症例報告

二重濾過血漿交換療法が有効であった
多臓器不全を合併した尋常性天疱瘡の1例

松野 由紀彦 小 田 寛 大 橋 宏 重 琴 尾 泰 典*
渡辺 佐知郎* 青 山 裕 美** 長 田 和 子** 大 谷 道 弘**
県立岐阜病院腎臓科 同循環器科* 同皮膚科**

key words : DFPP, MOF, pemphigus vulgaris

〈要旨〉

尋常性天疱瘡は種々の弛緩性水疱を生じる難治性の自己免疫疾患であるが、抗表皮細胞膜抗体の血中における高低が臨床症状と強い相関を示すことが報告されている。今回、抗表皮細胞膜抗体が極めて高く、多臓器不全を呈した尋常性天疱瘡に二重濾過血漿交換療法 (DFPP) を施行し、救命しえた1例を経験したので報告する。症例は57歳の女性で、全身に弛緩性水疱とびらんがあり、ステロイド剤の投与を受けていたが、症状改善せず多臓器不全の状態で入院した。皮膚よりの出血、下血による貧血、肝機能障害、皮膚感染症と敗血症、腎不全、心不全ならびに呼吸不全の状態であった。上記病態のため大量のステロイド剤を投与することが困難で、1万倍以上の高値を示した抗表皮細胞膜抗体除去の目的でDFPPを併用した。計6回のDFPPを施行していくなかで皮膚病変ならびに臓器不全も次第に軽快し、救命しえた。現在、外来通院中であるが、少量のステロイド剤の投与下で水疱の出現を認めていない。DFPPは尋常性天疱瘡をはじめとする各種自己免疫疾患に有効で、難治例に対して積極的に試みられるべき血液浄化療法の一つと思われる。

Double filtration plasmapheresis was effective in the treatment of a case of pemphigus vulgaris with multiple organ failure

Yukihiko Matsuno, Hiroshi Oda, Hiroshige Ohashi, Yasunori Kotoo*, Sachirou Watanabe*, Hiromi Aoyama**, Kazuko Osada**, Michihiro Otani**

Division of Nephrology, Cardiology*, and Dermatology**, Prefectural Gifu Hospital

Pemphigus vulgaris is a disease presenting with various-sized blisters. It is known that the titer of anti-intercellular antibody correlates closely with clinical findings. We experienced a case of pemphigus vulgaris who had multiple organ failure in whom treatment with double filtration plasmapheresis (DFPP) was effective.

A 57-year-old woman was admitted because of generalized blisters and erosions. On admission, she had oliguria, azotemia, liver dysfunction, and skin infection due to staphylococcus sp. and pseudomonas sp. The antibody titer was very high, being 10^4 .

We initiated respiratory support with a respirator, frequent hemodialysis and blood transfusion. Administration of antibiotics and high doses of corticosteroids was done simultaneously. Despite this aggressive treatment, the skin lesions did not improve and sepsis developed. We had to reduce the corticosteroid dosage and performed 6 courses of DFPP to reduce antibody levels. With treatment, the antibody titers gradually decreased and improvement of her general condition was observed.

This case shows that DFPP, in combination with corticosteroids, reduces circulating antibody levels more rapidly than conventional therapy and is effective treatment for pemphigus vulgaris without the use of high dose corticosteroids.

図 1 Immunofluorescent finding of skin

緒言

尋常性天疱瘡は自己免疫性水疱性疾患の一つであり、全身に種々の弛緩性水疱を形成し、栄養不良、脱水、感染症などを合併し、不幸な転帰をとることが多い難治性の疾患である^{1,2)}。そして水疱形成に抗表皮細胞膜抗体(天疱瘡抗体)が直接関与していることが解明³⁾され、抗表皮細胞膜抗体の血中における高低が、臨床症状と極めて強い相関を示すことが報告されている^{2,3)}。

今回、私たちは抗表皮細胞膜抗体が極めて高く、多臓器不全をきたした尋常性天疱瘡の 1 例に二重濾過血漿交換(double filtration plasmapheresis, DFPP)を施行し、救命しえた症例を経験したので報告する。

症例

患者：57 歳，主婦。

主訴：全身のびらん。

既往歴：特記すべきことなし。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：昭和 58 年 1 月に口腔内にびらんを認めるようになった。その後、びらんが全身に拡大するようになり、尋常性天疱瘡と初めて診断された。ステロイド剤の投与を受けて軽快したが、平成 1 年 12 月に再び口腔内にびらんが出現し、ついで全身に拡大し、全身状態が悪化したため入院となった。

