

寛解期にも血清中自己抗体が検出される天疱瘡症例に関する検討

研究分担者 天谷 雅行 慶應義塾大学医学部皮膚科学教室 教授
研究分担者 山上 淳 慶應義塾大学医学部皮膚科学教室 専任講師
研究協力者 高橋 勇人 慶應義塾大学医学部皮膚科学教室 専任講師

研究要旨

患者血清中のデスマogleイン (desmoglein; Dsg) に対する自己抗体の測定は、天疱瘡の疾患活動性の評価に有用であるが、病変が見られない症例 (寛解) でも、一部において血清から抗 Dsg 自己抗体が検出されることが報告されてきた。その実態を解明するため、本研究では 2019 年から 2020 年に慶應義塾大学病院皮膚科を受診した、寛解になったことのある天疱瘡患者の臨床的な特徴を後方視的に調査した。患者が寛解に入ったと認められた時点で、Dsg に対する血清自己抗体は、調査対象となった 132 例中 72 例 (54.5%、positive group; PG) で検出され、60 例 (45.5%、negative group; NG) では検出されなかった。PG のうち、データが得られた 33 例では、全例で寛解期の抗 Dsg 抗体価が活動期より低下していた。PG と NG の予後を比較すると、PSL を 5mg/日に減量できる症例の割合 ($p=0.885$) と再発率 ($p=0.279$) は、両群間で有意差は見られなかった。一方で、PG ではステロイド内服を中止できた症例は少なかった ($p=0.004$)。今回の研究結果は、寛解期の天疱瘡患者においても、一定の割合で血清中に抗 Dsg 自己抗体が検出されるという、以前の報告と一致していた。予後の調査から、再発に注意しながらステロイドを減量していくことが可能であることも示唆され、寛解中に血清自己抗体が検出された症例に関する重要な知見が得られた。

A. 研究目的

天疱瘡の診療において、患者血清中の Dsg3 および Dsg1 に対する自己抗体価は、疾患活動性と平行して変動することが知られており、水疱やびらんのない治療維持期の病勢を評価するための指標として用いることが、天疱瘡診療ガイドラインでは推奨されている。しかし、以前の研究から、治療によって天疱瘡の活動性病変を持たなくなった症例でも、約 40% で血清中の Dsg に対する自己抗体が検出されることが示されている。

そこで本研究は、寛解中またはステロイド減量中の天疱瘡患者において、血清中の自己抗体が陽性となった場合にどのように考えればよいか、という指針を検討するために計画された。寛解期に自己抗体価が陽性となった患者の特徴、その対処法、寛解期に検出された抗 Dsg 自己抗体の病原性などに関する情報は、天疱瘡の診療にあたる臨床医にとって有益なものとなると期待される。

B. 研究方法

2019 年 1 月 1 日から 2020 年 6 月 10 日までに慶應義塾大学病院皮膚科を受診した天疱瘡患者を、以下の組み入れ基準に従って登録した。

組み入れ基準: プレドニゾロン (PSL) 換算で 10mg/日以下の内服および最小限の補助療法 (免疫抑制薬など) を併用しながら、2 カ月間以上、皮膚および粘膜に活動性病変がない

(pemphigus disease area index; PDAI=0) と定義される「寛解」となったことのある天疱瘡患者。診断は、「天疱瘡診療ガイドライン」に基づいて行われている必要がある。診断が曖昧な場合や、ベースラインおよび寛解後の臨床検査結果が不足している場合は除外した。

上記の組み入れ基準に合致した症例に関して、臨床症状スコア (PDAI)、血清検査結果、治療内容、転帰等のデータを後方視的に抽出した。(倫理面への配慮)

本研究は、慶應義塾大学医学部倫理委員会で審査され、承認されている。

C. 研究結果

合計 132 名の天疱瘡患者が登録された。その内訳は、91 名 (68.9%) が尋常性天疱瘡 (pemphigus vulgaris; PV) で、そのうち 39 名が粘膜優位型 (mucosal dominant PV; MDPV)、52 名が粘膜皮膚型 (mucocutaneous PV; MCPV) であり、41 名 (31.1%) が落葉状天疱瘡 (pemphigus foliaceus; PF) であった。患者のうち 52 名 (39.4%) は男性で、平均年齢は 50.8 ± 13.9 歳 (最年少 6 歳、最年長 79 歳) であった。患者が寛解になった (PDAI=0、PSL 内服量 10mg/日以下を 2 ヶ月間継続) と認識された時点で検討すると、72/132 名 (54.5%) で血清中から Dsg に対する自己抗体 (PV では Dsg3 または Dsg1、PF では Dsg1) が検出された。これらの患者を陽性

