

## 症例報告

早期胃癌を合併したステロイド抵抗性類天疱瘡  
— 内視鏡的粘膜下層切開剥離術を施行した 1 例 —

吉田 龍一, 山田 朋子, 飯田 絵理, 中村 考伸,  
正木 真澄, 梅本 尚可, 石川 勝也, 太田 学,  
平塚裕一郎, 鷺原 規喜\*, 池田 正俊\*, 成田 多恵,  
加倉井真樹, 出光 俊郎

## 要 約

78歳, 女。5 か月前から続く水疱性皮疹で来院し, 類天疱瘡と診断された。ステロイド大量投与中のスクリーニング検査で早期胃癌が発見された。腫瘍径は 2 cm 以上であり, 当時の基準では内視鏡手術の一般的適応外のため, 開腹手術を検討したが, ステロイドの長期使用, 糖尿病の併発などの高リスクから開腹手術では施行せず, ベタメサゾン 1 日 2.75mg に減量した時点で, 内視鏡的粘膜下層切開剥離術 (endoscopic submucosal dissection: ESD) を施行した。術後 1 年 6 か月, 潰瘍瘢痕部からの生検で胃癌の遺残再発を認めたため, ベタメサゾン 1 日 1.75mg 内服の時点で再度, ESD を施行した。以後, 1 年 10 か月 2 年間再発はない。ステロイド内服中の開腹手術では, 感染のリスクは増加し, 創傷治癒の遅延から吻合不全をおこす危険性が高まる。ステロイド大量投与中に発見された早期胃癌に対する治療の選択肢として, ESD は試みてよい治療法と考えられた。

(キーワード: 自己免疫性水疱症, 胃癌, 内視鏡手術, コルチコステロイド, 周術期合併症)

## はじめに

人口の高齢化にしたがって類天疱瘡は増加傾向にある。また, 癌患者の増加とともに類天疱瘡と内臓癌の合併症例は稀でなくなりつつある<sup>1, 2)</sup>。今回, 難治性類天疱瘡の治療中に早期胃癌が発見された 1 例を経験し, 内視鏡的に手術を施行した。類天疱瘡患者のステロイド治療中に発見された内臓癌の治療と周術期のステロイドの減量について若干の考察を行った。

## 症 例

患 者: 78歳, 女

家族歴・既往歴: 肺結核の既往がある。1 年前に大腸癌 (stage II) で手術をうけている。

現病歴: 初診の 5 か月前から体幹, 四肢に紅

斑, 水疱が出現した。近医で多形滲出性紅斑としてプレドニゾロン (PSL) 内服治療 (1 日 20mg) をうけたが, 皮疹が拡大するため紹介された。

現 症: 体幹, 四肢に浮腫性紅斑が多発し, 一部に拇指頭大までの緊満性水疱とびらんが散在性に認められた (図 1)。粘膜疹はみられなかった。

臨床検査所見: 白血球 7,030/mm<sup>3</sup> で好酸球は 11.3% であった。そのほか, 血算, 生化学検査に異状はみられず, BP180 抗体は >150 index (基準値 9 未満) と陽性であった。

病理組織所見: 体幹部の緊満性水疱を生検した。表皮下水疱がみられ, 水疱内および真皮にリンパ球と好中球を混じる好酸球浸潤が認めら

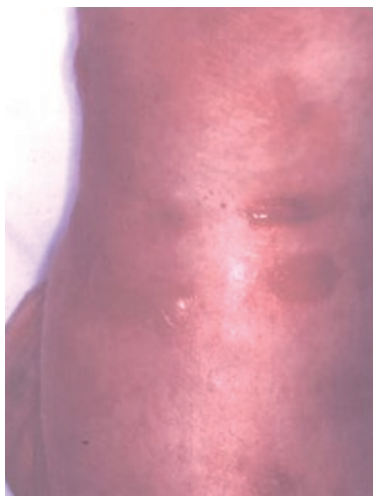
れる (図2)。

**免疫組織所見**：蛍光抗体直接法では、C3が基底膜部に線状に沈着し、蛍光抗体間接法では、患者血清128倍希釈まで抗基底膜部 IgG 抗体が陽性であった (図3)。

**治療経過**：入院の上、PSL 1日40mg を投与したが、水疱の新生が続くため、ステロイドミニパルス治療 (メチルプレドニゾン0.5g, 連続3日間) を行った。その後、バタメサゾン 4mg/日の維持治療を行ったが、皮疹の拡大は止まらず、ステロイドパルス (メチルプレドニゾ

