

臨床懇話会

## 第 473 回東京医科大学臨床懇話会

### 多診療科の連携により寛解導入し得た紅皮症

#### A remitted case of erythroderma by interventions across multiple medical department

日 時：平成 30 年 1 月 26 日（金）17:00～  
場 所：東京医科大学病院 第一研究・教育棟 3 階 第一講堂  
当 番 分 野：東京医科大学皮膚科学分野  
関連診療科：東京医科大学病院消化器内科  
東京医科大学病院腎臓内科  
東京医科大学病院感染症科  
司 会：原田 和俊（皮膚科学 准教授）  
発 言 者：福士 瑠璃（皮膚科）  
竹内 啓人（消化器内科）  
中村 造（感染症科 講師）  
長岡 由女（腎臓内科 准教授）

原田（司会）：第 473 回東京医科大学臨床懇話会を開催したいと思います。司会の皮膚科学分野の原田です。

今回は「多診療科の連携により寛解導入した紅皮症」ということで、治療抵抗性の皮膚疾患を他科の先生方と協力して寛解導入した症例を提示します。治療を担当した福士先生に症例を発表してもらいます。

#### 症例提示

福士（皮膚科）：症例は 74 歳の男性です。主訴は全身の紅斑と下腿浮腫です。既往に未治療の慢性 B 型肝炎がありました。

現病歴ですが、当科初診の半年前より四肢に紅斑が出現、2 カ月前に他院で皮膚生検により乾癬性紅皮症と診断されました。エトレチナート（ビタミン A 誘導体）を投与するも改善が乏しく、下腿浮腫も出現し当科へ紹介となりました。

初診時の現症を示します。体幹、四肢にびまん性

の紅斑が認められ、一部で鱗屑を伴います。背部も黄色の痂皮が付着するびまん性の紅斑が認められます（図 1a）。下肢全体に紅斑があり、ところどころに鱗屑を伴うびらんが散在しています。下腿には浮腫がみられました（図 1b）。以上の所見からこの患者さんは紅皮症と診断されます。

#### 紅皮症とは

福士：紅皮症について説明したいと思います。

紅皮症とは全身の皮膚がびまん性に潮紅し、健常皮膚をほぼ残さない状態のことを言います。紅皮症では秕糠状（米ぬかのような小さい）鱗屑や小葉状の鱗屑が付着します。紅皮症を来す疾患というのは多岐にわたり、診断のみではなく、紅皮症を来す原疾患の同定が重要です。

紅皮症の原因疾患にはアトピー性皮膚炎、乾癬、慢性湿疹、リンパ腫などがあります。また、内臓悪性腫瘍に随伴する紅皮症もあります。

原田：ここで一度経過をまとめます。今回の症例

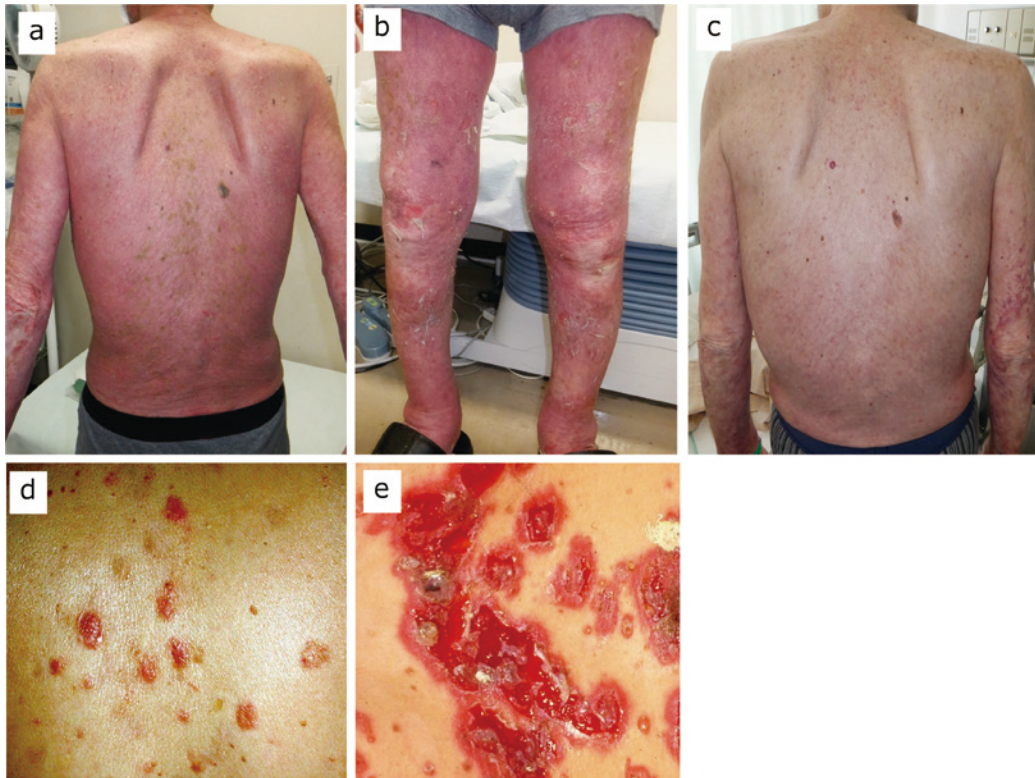


図1 入院時及び退院時身体所見

は皮膚の症状から紅皮症と診断しました。紅皮症というのは皮膚の症状の名称です。全身の皮膚が潮紅、鱗屑を伴った状態を紅皮症と呼びます。従って、紅皮症という診断をつけるだけでは不十分です。紅皮症を引き起こす疾患をしっかりと診断する必要があります。

そこで、この患者さんの紅皮症の原因を検索しました。

#### 紅皮症の原因検索

福士：まず、血液検査を行いました。白血球は高値で好中球の比率が高く、生化学検査では総蛋白やアルブミンが低下しています。腎障害はなく、CRPは軽度高値でした。

重要な所見として抗 Dsg1 抗体が異常に高値でした。また、未治療の B 型肝炎があり、血液中から HBV の DNA も検出されています (表 1)。

右の背部より皮膚生検を行いました。病理組織所見として表皮顆粒層の角化細胞が離脱しているのがわかります (図 2a)。この所見を棘融解と呼びます (図 2b)。この皮膚生検の検体を用いて免疫蛍光染色を行ったところ、表皮細胞間が光っていました。これは、表皮細胞間に自己抗体が付着しているとい

うことを示しています。

以上の検査結果から本症例を落葉状天疱瘡と診断しました。すなわち、落葉状天疱瘡による紅皮症と考えました。

原田：これまでの検査結果をまとめます。抗 Dsg1 抗体が陽性であり、免疫蛍光染色で表皮細胞間に蛍光が認められました。この所見から表皮細胞間に自己抗体が沈着していることが分かります。また、病理組織所見で顆粒層の角化細胞が剥がれています。以上の検査所見から本症例を落葉状天疱瘡と診断しました。

