短 報

口腔に局限した自己免疫性表皮下水疱症を認めた トイ・プードルの 1 例

Autoimmune Subepidermal Blistering Disease with Predominant Oral Involvement in a Toy Poodle

中島杏子¹⁾ 伊從慶太²⁾ 西藤公司^{1)*}

¹⁾ 東京農工大学, ²⁾ 株式会社 VDT

Kyoko Nakajima¹⁾, Keita Iyori²⁾, Koji Nishifuji^{1)*}

¹⁾ Tokyo University of Agriculture and Technology, ²⁾ Vet Derm Tokyo

Received February 16, 2016 and accepted April 19, 2016

要 約: 未避妊雌, 6 歳齢のトイ・プードルに, 口唇の疼痛性びらんおよび口臭を伴う口腔粘膜病変が認められた。近医にてステロイド外用薬・ステロイド経口薬および抗菌薬により加療したところ, 治療開始 3 ヶ月目で口唇の疼痛は改善したものの, 口腔粘膜病変の改善は認められなかった。頬粘膜の病理組織学的検査では粘膜上皮-固有層境界部の離開を認め, 直接蛍光抗体法では粘膜上皮基底細胞の細胞質および基底細胞の直下に IgG の沈着を認めた。上記より本症例を, 粘膜類天疱瘡または抗ラミニン 332 粘膜類天疱瘡のいずれかと診断した。

キーワード: 犬, 粘膜類天疱瘡, 抗ラミニン 332 粘膜類天疱瘡

Abstract: A 6-year-old, female toy poodle exhibited dolorous erosion on the lip and oral lesions with halitosis. The pain on the lip improved by topical and systemic steroids as well as antibiotics prescribed by local veterinarians, whereas mucosal lesions did not improve. Histopathological analysis of buccal mucosa revealed separation of the dermo-epithelial junction. Direct immunofluorescence analysis revealed the deposition of IgG in perinuclear areas as well as just beneath the basal keratinocytes. Based on these findings, the present case was diagnosed with either mucous membrane pemphigoid (MMP) or anti-laminin 332 MMP.

Key words: dog, mucous membrane pemphigoid, anti-laminin 332 mucous membrane pemphigoid

(*Jpn J Vet Dermatol* 2016, 22 (3):201–204)

自己免疫性表皮下水疱症は重層扁平上皮下の基底膜構成蛋白に IgG などの自己抗体が沈着した結果, 皮膚や口腔粘膜などにおいて基底膜の離開を認める自己免疫疾患の総称である。本疾患群に該当する犬の疾患として, 自己抗体が XVII 型コラー

ゲンを認識する水疱性類天疱瘡または粘膜類天疱瘡, ならびに VII 型コラーゲンを認識する後天性表皮下水疱症の 3 疾患が過去に報告されてきた⁴⁾。一方で近年の報告では, 前述の 3 疾患と臨床症状が酷似しながらも, 自己抗体がラミニン 332 を認識する 3 疾患 (混合型自己免疫性表皮下水疱症, 抗ラミニン 332 粘膜類天疱瘡, 後天性接合部型表皮水疱症) が新たに提唱されている⁵⁾。本稿では口唇および口腔粘膜に局限したびらん病変を認め, 病理組織学的検査および直接蛍光抗体法により粘膜類天疱瘡あるいは抗ラミニン 332 粘膜類天疱瘡のいずれかと診断した犬の 1 例を経験したので,

* 連絡先: 西藤公司 (東京農工大学)
〒183-8509 東京都府中市幸町 3-5-8
TEL/FAX 042-367-5777
E-mail: kojimail@cc.tuat.ac.jp

* Correspondence to: Koji Nishifuji (Tokyo University of Agriculture and Technology) 3-5-8 Saiwai-cho, Fuchu, Tokyo 183-8509, Japan

