

항p200 유사천포창

동국대학교 의과대학 피부과학교실, 병리학교실¹, 연세대학교 의과대학 피부과학교실²

이명훈 · 유지영 · 서무규 · 장태정¹ · 김수찬²

Anti-p200 Pemphigoid

Myung Hoon Lee, M.D., Ji Young Yoo, M.D., Moo Kyu Suh, M.D.,
Tae Jung Jang, M.D.¹, Soo Chan Kim, M.D.²

Departments of Dermatology, Pathology¹, College of Medicine, Dongguk University, Gyeongju,
Department of Dermatology, College of Medicine, Yonsei University², Seoul, Korea

Anti-p200 pemphigoid is an autoimmune subepidermal bullous disease characterized by circulating and tissue-bound autoantibodies directed against a 200 kD protein of the human dermis. We report a 78-year-old male who was presented with bullous eruptions on the trunk, extremities, which clinically resemble bullous pemphigoid, epidermolysis bullosa acquisita, linear IgA dermatosis or dermatitis herpetiformis. Oral mucosa of the lower lip was also affected. Histopathological examination of a skin biopsy specimen from the trunk revealed subepidermal blister and infiltration predominantly by neutrophils. Direct immunofluorescence revealed linear deposits of IgG, C3 and IgA at the basement membrane zone. Indirect immunofluorescence using salt-split skin showed that IgG antibodies bound on the dermal side. Immunoblotting with dermal extracts showed that the patient's IgG autoantibodies reacted with a 200 kD protein. The patient showed good response to dapsone. (**Korean J Dermatol 2012;50(10):912~916**)

Key Words: Anti-p200 pemphigoid, 200 kD antigen

서론

표피하 자가면역 물질 질환은 자가항체가 피부 기저막 층의 구조 분자에 결합하여 표피와 진피의 부착에 결합이 생기는 질환이다. 항p200 유사천포창은 1996년 Chen 등¹과 Zillikens 등²에 의해 보고되었으며, 진피의 200 kD의 단백질에 대한 순환 IgG 자가항체를 가지는 표피하 자가면역 물질 질환이다.

임상적으로 물질유사천포창, 후천물질표피박리증, 선상 IgA피부염, 포진피부염과 유사하여 감별진단을 위해서는 병력조사와 신체검진 뿐만 아니라 피부 조직생검을 실시하고 직접면역형광검사 및 간접면역형광검사를 실시하여야 한다. 또한 진피의 추출물로 면역전사 검사를 시행하여 환자의 혈청이 200 kD 단백질에 대하여 반응하는 것을 확

인함으로써 항p200 유사천포창을 진단할 수 있다.

국내 피부과 문헌상 항p200 유사천포창의 보고는 드물며^{3,4}, 본 증례는 조직학적검사 및 면역전사검사로 확진하고 dapsone에 좋은 치료반응을 보여 흥미로운 예로 생각되어 보고한다.

증례

환자: 이○○, 78세, 남자

주소: 체간과 사지에 소양감을 동반한 홍반성 반과미란 및 긴장성 소수포와 대수포

현병력: 내원 1개월 전부터 양측 팔에 소양감을 동반한 다수의 홍반성 반과 긴장성 소수포가 발생한 후 미란과 딱지를 보였고, 점차 몸통과 등으로 확산되어 내원하였다.

과거력 및 가족력: 특기사항 없음.

이학적 소견: 피부소견 외 특기사항 없음.

피부 소견: 내원시 몸통과 양측 팔에 홍반성 반과 소수포, 미란 및 가피가 관찰되었고, 내원 후 병변은 점차 양쪽 엉덩이 및 넓적다리로 확산되었으며, 일부에서는 투명하고 팽팽한 소수포와 대수포가 관찰되었다. 또한 아랫입술의 점막에서도 미란이 관찰되었다(Fig. 1).