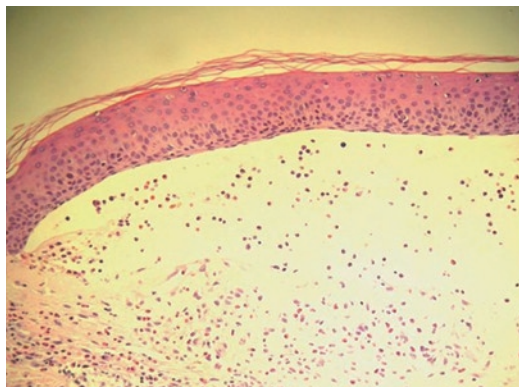
### 図1 臨床写真

左足関節周囲に緊満性水疱と紅斑，びらんがみられる。



### 図2 病理組織所見

表皮下水疱がみられ，水疱内および真皮にリンパ球と好中球を混じる好酸球浸潤が認められる。

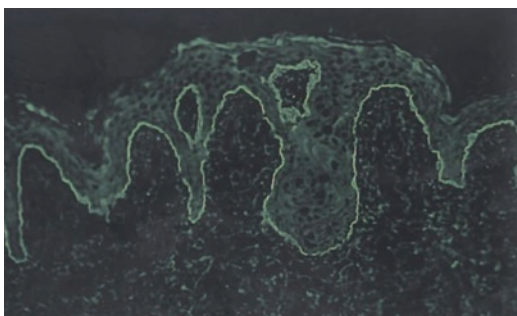


ロン 1g, 連続3日間) およびその後のバタメサゾン 1日2.75mg, ミゾリピン 1日100mg 併用治療により2週間後に軽快した。また，経過中に糖尿病がみられ，経口糖尿病薬グリコランで治療を開始した。

内視鏡による消化管スクリーニング検査で，胃体上部後壁に 2cm 大以上の早期胃癌 (IIa-IIb 病変) を認め (図4, 5)，生検の結果は腺癌であった。当時の基準によると腫瘍径の大きさからは内視鏡的粘膜下層切開剥離術 (endoscopic submucosal dissection : ESD) は一般的適応外であったが，ステロイド長期内服による開腹手術に伴う合併症のリスクを説明し，患者の希望により内視鏡的治療を選択した。バタメサゾン 1日2.75mg, ミゾリピン 1日100mg 内服の時点で，ESDを施行し

### 図3 蛍光抗体所見 (間接法)

表皮真皮境界部に IgG が線状に沈着している。



### 図4 内視鏡写真 IIa-IIb 型早期胃癌

胃体上部後壁を中心に，境界不明瞭な粘膜の凹凸を認める。



た。切除標本の組織は moderately differentiated adenocarcinoma (tub2) with in the mucosa であった。ESD 後、粘膜部の潰瘍はやや創傷治癒が遅れた印象はあったが、穿孔はなく、上皮化した。その後も皮膚には水疱の新生がときおりみられた。上部消化管内視鏡検査をしながら経過を観察したところ、術後1年6カ月の癒痕部の生検で、胃癌の再発を認めた。ベタメサゾン1日1.75mg、ミゾリビン1日100mgの時点で再度、ESDを施行した。病理組織は前回と同様の腺癌であった(図6)。以後、2年間、定期

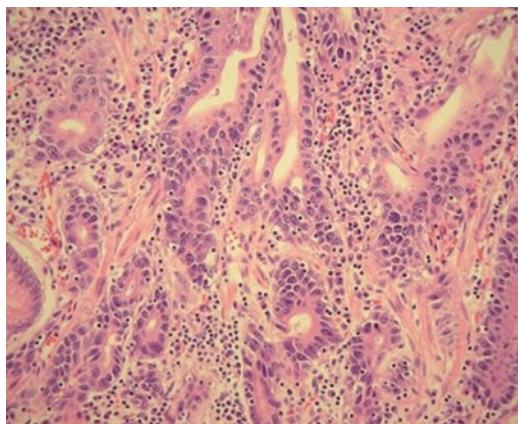
#### 図5 内視鏡写真インジゴカルミン撒布

同部位に隆起を主体とした粘膜の不整がみられる。



#### 図6 再発胃癌の病理組織所見

腺細胞に大小不動と配列不正、異型性がみられ、adenocarcinoma in mucosaの所見を呈している。間質にはリンパ球、形質細胞の浸潤が認められる。(H.E.x200)



