小児に発症し口腔病変を主体とした 粘膜優位型尋常性天疱瘡の1例

近 藤 慶 英・河田恭太郎・上 村 俊 介

A case of mucosal dominant pemphigus vulgaris mainly comprising oral lesions in childhood

KONDO Yoshihide・KAWATA Kyoutaro・UEMURA Shunsuke

Abstract: Pemphigus vulgaris (PV) is a rare autoimmune disease that causes blistering of the skin and mucous membranes. The condition commonly develops in middle-aged adults, and childhood onset is extremely rare. The present case was a 9-year-old girl who suffered from intractable blisters and erosions in the oral cavity. No skin lesioning was observed. Serological ELISA testing was positive against desmoglein (Dsg) 3, and direct immunofluorescence study revealed IgG and C3 deposits in the epidermal intercellular space. From the above results, we diagnosed pemphigus vulgaris. The clinical phenotype was mucosal dominant, consistent with the ELISA results. The patient's oral mucosal lesions improved after treatment with prednisolone followed by high-dose intravenous immunoglobulin. The antibody titer to Dsg-3 decreased as symptoms improved.

Key words: pemphigus vulgaris (尋常性天疱瘡), childhood (小児期), high-dose intravenous immunoglobulin (大量ガンマグロブリン療法)

緒 言

尋常性天疱瘡 (pemphigus vulgaris, 以下 PV) は, IgG 自己抗体が, 表皮細胞間接着において重要な役割を果たす細胞間接着因子デスモグレイン (desmoglein, 以下 Dsg) に結合し, その接着機能を阻害するために水疱形成を生じる自己免疫疾患である。主な臨床症状は, 粘膜に認められる難治性のびらん, 潰瘍や皮膚に認められる弛緩性水疱, びらんである。好発年齢は, 一般に中年期以降の成人とされ, 15 歳以下の小児での発症はきわめてまれである。今回われわれは, 9 歳女児に発症し, 主に口腔粘膜に症状を生じた PV の 1 例を経験したので, 文献的考察を加えて報告する。

症 例

患 者: 9 歳, 女児。

初 診: 2011 年 10 月初旬。

主 訴: 口唇の乾燥, 口腔粘膜のびらん, 摂食障害。

家族歴: 妹が 1 型糖尿病。

既往歴: 特記事項なし。

現病歴: 2011 年 9 月初旬より歯肉の発赤, 腫脹を自覚, 9 月中旬から咽頭痛を自覚し近医小児科を受診し, 9 月下旬に精査, 加療目的に当院小児科を受診した。溶連菌やアデノウイルス感染は否定されたが診断に苦慮し, 精査目的に当院耳鼻咽喉科を受診, 経過と臨床所見からヘルペス性口内炎が疑われ, 抗ウイルス薬が投与された。しかし症状の改善がなく, 10 月に入り発熱, 低栄養状態など全身状態が低下したため小児科へ入院し, 精査目的に当科を受診した。

現 症:

全身状態: 身長 141.3cm (+1.2 SD), 体重 34.2kg (+0.5 SD), 体格はやや大柄, 栄養状態不良であった。

口腔外所見: 顔面, 四肢に浮腫を認めた。眼球結膜に充血はなく, 眼瞼結膜に貧血も認めなかった。触診により頸部リンパ節の腫大は認めず, 体幹, 四肢に明らかな皮膚病変は認めなかった。

口腔内所見: 口唇, 両側頬粘膜, 舌, 軟口蓋および咽頭に自発痛, 接触痛を伴う著明な水疱, びらんの形成を認めた。口唇には浮腫も認めた。歯肉のびらんの形成は軽度であった。

検査所見:

血液検査所見: 初診時の血液検査では, 白血球数 8,100/ μ L,

総合病院山口赤十字病院歯科口腔外科

(主任: 上村俊介部長)

Department of Oral Maxillofacial Surgery, Yamaguchi Red Cross Hospital (Chief: Dr. UEMURA Shunsuke)

受付日: 2017 年 9 月 19 日

採択日: 2018 年 7 月 31 日

写真2 軽快後の口腔内写真

A, B: 口唇の浮腫は改善し, 口唇, 舌や頬粘膜のびらんも消退している。

CRP 0.05mg/dL と軽度の炎症所見を認め, ウイルス関連では, HSVIgM 抗体が 0.6 と陰性, HSVIgG 抗体が 128 で陽性で, 単純ヘルペスウイルスは既感染の所見であった。その後に行った ELISA 法による自己免疫性水疱症の検査結果は, 抗 Dsg-1 抗体が 5 未満 (index) で陰性, 抗 Dsg-3 抗体が 21 (index) と陽性を示した。これにより尋常性天疱瘡が疑われた。