<접수: 2012. 7. 2, 수정: 2012. 7. 16, 게재허가: 2012. 7. 19.>

교신저자: 서무규

주소: 780-350 경북 경주시 석장동 1090-1

동국대학교 경주병원 피부과

전화: 054)770-8268, Fax: 054)773-1581

E-mail: smg@dongguk.ac.kr

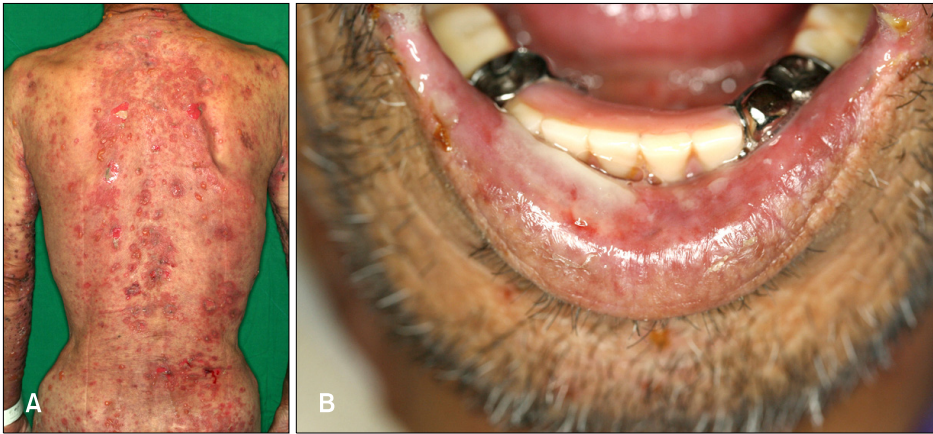


Fig. 1. (A) Multiple variable sized erythematous tense vesicles & bullae with erosions over the back. (B) Oral mucosal involvement

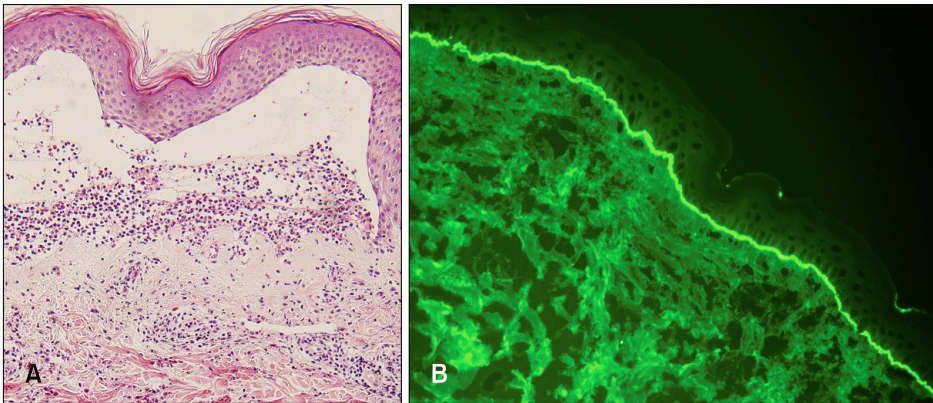


Fig. 2. (A) Subepidermal blistering in combination with superficial dermal infiltrate dominated by neutrophils (H&E, ×200). (B) Direct immunofluorescence test. IgG, C3 & IgA are linear deposit along the dermoepidermal junction.

검사 소견: 일반혈액검사, 소변검사, 간기능 및 신기능 검사와 매독혈청반응 검사, 흉부 X-선 검사, 심전도 검사는 모두 정상 범위 내지 음성이었다.

병리조직학적 소견: 체간의 수포성 병변에서 실시한 조직생검상 표피하 수포를 형성하고, 유두진피와 상부진피에 주로 호중구로 구성된 염증세포들의 침윤이 관찰되었다 (Fig. 2A). 수포 주변부에서 실시한 직접면역형광검사 결과 기저막대를 따라 선상의 IgG, C3와 IgA의 침착이 관찰되었다 (Fig. 2B). 정상인의 피부를 1 M NaCl 용액에 담귀 표피와 진피의 경계부위를 분리시킨 후 환자 혈청으로 시행한 간접면역형광검사상 분리부의 진피쪽에서만 IgG의 침착이 관찰되었다 (Fig. 3A).

면역전사검사 소견: 정상인의 진피의 추출물로 시행한 면역전사검사를 시행하였으며, 환자의 혈청이 IgG 항체에 반응하는 항원성분의 분자량이 200 kD임을 확인하였다 (Fig. 3B).

