

マルホ皮膚科セミナー

2010年12月16日放送

第109回日本皮膚科学会総会①

教育講演22「検査の読み方（自己抗体を含む）」より

「自己免疫水疱症の自己抗体の読み方と治療への応用」

久留米大学 皮膚科講師
濱田 尚宏

はじめに

自己免疫水疱症は多彩な表皮抗原に対する自己抗体によって皮膚が障害され、水疱を形成する一連の疾患群です。抗表皮細胞膜抗体を示す自己免疫水疱症には天疱瘡をはじめとする疾患が分類され、デスモグレインに対する自己抗体を有するものが主体です。一方、抗表皮基底膜部抗体を有する疾患の代表は水疱性類天疱瘡で BP180、BP230 に対する自己抗体を有します。近年、その他の様々な自己免疫水疱症においても標的抗原が明らかにされています。これらの自己免疫水疱症における自己抗体の検出には蛍光抗体直接法や蛍光抗体間接法、免疫ブロット法、ELISA 法、免疫沈降法などが用いられています。

自己免疫水疱症と標的抗原

	抗体のクラス	標的抗原
抗表皮細胞膜抗体を示す自己免疫水疱症		
尋常性天疱瘡		
粘膜優位型	IgG	Dsg3
粘膜皮膚型	IgG	Dsg3, Dsg1
増殖性天疱瘡	IgG	Dsg3
落葉状天疱瘡	IgG	Dsg1
紅斑性天疱瘡	IgG	Dsg1
疱疹状天疱瘡	IgG	Dsg1, Dsg3

腫瘍随伴性天疱瘡	IgG	デスモプラキン I/II, BP230, エンボプラキン, ペリプラキン, 170kDa 蛋白 (未同定), Dsg3, Dsg1
薬剤誘発性天疱瘡	IgG	多様
IgA 天疱瘡 SPD 型 IEN 型	IgA IgA	デスモコリン 1 未同定
抗表皮基底膜部抗体を示す自己免疫水疱症		
水疱性類天疱瘡 妊娠性疱疹	IgG IgG	BP180, BP230 BP180, BP230
粘膜類天疱瘡 抗 BP180 型 抗ラミニン 332 型 眼型	IgG, IgA IgG IgA	BP180 ラミニン 332 未同定
線状 IgA 水疱症 lamina lucida 型 sub-lamina densa 型	IgA IgA	97/120kDaLAD1 一部は VII 型コラーゲン
後天性表皮水疱症 水疱性 SLE 抗ラミニン γ 1 類天疱瘡 Duhring 疱疹状皮膚炎	IgG IgG IgG IgA	VII 型コラーゲン VII 型コラーゲン ラミニン γ 1 なし

最近、デスモグレインと BP180 に対する ELISA 法が保険収載され、多くの施設で簡便に検査を提出することができるようになりました。保険上の注意点がひとつあります。それは、天疱瘡患者さんの経過観察中の治療効果判定の目的でデスモグレイン 1、3 の両者を一度に測定した場合には、一方のみしか算定できないというものです。日常診療において検査をされる場合にはご注意ください。

デスモグレインに対する ELISA 法

さて、デスモグレインに対する ELISA 法について、少し詳しくお話をさせていただきます。これは、天疱瘡の鑑別診断、免疫学的な補助診断項目のひとつとして有用です。粘膜優位型の尋常性天疱瘡ではデスモグレイン 3 のみが陽性になり、粘膜皮膚型ではデスモグレイン 3、1 の両者が陽性、落葉状天疱瘡はデスモグレイン 1 のみが陽性になります。陰性の場合には他疾患の可能性を考えます。また、これら ELISA 法のインデックス

値を用いることにより、病勢のモニタリングや同一患者において他施設で施行した検査結果を比較することができます。また、ELISA は以下のような治療応用が可能とされています。ステロイド内服においては、臨床症状をもちろん考慮しながら、その減量の目安にしたりすることができ、血漿交換療法においては、施行前後の血清と廃液、それぞれの ELISA インデックス値から、抗体除去率を客観的に判断することができます。また、ステロイドパルス療法における治療効果の判定を行ったりできるとも言われています。

