

## 水疱性疾患

飛田 泰斗史<sup>\*</sup>, 浦野 芳夫<sup>\*</sup>, 南 満芳<sup>\*\*</sup>, 荒瀬 誠治<sup>\*\*</sup>

<sup>\*</sup>徳島赤十字病院皮膚科

<sup>\*\*</sup>徳島大学医学部皮膚科学教室

(平成13年4月27日受付)

高齢者には種々の皮膚疾患が生じやすいことが知られているが、水疱性疾患の一部も高齢者に好発する。水疱はその病理組織学的位置より、表皮内水疱と表皮下水疱に分類される。天疱瘡では表皮内水疱を形成しているが、これは表皮細胞相互の接着が障害され表皮細胞がばらばらになる(棘融解)ためである。天疱瘡は、棘融解の位置により尋常性天疱瘡(基底細胞直上での棘融解)と落葉状天疱瘡(角層下の棘融解)に大別される。表皮細胞間接着に最も重要なものはデスモゾームであり、天疱瘡ではデスモゾームの構成成分に対する自己抗体(尋常性天疱瘡では抗デスモグレイン3抗体、落葉状天疱瘡では抗デスモグレイン1抗体)を有している。デスモグレイン3は主に表皮下層で、デスモグレイン1は表皮上層で発現している。この違いより両疾患の臨床的、組織学的違いが説明される<sup>1)</sup>。表1に天疱瘡診断基準を示す<sup>2)</sup>。

類天疱瘡では表皮・真皮間の接着が障害され、表皮下水疱が生じる。表皮真皮接合部には基底膜があり、基底細胞は基底膜と接着構造ヘミデスモゾームで接合している。類天疱瘡ではヘミデスモゾームの構成成分である分子量230kDと180kDの蛋白に対する抗体を有している<sup>3)</sup>。表2に類天疱瘡診断基準を示す<sup>4)</sup>。

ここでは自己免疫性水疱症の代表的疾患である、尋常性天疱瘡と水疱性類天疱瘡の高齢者の症例を提示し解説を加えた。

### 症 例

症例1は64歳、男性である。1995年より、水疱および糜爛が全身に多発し、天疱瘡の診断で、プレドニン投与を受けていた。1997年5月転倒後、創部よりのoozing様出血が続いたため、同年6月、プレドニン内服を一時中断した。その後も出血症状つづき、躯幹に広範囲な斑

状出血も出現した。

(図1)は天疱瘡の皮膚症状である糜爛を示す。(図2)は出血症状を示す血腫である。血液検査では、貧血(Hb6.1g/dl, Ht19.7%)がみられ、出血時間1分30秒、プロトロンビン時間13.0秒と正常であったが、活性化部分トロンボプラスチン時間は88.2秒と延長していた。第Ⅷ因子活性は1%と著明に低下し、第Ⅷ因子インヒビターは80ベセスタIU/mlと異常高値を示した。弛緩性水疱部の組織所見は、尋常性天疱瘡に特徴的な表皮基底層直上での水疱形成と、棘融解細胞がみられている(図3)。また免疫蛍光抗体直接法では表皮細胞間にIgGと

表1 天疱瘡診断基準(平成元年改訂)

A. 臨床的診断項目
1. 皮膚に多発する、破れやすい弛緩性水疱。
2. 水疱に続発する進行性、難治性の糜爛ないし鱗屑痂皮性局面。
3. 口腔粘膜を含む可視粘膜部の非感染性水疱・糜爛ないしアフタ性病変。
4. Nikolsky 現象陽性。
B. 病理組織学的診断項目
表皮細胞間橋の離開(棘融解 acantholysis)による表皮内水疱。
C. 免疫組織学的診断項目
1. 病変部ないしは外見上正常な皮膚・粘膜部の細胞膜(間)部にIgG(時に補体)の沈着が認められる。
2. 流血中より抗表皮細胞膜(間)抗体(天疱瘡抗体) IgGクラス)を同定する。
判定および診断
1. A項目のうち少なくとも1項目とB項目を満たし、かつC項目のうち少なくとも1項目を満たす症例を天疱瘡とする。
2. A項目のうち2項目以上を満たし、C項目の1, 2を満たす症例を天疱瘡と診断する。