その概要を報告する。

症例は6才齢、未避妊雌のトイ・プードルで、初診時の3ヵ月前より口唇部に有痛性びらんを認めた。近医にてアモキシシリン (15 mg/kg, q12h) およびプレドニゾロン (0.27 mg/kg, q24h) の内服により1週間加療された。その後口唇の疼痛が改善したため内服薬を中止し、ベタメタゾン・フラジオマイシン配合外用薬 (リンデロンA軟膏: 塩野義製薬, 大阪) の塗布のみにより3ヵ月間加療されたものの、口腔粘膜にびらんを生じたため東京農工大学動物医療センターを紹介受診した。

初診時、本症例では硬口蓋、軟口蓋、歯肉粘膜および頬粘膜にびらんが認められ、硬口蓋には偽膜の付着が認められた (Fig. 1)。口唇部の一部には発赤と痂皮が認められた。また歯石の蓄積は少なかったものの、重度の口臭を呈していた。口腔の触診を嫌がる様子が見られたが、流涎はなくドライフード等の採食も可能とのことだった。口腔以外の可視粘膜 (耳道、鼻周囲、眼周囲、外陰部、肛門) には著変は認められなかった。初診時の体温は39.6°Cと高値を示した。

完全血球計算では著変は認められなかったものの、血液生化学検査では軽度の低アルブミン血症 (2.4 g/dL) およびC反応性蛋白値の上昇 (3.45 mg/dL) が認められた。胸腹部X線検査および超音波断層撮影では、胸腹部に腫瘤性病変は認められなかった。尿検査では尿蛋白は認められなかった。

以上の所見から、本症例では尋常性天疱瘡、自己免疫性表皮下水疱症 (粘膜類天疱瘡, 抗ラミニン332 粘膜類天疱瘡), 全身性エリテマトーデス, 粘膜皮膚エリテマトーデス, 血管炎, 薬疹, 口腔粘膜カンジダ症を類症鑑別に考慮し, 各種検査を実施した。全身麻酔下で口腔粘膜の生検を実施したところ, 粘膜上皮-固有層境界部に裂隙が認められた (Fig. 2)。裂隙内には棘融解細胞や旺盛な浸潤細胞は認められなかった。粘膜固有層には形質細胞を主体とした顕著な細胞浸潤が認められた。粘膜上皮にはリンパ球の上皮内浸潤が認められたが, 角化細胞の個細胞角化やリンパ球の衛生現象などは認められなかった。また血管炎に合致する所見は組織中に認められなかった。抗イヌIgG抗体 (Bethyl Laboratories: Montgomery, TX, USA) を用いた直接蛍光抗体法では, 粘膜上皮基底細胞の細胞質や基底細胞の直下に顕著なIgGの沈着が認められた (Fig. 3)。一方で有棘層よりも表層の粘膜上皮や真皮では同様の所見は認められなかった。血清中の抗核抗体は陽性であった。血清中の基底膜蛋白に対する抗体を検出するための間接蛍光抗

Fig. 1. Oral erosions (arrows) recognized in buccal mucosa (A) and hard palate (B).

体法や免疫ブロット法は、本症例では実施しなかった。口腔内分泌物を用いて細菌・真菌培養同定を実施したところ, *Pasteurella* sp. が分離同定されたものの, カンジダ, クリプトコッカス, 糸状菌などの真菌は陰性であった。

以上の所見から、本症例ではエリテマトーデスの可能性が完全には否定できなかったものの、粘膜病理組織学的検査や蛍光抗体直接法の結果を鑑みて自己免疫性表皮下水疱症 (粘膜類天疱瘡または抗ラミニン332 粘膜類天疱瘡) と診断した。本症例ではシクロスポリン (6.3 mg/kg, q24h) およびプレドニゾロン (1.5 mg/kg, q24h) の内服による治療を開始したところ, 治療開始後2週間目には口臭が軽減した。そこでプレドニゾロンの投薬量を漸減したが, 治療開始より10週目には臨床症状の顕著な改善を認めたため, その後は近医にて継続治療となった。

粘膜類天疱瘡, ならびに抗ラミニン332 粘膜類天疱瘡のいずれにおいても, 主に粘膜を主体とし

Fig. 2. Histopathological findings of dermo-epithelial separations (arrowheads) in buccal mucosa. H&E staining. Low (A) and high (B) magnification.