天疱瘡の病理組織所見や蛍光免疫染色の画像は国家試験に良く出題されますので、学生諸君は良く復習しておいてください。

天疱瘡について福士先生に解説してもらいます。

#### 天疱瘡とは

福士：自己免疫によって生ずる水疱症は天疱瘡と類天疱瘡があります。天疱瘡というのは、表皮角化細胞の細胞間の接着が阻害される疾患です。類天疱瘡というのは、表皮の基底層の角化細胞と基底膜との間が障害される疾患です。

天疱瘡とは表皮細胞表面の蛋白であるテスモグレ

表1

WBC	10.4 × 10 <sup>3</sup> /μL	TP	<u>5.0 g/dL</u>	IgG	871 mg/dL (870–1,700)
Neut	93.8%	Alb	<u>2.7 g/dL</u>	IgA	140 mg/dL (110–410)
Lym	3.4%	LDH	292 U/L	IgM	43 mg/dL (35–220)
Mon	2.4%	T-Bil	0.38 mg/dL	IgE	<u>651.6 IU/mL</u> (<270)
Eos	0.3%	BUN	<u>28.8 mg/dL</u>	抗 Dsg1	<u>7,220 U/mL</u>
Baso	0.1%	Cre	0.65 mg/dL	抗 Dsg3	7.5 U/mL
RBC	397 × 10 <sup>4</sup> /μL	UN	4.0 mg/dL	HBs 抗原	> 250
Hb	12.3 g/dL	Na	141 mEq/L	HBs 抗体	(-)
Ht	37.4%	K	<u>3.2 mEq/L</u>	HBc 抗体	<u>10.7 S/CO</u>
Plt	15 × 10 <sup>4</sup> /μL	BS	<u>183 mg/dL</u>	HBVDNA 定量	<u>7.4 Log IU/ml</u>
		CRP	<u>0.71 mg/dL</u>		

血液検査所見。下線は異常値。

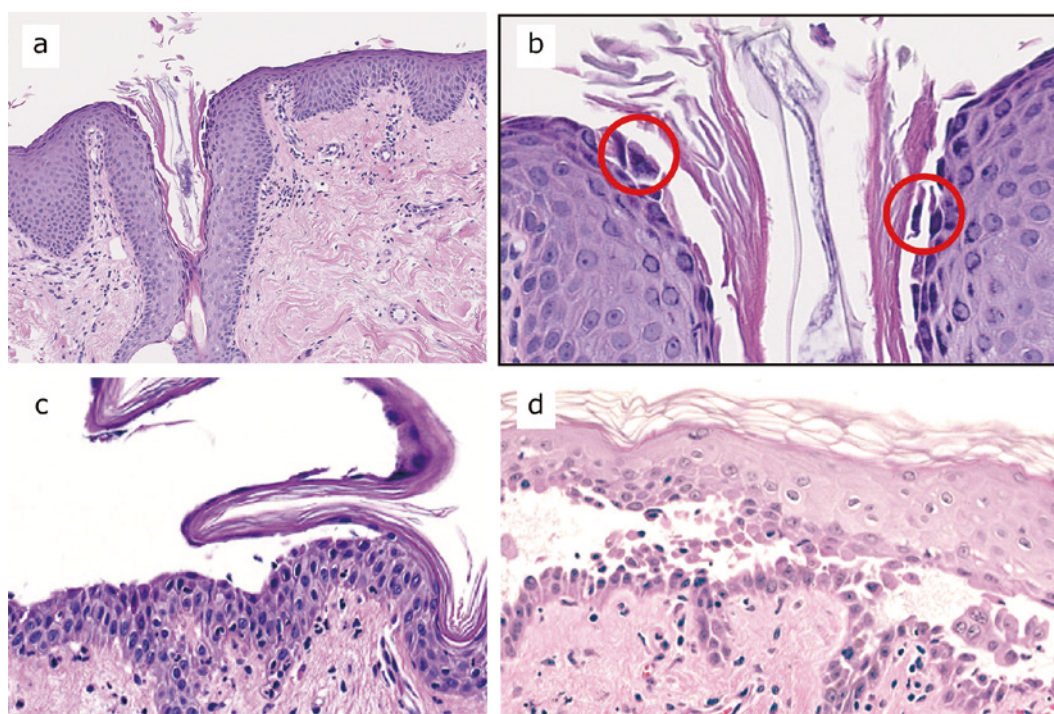


図2 右背部の紅斑の病理組織所見。赤丸は棘融解を示す。

インに対する自己抗体により、表皮細胞間の細胞接着が阻害され、水疱を形成する疾患です。天疱瘡はいくつかの病型に分類されますが、今回の症例は落葉状天疱瘡と診断しました。

天疱瘡の自己抗体が結合するデスモグレインは数種類ありますが、表皮角化細胞ではデスモグレイン1とデスモグレイン3が発現しています。落葉状天疱瘡というのは、デスモグレイン1に対する抗体がつかられてしまう疾患で表皮上層に病変が生じます。尋常性天疱瘡は自己抗体によりデスモグレイン1と3の機能が阻害され、基底層に近い部分から上

層にかけて角化細胞同士の結合が阻害されます。

天疱瘡の病理所見を示します。落葉状天疱瘡では表皮の上層に裂隙が形成されています。一方、尋常性天疱瘡では、表皮基底層上に水疱が形成されているのがわかります(図2c, d)。

臨床症状の写真を示します。落葉状天疱瘡では皮疹としてびらんと紅斑を認めますが、尋常性天疱瘡の場合はやや深めのびらんが認められます(図1d, e)。

通常、落葉状天疱瘡は軽症な例が多いですが、本症例では紅皮症を来しています。自験例のように紅



皮症を呈する落葉状天疱瘡は重症です。

次に天疱瘡の治療を説明します。天疱瘡の治療にはステロイドの全身投与、免疫抑制剤の投与、大量γグロブリンの投与、血漿交換、抗CD20抗体の投与などがあります。

まず、自験例では標準治療のステロイド投与を選択しました。しかし、この患者さんにはB型肝炎がありましたので、大量のステロイドを投与するのは問題があり、消化器内科の先生にコンサルトさせていただきました。

原田：ありがとうございます。天疱瘡は自己免疫疾患ですのでステロイド投与を行います。B型肝炎があるので、消化器内科の先生にお願いして、どのように対処すべきかをコンサルしました。

竹内先生お願いいたします。

#### B型肝炎患者へのステロイド投与

竹内（消化器内科）：よろしく申し上げます。消化器内科の竹内です。

消化器内科では、B型肝炎を一緒に拝見させていただきましたので、今回、免疫抑制・化学療法により発症するB型慢性肝炎対策について説明したいと思います。

まず、B型肝炎についてのおさらいです。B型肝炎は感染者の血液や体液を介して感染します。B型のキャリアのお母さんからの出産時の産道感染を垂直感染、そのほかの感染を水平感染と呼びます。予防接種や医療行為による水平感染も、過去には存在したことが推定されます。B型肝炎は、慢性肝炎や肝硬変、肝臓癌の原因となります。

