

原著論文

表皮真皮境界部に IgA が線状に沈着する
水疱症の鑑別について

山田 朋子 ¹	鈴木 正之 ¹	横倉 英人 ¹
河田 真子 ¹	佐藤 篤子 ¹	大山 正彦 ¹
堀田 健人 ¹	藤田 悦子 ¹	木田 絹代 ¹
臼井恵太郎 ¹	村田 哲 ¹	加倉井真樹 ²
出光 俊郎 ²	中川 秀己 ³	大槻マミ太郎 ¹

自治医大皮膚科学教室で経験した表皮真皮境界部に線状に IgA が沈着する水疱症 20 例の臨床および免疫学的検討を行った。IgA 以外に IgG が沈着している症例が 18 例あった。IgA の構造は IgA1 のみ陽性で IgA2 と J 鎖は陰性であり、血清型が考えられた。Immunoblot 法では、IgA では 120kDa 蛋白と 230kDa 蛋白の認められた症例が多く、両方ともに認められた症例が 7 例あった。IgG ではそれらの検出率は低かった。NC16a に対する ELISA 法では、IgA では 6 例が、IgG では 6 例が陽性であった。両者が陽性の例は 3 例あった。DDS が有効な例は 3 例 (30.0%) であり、粘膜疹がない症例、NC16a に対する抗体活性が陰性の症例で有効率が高かった。

(Key words : Linear IgA dermatosis, Linear IgA/IgG bullous dermatosis, BPA2, DDS, IgA subclass)

はじめに

IgA が線状に沈着する自己免疫疾患は Chorzelski らによりはじめて報告された¹⁾。当初は疱疹状皮膚炎の 1 型と考えられていたが、1979 年線状 IgA 水疱症 (Linear IgA dermatosis; LAD) という独立した疾患となった²⁾。その後、免疫電顕による解析で透明層に IgA の沈着が見られるもの (lamina lucida 型) と基底板上面に沿ってみられるもの (sublamina densa 型) およびその両者に見られるものの 3 型があることが知られるようになった³⁾⁴⁾⁵⁾。また IgA だけでなく IgG も同時に線状に沈着する症例もあることが知られるようになり⁶⁾⁷⁾⁸⁾、これらを線状 IgA 水疱症の 1 亜型とし、線状 IgA/IgG 水疱症と呼ぶこともある⁹⁾。

一方、皮膚基底膜部に IgG の沈着する疾患に水疱性類天疱瘡 (Bullous pemphigoid; BP)、癬痕性類天疱瘡 (Cicatricial pemphigoid; CP)、後天性表皮水疱症などがあるが、これらの

疾患でも IgA の線状沈着を同時に伴う場合もある。このうち Cozzani らの報告では水疱性類天疱瘡 73 例中 6 例 (約 8.2%)、癬痕性類天疱瘡 28 例中 8 例 (28.6%) に IgA の沈着をともなると報告している¹⁰⁾。我々の統計でも、臨床的に水疱性類天疱瘡と診断して IgG の線状沈着が認められた症例の 1.6% に IgA の沈着を伴っていた¹¹⁾。

線状 IgA 水疱症の標的抗原についての検討は症例が少ないこと、自己抗体の力価が低いこと、多様性があることなどの理由からなかなか進歩しなかった。最初に Lamina lucida に沈着する type で Zone らが 97kDa の抗原を報告し¹²⁾、その後 120, 180, 200, 230, 280, 285, 290 kDa など様々な分子量の蛋白が報告された。このうち 97 および 120kDa の蛋白は 180kDa の水疱性類天疱瘡抗原 (BPAG2) の細胞外部分であることが判明した¹³⁾。その後 Ishiko らは BPAG2 の NC16a 領域と C 末端の間にエピ

1 自治医科大学皮膚科学教室

2 自治医科大学大宮医療センター皮膚科

3 東京慈恵会医科大学皮膚科学教室

トープがあることを報告した¹⁴⁾。Matthias らは C 末端部に反応する割合が多いことを報告した¹⁵⁾。また粘膜類天疱瘡でも BPAG2 の C 末端に結合する割合が多いとされている¹⁶⁾。このように基底膜部に IgA が線状に沈着する疾患の鑑別はまだ論争がある。治療に関しては DDS, ステロイド, ミノサイクリンまたはテトラサイクリンとニコチン酸アミドなどの内服の単独または併用が行われている。現時点ではこのなかで DDS (diaminodiphenyl sulfone) の有効率が高く, 第一選択薬であると考えられている¹⁷⁾。今回我々は自治医科大学において経験した線状に IgA が沈着した症例をまとめ, 臨床症状と免疫学的所見の関連について検討した。

