

妊娠後期に発症し分娩後も症状持続を認めシクロスポリンAを導入した妊娠性疱疹の1例

メタデータ	言語: jpn 出版者: 静岡産科婦人科学会 公開日: 2015-10-06 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 伊藤, 敏谷, 小田, 智昭, 矢田, 大輔, 窪田, 尚弘, 鈴木, 康之 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/2891

妊娠後期に発症し分娩後も症状持続を認めシクロスポリン A を導入した妊娠性疱疹の 1 例

A case of pemphigoid gestationis treated with cyclosporin which flared up and persisted in
postpartum

富士市立中央病院産婦人科

伊藤敏谷、小田智昭、矢田大輔、窪田尚弘、鈴木康之

Department of Obstetrics and Gynecology, Fuji City general hospital

Toshiya ITO, Tomoaki ODA, Daisuke YATA, Naohiro KUBOTA,
Yasuyuki SUZUKI

キーワード：妊娠性疱疹、PUPPP、緊慢性水疱、早産、シクロスポリン A

〈概要〉

妊娠性疱疹(Pemphigoid gestationis)は妊娠中、または産褥期に出現する自己免疫性水疱症であり、頻度は妊娠 5 万妊娠に 1 例と稀な疾患である。今回我々は妊娠後期に発症し分娩後も症状持続したためプレドニゾロン (PSL)、シクロスポリン A (CyA) を導入し改善を得た症例を経験したので報告する。患者は 0 経妊 0 経産、妊娠 30 週より掻痒感を伴う紅斑が出現し、また妊娠 32 週で切迫早産徴候あるため近医より紹介となった。妊娠 36 週 4 日、皮疹の増悪あり妊娠性疱疹を疑い PSL 15mg 内服開始した。妊娠 36 週 5 日自然陣発し 2360g の女児を経膈分娩したが、その後も紅斑の拡大と緊慢性水疱の新生を認めた。皮膚生検により好酸球浸潤を伴う基底膜上の水疱形成を認め、また蛍光抗体法での補体の線上沈着や、血清抗 BP-180 抗体強陽性を認めたことから妊娠性疱疹と診断し、PSL 50mg (1mg/kg)まで増量、さらに CyA 150mg (3mg/kg)を導入し臨床症状、血液検査所見は改善した。産褥 83 日目に CyA

中止し、PSL 内服を漸減していき産褥 1 年 7 か月で内服終了となり、現在皮疹を認めていない。

〈緒言〉

妊娠性疱疹 (pemphigoid gestationis、herpes gestationis)は妊娠経過中、産褥期、または絨毛性疾患に伴って発症する自己免疫性水疱症であり、その頻度は 5 万妊娠に 1 例¹⁾と希な疾患である。表皮 - 真皮間を接続する基底膜細胞中に存在する BP180 蛋白に対する自己抗体が産生されることが原因であり、類天疱瘡 (bullous pemphigoid)と同様の機序と考えられている。治療は類天疱瘡に準じた治療となるが、妊娠性疱疹と早産や低出生体重児との関係も指摘されており、類似皮膚疾患との鑑別、治療、管理が重要である。今回妊娠中期に発症し早産となり、産褥期も症状増悪したため免疫抑制剤を導入し症状改善を得た妊娠性疱疹の 1 例を経験したので報告する。

〈症例〉

患者：28 歳

妊娠歴：0 経妊 0 経産

既往歴：アトピー性皮膚炎

家族歴：特記すべきことなし

現病歴：

妊娠初期より近医にて妊婦健診を施行していた。妊娠 30 週より体幹を中心とする掻痒感を伴う紅斑を認め、近医皮膚科より抗ヒスタミン薬、ステロイド外用薬が処方された。妊娠 34 週、子宮収縮の自覚あり、子宮頸管長 22 mm と短縮を認め、切迫早産にて当院紹介受診し、塩酸リトドリン 6 錠/日内服を開始した。妊娠 36 週 4 日、周期的な子宮収縮を認め受診したが、この際強い掻痒感を伴う紅斑が体幹、上下肢、顔面までに拡大傾向であり(図 1)、当院皮膚科に紹介となった。緊慢性水疱を一部伴うことから妊娠性疱疹が疑われ、プレドニゾロン(以下 PSL) 15mg/日内服および、ベタメタゾン外用を開始した。妊娠 36 週 5 日、陣痛発来し、2360g の女児を自然分娩となった。アプガースコア 9/9、臍動脈血液ガス分析 pH 7.331 であった。絨毛膜羊膜炎は血液検査所見や腔分泌物細菌培養検査、胎盤病理所見などから否定であった。

分娩後も紅斑の拡大や緊慢性水疱の新生あり(図 2)、血液検査では好酸球 36% と上昇を認めた。また当院皮膚科初診時に測定した妊娠性疱疹の自己抗体である血清抗 BP180 抗体は 990 U/mL(正常値<9.0U/ml)と高度上昇を認め、産褥 4 日目に施行した皮膚生検では基底膜上に多数の好酸球浸潤を伴う水泡形成あり(図 3)、蛍光抗体法では基底膜に補体 C3c の線上沈着を認めた(図 4)ため妊娠性疱疹と診断した。PSL 内服 50mg/日まで増量し臨床症状はほぼ

改善したが好酸球は 12%程度で下げ止まり、産褥 18 日目に免疫抑制剤であるシクロスポリン A(以下 CyA) 150mg/日を導入した。その後、産褥 20 日目から好酸球は正常化し産褥 26 日目には紅斑ほぼ消失し、水疱新生なく臨床症状の改善を認めた。血中抗 BP180 抗体は産褥 11 日目で 2372U/mL、産褥 25 日目で 1644U/mL と依然高値であったため、PSL、CyA を漸減していき産褥 83 日目に抗 BP180 抗体 108U/mL にて CyA を終了とした。PSL も漸減し皮疹の再発を認めず、抗 BP180 抗体 30U/mL 程度で横ばいとなったため、産褥 1 年 7 か月で内服終了とし、現在まで皮疹を認めていない(表 1)。

初診時検査所見：

血液検査 WBC 12,200/ μ l, RBC 440 \times 10⁴/ μ l, Hb 13.3 g/dl, Plt 24.5 \times 10⁴/ μ l, Neut 70.5%, Eosi 13.5% AST 17 IU/l, ALT 10 IU/l, ALP 472 IU/l, LD 233 IU/l, T-BIL 0.3 mg/dl, TP 6.8, Na 136 mmol/l, K 3.8 mmol/l, Cl 103 mmol/l, CRP 0.06 mg/dl, UN 7 mg/dl, Cre 0.48 mg/dl

腔分泌物一般細菌培養 陰性

子宮頸管粘液中顆粒球エラスターゼ(+)

妊娠 36 週 4 日(皮疹の増悪時)血液検査所見：

WBC 14,400/ μ l, RBC 475 \times 10⁴/ μ l, Hb 14.5 g/dl, Plt 25.5 \times 10⁴/ μ l, Neut 64.5%, Eosi 25%, 抗 BP180 抗体 990 U/ml(正常値<9.0 U/ml)

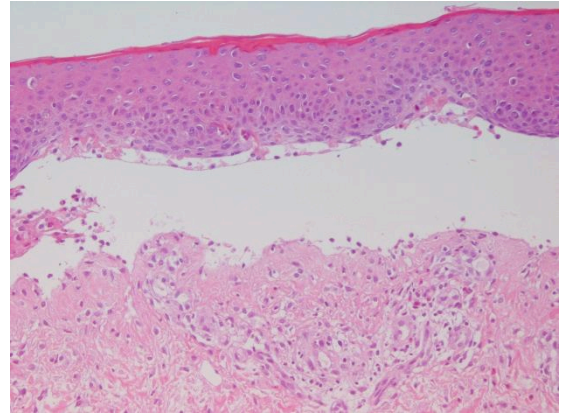
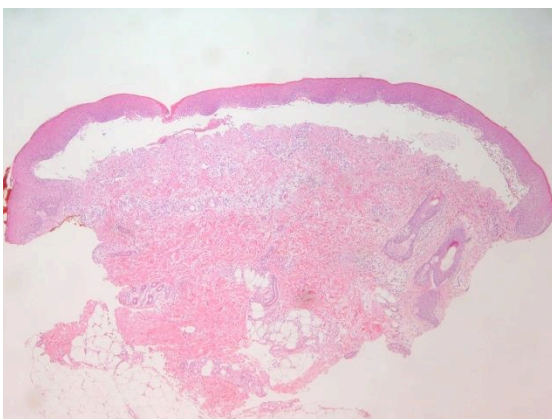
胎盤病理所見：重量 450g、梗塞(-)、石灰化(+)、絨毛膜羊膜炎(-)、胎盤後血腫(-)



「図 1」 妊娠 36 週 4 日皮膚所見：体幹を中心に紅斑が多発。緊慢性水疱も見られる。



「図 2」 産褥 4 日での皮疹増悪時の所見：紅斑は拡大、癒合し顕著な下腿浮腫を認めた。



「図 3」 病理組織学的所見：
皮膚生検では基底膜上に水泡形成と多数の好酸球浸潤を認めた(図左段が弱拡大、右段が強拡大)。

< 考察 >

妊娠性疱疹と早産、低出生体重児との関係について Chi らは妊娠性疱疹の 61 例を後方視的に検討し、妊娠第 2 三半期までの発症例と緊満性水疱を伴う症例で有意に早産率が高かったことを報告している²⁾。本症例は妊娠後期の発症ではあるが、緊慢性水疱が出現しその後全身に拡大する急激な皮疹の増悪とともに子宮収縮感が強まり、早産となった。妊娠により自己抗体が現れる機序として、妊娠第 1 三半期の胎盤上皮細胞に BP180 蛋白が発現することが報告されており³⁾、これが母体血液中に流入することが原因と推測される。また、産生された自己抗体は皮膚基底膜に存在する BP180 蛋白だけでなく胎盤の BP180 蛋白に作用すると言われており、妊娠性疱疹の患者胎盤に C3c の沈着や、軽度の絨毛膜炎や未熟な絨毛構造が認められることや⁴⁾、胎盤上皮 - 間質間の微小な剥離が起こり慢性的な胎盤機能不全を引き起こすこと³⁾などが早産や低出生体重児の原因となると考えられている。妊娠早期の発症症例や、水

疱形成症例は病勢の強さを示したものと考え、
重要な管理が必要であり、また妊娠後期の発症で
あっても皮疹が増悪傾向にある症例では早産の
ハイリスク妊娠としての認識、管理が重要であ
る。

妊娠中期に発症する皮膚疾患の鑑別診断とし
て妊娠性痒疹、pruritic urticarial papules
and plaques of pregnancy (以下 PUPPP)、ア
トピー性皮膚炎の増悪、薬疹などが挙げられる
(表 2)。本症例では始めアトピー性皮膚炎の増
悪もしくは PUPPP が疑われ抗ヒスタミン薬の
内服と、ステロイド外用薬が近医より開始され
たが、皮疹は拡大し産褥期も増悪した。当院皮
膚科初診時に皮疹の一部に緊慢性の水疱を伴う
ことから妊娠性疱疹が疑われ、その後の検査結
果から診断に至った。

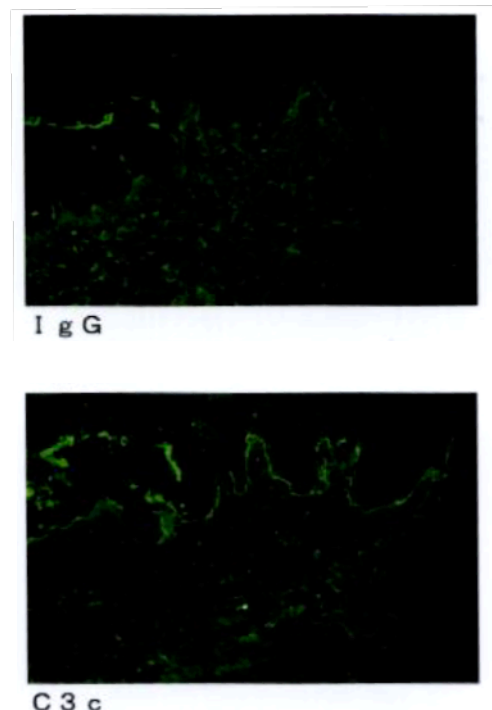
PUPPP は主に妊娠第 3 半期に出現する比較
的頻度の高い妊娠中の皮膚疾患で、多胎妊娠で
の発症率が高いことも特徴的である⁵⁾。腹部を
中心に生じ、激しい搔痒感を伴う蕁麻疹様の丘
疹・紅斑が特徴的であるが、初期の妊娠性疱疹
は緊満性水疱を伴わないことも多く臨床症状の
みでの鑑別診断は困難である。PUPPP は妊娠
に対する影響はなく、また次回妊娠時の再発は
稀²⁾であるが、妊娠性疱疹は早産とこれに伴う
低出生体重児との関係が示唆されており²⁾、産
後に増悪する症例を認めることや、次回妊娠時
の再発、増悪を高率に認めることから鑑別診断
が重要である。

妊娠性疱疹では皮膚生検での基底膜上に多数
の好酸球浸潤を認める水疱形成が特徴である。
また蛍光抗体法を用いて基底膜上の自己抗体の
沈着が証明される⁶⁾。この自己抗体は類天疱瘡
と同様とされるが、類天疱瘡では高率に陽性と
なる IgG は妊娠性疱疹では 25-50%程度が陽性

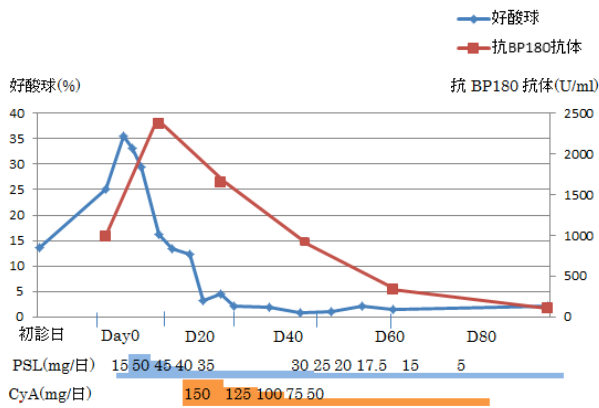
となり、補体 C3 はほぼ 100%の症例で陽性と
なる。本症例では皮膚生検により基底膜上に水
疱形成と好酸球浸潤を認め、蛍光抗体法では補
体 C3 の線上沈着を認めたため確定診断に至っ
た。

血液検査では基底膜に存在する BP180 蛋白
に対する自己抗体である抗 BP180 抗体が検出
される⁶⁾が、本症例では分娩直前 990U/ml(正
常値<9.0U/ml)と極めて高値であり、産褥期の
皮疹増悪に伴い最大 2,300U/ml まで上昇した
重症型と考えられた。

母体で産生された IgG 抗体が経胎盤的に児
に移行し、新生児の 10%程度に皮疹が現れる
ことが知られている⁷⁾が、本症例では新生児に
皮疹は認められなかった。



「図 4」 蛍光抗体法：
基底膜に抗ヒト補体 C3c の線上沈着を認め、
IgG の沈着は認めなかった。



「表 1」 治療経過(初診日: 妊娠 34 週 3 日、
分娩日: Day 0、妊娠 36 週 5 日)

	症状	妊娠への影響	次回妊娠時再発
アトピー性皮膚炎増悪	湿疹病変の増悪	なし	あり
妊娠性痒疹	掻痒感を伴う丘疹	なし	ほぼなし
PUPPP	掻痒感を伴う丘疹、蕁麻疹様紅斑	なし	なし
妊娠性疱疹	掻痒感を伴う丘疹・紅斑、緊慢性水疱の出現	早産、低出生体重児、新生児皮膚疹	高い、重症化する

「表 2」 主な鑑別疾患と臨床症状の特徴

妊娠性疱疹の基本的な治療方針は抗ヒスタミン薬の内服、ステロイドホルモン剤の外用である。重症例にはステロイドホルモン剤の内服が必要となることがあり、胎盤移行性の少ない PSL 0.5mg/kg/日程度から開始し症状を見て増減する³⁾。本症例では分娩直前に症状悪化し PSL 15mg/日(0.3mg/kg/日、初診時体重 48kg)の内服を開始した。PSL 開始に加え、内服開

始翌日に分娩となったが産褥期も皮疹は増悪を認めたため重症型と考えられ、PSL 50mg/日(1mg/kg/日)まで増量した。PSL 内服で臨床症状はほぼ改善したもの、好酸球は 12%程度で下げ止まり、血清抗 BP180 抗体は依然高値であったため、免疫抑制剤である CyA を導入した。ステロイド内服は抗炎症作用と抗体産生の抑制を目的としている一方、CyA の導入の目的は Th2 サイトカインの抑制にある。妊娠後期は Th2 サイトカインが優位に傾くことが知られており⁸⁾、これが妊娠時のアレルギー性疾患発症または増悪に関わっていると考えられている。本症例では好酸球高値が続いたことから Th2 サイトカイン優位の状態が病態の遷延につながったと考えられ、CyA を導入した。妊娠性疱疹に対する CyA の導入に関して、Hern らは分娩後 1 年 6 か月症状が継続した難治性症例に対し PSL の内服に加え、大量ガンマグロブリン療法と CyA 100mg/日を併用し改善を得た報告をしている⁹⁾。本症例では PSL 内服に加え、CyA 150mg/日導入することで、速やかな好酸球の低下、抗 BP180 抗体の低下と症状改善を得たため、CyA を漸減、中止し、PSL の内服のみ産褥 1 年 7 か月まで漸減していった。

妊娠性疱疹は 1872 年 Dr. Milton によって初めて症例報告され、この妊婦は 8 回の妊娠で初回、5 回目、8 回目の妊娠時にのみ妊娠性疱疹を発症している¹⁰⁾。しかしその後の検討では、非再発率は 8%とするものもあり¹¹⁾、妊娠性疱疹は一般に次回妊娠時、高率に再発することが知られている。本症例は妊娠性疱疹の最重症型であり、次回妊娠の際の再発、重症化や早産、低出生体重時に関して患者への十分なインフォームドコンセントの上、妊娠期間中は

皮膚病変だけでなく早産ハイリスク妊娠としての
の厳重な管理が必要であると考えられた。

<結論>

妊娠後期に発症し産後も増悪を認めたため、
副腎皮質ホルモン剤内服に加え免疫抑制剤であ
るシクロスポリン A を導入し症状改善を得た
1 例を経験した。本症例は妊娠性疱疹の最重症
型であり、次回妊娠時の再発やさらなる増悪が
予想されるため、患者への十分な説明と次回妊
娠の際には、初期からハイリスク妊娠としての
厳重な妊娠管理が必要であると考えられた。妊
娠性疱疹は稀な疾患ではあるが、鑑別診断を正
しく行い、皮疹の治療だけでなく早産等のハイ
リスク妊娠としての管理が重要である。

参考文献：

- 1) Shornick et al. In: J Am Acad Dermatol 8:
214-224, 1983
- 2) Chi CC, et al. Pemphigoid gestationis:
early onset and blister formation are
associated with adverse pregnancy outcomes.
Br J Dermatol. 2009 ; 160(6): 1222-1228.
- 3) Huilaja L, et al. Pemphigoid gestationis
autoantigen, transmembrane collagen XVII,
promotes the migration of cytotrophoblastic
cells of placenta and is a structural
component of fetal membranes. Matrix Biol.
2008 ; 27(3): 190-200.
- 4) Kelly SE, et al. Immunopathology of the
placenta in pemphigoid gestationis and
linear IgA disease. Br J Dermatol. 1989 Jun;
120(6): 735-43.
- 5) Williams Obstetrics 24th edition 1214-
1216
- 6) Semkova K, et al. Pemphigoid gestationis:
Current insights into pathogenesis and
treatment. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.
2009; 145(2): 138-44.
- 7) Nissa I, et al. Neonatal Rash Due to
Herpes Gestationis. N Engl J Med 2002; 347:
660
- 8) Aris A, et al. J. Maternal circulating
interferon-gamma and interleukin-6 as
biomarkers of Th1/Th2 immune status
throughout pregnancy. J Obstet Gynaecol
Res 2008; 34: 7-11.
- 9) Hern S, et al. A severe persistent case of
pemphigoid gestationis treated with
intravenous immunoglobulins and
cyclosporin. Clin Exp Dermatol. 1998 ; 23(4):
185-8.
- 10) Black MM. The Neil Smith Memorial
Lecture: John Laws Milton. The Founder of
St John's Hospital for Diseases of the Skin.
Clin Exp Dermatol. 2003; 28(1): 89-91.
- 11) Jenkins RE et al. Clinical features and
management of 87 patients with pemphigoid
gestationis. Clin Exp Dermatol. 1999; 24(4):
255-9.