デスモグレイン (Dsg) ELISA と天疱瘡の鑑別診断

病 名	ELISA	
	Dsg3	Dsg1
尋常性天疱瘡		
粘膜優位型	+	-
粘膜皮膚型	+	+
落葉状天疱瘡	-	+
正常あるいは他の疾患	-	-

インデックス値

Dsg3 陽性：20 以上，グレーゾーン：7 以上 20 未満，陰性：7 未満

Dsg1 陽性：20 以上，グレーゾーン：14 以上 20 未満，陰性：14 未満

一方で、いくつかの注意点があります。自己免疫水疱症の多くは、血清中にポリクローナルに自己抗体が含まれており、現在の ELISA 法ではそのうち、病原性抗体と非病原性抗体の総計としてインデックス値が示されるため、寛解期でもそれが低下しない症例があることに時々遭遇します。つまり、本 ELISA 法は病原性のある自己抗体のみを検出しているわけではないということです。また、デスモグレイン 1、3 のどちらか一方のみで経過観察を行っている場合、尋常性天疱瘡から落葉状天疱瘡へ、または落葉状天疱瘡から尋常性天疱瘡へ病型が移行した際に正しい評価ができなくなるということにも注意が必要です。

BP180 に対する ELISA

こちらは水疱性類天疱瘡に対する免疫学的な補助診断項目のひとつであり、天疱瘡と同様に病勢のモニタリングとしても有用です。ELISA の抗原としては、BP180 の中で Nc16a 領域と呼ばれる部分の組み換えタンパク質を用いていますが、これは水疱性類天

疱疹患者の血清の大多数がこの部分に反応するという知見に基づくものです。あとでお話させていただきますが、抗 BP180 型粘膜類天疱瘡では、Nc16a 領域ではなく、BP180 中の C 末端領域に対する自己抗体がみられるとされており、ELISA の結果が陰性であってもこの病気を否定することはできません。天疱瘡における DsgELISA と同様に、この BP180 に対する ELISA は水疱性類天疱瘡においても病勢をある程度反映すると言われていますが、病勢と ELISA 値が並行しない症例もあり、注意が必要です。

また、BP180 の ELISA は、特異度は高いですが、感度が 7 割程度であり、偽陰性となることがあるということにも留意が必要です。この場合、私どもが最近開発した BP230ELISA 法と組み合わせることで、感度・特異度ともに 97、8%となります。将来的に BP230ELISA も保険収載され、実診療に簡便に応用できるようになることがのぞまれます。

水疱性類天疱瘡における ELISA の感度・特異度

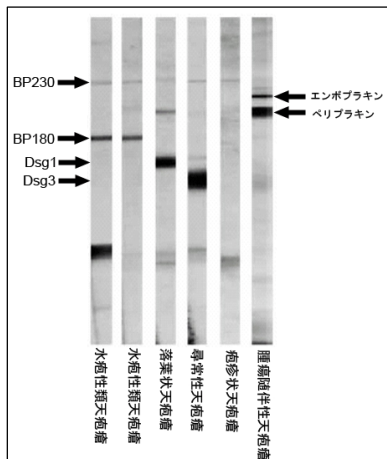
	全 239 症例	
	感度	特異度
BP230 ELISA	72.4%	99.5%
BP180 ELISA	69.9%	98.8%
BP230+BP180	97.1%	98.9%

Yoshida M et al. J Dermatol Sci 41: 21-30, 2006 を改変引用

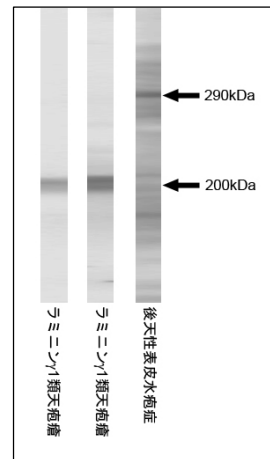
デスマグレインや BP180 の自己抗体を有するその他の自己免疫水疱症にも、これら ELISA 法を応用することはできると思いますが、確定診断には臨床症状、病理組織検査、蛍光抗体法、免疫ブロット法などを組み合わせて総合的に判断することが必要です。

