類天疱瘡 14 例の診断・治療に関する検討

鎌口真由美¹⁾・浅香卓哉¹⁾・山下映美¹⁾
 和田麻友美³⁾・大賀則孝¹⁾・佐藤千晴¹⁾
 佐藤 淳¹⁾・北村哲也²⁾
 進藤正信²⁾・北川善政¹⁾

A study of diagnosis and treatment in 14 patients with pemphigoid

KAMAGUCHI Mayumi¹⁾・ASAKA Takuya¹⁾・YAMASHITA Emi¹⁾
 WADA Mayumi³⁾・OHGA Noritaka¹⁾・SATO Chiharu¹⁾
 SATO Jun¹⁾・KITAMURA Tetsuya²⁾
 SHINDOH Masanobu²⁾・KITAGAWA Yoshimasa¹⁾

Abstract: Bullous pemphigoid (BP) and mucous membrane pemphigoid (MMP) are autoimmune subepidermal blistering diseases caused by autoantibodies against basement membrane proteins. BP is clinically characterized by tense blisters within the basement membrane zone of the skin. The mucous membranes are also affected in 10% to 20% of patients with BP. In contrast, MMP predominantly affects the mucous membranes. The skin is involved in 25% to 35% of patients with MMP. These patients present to oral surgery institutions because of the onset of oral manifestations as initial symptoms.

We clinically studied 14 patients who presented to our department and were then given a diagnosis of BP (4 patients) or MMP (10 patients) in cooperation with dermatologists between May 2012 and March 2016. Among the 14 patients, 75% of the BP cases and 50% of the MMP cases were correctly diagnosed on the basis of the clinical findings, histological analysis, and the detection of IgG autoantibodies against BP180NC16A in sera on enzyme-linked immunosorbent assay. Because oral mucous lesions in pemphigoid diseases seldom show typical blister formation, we need to consider differential diagnoses of oral mucous diseases. On the other hand, direct immunofluorescence (DIF) and indirect immunofluorescence (IIF) led to a definitive diagnosis in 100% of the patients with BP and 80% of the patients with MMP. DIF and IIF were performed promptly in cooperation with dermatologists in our hospital and enabled early diagnosis in nearly all patients, thus facilitating the early initiation of treatment. In the dental department, we continued oral examinations and management. We endeavored to assess treatment efficacy, choose topical agents, and maintain oral hygiene. Lesions consequently improved in all patients. This study indicated that DIF and IIF were beneficial in definitively diagnosing BP and MMP. Oral surgeons should be familiar with the characteristics and clinical findings of BP and MMP to facilitate the diagnosis and treatment of these diseases.

¹⁾ 北海道大学大学院歯学研究科口腔病態学講座口腔診断内科学教室

(主任：北川善政教授)

²⁾ 北海道大学大学院歯学研究科口腔病態学講座口腔病理学教室

(主任：進藤正信教授)

³⁾ 社会医療法人北斗 北斗病院歯科口腔外科

(主任：牧野修治郎部長)

¹⁾ Department of Oral Diagnosis and Medicine, Division of Oral Pathobiological Science, Graduate School of Dental

Medicine, Hokkaido University (Chief: Prof. KITAGAWA Yoshimasa)

²⁾ Department of Oral Pathology and Biology, Division of Oral Pathobiological Science, Graduate School of Dental Medicine, Hokkaido University (Chief: Prof. SHINDOH Masanobu)

³⁾ Department of Oral Surgery, Hokuto Hospital (Chief: Dr. MAKINO Shujiro)

受付日：2016 年 9 月 4 日

採択日：2017 年 9 月 26 日

Key words: bullous pemphigoid (水疱性類天疱瘡), mucous membrane pemphigoid (粘膜類天疱瘡), direct immunofluorescence (蛍光抗体直接法), indirect immunofluorescence (蛍光抗体間接法), enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA 法)

