

する。夏季に悪化し冬季に軽快する。外的刺激、発汗、感染、紫外線などで増悪する。

病理所見

表皮の棘融解の結果、基底層直上に表皮内裂隙（lacunae）が形成され、その裂隙の空間に残された1層の基底細胞に覆われた真皮乳頭が突出し絨毛のように見える（villi）。Darier病に特徴的な異常角化細胞〔顆粒（grain）〕もまれにみられる。裂隙中の棘融解細胞は少数のデスマソームで緩やかに結合しており、“壊れたがれき状”の外観を呈する（図 14.17）。蛍光抗体法で自己抗体は検出されない。

診断

臨床症状や病理診断による。本症は家族内発症が多いので、家族歴を聴取する。また、遺伝子診断も可能である。

治療

ステロイド外用や ODT が有効。二次感染予防に抗生物質含有軟膏も用いられる。そのほか、エトレチナート（ビタミン A 誘導体）内服、難治例には外科的切除など。

Hailey-Hailey 病と Haploinsufficiency

MEMO

Hailey-Hailey 病と Darier 病はともに常染色体優性遺伝である。対立遺伝子のうち、一方のアレルのみに遺伝子変異が生じ発症する。通常、幼少期には皮膚症状がなく成人になり初めて皮膚症状が発病する。この機序として Haploinsufficiency という考え方が提唱されている。すなわち、一方の対立遺伝子だけによる蛋白の産生量は幼少時には十分であるが、加齢とともに不足するため、成人になり発症するという説である。

B. 自己免疫性水疱症（後天性水疱症） autoimmuno blistering disease

a. 表皮内水疱症（天疱瘡群）

Essence

- 表皮細胞間物質（デスマogleイン：MEMO 参照）に対する自己抗体によって棘融解が生じる自己免疫疾患。
- 尋常性天疱瘡群と落葉状天疱瘡群に大別。
- 中高年に好発、表皮内水疱（弛緩性水疱）を形成。
- 抗デスマogleイン抗体の存在（ELISA 法で検出）、IgG の沈着や抗 IgG 抗体の存在を証明（蛍光抗体法）。Nikolsky 現象陽性、Tzanck 試験陽性（棘融解による）。
- 治療はステロイドや免疫抑制薬の内服など。

分類

尋常性天疱瘡と落葉状天疱瘡の2つに大別され、さらに前者の亜型として増殖性天疱瘡、後者の亜型として紅斑性天疱瘡がある。各病型の特徴を、表 14.2 にまとめる。このうち、尋常性天疱瘡が天疱瘡全体の6割を占める。

表皮細胞の接着

MEMO

表皮細胞同士はデスマソームによって強力に結合されている。デスマソームを構成する成分のうち、細胞間における結合は、デスマogleイン1（Dsg1）やデスマogleイン3（Dsg3）、デスマコリン（DC）といった、カドヘリンスーパーファミリーと呼ばれる膜通過型接着分子が重要である。天疱瘡では Dsg1、Dsg3 に対する自己抗体を生じ、それらの分子機能の一部を障害するため棘融解にいたる。