免疫ブロット法

当科では、全国の多くの先生方から自己免疫水疱症の患者血清をお送りいただき、免疫学的な検索を行っています。そのうち、免疫ブロット法は個々の症例における自己抗体の詳細な検出のために非常に有用です。表皮抽出液を抗原とした免疫ブロット法では、典型的な天疱瘡や類天疱瘡の他に、腫瘍随伴性天疱瘡の抗原のうち、エンボプラキンやペリプラキンに対する自己抗体なども検出することができます。また、真皮抽出液を抗原とした免疫ブロット法でも後天性表皮水疱症や抗ラミニンγ1類天疱瘡などの自己抗体を検出することができます。



表皮抽出液を用いた免疫ブロット法

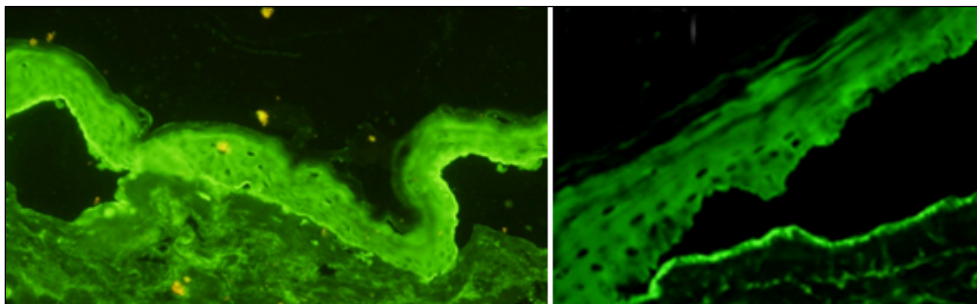


真皮抽出液を用いた免疫ブロット法

蛍光抗体間接法

さて、抗 BP180 型粘膜類天疱瘡は粘膜類天疱瘡の 7-8 割を占め、IgG あるいは IgG と IgA 両者に対する自己抗体を有し、BP180 の C 末端部に対する反応を持つものが多いとされています。抗体価は一般に低く、前にお話しいたしましたように BP180ELISA も陰性のことが多いです。そのため、ELISA が陰性でも本疾患を否定できないことに留意する必要があります。

一方、抗ラミニン 332 型粘膜類天疱瘡は粘膜類天疱瘡の 1-2 割を占め、IgG クラスの自己抗体を有します。本疾患は、BP180 型に比較して重篤な粘膜症状を示すことが多く、胃癌などの内臓悪性腫瘍を合併することも多いと言われています。臨床的に鑑別の難しい両疾患ですが、1 モル食塩水剥離ヒト皮膚を用いた蛍光抗体間接法では、抗 BP180 型粘膜類天疱瘡の患者血清は表皮側に反応し、抗ラミニン 332 型粘膜類天疱瘡の患者血清は真皮側に反応します。



1 モル食塩水剥離ヒト皮膚切片を用いた蛍光抗体間接法

左：抗 BP180 型粘膜類天疱瘡患者血清を反応させたもの

右：抗ラミニン 332 粘膜類天疱瘡患者血清を反応させたもの

また、BP180C 末端領域の組み換え蛋白質や精製ラミニン 332 を抗原とした免疫ブロット法を用いて、それぞれの自己抗体を検出することができます。臨床経過や重症度、合併症などが大きく異なる両疾患において、以上のような方法で自己抗体を検出し、確定診断に至ることは非常に重要と思われます。

線状 IgA 水疱症や後天性表皮水疱症、抗ラミニン γ 1 類天疱瘡などについても、近年の研究により、それらの標的抗原が明らかにされています。他の自己免疫水疱症と同様に、いずれの疾患も臨床像の評価や病理組織検査などを行っても鑑別が困難なこともあり、蛍光抗体直接法や間接法、免疫ブロット法、ELISA 法などを適宜組み合わせながら、自己抗体を明らかにすることで、正しい治療法を選択できるようになることは言うまでもありません。今後は天疱瘡のデスマグレイン、水疱性類天疱瘡の BP180 などのように、様々なタイプの自己免疫水疱症に適用できる ELISA 法が確立されて、補助診断や病勢モニタリングなどに使用されていくことが期待されます。