群 (positive group; PG) とし、寛解時に Dsg に対する自己抗体が検出されなかった 60 例

(45.5%) を陰性群 (negative group; NG) とした。PG には、MDPV 24 例 (33.3%) と MCPV 28 例 (38.9%) を含む PV 52 例 (72.2%) と PF 20 例 (27.8%) が含まれ、臨床型による有意な差は認められなかった ($p=0.372$)。また、性別と年齢分布でも有意差はなかった。血清自己抗体価は、ELISA 法と CLEIA 法の 2 つの方法で測定されている。寛解期の抗体価は、59 例では ELISA 法で、73 例では CLEIA 法で評価された。陽性率は、ELISA 法で 49.2% (29/59)、CLEIA 法で 58.9% (43/73) であり、両法の間には有意差がないことが示された ($p=0.263$)。

天疱瘡の治療開始前における、PG と NG の PDAI および血清自己抗体価を比較した。PDAI (平均±SD) は、PG で 28.2 ± 22.8 、NG で 31.6 ± 21.5 となっており両群間に有意差はなかった ($p=0.224$)。血清中の抗 Dsg1 抗体価は、PG で 238.9 ± 335.5 (36 例、ELISA 法) と 890.2 ± 1083.7 (8 例、CLEIA 法)、NG では 213.2 ± 246.3 (39 例、ELISA 法) と 894.7 ± 971.6 (9 例、CLEIA 法) であり、やはり両群間の差は有意ではなかった (ELISA では $p=0.652$ 、CLEIA では $p=0.923$)。治療開始前に CLEIA で測定した血清中の抗 Dsg3 自己抗体価は、NG より PG の方が高かったが (それぞれ 667.3 ± 339.0 、 219.1 ± 881.1 、 $p=0.009$)、ELISA では有意な差はなかった (それぞれ 497.2 ± 856.2 、 206.9 ± 133.8 、 $p=0.163$)。治療に関しては、PSL の初期投与量 (mg/kg/日) に両群間で差はなかった (それぞれ 0.8 ± 0.3 、 0.9 ± 0.2 、 $p=0.097$)。免疫抑制薬などの併用療法についても、両群間に有意な差はなかった。

以前の研究では、寛解期に天疱瘡患者の血清から抗 Dsg 自己抗体が検出されても、より病勢の強い活動期の抗体価よりも低くなっていることが示されている。本研究でも同様の傾向が見られるか、活動期と寛解期の両方の血清が得られた PG 患者 33 例について検討した。寛解期の抗 Dsg1 抗体と抗 Dsg3 抗体の血清自己抗体価は、すべての症例で活動期よりも低下しており、過去の報告と矛盾しない結果となった (抗 Dsg1 抗体は 16 組、抗 Dsg3 抗体は 21 組について検討)。活動期と寛解期の抗体価は、抗 Dsg1 抗体 (平均±SD) で 797.1 ± 889.6 と 82.0 ± 73.6 ($p<0.001$)、抗 Dsg3 抗体で 997.0 ± 1272.0 と 190.3 ± 283.5 ($p=0.019$) であった。