治療としては、インターフェロンや核酸アナログ製剤という内服の治療があります。C型肝炎と異なって、再活性化する可能性があります。

再活性化についての説明です。B型肝炎患者さんに免疫抑制剤や化学療法を行うと、B型肝炎ウイルスに対する免疫機能が低下します。その結果、ウイルスの再増殖が起こります。

この時点では、まだB型肝炎ウイルスが増殖するだけであり、肝炎を発症していない状態です。しかし、免疫抑制剤や化学療法を減量または中止すると、抑制されていた免疫機能が回復して、強いウイルス排除反応である肝炎が惹起されます。

ウイルス感染細胞が免疫機能によって排除されて、免疫学的均衡が回復すると、再び肝炎は沈静化

しますが、時に肝炎は重症化・劇症化して、致命的となることがあります。

#### De novo B型肝炎とは

次に、De novo B型肝炎に関して説明致します。De novo B型肝炎というのは、あまり聞きなれてないかもしれませんが、これはB型肝炎の既往感染者が免疫抑制剤や抗癌剤の治療によって再活性化した肝炎を言います。

免疫抑制薬・化学療法により宿主の免疫監視が高度に低下すると、B型肝炎ウイルスが再増殖し、HBs抗原がもともと陰性化していたところが陽性化して、免疫の再構築によりB型肝炎が再燃します。

既往感染者というのは、HBs抗原は陰性です、HBs抗原陽性の非活動性キャリアと比較して、こういった免疫抑制や化学療法の治療開始から肝炎発症までの間隔は一般的に長いという傾向があると言われています。

次にB型肝炎の既往感染者とワクチン接種者、つまり私たち医療従事者が受けるB型肝炎のワクチン接種者の血液検査上のマーカーの違いについてご説明します。

既往感染者は、恐らく成人になってB型肝炎ウイルスが体内に入って、急性肝炎を発症します。B型肝炎ウイルスに感染した肝細胞は、自身の免疫機構によって排除されて、HBs抗体という中和抗体ができます。急性肝炎が落ち着いた後も、HBc抗体は残ることが多いです。

次に、B型肝炎に感染していない人がB型肝炎ワクチンを接種した場合には、HBs抗原はもちろん陰性で、HBs抗体は陽性になります。

B型肝炎ウイルスが体内に入っていないならば、基本的にHBc抗体は陰性になりますので、既往感染者かどうかの判断は、HBc抗体の有無で判断する

#### • 既往感染者

HBs抗原(-) HBs抗体(+) HBc抗体(+)

#### • ワクチン接種者(HBV感染のない人)

HBs抗原(-) HBs抗体(+) HBc抗体(-)

→HBc抗体の有無で、HBVの現在・過去の感染の有無がわかる(稀に例外あり)。

図3 既往感染者とワクチン接種者との血液検査所見の違い。

ことになります(図3)。

ただし、極度に免疫機能が低下している場合やHBc抗体が検出感度以下になっている場合がありますので、全例このような所見を示すわけではありません。

### B型肝炎の再活性化のリスク

次に、B型肝炎の再活性化のリスクについてです。これは原疾患や免疫抑制の程度、B型肝炎のウイルスの感染状態に影響します。

悪性リンパ腫や形質細胞腫などの血液の悪性腫瘍や乳癌やその他の固形癌、そして膠原病やリウマチ性疾患で起こり得ます。

再活性化の頻度としましては、造血幹細胞移植や臓器移植、リツキシマブ・ステロイド併用化学療法、そしてステロイド併用全身化学療法の順で、再活性化のリスクが高くなると言われています。

### 免疫抑制・化学療法により発症する B型肝炎対策法

日本肝臓学会が提唱している免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策の診療ガイドラインを示します。このフローチャートのように、何をやらねばいいかというのは、わかりやすく決まっています。

まず最初にHBs抗原を測定して陽性だった場合には、すぐに核酸アナログ製剤という、B型肝炎ウイルスの複製を抑える内服薬の治療を開始します。

HBs抗原が陰性の場合には、HBc抗体やHBs抗体を測定します。いずれも陰性の場合には、B型肝炎にかかったことのない人ということで、通常の対応になります。HBc抗体もしくはHBs抗体のいずれかが陽性の場合には、次に、HBV-DNAの定量、つまりB型肝炎ウイルスの定量を行います。

それが、ある一定以上だった場合には、すぐに核酸アナログ製剤の治療を開始します。ウイルス量が一定量以下の場合には、1~3カ月に1回、ウイルス量や肝酵素であるAST、ALTなどをチェックしていきます。最新版の2017年8月版では、ウイルス量が1.3 Log/ml以上になりました(図4)。

次に、B型肝炎の検査項目に関して解説します。HBs抗原、HBs抗体、HBe抗原、HBe抗体、HBc抗体、IgM型HBc抗体とたくさんありますが、そのひとつひとつを理解して患者さんの病態を理解す

るのはなかなか難しいと思います。

他科の先生や学生に覚えてほしいことは、免疫抑制・化学療法開始予定の患者さんに必ず調べなければいけない検査として、HBs抗原、HBs抗体、HBc抗体、この3つがあるということです。

今回の本題はステロイド大量療法を行う際にはB型肝炎は再活性化する可能性があるという認識を必ず持つということです。そしてその3項目を必ず治療前に測定して、いずれか陽性であれば、消化器内科へ必ず相談してください。