材料

自治医科大学付属病院およびその関連病院において, 皮膚基底膜部に IgA の沈着が単独およびその他の免疫グロブリンの沈着とともに認められた 20 例について検討した。その臨床データを表 1 に示す。また 20 例を臨床型により水疱性類天疱瘡 (BP), 癩痕性類天疱瘡 (CP), 線状 IgA

水疱症 (LAD), 多型紅斑 (EM) の 4 型に分類した。以下に多型紅斑をのぞく各臨床型を 1 例ずつ呈示する。

症例

症例 1 (症例番号 5, 臨床型 水疱性類天疱瘡): 79 歳男性

初診: 1996 年 5 月 20 日

主訴: 口腔潰瘍, 体幹部のびらん

現病歴: 初診の約 3 ヶ月前より, 口腔内に痛みを感じ, 近医歯科受診した。その後, 左下腹部にそう痒を伴う紅斑, 水疱が出現した。近医で生検にて表皮下水疱を認め, 水疱性類天疱瘡が疑われた。また, 上部消化管内視鏡にて食道の多発性びらんを指摘され, 当科紹介受診した。

現症: 体幹部に 4 cm 大までの紅斑, びらんがみられ, また右前胸部に 1 cm 大ほどの弛緩性水疱がみられた。口腔内は左頬粘膜, 左下歯肉, 右舌辺縁, 左硬口蓋に潰瘍がみられた。

検査所見: 蛍光抗体直接法で基底膜部に IgG, IgA, C3 の沈着がみられた。蛍光抗体間接法は IgG が 1:1024 まで陽性にみられた。また 1M

表 1 各症例の臨床データ

症例番号	初診年月日	年齢/性別	粘膜疹	臨床所見	治療	DDS
1	1992.12.14	73F	+	CP	PSL, DDS	効果なし
2	1994.4.22	4F	+	LAD	DDS, PSL, RND, CYA	効果あり
3	1995.12.7	94F	+	BP	PSL, DDS, MINO	効果なし
4	1996.3.21	45M	+	BP	PSL, RND, DEXA, DDS, CYA	効果なし
5	1996.5.20	79M	+	BP	PSL	使用せず
6	1996.11.29	68F	+	CP	PSL	使用せず
7	1997.8.27	89F	+	CP	PSL	使用せず
8	1999.2.22	71F	+	BP	PSL, RND, DDS, MINO, NA	効果不明
9	2000.7.17	82F	-	BP	PSL, MINO, NA	使用せず
10	2000.11.28	77F	+	BP	MINO	使用せず
11	2002.2.15	73F	+	BP	PSL	使用せず
12	2002.3.6	44F	+	BP	PSL, CYA	使用せず
13	2002.3.8	69F	-	EM	PSL	使用せず
14	2002.5.31	75M	-	LAD	PSL, DDS	効果不明
15	2002.5.31	87M	+	BP	PSL, DDS	効果なし
16	2003.3.17	35M	-	LAD	PSL, DDS	効果あり
17	2003.6.10	24M	-	LAD	PSL, DDS	効果不明
18	2003.9.25	61F	+	CP	BIM, NA	使用せず
19	2004.11.22	54M	-	LAD	DDS	効果あり
20	2004.11.22	76M	-	BP	PSL, MINO, AZ	使用せず

M: 男性, F: 女性, BP: 水疱性類天疱瘡, EM: 多型紅斑, CP: 癩痕性類天疱瘡,

LAD: 線状 IgA 水疱症, PSL: プレドニゾロン, RND: ベタメタゾン, DEXA: デキサメタゾン

CYA: サイクロスポリン A, AZ: アザチオプリン, MINO: ミノサイクリン, BIM:

ビブラマイシン, DDS: ジアミノジフェニールスルホン, NA: ニコチン酸アミド

表 2 各症例の免疫学的所見

症例 番号	蛍光抗体法				immunoblot	
	直接法	IgA1	IgA2	J chain	IgA	IgG
1	G, A	+	-	ND	-	-
2	G, A, M	ND	ND	ND	120	120
3	G, A, C3	ND	ND	ND	120	120
4	G, A, C3	ND	ND	ND	120, 230	-
5	G, A, C3	ND	ND	ND	120	-
6	G, A	+	-	-	ND	-
7	G, A, C3	+	-	-	230	ND
8	G, A, C3	ND	ND	ND	120, 230	ND
9	G, A, C3, F	+	-	-	120	ND
10	G, A, C3	+	-	-	120, 230	ND
11	G, A, C3	+	-	-	97	-
12	G, A, C3	+	-	-	-	-
13	A	+	-	-	230	120, 230
14	G, A	-	-	-	*120, 230	290
15	G, A	+	-	-	ND	ND
16	G, A, M, C3, F	+	-	-	230	-
17	G, A, F	+	-	-	120, 230	230
18	A	ND	ND	ND	120, 230	230
19	G, A, C3	+	-	-	120, 230	230
20	G, A, C3	+	-	-	-	-

* Hacat cell の濃縮培養液では120kDa のバンドがみられ (文献17参照), 一方 D JM-1cell の濃縮培養液では230kDa のバンドがみられた

表 3 各症例の BP180NC16a に対する ELISA の結果

症例番号	IgA (OD450)	IgG (Index value)
1	*0.235	1.4
2	0.06	14.9
3	**0.6795	***113.2
4	***1.2515	**88.3
5	*0.345	1.7
6	0.121	7.5
7	0.173	0.5
8	*0.2915	***156
9	0.13	**52
10	0.1645	**68.7
11	*0.2605	11.2
12	0.0425	***101.9
13	0.139	0.5
14	0.06	0.5
15	ND	ND
16	0.1445	2.4
17	0.158	1
18	0.013	2.4
19	0.19	0.9
20	ND	ND

*, **, ***は各々吸光度または Index value が IgA では0.2以上0.5未満, 0.5以上1未満, 1以上 IgG では20以上50未満, 50以上100未満, 100以上をあらわしている

ND: not done

NaCl split skin を用いた間接法では IgG が水疱蓋に陽性であった。IgA の間接法は施行しなかった。

診断：臨床症状・検査所見より水疱性類天疱瘡と診断した。

入院後経過：PSL50mg/日より治療を開始した。経過良好にて20mg/日まで減量した時点で転院となった。

症例 2 (症例番号 7, 臨床型 瘢痕性類天疱瘡)：89歳女性

初診：1997年 8月27日

主訴：口腔内のびらん, 水疱

現病歴：初診の約2年前より軟口蓋粘膜にびらん, 水疱が出現するようになり, 当院口腔外科を受診した。生検にて瘢痕性類天疱瘡が疑われ, 当科を紹介された。治療のため入院した。