緒 言

類天疱瘡は抗表皮基底膜部抗体により水疱形成を生じる自己免疫性水疱症であり、口腔内症状を呈するものは水疱性類天疱瘡 (bullous pemphigoid, 以下 BP) と粘膜類天疱瘡 (mucous membrane pemphigoid, 以下 MMP) に大別される^{1,2)}。BP は皮膚の掻痒性紅斑と緊満性水疱を特徴とし、口腔粘膜病変の併発は全体の 20% 程度とされる³⁾。一方、MMP は口腔粘膜や眼粘膜のびらんや水疱形成を特徴とし、皮膚症状の併発は患者全体の 25~35% である^{4,5)}。類天疱瘡は口腔粘膜に初発し、口腔外科を受診する例も散見される。口腔外科医としてその病態や臨床所見を十分に知り、早期に鑑別診断を行い、皮膚科などの医科と連携することにより適切な治療を行う必要がある。しかし、本疾患は臨床所見のみでは確定診断が困難であり、さらに類天疱瘡の主要な原因抗原である抗 BP180 抗体の検出率が MMP では必ずしも高くないことはあまり知られていない⁴⁾。また、本邦において口腔外科領域からの類天疱瘡についてのまとまった報告はほとんどない。

そこで今回、口腔内症状を主訴に当科を初診し、当院皮膚科と連携し、BP および MMP の診断に至った 14 例についてその診断、治療に関する検討を行い、両疾患の臨床症状や検査所見、診断に至るプロセスや治療における管理方法について考察した。

対 象・方 法

2012 年 5 月から 2016 年 3 月に口腔内のびらんや潰瘍形成等を主訴に当科を初診し、類天疱瘡の診断に至り治療・管理を行った 14 例を対象とした。当科にて皮膚や口腔内病変および初発部位に対する問診と診査、血液検査 (抗 BP180NC16A 抗体 ELISA 法) を実施した。ELISA 法にて陰性となった症例も、その臨床所見から本疾患を含む自己免疫性水疱症が否定できない場合は、当院皮膚科と協議し、蛍光抗体法、病理組織学的検査および免疫ブロット法を施行した。

蛍光抗体法は患者皮膚を用いる蛍光抗体直接法 (Direct immunofluorescence, 以下 DIF) と、患者血清を用いる蛍光抗体間接法 (Indirect immunofluorescence, 以下 IIF) を実施し、さらに 1M 食塩水を用いた split-skin IIF (以下 ssIIF)⁵⁾ による評価が行われた。

類天疱瘡の診断基準についてはすべて、2015 年の Euro-

表 1 類天疱瘡の診断基準

A 臨床的診断項目

1. 皮膚に多発する、掻痒性紅斑。
2. 皮膚に多発する、緊満性水疱およびびらん。
3. 口腔粘膜を含む粘膜部の非感染性水疱およびびらん。

B 検査所見

1. 病理組織学的診断項目
 - 1) 表皮下水疱を認める。
2. 免疫学的診断項目
 - 1) 蛍光抗体直接法により、皮膚の表皮基底膜部に IgG, あるいは補体の沈着を認める。
 - 2) 蛍光抗体間接法により、血中の抗表皮基底膜部抗体 (IgG) を検出する。あるいは ELISA (CLEIA) 法により、血中の抗 BP180 抗体 (IgG), 抗 BP230 抗体 (IgG) あるいは抗 VII 型コラーゲン抗体 (IgG) を検出する。

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

表皮水疱症、虫刺症、蕁麻疹様血管炎、ポルフィリン症、多形紅斑、薬疹、アミロイドーシス、水疱型エリテマトーデス。

A: 臨床的診断項目, B: 検査所見, C: 鑑別診断の項目のうち、以下の①または②を満たすものを類天疱瘡と診断した。

- ①: A のうち 1 項目以上かつ B-1 かつ B-2 のうち 1 項目以上を満たし、C の鑑別すべき疾患を除外したもの。
- ②: A のうち 1 項目以上かつ B-2 の 2 項目を満たし、C の鑑別すべき疾患を除外したもの。

pean academy of dermatology and venereology のガイドライン⁶⁾ (表 1) に準じた。本研究での BP および MMP の診断は、文献^{1,2)} をもとに当院皮膚科で用いられている基準に従った (表 2)。

BP および MMP の抗原型は、ELISA 法にて BP180 に対する自己抗体を検出した場合、または免疫ブロット法にて 180kDa の蛋白に対する自己抗体を検出した場合を BP180 型とした。また、BP では免疫ブロット法にて 230kDa の蛋白に対する自己抗体を検出した場合を BP230 型とした。さらに、MMP の原因抗原は後述するように多岐にわたるため⁷⁾、免疫ブロット法でも検出されなかった場合は不明型とした (図 1)。

表2 本研究における水疱性類天疱瘡と粘膜類天疱瘡の診断基準

水疱性類天疱瘡 (Bullous pemphigoid : BP)

- ① 皮膚を主座とした水疱形成を認める.
- ② DIF および IIF にて基底膜部に IgG または補体の沈着を認める.
- ③ 抗 BP180NC16A 抗体 ELISA 法または免疫ブロット法にて
血清中に BP180 または BP230 に対する自己抗体 (IgG) を検出する.
①, ②, ③をすべて満たすもの.

