

# AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

皮膚病診療 (2008.04) 30巻4号:393~396.

【口腔内の疾患】

臨床例

IgG/IgA pemphigus

井川哲子, 木ノ内基史, 山本明美, 飯塚一, 石井文人, 橋本隆

## ◇口腔内の疾患&lt;臨床例&gt;——⑥

## IgG/IgA pemphigus

井川 哲子\*      木ノ内基史\*\*      山本 明美\*\*\*  
 飯塚 一\*\*\*      石井 文人‡‡      橋本 隆‡‡

## Key words

IgA pemphigus, 尋常性天疱瘡, 膿疱, デスマグレイン1, デスマグレイン3, DDS

- ・デスマグレイン(desmoglein, 以下, Dsg) 3に対するIgG抗体とIgA抗体を併せ持つIgG/IgA pemphigusの1例を報告した。
- ・IgA pemphigusのintraepidermal neutrophilic IgA dermatosis(以下, IEN)型皮疹の経過中, 尋常性天疱瘡(pemphigus vulgaris, 以下, PV)の粘膜疹が出現した。
- ・病理組織上, 基底細胞直上に好酸球と好中球を混じた膿疱を認め, 蛍光抗体直接法, 間接法ともに表皮細胞間にIgGとIgAの沈着がみられた。
- ・ELISA法ではDsg3に対するIgG抗体とIgA抗体が陽性だった。
- ・プレドニゾン(以下, PSL)単独では症状のコントロールがむずかしく, ジアミノジフェニルスルフォン(以下, DDS)との併用が有効だった。

**症例** 37歳, 男。

**初診** 2003年4月11日。

**主訴** 疼痛を伴う口唇・口腔粘膜疹と痒痒を伴う軀幹の皮疹。

**家族歴** 特記事項なし。

**既往歴** 慢性副鼻腔炎, アレルギー性鼻炎, 気

管支喘息。

**現病歴** 2003年4月初旬から軀幹に痒痒を伴う皮疹が出現したため, 深川市立病院皮膚科を受診した。初診時, 背部に鶏卵大で楕円形, 黄色の痂皮と膿疱を伴う淡紅色の紅斑を認めた。伝染性膿痂疹を考え, ミノサイクリン内服と吉草酸ベタメタゾン軟膏外用後約1カ月で消褪したが, 同年6月中旬から頭部, 背部に, 直径10cm大までの, 辺縁に水疱・膿疱が環状に配列する紅斑が再燃した(図1)。角層下膿疱症などを考え皮膚生検を施行した結果, 毛包漏斗部と毛包上皮内に海綿状態と好酸球の浸潤を認め, 好酸球性膿疱性毛包炎と診断した。以前の治療にインドメタシンフェルネシルを加えたところ皮疹は消褪した。その後, 通院は一時途絶えていたが, 2005年4月に口唇, 口腔内に痛性のびらんとこれに伴う摂食障害が出現し, 背部の皮疹も再燃したため再度受診した。

**現症** 口唇, 口腔粘膜, 歯肉, 舌に白苔を伴うびらんが広範に拡がっていた(図2, 3)。背部には一部環状に配列する小水疱とびらんを伴う指頭大までの紅斑, 炎症後の色素沈着が混在していた。

**食道, 胃内視鏡所見**

食道下部に粘膜下血腫がみられ, 食道中部には軽度のびらんがあったが, 食道の狭窄や粘膜全層

\* Igawa, Satomi 旭川厚生病院皮膚科(〒078-8211 北海道旭川市一条通24丁目111番地)

\*\* Kinouchi, Motoshi(医長) 深川市立病院皮膚科(〒074-0005 深川市6条6番1号)

\*\*\* Ishida-Yamamoto, Akemi(准教授)/Iizuka, Hajime(教授)

旭川医科大学皮膚科学講座(〒078-8510 旭川市緑が丘東2条1丁目1番1号)

‡‡ Ishii, Norito/Hashimoto, Takashi(教授) 久留米大学医学部皮膚科学教室(〒830-0011 久留米市旭町67)