現症：硬口蓋及び軟口蓋に数カ所, びらんを認めた(図1)。皮膚, 眼瞼結膜には所見はみられなかった。

検査所見：蛍光抗体直接法で基底膜部に IgG, IgA, C3の沈着を認めた。蛍光抗体間接法は IgG, IgA 共に陰性だった。

診断：臨床症状・検査所見より瘢痕性類天疱瘡

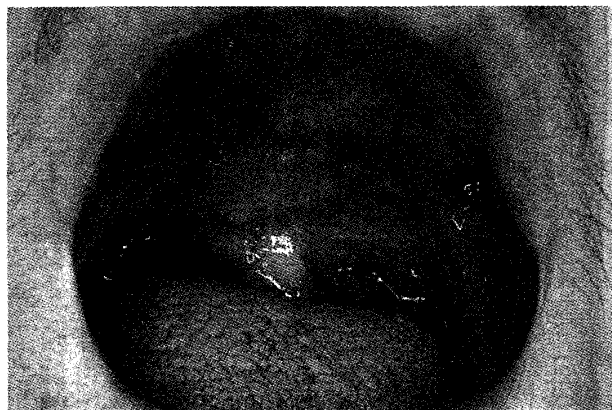


図1 症例2の口腔内所見

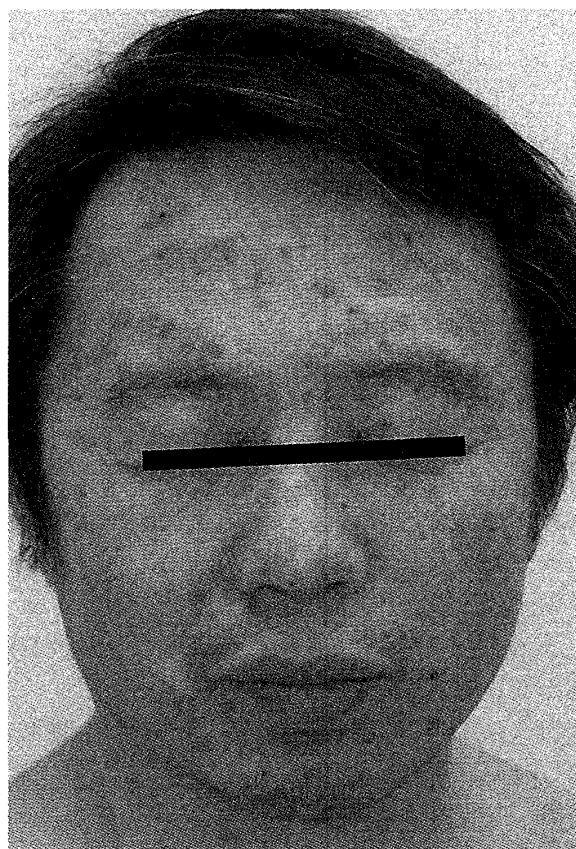


図2 症例3の皮膚所見

と診断した。

入院後経過：PSL20mg/日より治療開始したが、PSL10mg/日まで減量したところ、水疱の新生を認めた。再びPSL20mg/日に戻したところ、水疱の新生はとまり、PSL15mg/日とPSL12.5mg/日の交互投与まで減量した時点で転院になった。

症例3（症例番号19，臨床型 線状 IgA 水疱症）：54歳男性

初診：2004年11月22日

主訴：顔面，頸部，背部のそう痒を伴う皮疹
現病歴：初診の20日程前に，額部よりかゆみを伴う皮疹が出現し，頸部に拡大した。多形滲出性紅斑，蕁麻疹などを疑って，薬剤を中止したが皮疹が拡大した。また水疱形成もみられるようになったため，入院した。

現症：顔面，頸部，背部に中央にびらん・痂皮・小水疱を伴う境界比較的明瞭な浮腫性紅斑と丘疹を認め，一部は融合していた。

検査所見：蛍光抗体直接法で基底膜部に IgG, IgA, C3, fibrinogen の沈着がみられた。蛍光抗体間接法は IgG, IgA 共に陰性であった。1M NaCl split skin を用いた間接法では IgG は陰性で，IgA は水疱蓋にごく弱く認められた。

診断：臨床症状・検査所見より線状 IgA 水疱症と診断した。

入院後経過：治療はステロイドの外用と DDS の内服を行った。DDS50mg/日より開始し，水疱の新生はなくなったが，紅斑が残るため，75mg/日に増量した。その後，紅斑も消退傾向を認め，退院した。現在，DDS25mg/日投与中である。

方法

1. IgA subclass と J 鎖に関する蛍光抗体法

患者皮膚を用い通常の蛍光抗体法に準じて行った。抗 IgA1モノクローナル抗体は Nordic immunological laboratories 及び抗 IgA2モノクローナル抗体は MP Biochemical 社製を用いた。二次抗体は Cappel 社製の FITC 標識抗マウス IgG 抗体 (F/P ratio 57 mol/mol) を用いた。J 鎖に対しては Nordic immunological laboratories の FITC 標識抗 J 鎖抗体 (F/P ratio 1.7) を用いた。

2. Immunoblot 法

DJM-1cell を培養し，その培地を集めて濃縮し，通常の Immunoblot 法に準じて行った。患者およびコントロール血清は 5 倍希釈した。2 次抗体はビオチン標識抗ヒト IgA および IgG 抗体 (Cappel 社製) を用いた。Amplified alkaline phosphatase immunoblot assay kit (Bio-Rad 社製) を用いて発色した。

3. ELISA

MBL 社製の BP180ELISA kit を用いた。手

順は technical manual に従って行った。IgA 抗体活性については以下の点を改変した。ペルオキシダーゼ標識抗ヒト IgG 抗体の代わりに、抗ヒト IgA 抗体を用いた。Positive control がとれないので Index 値の代わりに 450nm の吸光度で表した。なお BP180ELISA kit における Index 値の計算法は以下の通りである。

$$\text{Index 値} = \frac{(\text{患者血清の450nm 吸光度} - \text{Negative control の450nm 吸光度}) \times 100}{(\text{Positive control の450nm 吸光度} - \text{Negative control の450nm 吸光度})}$$

