

天疱瘡・類天疱瘡を起こす自己抗体

Autoantibodies causing pemphigus and pemphigoid

やま がみ じゅん あま がい まさ ゆき
 山 上 淳 : 天 谷 雅 行
 Jun YAMAGAMI Masayuki AMAGAI

はじめに

天疱瘡・類天疱瘡は、自己抗体によって皮膚が傷害されて水疱を生じる自己免疫性疾患であり、自己免疫性水疱症という一連の疾患群を形成する。主病変が表皮にある「天疱瘡群」と、真皮表皮境界部にある「類天疱瘡群」の2つに大きく分けて考えると理解しやすい(表1)。天疱瘡群では表皮細胞間の接着に必要なデスモゾームを構成する蛋白に対して、類天疱瘡群では表皮真皮間の接着にかかわる蛋白に対して、それぞれ自己抗体が検出される。天疱瘡・類天疱瘡における血清中自己抗体の測定は保険収載されており、一般的な医療機関からオーダーできる検査となっている。ただし、実際に得られた結果から診断と治療方針を導くためには正確な知識が必要であり、本稿では主に自己免疫性水疱症の病態と診断のために必要な検査等について解説する。

表1 天疱瘡・類天疱瘡の分類と標的抗原

病名	標的抗原
<天疱瘡群>	
尋常性天疱瘡(PV)	
粘膜優位型	Dsg3
粘膜皮膚型	Dsg3 + Dsg1
落葉状天疱瘡(PF)	Dsg1
腫瘍随伴性天疱瘡(PNP)	Dsg3, Dsg1, デスモブラキン, エピブラキン, エンボブラキン, ペリブラキン, プレクチン, BP230
<類天疱瘡群>	
水疱性類天疱瘡(BP)	BP180, BP230
粘膜類天疱瘡(MMP)	BP180, ラミニン332
後天性表皮水疱症(EBA)	Ⅶ型コラーゲン

I. 天疱瘡

表皮細胞間の接着には、デスモゾームが重要な役割を果たしているが、その主要な構成蛋白として、デスモグレイン(desmoglein; Dsg)とデスモコリン(Desmocollin; Dsc)がある。天疱瘡群は、主にDsgに対する自己抗体によって表皮細胞同士の接着が破綻し、棘融解による表皮内水疱を生じる疾患である。Dsgは、Dsg1からDsg4までのアイソフォームがあり、尋常性天疱瘡ではDsg3(およびDsg1)、落葉状天疱瘡ではDsg1に対するIgG自己抗体が血中に認められる。腫瘍随伴性天疱瘡では、Dsgおよびプラキン分子に対するIgG自己抗体が検出され、Dscに対する自己抗体はIgA天疱瘡で見られることがある。

1. 尋常性天疱瘡(pemphigus vulgaris; PV)

口腔粘膜の疼痛を伴う難治性びらん・潰瘍で初発する例が多く、次第に皮膚に弛緩性水疱、びらんが出現する。皮膚症状は、上背部や殿部などの圧力のかかる部位に好発する。一見正常な部位に圧力をかけると表皮が剥離し、びらんを生じるニコルスキー現象が特徴である(図1)。粘膜症状を主体とする粘膜優位型(mucosal dominant PV; MDPV)と、粘膜のみならず皮膚も広範囲に侵される粘膜皮膚型(mucocutaneous PV; MCPV)に分類できる。組織学的には基底層直上での棘融解(suprabasal acantholysis)が特徴である。直接蛍光抗体法(direct immunofluorescence; DIF)で表皮細胞間にIgGの沈着を認める。粘膜優位型の患者では、血中に抗Dsg3抗

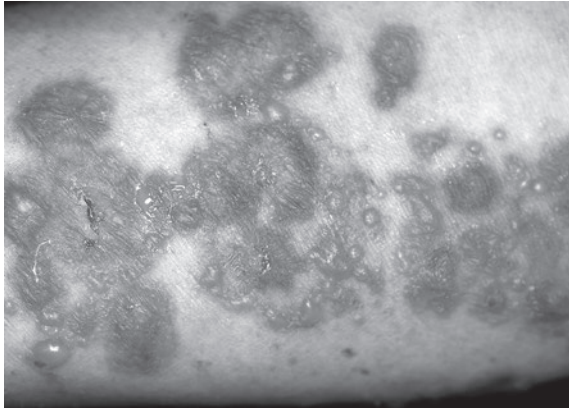


図1 尋常性天疱瘡の皮膚症状

(図1は巻末にカラーで掲載しています)