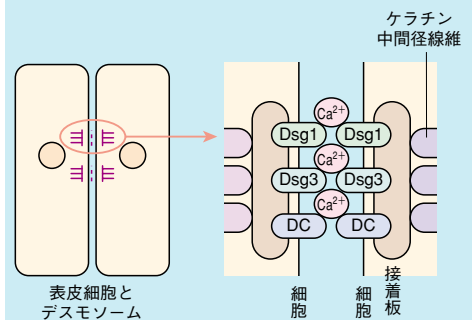


表 14.2 天疱瘡群の各病型の特徴

	尋常性天疱瘡	増殖性天疱瘡	落葉性天疱瘡	紅斑性天疱瘡
年齢	中年～老年	中年～老年	中年	中年～老年
好発部位	口腔粘膜，全身	腋窩など間擦部	全身	顔面など脂漏部位
臨床像	皮膚所見 水疱，びらん	水疱，びらん，乳頭状増殖，膿疱	びらん，葉状落屑，痂皮	びらん，蝶形紅斑，脂漏性湿疹様
	粘膜浸潤	++	+	-
	Nikolsky 現象	+	+	+
病理組織像	所見	表皮内水疱（棘融解）		
	Tzanck 試験	+	+	+
	棘融解部位	表皮下層（基底細胞直上）		表皮上層（顆粒層）
抗原	Dsg3 のみ，Dsg3 と 1 の共存		Dsg1 のみ	
ELISA	Dsg1（+または-），Dsg3（+）		Dsg1（+），Dsg3（-）	
蛍光抗体法所見	直接法（病変部皮膚）	表皮細胞間に IgG，C3 陽性		
	間接法（血清中）	抗表皮細胞間物質抗体（IgG）陽性		
治療	ステロイド，免疫抑制薬，血漿交換療法，γグロブリン療法			

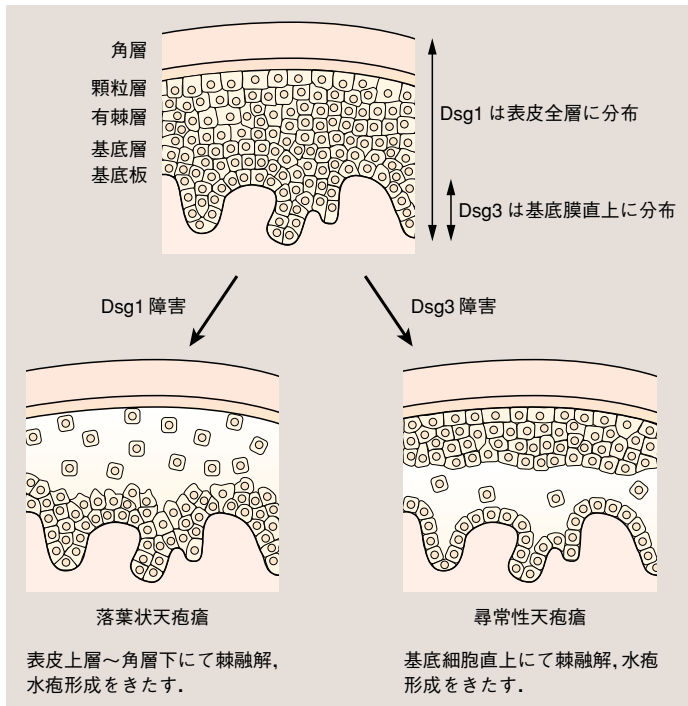


図 14.18 表皮におけるデスモグレイン 1 および 3 の分布
病型分類の鍵はデスモグレイン分子にある（図 14.22 参照）。

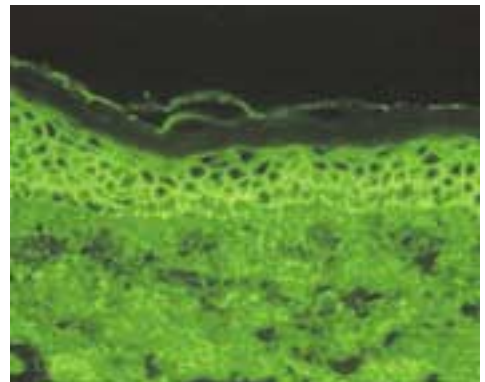


図 14.19 尋常性天疱瘡の蛍光抗体直接法
患者皮膚の表皮細胞間に IgG クラスの免疫グロブリンの *in vivo* での沈着が認められる。

病因

尋常性天疱瘡では，表皮下層に豊富に分布するデスモグレイン 3 に対する自己抗体により細胞接着機能が障害され，その結果，表皮基底細胞直上での棘融解と水疱形成をきたす。一方，落葉状天疱瘡では表皮のほぼ全層に分布するデスモグレイン 1 に対する自己抗体により表皮上層での棘融解が生じ，非常に破れやすい水疱，浅いびらんを形成するようになる（図 14.18）。