的な内視鏡的検査および生検で胃癌の再発はみられない。一方、類天疱瘡はしばしば水疱の新生がみられ、現在、ベタメサゾン1日1.75mg、アザチオプリン1日100mgで皮疹はコントロールされている。

#### 考 察

本邦における類天疱瘡と内臓癌の合併は5.8%であり、これは70歳以上の悪性腫瘍の受療率0.61%と比べると有意に高い<sup>1)</sup>。そのため、類天疱瘡では悪性腫瘍のスクリーニングが必要とされている<sup>2)</sup>。外国では台湾や中国、ポーランド、イタリアでもから本邦と同様での報告がある<sup>3,4)</sup>が、一方ものの、欧米スウェーデンや米国では、一般に悪性腫瘍の合併は年齢因子の関与が大きく、両者の合併に有意な相関はないと考えられている<sup>5,6)</sup>とされている。また、粘膜に難治性のびらんをきたし、ときに失明や呼吸困難をきたす粘膜類天疱瘡の中にも内臓悪性腫瘍を高率に合併する群のあることが知られている<sup>7)</sup>。内臓腫瘍と類天疱瘡との関連では、腫瘍切除後ステロイドによるコントロールが容易となった症例<sup>8)</sup>や治癒した症例も報告されている<sup>9)</sup>。宮川ら<sup>10)</sup>は早期胃癌手術後にステロイドを投与せずに消退した水疱性類天疱瘡様病変を報告しており、両者に何らかの関連があるのではないかと推察している。稀ではあるが、症例によっては、腫瘍摘出による類天疱瘡改善への効果も期待できると考えられる。また、類天疱瘡と悪性腫瘍の発症機序について、Yanagiら<sup>11)</sup>は皮膚筋炎と結腸癌を合併した水疱性類天疱瘡を報告し、皮膚筋炎による基底層の障害がBP180に対する自己抗体を誘導するかもしれないことや腫瘍自身がBP180抗原を発現し、自己抗体の産生を引き起こす可能性などについて述べている。また、Umekojiら<sup>12)</sup>は胆嚢癌に先行した類天疱瘡を報告し、抗BP180抗体がBP180抗原と基底膜部に存在する laminin332との結合を阻害することにより、上皮細胞の接着障害がおこり、運動性の亢進と癌化をおこすかもしれないと仮説を述べている。このように内臓癌と類天疱瘡の関連の詳細な機序については推測の域をでない現状である。自験例では2回目の腫瘍切除後に水疱の再燃は抑制されてい

るが、胃癌がない状態でも水疱の再燃がみられるなど、胃癌と類天疱瘡との症状相関はみられなかった。

類天疱瘡のステロイド内服治療開始後に、内臓癌が発見された場合にどのくらいまで内服ステロイド量を減量した段階で開腹手術が可能かというエビデンスに基づいたコンセンサスはない。また、ステロイド内服が癌の進展をきたすというエビデンスレベルの高い文献的データもない。

ステロイド内服中の開腹手術としては、炎症性腸疾患でしばしば行われるが、周術期の手術によるストレス反応を軽減する目的で、ステロイド増量も行われる<sup>13)</sup>。これはステロイドカバーといわれ、手術や麻酔による二次性副腎不全、すなわち低血圧、ショック、死亡などを回避するために、ステロイドを服用している患者の周術期にステロイドを追加、補充することである<sup>14)</sup>。ステロイド内服における手術合併症としては(1)感染防御能の低下による創部の易感染性(2)創傷治癒力低下による縫合不全<sup>15)</sup>(3)副腎機能不全<sup>16)</sup>などが考えられるが、高齢者の消化器癌手術は、副腎機能不全を引き起こしやすく注意を要する。とくに自験例で使用したベタメサゾンには下垂体機能抑制作用が強く、副腎機能不全を引き起こしやすと考えられる。また、ステロイド使用により、手術部位の感染率と死亡率が高くなることが報告されている<sup>15)</sup>。