粘膜類天疱瘡 (Mucous membrane pemphigoid : MMP)

- ① 口腔粘膜を含む粘膜主体にびらんや水疱形成を認める.
- ② DIF または IIF にて基底膜部に IgG の沈着を認める.
- ③ 抗 BP180NC16A 抗体 ELISA 法または免疫ブロット法にて
血清中に基底膜部蛋白に対する自己抗体 (IgG) を検出する.
①かつ②, または③を満たすもの.

結 果

類天疱瘡と診断された 14 例の内訳は, BP 4 例 (BP180 型 3 例, BP230 型 1 例), MMP 10 例 (BP180 型 6 例, 抗原不明型 4 例) であった (表 3, 4).

水疱性類天疱瘡 (表 3)

BP 4 例の性別は男性 1 例, 女性 3 例であり, 年齢は 42 歳から 72 歳 (中央値; 64 歳) であった. 主な皮膚での発症部位は体幹, 四肢であり, 歯肉, 頬粘膜, 硬口蓋のびらん・水疱などの口腔粘膜病変は全例で併発しており, うち 2 例は口腔内に初発していた. ELISA 法による血液検査では, 3 例が抗 BP180NC16A 抗体陽性であり, 病理組織学的検査にて表皮下水疱を認めた症例は 3 例であった. DIF では, 3 例 (1 例は検体不良) で IgG と C3 が陽性, IIF および ssIIF では, 4 例全例で IgG 陽性の結果が得られた. 当科初診から診断確定および治療開始までの期間は 2 週間から 4 か月であった.

治療内容は, 病変が比較的広範囲な中等度以上の 2 例に対しプレドニゾロン (PSL) の全身投与, その他症状が軽度であった 2 例でステロイド局所投与およびミノサイクリン (MINO) 内服およびアズレンスルホン酸ナトリウム (AZ) 含嗽が実施された. PSL の全身投与前には, 免疫抑制に伴い急性化の可能性がある口腔内感染源の有無を精査した. 皮膚科での投薬と併行し, 当科においても治療の効果や口腔内に新たな病変の出現がないか, ステロイド軟膏使用中の場合は口腔カンジダ症合併の評価を行い, 注意深く経過観察した. 口腔内びらんに伴う疼痛コントロール対策として局所麻酔薬配合含嗽剤使用や口腔清掃指導を行い, 全例で症状改善を認めた.

粘膜類天疱瘡 (表 4)

MMP 10 例の性別は, 男性 2 例, 女性 8 例であり, 年齢は 53 歳から 84 歳 (中央値; 71 歳) であった. 全例で皮膚病変の併発は認めず, 歯肉, 頬粘膜, 軟口蓋を中心としたびらん, 潰瘍を認めた. 受診経緯については, 10 例中 7 例はかかりつけ歯科医院からの紹介であり, いずれも AZ 軟膏やステロイド軟膏塗布にて改善を認められないものや無治療のまま紹介されていた. 血液検査では, 5 例が抗 BP180NC16A 抗体陽性であり, 口腔粘膜組織標本による HE 染色下で表皮下水疱が観察された症例は 5 例であった. DIF では, 8 例で IgG, C3 または IgA 陽性, IIF では, 4 例が IgG 陽性であった. ssIIF にて 4 例が表皮側に IgG 陽性であり, 6 例は陰性であった. 当科初診から診断確定および加療に至る期間は, 非典型例で診断に難渋する例 (症例提示, 表 4, 症例 9 参照) もあったが, 多くは 1 か月以内に治療が開始された.