病理所見

表皮の細胞間結合の解離がみられる（棘融解）。この解離が進行することで裂隙が発生し、表皮内水疱が形成される。水疱内には、剥離して細胞間結合が消失し球状に変形した棘細胞が存在する〔棘融解細胞（acantholytic cell）。このため Tzanck 試験は陽性となる〕。棘融解性水疱は、尋常性天疱瘡や増殖性天疱瘡では表皮基底細胞直上に、落葉状天疱瘡や紅斑性天疱瘡では表皮浅層（角層直下、顆粒層など）に認められる。増殖性天疱瘡では、これらの所見のほかに表皮肥厚や乳頭腫症が認められ、表皮内には好酸球の充満した小膿疱がみられる。

検査所見

蛍光抗体直接法で病変部皮膚表皮細胞間への IgG の沈着を証明、蛍光抗体間接法により患者血清中に IgG 抗表皮細胞間抗体を証明する（図 14.19）。また、ELISA によりデスモグレイン 1 と 3 に対する抗体を検出する。現在は補助的な検査となったが、水疱底部の塗抹標本を作製し、ギムザ染色により棘融解細胞を証明する Tzanck 試験も役立つ。末梢血や水疱内容で好酸球増多がみられることがある。

1. 尋常性天疱瘡 pemphigus vulgaris ★★**Essence**

- 表皮角化細胞同士を接着する、デスモグレイン 3 分子に対する自己抗体によって発症。
- 表皮基底細胞直上での棘融解水疱形成。
- 中高年に好発、口腔粘膜疹で初発しやすい。
- Nikolsky 現象陽性。
- 治療はステロイドや免疫抑制薬の内服。

症状

中高年に好発。70～80%の症例では突然発生する口腔粘膜のびらん、潰瘍が初発症状となる。やがて健常皮膚に大小さまざまな水疱が発生する（図 14.20）。水疱はどの部位にも発生しうるが、圧迫や摩擦の多い背、殿部、足などに好発する。

水疱の疱膜は容易に破れ大きなびらんや痂皮を形成する。触れると疼痛をきたす。健常皮膚部を摩擦することで同様の水疱が発生する（Nikolsky 現象）。また、水疱を破れないようにして圧迫すると、内容液が水疱周囲の健常皮膚に追いやられ、水疱が拡大する（水疱拡散現象ないし偽性 Nikolsky 現象）。

口腔内から食道粘膜にかけて生じるびらんが原因となって、

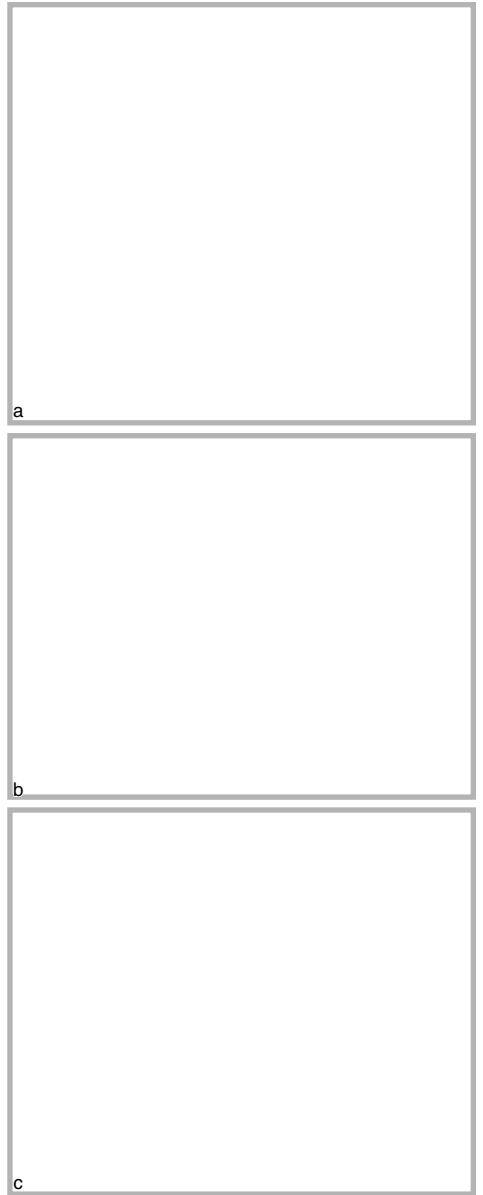


図 14.20 ① 尋常性天疱瘡（pemphigus vulgaris）
a：浮腫性の掻痒性紅斑と水疱形成。b：口唇、口腔内における難治性のびらん。c：外陰部（亀頭部）における粘膜面のびらん。

