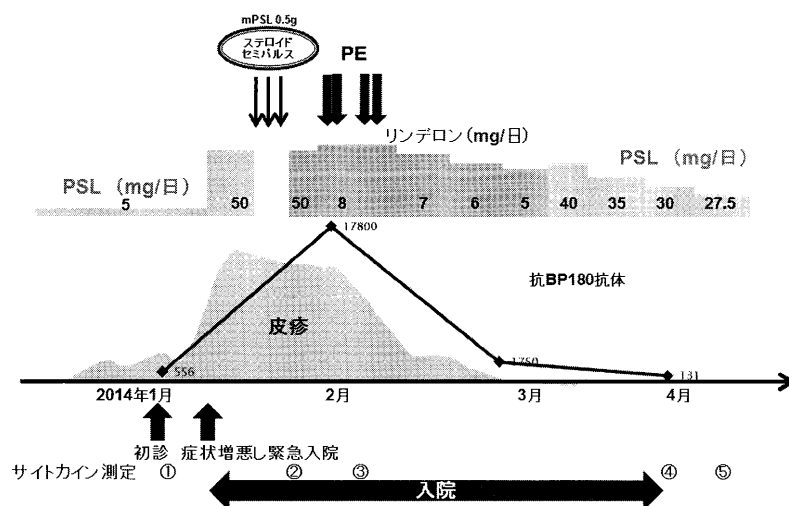


図3 経過表 (症例3)

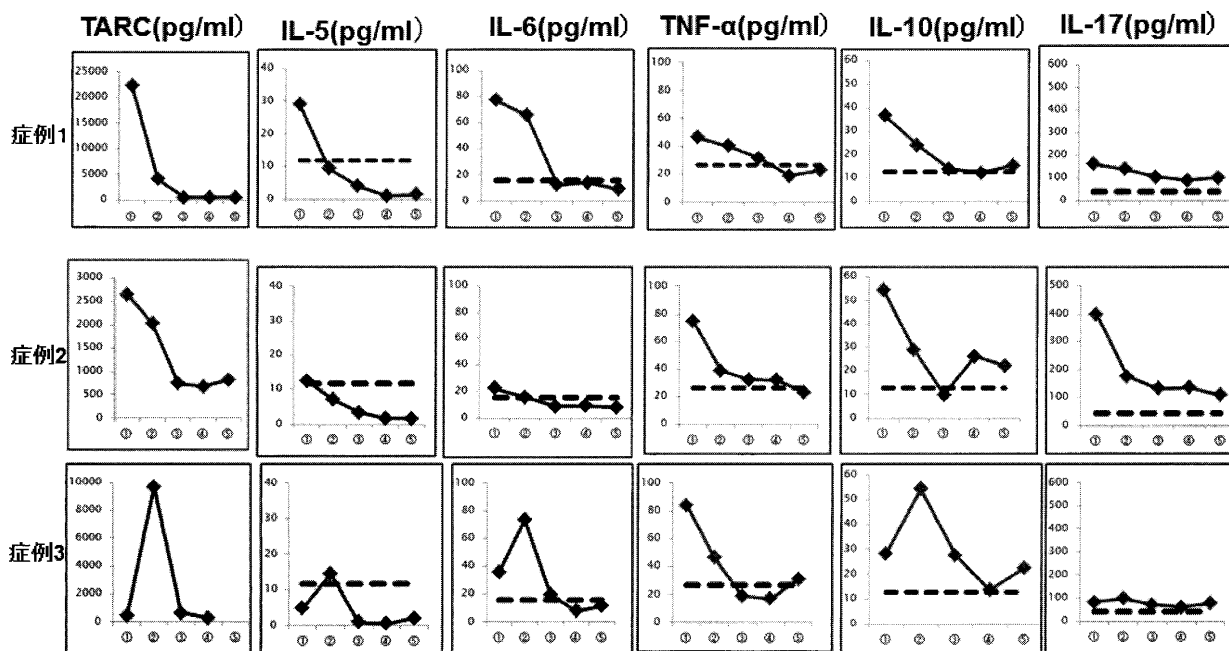


図4 3症例のサイトカイン測定結果

サイトカイン測定の時期は①初診時，②新生水疱残存時期，③新生水疱消失時期，④⑤治療維持期．病勢がもっとも強い時期は症例1，2では①，症例3では②であった．

BP180 抗体価は，初診時に 556 U/mL であったものがピーク時は 17,800 U/mL と著明に上昇し，その後は症状の改善とともに低下した．血清 TARC 値は，初診時 427 pg/mL であったものが症状悪化時には 9,680 pg/mL へ上昇していた．その後，症状軽快後は低下傾向を示した．

2.4 3症例の治療経過と血中サイトカイン値 (図4)