体を検出するのみだが、粘膜皮膚型の患者では抗 Dsg3 抗体に加え抗 Dsg1 抗体を検出し、表現型との関係はデスモグレイン代償説で説明される (図2)¹⁾。

2. 落葉状天疱瘡 (pemphigus foliaceus; PF)

皮膚に生じる薄い鱗屑、痂皮を伴った紅斑、弛緩性水疱、びらんを臨床の特徴とし、粘膜病変を伴わない。好発部位は、頭部、顔面、胸、背などのいわゆる脂漏部位で、小さな紅斑が多発することが多いが、互いに融合して広範囲な局面を形成することもある。組織学的には角層下での棘融解 (subcorneal

acantholysis) が特徴である。DIF で表皮細胞間に IgG の沈着を認める。血中に抗 Dsg1 抗体のみを検出し、PV と同様に表現型との関係はデスモグレイン代償説で説明できる (図2)。

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

口腔から咽頭にかけての広範囲の粘膜部にびらん・潰瘍を生じる。眼粘膜病変を伴い、眼瞼癒着を生じることがもある。随伴する腫瘍は、多くが悪性リンパ腫などのリンパ球系増殖性疾患である。組織学的に、基底層上で棘融解を認めるが、表皮細胞壊死、基底細胞の空胞変性、表皮内や真皮上層にリンパ球浸潤を伴うことも多い。患者は抗 Dsg 抗体のほかに、プラキン分子 (エンボプラキン、ペリプラキン、デスモプラキン、BP230) に対する自己抗体を有する。臨床および組織所見から、液性免疫のみならず細胞性免疫が PNP の病態において重要な役割を果たしていると考えられている²⁾。

4. その他の天疱瘡

天疱瘡の中でも稀な病型として、特徴的な臨床像 (紅斑と環状配列する小水疱) を呈する疱疹状天疱瘡 (herpetiform pemphigus)、薬剤投与 (D-ペニシ

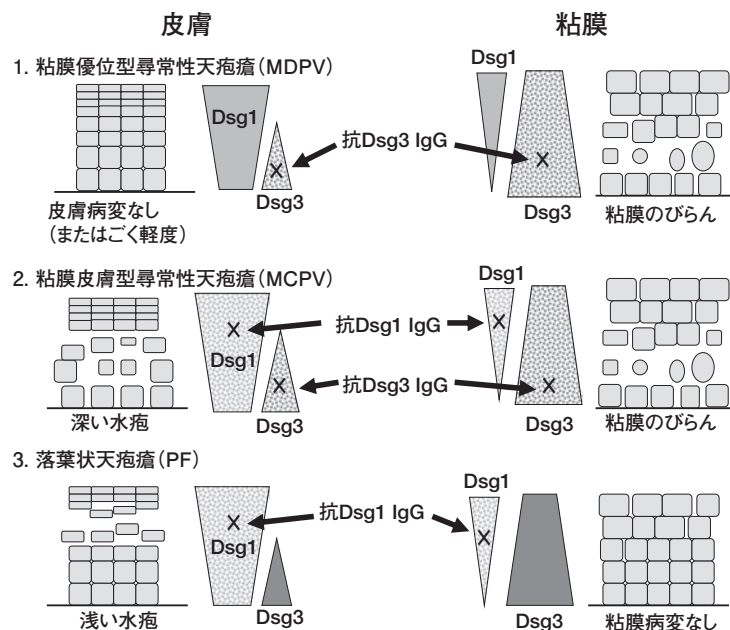


図2 天疱瘡におけるデスモグレイン代償説

天疱瘡の臨床的な表現型と自己抗体プロファイルの関係は、1) Dsg1 および Dsg3 の粘膜と皮膚における発現パターンの違い、2) 同じ部位に存在する Dsg1 および Dsg3 は互いに機能を補い合う、という原則から論理的に説明される。

ラミンなどが有名)によって引き起こされる薬剤誘発性天疱瘡 (drug-induced pemphigus)、臨床的に膿疱が多発し、DIFでIgAの表皮細胞間沈着を認めるIgA天疱瘡 (IgA pemphigus) などがある。

II. 類天疱瘡

表皮真皮接着を担う微細構造はヘミデスモゾームと呼ばれ、その主要な構成蛋白として、180kDのXVII型コラーゲン (bullous pemphigoid antigen 2; BPAG2, 以下BP180) がある。BP180は膜貫通型蛋白であり、そのN末端は表皮基底細胞内で、230kDaのbullous pemphigoid antigen 1 (BPAG1, 以下BP230) およびプレクチンを介してケラチン中間径線維と連結している。C末端は細胞外に出て、基底板 (lamina densa) でループを形成し、透明帯 (lamina lucida) と基底板の境界部に存在するラミニン332 (ラミニン5) と結合する。基底板を真皮の膠原線維とつなぎとめる係留線維 (anchoring fibril) は、2本のVII型コラーゲンがC末端でS-S結合を介して結合した2量体よりなり、基底板に存在するNC1領域がラミニン332と結合することで表皮と真皮の接着が保たれている (図3)。類天疱瘡群は、以下のように水疱性類天疱瘡、粘膜類天疱瘡、後天性表皮水疱症に大きく分類される。

