

### Ⅲ. 症 例

#### Ⅲ. 1 大量免疫グロブリン療法が有効であった重症尋常性天疱瘡 の1例

西神戸医療センター 皮膚科

小 猿 恒 志

五木田 麻 里

堀 川 達 弥

##### 要 旨

中等量ステロイド内服治療と大量免疫グロブリン療法が有効であった57歳男性の重症尋常性天疱瘡症例を報告する。尋常性天疱瘡の治療の第一選択はステロイドの大量内服療法であるが、種々の理由で大量ステロイド内服を行いくい症例も存在する。自験例では統合失調症があり、治療を拒否している間に天疱瘡が悪化し、発熱を伴う皮膚細菌感染をきたした。ステロイド大量内服は感染症のリスクとなるだけでなく、精神症状の悪化を来す可能性もあったため、天疱瘡治療ガイドラインの推奨量より少ないプレドニゾロン30mg/日より治療を開始した。ステロイド開始後も水疱の新生が見られたため、発症から約4カ月半後に大量免疫グロブリン療法(30g/日、5連日)を追加した。大量免疫グロブリン療法開始から9日後には新生水疱はいったん認めなくなった。その後免疫抑制剤の併用を行い、びらんも上皮化した。免疫グロブリンは、高価でかつアナフィラキシーショックのリスクがあるものの、感染リスクの高い症例やその他の理由で大量ステロイド内服を行いくい場合には有用な治療法と考えた。

〔キーワード〕

尋常性天疱瘡、免疫グロブリン、統合失調症

(神戸市立病院紀要 51:51-55, 2012)

#### A case of severe pemphigus vulgaris successfully treated with high-dose intravenous immunoglobulin therapy

Takeshi Kozaru, Mari Gokita, Tatsuya Horikawa

Department of Dermatology, Nishi-Kobe Medical Center

##### Abstract

We report a case of 57-year-old man with severe pemphigus vulgaris (PV) who was successfully treated with high-dose intravenous immunoglobulin therapy in addition to moderate dose oral corticosteroid treatment. The first choice for the treatment of PV is high-dose oral corticosteroid therapy. However, certain cases with PV have a problem in receiving treatment using high-dose oral corticosteroids. The present case, who had schizophrenia, initially rejected treatment. Thereafter, he developed an extensive cutaneous bacterial infection accompanied by fever. Because high-dose oral corticosteroids are known to have a risk of aggravation of infection and worsening of psychiatric symptoms, corticosteroid treatment was started at a moderate dose, prednisolone 30mg/day, which is smaller than the amount recommended by guideline for pemphigus treatment. New blisters developed after initiating corticosteroids; therefore, high-dose intravenous immunoglobulin therapy (30g/day for 5 days) was added four and half months after the onset. New blisters were no longer observed 9 days after the initiation of high-dose intravenous immunoglobulin therapy. An immunosuppressive agent was thereafter added and erosions were finally re-epithelized. Despite the fact that high-dose intravenous immunoglobulin therapy is expensive and has a risk of anaphylaxis, it is useful for PV when a patient has a problem in receiving high-dose corticosteroid because of infections and other reasons.

〔Keywords〕

pemphigus vulgaris, immunoglobulin, schizophrenia

(Kobe City Hosp Bull 51:51-55, 2012)

はじめに

尋常性天疱瘡は表皮および粘膜に分布し、細胞接着機能を有するデスマグレインに対する自己抗体が上皮細胞の接着を障害することにより水疱・糜爛を形成する自己免疫性水疱症である。治療の第一選択はステロイドの全身投与<sup>1)</sup>であるが、欧米では大量免疫グロブリン療法が重症および難治性の自己免疫性水疱症に対して重要な治療法の選択肢とされ<sup>2)</sup>、本邦でも2008年10月に健康保険適応疾患となった。今回、我々は精神疾患を基礎疾患に持つ症例に対して免疫グロブリン療法を併用することにより推奨される投与量よりも少ない量のステロイドで良好な経過を得たので報告する。

症 例：57歳男性、体重83.7kg

主 訴：全身の水疱と糜爛

既往歴：統合失調症。26歳で発症し、現在は抗精神病薬の内服によりコントロール良好である。

家族歴：妹が精神疾患

現病歴：2012年1月、後頭部に水疱と糜爛が出現した。その後水疱と糜爛は前頭部、背部、胸部に拡大し、口腔内の異和感も出現した。他院皮膚科にて吉草酸ベタメタゾン・ゲントマイシン硫酸塩、ロキシシロマイシンを処方されるも改善なく、2月22日、紹介により当科受診した。

初診時現症：背部、前胸部に1cm大までの水疱および糜爛を散在性に認め（図1a）、前頭部と後頭部に鶏卵大の糜爛をそれぞれ1か所認めた。口腔内には明らかな水疱や糜爛は認めなかった。