- 1: 正常血清 (negative control)
- 2: 水疱性類天疱瘡 (positive control)
- 3: 症例 4 (IgG) 230型水疱性類天疱瘡
- 4: 症例 7 (IgG) 180型粘膜類天疱瘡
- 5: 症例 14 (IgG) 不明型粘膜類天疱瘡

図1 正常ヒト表皮抽出液を用いた免疫ブロット法の代表例

230kDa の蛋白に反応する IgG 抗体が陽性 (症例 4), 180kDa の蛋白に反応する IgG 抗体が陽性 (症例 7), 反応なし (症例 14).

表3 水疱性類天疱瘡の症例一覧

症例 番号	年齢 / 性別	病 悩 期 間 (か月)	皮膚 病変	口腔内 病変	血液検査 (ELISA 法)	蛍光抗体法		免疫 プロット法	病理 組織像	抗原型	治療	経過
					抗 BP180 NC16A 抗体価 (IgG)	DIF	IIF 最大希釈 倍率 (IgG)	基質： 正常ヒト表皮 抽出液 (IgG)	表皮下 水疱			
1	42/F	6	体幹 四肢	歯肉	26	IgG, C3	320	180kDa	+	BP180 型	MINO AZ	改善
2	66/F	1	四肢	頬粘膜	52.4	—	40	180kDa	—	BP180 型	PSL	改善
3	62/M	2	四肢	歯肉 (初発)	70	IgG, C3	40	180kDa	+	BP180 型	PSL AZ	改善
4	72/F	24	体幹 頭皮	硬口蓋 (初発)	—	IgG, C3	160	230kDa	+	BP230 型	MINO	改善

C3：補体第3成分

AZ：アズレンスルホン酸ナトリウム含嗽

MINO：ミノサイクリン塩酸塩内服

PSL：プレドニゾロン内服

表4 粘膜類天疱瘡の症例一覧

症例 番号	年齢 / 性別	病 悩 期 間 (か月)	口腔内 病変	血液検査 (ELISA 法)	蛍光抗体法	免疫 プロット法	病理 組織像	抗原型	治療	経過	
				抗 BP180 NC16A 抗体価 (IgG)	DIF	IIF 最大希釈 倍率 (IgG)	基質： 正常ヒト表皮 抽出液 (IgG)	上皮下 水疱			
5	62/F	24	歯肉	14	IgG, C3	—	180kDa	+	BP180 型	DEX	改善
6	59/F	14	歯肉	21	IgG, C3	20	180kDa	—	BP180 型	AZ	改善
7	75/M	12	歯肉 軟口蓋 頬粘膜	32	—	20	180kDa	—	BP180 型	MINO AZ	改善
8	84/F	10	歯肉	—	IgG, C3, IgA	10	180kDa	—	BP180 型	DEX	改善
9	67/F	3	歯肉 軟口蓋	—	IgG, C3, IgA	—	—	+	不明型	PSL	改善
10	62/F	2	歯肉 頬粘膜 (眼粘膜)	76.9	—	40	—	—	BP180 型	MINO DEX	改善
11	65/F	1	歯肉	—	IgG, C3	—	—	+	不明型	DEX	改善
12	78/M	48	歯肉	—	IgG, C3	—	—	—	不明型	DEX	改善
13	53/F	7	歯肉	14.7	IgG, C3	—	—	+	BP180 型	DEX	改善
14	79/F	48	軟口蓋	—	IgG, C3	—	—	+	不明型	PSL AZ	改善

C3：補体第3成分

MINO：ミノサイクリン塩酸塩内服

DEX：デキサメタゾン局所投与

AZ：アズレンスルホン酸ナトリウム含嗽

PSL：プレドニゾロン内服

治療内容については、1か月以上のステロイド局所投与で効果がみられなかった難治性の2例に対し PSL の全身投与、その他病変部が限局的で疼痛が軽度な8例にはステロイド局所投与、MINO 内服および AZ 含嗽が実施され、BP

と同様に治療前の感染源精査や治療中の病変の変化および合併症の有無等、口腔内管理を継続し、全例で症状改善を認めた。

症 例 提 示

水疱性類天疱瘡症例。

症例 4：72 歳，女性。

主 訴：口内炎ができた。

既往歴：関節リウマチ。

現病歴：2012 年 7 月頃より口蓋粘膜のびらんを自覚した。2014 年 2 月には、腕や背中に掻痒感を伴う水疱形成を認めたが皮膚科を受診せず、近医歯科より精査依頼にて 2014 年 7 月、当科を紹介受診した。