天疱瘡の疾患活動性を推定するために、血清抗体価を定期的に測定することは有用と考えられている。しかし、臨床的に天疱瘡の病変が見られ

ないのにステロイド減量中に抗体価が上昇した、陽性のまま低下しない、など判断に迷う状況に直面することも少なくない。そこで本研究では、寛解期に血清から自己抗体が検出された患者が、ステロイドを減量または中止できているかどうかを検討した。全身ステロイド療法は、対象となった 132 例中 127 例 (96.2%) で実施され、PG では 72 例中 68 例 (94.4%)、NG では 60 例中 59 例 (98.3%) であった。患者は、寛解後 70.1 ± 46.4 ヶ月 (平均±SD) (最小 8 ヶ月、最大 239 ヶ月) 追跡できているが、PSL を 5mg/日に減らすことができた患者数において、両群間で有意差はなかった (PG の 82.4% [56/68 例] に対し、NG の 81.4% [48/59 例]、 $p=0.885$)。全体として、PG の 56 例中 46 例 (82.4%) は、PSL を 5mg/日に減量した時点でも血清中抗 Dsg 抗体が陽性であった。一方、PG では 11/68 例 (16.2%) がステロイドを最終的に中止できているが、NG での 23/59 例 (39.0%、 $p=0.004$) に比べて有意に少なかった。PG では、PSL を中止しても 6/11 例 (54.5%) で抗 Dsg 自己抗体が検出された。PSL を 10mg/日または 5mg/日に減量した PG 患者の血清自己抗体価を比較したところ、ELISA または CLEIA で測定した抗 Dsg1 抗体および抗 Dsg3 抗体に有意な差はなかった (Dsg1 : ELISA で $p=0.598$ 、CLEIA で $p=0.095$ 、Dsg3 : ELISA で $p=0.637$ 、CLEIA で $p=0.761$)。最終的に血清中の抗 Dsg 抗体価が陰性になったのは、PG 患者の 22.2% (16/72 例) であった。再発率は PG より NG の方が高かったが、その差は有意ではなかった (それぞれ 30.5% [18/59 例]、23.5% [16/68 例]、 $p=0.279$)。再発時において、抗 Dsg 抗体は、PG では全例 (16/16 例)、NG では 83.3% (15/18 例) に検出された。再発時の抗 Dsg3 抗体価は、PG が NG よりも有意に高かったが (平均±SD : 395.3 ± 302.6 、 202.1 ± 417.2 、 $p=0.025$)、抗 Dsg1 抗体価は両群間で差がなかった (平均±SD : 418.7 ± 310.8 、 297.2 ± 262.6 、 $p=0.453$)。

D. 考察

本研究から、寛解期に自己抗体価が陽性となった天疱瘡患者の特徴、これらの患者の予後など、天疱瘡診療にあたる皮膚科医にとって重要な多くの知見が得られた。PG と NG では、年齢、性別、臨床型 (PV または PF)、治療開始前の重症度 (臨床症状スコア PDAI) に有意差は認められなかった。つまり、治療開始前に血清抗体価の動きを予測することは、ほぼ不可能であることが示唆された。また両群間で治療内容に大きな違いはなかったが、これは調査対象となったすべての天

疱疹患者が、診療ガイドラインに沿った治療を受けていたためと考えられる。その中で、NG群の方が、アザチオプリンを併用した患者が多かったことは興味深い（50/60例、83.3%）。この結果から、アザチオプリンの抗体産生抑制効果をさらに強調できるかもしれないが、今回の研究では、わずかに有意差は見られなかった（ $p=0.065$ ）。また、ELISA法（29/59例、49.1%）とCLEIA法（43/73例、58.9%）で、寛解期における陽性率に有意差が認められなかったこと、いずれの方法においても寛解期の血清抗体価は、すべての症例で活動期の血清抗体価よりも低かったことは、ELISAを用いた先行研究と一致しており、どちらの方法も同程度に疾患活動性の評価に有用である、というこれまでの知見に矛盾しない結果であった。

予後に関して、PSLを5mg/日に減量できたかどうかを検討した際に、PGとNGの両群間で有意差がなかったことは注目に値する。この結果は、経過観察中に血清抗体価が陽性になる、あるいは上昇する症例においても、慎重にステロイド減量を続けることができる可能性を示している。その一方、PGではNGに比べてPSL内服を終了できた症例が有意に少なかった。これは、たとえ病変が良好にコントロールされていても、血清抗体価が陰性にならない症例においては、担当医または患者本人がステロイド終了をためらう傾向があるためと考えられた。なお、両群間で再発率に差は見られず、寛解期の血清抗体価から再発のリスクを予測することは非常に困難であることがわかった。

E. 結論

今回の研究結果は、寛解期の天疱疹患者におい

ても、一定の割合で血清中に抗Dsg自己抗体が検出されるという、以前の報告を裏づけるものであった。しかし、その予後の調査から、再発に注意しながらステロイドを減量していくことが可能であることも示された。本研究は、少数の集団を対象とした単一施設での後方視的な研究であるため、多施設での前向き研究によって今回の結論が検証されることが望ましい。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

Wenling Zhao, 山上淳, 江上将平, 舩越建, 高橋 勇人, 谷川瑛子, 天谷雅行.

Clinical study on pemphigus patients with anti-desmoglein IgG autoantibodies in remission. 第42回水疱症研究会. 令和3年1月23日 東京 (Web開催)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし