

항 p200 유천포창 2예

연세대학교 의과대학 피부과학교실 및 피부생물학연구소

김미리 · 장재용 · 김수찬

Two Cases of Anti-p200 Pemphigoid

Mi Ri Kim, M.D., Jae Yong Chang, M.D., Soo-Chan Kim, M.D.

Department of Dermatology and Cutaneous Biology Research Institute, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Anti-p200 pemphigoid is a recently defined subepidermal immunobullous disease. Most anti-p200 pemphigoid patients show the clinical features of bullous pemphigoid, dermatitis herpetiformis and linear IgA disease. It is characterized by the binding of circulating IgG autoantibodies to the dermal side of 1 M NaCl split skin, and by reactivity of these autoantibodies to a unique 200-kD antigen on immunoblot of dermal extract. On immunoelectron microscopic examination, these autoantibodies deposit at the lamina lucida-lamina densa interface. Herein, we report two cases of anti-p200 pemphigoid, as well as their favorable response to treatment with systemic corticosteroid, colchicine and dapsone. (*Korean J Dermatol* 2008;46(6):821~825)

Key Words: Anti-p200 pemphigoid, Immunoblot, 200-kDa antigen

서론

항 p200 유천포창은 1996년 Zillikens 등¹에 의해 새롭게 정의된 표피하 수포의 조직소견을 보이는 자가면역 수포성 질환으로서 진피에 존재하는 200-KDa의 항원에 대한 자가항체를 특징으로 한다. 본 질환은 1 M 식염수 분리 피부를 이용한 간접 면역형광검사에서 IgG 항체가 진피 쪽에 침착하고 진피 추출액을 이용한 면역전사검사에서 항체가 200-KDa의 항원에 결합한다. 그러나 이 200-KDa의 항원이 구체적으로 어떤 단백질인지는 아직 밝혀지지 않았다. 국내에서는 2003년 Cho 등²이 49세 환자에서 발생한 항 p200 유천포창 1예를 보고한 바 있다.

저자들은 면역전사검사를 통해 항 p200 유천포창으로 진단되어 전신적 부신피질호르몬제와 dapsone, colchicine을 사용하여 좋은 반응을 보인 환자 2예를 경험하고 보고한다.

증례

증례 1

환자: 이○○, 75세 남자

주소: 손, 발에 발생한 긴장성 수포성 병변과 미란

현병력: 환자는 1달간 전신에 심한 가려움증을 동반한 긴장성 수포성 병변과 미란을 주소로 내원함.

과거력: 특기 사항 없음.

가족력: 특기 사항 없음.

이학적 소견: 전신 상태는 양호하였고, 피부 증상 이외의 특기 사항 없었음.

피부 소견: 양손과 발에는 홍반성 반과 미란을 동반한 다수의 긴장성 소수포와 가피가 발생되었으며(Fig. 1), 엉덩이에서도 수포가 몇 개 관찰되었다.

검사 소견: 특기 사항 없음.

병리조직학적소견: 하지의 긴장성 수포에서 시행한 조직 생검 소견상 표피하 수포가 관찰되었고 수포내외 상부 진피의 혈관 주위에서 중성구와 호산구 침윤이 관찰되었다(Fig. 2).

면역형광검사: 수포 주위 조직의 직접면역형광 검사상 기저막대를 따라 IgG와 C3의 선상 침착이 관찰되었으며, 식염수 분리 조직에서 시행한 간접 면역형광검사에서는 진피쪽에만 IgG의 침착을 보였다(Fig. 3).

면역전사검사: 진피 추출액을 이용한 면역전사검사상 자가항체가 200-KDa의 항원과 결합하였다(Fig. 4).