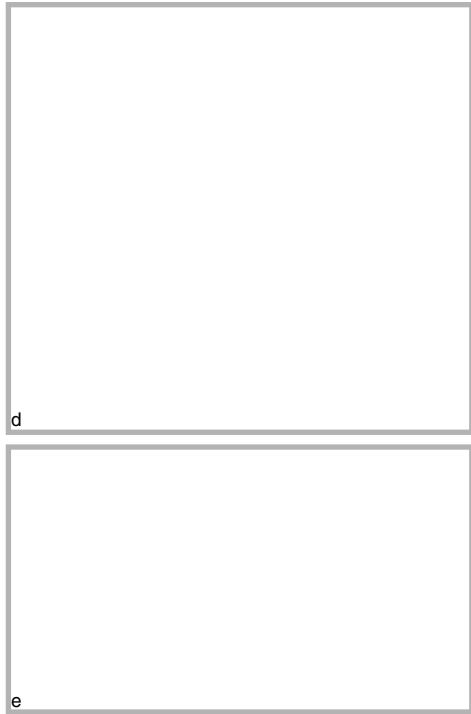


図 14.20 ② 尋常性天疱瘡
d：体幹の水疱とびらん，痂皮の混在。e：健康皮膚上に生じた水疱。

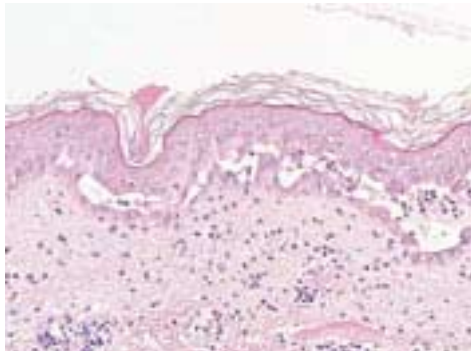


図 14.21 尋常性天疱瘡の病理組織像
基底細胞直上での棘融解。

摂食困難をみる。皮疹が広範囲に及ぶと体液の喪失による電解質異常や低蛋白血症がみられ，二次感染によって致命的となることがある。胸腺腫や重症筋無力症などの合併例もある。

病理所見・検査所見

棘融解による表皮内水疱。とくに基底層 1 層のみを底に残して水疱を形成することが多く，墓石状外観 (tombstone appearance) と呼ぶ (図 14.21)。水疱内容および真皮上層に好酸球の強い浸潤を認める。ELISA で抗デスモグレイン 3 抗体を検出する。

診断

臨床症状や病理所見に加え，蛍光抗体法による表皮細胞間への *in vivo* IgG 沈着の証明や ELISA による抗デスモグレイン抗体の証明が必須である。血清中の自己抗体量は天疱瘡の病勢を反映するといわれる。ELISA でデスモグレイン 3 のみを検出した際には粘膜優位型であり，皮膚の水疱は軽微である。一方，デスモグレイン 1 と 3 の両方を検出した際には口腔粘膜とともに全身皮膚にも水疱形成をみる場合が多い (表 14.3, 図 14.22)。

鑑別診断

Duhring 疱疹状皮膚炎，水疱性類天疱瘡，膿痂疹，熱傷，TEN 型薬疹，水疱型薬疹，多型紅斑，Stevens-Johnson 症候群など。

治療

ステロイド全身投与が第一選択 (重症度によってプレドニゾン 0.5 ~ 1 mg/kg/日) である。漸減して離脱ないし維持量投与を続ける。免疫抑制薬 (ミコフェノール酸モフェチル，シクロホスファミド，アザチオプリン，メトトレキサート，シクロスポリン A) や金製剤を用いることもある。難治性の場合は血漿交換療法や大量 γ グロブリン療法を併用する。補助的に局所感染に対する抗生物質投与や補液，栄養療法などを行う。

表 14.3 ELISA によるデスモグレインに対する自己抗体の検出，診断の確定

ELISA		診断名
抗 Dsg1 IgG 抗体	抗 Dsg3 IgG 抗体	
—	+	尋常性天疱瘡 (粘膜優位型)
+	+	尋常性天疱瘡 (粘膜皮膚型)
+	—	落葉状天疱瘡
—	—	正常あるいは天疱瘡以外の疾患

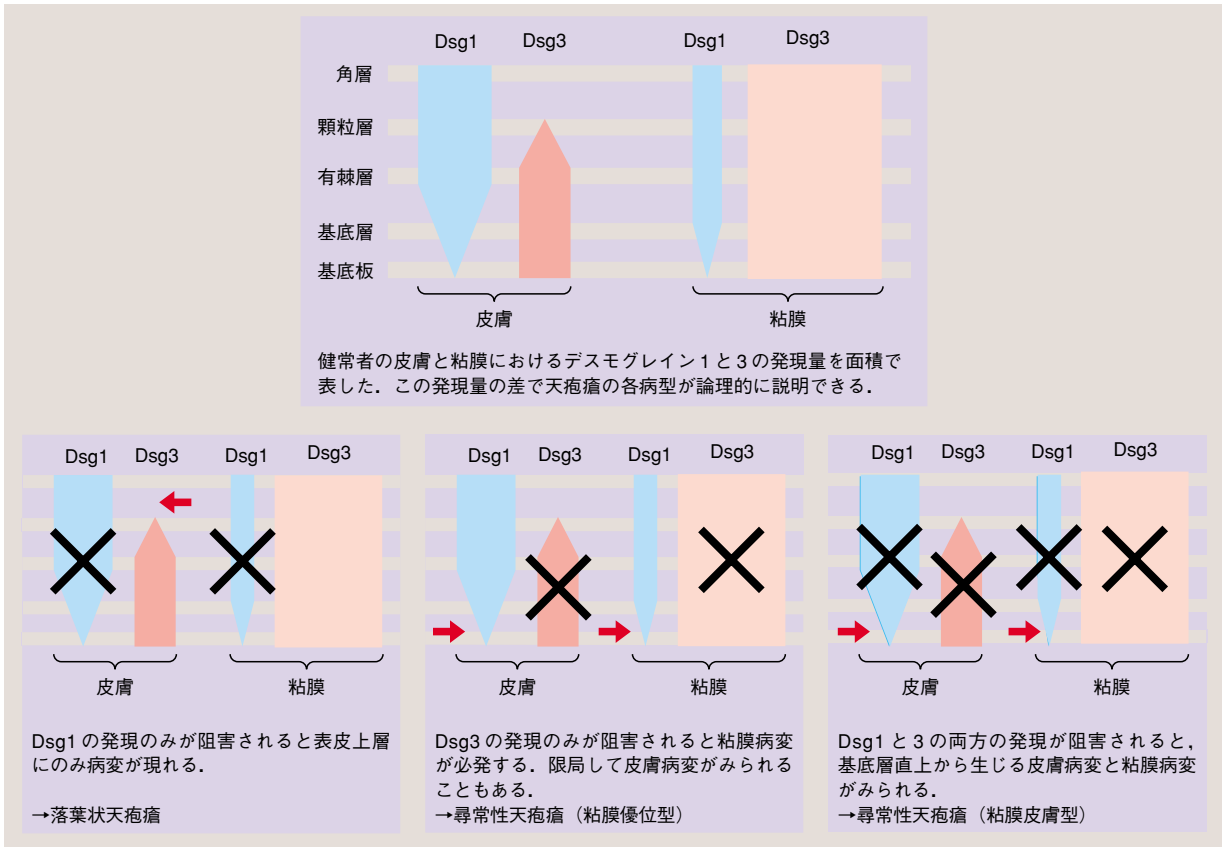


図 14.22 デスモグレイン1と3の発現量からみた天疱瘡各病型の成因（図 14.18 参照）

2. 増殖性天疱瘡 pemphigus vegetans ★

症状

尋常性天疱瘡の亜型。小水疱で始まるが、びらん面は再上皮化することなく次第に増殖隆起する。しばしば小水疱，膿疱を呈する。腋窩や臍窩などの間擦部および眼鼻孔口周囲に好発し，悪臭が強い。水疱から初発し，尋常性天疱瘡同様の水疱びらん面を形成する Neumann 型，小膿疱が主体のものを Hallopeau 型という。Hallopeau 型は Neumann 型より予後良好である。

鑑別診断

扁平コンジローム，尖圭コンジローム，増殖性慢性膿皮症，真菌性肉芽腫など。

治療

尋常性天疱瘡と同じ。

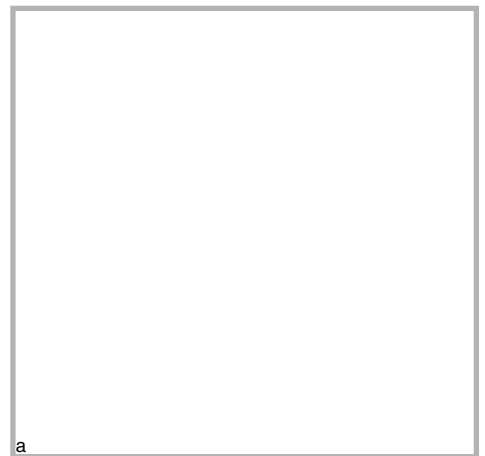


図 14.23 ① 落葉状天疱瘡 (pemphigus foliaceus)
a：背部の鱗屑を伴うびらん，紅斑。



図 14.23 ② 落葉状天疱瘡

