

短期間に尋常性天疱瘡から落葉状天疱瘡への移行を認めた1例

伊東 孝政¹⁾, 守内 玲寧¹⁾, 菊地 一博¹⁾, 深谷 徹²⁾, 清水 聡子¹⁾

要 旨

57歳、男性。初診の1ヶ月前より背部に痂皮・びらんが生じ、当科を受診した。初診時、躯幹に痂皮、びらん、弛緩性水疱が散在しており、軟口蓋と左頬粘膜にはびらんを認めた。病理組織学的に表皮の全層において棘融解を示し、ELISAで抗デスマogleイン3抗体、抗デスマogleイン1抗体が共に高値であったことから粘膜皮膚型尋常性天疱瘡と診断した。プレドニゾロン内服（1 mg/kg/日）を開始したが、治療に抵抗性であったため、免疫グロブリン大量療法を追加したが皮疹の新生が続いた。入院後1ヶ月半で体幹部の水疱と口腔粘膜の新生が止まる一方、主に下肢に弛緩性の水疱を伴った紅斑を認めるようになった。採血上、1ヶ月半の間に血清中の抗デスマogleイン3抗体の陰性化、抗デスマogleイン1抗体の上昇を認め、再生検においては角層下から顆粒層に局限して棘融解を認めたことから、粘膜皮膚型尋常性天疱瘡から落葉状天疱瘡に移行したと考えられた。

尋常性天疱瘡から落葉状天疱瘡へと移行した症例は過去にも報告されているが、1ヶ月半という短期間に移行が認められた症例の報告はないため報告する。

キーワード：pemphigus vulgaris, pemphigus foliaceus

はじめに

天疱瘡は細胞間接着因子の一つであるデスマogleイン(desmoglein, Dsg)に対する自己免疫疾患である。近年、enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) 法の開発により高い感度、特異度を有する天疱瘡の診断と病型の血清学的鑑別が可能となっている^{1) 2)}。

我々は、粘膜皮膚型尋常性天疱瘡の診断の後、わずか1ヶ月半の経過で落葉状天疱瘡に移行した症例を経験したため報告する。

症 例

患 者：56歳、男性

主 訴：全身のびらんを伴う皮疹

現病歴：初診の約1ヶ月前より背中に痂皮・びらんが生じ、近医にてステロイド外用剤を処方されるも改善なく、採血上抗Dsg抗体が高値であったため当科紹介受診となった。

既往歴：特記すべきことなし。

家族歴：特記すべきことなし。

現 症；前胸部、背部に直径2 cmまでの紅斑、びらん、弛緩性水疱が散在しており、一部痂皮の付着を伴っていた。軟口蓋と左頬粘膜にびらんを認めた（図1）。

1) 市立札幌病院 皮膚科

2) 青柳皮膚科医院



図1 病初期の臨床像

背部のびらん、痂皮、弛緩性水疱を伴う紅斑。口腔粘膜のびらん（矢印）もあり、粘膜皮膚型尋常性天疱瘡の所見。

病理組織学的所見；腰部の紅斑から皮膚生検を施行した。基底層直上と顆粒層を中心に裂隙形成があり、水疱内には棘融解細胞、軽度のリンパ球浸潤を認めた（図2）。蛍光抗体直接法では表皮細胞間にIgG、C3の沈着が認められた。

治療および経過；臨床、病理組織所見、蛍光抗体法の結果より粘膜皮膚型尋常性天疱瘡と診断し、プレドニゾン内服（1mg/kg/日）を開始した。ステロイド内服後も皮疹の拡大傾向を認めたため、ステロイドパルス療法（メチルプレドニゾン1000mg/日 3日間）と免疫グロブリン大量療法（400mg/kg/日 5日間）を追加したが皮疹は一進一退であった。入院後1ヶ月半で体幹部と口腔粘膜の水疱新生が止まる一方、下肢に弛緩性的水疱を伴った紅斑を認めるようになった（図3）。採血上、治療開始から1ヶ月半の間に血清中の抗Dsg3抗体の陰性化、抗Dsg1抗体の上昇を認め（図4）、病理組織学的にも角層下から有棘層上層までのレベルで棘融解を示し、表皮内水疱形成を認めたことから（図5）、粘膜皮膚型尋常性天疱瘡から落葉状天疱瘡に移行したと考えられた。

その後、アザチオプリン内服、二重濾過血漿交換療法、免疫グロブリン大量療法を追加したところ皮疹の改善とともに抗体価の低下を認めた。その後、プレドニゾンは漸減可能となり、再燃なく経過観察中である。