<접수: 2008년 5월 2일>

교신저자: 김수찬

주소: 135-720 서울특별시 강남구 도곡동 146-92

영동세브란스병원 피부과

전화: 02)2019-3362, Fax: 02)3463-6136

E-mail: kimsc@yuhs.ac



Fig. 1. Erythematous patches and multiple tense blisters with erosions on the feet (A) and hands (B)

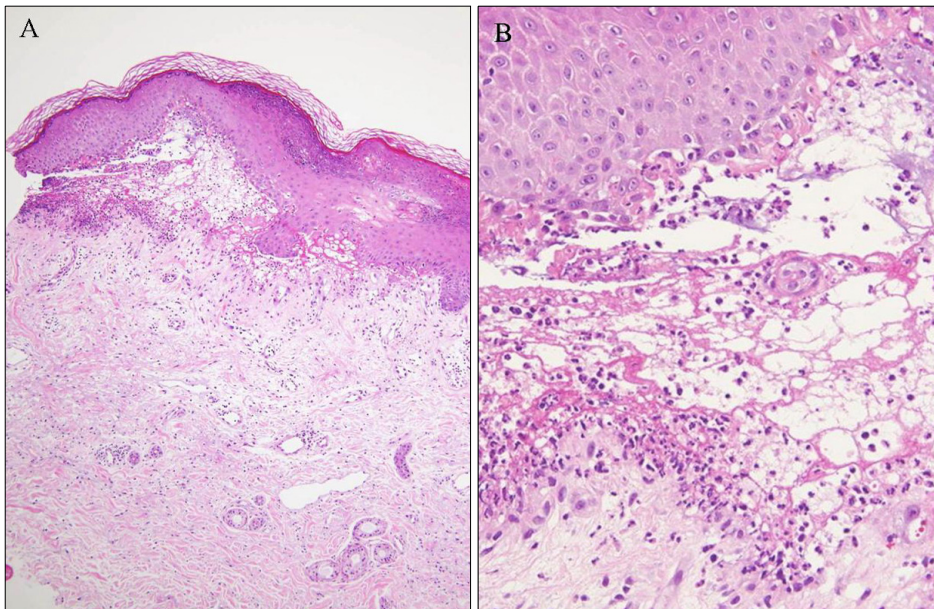


Fig. 2. (A) Subepidermal bulla was found with dermal inflammatory infiltrate (H&E, $\times 40$). (B) The infiltrate contains both lymphocytes and neutrophils (H&E, $\times 200$).

치료 및 경과: 항 p200 유전포창으로 진단하고, prednisolone (30 mg/d)과 dapsone (75 mg/d)을 투약한지 4주 후 새로운 병변의 발생은 중지되었고, 병변의 호전을 보여 prednisolone, 10 mg/d로 감량하고, colchicine (1.2 mg/d)을 추가하여 치료하였으며 8개월의 감량 기간을 거쳐 투약을 중단 하였다. 그 후 1년간 재발은 관찰되지 않았다.

증례 2

환 자: 이○○, 64세 남자
주 소: 전신에 발생한 긴장성 수포성 병변
현병력: 환자는 6주간 전신에 가려움증을 동반한 긴장성 수포성 병변을 주소로 내원함.
과거력: 1996년 뇌졸중 진단 받은 과거력 있으며, 신부

전증과 고혈압으로 치료 중.

가족력: 특기 사항 없음.

이학적 소견: 특기 사항 없음.

피부소견: 전신에 홍반성 반과 미란을 동반한 다수의 긴장성 수포와 가피가 발생하였고(Fig. 5), 구강점막의 궤양과 수포가 관찰됨.

검사 소견: 일반혈액검사 상 Hb 6.9 g/dl로 빈혈 소견 보였으며, 일반혈청화학검사 상 BUN 34.5 mg/dl, Cr 9.3 mg/dl이었다.

병리조직학적 소견: 몸통의 긴장성 수포에서 시행한 조직생검 소견상 표피하 수포가 관찰되었고, 수포내와 상부 진피에 많은 호산구의 침윤이 관찰되었다.

직접/간접 면역형광검사: 병소 주위 조직의 직접 면역

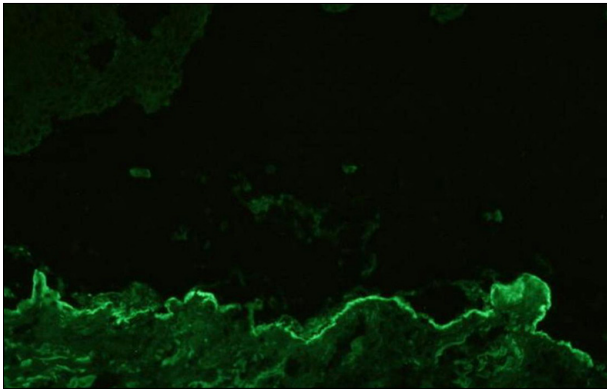


Fig. 3. Indirect immunofluorescence showed circulating IgG antibodies of patient 1 reacted with the dermal side of salt split skin.