b：胸部のびらん，紅斑，色素沈着．c：顔面の落屑，紅斑．水疱蓋が薄く，すぐに破れてしまうため，明らかな水疱形成を認めることはまれである．

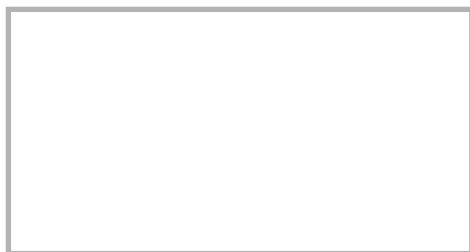


図 14.24 紅斑性天疱瘡 (pemphigus erythematosus)

落葉状天疱瘡の皮疹に加え，顔面に SLE の蝶形紅斑様の皮疹を認める．

3. 落葉状天疱瘡 pemphigus foliaceus

★

Essence

- デスマogleイン 1 のみに対する自己抗体の存在．
- 表皮浅層（顆粒層）での棘融解，水疱形成．
- 脆弱な水疱および落屑，痂皮を伴うびらんが全身に生じる．粘膜病変はない．
- 検査および治療は尋常性天疱瘡に準じるが，ステロイド使用量は比較的少量で有効．

症状

壮年に好発する．弛緩性の小水疱を生じるが非常に破れやすく，これが乾燥して葉状の鱗屑となって次々と剥離する．顔面，頭部，背部，胸部などに好発し，進行して全身に汎発化すると，剥脱性紅皮症の外観を呈するに至る（図 14.23）．尋常性天疱瘡と異なり，粘膜侵襲はみられない．Nikolsky 現象陽性．全身状態は比較的良好．

病理所見・検査所見

棘融解性水疱形成は表皮角層下～表皮上層でみる．蛍光抗体法で表皮細胞間への *in vivo* IgG の沈着を確認，ELISA で抗デスマogleイン 1 抗体のみを検出する．