症例やリスクに応じて、先ほどの核酸アナログ製剤という飲み薬を開始し、経過観察の期間をお伝えします。

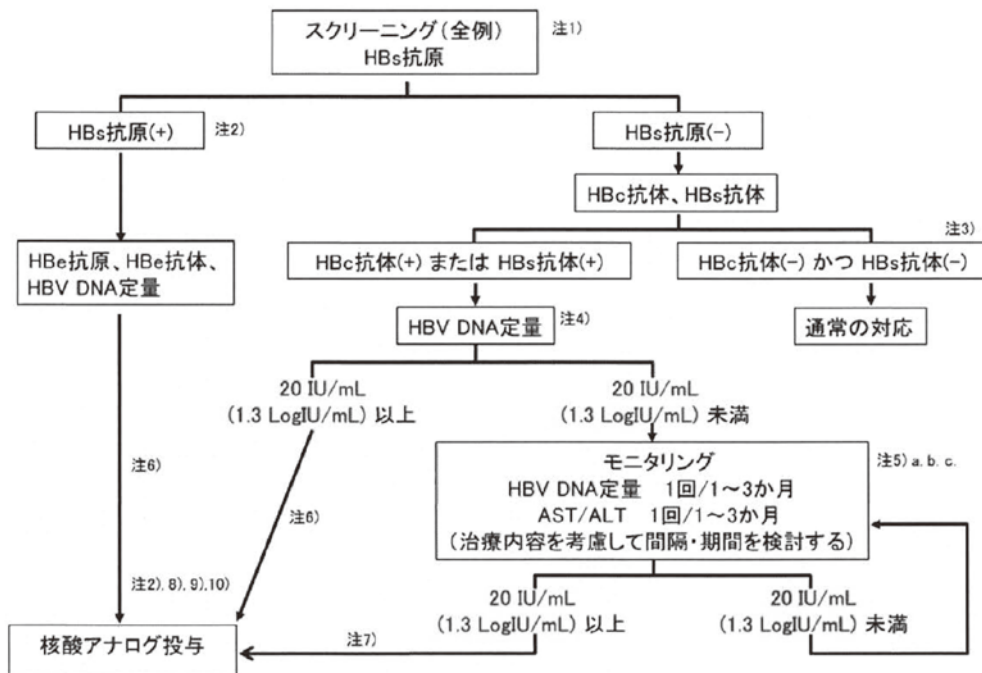
治療開始後及び治療内容の変更や中止の際には、少なくとも6カ月間は、月1回のウイルス量の定量を行ってください。一番重要なこととして、再活性化した場合に、ステロイドをすぐに中止しないでください。これは中止してしまうと、肝炎が増悪し劇症化してしまう可能性があります。ちなみに、B型肝炎が再活性化した場合に、急性肝炎程度であれば救命できますが、劇症肝炎になった場合に、急性肝不全まで至った症例は、100%近い死亡率となりますので細心の注意が必要です。

さらに、先生方へお願いしたいこととして、核酸アナログ製剤の治療を行っている場合には、消化器内科でも定期的にフォローしていくと思いますが、血液検査のみで経過観察していく症例に関しては、AST/ALT、そしてB型肝炎のウイルス量を1~3カ月に1回測っていただくということが必要です。

治療終了後も約1年は、B型肝炎ウイルスの定量をお願いします。以前、私が経験した症例で、生体腎移植後、約3年経過後にB型肝炎が再活性化して、急性肝不全に至った症例があります。そのため、1年と書いてありますが、数年先まで経過観察する必要があるのではないかと思います。

また、最近、分子標的治療薬の使用が急増しています。頻度は少ないながら、B型肝炎の再活性化のリスクがあるという報告がされています。ですので、先ほどと同様にモニタリングが必要となります。さらにステロイドを使用しない通常の抗癌剤治療、化学療法も同様にモニタリングが必要ですのでご注意ください。

原田：ありがとうございました。竹内先生の解説について何か質問はありますか。



補足：血液悪性疾患に対する強力な化学療法中あるいは終了後に、HBs 抗原陽性あるいは HBs 抗原陰性例の一部において HBV 再活性化により B 型肝炎が発症し、その中には劇症化する症例があり、注意が必要である。また、血液悪性疾患または固形癌に対する通常の化学療法およびリウマチ性疾患・膠原病などの自己免疫疾患に対する免疫抑制療法においても HBV 再活性化のリスクを考慮して対応する必要がある。通常の化学療法および抑制療法においては、HBV 再活性化、肝炎の発症、劇症化の頻度は明らかでなく、ガイドラインに関するエビデンスは十分ではない。また、核酸アナログ投与による劇症化予防効果を完全に保証するものではない。

注 1) 免疫抑制・化学療法前に、HBV キャリアおよび既往感染者をスクリーニングする。まず HBs 抗原を測定して、HBV キャリアかどうか確認する。HBs 抗原陰性の場合には、HBc 抗体および HBs 抗体を測定して、既往感染者かどうか確認する。HBs 抗原・HBc 抗体および HBs 抗体の測定は、高感度の測定法を用いて検査することが望ましい。また、HBs 抗体単独陽性 (HBs 抗原陰性かつ HBc 抗体陰性) 例においても、HBV 再活性化は報告されており、ワクチン接種歴が明らかである場合を除き、ガイドラインに従った対応が望ましい。

注 2) HBs 抗原陽性例は肝臓専門医にコンサルトすること。また、すべての症例において核酸アナログの投与開始ならびに終了にあたって肝臓専門医にコンサルトするのが望ましい。

注 3) 初回化学療法開始時に HBc 抗体、HBs 抗体未測定の場合の再治療例および既に免疫抑制療法が開始されている例では、抗体価が低下している場合があり、HBV DNA 定量検査などによる精査が望ましい。

注 4) 既往感染者の場合は、リアルタイム PCR 法により HBV DNA をスクリーニングする。

図 4 免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎対策ガイドライン

私から質問させていただきます。抗 TNF-α 抗体は皮膚科でよく使いますが、やっぱり、de novo 肝炎に気がつけたほうがいいわけですね。

竹内：TNF-α も B 型肝炎の再活性化のリスクがありますので、気がつけたほうがいいと思います。

原田：ありがとうございました。何か質問はありますか。

学生：1つ質問してよろしいですか。

化学療法施行時も HBV のモニタリングが必要ということですが、具体的にどのような化学療法を



注 5)

- a. リツキシマブ(±ステロイド)、フルダラピンを用いる化学療法および造血幹細胞移植: 既往感染者からの HBV 再活性化の高リスクであり、注意が必要である。治療中および治療終了後少なくとも12か月の間、HBV DNA を月1回モニタリングする。造血幹細胞移植例は、移植後長期間のモニタリングが必要である。
- b. 通常の化学療法および免疫作用を有する分子標的治療薬を併用する場合: 頻度は少ないながら、HBV 再活性化のリスクがある。HBV DNA 量のモニタリングは1~3か月ごとを目安とし、治療内容を考慮して間隔および期間を検討する。血液悪性疾患においては慎重な対応が望ましい。
- c. 副腎皮質ステロイド薬、免疫抑制薬、免疫抑制作用あるいは免疫修飾作用を有する分子標的治療薬による免疫抑制療法: HBV 再活性化のリスクがある。免疫抑制療法では、治療開始後および治療内容の変更後(中止を含む)少なくとも6か月間は、月1回の HBV DNA 量のモニタリングが望ましい。なお、6か月以降は3か月ごとの HBV DNA 量測定を推奨するが、治療内容に応じて高感度 HBs 抗原測定(感度 0.005 IU/mL)で代用することを考慮する。

注 6) 免疫抑制・化学療法を開始する前、できるだけ早期に核酸アナログ投与を開始する。ことに、ウイルス量が多い HBs 抗原陽性例においては、核酸アナログ予防投与中であっても劇症肝炎による死亡例が報告されており、免疫抑制・化学療法を開始する前にウイルス量を低下させておくことが望ましい。