치료 및 경과: Silver sulfadiazine을 이용한 전신 드레싱과 함께 dapsone (100 mg/day)을 경구 투여 하였으며, 투여 2일째 새로운 수포의 발생이 급격히 줄어들면서 모든 수포가 치유 되었다. 현재는 dapsone (100 mg/day)을 유지 중이며 새로운 수포성 병변의 발생 없이 6개월간의 현재까

지 추적관찰 중이다.

고 찰

기존에 알려져 있던 기저막층 항원에 대한 자가항체와는 다른 새로운 표적을 가진 2개의 증례가 1996년 보고 되었다^{1,2}. 이들이 항p200 유사천포창의 시초로 항p200 유사천포창은 기존의 자가면역 물질 질환과는 다른 독특한 200 kD의 분자 무게를 가지는 자가항원을 가지고 있다. 그 후로 p200의 정체는 십년 이상의 시간이 흘렀지만 규명되지 않았으나 2009년 Dainichi 등⁵은 환자의 혈청의 자가항체가 기저막층에 존재하는 라미닌 γ 1에 반응한다는 것을 증명함으로써 p200이 라미닌 γ 1이라고 주장하였다. 라미닌 γ 1은 200 kD의 N-linked glycoprotein으로 라미닌 311/321 그리고 511과 같은 기저막층에 존재하는 라미닌 삼합체(heterotrimer)의 구성성분이며, 이 라미닌 삼합체는 기저각질세포의 인테그린(integrin)과 4형 콜라겐을 연결함으로써 표피-진피간의 부착에 기여한다.

항p200 유사천포창의 임상적 발현은 비특이적으로, 물집유사천포창, 후천물집표피박리증, 선상IgA피부염, 포진피부염과 유사하다⁶. 물집유사천포창 또는 후천물집표피박

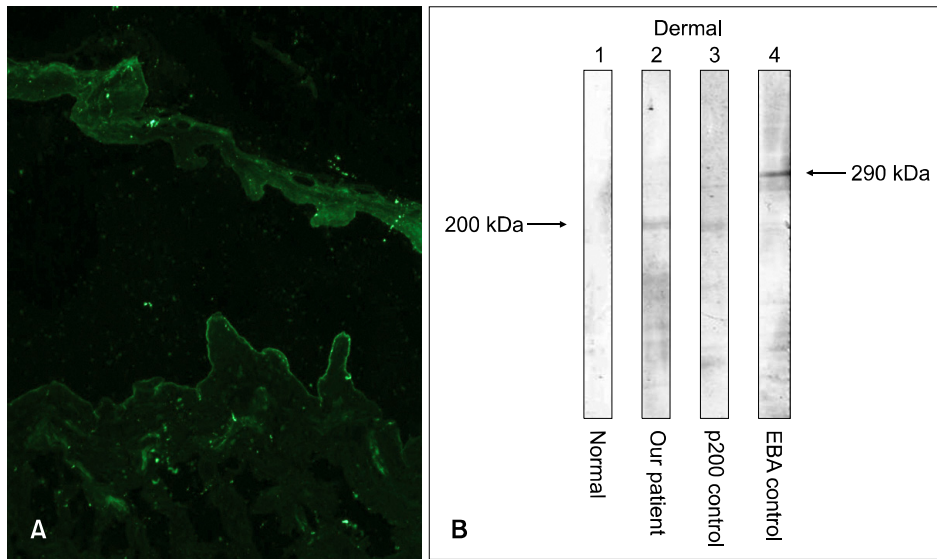


Fig. 3. (A) Indirect immunofluorescence of the 1 M NaCl split skin. Circulating IgG antibodies of the patient reacted with the dermal side of the split skin. (B) Immunoblot analysis of the human dermal extracts. IgG from control serum showed no reactivity (lane 1), our patient's serum demonstrated reactivity to a 200 kD protein (lane 2). The reference serum of the patient with anti-p200 pemphigoid showed reactivity to 200 kD protein (lane 3), the control EBA serum recognized the 290-kDa antigen (lane 4).