3症例の血清 TARC, IL-5, IL-6, TNF- α , IL-10, IL-17 の値の経過を図にまとめて示す．TARC は3症例とも病勢を反映した変動を示し，とくに症例1では高値であった．IL-5 は健常コントロールと比較して

大きな差は認められなかったが，病勢とともに変動する傾向がみられた．IL-6 と TNF- α については，IL-6 は症例1，3では病勢を反映していたが，症例2では健常コントロールと大きな差を認めず変動はみられなかった．TNF- α は症例1，2では病勢を反映した変動を示し，症例3では症状悪化時にピークとならず，病勢とずれた動きを示していた．IL-10 は病勢とともに変動していたが，治療維持期で上昇する傾向が認められた．IL-17 は症例2で病勢が強い時期に高値であり，病勢を反映する変動を示していた．症例1，3では健常者と大きな差を認めなかった．

3. 考 察

BP は表皮基底膜部のヘミデスモゾームに存在する BP180, BP230 を抗原とする IgG 自己抗体が産生され表皮下水疱が形成される疾患であり, 70 歳以上の高齢者に多い. BP の初期治療の第一選択はステロイドの少量～中等量の全身投与である. 軽症例では, ステロイドの全身投与を行わず, ミノサイクリンやテトラサイクリンとニコチン酸アミドの投与で症状が軽快する例もある. 中等量のステロイド内服で効果がない症例には, 天疱瘡の治療と同様にステロイドの増量 (PSL 1 mg/kg/日) を行い, 効果が乏しければさらにステロイドパルス療法, 血漿交換療法, γ グロブリン大量静注療法, 免疫抑制剤による治療を組み合わせで行う. このうち γ グロブリン大量静注療法, 免疫抑制剤は保険適応が認められていない. BP の罹患患者には高齢者が多く, ステロイドの副作用である感染症や消化器症状, 骨粗鬆症などの副作用に注意が必要となる.

血漿交換療法の併用は, 自己抗体やサイトカインを除去することにより病勢を早期にコントロールし, ステロイドの早期減量が可能となりうるため, 有用な治療法と考えられる. 自己免疫性水疱症に対する血漿交換療法は週 2 回, 3 か月までの保険適応がある. 適応症例としては, ①ステロイド全身投与を中心とする薬物療法に抵抗性で十分な改善が得られない, ②基礎疾患がありステロイドの大量投与にリスクを伴う, ③ステロイド全身投与である程度の効果は得られるが完全寛解に至らない, ④副作用のためステロイドの早期減量が必要である症例などが挙げられる.

自験例 3 例はステロイドパルス療法を施行しても病勢が抑えられず薬物療法に抵抗性であったため, PE を併用し 3 例とも奏効した. 血漿交換療法には DFPP と PE があり, DFPP はグロブリン分画を選択的に除去する方法であるのに対し, PE は血漿成分をすべて除去しアルブミン液や新鮮凍結血漿などで置換する方法である. 自己免疫性水疱症の治療においては, DFPP と PE のどちらも施行され有効であるとの報告が多い¹⁾. 自己免疫性水疱症において血漿交換療法が奏効する機序としては, 第一に血中の病原性自己抗体の除去であると考えられる. したがって, 選択的にグロブリン分画を除去する DFPP は理にかなっている治療法であり, 実際に多くの症例で行われて効果的であると報告されている²⁻⁵⁾. 一方, DFPP で改善がみ

られず PE に変更して奏効した症例の報告もある⁶⁻⁸⁾. 石地⁶⁾は DFPP から PE へ変更することで奏効する理由として, ① DFPP では十分な量の自己抗体が除去できていない可能性があり PE の方が確実に除去される, ②血漿内に自己抗体以外にサイトカインなどの発症, 悪化に関与する因子があり PE ではそれらの因子も除去される, ③ PE で用いられる健常人の凍結血漿に病勢を抑える何らかの免疫を調整する因子が含まれていることを指摘している. 症例 2 では当科転院前に前医で DFPP が施行され, 奏効しなかった. 今後, DFPP で奏効せず PE が奏効した症例の解析を行いその機序が明らかになれば, 症例毎の病態にあった血漿交換療法を選択できる可能性があると考えられる.