注 7) 免疫抑制・化学療法中あるいは治療終了後に、HBV DNA 量が 20 IU/ml (1.3 LogIU/ml) 以上になった時点で直ちに核酸アナログ投与を開始する(20 IU/ml 未満陽性の場合、別のポイントでの再検査を推奨する)。また、高感度 HBs 抗原モニタリングにおいて 1 IU/mL 未満陽性(低値陽性)の場合、HBV DNA を追加測定して 20 IU/ml 以上であることを確認した上で核酸アナログ投与を開始する。免疫抑制・化学療法中の場合、免疫抑制薬や免疫抑制作用のある抗腫瘍薬は直ちに投与を中止するのではなく、対応を肝臓専門医と相談する。

注 8) 核酸アナログは薬剤耐性の少ない ETV、TDF、TAF の使用を推奨する。

注 9) 下記の①か②の条件を満たす場合には核酸アナログ投与の終了が可能であるが、その決定については肝臓専門医と相談した上で行う。

- ①スクリーニング時に HBs 抗原陽性だった症例では、B 型慢性肝炎における核酸アナログ投与終了基準を満たしていること。
- ②スクリーニング時に HBc 抗体陽性または HBs 抗体陽性だった症例では、(1)免疫抑制・化学療法終了後、少なくとも12か月間は投与を継続すること。(2)この継続期間中に ALT(GPT)が正常化していること(ただし HBV 以外に ALT 異常の原因がある場合は除く)。(3)この継続期間中に HBV DNA が持続陰性化していること。(4)HBs 抗原および HB コア関連抗原も持続陰性化することが望ましい。

注 10) 核酸アナログ投与終了後少なくとも12か月間は、HBV DNA モニタリングを含めて厳重に経過観察する。経過観察方法は各核酸アナログの使用上の注意に基づく。経過観察中に HBV DNA 量が 20 IU/mL (1.3 LogIU/mL) 以上になった時点で直ちに投与を再開する。

出典: 日本肝臓学会編「B 型肝炎治療ガイドライン(第3版)2017年8月 p.78-80」より引用  
[https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh\\_guidelines/hepatitis\\_b](https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidelines/hepatitis_b) (参照 2018年1月)

行っている時にモニタリングが必要なのか教えて下さい。

竹内: 化学療法と言っても、本当にたくさん種類はあると思います。例えば、シスプラチン製剤や TS-1 など、基本的に抗癌剤と称されるものに関し

ては、全ての症例で B 型肝炎に関してチェックするようにガイドラインには載っています。どの薬がモニタリングが必要で、どの薬は必要ないというのではなくて、体に侵襲が加わって免疫機能が著しく落ちたときに再活性化する可能性があるため、基本

的に抗癌剤と名のつくものに関しては、全てチェックが必要となります。

学生：抗癌剤を投与することによって免疫機能が低下するから気をつけるということですね。

竹内：基本的にはそうです。先ほどのステロイドだとか、免疫抑制剤を使えば、著しく免疫機能は抑えられるので、B型肝炎が再活性化しやすくなります。抗癌剤治療は骨髄抑制が起こりますので、免疫抑制剤等と同様の扱いをしたほうが良いと言われて

います。

学生：ありがとうございました。

原田：ありがとうございました。

私たちが消化器内科の先生のアドバイスに従ってステロイドの投与を行いました。その後の先の経過を説明します。

福士先生お願いします。

福士：消化器内科の御指示で、エンテカビルを内服開始後、ステロイドの内服薬を投与しました。投与量はプレドニン 60 mg です。ステロイドで加療を始めましたが、皮疹は悪化しました。

そこで別の治療法として血漿交換を選択しました。

原田：プレドニン 60 mg というのは、体重 1 キロ当たり 1 ミリグラムとなり、投与量としては多いです。通常の落葉状天疱瘡は少量のステロイドでも皮疹は改善しますが、この患者さんは、極めて重症の落葉状天疱瘡なので、大量のステロイドを投与しました。しかし、皮疹は改善しませんでした。このため、次の手段として血漿交換を腎臓内科にお願いすることにしました。

血液浄化法について、長岡先生に解説をしていただきます。よろしくお願いたします。

### 血液浄化法の原理

長岡（腎臓内科）：腎臓内科の長岡です。

血漿交換の一般的な部分からご説明させていただきます。

血液浄化療法とは種々の疾患により惹起された体内の代謝産物の過剰蓄積の是正と、病因の原因になる抗体などを体外循環により除去する治療法です。

拡散、浸透、濾過、吸着というのが、血液浄化療法の原理です。拡散というのは、濃度を均一にしようとして、物質（溶質）が動くことです。浸透というのは、濃度の異なる溶液を半透膜という膜で区

切って置いておくと、濃度を一定にするために水（溶媒）が動いて濃度を一定にする性質です。濾過というのは、真ん中に半透膜置いてどちらか片方に圧力をかけることによって、その濾過膜を通るサイズの溶質と水が動くのが濾過です。水だけ動くのは浸透、溶質だけ動くのが拡散で、濾過では、溶媒と溶質と両方が動きます。吸着というのは、膜、樹脂、活性炭などに物質をくっつけて取り除くものです。

腎不全に行う血液透析は、拡散と濾過の原理を利用しています。腹膜透析は、拡散と浸透の原理を利用しています。血漿交換療法は、濾過と吸着の原理を利用して行う治療です。

透析は主に腎不全に行います。免疫疾患などに対して行うのが血漿交換であり、これから詳しく説明します。

### 血漿交換療法とは

血漿交換療法（アフェレシス）は、体外循環によって血液の中から病因物質を除去します。病因物質とは炎症で産生された物質であったり、異常蛋白だったり、原因になる免疫物質などです。

二次的な効果として、異常に活性化された免疫を鎮静化させる効果や、薬剤とレセプターとの結合を阻害する物質を取り除くことによって薬剤の反応性の改善効果などもあります。

ただし、体に不要な物質を取り除くのですが必要なタンパクも多少除去されてしまうので、生体の維持ができなくなる場合には血液製剤の補充が必要になります。

アフェレシスは合併症が少ない治療ですが、針を刺したりカテーテルを入れたりする痛み、血液を外に回すことによる血圧低下、体外循環による濾過膜や抗凝固薬に対するアレルギー反応などの副作用、合併症があります。

血液は血漿と血球から構成されています。血漿交換は、血漿部分に存在する原因物質を除去したりする治療方法です。血球成分は体に戻ります。

具体的に血漿交換療法について説明していきます。血漿交換、単純血漿交換、plasma exchange (PE) などと呼ばれますが、これが一番シンプルなもので、血液を血球と血漿に分けて、血漿を全部捨てて、同量の新鮮凍結血漿（FFP）やアルブミン液を補充します。それにより、患者さんの血漿に含まれる病因物質や増悪物質が全て捨てて正常な血漿を補充する