処置および経過：初診時、硬口蓋に軽度接触痛を伴うびらんを認めたが（写真 1A）、ニコルスキー現象は認めなかった。さらに背部皮膚の水疱は掻破によりびらんとなり、一部に痂皮の形成がみられた（写真 1B）。鑑別診断として、尋常性天疱瘡、水疱性類天疱瘡、粘膜類天疱瘡が疑われたが、血液検査で抗 BP180NC16A 抗体および抗デスモグレイン 1 (Dsg1) 抗体、抗デスモグレイン 3 (Dsg3) 抗体は陰性であった。当院皮膚科に診察依頼した後、皮膚の水疱形成は頭皮に拡大した（写真 1C）。皮膚からの生検では表皮下に水疱形成を認めた（写真 1D）。さらに、DIF で IgG、C3 陽性、IIF で IgG 陽性であり（写真 1E, F）、正常ヒト表皮抽出液による免疫ブロット法にて、血清中に表皮抽出液中の 230kDa の蛋白に反応する自己抗体 (IgG) を検出した（図 1）。BP230 型水疱性類天疱瘡の確定診断のもと MINO 100mg/ 日の内服を開始した。その後、皮膚および口腔粘膜の病変は消失した。口腔内診査と口腔衛生指導を継続し、2014 年 9 月から 2017 年 1 月にかけて、MINO 内服量を 75 mg/ 日、50mg/ 日と漸減した。その後も新たなびらんや水疱の出現はみられず、経過良好である（写真 1G）。

粘膜類天疱瘡症例。

症例 9：67 歳，女性。

主 訴：歯肉の痛み。

既往歴：B 型肝炎。

現病歴：2014 年 2 月、上下顎歯肉のびらんと擦過痛を自覚し、ブラッシング困難となった。近医歯科を受診した後、精査依頼で当科を受診した。

処置および経過：初診時、上下顎歯肉と軟口蓋にびらんを認めた（写真 2A, B）。臨床所見からは、尋常性天疱瘡や粘膜類天疱瘡、口腔扁平苔癬、金属アレルギーが鑑別診断として挙げられた。当科で行った金属パッチテストでは陰性であり、血液検査でも抗 BP180NC16A 抗体陰性であった。難治性口内炎の臨床診断となったが、病態より自己免疫性水疱症の可能性も完全には否定できず、さらなる追加検査を行うため当院皮膚科へ診察依頼した。DIF、IIF は共に陰性であり、難治性口内炎や口腔扁平苔癬の治療に準じてス

テロイド含嗽を約 10 か月間使用するも症状改善はみられなかった。再度皮膚科と協議し、歯肉から生検を行ったところ上皮下に一部裂隙形成と基底膜部の離開に伴うびらんを認め（写真 2C）、さらに DIF にて IgG、IgA 陽性、IIF で IgG 陰性が確認され（写真 2D, E）、粘膜類天疱瘡の確定診断に至った。PSL 50mg / 日の内服を開始後 1 か月で症状の改善を認めた。口腔内精査や口腔衛生管理を継続し、2015 年 7 月から 2017 年 1 月にかけて PSL 5 mg/ 日に減量した。口腔内に新たな病変の出現はみられず、経過良好である（写真 2F, G）。

考 察

類天疱瘡に対する今回の検討から、血液検査や生検のみで確定診断に至ったのは、BP 75%、MMP 50%であったのに対し、蛍光抗体法では BP 100%、MMP 80%で、確定診断における蛍光抗体法の有用性が示された（表 5）。

類天疱瘡の口腔内病変としては、典型的な水疱形成は少なく、ニコルスキー現象を伴わない口腔粘膜の多発性潰瘍、びらんを認めることが多い⁸⁾。したがって難治性口内炎をはじめ、尋常性天疱瘡、口腔扁平苔癬、悪性腫瘍等との鑑別が重要になる。尋常性天疱瘡では、血液検査にて細胞間接着分子である Dsg1 または Dsg3 に対する自己抗体が検出され、鑑別の指標となる。臨床所見から本疾患が疑われた場合、口腔外科医は口腔粘膜疾患の鑑別診断を適切に行い、皮膚症状の鑑別に関しては皮膚科に診察依頼することで医科と連携を図り、診断を進めることが重要である。