正常人の平均値は Index 値 = 9 である。

結果

1. 臨床所見

年齢は 4 才から 94 才までで平均 64 歳であった。男 8 例、女 12 例であった。粘膜疹が認められたのは 13 例 (65%) であった。IgA 以外に IgG の沈着する例が 18 例、IgM の沈着する例が 2 例、C3 が沈着する例が 12 例であった。治療はコルチコステロイドを内服した例が多かった。DDS を内服した例は 10 例であり、そのうち 3 例が有効、4 例が無効、その他は判定不明であった。また DDS が有効な例では平均年齢が 31 才、無効な例では 75 才であった。DDS が有効な例では 3 例中 1 例で粘膜疹が認められた。無効な例では全例で粘膜疹が認められた。これら 20 例を臨床型で分類すると、線状 IgA 水疱症 (LAD) が 5 例、水疱性類天疱瘡 (BP) が 10 例、癩痕性類天疱瘡 (CP) が 4 例、多型紅斑 (Erythema multiforme; EM) が 1 例であった (表 1)。

2. IgA subclass と J 鎖に関する蛍光抗体法

検討したすべての症例で IgA2 及び J 鎖は陰性であり、IgA1 陽性例が多く認められた。1 例では IgA1 を含めすべて陰性であった。

3. Immunoblot 法

IgA では 120kDa 蛋白が認められた症例が 11 例、230kDa 蛋白が認められた症例が 10 例、その他の蛋白が 1 例であった。120 と 230kDa 蛋白の両者が認められた症例は 7 例であった。IgG では 120kDa 蛋白が認められた症例が 3 例、230kDa 蛋白が認められた症例が 4 例であった。両

方の蛋白が検出された例は 1 例であった。290kDa の蛋白を検出した症例が 1 例あるが、後天性表皮水疱症と線状 IgA (水疱性) 皮膚症の合併例としてすでに報告してある¹⁸⁾。DDS が有効な例では IgA に関してすべての症例で 120kDa 陽性であり、3 例中 2 例で 230kDa 陽性であった。IgG に関して 1 例で陰性、残りの 2 例では 120kDa および 230kDa が各々検出された。一方、無効な例で施行した 3 例で IgA において 1 例が陰性、残り 2 例が 120kDa 陽性で、そのうち 1 例では 230kDa も陽性であった。IgG に関しては 2 例で陰性、1 例で 120kDa のみ陽性であった。

4. ELISA

IgA では Index 値が計算できないので 450nm の吸光度で表した。まずコントロール血清 20 例の 450nm の吸光度を測定した。その結果は最大値が 0.091、最小値が -0.005 で平均値が 0.011、1SD が 0.020 であった。そこで OD450nm の吸光度が 0.2 以上の場合を、NC16a の部分に対する抗体活性があるとした。その結果 6 例が陽性であった。このうち吸光度が 0.2 以上 0.5 未満の症例が 4 例、0.5 以上 1 未満が 1 例、1 以上が 1 例であった。必ずしも immunoblot の結果との相関はなかった。IgG では Index 値が 20 以上の場合を、NC16a の部分に対する抗体活性があるとする と 6 例が陽性であった。このうち Index 値が 50 以上 100 未満の症例が 3 例、100 以上の症例が 3 例であった。IgA と IgG の両方とも陽性の症例は 3 例であった。また DDS が有効な例では IgA および IgG とともに陰性であった。無効な例では施行したすべての例で IgA 陽性であった。IgG は施行した 3 例中 2 例で陽性であった。

考察

線状 IgA 水疱症と IgA 沈着を伴う水疱性類天疱瘡及び BPAG2 を抗原とする癩痕性類天疱瘡との鑑別は時として困難を極める。特に線状 IgA 水疱症と癩痕性類天疱瘡では、両者とも BPAG2 の C 末端にエピトープがある場合が多いと考えられるため、免疫学的検査や分子生物学的手法を用いても鑑別が難しい。疾患の分類を決める際には、治療法や予後が異なると言っ