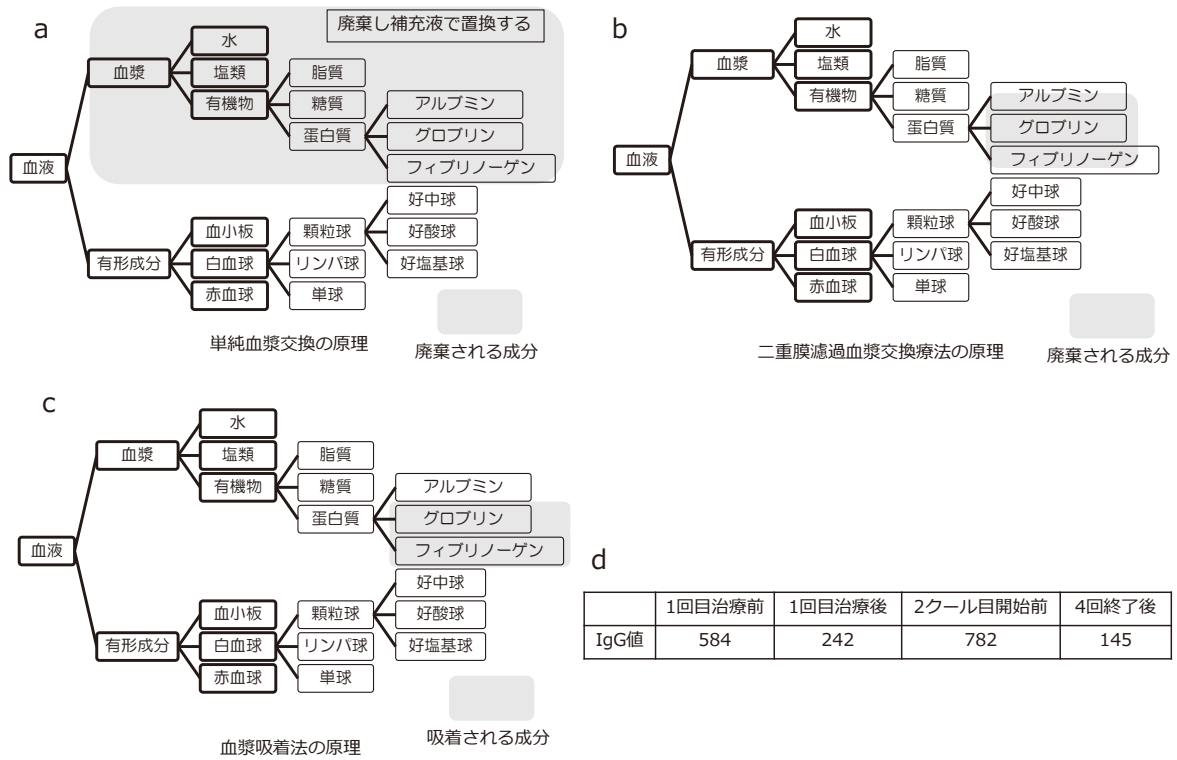


図5 血漿交換療法の原理

ことができます (図5a)。

除去が必要な物質が不明なときに選択しますが、血漿成分を全部入れかえることになるので、血液製剤も廃棄した量と同量必要です。血液製剤をたくさん使わなければいけないというデメリット、アレルギーや感染症、未知の感染症を起すリスクが高いです。

劇症肝炎、肝不全、血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP)、スティーブンス・ジョンソン症候群などが適応になります。これは全部入れかえるので、どんな物質でも捨てられますが、デメリットとしては、血液製剤をたくさん必要とすることです。FFPを必ず補充したいTTPなどがいい適応になります。肝不全、肝硬変、劇症肝炎肝不全なども、凝固因子が欠乏しているので、FFPを補充します。

今回の症例に対して行ったのが、二重膜濾過血漿交換療法 (DFPP) です。これは血球と血漿を分けて、血漿をさらに成分分画を分ける膜を通すことによって、目的の免疫グロブリンの部分だけをさらに血漿の中から分離します。この免疫グロブリン分画を破棄してアルブミンは体に戻りますが、アルブミンも大分捨てられてしまうので、アルブミンを補充します。一方、電解質や必要な成分はそのまま体へ戻し

ます。しかし、単純血漿交換よりは補充する量は少ないです (図5b)。

天疱瘡、類天疱瘡は、PEもDFPPも適応です。両方の治療が同じように効果があれば、DFPPがPEに比べ合併症が少ないということでDFPPが選択されます。その他、原発性マクログロブリン血症などでも施行されます。

代表的なものの3つ目が血漿吸着療法です。PA、PP、IAPPなどと呼ばれます。DFPPでは二次膜で分離した成分は捨てていましたが、血漿吸着療法では、二次膜ではなく吸着器を設置して、取り除きたい物質を吸着器で除去し、体に必要なものはそのまま戻してしまいます。破棄する血漿がないので補充液は不要です (図5c)。

除去したい物質に合わせた吸着器を選択します。この治療の注意点はプラジキニンが誘導されて血圧が低下するので、ACE阻害薬内服中は施行できません。治療前に内服を中止します。適応は、重症筋無力症 (MG)、ギランバレー、SLE、悪性関節リウマチ、免疫性の神経疾患です。家族性高コレステロール血症では、吸着器がガンマグロブリンではなくてLDLコレステロールを吸着する膜を使い、LDLアフェリシスを行います。家族性高脂血症、巣状糸球

体硬化症や閉塞性動脈硬化症（ASO）も適応になります。

本症例で用いた血漿交換法

落葉状天疱瘡は、抗デスモグレイン1抗体が原因抗体です。その抗体はIgG分画なので、IgG抗体の産生を抑制するステロイドとともに、DFPPを用いました。落葉状天疱瘡では、まだ吸着は適応にはなっていません。この抗体を有効に吸着する吸着膜は、まだ販売されていないようです。通常、週2回、3カ月を限度に行われることが多いですが、効果を見ながら、5回前後が1クールになります。

本症例ではステロイド投与を行っているため、IgGは低下傾向にあり、DFPPで除去したところ、免疫グロブリンが低下したため、2回の治療で1度目は終了しています。さらに、少し期間を置いて、4回DFPPを施行しています（図5d）。

この治療はフィブリノーゲンなどの凝固因子も除去されますので、出血傾向に注意必要です（図5b）。治療が終わってカテーテルを抜くのは、翌日以降にしないと、後出血してしまうことがありますので注意してください。

原田：ありがとうございました。

血液透析について、長岡先生にわかりやすく説明して頂きました。天疱瘡では血液中に自己抗体があるから、それを除去すればいいのは理解していると思います。さらに、今回の解説でなぜ、単純血漿交換、DFPPを選択するのか理解できたと思います。