類天疱瘡の診断方法の 1 つとして、本邦では 2007 年より、BP180NC16A に対する ELISA 法が保険診療に収載された。本法は、少量の血清で自己抗体を定量的に検出することからスクリーニング検査として有用であるが、その検出率は BP で 80%程度⁹⁾ であるのに対し、MMP では 50%程度¹⁾ と低値であり、今回の検討でも同様の検出率であった。MMP の自己抗体の検出率が低い理由として、MMP の血清抗体価が BP に比較して低い可能性や、ELISA 法では BP180 の NC16A に対して抗原が設定されているのに対して、MMP では BP180 の C 末端を抗原とすることが多いこと等が考えられる^{10, 11)}。したがって、血液検査で陰性であっても本疾患をすぐに否定するのではなく、他の検査結果を踏まえて判断する必要があることを十分理解しておくべきである。

類天疱瘡の病理組織学的所見としては、炎症細胞浸潤を伴う表皮下水疱が特徴である^{12, 13)}。本研究の結果では、6 例で標本の上皮欠落により診断が困難であった。類天疱瘡患者の口腔粘膜採取はその脆弱性により非常に困難なことが多い。しかし、正確な病理組織学的診断には、上皮と粘

写真1 水疱性類天疱瘡症例

- A：初診時口腔内写真；硬口蓋粘膜にびらんを認める。
 B, C：皮膚写真；背部および頭皮に水疱掻破によるびらん形成がみられる。
 D：病理組織像；表皮下に水疱形成がみられる。(↑) (HE 染色) (スケール：100 μ m)
 E：蛍光抗体直接法；表皮基底膜部にIgGの線状沈着を認める。(スケール：100 μ m)
 F：蛍光抗体間接法；血清IgG抗表皮基底膜部抗体の線状沈着を認める。(スケール：100 μ m)
 G：治療後口腔内写真；硬口蓋粘膜のびらは消失している。

写真2 粘膜類天疱瘡症例

- A, B：初診時口腔内写真；下顎歯肉および軟口蓋粘膜にびらんと出血を認める。
 C：病理組織像；上皮下の裂隙(↑)とびらん(▼)を認める。(HE 染色) (スケール：100 μ m)
 D：蛍光抗体直接法；表皮基底膜部にIgGの線状沈着を認める。(スケール：100 μ m)
 E：蛍光抗体間接法；表皮基底膜部に血清中抗表皮基底膜部抗体の沈着は認めない。(スケール：100 μ m)
 F, G：治療後口腔内写真；歯肉および軟口蓋のびらんと出血の改善がみられる。

膜下組織が確実に採取されている必要があり、組織の挫滅を最小限にするよう慎重な手技や配慮を要する。

蛍光抗体法による免疫学的診断は類天疱瘡の確定診断に非常に有用である。BPでは、一般にDIFおよびIIFともにIgG陽性となる場合が多く²⁾、本研究の結果でも3例

でDIF、IIFともにIgG陽性であった。一方で、MMPではDIFはIgG陽性であるがIIFではIgG陰性となる場合が多く¹⁾、本研究の結果においてもDIFでは80%、IIFでは40%でIgG陽性であった。患者の血清を使用するIIFでは、MMP患者の血清抗体価が低値であることにより検出

表5 免疫学的検査および病理組織学的検査の陽性率

		水疱性類天疱瘡 (4 例)	粘膜類天疱瘡 (10 例)
血液検査 (ELISA 法)	抗 BP180NC16A (IgG)	75% (3/4 例)	50% (5/10 例)
	蛍光抗体法		
	DIF (IgG, IgA, C3)	75% (3/4 例)	80% (8/10 例)
	IIF (IgG)	100% (4/4 例)	40% (4/10 例)
免疫プロット法	基質：正常ヒト表皮抽出液 (IgG)	100% (4/4 例)	40% (4/10 例)
病理組織学的検査	表皮下または上皮下水疱を認める	75% (3/4 例)	50% (5/10 例)

率が低下する可能性が考えられる¹⁰⁾。また、症例提示した MMP 症例 (症例 9) のように、初期には DIF, IIF ともに陰性の場合でも、病状進行に伴う再検査にて陽性となる場合もあることから、経過観察を行い、必要に応じて再度検査の必要性を患者に説明し、診断に結びつける態度が重要である。