## I. 初診時検査所見

Enzyme-linked immunosorbent assay 法によるデスマグレイン1の抗体価は27（インデックス値）、デスマグレイン3の抗体価は160（インデックス値）で両方とも陽性であった。水疱部からの生検病理組織では表皮の基底層直上で裂隙形成がみられた（図2a）。蛍光抗体直接法では表皮細胞間にIgG（図2b）とC3の沈着を認めた。

## II. 臨床経過

初診時の診察所見と抗体価および生検病理所見から総合して尋常性天疱瘡と診断した。重症度は皮膚病変部の面積比率が5%までであり、Nikolsky現象は陰性、

水疱の新生数が1～4個、抗体価についてはELISAのインデックス値が150以上、口腔粘膜病変がないことから合計スコアは6点で、判定は中等症であった。患者には入院の上ステロイド内服療法を勧めたが、患者はステロイド内服療法を拒否し、通院も中断した。しかし、皮膚症状が悪化したために2ヶ月後に患者が再来院した。再診時には38.8℃の発熱があり、躯幹・四肢にびまん性に糜爛、弛緩性水疱、および膿疱を認めた（図1b）。ガーゼ・包帯には悪臭を伴った膿汁が多量に付着していた。前胸部には分厚い痂皮を認め、その下床は糜爛を形成していた。口腔内には歯齦と頬粘膜に糜爛を認めた。再診時の検査所見では白血球数（8300/ $\mu$ L）は基準値内だが、分画で好中球数（76.7%）が上昇しており、CRPは5.5mg/dlと炎症反応の高値を認めた。弛緩した膿疱の塗沫検査では、ブドウ球菌の貪食像を認め、細菌感染を確認した。デスマグレイン1の抗体価は315（インデックス値）、デスマグレイン3の抗体価は674（インデックス値）と著増し、天疱瘡の病勢の悪化があった。皮膚病変部の面積比率が15%以上、Nikolsky現象陽性、水疱の新生数5個以上、抗体価はELISAが150（インデックス値）以上、口腔粘膜病変が5%以上で合計スコアは12点で、判定は重症で初診時よりも悪化していた。ステロイド内服療法を開始する必要があったが、細菌感染があったために当初はステロイドを投与せずにセファゾリン1g×2回/日の点滴を開始した。入院から5日目の4月27日には悪臭を伴った膿汁を認めなくなり、CRPは3.8mg/dlと改善傾向を示した。ステロイド内服療法による細菌感染の増悪および統合失調症の再燃が懸念されたため、天疱瘡のガイドラインで推奨されるプレドニゾロンの投与量よりも少ない量である30mg/日から内服を開始した。プレドニゾロン開始後は糜爛の一部上皮化を認めたが、依然として躯幹・四肢に新生水疱がみられた。免疫低下による感染のリスクおよびステロイドによる精神病の悪化を回避するためにプレドニゾロンの増量は実施せず、免疫グロブリン30g/日を入院の22日目から5日間投与した。入院の31日目にはいったん新生水疱は認めなくなったが、入院の33日目に前胸部に新生水疱を少数個認めたために同日からシクロスポリン（250mg/日）の投与を開始した。その後は新生水疱なしに上皮化が進み、入院時に疼痛を訴えていた口腔糜爛も著明に改善した。入院から48日目に軽快退院した（図1c）。シクロスポリンおよびプレドニゾロンは漸減し、退院後の6カ月現在、シクロスポリンは内服中止し、プレドニゾロン7mg/日の内服継続にて新生水疱の再燃はなく、デスマグレインも陰性化している。