た病変分布を認める³⁻⁵⁾。犬の粘膜類天疱瘡では、半デスモソームの構成蛋白である XVII 型コラーゲンの非コラーゲン (NC) 16a 領域または C 末端領域に対する自己抗体が認められる³⁾。一方で犬の抗ラミニン 332 粘膜類天疱瘡では、疾患名の通りラミニン 332 に対する自己抗体が認められる⁵⁾。ラミニン 332 は、前述する XVII 型コラーゲンや $\alpha 6 \beta 4$ インテグリンと、基底板の構成蛋白である VII 型コラーゲンの NC1 領域とを架橋することで、皮膚や粘膜における基底膜の接着に重要な役割を示している^{1, 2, 8)}。XVII 型コラーゲンならびにラミニン 332 のいずれも、角化細胞から産生されることを鑑みると^{7, 8)}、本症例において基底細胞の細胞質および基底細胞直下に認められた IgG の沈着は、前述のいずれかの基底膜蛋白を認識している可能性が唆された。一方で、犬粘膜皮膚エリテマトーデスの症例でも粘膜上皮－固有層間に IgG を主体とする免疫グロブリンの沈着が認められることが過去に報告されている⁶⁾。しかしながら本症例では、

Fig. 3. Direct immunofluorescence revealed deposition of IgG in the perinuclear areas as well as just beneath the basal keratinocytes in buccal mucosa.

病理組織学的に粘膜上皮－固有層間の離開が顕著であったのに対し、エリテマトーデスで認められるリンパ球を主体とした境界部皮膚炎や、基底層における空胞変性や角化細胞の個細胞角化が顕著ではなかったことから、自己免疫性表皮下水疱症の可能性が高いものと考えられた。本疾患群に該当する疾患は発症頻度が著しく低いため、治療予後について十分な情報が存在しないことから、今後より多くの類似症例を集積して治療法や予後に関する情報を得る必要があると考えられた。

引用文献

- 1) Brittingham, R., Uitto, J. and Fertala, A. 2006. High-affinity binding of the NC1 domain of collagen VII to laminin 5 and collagen IV. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 343: 692–699.
- 2) McMillan, J.R., Akiyama, M. and Shimizu, H. 2003. Ultrastructural orientation of laminin 5 in the epidermal basement membrane: an updated model for basement membrane organization. *J. Histochem. Cytochem.* 51: 1299–1306.
- 3) Olivry, T., Dunston, S.M., Schachter, M., Xu, L., Nguyen, N., Marinkovich, M.P. and Chan, L.S. 2001. A spontaneous canine model of mucous membrane (cicatricial) pemphigoid, an autoimmune blistering disease affecting mucosae and mucocutaneous junctions. *J. Autoimmun.* 16: 411–421.
- 4) Olivry, T. and Chan, L.S. 2001. Autoimmune blistering dermatoses in domestic animals. *Clin. Dermatol.* 19: 750–760.

- 5) Olivry, T., Bizikova, P., Dunston, S.M., Bond, R., Halliwell, R., Loeffler, A., Pucheu-Haston, C.M., Chen, M. and Marinkovich, M.P. 2010. Clinical and immunological heterogeneity of canine subepidermal blistering dermatoses with anti-laminin-332 (laminin-5) auto-antibodies. *Vet. Dermatol.* 21: 345–357.
- 6) Olivry, T., Rossi, M.A., Banovic, F. and Linder, K.E. 2015. Mucocutaneous lupus erythematosus in dogs (21 cases). *Vet. Dermatol.* 26: 256–e55.
- 7) O'Toole, E.A. 2001. Extracellular matrix and keratinocyte migration. *Clin. Exp. Dermatol.* 26: 525–530.
- 8) Schneider, H., Muhle, C. and Pacho, F. 2007. Biological function of laminin-5 and pathogenic impact of its deficiency. *Eur. J. Cell Biol.* 86: 701–717.