治療

尋常性天疱瘡に準じる．ステロイド内服量は尋常性天疱瘡よりも少ない量で十分なことも多く，ステロイド外用で有効なこともある．

4. 紅斑性天疱瘡 pemphigus erythematosus

★

同義語：Senear-Usher（シネア・アッシャー）症候群

症状

落葉状天疱瘡の亜型で中高年に好発する．頭部，顔面，胸部，背部などの脂漏部位によくみられ，顔面には SLE 様ないし脂漏性皮膚炎様の皮疹，体幹では落葉状天疱瘡と同様の表皮内水疱をみる（図 14.24）．粘膜侵襲はない．SLE との合併と考えられる症例がある．

治療

落葉状天疱瘡に準じる．

5. 腫瘍随伴性天疱瘡 paraneoplastic pemphigus ★

Essence

- 悪性または良性新生物 (主にリンパ球系増殖性疾患) に伴い、びらん形成を主体とした重篤な粘膜病変と多彩な皮膚病変。
- デスマグレインやプラキンファミリー分子など複数の表皮蛋白に対する自己抗体の存在。

症状

口腔内から咽頭, 赤色口唇にかけての広範囲の粘膜部にびらん, 潰瘍, 血痂を伴う。偽膜性角結膜炎があり, 眼瞼癒着に至ることもある。皮膚病変は多彩である。IgG 自己抗体の検出と随伴する腫瘍の同定が必要である。

治療

原疾患の治療。尋常性天疱瘡重症例に準じる。

6. 薬剤誘発性天疱瘡 drug-induced pemphigus

D-ペニシラミンなど分子中に SH 基を含む薬剤で惹起される。臨床像, 組織学および免疫組織学的所見が多彩である (図 14.25)。病変部表皮に棘融解を認める。

7. 新生児天疱瘡 neonatal pemphigus

天疱瘡に罹患している母親から生まれた新生児にみられる天疱瘡で, 母親の IgG 自己抗体が胎盤を通過して新生児の皮膚に作用したものである。天疱瘡の臨床像, 組織学および免疫組織学的所見を一過性に認める。

8. 表皮細胞間 IgA 皮膚症 intercellular IgA dermatoses

同義語: IgA 天疱瘡 (IgA pemphigus)

表皮細胞間に IgA 沈着を示す, 角層下膿疱症。慢性に経過する小水疱, 膿疱性の発疹が体幹, 四肢に生じる。

9. ブラジル天疱瘡

fogo selvagem, Brazilian pemphigus foliaceus

ブラジルを中心とした南米の特定の地域を中心にもみられる風

一時的棘融解性皮膚症 transient acantholytic dermatosis

MEMO

Grover 病ともいう。体幹や四肢に病理組織学的に棘融解を特徴とする丘疹や水疱が生じ, 瘙癢がある。約 3 か月以内に軽快する。現在のところ, 原因は不明。自己抗体は存在しない。