ステロイド投与中の内臓癌でもっとも実際的な問題はステロイド投与量がどのくらいであれば、安全に手術を行えるかということであろう。佐藤ら<sup>9)</sup>の類天疱瘡に合併した肺癌例ではPSL 1日40mgで手術を施行している。また、小林ら<sup>17)</sup>はPSL 1日40mg筋注を術後に1日20mgに減量している。その多くはPSLで1日20mg以下というところが多い<sup>18)</sup>。一方、ステロイド使用中の内臓癌の手術については、待機手術ではないので、リスクがあっても外科手術を行うべきであるという考えもある。しかし、昨今の訴訟社会である風潮などから高用量のステロイド内服患者の消化器癌開腹手術は逡巡する傾向にある。

本邦の悪性腫瘍合併類天疱瘡では術前にステ

ロイドを急激に減量する例<sup>18)</sup>や術後に中止する例<sup>9, 19)</sup>もみられる。術前や術直後にステロイドを中止しないし急速に減量することは、原疾患の症状悪化だけでなく、副腎機能不全をおこすことも懸念されるため慎重に行うべきであろう。

内視鏡手術の適応拡大とともに、胃癌の発見された高齢者の類天疱瘡では、今後、ESDは頻用されていくと考えられる。早期胃癌に対するESDは胃を温存することができることから、近年急速に進歩した内視鏡的治療であり<sup>20)</sup>、高齢患者では良い適応となる。一方、出血や穿孔といった合併症の頻度が従来の方法に較べて高いことも指摘されている。この点、ステロイド内服中の患者では、胃十二指腸潰瘍を起こしやすいこともあり、とくに注意する必要があるろう。胃のESDにおいても胃の潰瘍治癒遅延や創部よりの胃壁内感染の観点からステロイドはなるべく減量してから行うのが安全である。一旦、もし、出血や穿孔が原因で開腹手術が必要になった場合には、ステロイド内服患者では易感染性や創傷治癒遅延のために生命の術創感染や縫合不全などのリスクが高くなる。自験例は腫瘍の大きさからESDは、当時の基準では一般的適応外での施行であった。幸い、術後の潰瘍部出血によるトラブル、穿孔はみられなかった。初回施術後、1年6カ月で再発がみられ、再度、ESDを施行したが、その後、胃癌の再発、転移はない。本症例にみられた再発もESDのリスクとも考えられるが、最近ではESDの進歩により、2cm以上の腫瘍でも一括切除が可能であり、2010年改訂の胃癌治療ガイドライン<sup>21)</sup>では腫瘍径が20mm以上でも適応拡大病変となりうることが記載されている。高齢者ではさまざまな合併症もあり、ステロイド内服中の早期胃癌患者では、腫瘍径が大きい場合でも、ESDによる治療が有効な選択肢となりうると期待され、今後、症例を集積して検討することが望まれる。

## 文 献

- 1) Ogawa H, Sakuma M, Morioka S, et al.: The incidence of internal malignancies in pemphigus and bullous pemphigoid in Japan. *J Dermatol Sci* 9: 136-141, 1995.

