

今月の症例

腫瘍随伴天疱瘡を合併した 濾胞性リンパ腫の1例

長野 裕祐¹⁾ 氷室 真仁¹⁾³⁾ 鈴木 琢磨¹⁾ 相澤 桂子¹⁾
伊藤 巧¹⁾ 紺野 恵理子²⁾ 鈴木 民夫²⁾ 東梅 友美¹⁾ 石澤 賢一¹⁾

要旨

60代、男性。口内炎と全身のびらんが出現し、皮膚生検にて当初尋常性天疱瘡と診断された。精査目的で施行した体幹部CTで左脇骨領域をはじめ全身のリンパ節腫脹を認め、リンパ節生検の結果、濾胞性リンパ腫 (follicular lymphoma: FL) の合併が確認されたため最終的に腫瘍随伴天疱瘡 (paraneoplastic pemphigus: PNP) と診断した。PNPは感染症の合併が致命的となることから、嚴重な感染管理により生命予後の改善が期待される。

(日内会誌 112: 1950~1957, 2023)

ポイント

- ・腫瘍随伴天疱瘡は血液疾患に合併することがある。
- ・腫瘍随伴天疱瘡を合併した濾胞性リンパ腫の治療においては、感染症のコントロールが重要である。
- ・腫瘍随伴天疱瘡は早期に原疾患の腫瘍に対する化学療法を開始することで予後の改善が期待される。

Key words 腫瘍随伴天疱瘡, 濾胞性リンパ腫, オビヌツズマブ併用化学療法

はじめに

天疱瘡は、皮膚・粘膜に病変を認める自己免疫性水疱性疾患であり、病理組織学的に表皮細胞間の接着が阻害された結果生じる棘融解により表皮内水疱形成を認め、免疫病理学的には表皮細胞膜表面に存在するデスモグレインに対する自己抗体が皮膚組織に沈着あるいは循環血中に認められることを特徴とし、PNP (paraneoplastic pemphigus) ではその他にエンボプラキンやペリプラキンなどプラキン分子に対するIgG自己抗体を有する¹⁾。PNPは、主に血液系悪

性腫瘍や良性、悪性の固形腫瘍に合併する天疱瘡であり、難治性の粘膜障害や、重症感染症、閉塞性細気管支炎 (Bronchiolitis obliterans: BO) を合併し、発症後2年以内に90%以上が死亡する非常に予後不良な疾患である²⁾。今回我々はFLを伴ったPNPを経験したので若干の文献的考察を加えて報告する。

症例

患者: 60代、男性。主訴: 口内炎、全身のびらん。現病歴: X年3月より口内炎と全身のびらん



図1 治療前後の皮膚所見

A: 第15病日 口腔内の粘膜びらんや全身皮膚のびらん、潰瘍を認める。
B: 第85病日 全身皮膚は上皮化を認めた。

んを認め前医受診。皮膚生検で表皮下層レベルの裂隙形成、棘融解を認め、尋常性天疱瘡と診断された。副腎皮質ステロイド、大量免疫グロブリン療法を施行後も皮膚症状は僅かな改善を認めるのみで全身の広範囲に病変が残存した。原因病変検索で施行した全身造影CT検査にて左脇骨動脈領域などを含めた全身のリンパ節腫脹を認めたためリンパ節生検を施行されFLと診断された。臨床経過から皮膚病変はPNPと考えられ、精査加療目的に同年5月に当院に紹介された。

ポイント 皮膚症状は前医で使用された副腎皮質ステロイドに反応を示したが、口腔内をはじめとした全身皮膚に広範囲に残存を認めた。

既往歴: 特記すべき事項なし。家族歴: 特記すべき事項なし。

身体所見: PS=4。身長167.2 cm。体重53.4 kg。脈拍92/分。血圧116/70 mmHg。酸素飽和度96%。体表面積1.594 m²。BMI=19.1。

両側眼球結膜充血を認める。眼球結膜貧血なし。口腔内に多発するびらんを認める。口囲や口唇に多発するびらんや小水疱を認める。前頸部から胸部、後頸部から背部にかけて広範囲に弛緩性の水疱を認める (図1A)。右手掌や左上

腕に表皮剥離や出血を認める。左足趾や足底に水疱を認め、一部表皮の剥離を認める。その他特記すべき事項なし。左腋窩、左鎖骨上窩に腫大リンパ節を触知する。呼吸音清、心音整。腹部平坦軟、圧痛なし。明らかな肝脾腫なし。

ポイント 天疱瘡重症度判断基準¹⁾より、重症と考えられた。

内服薬: プレドニゾロン錠60 mg/日、スルファメトキサゾール1錠/隔日、アムホテリシンB 3 ml/日、シクロスポリン内用液10%3 ml/日、エメプラゾール20 mg/日。

血液検査所見: 赤血球498万/μl, Hb 14.1 g/dl, 白血球4,980/μl, (好中球59.00%, リンパ球37.80%, 単球2.40%, 好酸球0.20%, 好塩基球0.60%), 血小板35万/μl, TP 5.4 g/dl, Alb 2.1 g/dl, AST 16 U/l, ALT 50 U/l, ALP 215 U/l, γGTP 84 U/l, Na 136 mEq/l, K 4.4 mEq/l, Cl 102 mEq/l, Ca 8.4 mg/dl, P 3.4 mg/dl, 尿酸4.1 mg/dl, BUN 39 mg/dl, Cr 0.57 mg/dl, IgG 1,146 mg/dl, IgA 170 mg/dl, IgM 50 mg/dl, CRP 16.14 mg/dl, β2-ミクログロブリン2.3 mg/l, 可溶性IL-2レセプター1,376 U/ml, 抗デスモグレイン抗体1 147.4 U/ml, 抗デスモグレイン抗体3 2,760.0 U/ml, 抗BP180 38.2 U/ml。

表皮抽出液を用いた免疫プロット法: エンボ

〔第226回東北地方会 (2022/06/18) 推薦〕〔受稿2023/01/18, 採用2023/05/13〕

¹⁾山形大学医学部附属病院第3内科, ²⁾同 皮膚科, ³⁾ひむろ内科・血液内科クリニック

Case Report: A case of follicular lymphoma associated with paraneoplastic pemphigus.

Yusuke Nagano¹⁾, Masahito Himuro¹⁾³⁾, Takuma Suzuki¹⁾, Keiko Aizawa¹⁾, Satoshi Ito¹⁾, Eriko Konno²⁾, Tamio Suzuki²⁾, Tomomi Toubai¹⁾ and Kenichi Ishizawa¹⁾; ¹⁾Department of Internal Medicine III, Division of Hematology and Cell Therapy, Yamagata University Hospital, Japan, ²⁾Department of Dermatology, Yamagata University Hospital, Japan and ³⁾Himuro Internal Medicine and Hematology Clinic, Japan.

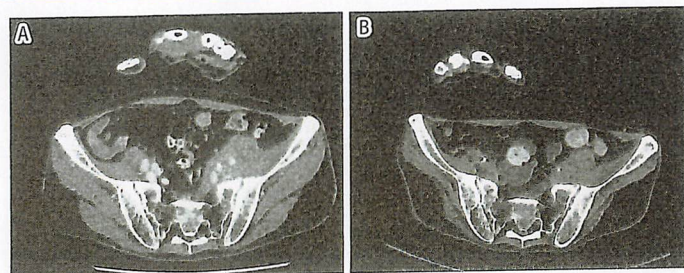


図2 治療前後のリンパ節所見
A: 血液内科入院前日 左腸骨動脈領域に腫大リンパ節を認める。
B: 第59病日 左腸骨領域の腫大リンパ節の縮小を認める。

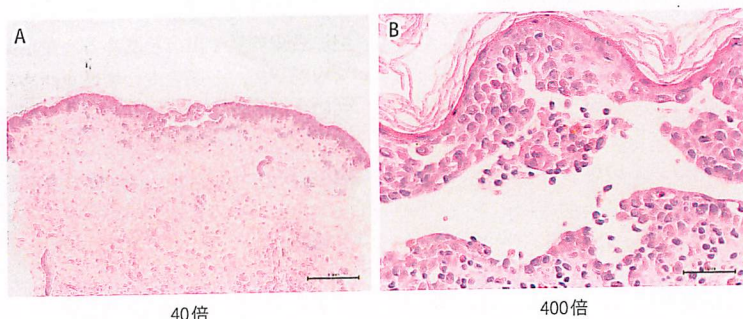


図3 (皮膚病理所見) 血液内科転科8日前
表皮内水疱を認める。水疱底部の基底細胞は保たれ、水疱周囲の棘融解様変化を認める。
真皮浅層の血管周囲にはリンパ球の浸潤を認める。