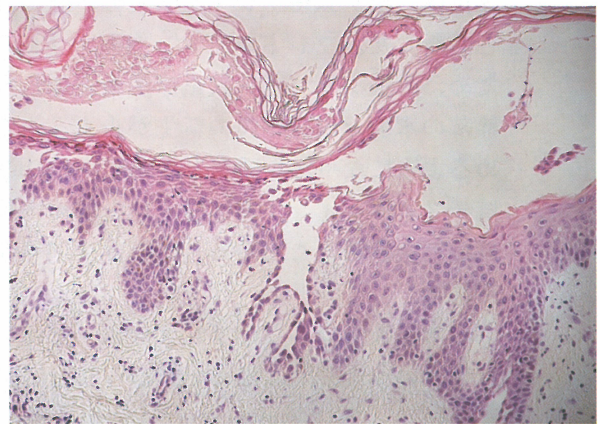


図2 基底細胞直上にて棘融解細胞、水疱形成を認める。



図3 治療開始1ヶ月後の臨床像
鼠径部に鱗屑、痂皮を伴う紅斑を認める。
粘膜疹なく、落葉状天疱瘡の所見。

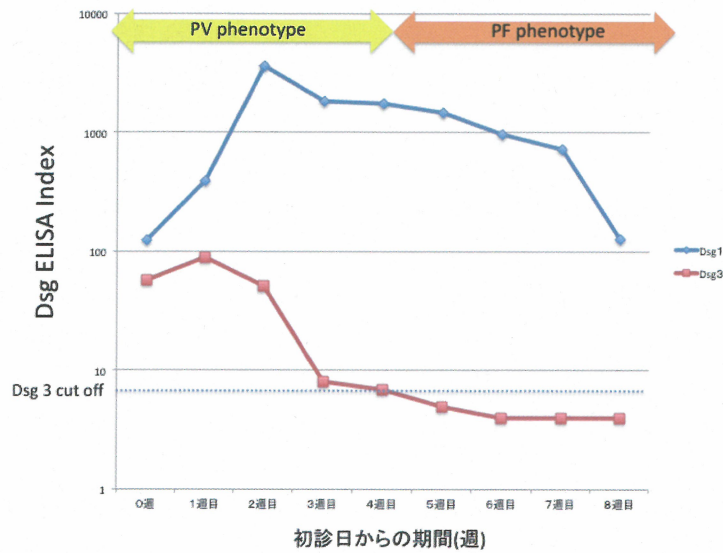


図4 粘膜炎型尋常性天疱瘡から落葉状天疱瘡に移行を示した際の抗Dsg 1、Dsg 3抗体値の推移

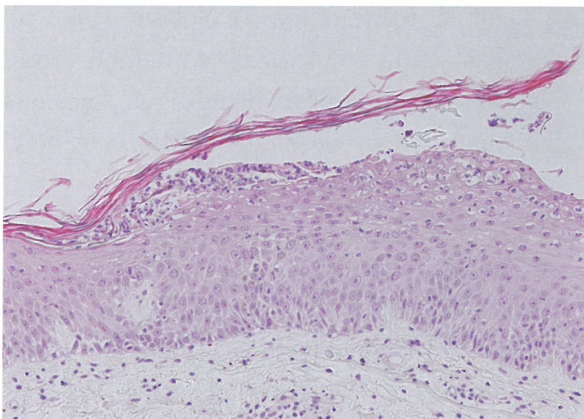


図5 角層下に表皮内水疱、棘融解を認める。

考 察

天疱瘡では、細胞間接着装置であるデスモゾームの構成成分で細胞膜貫通蛋白であるDsgに対する自己抗体が患者血清中に証明される³⁾。この自己抗体はDsgの機能を障害すると考えられており、このため表皮細胞の離開がおり、表皮内水疱が形成されるという機序が考えられている。天疱瘡の標的抗原としてDsg 1とDsg 3があり、それぞれに対する自己IgG抗体の測定は病型の診断に有用とされている¹⁾²⁾。落葉状天疱瘡 (PF) では抗Dsg 1抗体が単独陽性、尋常性天疱瘡 (PV) では抗Dsg 3抗体が陽性で、臨床型の違いにより、抗Dsg 1抗体は陽性、陰性に分かれる。ELISA法により抗体価の定量が可能であり、病勢を反映して推移するとされ、治療効果の判定にも有用である⁴⁾。