1. 水疱性類天疱瘡 (bullous pemphigoid; BP)

日本国内では最も頻度の高い自己免疫性水疱症と考えられている。痒みの強い浮腫性紅斑を伴う緊満

性水疱を特徴とし、高齢者に好発する。組織学的に好酸球の浸潤を伴う表皮下水疱を呈し、DIFで基底膜部にIgGおよびC3の線状沈着を認める。主要な標的抗原はBP180で、多くの患者において、細胞外領域のNC16aドメインに対するIgG自己抗体がCLEIA (chemiluminescent enzyme immunoassay) 法またはELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) 法で検出でき、その抗体価が病勢をよく反映することが知られる³⁾。

2. 粘膜類天疱瘡 (mucous membrane pemphigoid; MMP)

主として眼瞼結膜、口腔粘膜などの開口部粘膜に病変を生じる。かつては癬痕性類天疱瘡 (cicatricial pemphigoid) と呼ばれていたが、臨床的には、粘膜部が主として侵される水疱性疾患であり、癬痕形成を起こさないこともあるためMMPとして扱う方が一般的になってきた。MMPの代表的な標的抗原はBP180とラミニン332であるが、血中の自己抗体量が少ないために標的抗原を特定できないことも多く、疾患分類上は臨床症状である「粘膜が主として侵される」ことが重視されているのが現状である。

3. 後天性表皮水疱症 (epidermolysis bullosa acquisita; EBA)

VII型コラーゲンに対するIgG自己抗体により発症し、物理的刺激を受けやすい手指、四肢に緊満性水疱が見られる。水疱治癒後は稗粒腫、浅い癬痕を残すのが特徴である。組織学的に表皮下水疱を認め

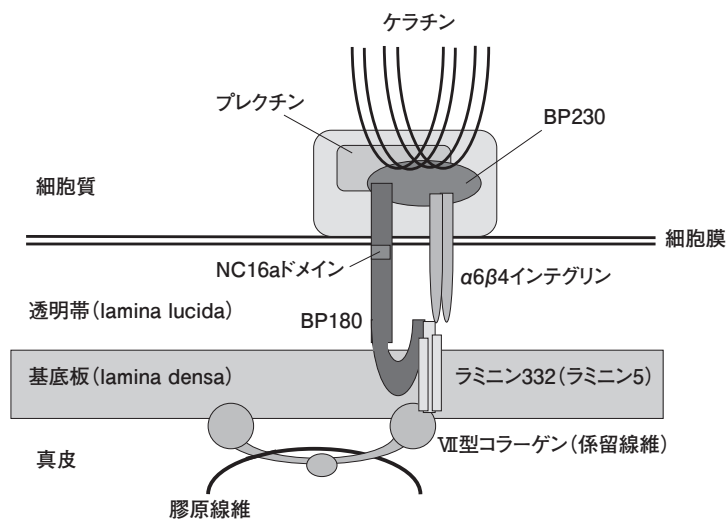


図3 ヘミデスモゾームを構成する蛋白 (模式図)

るが、炎症性細胞浸潤の程度はさまざまである。

Ⅲ. 天疱瘡・類天疱瘡の診断に必要な検査

自己免疫性水疱症は、臨床症状、病理組織所見、免疫学的検査（直接蛍光抗体法および血液検査など）を統合して診断される。天疱瘡および類天疱瘡は国指定の難病であるが、その認定を受けるためには血液検査だけでは不十分で、皮膚生検による情報が必須である。

1. 直接蛍光抗体法 (DIF)

生検した皮膚への自己抗体の沈着を直接観察する、自己免疫性水疱症の診断には不可欠の検査である。天疱瘡群では表皮細胞間への IgG の沈着、類天疱瘡では基底膜部への IgG と補体 (C3) の線状沈着を確認することが重要となる。既に水疱が形成された部位から生検された場合には、二次抗体の非特異的な反応などにより自己抗体の沈着部位が正確に観察できないことがあるので注意が必要である。

2. 間接蛍光抗体法 (indirect immunofluorescence; IIF)