プラキリン (+), ペリプラキリン (+)。

胸部X線写真: 心胸郭比44.8%, 肺野に明らかな浸潤影を指摘出来ない。

心電図: 心拍数76/分, 洞調律, 明らかな異常波形を認めない。

頸～骨盤部CT: 左腸骨動脈領域を主体に, 両側鼠径部, 傍大動脈領域, 左腋窩, 左鎖骨上窩に多発した腫大リンパ節を認める。左腸骨の腫大リンパ節の腫瘍径は7 cm, その他1～2 cm程度の腫大リンパ節が散在している。左大腿静脈内に血栓を認める (図2A)。

皮膚病理所見: 表皮内水疱が見られ, 水疱底部には基底細胞が存在する。水疱周囲に棘融解

様変化を認める。真皮浅層の血管周囲にはリンパ球の軽度な浸潤を認める (図3)。

臨床経過

PNPに対しプレドニゾロン60 mg/日を投与し, 皮膚病変の改善を図った。並行してFLの治療を行う方針としたが, 易感染性であり, 治療強度の高い化学療法を行うことは合併症増悪のリスクが高いため, G-CHOP療法をもとに最初にオビヌツズマブ1,000 mg/bodyを投与後シクロホスファミド750 mg/bodyを投与した。感染予防対策としてセフトリアキソン, アムホテリシ

ンB, スルファメトキサゾールを投与した。栄養状態が極めて悪化していることから, 中心静脈栄養投与を行う方針としたが, 両側頸部は表皮のびらん, 左大腿静脈は血栓の存在のため, 右大腿静脈より中心静脈カテーテルを挿入したものの, 周囲の皮膚びらんにより皮膚縫合は困難な状況であり, ポビドンヨードゲルを塗ったガーゼで刺入部を被覆し保護した。このように嚴重な感染対策を行うとともに, 定期的な血液培養に加え, サイトメガロウイルス (CMV) 抗原, アスペルギルス抗原測定などの感染症モニタリングを実施した。第28病日にCMV抗原血症検査, C10/11法にて陽性 (100個/91個) であったが, 明らかなCMV感染症を認めず, ガンシクロビル投与, プレドニゾロン投与量の漸減, ガンマグロブリン投与を行い, 第44病日に陰性を確認した。FLに対する治療開始後, 徐々に全身皮膚のびらは上皮化を認め, 一部口腔内に限局した粘膜びらんのみ残存した。疼痛は病変の改善に伴い, 当初塩酸モルヒネ30 mg/日で疼痛管理していたが漸減し第79病日に投与を中止し, 経口摂取も可能となった。その後もFLに対して, 合計オビヌツズマブ5コース, シクロホスファミド2回の投与を行い, 部分的奏効を達成し (図2B), 皮膚所見としては, 口腔内に一部びらは残存したものの, 全身病変の上皮化を認め (図1B), 全身状態が改善したことから第106病日に転院した。

【ポイント】臨床経過で重篤な感染症は認めなかった。

考察

天疱瘡はIgG自己抗体が表皮間細胞接着において重要な役割を果たしている細胞間接着因子のデスモグレインの機能を阻害することで水疱が誘導されると考えられている。尋常性天疱瘡の抗原はデスモグレイン3とされ, 表皮では特

に基底層に強く発現し, 粘膜では上皮全層での発現を認める。一方, 落葉状天疱瘡の抗原はデスモグレイン1と考えられ, 表皮では全層に発現が見られるものの, 粘膜では全層に弱く発現を認めるのみである。腫瘍随伴性天疱瘡の場合は, これらデスモグレインの機能障害に加えてプラキンファミリーに属するデスモプラキン, エンボプラキン, ペリプラキンに対する抗体が認められ, 本症例もエンボプラキン, ペリプラキン陽性であった。

疫学的には, PNPは本症例のように血液疾患に合併することが多く, その中では非ホジキンリンパ腫に合併する割合が42%と最も高く, 次いで慢性リンパ性白血病, Castleman病とリンパ増殖性疾患に合併することが多い³⁾ (図4)。