図1 背部に長径10cm大までの、辺縁に水疱・膿疱が環状に配列する紅斑が散在する。



図2 口唇、舌に白苔を伴ったびらんがみられる。



図3 口腔粘膜、歯肉に白苔を伴ったびらんがみられる。

の剝離はなかった。

**臨床検査所見**(下線部は異常値)

WBC 9,100/ $\mu$ l(eos. 10.2%), RBC 479 $\times 10^4$ / $\mu$ l, Hb 14.3g/dl, Plt 299 $\times 10^3$ / $\mu$ lと、好酸球の軽度上昇と、軽度の貧血を認めた。IgAは231.8mg/dlと正常範囲内、その他の生化学検査所見、ならびにAFP, SCC, CEA, CA19-9, NSEにも異常はみられなかった。

**皮膚病理組織学的所見**

背部の小水疱から生検した。H-E染色では、基底層直上で軽度の棘融解

を伴う裂隙があり、好中球と好酸球の浸潤がみられ、膿疱を形成している(図4)。真皮上層にはリンパ球、好酸球の浸潤もみられる。

**蛍光抗体直接法**

IgG(図5)は表皮中層から下層に、IgA(図6)は表皮下層の表皮細胞間にいずれも顆粒状に沈着がみられた。

**蛍光抗体間接法**

表皮下層の表皮細胞間に反応するIgG, IgA抗体を40倍まで認めた。

**表皮抽出液を用いた免疫ブロット法**

IgGのみ130 kDa Dsg3 と190 kDa ペリプラキンに反応した。IgAはすべて陰性だった(図7)。

ELISA法 抗Dsg3 IgG抗体 142.52(index>20 陽性), 抗Dsg3 IgA抗体 0.238(OD>0.15 陽性)と、いずれも陽性だった。抗Dsg1 IgG抗体 0.87(index>20 陽性), 抗Dsg1 IgA抗体 0.030(OD>0.15 陽性)は陰性だった。

cDNA transfection法 デスモコリン(desmocollin, 以下, Dsc)に対する抗体は、Dsc1~3いずれのサブタイプでも検出されなかった。

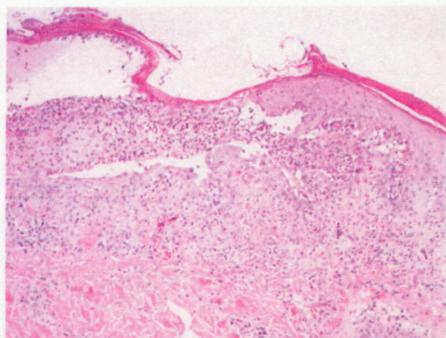


図4 基底層直上で軽度の棘融解を伴う裂隙があり、好中球と好酸球の浸潤がみられ膿疱を形成している(H-E染色,  $\times 100$ ).

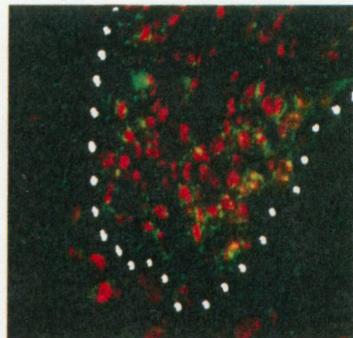


図5 蛍光抗体法直接法. 表皮下層の表皮細胞間にIgGの沈着がみられた.

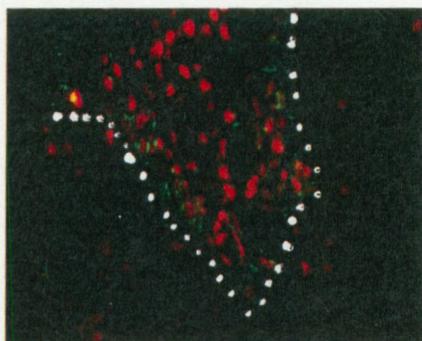


図6 蛍光抗体法直接法. 表皮下層の表皮細胞間にIgAの沈着がみられた.

### 鑑別診断

粘膜および皮膚に水疱, 膿疱, びらんを形成する疾患があげられる.

PV: 粘膜, 皮膚にびらん, 水疱を形成し, Dsg3ないしDsg1,3に対するIgGクラスの自己抗体を有する. 後述するように近年PVでもIgA抗体が出現することが報告されているが<sup>1)</sup>, 自験例は, 粘膜疹以外に特徴的なひまわり型の環状小水疱, 膿疱を認めた.