臨床診断: ヘルペス感染症の疑い。自己免疫性水疱症の疑い。

処置および経過: 当科初診時も診断に苦渋し, ヘルペス性口内炎を疑い抗ウイルス薬を投与したがとくに変化なく経過し, 一時的に栄養状態が改善したため退院した。外来通院で精査を継続し, 耳鼻咽喉科, 皮膚科により天疱瘡など自己免疫性水疱症が疑われ, 自己抗体確認のために血液検査を施行した。その後, 口腔内の症状は増悪し, 疼痛による摂食障害が進行したため 10 月下旬, 改めて当院小児科へ入院となった (写真 1)。入院前に施行された血液検査から尋常性天疱瘡が疑われ, 当科にて局所麻酔下に頬粘膜から生検を実施した。病理組織学的診断は尋常性天疱瘡であった。小児科入院下で「天疱瘡ガイドライン」¹⁾ に則り, PV に対しプレドニゾロン (以下 PSL) の投与が開始された。小児であったが体格がやや大きめであること, 症状の重症度を考慮して PSL 初回投与量は 60mg/day とされた。また PSL 投与開始と同時に, 腫瘍性, 炎症性病変の全身検索のために Ga シンチグラフィ検査 (⁶⁷Ga-citrate) を行ったが, 有意な RI の異常集積は認められなかった。当科では, 菌列のブラッシング介助や歯肉溝のポピドンヨード含嗽剤での洗浄, 口腔内の経過観察を行った。治療開始後, 口唇および口腔粘膜の水疱, びらんは速やかに改善し,

食事の経口摂取量も増え低蛋白血症は改善した。しかし, PSL を漸減すると症状は再燃傾向を示し, 抗 Dsg-3 抗体価も 21 と陽性を示していたため, 大量ガンマグロブリン療法 (IVIG 療法: 400mg/kg × 5 days) が併用された。IVIG 療法開始 3 日目には口腔内の水疱形成やびらんは減少し, IVIG 療法終了後は PSL の減量に伴う口腔内病変の増悪は認めず, 以後 PSL 投与量は漸減された。その後症状は改善し (写真 2), IVIG 療法後 23 日目の血液検査で抗 Dsg-3 抗体価も 9 と減少し陰性化を示し, PSL 25mg/day まで減量したところで退院となった。その後も外来通院で PSL は 5 mg/day まで減量され, 経過観察は継続中である (図 1)。

病理組織学的所見: HE 染色では, 少数の好酸球もみられるが, 形質細胞を主体とした粘膜固有層への炎症性細胞浸潤と, 基底細胞層の直上に水疱形成を認め, 水疱内には棘融解細胞を認めた。基底細胞と基底膜との接着は維持されており, 墓石状 (row of tombstones) を呈していた (写真 3A, B)。

免疫組織学的所見: 頬粘膜からの組織標本を使用した直接蛍光抗体法では, 上皮細胞間に IgG および C3 の沈着を認めた (写真 4A, B)。

病理組織学的診断: 尋常性天疱瘡。

考 察

天疱瘡は IgG 型自己抗体により皮膚または粘膜上皮の細胞間, 細胞基質間の接着が障害され, その結果生じる棘融解によって表皮内水疱形成を認め, 表皮細胞膜表面に対する自己抗体が表皮角化細胞に沈着, あるいは循環血中に認められることを特徴とする自己免疫性水疱疾患である。その標的抗原は, 表皮細胞間の接着に重要な役目を果たすカドヘリン型細胞間接着因子の Dsg である²⁾。天疱瘡は尋

写真3 病理組織像 (HE 染色)

A: 基底部に棘融解像を認める (×10).

B: 水疱内には棘融解細胞を認める. 基底細胞の基底膜の接着は維持され, 墓石状 (row of tombstones) を呈する (×40).