皮膚および口腔粘膜両者に病変を認める場合、BP と MMP の鑑別が困難な場合もある⁸⁾。しかし、口腔内に初発症状を呈する BP は非常にまれであり^{14~22)}、口腔内に初発したとしても皮膚症状を主体とし、自覚症状および他覚所見ともに粘膜症状は軽度である⁸⁾。BP の主な自己抗原は BP180 の NC16A または BP230 である²⁾。一方、MMP の病変の主座は、口腔や眼の粘膜である²³⁾。BP と異なり自己抗原として Laminin332, Integrin α 6, β 4 なども含まれ、BP230 はほとんどみられない^{2~4)}。本研究では BP と MMP の鑑別診断は、臨床所見に加え、DIF や IIF, ELISA, 免疫プロット法の結果をもとに行った。

本研究の結果では、罹病期間が長い症例に対しても、ほぼ全例で初診から 1 か月以内に確定診断を行うことができ、早期治療が開始されていた。当院での蛍光抗体法等の追加検査は皮膚科との連携により迅速に行われている。病悩期間の短縮や円滑な治療導入のためにも医科との連携による検査・診断は有用であると考えられる。

類天疱瘡の治療は、中度から重症例では PSL の全身投与 (1 mg/kg/日) やシクロフォスファミドやダブソン等の免疫抑制剤の使用、血漿交換療法や大量ガンマグロブリン療法の併用、軽症例ではデキサメタゾン (DEX) などステロイドの局所投与、テトラサイクリンとニコチンアミド併用療法や MINO 内服が行われている^{5, 24, 25)}。これらの高用量のステロイド投与や歯科適応のない薬剤の使用は医科との連携が必要になり、さらに合併症への配慮が必要である²⁶⁾。とくにステロイド投与前の口腔内感染源の精査や、ステロイド軟膏使用中の口腔カンジダ症の合併症予防は口腔外科医の重要な役割の 1 つである。また、口腔内病変は口腔清掃時の疼痛を伴うことも多く、炎症細胞浸潤により

水疱形成が惹起される¹³⁾ことも考えられる。口腔内診査を継続し、治療効果の判定や必要な軟膏や含嗽剤の選択、口腔衛生状態の維持に努めることで全例での症状改善に貢献できたと考えられる。

BP では悪性腫瘍の合併が 5.8% と高率で認められるという報告もある²⁷⁾。また MMP では、眼粘膜病変は視力低下や失明の危険性があり、さらに Laminin332 型の MMP では悪性腫瘍の合併も多いとされる⁴⁾。重度合併症を考慮すると、本疾患の病態を熟知することが求められる。

結 語

今回われわれは、類天疱瘡の診断には他の口腔粘膜疾患との鑑別診断の他、DIF, IIF 等の追加検査が重要であることを示した。口腔外科医として本疾患の臨床所見や検査所見、病態を熟知し、診断・治療を行うことが重要である。

謝辞

稿を終えるにあたり、本症例の診断・治療に関して多大なるご協力を賜りました北海道大学皮膚科学教室 清水宏教授および岩田浩明先生に深く御礼申し上げます。

本論文の要旨は第 70 回 NPO 法人日本口腔科学会学術大会 (2016 年 4 月、博多) において発表した。

本論文に関して、開示すべき利益相反状態はない。

引 用 文 献

- 1) Murrell DF, Marinovic B, et al : Definitions and outcome measures for mucous membrane pemphigoid: Recommendations of an international panel of experts. J Am Acad Dermatol 72: 168-174, 2015.
- 2) Schmidt E, Zillikens D, et al : Pempigoid diseases. Lacet 381: 320-332, 2013.
- 3) Wada M, Sato J, et al : Anti-BP180-type mucous membrane pemphigoid: report of two cases. Odontology. 104: 114-118, 2016.
- 4) Hayakawa T, Furumura M, et al : Diagnosis of oral