何か質問はありますか。

私（原田）から質問します。免疫吸着では特異的な病原性をもった抗体のみが除去されるのですか、それとも免疫グロブリンで全部吸着されるのですか？

長岡：免疫グロブリン分画が全部除去されます。

原田：ということは、天疱瘡でも免疫吸着を施行してもいいと思いますが、なぜ選択されないのですか。

長岡：有効性を証明できていないのだと思います。

原田：ありがとうございました。

今回の症例は難治性なため、DFPPを使って治療を行いました。福士先生、その後の経過を説明してください。

福士：その後、1回目の二重膜濾過の血漿交換を行って、免疫グロブリンの大量投与を行いました。しかし、皮疹の改善が乏しく、一時増悪しましたので、免疫抑制剤のシクロスポリンを併用しながら、2回目のDFPPを行いました。

その後、皮疹はかなり改善しましたが、β-Dグルカンが急激に上昇したので胸部のCTを撮りました。CTでは、両肺野に結節影を認めて、一部空洞を呈しているような所見が見られました（図6a）。肺真菌症を疑って、感染症科の先生にコンサルトしました。

原田：ありがとうございました。

皮疹は改善しましたが、血漿交換を併用すると伴に免疫抑制剤であるシクロスポリンを加えながら治療したために、免疫が低下し、日和見感染を起こしやすい状態になりました。

そのような状況で、β-Dグルカンが上昇したので感染症科の先生にコンサルトして、治療していただきました。

免疫低下時の呼吸器感染症について感染症科の中村先生に解説してもらいます。

中村先生お願いします。

免疫不全の分類

中村（感染症科）：この症例は、免疫不全がかな



	想起すべき病原体
好中球機能異常 (好中球)	一般細菌
細胞性免疫不全 (リンパ球・T細胞)	抗酸菌、ノカルジア <i>Pneumocystis jirovecii</i> アスペルギルス
液性免疫不全 (リンパ球・B細胞)	肺炎球菌 インフルエンザ桿菌 髄膜炎菌

図6 本症例の胸部CT所見及び免疫抑制時に想起すべき病原体

り強くありますので、特殊な病態と考えるべきです。

免疫不全という言葉は臨床でよく使う言葉です。例えば、透析患者さんも免疫不全のカテゴリに入りますし、胆癌患者さんも免疫不全、その他もHIVも免疫不全になります。我々は免疫不全を大まかに3つに分けて考えています。

すなわち、好中球の機能異常なのか、リンパ球、特にT細胞異常なのか、B細胞及び補体の異常なのかを整理しています。

これらに含まれない免疫不全については除外し、あまり特殊な病原体を考えずに対応するのが原則です。

抗癌剤を使用した場合は、骨髄抑制が起きます。そのときに抑制が起きるのは好中球ですので、好中球が低下する好中球機能異常になります。HIVはCD4陽性リンパ球が減りますので細胞性免疫不全です。ステロイド、免疫抑制剤も細胞免疫不全と考えます。

ステロイドはさらに、液性免疫不全にもなりますし、好中球の機能も低下しますが、シンプルに考えると、以上のように分類されます。そのほか、脾臓摘出した後では、B細胞の機能不全が起きますので、特殊な感染症が起きやすいと言われていました。

本症例はステロイドを使っていますので、恐らく細胞性免疫不全がかなり高度に来す症例と推定して、情報把握をします。

#### 免疫不全時に想起すべき病原体

それぞれの免疫抑制のときに感染症を引き起こす微生物の組み合わせを示します。しかし、臨床の現場では「Common is common.」です。つまり、ここに載っている対比表で書かれている病原体よりも、免疫不全があろうがなかろうが感染症を発症させる病原体のほうが、圧倒的に頻度が高いです（図6b）。

免疫不全がある患者さんでも、皆さんがよく罹るような感染症を発症していることが多いので、それを前提としながら、診断を考えます。今回の症例は難しいですが、追加して考察してみると、好中球機能異常と細胞性免疫不全があるので、大体この4つぐらいを想起します。

液性免疫不全のときは肺炎球菌、特にヒブワクチンが有効なインフルエンザ桿菌のタイプですけれども、このようなときはインフルエンザ桿菌と髄膜炎

菌がポイントになります。

#### 免疫不全時の呼吸器感染症

今回の症例は細胞性免疫不全ですので、胸部X線で結節影を来す病原体を想起します。抗酸菌、ノカルジア、アスペルギルス等々が考えられます。*Pneumocystis jirovecii*は、結節影を伴わないので可能性は低くなります。

細胞性免疫不全のときも「Common is common.」ですので、肺に異常影を見たときは、肺炎起因菌である肺炎球菌、インフルエンザ桿菌、モラクセラ・カタラーリス、マイコプラズマ、レジオネラ、クラミジアを考えます。これ以外に真菌感染としてアスペルギルスが強く疑われます。

$\beta$ -Dグルカンがこの症例は高かったので、抗酸菌やノカルジアの可能性が少し下がりますが、 $\beta$ -Dグルカンも完璧な検査ではありませんので、これらなども考えながら診療を進めます。

$\beta$ -Dグルカンが上昇しやすい病原体は、*Pneumocystis jirovecii*です。かつてカリニ肺炎とよばれていましたが、臨床的には一番頻度が高いです。カンジダ感染症のときに、血中の $\beta$ -Dグルカンが上がりやすいですが、カンジダ性の肺炎は存在しないといわれていますので、 $\beta$ -Dグルカンの上昇を見て、肺真菌症を疑ったときは、カンジダではなくて、アスペルギルスを想起すべきです。

#### 診断に必要な検査

診断に必要な検査は血液検査です。一般的な白血球、リンパ球数や血液マーカーも利用します。感染症はその病原体を検出することが最も重要ですので、培養検査で一般細菌、抗酸菌、真菌等を検出するようにします。また、画像所見で胸部レントゲンやCTを確認します。気管支鏡は検体採取できますので、症例によっては選択すべきですが、施行が難しい場合は、胸腔鏡なども考慮することもあるかと思っています。

原因となる病原体を確定するのに必要な検査項目を挙げてみました（表2a）。よく使われている検査ですが、ひとつに絞れないですね。 $\beta$ -Dグルカンは*Pneumocystis pneumonia*のときも陽性ですし、アスペルギルスの症例でも陽性になることもあるし、カンジダでは大体陽性になります。IGRAはインターフェロン $\gamma$ を測定する検査です。結核に特異的なイ