臨床症状として, 粘膜病変はPNPに認められる主要な徴候であり, 特に口腔粘膜病変で発症する症例が45%と非常に多い。このような症例の1/3ではPNP発症時に腫瘍性病変を発見できないことから, 診断が難航する例も多い²⁾。

PNPの予後は極めて不良であり, 悪性腫瘍などの原疾患, 感染症, BO, 治療に伴う合併症などにより90%の症例が発症後2年以内に死亡するとされる⁴⁾。特にBOの発症が約20%に認められ, 致命的な呼吸不全を引き起こす場合がある⁴⁾。これは, 肺の細気管支にエピプラキンの発現が認められることから, エピプラキンに対するPNP患者血清中の自己抗体が肺の細気管支内に侵入し, 皮膚病変と同様の抗原抗体反応を引き起こし, BOを発症させると考えられている⁵⁾。したがって, 皮膚病変の経過とBOの経過には相関がみられる可能性があり, 皮膚病変がどの程度コントロールできているかが予後予測の指標となる可能性がある。

PNPは確立した治療法はなく, 尋常性天疱瘡に準じて抗体産生を抑制するための副腎皮質ステロイド療法が主体となり, その他免疫抑制剤, ガンマグロブリン大量療法が選択される²⁾。また, 随伴腫瘍の治療が並行して行われること

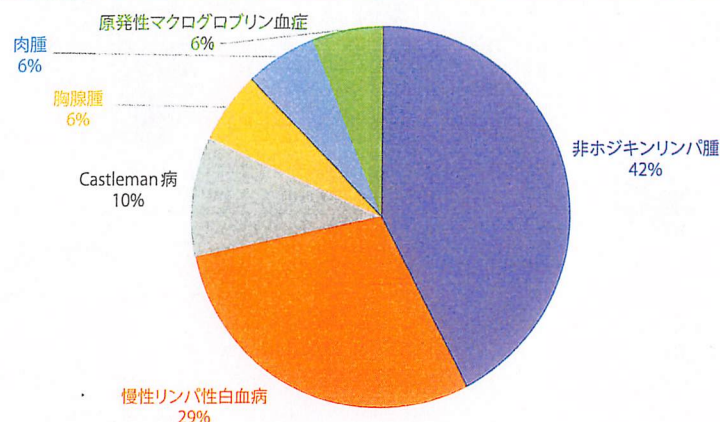


図4. 腫瘍随伴天疱瘡に合併する腫瘍性疾患の頻度 (文献3より抜粋)

が多く、リンパ系腫瘍に対する化学療法や良性腫瘍に対する腫瘍切除が行われる。抗CD20抗体がB細胞リンパ腫に伴うPNPに有効であることが知られており、最近ではPNPを合併したFLに対してオビヌツズマブの著効例も報告されている⁶⁾。本症例でもFLに対し化学療法を行う際に、感染症により全身状態の悪化を来すリスクを十分考慮して実施した。

前述のように感染症が予後に与える影響が非常に大きいことから、本症例では化学療法施行時に定期的な血液の監視培養及びCMV抗原検査など感染症に対しての継続的なモニタリングを実施した。治療中CMV抗原の一時的な陽性を認めたが早期にガンシクロビル投与を開始することでCMV感染症の発症を抑制し得た。また、感染対策上、皮膚病変の上皮化を促進し、皮膚バリア機能の回復が重要であることから、入念な皮膚処置を行いつつ早期の栄養状態改善に主眼を置いて治療を行った。感染症の存在は、原疾患の腫瘍性病変への治療介入を遅らせる原因となるだけでなく、BOなど致命的な合併症を惹起する可能性も高くなると考えられるため、感染症を制御しながら、適切に原疾患を治

療することが重要であると考えられた。本症例では、このような徹底した感染対策が奏効し良好な転帰に繋がったと考えられた。

最終診断

→ FLに合併したPNP

致命的な経過となることの多いPNPについて、感染対策を徹底した上でFLと皮膚の治療を同時に行い治療効果が得られた教訓的な症例であった。

おわりに

FLに合併したPNPの症例を経験した。感染症への綿密なスクリーニング、原疾患への早期対応が患者の予後改善に向けて重要であると考えられた。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：石澤賢一；講演料 (IQVIAサービシーズ ジャパン、エーザイ、エスアルディ、MSD、小野薬品工業、大塚製薬、協和キリン、武田薬品工業、中外製薬、ノバルティス ファーマ、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ、マイクロン、ヤンセン ファーマ)、研究費・助成金 (IQVIAサービシーズ ジャパン、アッヴィ、大塚製薬、花王、サノフィ、シンバイオ製薬、日本イーライリリー、ノバルティス ファーマ、バイエル薬品、ファイザー)、寄附金 (武田薬品工業)