ヒト正常皮膚または組み換えタンパクを基質として、患者血清との反応を観察する検査である。

ヒト正常皮膚を基質とした IIF では、基本的には DIF と同様、天疱瘡群では表皮細胞間に、類天疱瘡群では基底膜部に線状に IgG の沈着が観察される。1M 食塩水剥離ヒト皮膚切片を用いた IIF (split skin IIF) は、類天疱瘡群の鑑別に重要である。ヒト正常皮膚を 1M 食塩水に 4℃ で 48 時間浸すと、基底膜透明帯 (lamina lucida) の深さで表皮と真皮が分離され、人工的に水疱を形成した状態となる。この分離状態の皮膚を基質として患者血清を反応させると、透明帯より上部の蛋白 (ヘミデスモゾームにある BP180、BP230 など) が標的抗原の場合には表皮側に、それより下方の蛋白 (基板上にあるラミニン 332 や VII 型コラーゲンなど) が標的抗原の場合は真皮側に反応する。

2018 年 10 月に保険収載された抗表皮自己抗体検査では、間接蛍光抗体法を用いたキットにより、Dsg および BP180 (NC16a ドメイン) に対する自己抗体を同時に検出できるとされている。これまで汎

用されてきた CLEIA 法および ELISA 法との関連性・使い分け等については、今後の検証が必要と考えられる。

3. CLEIA 法および ELISA 法

天疱瘡に対する Dsg1 または Dsg3、類天疱瘡に対する BP180 (NC16a ドメイン) の組み換え蛋白を用いた CLEIA または ELISA は保険収載されており、患者血清中の抗体価を測定することで病勢を客観的に評価できる⁴⁻⁶⁾。また保険収載されていないが、BP230、VII 型コラーゲンに対する自己抗体を検出するための ELISA キットは入手可能で、それぞれ診断に有用である^{7,8)}。

4. 免疫ブロット法

ヒト正常表皮抽出液、真皮抽出液、組み換え蛋白などをゲル上で電気泳動した後にニトロセルロース膜に転写し、患者血清と反応させて標的抗原を検討する方法である。既に診断がついている患者の血清をコントロールとして用い、陽性バンドの分子量を比較することで、表皮または真皮のどの構成成分に対する自己抗体かを推定する。

おわりに

皮膚 (表皮細胞間または表皮基底膜部) の構成成分に対する自己抗体によって生じる天疱瘡・類天疱瘡 (自己免疫性水疱症) について概説した。正確な診断、病勢および治療効果の判定等において、自己抗体の標的抗原を同定し、その抗体価を検討することは重要と考えられる。将来的には、免疫学的手法等の技術の進歩が応用され、より利便性・有用性の高い検査が可能になることが期待される。

文 献

- 1) Mahoney MG, Wang Z, Rothenberger K, et al. Explanations for the clinical and microscopic localization of lesions in pemphigus foliaceus and vulgaris. *J Clin Invest.* 1999; **103**: 461-468.
- 2) Hata T, Nishimoto S, Nagao K, et al. Ectopic expression of epidermal antigens renders the lung a target organ in paraneoplastic pemphigus. *J Immunol.* 2013; **191**: 83-90.
- 3) Tsuji-Abe Y, Akiyama M, Yamanaka Y, et al: Correlation of clinical severity and ELISA indices for the NC16A do-

- main of BP180 measured using BP180 ELISA kit in bullous pemphigoid. *J Dermatol Sci.* 2005 ; **37** : 145-149.
- 4) 天谷雅行, 谷川瑛子, 清水智子, ほか. 天疱瘡診療ガイドライン. *日皮会誌.* 2010 ; **120** : 1443-1460.
 - 5) 氏家英之, 岩田浩明, 山上淳, ほか. 類天疱瘡(後天性表皮水疱症を含む)診療ガイドライン. *日皮会誌.* 2017 ; **127** : 1483-1521.
 - 6) Fujio Y, Kojima K, Hashiguchi M, et al. Validation of chemiluminescent enzyme immunoassay in detection of autoantibodies in pemphigus and pemphigoid. *J Dermatol Sci.* 2016 ; **85** : 208-215.
 - 7) Yoshida M, Hamada T, Amagai M, et al. Enzyme-linked immunosorbent assay using bacterial recombinant proteins of human BP230 as a diagnostic tool for bullous pemphigoid. *J Dermatol Sci.* 2006 ; **41** : 21-30.
 - 8) Saleh MA, Ishii K, Kim YJ, et al. Development of NC1 and NC2 domains of type VII collagen ELISA for the diagnosis and analysis of the time course of epidermolysis bullosa acquisita patients. *J Dermatol Sci.* 2011 ; **62** : 169-175.