入院時現症：低栄養状態、体温 38.5°C、脈拍数 120/分、血圧 80/62 mmHg の状態であった。口腔内ならびに全身皮膚は水疱と潰瘍を伴うびらんに被われ、経口摂取は不可能な状態であった。また外来受診時にはニコルスキー現象は陽性であった。結膜貧血様で、心雑音とラ音を聴取した。腹部は軽度に膨隆し、四肢は腫張していた。

皮膚生検所見：HE 染色では棘融解による表皮内水疱を認めた。パパニコロー染色による水疱底部の塗抹標本では表皮細胞の棘が融解したため、遊離して大型の丸く

図 2 Clinical course of this patient with pemphigus vulgaris

なったツアング細胞が認められた。また蛍光抗体直接法(図 1)では、表皮細胞間に IgG が沈着していた。

入院時検査成績(表)：入院時には乏尿を認め、 FE_{Na} 3.1%，血清クレアチニン 4.7 mg/dl、BUN 127 mg/dl の腎不全状態であった。下血と皮膚からの出血により貧血を呈していた。また肝機能障害、ブドウ球菌、緑膿菌による皮膚感染症と緑膿菌による敗血症が認められ、血液ガスでは呼吸性アルカローシス、胸部 X 線検査では心拡大と肺うっ血が認められ、心不全状態であった。また抗表皮細胞膜抗体は 1 万倍以上と極めて高値を示した。

入院後経過(図 2)：気管内挿管し、レスピレーターによる呼吸管理を行った。また頻回の血液透析を行い、腎不全状態に対応した。下血と皮膚からの出血による貧血に対しては濃厚赤血球を投与した。プレドニン 60 mg/日より投与を開始したが、皮膚病変は改善せず、敗血症も合併していたためプレドニンを減量し、抗生物質を使用しつつ抗表皮細胞膜抗体除去の目的で DFPP を併用した。計 6 回の DFPP を施行していくなかで抗表皮細胞膜抗体は低下し、皮膚病変と、臓器不全も次第に改善するようになった。現在、外来通院中であるが、プレドニン 10 mg/日の投与下で水疱を認めていない。

なお DFPP は first filter にプラズマキユア SA, second filter にエバフラックス 3A を用い、1 回の血漿処理量は約 3 l である⁴⁾。

考察

尋常性天疱瘡は弛緩性水疱が全身に多発する自己免疫性水疱性疾患の一つである^{1,2)}。病因は体内において抗表皮細胞膜抗体がタンパク分解酵素を活性化し、表皮細胞膜を傷害することにより棘融解をおこし、表皮内水疱を形成するからと考えられている。蛍光抗体直接法ならびに間接法にて患者皮膚ならびに血中に IgG クラスの抗

表 Laboratory findings on admission

1. 検尿	FDP	20 $\mu\text{g}/\text{ml}$	HBs 抗原	(-)
尿量 300 ml/日	フィブリノーゲン	293 mg/dl	HCV 抗体	(-)
タンパク 2+	血沈(1時間)	82 mm	抗核抗体	(-)
糖 0%	4. 血液生化学検査		CH ₅₀	45 U/ml
ウロビリノーゲン 正常	総ビリルビン	2.8 mg/dl	IgA	323 mg/dl
沈渣	直接ビリルビン	1.9 mg/dl	IgG	3,643 mg/dl
赤血球 5~10/HPF	GOT	563 IU/l	IgM	161 mg/dl
白血球 5~10/HPF	GPT	1,538 IU/l	抗表皮細胞膜抗体	1×10 ⁴ 倍<
円柱 硝子円柱(+)	LDH	536 IU/l	CD ₃	71.9%
NAG 21.8 U/l	ALP	360 IU/l	CD ₄	58.8%
$\beta_2\text{M}$ 3,105/ $\mu\text{l}/\text{ml}$	総タンパク	6.4 g/dl	CD ₈	14.1%
Na 76 mEq/l	Alb	32.2%	6. 血液ガス	
FE _{Na} 3.1%	$\alpha_1\text{-gl}$	4.7%	PH	7.48
2. 検便	$\alpha_2\text{-gl}$	9.2%	PO ₂	49.2 mmHg
タール便 (+)	$\beta\text{-gl}$	7.7%	PCO ₂	30.7 mmHg
3. 末梢血検査	$\gamma\text{-gl}$	46.2%	HCO ₃	22.9 mEq/l
赤血球数 298×10 ⁴	総コレステロール	130 mg/dl	7. 細菌学的検査	
Hb 9.4 g/dl	中性脂肪	60 mg/dl	皮膚	
Ht 28.5%	Na	133 mEq/l	Ps aeruginosa	
白血球数 19,400/mm ³	K	5.3 mEq/l	St aureus	
桿状核球 8%	Cl	106 mEq/l	動脈血	
分葉核球 56%	クレアチニン	4.7 mg/dl	Ps aeruginosa	
好酸球 4%	UN	127 mg/dl		
好塩基球 1%	尿酸	10.8 mg/dl		
単球 3%	5. 免疫血清学的検査			
リンパ球 28%	ASO	80 倍		
血小板数 13.8×10 ⁴	CRP	20 mg/dl		
	RA	(-)		