図1 治療と臨床経過

常性天疱瘡, 落葉性天疱瘡, 腫瘍随伴性天疱瘡の3型に大別され, 国内には約4,000人の天疱瘡患者がいるとされるが¹⁾, そのなかでPVの割合は約65%と最も頻度が高い. 性比は男:女=1:1.5と女性が多く, 年齢分布は60歳代, 発症年齢は50歳代が最も多く¹⁾, 若年者や小児での発症は非常にまれである.

海外では16歳以下の小児での発症割合が2.9% (平均11.4歳)との報告があるが³⁾, 本邦において, 過去に検索可能であった15歳以下の小児のPVの報告は, これまで8例^{4~11)}で自験例を含むと9例であった (表1). その年齢分布は4~

14歳 (平均10.0歳), 男女比は2:7で女兒に多く, PVの病型は粘膜皮膚型が2例^{5, 10)}, 粘膜型が7例であった. 水疱形成の初発部位は, 1例を除き他はすべて口腔粘膜であった. 粘膜型で症状が口腔内のみであった症例は自験例を含め2例¹¹⁾, 他は口腔外の鼻腔や食道, 外陰部などの粘膜にも発症していた. すべての症例で組織学的, 免疫組織学的に基底層直上の棘融解や表皮細胞間にIgGの沈着を認めた. 合併症は自験例を含め約半数の4例に低蛋白血症を認め^{7~9)}, その内2例に蛋白漏出性胃腸症 (以下PLE)を認めた^{7~8)}. 他に全身的な合併症はなく, 低蛋白血症の原

写真1 入院時口腔内写真

A: 口唇全体に浮腫を認め、赤唇に局限し皮膚までは及ばないびらんを認める。
B, C, D: 舌や頬粘膜、軟口蓋に及ぶ水疱形成、びらんを認める。

写真4 免疫組織像

A, B: 免疫組織学的に表皮細胞間に一致して、IgG (A), C3 (B) の沈着がみられる (直接蛍光抗体法, $\times 40$).

表1 本邦における小児尋常性天疱瘡の報告例

症例 番号	報告者	報告 年	年齢	性別	病型	初発 部位	発症部位		病理組織 検査	蛍光抗体法		ELISA		合併症	治療法
							口腔	全身		直接法	間接法	Dsg1	Dsg3		
1	Shodaら ⁴⁾	1991	6	女性	M	口腔	口唇, 頬, 歯肉	咽頭, 外陰部	あり	陽性 (IgG, C3)	陽性 640倍	ND	ND	ND	PSL
2	佐々木ら ⁵⁾	1991	12	女性	MC	頭頂部	口唇, 頬, 舌	眼球結膜, 下肢	あり	陽性 (IgG, C3)	陽性 960倍	ND	ND	(-)	PSL
3	鈴木ら ⁶⁾	2002	13	女性	M	口腔	口唇, 頬, 舌, 歯肉, 口蓋	食道, 外陰部	あり	陽性 (ND)	陽性 160倍	1	317.6	(-)	PSL
4	大島ら ⁷⁾	2003	8	男性	M	口腔	口唇, 頬	食道	あり	陽性 (IgG, C3)	ND	2.3	116.9	低蛋白血症, PLE	PSL
5	石毛ら ⁸⁾	2003	11	女性	M	口腔	口唇, 頬, 舌	食道	あり	陽性 (IgG, C3)	ND	ND	65	低蛋白血症, PLE	PSL
6	新川ら ⁹⁾	2011	4	男性	M	口腔	口唇, 頬, 舌	鼻腔	あり	陽性 (IgG, C3)	ND	< 10	≥ 150	低蛋白血症	パルス療法 PSL, IVIG
7	山口ら ¹⁰⁾	2012	14	女性	MC	口腔	口唇, 頬, 歯肉	外陰部, 体幹皮膚	あり	陽性 (IgG)	ND	45	160	(-)	PSL, BTM, CyA DDS, DFPP, IVIG パルス療法, MMF
8	多木ら ¹¹⁾	2013	13	女性	M	口腔	口唇, 頬, 舌, 口蓋	(-)	あり	陽性 (IgG)	ND	8.7	280	(-)	ステロイド外用
9	自験例	2018	9	女性	M	口腔	口唇, 頬, 舌, 歯肉	(-)	あり	陽性 (IgG, C3)	ND	< 5	21	低蛋白血症	PSL, IVIG