- 2) 橋本隆：水疱性類天疱瘡. 最新皮膚科学大系 6 卷, 玉置邦彦編集, 中山書店, 東京, p. 98-103, 2002年
- 3) Chorzelski TP, Jablonska S, Maciejowska E et al. Coexistence of malignancies with bullous pemphigoid. Arch Dermatol 964, 1978.
- 4) Cozzani E, Parodi A, Rebora A et al. Bullous pemphigoid in Liguria: a 2-year survey. J Eur Acad Dermatol Venereol. 15 : 317-319, 2001.
- 5) Lindelof B, Islam N, Eklund G, et al. Pemphigoid and cancer. Arch Dermatol 126 : 66-68, 1990.
- 6) Stone SP, Schorroeter AL : Bullous pemphigoid and associated malignant neoplasms. Arch Dermatol 111 : 991-994, 1975.
- 7) 橋本隆：最近話題の皮膚疾患 類天疱瘡の最近の話題抗 p200類天疱瘡と抗ラミニン332粘膜類天疱瘡・臨床皮膚科 62 : 17-21, 2008.
- 8) 横倉英人, 梅本尚可, 大沢真澄, 他：類天疱瘡 喉頭癌摘出後, 皮疹のコントロールが良好となった症例. 皮膚病診療 27 : 671-674, 2005.
- 9) 佐藤幸夫, 遠藤勝幸, 石川成美, 他：術後皮疹が消退した類天疱瘡合併肺癌の 1 切除例. 日胸外会誌 44 : 524-528, 1996.
- 10) 宮川かおり, 落合豊子, 渡辺篤子, 他：デルマドローム 早期胃癌手術後に消退した水疱性類天疱瘡様病変. 皮膚臨床 35 : 707-711, 1993.
- 11) Yanagi T, Kato N, Yamane N, et al. Bullous pemphigoid associated with dermatomyositis and colon carcinoma. Clin Exp Dermatol 32 : 291-294, 2007
- 12) Umekoji A, Tsuruta D, Inoue T, et al. Bullous pemphigoid as a dermatome associated with spindle cell carcinoma of the gallbladder. J Dermatol 37 : 251-254, 2010.
- 13) 瀬戸口京吾：特殊な状況への配慮 外科手術時の注意. 内科 97 : 662-664, 2006.
- 14) 松山博之, 入田和男, 高橋成輔：ステロイドカバー・最近の考え方. 臨床麻酔 28 : 219-225, 2004.
- 15) Ismael H, Horst M, Farooq M, Jordon J et al. Adverse effects of preoperative steroid use on surgical outcomes. Am J Surg. 2011 Mar ; 201 (3) : 305-8 ; discussion 308-9.
- 16) Lefort AT : Perioperative management of the patient with cancer. Chest 115 : 165S-171S, 1999.
- 17) 小林孝志, 水元俊裕, 佐藤裕二, 他：胃癌を合併した水疱性類天疱瘡の 1 例. 臨床皮膚科 46 : 549-551, 1992.
- 18) 南満芳, 飛田泰斗史, 荒瀬誠治, 他：胆管癌を合併した水疱性類天疱瘡の 2 例. 皮膚臨床 43 : 1665-1668, 2001.
- 19) 立原利江子, 森口聡子, 三神寛, 他：消化管と皮膚 S 状結腸癌を合併した水疱性類天疱瘡の 1 例. 皮膚病診療 13 : 609-612, 1991.
- 20) 小山恒男, 高橋亜紀子, 北村陽子, 他：早期胃癌の治療 ESD による早期胃癌の治療. 胃と腸 44 : 686-693, 2009.
- 21) 日本胃癌学会編：胃癌治療ガイドライン (医師用 2010年10月改訂), 第 3 版, 金原出版, 東京, 2010.

## A case of corticosteroid-resistant bullous pemphigoid associated with early gastric cancer treated by endoscopic submucosal dissection

Ryuichi YOSHIDA, Tomoko YAMADA, Eri IIDA, Toshionobu NAKAMURA, Masumi MASAKI, Naoka UMEMOTO, Katsuya ISHIKAWA, Manabu OHTA, Yuichiro HIRATSUKA, Noriyoshi SAGIHARA\*, Masatoshi IKEDA\*, Maki KAKURAI, Tae NARITA, Toshio DEMITSU

### Abstract

A 77-year-old woman visited us with a 5-month history of bullous eruptions. She was diagnosed with recalcitrant bullous pemphigoid by clinicopathological and immunological findings. During high-dose corticosteroid therapy, endoscopic examination revealed early gastric cancer measuring over 2 cm in diameter. She also had diabetes mellitus induced by the corticosteroids. The patient was treated with 2.75 mg a day betamethasone, and endoscopic submucosal dissection (ESD) was performed even though it was out of indication according to the former guideline due to the tumor size. In a follow-up examination, recurrent gastric cancer was found 1.5 years after the first ESD. ESD was performed again. There has been no recurrence 2 years after the second ESD.

Although surgical treatment is generally avoided in cancer patients under high-dose corticosteroid therapy due to the increased risks of infection and delayed wound healing, ESD is a good treatment choice for early gastric cancer, especially in patients with bullous pemphigoid during the corticosteroid therapy.

**Key words:** autoimmune bullous dermatosis, gastric cancer, endoscopic surgery, corticosteroids, perioperative complication