14

図 14.25 D-ペニシラミンによる薬剤誘発性天疱瘡
紅斑ならびに小水疱の混在。D-ペニシラミン誘発症例では, 薬剤を中止しても病変が遷延するケースが多い。

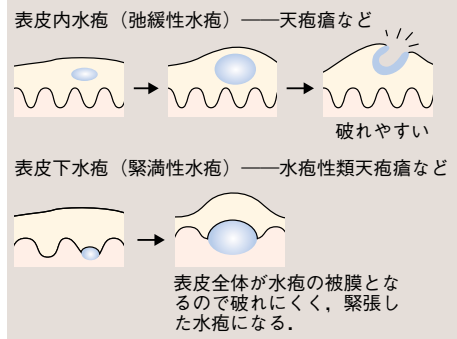


図 14.26 表皮内水疱と表皮下水疱の相違点

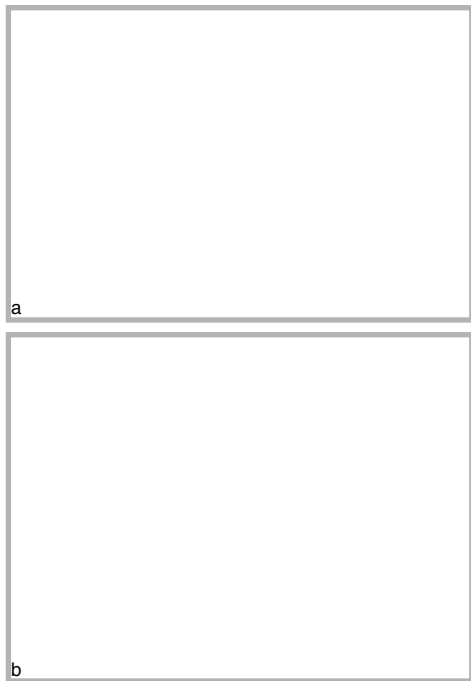


図 14.27 ① 水疱性類天疱瘡 (bullous pemphigoid)
 a：痒痒性の浮腫性紅斑ならびに緊満性水疱。水疱性類天疱瘡の典型的な皮疹。b：胸部。

土病の一種。自己抗体はデスマoglein 1 を認識し、通常の落葉状天疱瘡と同じである。ブユ (black fly ; family simuliidae) が本疾患を媒介するのではないかとの仮説が有力視されている。

b. 表皮下水疱症 (類天疱瘡群)

Essence

- 表皮基底膜構成蛋白に対する自己抗体によって、表皮下水疱をきたす自己免疫性水疱症。
- 表皮内水疱が弛緩性なのに対して、破けにくい緊満性水疱を生じる (図 14.26)。
- とくに血疱や稗粒腫を併発。
- 類天疱瘡、線状 IgA 皮膚症、後天性表皮水疱症などに分類される (表 14.4)。
- 蛍光抗体法が診断に有用。
- 治療はステロイド、DDS など。

1. 水疱性類天疱瘡 bullous pemphigoid ★★

Essence

- 表皮基底膜部のヘミデスモソームに対する自己抗体の存在。
- 全身に緊満性水疱をきたす自己免疫疾患。
- 高齢者に多い。

表 14.4 表皮下水疱をきたす自己免疫性水疱症

	水疱性類天疱瘡	妊娠性疱疹	瘢痕性類天疱瘡	後天性表皮水疱症	Duhring 疱疹状皮膚炎	線状 IgA 水疱症
好発年齢	老年 (若年もあり)	妊娠 4 か月～分娩直後	成人以降	成人以降	中年	10 歳未満, 40 歳以上
好発部位	全身	腹部, 殿部, 四肢	口腔, 眼粘膜	膝, 肘などの間擦部	全身, とくに肘, 膝, 殿部	全身
臨床像	皮膚所見 緊満性水疱, 浮腫性紅斑, 痒痒	膨疹様紅斑, 痒痒	水疱, びらん, 瘢痕	びらん, 水疱, 瘢痕	痒痒, 紅斑, 蕁麻疹様の膨疹	紅斑, 緊満性水疱, 痒痒
	粘膜浸潤	+	-	++	+	-
病理像	所見	好酸球の浸潤		好酸球の浸潤	好中球の浸潤, 微小膿瘍	好中球の浸潤
自己抗原	BP180, BP230	BP180	BP180, ラミニン 5	VII 型コラーゲン		97kD (BP180)*
蛍光抗体法所見	直接法 病変部基底膜部に IgG と C3 の線状沈着	病変部基底膜部に C3 の線状沈着		病変部基底膜部に IgG の線状沈着	病変部真皮上層, 乳頭部の顆粒状 IgA 沈着	病変部基底膜部に IgG, とくに C3 の線状沈着
	間接法 (血清中)	抗基底膜抗体の検出		290kDa の VII 型コラーゲン自己抗体の検出	抗皮膚自己抗体は認めない	抗基底膜部 IgA 抗体の検出
治療	ステロイド内服, 免疫抑制薬, DDS など	ステロイド外用・内服		ステロイド内服, 免疫抑制薬, 血漿交換	サルファ薬内服, 無グルテン食	DDS, ステロイド内服

* BP180 は XVII 型コラーゲンと同義。97kD は BP180 の分解産物。