M: 粘膜優位型尋常性天疱瘡 MC: 粘膜皮膚型天疱瘡 PSL: プレドニゾロン BTM: ベタメタゾン
 IVIG: 大量ガンマグロブリン療法 CyA: シクロスポリン DDS: ジアフェニルスルホン DFPP: 二十膜濾過血漿交換療法
 パルス療法: ステロイドパルス療法 MMF: ミコフェノール酸モフェチル PLE: 蛋白漏出性胃腸症 ND: not described
 ELISA index 値は初診時, 診断時測定値を示す。

因は口腔内の症状が重篤となり経口摂取量が低下したか, または PLE 合併による蛋白質の喪失と考えられた。その他に主な合併症や症状について, 成人 PV との大きな違いは報告されていない。

PV はその 80~90% が口腔内から発症し, とくに発症初期に皮膚病変や他の粘膜部位に症状を伴わない例では, 難治性口内炎やウイルス性口内炎などの臨床診断のもとに経過観察となることが多く, 最終的な PV の確定診断や初期治療が遅れることもある^{12,13)}。自験例も, 当初はウイルス性口内炎などが疑われ最終診断に難渋した。抗ウイルス薬を投与しても症状が継続, 増悪したところで PV を疑い, ELISA 法にて陽性を認め, 頬粘膜から組織生検を実施し病理組織学, 免疫組織学的に確定診断に至った。

ELISA 法は, 天疱瘡の診断に有用な手段として用いられる^{1,2,14)}。自験例は主に口腔粘膜に症状を来とし, ELISA 法で抗 Dsg-3 抗体のみ陽性を認めた粘膜型であり, 過去の小児 PV の報告でも PV の病型と抗 Dsg 抗体プロファイルは一致していた。また ELISA 法で検出された抗体価は疾患の病勢と相関性を示すと言われ^{13,15)}, 自験例も PSL の

減量が困難であった時期は抗 Dsg-3 の陽性値が継続したが, IVIG 療法施行後は症状の改善に一致して抗体価の減少傾向を認め, 退院時には陰性となり抗体価と病勢との相関性を認めた。

一方で, 症状が改善しても抗体価が高値を示していた症例⁶⁾ や抗体価が高値を示しても症状が軽度であった症例¹¹⁾, また粘膜症状を欠き, 皮膚病変のみを有する尋常性天疱瘡の症例など^{16,17)}, 抗 Dsg 抗体プロファイルとデスマグレイン代償説のみでは説明が難しい症例や, 抗体価と病勢が相関しない症例の報告も散見される。このような現象が生じる原因として, 天疱瘡抗体には病原性をもつ抗体とまたない抗体があり, 病原性をもつ抗体には病原性を決定する特異的な領域があること, PV の病原性と抗体の可変領域に関連があることなどが報告されており, 自己抗体の病原性や発生機序の解析が進められている^{18,19)}。

PV の治療方法としては, ステロイドの内服療法が主体で, 初期治療では PSL 投与が第一選択とされるが, PSL 標準投与量で効果不十分と判断した場合や PSL 減量で症状の再燃がみられる場合は, 免疫抑制薬, 大量ガンマグロブ

リン療法（大量 IVIG 療法）、血漿交換療法、ステロイドパルス療法の併用が推奨されている¹⁾。自験例では IVIG 療法が併用されたが、他の小児 PV 例において免疫抑制薬や血漿交換療法などが併用された例が報告されている^{9,10)}。

併用療法における選択基準や治療効果の差は現時点では明確にされていないが、IVIG 療法は正常な免疫能を抑制しない治療法であり、本邦においては、PV 成人例の IVIG 療法の有効性は多く報告されている²⁰⁻²²⁾。新川ら⁹⁾や山口ら¹⁰⁾が報告しているように、小児においても副作用は比較的少なく適用しやすい有効な治療法であると考えられる。自験例では、初回投与量から PSL 減量が困難であったが、速やかに IVIG 療法を併用することで病勢制御が可能となり、PSL の減量が可能になった。PSL の長期投与においては糖尿病や骨粗鬆症などの合併症に注意が必要で、とくに小児は成長抑制などの副作用が生じやすいが、自験例では今のところ明らかな副作用は認めていない。早期に IVIG 療法を導入することで、他の免疫抑制薬の使用を回避でき、PSL の副作用の軽減につながり良好な結果を得ることができたと考えている。