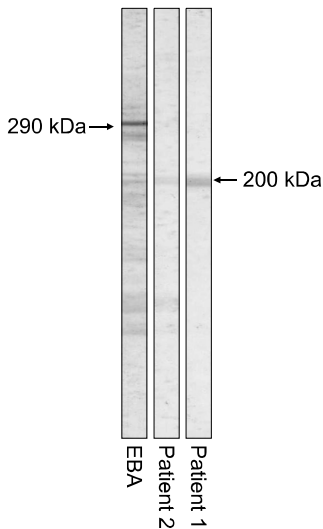


Fig. 4. Results of immunoblotting using human dermal extracts. Control epidermolysis bullosa acquisita (EBA) serum reacted with the 290-kDa EBA antigen. IgG from the both patient 1 and patient 2 reacted with the 200-kDa antigen.

형광 검사상 기저막대를 따라 IgG의 선상 침착이 관찰되었으며, 식염수 분리 조직에서 시행한 간접 면역형광검사에서는 진피쪽에만 IgG의 침착을 보였다.

면역전사검사: 진피 추출액을 이용한 면역전사검사상 자가항체가 200-KDa의 항원과 결합하였다(Fig. 4).

치료 및 경과: 치료는 국소적으로 스테로이드 연고를 도포하였으며, 신부전증으로 인해 저용량의 prednisolone (7.5 mg/d)과 dapsone (25 mg/d)으로 치료를 시작하였으나, 구강 점막 병변의 악화와 수포 병변이 1달에 한 두차례 재발하여 prednisolone, 10 mg/d로 증량하고, colchicine (0.6 mg/d)을 추가하여 치료하여 병변이 호전되었다. 그러나 그 이후



Fig. 5. Multiple, small, tense blisters with erosions on the arm

에도 한 두 차례 수포성 피부병변의 재발을 보였으며, 현재까지 prednisolone과 colchicine으로 치료 중이다.

고 찰

항 p200 유천포창은 1996년 Zillikens 등¹에 의해 새롭게 정의된 질환으로 진피에 존재하는 200-KDa의 항원에 대한 자가항체가 생겨 표피하 수포의 조직소견을 보이는 자가면역 수포성 질환이다. 본 질환은 다양한 임상형태를 보일 수 있으며 수포성 유천포창, 포진상 피부염, 선상 IgA 수포성 피부병, 후천성 수포성 표피박리증과 같은 다른 수포성 질환과 임상적으로 감별하는 것은 어렵다^{4,5}. 또한 항 p200 유천포창의 많은 경우에서 건선과 동반된 경우가 보고되었다⁴.

1 M 식염수에 피부조직을 담그어 두면 투명대(lamina lucida)가 분리됨으로써 표피와 진피가 분리된 피부 기질을 얻을 수 있다. 이 기질을 이용하여 간접면역형광검사를 시행하면 수포성 유천포창의 경우 항체가 표피 부위에 침착되고, 후천성 수포성 표피박리증의 경우는 항체가 진피 쪽 기저막대성분인 고정원섬유(anchoring fibril)에 침착하기 때문에 쉽게 수포성 유천포창과 후천성 수포성 표피박리증을 감별 진단할 수 있다. 후천성 수포성 표피박리증 외에 1 M 식염수 분리 피부조직을 이용한 면역형광검사서 진피쪽에 항체가 침착하는 질환은 항 p200 유천포창, 항 epiligrin 반환성 유천포창, 항 p105 유천포창 등이 있다⁶⁻¹⁰. 면역전사검사서 후천성 수포성 표피박리증은 290-kDa type VII collagen에 대한 항체를 가지고 있고, 항 epiligrin 반환성 유천포창은 laminin5에 대한 항체를 가지고 있다. 반면에 항 p200 유천포창은 200-kDa의 진피에 존재하는 항원에 대한 항체를 가지고 있다. 그러므로 표피하 수포성

질환을 정확히 진단하기 위해서는 면역전자검사로 항원 성분의 분자량을 동정 확인하거나 면역전자현미경을 이용해 항체의 침착 위치를 조사하는 것이 진단에 꼭 필요하리라 생각된다.