表2 病原体と検査所見及び選択すべき抗真菌薬

a				b			
病原体	β-Dグルカン	IGR (IFNγ)	血中抗原	病原体	一般培養	抗酸菌培養	真菌培養
抗酸菌	-	○	-	抗酸菌	-	◎	-
ノカルジア	-	-	-	ノカルジア	○	◎	-
PCP	◎	-	-	PCP	-	-	-
アスペルギルス	○	-	◎	アスペルギルス	○	-	◎
カンジダ	◎	-	-				

c					d			
病原体	結節影	空洞影	浸潤影	すりガラス影		カンジダ	アスペルギルス	クリプトコッカス
抗酸菌	◎	◎	○	-	フルコナゾール FLCZ	○	-	○
ノカルジア	◎	◎	-	-	ポリコナゾール VRCZ	○	◎	-
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	-	-	-	◎	ミカファンギン MCFG	○	△	-
アスペルギルス	◎	◎	○	-	アムホテリシン L-AMB	○	○	○

インターフェロンγを測定する方法がありますが、それは抗酸菌の中の結核菌の症例で上昇することが多いです。結核で比較的特徴的と言われていています。MAC (*Mycobacterium avium complex*) 感染のときは上がりません。ノカルジア、*Pneumocystis pneumonia* (PCP) 等では、全く反応しません。血中抗原を測定することもあります。これはβ-Dグルカンは違う抗原特異的な検査です。アスペルギルスは血中抗原を測定できます。特異度が高いですが、感度はそれほど良くないです。しかしアスペルギルスを疑うときに血中抗原を利用すべきです。

培養では、細菌培養は一般細菌を育てるし、抗酸菌培養は抗酸菌を検出しますが、アスペルギルスを確認した場合は、真菌培養を行います(表2b)。しかし、アスペルギルスは一般培養でも検出されます。皆さんがパンを放置して黒カビが生えるときは、大体アスペルギルスです。従って、通常の培養条件でも発育し一般細菌の培養オーダーでも、検査室へ「少し長くしてください」とお願いすれば、生えてくるかと思っています。ノカルジアは、抗酸菌培養で生えるということが重要なポイントです。*Pneumocystis jirovecii* は培養できませんので、これは臨床所見でしか確認できません。

呼吸器感染症の際に喀痰検査にするか、気管支鏡検査を選択するかですが、通常の臨床では喀痰検査が、9割5分ぐらいを占めるとしています。気管支鏡

は患者さんへの苦痛等々があつて難しいです。今回の症例は、肺の末梢に陰影がありますので、痰がうまく喀出されなければ、喀痰検査ではなかなか検出できないと考えられますし、必ずしも喀痰産生する肺病変ばかりではありませんので、直達的に気管支鏡をやるほうが診断としては有効だと思います。しかし、実際には難しいというのが現状です。

呼吸器感染症の画像の特徴をまとめます(表2c)。結節影、空洞影、浸潤影、すりガラス影に分けられます。結節影と空洞影は、病変を引き起こすものは共通です。結節影が時間経過とともに中が溶けて空洞影を来しますので、結節影を起こす病原体は空洞影を来し得ます。

浸潤影はあまり特異的な所見ではなく、べたっとした影です。すりガラス影は特徴的な影が認められます。

抗酸菌、ノカルジア、アスペルギルスは、結節影、空洞影を来します。*Pneumocystis pneumonia* はすりガラス影を示します。

この症例は、結節影と空洞影でしたので、アスペルギルスを考えますが、抗酸菌もノカルジアも否定できないと思います。

#### 呼吸器感染症の治療

治療についてまとめます。結核だと抗結核薬を投与します。ノカルジアのときは、抗菌薬を3剤から

4剤使用します。PCPはST合剤の投与です。アスペルギルスの場合には抗真菌薬が必要です。今回の症例は、アスペルギルスと確定診断できていません。しかし、臨床の所見からアスペルギルスを最も疑ったので抗真菌薬を投与すべきと判断しました。

アスペルギルスでは、ポリコナゾールが最も効果が高いというデータがあるので、ポリコナゾールを使用することが多いと思います。症例によってはアムホテリシンBが選択されることもあります。カンジダはどの抗真菌薬を選択しても効果があります。クリプトコッカスはフルコナゾールがメインに用いられます(表2d)。

原田：ありがとうございます。

中村先生に免疫力低下時の日和見感染、特に呼吸器感染症について、詳しくまとめていただきました。

では、この後の経過を説明します。

福士：感染症科の先生のご指示で、ポリコナゾールを選択し、投与を開始しました。

開始直後から、β-Dグルカンは低下し、陰性になりました。胸部レントゲンでも、両肺野にあった結節影はだんだん薄れて、改善しているのを確認しました。

第140病日の所見を示します。紅斑は消退し、びらんも消退し、無事退院されました(図1c)。

### ま と め

中村：感染症科の中村です。

非常に興味深い症例だと思います。福士先生が最初に落葉状天疱瘡について説明していましたが、この疾患は細胞間の融解が起きて水疱形成するというのが典型的であると理解しました。しかし、今回の症例は棘融解の細胞が表層に近い部分だけにあると示されていました。従って、この症例では、経過中に水疱形成をしていないのかと思って聞いておりました。

今回の症例は紅皮症ですが、水疱形成を特徴とする落葉状天疱瘡疾患と診断されています。つまり、紅皮症という病型にもかかわらず、なぜ、落葉状天

疱瘡という水疱形成するのがメインな疾患として診断されたのかをお聞きしたいと思います。

福士：落葉状天疱瘡では表皮の浅いところ棘融解が起こりますので、水疱ではなく、びらんが出現します。また、痂皮も皮疹として出現しますので、初診時にこの患者さんに認められた背中の黄色の痂皮は特徴的だと思います。

原田：一般的に落葉状天疱瘡は軽症例が多いです。この患者さんのように全身に紅斑が認められることはあまりなく、紅皮症を診たときに、原因として落葉状天疱瘡は通常考えません。ただ、この症例は、非常に重症の落葉状天疱瘡なので、びらんと紅斑が全身に出現して紅皮症を呈しました。

中村：追加で教えていただきたいのですが、紅皮症になるときは、病理上はどこの部分に炎症があると紅皮症になるのですか。表皮の上側に炎症があると紅皮症になるのでしょうか、それとも、下方に炎症があると紅皮症になるのでしょうか。

原田：紅皮症をきたすのは表皮から真皮上層の炎症です。とくに今回の症例では病変は顆粒層ですので、表皮の浅いところ(図2c)。別に紅皮症で重症だからといって深いわけではなくて、基本的に、浅いところ(図2c)。本症例は重症でしたが、あくまでも落葉状天疱瘡なので浅いところにしか病変はありません。

中村：ありがとうございます。

原田：私は紅皮症を呈した落葉状天疱瘡を治療するのは初めてではありません。以前経験した紅皮症を呈する落葉状天疱瘡の方は日和見感染で亡くなっています。今回も診断後、無事に退院できるのか不安でしたが、消化器内科、腎臓内科、感染症科の先生方のご協力によって、何とか無事退院を迎えることができました。

東京医科大学病院には様々なスペシャリストが揃っています。他科の先生と綿密な連携をとることで今回のような極めて重症の症例にも対応することができました。

(河島尚志編集委員査読)