

氏名(本籍) 和泉智子(岐阜県)
 学位の種類 博士(医学)
 学位授与番号 乙第 1391号
 学位授与日付 平成 16年 9月 8日
 学位授与の要件 学位規則第4条第2項該当
 学位論文題目 **Monitoring of ELISA for anti-BP180 antibodies: Clinical and therapeutic analysis of steroid treated patients with Bullous pemphigoid**
 審査委員 (主査) 教授 北島 康雄
 (副査) 教授 清島 満 教授 高見 剛

論文内容の要旨

背景

類天疱瘡は全身の皮膚及び口腔粘膜に水疱とびらんを生ずる自己免疫性水疱症である。病理組織学的には基底細胞と基底膜の間で細胞基質間接着が阻害され表皮下水疱を形成する。自己抗体の標的抗原は表皮真皮接着構造であるヘミデスモソーム構成分子の類天疱瘡抗原2 (BPAG2:分子量 180 kDa) である。さらに最近BP180NC16Aドメインのエピトープを含む部分のリコンビナント蛋白を用いたELISAが開発された。われわれは本症の発症機序について一連の研究を行ってきたが今回類天疱瘡患者5例においてこのBPAG2エピトープに対するELISA法の臨床的有用性について治療法と抗体価の変動、および臨床症状の消長の観点から検討した。

対象及び方法

(症例) 類天疱瘡患者5例(水疱性類天疱瘡3例, 小水疱性類天疱瘡2例)について, ELISA法で抗BP180抗体価を測定しながら経過を詳細に観察した。病勢は体表面積における病変部のしめる% (15%>; score3, 5~15%; score2, 1~4%; score1, 0%; score0) と一日の新生水疱数 (6以上; score3, 2~5; score2, 1; score1, 0; score0) をそれぞれscore化しその和を重症度とした。

(ELISAに関する方法) ELISAはリコンビナントGST-NC16Aでコートした96 well-microtiter platesを用いたBP180NC16A ELISA kit (MBL, Nagoya Japan) を使用して施行した。ELISA のIndex値は次の式で求めた。Index値= (患者血清のOD-陰性コントロールのOD) / (陽性コントロールのOD-陰性コントロールのOD) ×100。

結果

治療前のELISA値が異常値 (57.2~1374, cut-off 値 15.0) を示す患者5例を用いて長期間の経過観察した結果, ELISA値と病勢はほぼ一致していた。水疱性類天疱瘡患者の3例はステロイドの投与 (prednisolone 0.75~1mg/kg/day) で水疱, びらんは急速に消退し, ELISA値はステロイド治療後4週で治療開始前のELISA値の40%までさがった。小水疱性類天疱瘡患者の2例はステロイドを投与 (prednisolone 0.8~1mg/kg/day) してもびらん, 水疱形成に改善がみられずステロイドに加えてdiaphenylsulfoneを追加したところELISA値が高値を維持しているにも関わらず臨床症状は劇的に改善した。5症例すべてにおいてELISA値が治療開始時の40%に減少していればcut-off値まで下がっていない状態であってもprednisoloneのtaperingによって皮疹の再燃はおこらなかった。

考案

類天疱瘡の治療では従来からステロイド投与後数日で水疱新生がみられなくなることがあることから、自己抗体の存在下でも臨床症状はステロイドの効果によって治癒状態になるのではないかと推察されていたが、今回の臨床分析とBP180ELISA値の詳細な長期間測定によってこのことが典型的水疱性類天疱瘡も小水疱性類天疱瘡においても初めて示された。しかし、小水疱性類天疱瘡においては急性期にステロイド単独では水疱を消失させることはできなかったがdiaphenylsulfoneの追加投与によりELISA値が高値でも症状が改善するという現象がみられた。このことから水疱性類天疱瘡ではステロイド単独治療で、小水疱性類天疱瘡では治療には2段階の治療すなわち、急性期には自己抗体結合後水疱形成に至る過程で好中球等の多核白血球の遊走をdiaphenylsulfoneなどで遮断し臨床症状をいかに早く抑制するかという初期治療とそれに続いて、ステロイドを用いて病因抗体価を低下させるという長期的な治療が必要であることが示唆された。さらにその治療効果特にステロイド減量の指標としてELISA値の測定はきわめて有用であることが示された。

論文審査の結果の要旨

申請者 和泉智子は、類天疱瘡患者においてBP180NC16Aドメインのエピトープを含む部分のリコンビナント蛋白を用いたELISA値の変動と病勢の経過を詳細に観察し治療法と抗体価の変動、および臨床症状の消長の関連性を検討した。自己抗体の存在下でも臨床症状はステロイドの効果によって治癒状態になること、小水疱性類天疱瘡の治療には多核白血球の遊走を押さえるdiaphenylsulfoneによる初期治療とステロイドを用いて抗体価を下げる長期的治療が必要であることが明らかとなった。本研究の結果は皮膚科学及び水疱症の治療に発展に少なからず寄与するものと認められる。

[主論文公表誌]

Monitoring of ELISA for anti-BP180 antibodies: Clinical and therapeutic analysis of steroid treated patients with Bullous pemphigoid

The Journal of Dermatology 31, 383-391 (2004).