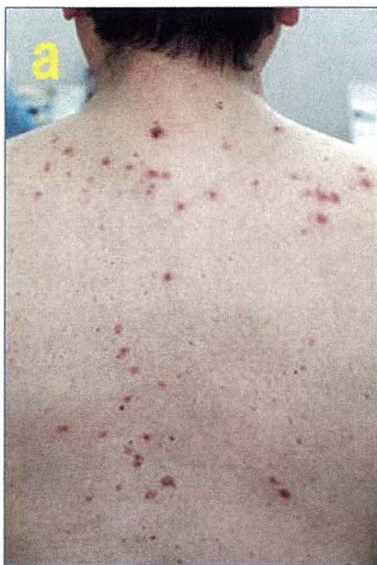
### Ⅲ. 考察

天疱瘡の治療に当たってはまず重症度判定を行い、重症度別に治療法の検討を行なう<sup>3)</sup>。天疱瘡の治療の基本はプレドニゾロンの内服で、一日量として軽症では0.5mg/kg、中等症・重症では1.0mg/kgを目安に初期投与量を決める。ステロイド単剤により2週間ほど経過をみて治療効果が不十分と判断した場合は免疫抑制剤、大量免疫グロブリン療法、血漿交換療法<sup>4)</sup>、ステロイドパルス療法<sup>5)</sup>を考慮する。加えて国内では未承認であるが、海外で有効性が認知されている薬剤に抗CD20抗体であるリツキサン療法<sup>6)</sup>もある。なお、使用される免疫抑制剤にはアザチオプリン、シクロスポリン、シクロフォスファミド、ミゾリピン、メソトレキサート、ダブソン、ミコフェノレート・モフェテイルがある。また、重症では初期から免疫抑制剤を併用することもある。血漿交換療法については主に免疫グロブリンが除去されるため易感染性となる可能性がある。一方、免疫グロブリン療法は免疫抑制を伴わない唯一の治療法であり、感染リスクの高い症例や感染症を併発している症例でも血中の抗体価を減少させることができるメリットがある。無作為割付二重盲検試験で免疫グロブリン投与群はコントロール群に比べ統計的有意差が示され<sup>7)</sup>その結果をうけて、2008年10月に免疫グロブリン療法が保険収載された。作用機序は、①Fc受容体の阻害により、マク

ロファージの活性化が阻害されること、②補体にIgGが結合することで補体の生成が減少すること、③IL6などの炎症性サイトカインに対する中和抗体が含まれており、炎症性サイトカインが制御されること、④免疫グロブリンが大量に投与されることで免疫グロブリンが分解される際に自己抗体も併せて分解されるために血中の自己抗体が低下することが考えられている<sup>8,9)</sup>。免疫グロブリン療法の重大な副作用としてはアナフィラキシーなどがある。

自験例では、膿疱の塗抹検査でブドウ球菌の貪食像を認め、細菌感染を確認した。さらに統合失調症の既往歴があり、ステロイドによる精神症状の悪化が懸念された。そのために推奨されるステロイド投与量より少ない量で治療を開始した。ステロイド開始後も新生水疱を認めたために、ステロイド増量、ステロイドパルス、免疫抑制剤の追加を検討したが、免疫抑制を伴わない免疫グロブリンの投与を選択した。免疫グロブリンの投与で全身の糜爛の上皮化が進み、感染リスクが減少し、免疫抑制剤であるシクロスポリン<sup>10)</sup>の追加投与が可能となった。加えて、ステロイドの投与量は外来通院が可能なレベルであったので、皮膚症状が改善した時点で直ちに退院させることができた。免疫グロブリンは、高価でかつアナフィラキシーのリスクがあるが、感染リスクの軽減だけにとどまらず、入院期間短縮にも有効な治療法と考えた。