た臨床面での有用性が反映される様な形が望ましい。上記の疾患において IgA 自体がどのように病因に関わってくるのか、治療法や予後に関わる重要な因子となるのかについては完全には解明されていない。そのような観点から、今回は DDS が IgA の沈着がみられる症例のうちでどのような症例で効果があって、どのような症例で効果がなかったかに注目して検討した。

今回の検討では DDS を 10 例に投与した。そのうち 1 例は前医での施行のため効果は不明であった。もう 2 例では各々無顆粒球症および Hypersensitivity syndrome が起こったため効果の判定を待たずに中止した。有効と思われたのが 3 例、無効と思われたのが 4 例であった。単独有効例が 1 例、他剤と併用した例が 2 例であった。今回はどの因子が DDS の有効性に関連するのか統計学的に検討するのは症例数が少ないのでできなかった。結果で示したように、臨床所見との関連では、有効な症例では粘膜疹がない症例が多かった。無効な症例ではすべて粘膜疹が認められた。また有効例では若年者に、無効例では高齢者に多い傾向があった。局所に沈着している免疫グロブリンの種類では特に差はなかった。免疫ブロット法では抗原の分子量と DDS の効果の関連性は認められなかった。BPAG2 の NC16a 領域に対する ELISA では、DDS が無効な症例では抗体活性が高い例が多かった。一方、DDS が有効な 3 例では同部に対する抗体活性は陰性であった。BPAG2 の C 末端に対する抗体活性について今回は検討できなかった。

伊藤らは 1980 年から 2000 年の 20 年間に本邦で論文として発表された線状 IgA 水疱症の 72 例を集計している¹⁹⁾。LAD (linear IgA dermatosis), BP (bullous pemphigoid), CP (cicatricial pemphigoid) との間を完全に区別することが出来ない場合もあり、今回の統計とは完全に比較できない。その報告では発症年齢に関して 1 才から 85 才までであったのに対して、我々の経験した症例では 4 才から 94 才までとやや高齢であった。小児型の平均は 4.6 才であった。我々が経験した症例も 4 才であった。成人型の平均年齢は 51.3 才に対して、我々の場合には 67.2 才とやや高齢であった。性別では男

女比がほぼ 1 : 1 であるのに対して、我々の場合は 8 : 11 とやや女性が多かった。臨床型では BP に近い型と環状配列を取り疱疹状皮膚炎を思わせる型とがほぼ同数であったが、我々の場合は 10 : 5 で BP に近い型が多かった。またその報告では粘膜疹に関する記載はなかったが、我々の例では 9 例認められた。治療に関しては DDS 単独またはステロイド内服併用にて有効とする報告が多かった。我々の場合は DDS 単独が 1 例でステロイド併用が 9 例と多かった。また最初から DDS を使用していない例が 10 例と半数近くあった。

さらにどのような症例が DDS 有効であるのかについての検討は少ない。難治性疾患では一般的に薬剤単独の真の評価するのが難しく、さらに他の薬剤と併用する場合の評価はさらに困難となるからかもしれない。2001 年から 2005 年の間に本邦で報告された線状 IgA 水疱症を検索したところ 7 例にみつかった^{17), 19)~24)}。それらを検討したところすべての症例で DDS が有効であったが、単独有効例が 4 例、ステロイド内服併用有効例が 2 例であった。残り 1 例はサラゾピリン有効例であった。特にどの因子が DDS 単独で有効かどうかは同定できなかった。粘膜疹がある 1 例ではステロイド内服併用で有効とされている。120kDa 抗原が検出できたかどうかではあまり差がなかった。BPAG2 の NC16a の部分に対する抗体が検出されたかどうかについては 1 例しか検討されていないが、その陽性症例はステロイド併用有効例であった。IgA 以外に IgG も沈着した例が 1 例あった。その症例もステロイド併用有効例であった。

次に沈着している IgA の構造に関する報告は多数存在する。その IgA subclass は IgA1 に属し、IgA2 また J 鎖や分泌成分が見いだせない事より、分泌型ではないと考えられている²⁵⁾。当科において以前検討した症例では IgA1 は全例で陽性、IgA2 は全例陰性、J 鎖は 3 例中 1 例で陽性であった²⁶⁾。Egan らは免疫ブロット法を用い 97kDa 抗原に結合する IgA について調べたところ IgA1 が主体で、IgA2 と分泌因子が一部の症例で検出できたと報告した²⁷⁾。今回の検討でも同様の傾向を示した。これらのことより表皮基底膜部に沈着している IgA は IgA1 の単