今回我々は血中サイトカイン値を経時的に測定した. Th2 ケモカインである TARC は, 3 症例とも病勢を反映した変動を示したが, 過去に同様の報告がなされている. Kakinuma ら⁹⁾は, BP 患者の水疱内や血清 TARC 値を検討して水疱内 TARC 値は BP 患者では熱傷患者や健常者 (吸引による水疱) と比較して著明に高値であったこと, 血清 TARC 値は尋常性天疱瘡患者や健常者と比較して BP 患者において高値で治療後に低下していたと報告している. 自験例 3 例も TARC 値は臨床症状と相関した変動を認めていた. Asai ら¹⁰⁾は 66 歳の BP 症例の報告の中で, TARC 値は BP の病勢を反映していたとしており, ステロイド減量中に水疱新生を認めた際, 血清抗 BP180 抗体の変動はなかったが, TARC 値の再上昇を認めたと述べている. 今後治療効果だけではなく治療中の再発の早期指標となりうる可能性があると考えられた. 前炎症性サイトカインである IL-6 は, 症例 1, 3 で病勢を反映した変動を示し, 症例 2 では大きな変動はみられなかった. 症例 2 の結果については, 前医でステロイドパルス療法や DFPP などが施行されていた影響が反映されていた可能性が考えられた. 同じく前炎症性サイトカインである TNF- α は, 症例 1, 2 で病勢を反映した変動を示したが, 症例 3 では病勢とずれた動きを示していた. その理由としては症例 3 ではサイトカイン測定時期が症状のピークよりやや遅れてしまったことが関与しているかもしれない. 初診後急激に症状が悪化し緊急入院となり, ステロイドセミパルス療法を入院後より開始したが, サイトカイン測定はステロイドパルス療法後となってしまった. ステロイドパルス療法施行前に TNF- α を測定していれば違う結果となっていた可能性がある. これまで, Inaoki ら¹¹⁾は

BP 患者では血清 IL-5, 6, 8 が健常者と比較して高値であったと報告し、D'Auria ら¹²⁾は BP 患者では健常者と比較して血清 IL-6, TNF- α 値が高値であったと報告している。さらに、Inaoki ら¹¹⁾は BP 患者において血清 IL-5 は治療前後で変化がみられなかったが血清 IL-6 は治療後に低下したと述べている。今回、解析できた症例数が少なかったものの BP の病態において Th2 ケモカインである TARC や前炎症性サイトカインである TNF- α が病勢を反映して変動する可能性が示唆された。抗炎症性サイトカインである IL-10 は病勢とともに変動していたが、治療維持期で再度上昇する傾向が認められた。D'Auria ら¹²⁾は健常者と比較して BP 患者では血清 IL-10 が高値であったと報告している。一方、Antiga ら¹³⁾は TGF- β , IL-10 について検討しており、BP 患者の疾患活動期の血清 TGF- β と IL-10 の値は BP 患者で健常者と同様のレベルであったが、血清 IL-10 は治療後に高値を示したと報告している。自験例の血清 IL-10 値は病勢が強い時期は健常者より高値であり D'Auria ら¹²⁾の報告と合致していた。治療維持期にはいったん低下した値が再上昇していた点は Antiga ら¹³⁾の報告と合致する。Antiga ら¹³⁾の報告した症例の治療は、21 例中 5 例がステロイド外用で加療、6 例は PSL 0.5 mg/kg/日、3 例は PSL 0.5 mg/kg/日 + アザチオプリン 200 mg、3 例は PSL 0.75 mg/kg/日、4 例は PSL 1.0 mg/kg/日の投与で加療しており、比較的軽症の症例も含まれている。今回自験例は 3 例とも難治例であり、病勢の強い時期の血清 IL-10 値が Antiga ら¹³⁾の報告と合致しなかった理由の一つとして重症度の違いが挙げられるかもしれない。IL-17 については Zebrowska ら¹⁴⁾は BP 患者では皮膚の真皮上層に IL-17 陽性細胞を認めたが、健常者ではほとんど認めなかったと報告している。また血清 IL-17 値も健常者と比較して著明に高値であったと述べている。また Arakawa ら¹⁵⁾も IL-17 について検討しており、BP 患者の皮膚では尋常性天疱瘡や落葉状天疱瘡の患者の皮膚と比較して IL-17 陽性細胞が増加しているとしている。また健常者と比較して BP 患者では血清 IL-17 が高値であったと述べている。今回自験例の血清 IL-17 は症例 2 のみが病勢の強い時期に高値であり病勢を反映する変動を示していた。症例 1 では病勢を反映する傾向を示したものの、健常者と明らかな差は認めなかった。IL-17 には炎症性メディエーターの発現を誘導して好中球遊走を促進する機能がある。症例 2 で病理組織学的所見として好中球の浸潤が認め