腫瘍随伴性天疱瘡(paraneoplastic pemphigus, 以下, PNP): 著明な口腔粘膜, 眼粘膜症状と, 水疱のほかにも多形紅斑や扁平苔癬様皮疹を認め, 抗Dsg3 IgG抗体のほか, 免疫沈降法でプラキンファミリーに属するさまざまな蛋白に対する自己抗体が検出される<sup>2)</sup>. 自験例では, 抗Dsg3 IgG抗体に加え, 免疫プロット法でペリプラキンを陽性であったが, 特徴的な膿疱を伴う環状皮疹を有し, 内臓悪性腫瘍の合併はみられなかった.

好酸球性膿疱性毛包炎: 自験例では当初病理組織上好酸球が毛包上皮に強く浸潤しており, 好酸球性膿疱性毛包炎が疑われ診断を遅らせる要因となった. しかし, 蛍光抗体法陽性所見を得た後, 改めて詳細に病理組織を見直すと, 好中球の浸潤と棘融解所見も認められた. また粘膜疹の出現も好酸球性膿疱性毛包炎を否定する根拠となる.

角層下膿疱症: 粘膜疹はまれであり, 病理組織学的に角層下膿疱がみられることより鑑別される.

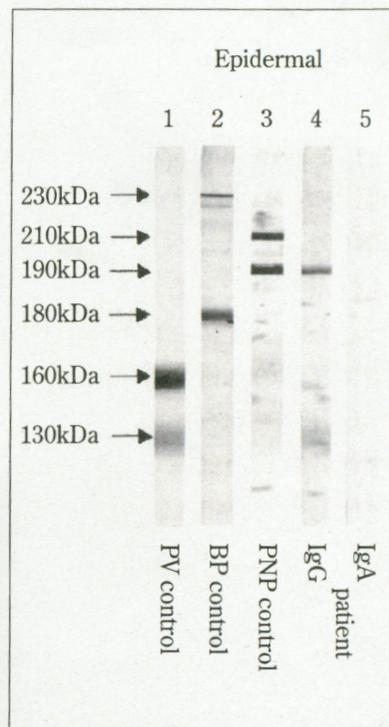


図7 表皮抽出液を用いた免疫プロット法. IgGのみ, 130kDa Dsg3 と190kDa ペリプラキんに反応した. IgAはすべて陰性

### 診断

自験例は, 以下の特徴があげられる. 1) 临床上 IgA pemphigusのIEN型に特徴的なひまわり型に配列する膿疱と, PVにみられる粘膜疹を認める. 2) 蛍光抗体直接法, 間接法ともに表皮下層の表皮細胞間に反応するIgG抗体とIgA抗体が検出され, ELISA法でDsg3に対するIgG抗体, IgA抗体が陽性, 免疫プロット法でもIgGのみだがDsg3に対する自己抗体が検出された. 3) cDNA transfection法では, IgA pemphigusのsubcorneal pustular dermatosis (SPD)型にみられる抗Dsc1抗体を認めない.

以上の臨床所見と検査所見からDsg3を標的抗原とするIgG/IgA pemphigusと診断した.

### 治療と経過

摂食障害が強いため皮膚生検後直ちに, PSL 30mg/日の内服を開始した. 背部の皮疹は1カ月ほどで上皮化したが, 粘膜疹はステロイド単独では完全に消褪せず, IgG/IgA pemphigusの診断を受

けてDDS 50mg/日を追加した。1カ月後、粘膜疹は消褪し、食道、胃内視鏡でも食道中部に軽度のびらんが残るのみで軽快していた。

IgA pemphigusでは内臓悪性腫瘍<sup>3,4)</sup>や潰瘍性大腸炎<sup>5)</sup>などの合併が知らされており、自験例ではPNPで見られるペリプラキンが免疫プロット法で陽性だったこともあり、骨髄穿刺を含めた検索を行ったが、血液、内臓ほかの悪性腫瘍、潰瘍性大腸炎などの合併症を示唆する所見はなかった。

現在DDSは50mg/日のまま内服しているが貧血などの副作用はみられておらず、PSLはELISA法の抗Dsg3 IgG index値を指標に減量を進めているが、皮膚、粘膜疹とも再燃なく経過している。