量体すなわち血清型の IgA であると考えられる。

皮膚基底膜部に IgA が沈着する水疱症の例数は、水疱性類天疱瘡などの IgG が沈着する水疱症の症例数に比して数が少ないため統計的検討は困難を極める。今後も DDS を含めた治療法や予後と相関する因子に着目して免疫学的、分子生物学的な検討を積み重ねてゆきたい。

謝辞

蛍光抗体法及び免疫ブロット法を施行していただいた技官の柴博美、野澤いずみ、林典子さんに深謝いたします。

文献

- 1) Chorzelski TP, Beutner EH, Jablonska S et al. : Immunofluorescence studies in the diagnosis of dermatitis herpetiformis and its differentiation from bullous pemphigoid. *J Invest Dermatol* 56 : 373-380, 1971.
- 2) Chorzelski TP, Jablonska S, Beutner EH et al. : Linear IgA bullous dermatosis. In : *Immunopathology of the skin (2nd ed.)*, eds Beutner EH, Chorzelski T, Bean S, New York : Willy Medical Publication, 1979, p. 315-323.
- 3) Yaoita H, Katz SI : Immunoelectron microscopic localization of IgA in skin of patients with dermatitis herpetiformis. *J Invest Dermatol* 67 : 502-506, 1976.
- 4) Dabrowski J, Chorzelski TP, Jablonska S et al. : The ultrastructural localization of IgA deposits in chronic bullous disease of childhood (CBDC). *J Invest Dermatol* 72 : 291-295, 1979.
- 5) Yamasaki Y, Hashimoto T, Nishikawa T : Dermatitis herpetiformis with linear IgA deposition : Ultrastructural localization of in vivo bound IgA. *Acta Derm Venereol (Stock)* 62 : 401-405, 1982.
- 6) Chan LS, Traczyk T, Taylor TB et al. : Linear IgA bullous dermatosis : Characterization of a subset of patients with concurrent IgA and IgG anti-basement membrane antibodies. *Arch Dermatol* 131 : 1432-1437, 1995.
- 7) Isonokami M, Hashimoto K, Horiguchi Y et al. : A case of linear IgA bullous dermatosis with atypical clinical and ultrastructural manifestations. *J Dermatol* 21 : 268-272, 1994.
- 8) Kawahara Y, Hashimoto T, Watanabe K et al. : Two cases of atypical bullous disease showing linear IgG and IgA deposition in the basement membrane zone. *J Dermatol* 23 : 254-258, 1996.
- 9) Hertl M, Budinger L, Christophoridis S et al. : IgG and IgA antibodies in linear IgA/IgG bullous dermatosis target the ectodomein of bullous pemphigoid antigen 2. *Br J Dermatol* 140 : 750-752, 1999.
- 10) Cozzani E, Drosera M, Parodi A et al. : Frequency of IgA antibodies in pemphigus, bullous pemphigoid and mucous membrane pemphigoid. *Acta Dermato-Venereol* 84 : 381-384, 2004.
- 11) 白井恵太郎, 小堀洋一, 宮本智子 他 : 類天疱瘡の臨床像と治療 自治医科大学皮膚科受診 87例の統計的観察 自治医大紀要 16 : 193-200, 1993.
- 12) Zone JJ, Taylor TB, Kadunce DP et al. : Identification of the cutaneous basement membrane zone antigen and isolation of antibody in linear immunoglobulin A bullous dermatosis. *J Clin Invest* 85 : 812-820, 1990.
- 13) Zillikens D, Herzele K, Georgi M, et al. : Autoantibodies in a subgroup of patients with linear IgA disease react with the NC16A domain of BP180. *J Invest Dermatol* 113 : 974-953, 1999.
- 14) Ishiko A, Shimizu H, Mastsunaga T et al. : 97kDa linear IgA bullous dermatosis antigen localizes in the lamina lucida between the NC16A and carboxyl terminal domains of the 180 kDa bullous pemphigoid antigen. *J Invest Dermatol* 111 : 93-96, 1998.
- 15) Matthias G, Scheckenbach C, Kromminga A et al. : Mapping of epitopes on the BP 180 ectodomein targeted by IgA and IgG autoantibodies in patients with lamina