(厚生省特定疾患希少難治性疾患調査研究班作成)

表2 類天疱瘡診断基準

<p>1. 臨床的診断基準 慢性・反復性水疱。水疱は概して緊満性・大型で、通常紅斑浮腫性・掻痒性局面上に生じる。</p> <p>2. 光顕組織学的診断基準 表皮下水疱。通常、好酸球・好中球などの多核白血球、および小リンパ球の浸潤をともなう。</p> <p>3. 免疫組織学的診断基準 1) 重層扁平上皮基底膜部へ IgG, 補体のいずれかまたは両者が線状に沈着する。 2) 流血中に抗基底膜部抗体 (IgG) が存在する。 3) 1 M NaCl 処理ヒト皮膚において裂隙の天蓋部と反応する抗体 (IgG) が存在する。 4) 表皮成分の免疫プロットング法により230kD およびまたは180kD の蛋白と反応する。 1), 2) のいずれかまたは両者、および3), 4) のいずれかまたは両者。</p> <p>4. 除外診断基準 除外疾患 1) 妊娠性疱疹 2) 後天性表皮水疱症 3) 水疱性エリテマトーデス 4) 晩発性皮膚ポルフィリン症 5) 天疱瘡 6) 疱疹状皮膚炎 7) 線状 IgA 水疱症 (成人型・小児型)</p>
---



図1 尋常性天疱瘡にみられた糜爛

C3が沈着していた。本症例は生来出血素因も無く、第Ⅷ因子製剤の投与歴も無いことから、尋常性天疱瘡に後天性第Ⅷ因子インヒビターが発生したために起こったものと考えられた。

症例2は80歳、男性である。1999年5月頃より、四肢に浸潤を触れる掻痒性紅斑、緊満性水泡が出現し、近医でステロイド内服治療を受けていたが難治で皮疹が全身



図2 手背に出現した血腫

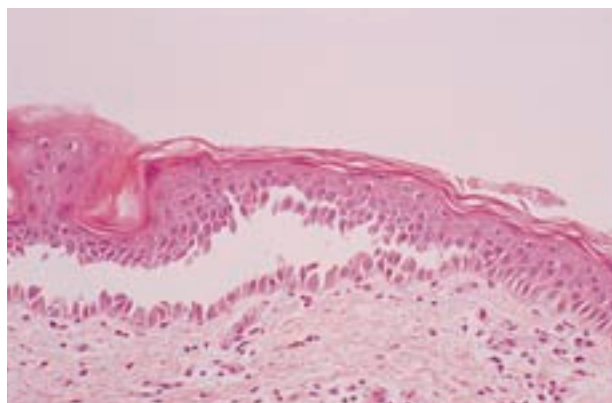


図3 尋常性天疱瘡の組織所見。表皮内水疱

に拡大した(図4)。組織学的には表皮下水疱で、真皮には好中球、好酸球浸潤を伴っていた(図5)。免疫蛍光抗体直接法ではIgGとC3の基底膜部での線状沈着を認めた。後天性表皮水疱症との鑑別が必要であるが、臨床症状、病理組織学的所見、免疫組織学的所見から水疱性類天疱瘡と考えた。本症例の皮疹のコントロールには比較的多量のステロイド(リンデロン6mg/day)とミノサイクリンとニコチン酸アミドの併用<sup>5)</sup>が必要であった。水疱性類天疱瘡と内蔵悪性腫瘍の合併した症例が多数報告されていることから、種々の検査を施行したところ、胆管細胞癌が見つかった。