表皮細胞膜抗体が検出され、血中抗体価は臨床症状の推移とよく相関すると考えられている²⁾。したがって治療法としてはステロイド剤、免疫抑制剤、血漿交換療法(plasma exchange, PE)がある。

近年、皮膚科領域でも自己免疫性水疱性疾患に対してPEが試みられるようになった⁵⁾。自己免疫性水疱性疾患の一つである尋常性天疱瘡でもPEが施行されているが、適応基準として①糖尿病、感染症、胃潰瘍などを合併し、ステロイド剤、免疫抑制剤などを十分量投与できない症例、②大量の抗表皮細胞膜抗体が証明され、病勢が高度な症例などをあげることができる^{2,5)}。

本症例は抗表皮細胞膜抗体が極めて高値で、しかも皮膚の細菌感染症と出血が引き金となり、敗血症、急性腎不全、消化管出血、心不全、呼吸不全などの多臓器不全⁶⁾を合併した症例である。抗体価よりステロイド剤の大量投与が必要な症例であるが、感染症、消化管出血が存在するため困難で、PEを併用した。それぞれの臓器不全に対応しながら、原疾患に対してPE、なかでもDFPPを施行したが、抗表皮細胞膜抗体の低下とともに皮膚病変は次第に改善し、それとともに臓器不全も改善する傾向

が観察され、最終的には救命しえた。またブラッドアクセスは表皮が脱落していたが、大腿静脈へ挿入したFDLカテーテルで可能であった⁷⁾。

PEには全血漿交換、分画血漿交換(DFPP、冷凍濾過分離交換)がある⁸⁾。全血漿交換は分離血漿と等量の凍結血漿を必要とするため、感染症などの副作用が出現する可能性があり、現在では施行される頻度が減少している。一方、DFPPは全血漿交換に比較して抗体の除去率が低いという欠点を有しているが、尋常性天疱瘡では抗表皮細胞膜抗体を選択的に除去し、除去後の自己血漿をそのまま使用することができるため、凍結血漿を使用する必要がなく、副作用の出現する可能性が少ない。本症例ではIgGクラスを目標にしたsecond filterを選択することにより、臨床的に有用な結果が得られた。

以上より、尋常性天疱瘡における治療の第一選択はステロイド剤であるが、本症例のようなステロイド剤の減量、維持ならびに臨床症状の改善にDFPPは有効であり、今後さらに症例を重ねて、検討を加えていきたい。

文献

- 1) Mutasim DF, Anholt GJ : Bullous diseases. In "Internal Medicine" ed Stein JH, p 1828-1829, Little, Brown, and Company, Boston, 1990
- 2) 池田志孝, 山田裕道, 高森健二, 小川秀興 : 尋常性天疱瘡. 日本臨床 50 (増刊号) : 417-422, 1992
- 3) Tan-Lin R, Bystrym JC : Effect of plasmapheresis therapy on circulating levels of pemphigus antibodies. J Am Acad Dermatol 22 : 35-40, 1990
- 4) 大橋宏重, 石黒源之, 安江隆夫, 琴尾泰典, 住田康豊, 沢 祥幸, 渡辺佐知郎, 杉下総吉, 森田則彦, 杉山 明, 松野由紀彦 : 心タンポナーデをきたし血漿交換療法により救命しえた悪性関節リウマチと思われる1例. 腎と透析 21 : 945-949, 1986
- 5) 山田裕道, 高森健二, 小川秀興 : 皮膚疾患と血液浄化療法. Medicina 30 : 902-907, 1993
- 6) 大橋宏重, 小田 寛, 石黒源之, 松野由紀彦, 渡辺佐知郎, 杉下総吉, 森田則彦, 森世寸志, 杉山 明, 松原徹夫, 宇野嘉弘, 安江隆夫 : 不応性心不全時の血液浄化について—臨床ならびに血行動態的特徴について—. 最新医学 43 : 2462-2467, 1988
- 7) 天野 泉 : カテーテル留置による temporary access. 臨床透析 9 : 1215-1221, 1993
- 8) 阿岸鉄三 : 血漿交換療法の現況. 臨床透析 6 : 653-656, 1990