항 p200 유천포창의 표적 자가항원은 자가면역 수포성 질환의 표적 항원인 laminin1, 5, 6과 제7형 교원섬유와는 다른 새로운 항원으로, Shimanovich 등¹¹은 p200항원이 비교원성 당단백질로 이루어져 있음을 밝혔다. 최근 Silke 등¹²의 연구에 의하면 p200항원은 실험실에서 각질형성세포와 섬유아세포 모두에서 생성되며, 생화학적으로 기저막대에 존재하는 200-kDa 분자량을 갖는 nidogen-2와는 다르다는 것이 밝혀졌다. 또한 직접 면역전자 현미경으로 관찰시 p200항원을 인지한 자가항체가 주로 치밀판(lamina densa)과의 경계부에 인접한 하부 투명대에 침착함을 볼 수 있다¹³. 그러나 200-kDa의 항원의 정확한 성상은 밝혀지지 않았으며 자가항체(IgG)가 어떠한 기전으로 표피하 수포를 발생시키는지도 밝혀지지 않았다. 다만 p200항원이 제 7형 교원섬유의 ectodomain과 laminin 332 분절과 같은 다른 세포의 기질 단백질과 연관되어 안정된 구조를 이루는데 기여할 것이라 추측되고 있다¹⁴.

이번 2중례 모두는 임상적으로 수포성 유천포창이나 염증성 후천성 수포성 표피박리증과 유사하여 두 질환과의 감별이 필요하였다. 수포성 유천포창과의 감별은 1 M 식염수 분리 피부조직을 이용한 면역형광검사에서 수포성 유천포창의 경우 항체가 표피 부위에 침착되고 항 p200 유천포창의 경우는 항체가 진피쪽에 침착하기 때문에 감별 진단할 수 있었다. 후천성 수포성 표피박리증과의 감별은 진피 추출액을 이용한 면역전자검사에서 후천성 수포성 표피박리증의 경우 자가항체가 290-KDa의 항원과 결합하는데 반해 항 p200 유천포창의 경우는 자가항체가 200-KDa의 항원과 결합하는 것을 보임으로써 감별할 수 있었다. 그 외에 항 p200 유천포창과 감별해야 할 또 다른 질환인 항 epiligrin 반흔성 유천포창은 임상적으로 점막의 병변이 피부 병변보다 우세하므로 본 증례들과는 다르며, 면역전자검사에서 자가항체가 200-KDa의 항원과 결합하였으므로 항 p200 유천포창으로 확진할 수 있었다.

항 p200 유천포창의 치료는 수포성 유천포창과 유사하며, 부신피질호르몬제와 dapsone이나 azathioprine 등의 면역억제제의 병용요법이 주로 사용된다. 본 질환과 건선이 함께 동반된 환자들에서 cyclosporin이 좋은 효과를 보인 예들이 보고되었으며¹⁵, 건선이 동반되지 않은 환자에서는 부신피질호르몬제와 dapsone의 병용요법이 효과가 있다는 보고가 있다^{13,16}. 이번 2중례 모두는 건선을 동반하지 않았으며, 부신피질호르몬제와 dapsone의 병용요법으로 병변이 호전되었다. 항 p200 유천포창의 경과를 면역억제제 치료를 감량한 후에 질병의 관해를 보이는 경우와 수개월에서 수년간 치료를 지속해야 재발을 보이지 않는 경우 등 다양하다.

저자들은 임상적으로는 수포성 유천포창이나 후천성 수

포성 표피박리증과 유사하지만, 면역전자검사를 통해 항 p200 유천포창으로 진단하고 전신적 부신피질호르몬제와 dapsone, colchicine을 사용하여 좋은 치료 효과를 보인 환자 2예를 경험하고 보고한다.