これまでも天疱瘡の臨床病型の移行が報告されている¹⁾⁴⁾⁵⁾。そのなかで、抗Dsg抗体を測定している症例では、全例ではないが臨床症状の変化と抗体価との相関が見られる¹⁾⁶⁾⁷⁾。PFからPVへの移行で抗Dsg 1抗体単独陽性から抗Dsg 1、3抗体の両方が陽性となったもの、PVからPFへ移行し抗Dsg 3抗体単独陽性から抗Dsg 1抗体単独陽性となったもの、PVからPFへの移行で抗Dsg 1、3抗体が陽性から抗Dsg 1抗体単独陽性

になったものが報告されている¹⁾²⁾⁵⁾⁶⁾⁷⁾。本症例のように抗Dsg 1、3抗体が陽性から抗Dsg 3抗体単独陽性となったものは、これまでに7例報告されている⁵⁾⁶⁾⁷⁾。

病型移行がおこる原因として、PFからPVへの移行例のように新たな抗体が付け加わる場合では、Dsg 1とDsg 3がともにデスモゾームに存在するカドヘリン蛋白であり非常に近い部位に存在していること、また細胞外領域がカドヘリンリピートと呼ばれるアミノ酸レベルで高い相同性を有していることから、リンパ球が反応する抗原決定基の経時的拡大 (epitope-spreading) が起こり、別の抗原に対する自己抗体が産生するようになったためと考えられていた⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾。しかしながら、Ohyamaら¹¹⁾によると、天疱瘡患者はその経過においてepitope-spreadingを起こしにくいともされており、自験例のように一方の抗原に対する抗体産生のみが消失する機序に関しては、その正確な機序はいまだ不明である¹⁰⁾。

自験例では臨床病型の移行と抗Dsg抗体の変化が相関しており、また症状の改善に伴い抗体値は低下した。1ヶ月半という短期間において病型の移行を認めた初めての症例報告である。他疾患も含め短期間でのepitope-spreadingは稀であり、病態の解明には、今後の症例の蓄積が必要だと考える。

参考文献

- 1) Ishii K, Amagai M, Hall RP, et al. Characterization of autoantibodies in pemphigus using antigen-specific enzyme-linked immunosorbent assays with baculovirus-expressed recombinant desmogleins. *J Immunol.* 159 : 2010-7, 1997
- 2) Amagai M, Komai A, Hashimoto T, et al. Usefulness of enzyme-linked immunosorbent assay using recombinant desmogleins 1 and 3 for serodiagnosis of pemphigus. *Br J Dermatol.* 140 : 351-7, 1999
- 3) 天谷雅行：天疱瘡の分子皮膚科学. 日皮会誌 109 : 1721-1723, 1999.
- 4) Nagasaka T, Fujii Y, Ishida A, Handa M, et al. Evaluating efficacy of plasmapheresis for patients with pemphigus using desmoglein enzyme-linked immunosorbent assay. *Br J Dermatol.* 158 : 685-90, 2008
- 5) Komai A, Amagai M, Ishii K, et al. The clinical transition between pemphigus foliaceus and pemphigus vulgaris correlates well with the changes in autoantibody profile assessed by an enzyme-linked immunosorbent assay. *Br J Dermatol.* 144 : 1177-82, 2001
- 6) Harman KE, Gratian MJ, Shirlaw PJ, et al. The transition of pemphigus vulgaris into pemphigus foliaceus: a reflection of changing desmoglein 1 and 3 autoantibody levels in pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol.* 146 : 684-7, 2002
- 7) Tsuji Y, Kawashima T, Yokota K, et al. Clinical and serological transition from pemphigus vulgaris to pemphigus foliaceus demonstrated by desmoglein ELISA system. *Arch Dermatol.* 138 : 95-6, 2002
- 8) Vanderlugt CJ, Miller SD. Epitope spreading. *Curr Opin Immunol.* 8 : 831-6, 1996
- 9) Futei Y, Amagai M, Sekiguchi M, et al. Use of domain-swapped molecules for conformational epitope mapping of desmoglein 3 in pemphigus vulgaris. *J Invest Dermatol.* 115 : 829-34, 2000
- 10) Salato VK, Hacker-Foegen MK, Lazarova Z, et al. Role of intramolecular epitope spreading in pemphigus vulgaris. *Clin Immunol.* 116 : 54-64, 2005
- 11) Ohyama B, Nishifuji K, Chan PT, et al. Epitope spreading is rarely found in pemphigus vulgaris by large-scale longitudinal study using desmoglein 2-based swapped molecules. *J Invest Dermatol.* 132 : 1158-68, 2012