- lucida-type of linear IgA disease. Arch Dermatol Res 293 : 109-114, 2001.
- 16) Nie Z, Hashimoto T : IgA antibodies of cicatricial pemphigoid sera specifically react with the C-terminus of BP 180. Br J Dermatol 112 : 24-255, 1999.
- 17) 富田郁代, 越後岳士, 森田礼時 他 : DDS が奏功した線状 IgA 水疱性皮膚症の 1 例 皮膚臨床 47 : 587-591, 2005.
- 18) Osawa M, Demitsu T, Toda S et al. : A case of mixed bullous disease of epidermolysis bullosa acquisita and linear IgA bullous dermatosis Dermatology 211 : 146-148, 2005.
- 19) 伊藤園子, 大久保ゆかり, 道之 他 : 線状 IgA 水疱性皮膚症の 1 例 皮膚臨床 45 : 407-710, 2003.
- 20) 宮寄敦, 八町祐宏, 斉田俊明 : 悪性リンパ腫に合併した Linear IgA Bullous Dermatitis の 1 例 皮膚臨床 44 : 1087-1090, 2002.
- 21) 山田要三, 足立厚子, 林一弘 他 : Localized Linear IgA Bullous Dermatitis の 1 例 皮膚臨床 45 : 1761-1764, 2003.
- 22) 任恵美, 末広晃宏, 加藤則人 他 : Linear IgA bullous dermatosis of childhood 皮膚病診療 26 : 59-62, 2004.
- 23) 岡田麻子, 寺木祐一, 塩原哲夫 : 潰瘍性大腸炎に合併した Linear IgA Bullous Dermatitis の 1 例 皮膚臨床 46 : 1853-1855, 2004.
- 24) 渡邊理枝, 山本真里, 北見周 他 : Linear IgA Bullous Dermatitis の 1 例 西日皮膚 67 : 334-336, 2005.
- 25) Leonard JN, Haffenaen GP, Unsworth DJ et al. : Evidence that the IgA in patients with linear IgA disease is qualitatively different from that of patients with dermatitis herpetiformis Br J Dermatol 110 : 315-321, 1984.
- 26) 加倉井真樹, 湯尾尚可, 近藤正孝 他 : Linear IgA Bullous Dermatitis 臨床皮膚 47 : 9-16, 1993.
- 27) Egan CA, Martineau MR, Taylor TB et al. : IgA antibodies recognizing LABD97 are predominantly IgA1 subclass Acta Derm Venereol 79 : 343-346, 1999.

Autoimmune bullous dermatosis presenting with in vivo IgA deposition along dermoepidermal junction : Characteristics of the patients treated at the department of dermatology, Jichi Medical University

Tomoko Yamada¹⁾, Masayuki Suzuki¹⁾, Hideto Yokokura¹⁾,
Naoko Kawada¹⁾, Atsuko Sato¹⁾, Masahiko Oyama¹⁾,
Taketo Hotta¹⁾, Etsuko Fujita¹⁾, Kinuyo Kida¹⁾,
Keitaro Usui¹⁾, Satoru Murata¹⁾, Maki Kakurai²⁾,
Toshio Demitsu²⁾, Hidemi Nakagawa³⁾, Mamitaro Ohtsuki¹⁾,

Abstract

Immunological studies were carried out on 20 patients, who visited our hospital, with autoimmune bullous dermatosis presenting with in vivo IgA deposition along basement membrane zone (BMZ). In 18 patients, IgG deposition was observed along BMZ, additionally. In 12 patients, IgA1 deposition was observed along BMZ, while those of IgA2 and J chains were not. Immunoblot showed 120 and/or 230 kDa bands of IgA deposition in almost all cases. Both bands were detected in 7 cases. 120 and 230 kDa bands of IgG deposition were also detected, but the frequency was lower than that of IgA deposition. ELISA showed high level of anti-BP180 (NC16a) IgA and IgG antibody activities in 6 patients. DDS was effective in 3 patients who had no mucosal involvements and whose sera were negative for anti-NC16a antibody activity.

1) Department of Dermatology, Jichi Medical University, School of Medicine
2) Division of Dermatology, Jichi Medical University, Omiya Medical Center
3) Department of Dermatology, Jikei University School of Medicine