図1



a. 初診時臨床所見。背部に1cm大までの水疱および糜爛を散在性に認める。



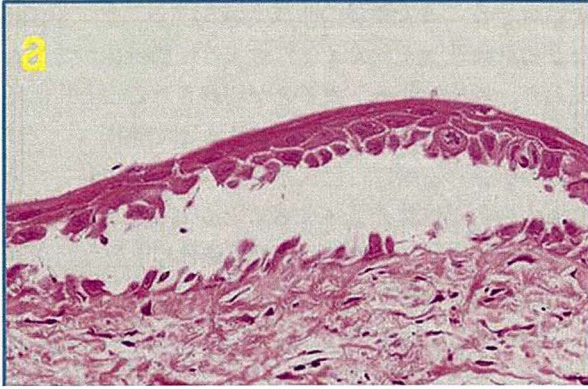
b. 入院時臨床所見。びまん性に膿汁を伴った水疱、糜爛・潰瘍、痂皮を認める。



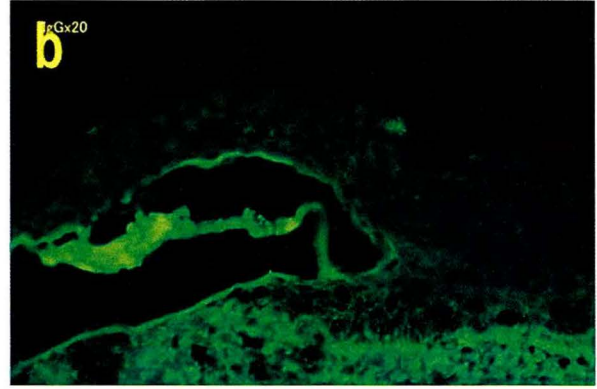
c. 退院時臨床所見。びらん・潰瘍は一部に認めるのみである。



図 2

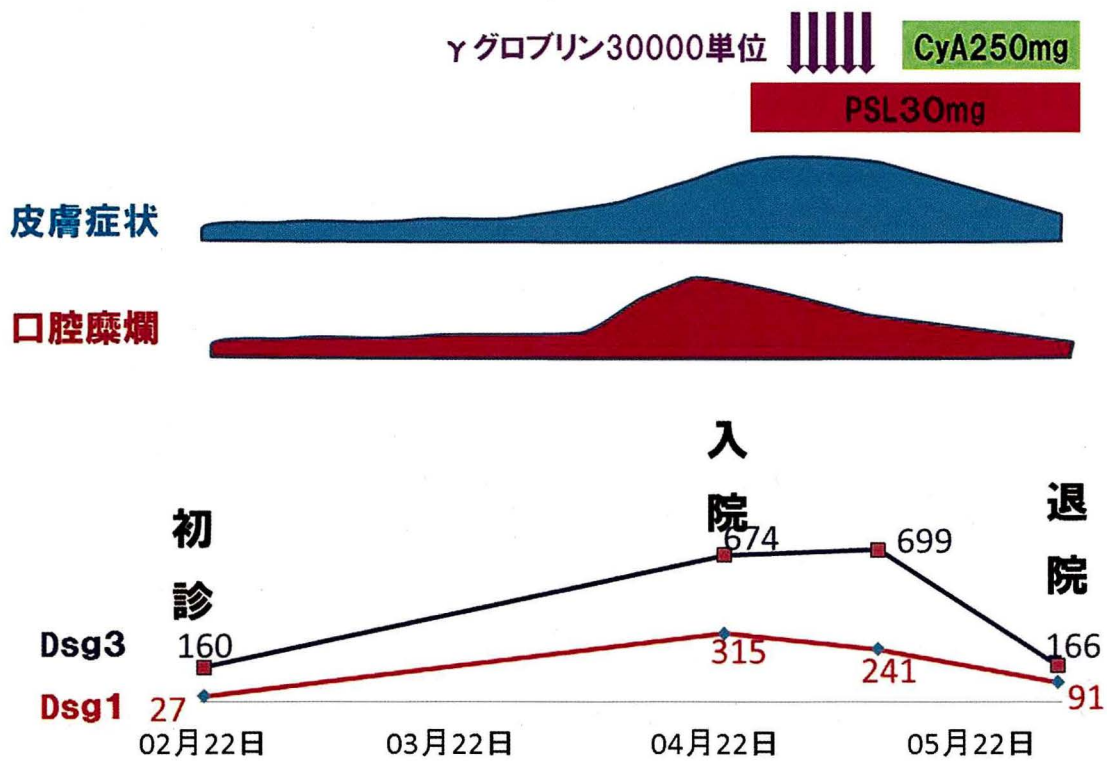


a. 表皮内の基底層直上で裂隙形成がみられる。



b. 蛍光抗体直接法では表皮細胞間に IgG の沈着を認める。

## 経過



## 文 献

- 1) Bystryn JC, Steinman NM. The adjuvant therapy of pemphigus. *Arch Dermatol* 1996 ; 132 : 203-212.
- 2) Sami N, Qureshi A, Ruocco E, et al. Corticosteroid-sparing effect of intravenous immunoglobulin therapy in patients with pemphigus vulgaris. *Arch Dermatol* 2002 ; 138 : 1158-1162.
- 3) 天谷雅行、谷川瑛子、清水智子、他. 天疱瘡診療ガイドライン. *日皮会誌* 2010 ; 120 : 1443-1460.
- 4) Yamada H, Yaguchi H, Takamori K, et al. Plasmapheresis for the treatment of pemphigus vulgaris and bullous pemphigoid. *Ther Apher* 1997 ; 1 : 178-182.
- 5) Mignogna MD, Lo Muzio L, Ruoppo E, et al. High-dose intravenous 'pulse' methylprednisone in the treatment of severe oropharyngeal pemphigus: a pilot study. *J Oral Pathol Med* 2002 ; 31 : 339-344.
- 6) Ahmed AR, Spigelman Z, Cavacini LA, et al. Treatment of pemphigus vulgaris with rituximab and intravenous immune globulin. *N Engl J Med* 2006 ; 355 : 1772-1779.
- 7) Amagai M, Ikeda S, Shimizu H, et al. A randomized double-blind trial of intravenous immunoglobulin for pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 2009 ; 60 : 595-603.
- 8) Ishii N, Hashimoto T, Zillikens D, et al. High-dose intravenous immunoglobulin (IVIg) therapy in autoimmune skin blistering diseases. *Clin Rev Allergy Immunol* 2010 ; 38 : 186-195.
- 9) Aoyama Y, Nagasawa C, Nagai M, et al. Severe pemphigus vulgaris: successful combination therapy of plasmapheresis followed by intravenous high-dose immunoglobulin to prevent rebound increase in pathogenic IgG. *Eur J Dermatol* 2008 ; 18 : 557-560.
- 10) Lapidoth M, David M, Ben-Amitai D, et al. The efficacy of combined treatment with prednisone and cyclosporine in patients with pemphigus: preliminary study. *J Am Acad Dermatol* 1994 ; 30 : 752-757.