図4 水疱性類天疱瘡にみられた、緊満性水疱

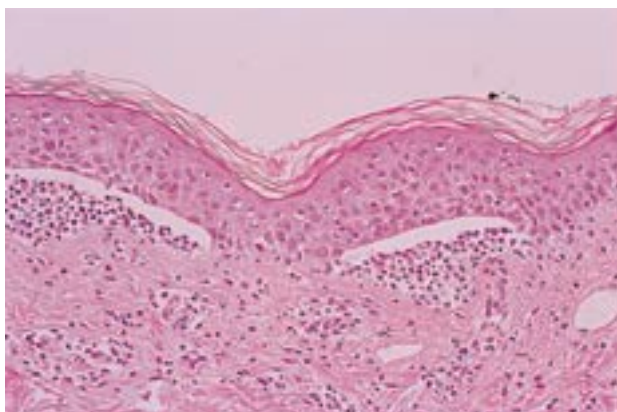


図5 水疱性類天疱瘡の組織所見。表皮下水疱

## 考 察

高齢者に発症した、何らかの合併症を有する尋常性天疱瘡および水疱性類天疱瘡の症例を提示した。

症例1は、尋常性天疱瘡に第Ⅷ因子インヒビターを生じた1例である。天疱瘡患者の年齢は、40～60歳代<sup>6)</sup>の壮年層に多く、必ずしも高齢者に好発するわけではない。しかし、天疱瘡の生命予後改善を反映して70歳以上の高齢者の割合も18%あり<sup>7)</sup>、そのような症例では合併症に留意しなければならない。第Ⅷ因子インヒビターは、主として第Ⅷ因子補充療法を反復して受けている血友病A患者に出現することが知られているが、稀に血友

病A患者以外の人に自己抗体として第Ⅷ因子インヒビターが生ずることがある<sup>8)</sup>。そのような症例は高齢者に好発する傾向があり、自己免疫疾患などの何らかの基礎疾患を有する場合が多い<sup>9)</sup>。皮膚科領域では、天疱瘡を始めとした自己免疫性水疱症との合併例も、数例報告されている<sup>10-12)</sup>。第Ⅷ因子インヒビターの発症機序としては、加齢による免疫学的破綻によって第Ⅷ因子に対するIgG自己抗体が生ずると推測されているが、憶測の域を出ない。本症例では、第Ⅷ因子インヒビターの発生2年前より、表皮細胞間蛋白のIgG自己抗体による尋常性天疱瘡を発症しており、興味深い。

症例2は、水疱性類天疱瘡に胆管細胞癌を合併した症例である。水疱性類天疱瘡は高齢者に好発する代表的な自己免疫性水疱症であり、高齢化社会を反映し患者数が増加し、稀な疾患ではなくなっている。水疱性類天疱瘡と内蔵悪性腫瘍の合併については、因果関係があるとする説<sup>13,14)</sup>、水疱性類天疱瘡が高齢者に好発する疾患であることから、単なる偶然であるとする説がある<sup>15)</sup>。臼井らによれば、水疱性類天疱瘡に合併する内蔵悪性腫瘍は、胃癌、結腸癌、肝癌をはじめとした消化器癌の頻度が高かったと報告している<sup>16)</sup>。また彼らは、悪性腫瘍合併例は口腔内病変を伴う頻度が高いと報告している。本症例では、消化器癌である胆管細胞癌の合併は認めしたが、口腔内の粘膜疹は認めなかった。水疱性類天疱瘡と内蔵悪性腫瘍の関係を明らかにするため、今後の症例の集積が望まれる。

## 結 語

高齢者に発症した水疱症には、自己免疫疾患や内蔵悪性腫瘍をはじめとした何らかの合併症が隠されていることもあるため、注意深い検索が必要と思われる。また、治療には、患者のQOLも考え、取り組む必要がある。

## 文 献

1. 西川武二, 橋本隆: 最近の天疱瘡. 皮膚病診療, 18(5): 391-396, 1996
2. 森岡眞治, 小川秀興: 天疱瘡診断基準の感度および特異性について. 日皮会誌, 104(13): 1564-1567, 1994
3. 北島康雄: 水疱症の発症機構. 皮膚病診療, 17(11): 1024-1028, 1995