文献

- 1) 天谷雅行, 他: 天疱瘡診療ガイドライン. 日本皮膚科学会雑誌 120 (7): 1443-1460, 2010.
- 2) 角田和之, 他: 口腔内に発生した腫瘍随伴天疱瘡の1例. 日本口腔外科学会雑誌 60 (5): 272-276, 2014.
- 3) Anhalt GJ: Paraneoplastic pemphigus. J Invest Dermatol Symp Proc 9: 29-33, 2004.
- 4) 藤田康平, 他: 腫瘍随伴性天疱瘡6例の口腔症状に関する臨床的検討. 日本口腔内科学会雑誌 23 (1): 1-8, 2017.
- 5) Hata T, et al: Ectopic Expression of Epidermal Antigens Renders the Lung a Target Organ in Paraneoplastic Pemphigus. J Immunol 191 (1): 83-90, 2013.
- 6) Kuriyama K, et al: Successful treatment of paraneoplastic pemphigus and bronchiolitis obliterans associated with follicular lymphoma with obinutuzumab and bendamustine. Curr Probl Cancer Apr 46 (2): 100813, 2022.

症例掲載施設紹介

山形大学医学部附属病院 内科学第三講座血液・細胞治療内科学分野

当院は山形県の県都山形市の蔵王山麓の麓に位置しており、四季彩りの景色を堪能できる自然豊かな環境にあります。当科は現医局員が13名と少数ではありますが、山形県の血液内科の最後の砦として日々臨床・研究・教育に励んでいます。

【臨床】

当院最上階の10階西病棟に35床（うち無菌病床9床）有しており、晴れた日には北側病室より山形盆地、月山、葉山、奥羽山脈などを一望できます。当院の臨床で特筆すべき点は、造血幹細胞移植です。山形県唯一の日本骨髄バンク、臍帯血バンク認定施設で、ここ数年は飛躍的に施行件数が増加し、年30~40件前後の実績があります。一方で、山形県の高齢化率は全

国でも上位に位置することから、高齢者血液疾患も積極的に受け入れて診療しております。全国規模の臨床研究にも積極的に参加し、日本成人白血病治療共同研究機構（JALSG）や日本臨床腫瘍研究グループ（JCOG）の臨床試験では、全国上位の症例登録数をキープするとともに、新薬開発における企業治験にも精力的に取り組んでいます。

【教育】

当科ではコロナ禍以前は、石澤賢一教授指揮の下で「課外授業」にも力を入れており、「血液内科」の学問としてのダイナミックさを広く学生にアピールしてきました。その結果、多くの学生が血液内科医を志し、現在山形県内だけでなく全国で活躍中です。教授回診では血液内科

学の歴史にも触れ「Hodgkinはどこの人？」という質問が定番となっております。学生教育の他、日本血液学会専門研修認定施設として、血液内科医専門医の養成も積極的に行っており、平日朝にはブリーフィングカンファレンス、月曜昼と水曜夕に症例検討会を行い、刻々と変化する症例経過に適切に対応できるように指導しております。また月曜朝には抄読会を行い、最新知識の習得に努めております。当科では血液専門医の他にも、造血・免疫細胞療学会認定医、日本輸血細胞治療学会認定医の取得も推奨し、懇切丁寧に若手医師を指導しています。

【研究】

基礎研究では同種造血細胞移植の成績向上に

向けた基礎研究を展開し、特に重篤な合併症である移植片対宿主病の発症メカニズムと新規治療の開発及び移植後再発予防に関する研究についてプレクリニカルモデルを中心に行っております。また、臨床研究としては、血液疾患における腫瘍崩壊症候群の臨床像、多発性骨髄腫、造血細胞移植に関する研究を行っております。研究ではそれぞれの興味のあることに邁進できる環境醸成に努めております。

ホームページ

<http://www.int-med-3.jp>

文責：東梅 友美