られていたこと、また治療に抵抗性であったことに関連しているのかもしれない。

4. お わ り に

今回我々は PE が奏効した難治性の BP 患者 3 例を報告した。BP は軽症例から難治例まで幅広い病態と重症度の患者が含まれる疾患であり、症例毎に適した治療法を選択する必要がある。自己免疫性水疱症に対する血漿交換療法の治療では、これまで、DFPP が奏効したという報告が多いが、DFPP が奏効せず PE に変更して奏効したとの報告もなされている。症例により DFPP と PE のいずれを施行した方がよいのか明らかになれば、今後、難治性の自己免疫性水疱症の治療選択に有益であると考えられる。自験例（症例 2）で PE の方が DFPP より奏効した経過であり、IL-17 が高値の場合 PE の方が効果的である可能性があるかもしれない。血清中のサイトカインの解析については、今回、解析できた症例数が少なかったものの Th2 ケモカインである TARC や前炎症性サイトカインである IL-6, TNF- α は病勢を反映して変動する可能性が示唆された。今後の症例集積が待たれる。

BP 患者は高齢者が多く、ステロイドの高用量、長期投与にはリスクが伴う。血漿交換療法の併用を行い自己抗体やサイトカインを除去することにより、病勢を早期にコントロールしてステロイドの早期減量を可能にすることが期待される。重症度が高い、薬物治療抵抗性の自己免疫性水疱症の治療において、血漿交換療法の併用を積極的に検討することが必要と考えられる。

著者の利益相反 (conflict of interest: COI) 開示: 本論文発表内容に関連して特に申告なし。

文 献

- 1) 池澤優子, 高橋一夫, 守田亜希子, 他: 水疱性類天疱瘡に対するアフエレス治療. 日アフエレス会誌 2013; **32**: 105-10
- 2) 服部紀子, 井上雄介, 國見裕子, 他: 抗 BP180 抗体が著明に高値で血漿交換療法が奏効した水疱性類天疱瘡の 1 例. 皮膚臨床 2010; **52**: 403-7
- 3) 李 民, 上野 孝, 安斎眞一, 他: 二重膜濾過血漿交換療法が奏効した高齢者重症水疱性類天疱瘡の 1 例. 皮膚臨床 2011; **53**: 979-83
- 4) 飯島茂子, 佐藤哲也, 海老原全, 他: 二重膜濾過血漿交換療法が奏効した難治性水疱性類天疱瘡の治療経験. 皮膚臨床 2010; **52**: 659-64
- 5) 笠井麻希, 松村和子, 安藤佐土美, 他: 血漿交換療法の効果を BP180ELISA で確認しえた水疱性類天疱瘡の 1 例. 臨皮 2004; **58**: 1136-9

- 6) 石地尚興：自己免疫性水疱症の単純血漿交換療法. 日アフェレシス会誌 2008; **27**: 117-21
- 7) 永山嘉恭, 池田直子, 岩崎滋樹：全血漿交換 (PE) が二重膜濾過血漿交換 (DFPP) より効果的であった落葉状天疱瘡の 1 例. 日腎会誌 2005; **47**: 717
- 8) 渡部大輔, 大西正純, 小松俊郎, 他：遠心分離式血漿交換療法が奏功した尋常性天疱瘡の 2 例. 日皮会誌 2007; **117**: 821
- 9) Kakinuma T, Wakugawa M, Nakamura K, et al: High level of thymus and activation-regulated chemokine in blister fluid and sera of patients with bullous pemphigoid. *Br J Dermatol* 2003; **148**: 203-10
- 10) Nin-Asai R, Muro Y, Sekiya A, et al: Serum thymus and activation-regulated chemokine (TARC/CCL17) levels reflect the disease activity in a patient with bullous pemphigoid. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; doi: 10.1111/jdv.12719
- 11) Inaoki M, Takehara K: Increased serum levels of interleukin (IL)-5, IL-6 and IL-8 in bullous pemphigoid. *J Dermatol Sci* 1998; **16**: 152-7
- 12) D'Auria L, Mussi A, Bonifati C, et al: Increased serum IL-6, TNF- α and IL-10 levels in bullous pemphigoid: relationships with disease activity. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1999; **12**: 11-5
- 13) Antiga E, Quaglino P, Pierini I, et al: Regulatory T cells in skin lesions and blood of patients with bullous pemphigoid. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; **28**: 222-30
- 14) Zebrowska A, Wagrowska-Danilewicz M, Danilewicz M, et al: IL-17 expression in dermatitis herpetiformis and bullous pemphigoid. *Mediators Inflamm* 2013; doi: 10.1155/2013/967987
- 15) Arakawa M, Dainichi T, Ishii N, et al: Lesional Th17 cells and regulatory T cells in bullous pemphigoid. *Exp Dermatol* 2011; **20**: 1011-37

連絡先：〒 232-0024 横浜市南区浦舟町 4-57 横浜市立大学附属市民総合医療センター皮膚科 中村和子 Tel. 045-261-5656 Fax. 045-253-9952 E-mail: kazuko_nakamurajp@yahoo.co.jp