## 考 按

IgA pemphigusはintercellular IgA dermatosisとも呼ばれ、膿疱と表皮細胞間のIgA沈着を特徴とする<sup>6)</sup>。現在、SPD型とIEN型の2つの病型に分けられる。SPD型は、病理組織上、角層下の膿疱が主体で、通常患者血清中に抗Dsc1抗体を認める<sup>7)</sup>。IEN型では、膿疱が環状に配列する、いわゆるひまわり型の皮疹を呈し、病理組織学的には表皮中層の膿疱が特徴的である。抗原については確定されていないが、抗Dsg1ないしDsg3抗体の存在が証明される症例もある<sup>8)</sup>。一方、免疫電顕的検索により抗原がデスマゾーム以外の部位に存在する可能性も示唆されている<sup>9)</sup>。通常IgA pemphigusはいずれの型でも粘膜症状は認めないとされている。

自験例で特異な点は臨床的、病理組織学的に粘膜型のPVと、IEN型のIgA pemphigusの所見を併せ持つことである。蛍光抗体法で表皮細胞間にIgGとIgAの両方の沈着を認めるこのような症例はIgG/IgA pemphigusと報告されている<sup>8)</sup>。IgG/IgA pemphigusの診断は定義上蛍光抗体法所見に基づくため、臨床所見、検出される自己抗体の種類にばらつきがあるが、臨床症状は自己抗体の種類でほぼ規定される傾向にある<sup>10)</sup>。一般的にDscが標的抗原の場合はSPD型の臨床をとり、Dsg1が標的抗原ならば、IEN型または落葉状天疱瘡様の臨床像を呈する。これに加え、Dsg3に対する自己抗体がある場合は粘膜症状とIEN型の臨床像をとる。

一方、PVでも経過中にIgA型の自己抗体が出現

することが知られており、IgA pemphigusまでPVに包括する考えもある<sup>1)</sup>。この場合、自験例のような症例はPVとIgA pemphigusの両者の特徴を併せ持った症例ともみなせる。実際、自験例では、PSLに抵抗性の口腔内びらんがDDSを加えて軽快しており、PVに相当する粘膜病変の形成に、IgAクラスの抗Dsg3抗体の関与を疑わせた。

また、自験例では免疫プロット法で検出された抗ペリプラキン抗体の存在など、PNPとの鑑別が問題になる。しかし、通常PNPで膿疱は認めず、臨床像も大きく異なる。PNPでのプラキンファミリーに対する自己抗体の役割はまだ不明だが、細胞内蛋白であるプラキンファミリー蛋白は水疱形成に直接作用せず、抗Dsg1,3抗体による細胞間接着の障害に続いて細胞膜が障害され、プラキンファミリー蛋白に対する抗体が細胞内に入り表皮細胞の壊死を導くという仮説がある<sup>2)</sup>。自験例でも、抗ペリプラキン抗体は細胞膜の障害によって二次的に出現した可能性がある。現在まで自験例に悪性腫瘍の合併はないが、今後も注意深い観察が必要と考えている。

IgG/IgA pemphigusは、標的抗原や疾患独立性についての問題点が多く、蛍光抗体法を行わないと診断の手がかりを得ることもむずかしい。自験例でも初回の生検で蛍光抗体法を行っていれば、診断が早期についた可能性がある。特異な膿疱を伴う臨床や口腔粘膜症状がある場合は本疾患を念頭に、積極的に検索を進めることが重要と考えた。

本論文の執筆にあたり、Dsg1および3に対する抗IgA抗体のELISA法を施行していただきました、慶應義塾大学天谷雅行先生に深謝いたします。

## <文 献>

- 1) Mentink, L.F. et al. : Br J Dermatol 156 : 635, 2007
- 2) 天谷雅行 : 最新皮膚科学大系 6, 中山書店, 東京, p.54, 2002
- 3) 速水 誠ほか : 臨皮 56 : 335, 2002
- 4) Miyagawa, S. et al. : J Am Acad Dermatol 32 : 352, 1995
- 5) 安田卓史ほか : 日口粘膜誌 10 : 41, 2004
- 6) Wallach, D. et al. : Ann Dermatol Venereol 109 : 959, 1982
- 7) Hashimoto, T. et al. : J Invest Dermatol 109 : 127, 1997
- 8) Hashimoto, T. : Clin Dermatol 19 : 683, 2001
- 9) Ishii, N. et al. : Clin Exp Dermatol 29 : 62, 2004
- 10) Oiso, N. et al. : Br J Dermatol 147 : 1012, 2002