- mucous membrane pemphigoid by means of combined serologic testing. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 117: 483-496, 2014.
- 5) Barnadas MA, Gelpi C et al : Repeat direct immunofluorescence (DIF) test, using, 1M NaCL treated skin, in the superepidermal autoimmune bullous diseases that contain IgG at the dermal epidermal junction. *J Cutan Pathol* 26: 37-41, 1999.
 - 6) Feliciani C, Joly P, et al : Management of bullous pemphigoid : the European Dermatology Forum consensus in collaboration with the European Academy of Dermatology and Venereology. *Br J Dermatol* 172: 867-877, 2015.
 - 7) Xu HH, Werth VP et al : Mucous membrane pemphigoid. *Dent Clin North Am* 57: 611-30, 2013.
 - 8) 宮本重樹, 金子忠良, 他 : 水疱性類天疱瘡と鑑別困難であった抗 BP180 型粘膜類天疱瘡の 1 例. *日口外誌* 58: 297-301, 2012.
 - 9) Lee EH, Kim YH, et al : Usefulness of Enzyme-linked Immunosorbent Assay Using Recombinant BP180 and BP230 for Serodiagnosis and Monitoring Disease Activity of Bullous Pemphigoid. *Ann Dermatol* 24: 45-55, 2012.
 - 10) Taylor J, McMillan R, et al : World Workshop on Oral Medicine VI: A systematic review of the treatment of mucous membrane pemphigoid. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 120: 161-171, 2015.
 - 11) 古賀浩嗣, 石井文人, 他 : 保険収載されている自己免疫性水疱症の検査法 : 抗デスマグレイン 1 抗体, 抗デスマグレイン 3 抗体, 抗 BP180 抗体. *Mod Media* 59: 297-302, 2013.
 - 12) Kneisel A, Hertl M, et al : Bullous pemphigoid-diagnosis and therapy. *Wien Med Wochenschr* 164: 363-371, 2014.
 - 13) Iwata H, Kitajima Y, et al : Bullous pemphigoid : Role of complement and mechanisms for blister formation within the lamina lucida. *Exp Dermatol* 22: 381-385, 2013.
 - 14) Mohan KH, Pai S, et al : Techniques of immunofluorescence and their significance. *Indian J Dermatol* 74: 415-419, 2008.
 - 15) Brick KE, Weaver CH, et al : Incidence of bullous pemphigoid and mortality of patients with bullous pemphigoid in Olmsted County, Minnesota, 1960 through 2009. *J Am Acad Dermatol* 71: 92-99, 2014.
 - 16) 川島愛雄, 石倉多美子, 他 : 水疱性類天疱瘡 29 例のまとめと予後調査. *西日皮* 39: 37-45, 1977.
 - 17) 小林博人, 田辺俊英, 他 : 瘢痕性類天疱瘡, 水疱性類天疱瘡に対するニコチン酸アミド大量療法. *皮膚* 32: 240-244, 1990.
 - 18) 櫻井一成, 高橋由美子, 他 : 口腔粘膜に初発した水疱性類天疱瘡の 1 例. *日口外誌* 38: 518-519, 1992.
 - 19) 野中玲子, 小坂和己, 他 : 口腔粘膜病変で発症した水疱症の 2 例. *耳鼻臨床* 91: 273-280, 1998.
 - 20) 高岡一樹, 萬野幸代, 他 : 口蓋粘膜に生じた水疱性類天疱瘡の 1 例. *日口外誌* 50: 672-675, 2004.
 - 21) 伊藤大典, 豊田 華, 他 : 口腔内に初発した水疱性類天疱瘡の 1 例. *日口粘膜誌* 12: 30-36, 2006.
 - 22) 渡辺 彩, 早乙女敦子, 他 : 水疱性類天疱瘡口腔粘膜に初発した症例. *皮膚診療* 30: 389-392, 2008.
 - 23) Hayasi I, Shinkuma S, et al : Mucous membrane pemphigoid with generalized blisters : IgA and IgG autoantibodies target both laminin-332 and type XVII collagen. *Br J Dermatol* 166: 1116-1120, 2011.
 - 24) Ogawa H, Sakuma M, et al : The incidence of internal malignancies in pemphigus and bullous pemphigoid in Japan. *J Dermatol Sci* 9: 136-141, 1995.
 - 25) Criteria D, Factors P, et al : The First International Consensus on Mucous Membrane Pemphigoid. 138, 2010.
 - 26) 笹井 収, 浅野雅之, 他 : 水疱性類天疱瘡の予後解析みやぎ県南中核病院を受診した高齢水疱性類天疱患者 52 症例における生存期間と予後因子の統計学的検討. *日皮会誌* 125: 235-241, 2015.
 - 27) Pfützte M, Niedermeier A, et al : Introducing a novel Autoimmune Bullous Skin Disorder Intensity Score (ABSIS) in pemphigus. *Eur J Dermatol* 17: 4-11, 2007.