結 語

今回われわれは、小児に発症した尋常性天疱瘡を経験したので、文献的考察を加えて報告した。

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) 天谷雅行, 谷川瑛子, 他: 日本皮膚科学会ガイドライン 天疱瘡診療ガイドライン. 日皮会誌 120: 1443-1460, 2010.
- 2) Ishii K, Amagai M, et al: Characterization of autoantibodies in pemphigus using antigen-specific enzyme-linked immunosorbent assays with Baculovirus-expressed recombinant desmoglein. J Immunol 159: 2010-2017, 1997.
- 3) Yazganoglu KD, Baykal C, et al: Childhood pemphigus vulgaris: five cases in 16 years. J Dermatol 33: 846-849, 2006.
- 4) Shoda Y, Hashimoto K, et al: A case of pemphigus vulgaris in a six-year-old girl. J Dermatol 18: 175-177, 1991.
- 5) 佐々木道子, 斉藤幸雄, 他: 小児に発症した尋常性天疱瘡の1例. 臨皮 45: 203-206, 1991.
- 6) 鈴木健司, 清水 諭, 他: 13歳女児に発症した尋常性天疱瘡の1例. 日口腔粘膜会誌 8: 37-42, 2002.

- 7) 大島美保, 岡本年男, 他: 蛋白漏出性胃腸症を合併した尋常性天疱瘡の1例. 日小児会誌 107: 65-69, 2003.
- 8) 石毛 崇, 金子浩章, 他: 尋常性天疱瘡の口腔粘膜・食道病変. 小児科 44: 2021-2022, 2003.
- 9) 新川泰子, 西村直子, 他: 免疫グロブリン大量療法が有効であった尋常性天疱瘡の4歳例. 日小児会誌 115: 1560-1565, 2011.
- 10) 山口美由紀, 佐野信也, 他: 小児の難治性尋常性天疱瘡の1例 補助療法としてのミコフェノール酸モフェチルの有効性. 日小児皮会誌 31: 121-125, 2012.
- 11) 多木陽子, 加藤 伸, 他: 小児に発症した尋常性天疱瘡の1例. 日口腔内会誌 19: 54-59, 2013.
- 12) Dagistan S, Goregen M, et al: Oral pemphigus vulgaris: a case report with review of the literature. J Oral Sci 50: 359-362, 2008.
- 13) 栗林悠里, 櫻井仁亨, 他: 口腔粘膜に初発した尋常性天疱瘡 10例の臨床的検討. 日口外誌 56: 189-193, 2010.
- 14) Amagai M, Tsunoda K, et al: The clinical phenotype of pemphigus is defined by the anti-desmoglein autoantibody profile. J Am Acad Dermatol 40: 167-170, 1999.
- 15) Harman KE, Seed PT, et al: The severity of cutaneous and oral pemphigus is related to desmoglein 1 and 3 antibody levels. Br J Dermatol 144: 775-780, 2001.
- 16) Yoshida K, Take Y, et al: Cutaneous type pemphigus vulgaris: a rare clinical phenotype of pemphigus. J Am Acad Dermatol 52: 839-845, 2005.
- 17) Carew B and Wagner G: Cutaneous pemphigus vulgaris with absence of desmoglein 1 autoantibodies. An example of the extended desmoglein compensation theory. Australas J Dermatol 55: 292-295, 2014.
- 18) Yamagami J, Payne AS, et al: Homologous regions of autoantibody heavy chain complementarity-determining region 3 (H-CDR3) in patients with pemphigus cause pathogenicity. J Clin Invest 120: 4111-4117, 2010.
- 19) Lo AS, Mao X, et al: Pathogenicity and epitope characteristics do not differ in IgG subclass-switched anti-desmoglein 3 IgG1 and IgG4 autoantibodies in pemphigus vulgaris. PLoS One: 15; 11 (6): e0156800. doi: 10.1371/journal.pone.0156800. eCollection 2016.
- 20) Amagai M, Ikeda S, et al: A randomized double-blind trial of intravenous immunoglobulin for pemphigus. J Am Acad Dermatol 60: 595-603, 2009.
- 21) 遠藤千尋, 常深祐一郎, 他: 大量免疫グロブリン療法の併用によりステロイドを減量しえた天疱瘡の2例. 臨皮 69: 767-772, 2015.
- 22) 白方裕司: 天疱瘡におけるγグロブリン大量静注療法. 医学のあゆみ 236: 1055-1059, 2011.