4. 蜂須賀裕志, 辛島正志, 松崎美也, 森田美保子 他: 水疱性類天疱瘡の診断. 日皮会誌, 104( 13 ): 1568-1571, 1994
5. 加藤則人, 岡林啓子, 奥田良治, 平野眞也 他: ニコチン酸アミドとミノサイクリンの併用療法が著効を示した水疱性類天疱瘡の2例. 皮膚臨床, 32( 10 ): 1281-1286, 1990
6. 宮本秀明, 勝野正子, 山川有子: 平塚共済病院皮膚科における最近10年間の天疱瘡と類天疱瘡の統計的観察. 皮膚臨床, 42( 11 ): 1731-1734, 2000
7. 佐久間正寛, 池田志孝, 稲葉裕, 小川秀興: 本邦における天疱瘡患者の quality of life について. 日皮会誌: 110( 3 ): 283-288, 2000
8. Sohngen, D., Specker, C., Bach, D., Kuntz B. M. E., et al.: Acquired factor VIII inhibitors in nonhemophilic patients. Ann. Hematol., 74: 89-93, 1997
9. 鈴木信愛, 篠崎淑子, 斉藤恒博, 五味博子 他: リウマチ性多発筋痛に続発した高齢者発症の後天性血友病. 帝京医学雑誌, 15( 3 ): 263-267, 1992
10. Isikawa, O., Tamura, A., Ohnishi, K., Miyachi, Y.,: Pemphigus Vulgaris Associated with Acquired Hemophilia A due to Factor VIII Inhibitor. Acta Derm. Venereol. (Stockh), 73: 229-230, 1993
11. 塩野正博, 林一弘, 本田千博, 谷昌寛 他: 後天性第VIII因子インヒビターの発生をみた水疱性類天疱瘡. 臨皮, 45( 12 ): 925-929, 1991
12. 高田雅史, 塚田裕幸, 東雲正剛, 田中廣 他: 尋常性天疱瘡で血漿交換が奏効した第VIII因子阻害物質の発現をみた一症例. 臨床血液, 22( 10 ): 1605-1610, 1981
13. 小林勝, 荒井良子, 長島正治, 藤塚光晴 他: 結腸癌切除にて皮疹の消退をみた水疱性類天疱瘡. 皮膚臨床, 31( 1 ): 27-31, 1989
14. 金井塚生世, 杉田泰之, 長谷哲男, 中嶋 弘: 水疱性類天疱瘡の統計的考察. 臨皮, 47( 2 ): 145-148, 1993
15. 井上文雄, 末久聖子, 岩月啓氏, 田上八 朗 他: 水疱性類天疱瘡の17例. 皮膚科 紀要, 77( 2 ): 151-156, 1982
16. 臼井恵太郎, 小堀洋一, 宮本智子, 近藤正孝 他: 類天疱瘡の臨床像と治療 自治医科大学皮膚科受診87例の統計的観察. 自治医大紀要, 16: 193-199, 1993

## *Common disease among elderly people : Bullous disorders*

*Yasutoshi Hida<sup>\*</sup>, Yoshio Urano<sup>\*</sup>, Mitsuyoshi Minami<sup>\*\*</sup> and Seiji Arase<sup>\*\*</sup>*

*<sup>\*</sup> Division of Dermatology, Tokushima Red Cross Hospital, Komatsushima, Tokushima Japan ; and <sup>\*\*</sup> Department of Dermatology, The University of Tokushima School of Medicine, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

Some autoimmune bullous disorders are not uncommon among elderly people. We reported 2 cases of autoimmune bullous disorders of elderly people with complications. Case 1 was a 64 year-old man with pemphigus vulgaris. He was complicated with acquired hemophilia A due to factor VIII inhibitor. Case 2 was an 80 year-old man with bullous pemphigoid. He had huge liver tumor. We should keep in mind that autoimmune bullous disorders in elderly persons may be complicated with other systemic disease, especially internal malignancy.

Key words : elderly people, factor VIII inhibitor, pemphigus, pemphigoid