참 고 문 헌

- Zillikens D, Ishiko A, Jonkman MF, Chimanovitch I, Shimizu H, Hashimoto T, et al. Autoantibodies in anti-p200 pemphigoid stain skin lacking laminin 5 and type VII collagen. *Br J Dermatol* 2000;143:1043-1049
- Cho SB, Kim SC. A Korean case of anti-p200 pemphigoid. *Yonsei Med J* 2003;44:931-934
- Zillikens D, Kawahara Y, Ishiko A, Shimizu H, Mayer J, Rank CV, et al. A novel subepidermal blistering disease with autoantibodies to a 200-kDa antigen of the basement membrane zone. *J Invest Dermatol* 1996;106:133-138
- Kawahara Y, Zillikens D, Yancey KB, Marinkovich MP, Nie Z, Hashimoto T, et al. Subepidermal blistering disease with autoantibodies against a novel dermal 200-kDa antigen. *J Dermatol Sci* 2000;23:93-102
- Umamoto N, Demitsu T, Toda S, Noguchi T, Suzuki SI, Kakurai M, et al. A case of anti-p200 pemphigoid clinically mimicking inflammatory epidermolysis bullosa acquisita. *Br J Dermatol* 2003;148:1058-1060
- Woodley DT, Briggaman RA, O'Keefe EJ, Inman AO, Queen LL, Gammon WR. Identification of the skin basement-membrane autoantigen in epidermolysis bullosa acquisita. *N Engl J Med* 1984;310:1007-1013
- Domloge-Hultsch N, Gammon WR, Briggaman RA, Gil SG, Carter WG, Yancey KB. Epiligrin, the major human keratinocyte integrin ligand, is a target in both an acquired autoimmune and an inherited subepidermal blistering skin disease. *J Clin Invest* 1992;90:1628-1633
- Domloge-Hultsch N, Anhalt GJ, Gammon WR, Lazarova Z, Briggaman R, Welch M, et al. Anti-epiligrin cicatricial pemphigoid. A subepithelial bullous disorder. *Arch Dermatol* 1994;130:1521-1529
- Gammon WR, Briggaman RA. Epidermolysis bullosa acquisita and bullous systemic lupus erythematosus. Diseases of autoimmunity to type VII collagen. *Dermatol Clin* 1993; 11:535-547
- Chan LS, Fine JD, Briggaman RA, Woodley DT, Hammerberg C, Drugge RJ, et al. Identification and partial characterization of a novel 105-kDalton lower lamina lucida autoantigen associated with a novel immune-mediated subepidermal blistering disease. *J Invest Dermatol* 1993;101: 262-267
- Shimanovich I, Hirako Y, Sitaru C, Hashimoto T, Bröcker EB, Butt E, et al. The autoantigen of anti-p200 pemphigoid

is an acidic noncollagenous N-linked glycoprotein of the cutaneous basement membrane. *J Invest Dermatol* 2003; 121:1402-1408

12. Hofmann SC, Voith U, Sasaki T, Trueb RM, Nischt R, Bruckner-Tuderman L. The autoantigen in anti-p200 pemphigoid is synthesized by keratinocytes and fibroblasts and is distinct from nidogen-2. *J Invest Dermatol* 2008;128: 87-95. Epub 2007 Jul 19
 13. Egan CA, Yee C, Zillikens D, Yancey KB. Anti-p200 pemphigoid: diagnosis and treatment of a case presenting as an inflammatory subepidermal blistering disease. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:786-789
 14. Tasanen K, Tunggal L, Chometon G, Bruckner-Tuderman L, Aumailley M. Keratinocytes from patients lacking collagen XVII display a migratory phenotype. *Am J Pathol* 2004;164:2027-2038
 15. Yasuda H, Tomita Y, Shibaki A, Hashimoto T. Two cases of subepidermal blistering disease with anti-p200 or 180-kD bullous pemphigoid antigen associated with psoriasis. *Dermatology* 2004;209:149-155
 16. Inoh Y, Nishikawa T, Hashimoto T. The vesicular pemphigoid phenotype may be related to antibodies to a 200 kDa antigen in the lower lamina lucida. *Br J Dermatol* 1998;139:738-739
-