리증 유형이 가장 흔한 임상적 발현으로 소양감이 있는 두드러기성 구진과 판, 긴장성 수포가 체간과 사지에 나타난다. 선상IgA피부염 유사형은 물질유사천포창 또는 후천물집표피박리증 유사형의 임상 특징과 함께 홍반성 반에 고리 모양의 물질이 나타난다. 일부 환자들은 포진피부염과 유사하게 매우 가려운 홍반성 반에 군집된 구진과 소수포가 사지의 펌촉 부위에 주로 나타난다. 병변은 대개 흉터 없이 치유되며, 일부에서는 미립증이 발생할 수 있다. 구강과 생식기 점막의 침범은 항p200 유사천포창 환자의 약 20%에서 발견된다. 흥미롭게도 일부 환자들은 건선과의 관계성도 관찰되었다⁷. 본 증례에서는 물질유사천포창 또는 후천물집표피박리증의 임상양상에 가까웠으며, 구강 점막의 침범이 관찰 되었다.

항p200 유사천포창의 조직학적 특징은 표피하 수포와 진피에서 주로 호중구의 침윤을 보이는 소견으로, 이는 선상IgA피부염, 포진피부염, 후천물집표피박리증과 일치하는 소견이다⁸. 따라서 항p200 유사천포창은 조직학적 소견만으로는 다른 자가면역 표피하 물질 질환과 감별이 불가능하며, 감별진단을 위해서 직접면역형광검사, 간접면역형광검사 및 면역전자검사가 필수적이다.

직접면역형광검사상 병변 인접의 피부조직에서 자가항체 IgG, C3가 기저막대를 따라 선상으로 침착됨을 관찰할 수 있다. 선상IgA피부염에서는 자가항체 IgA가 기저막대를 따라 선상으로 침착되며, 포진피부염에서는 자가항체 IgA가 기저막대를 따라 과립형으로 침착되는데, 이를 통해 이들 질환과의 감별이 가능하다⁸. 그러나 본 증례와 같이 자가항체 IgG, C3와 동시에 IgA의 침착도 드물게 관찰된

다⁶.

정상인의 피부를 투명판에서 표피와 진피가 분리되게 만든 NaCl split-skin을 기질로 사용한 간접면역형광검사를 시행하면 혈청 IgG 자가항체가 진피쪽에 결합반응을 보이는데 임상양상이 유사한 물질유사천포창은 표피쪽에 결합반응을 보이는 것과는 대조적이다. 그리고 최근에는 IgG 자가항체 뿐만 아니라 IgA 자가항체도 발견되었다⁹.

NaCl split-skin에서 진피쪽에 IgG 자가항체의 결합을 보이는 질환으로는 후천물집표피박리증, 점막유사천포창, 항p105 유사천포창, 항p200 유사천포창이 있다^{10,11}. 이 중 임상적 소견, 조직학적검사 및 면역형광검사서 동일한 소견을 보이는 후천물집표피박리증과의 감별이 중요하며, 이는 진피 추출물로 시행한 면역전자검사를 통해 가능하다. 진피 추출로 시행한 면역전자검사상 항p200 유사천포창 환자의 혈청은 200 kD 단백질에 반응하는 반면, 후천물집표피박리증은 290 kD 단백질에 반응을 보인다¹². 점막유사천포창은 임상적으로 점막을 주로 침범하며, 항p105 유사천포창은 배양된 각질세포와 섬유세포를 이용한 면역전자검사상 105 kD의 단백질에 반응을 보이므로 감별할 수 있다. 직접면역전자현미경으로 항p200 유사천포창의 환자의 피부를 관찰하면 하부 투명대에 국한되어 IgG의 침착을 관찰할 수 있으며, 치밀판 하부에는 침착을 관찰할 수 없다. 그러나 후천물집표피박리증에서는 7형 콜라겐, 치밀판과 그 하부에서 자가항체의 침착을 관찰할 수 있다^{6,13,14}.

항p200 유사천포창의 치료로는 전신 부신피질호르몬제, dapsone, cyclosporine, azathioprine, tetracycline, cholchicine, nicotinamide 등의 자가면역 물질 질환에 널리 쓰이는 치료

Table 1. Summary of the reported cases of anti-p200 pemphigoid in Korea

Author (year)	Age/Sex	Clinical features	Underlying disease	DIF	IIF	Treatment
Cho & Kim ³ (2003)	49/M	BP or EBA-like	Schizophrenia, diabetes mellitus	IgG, C3	IgG	Dexamethasone & dapsons
Kim et al. ⁴ (2008)	75/M	BP or EBA-like	•	IgG, C3	IgG	Prednisolone & dapsons
	64/M	BP or EBA-like	Renal failure, hypertension	IgG	IgG	Prednisolone & dapsons
This case (2012)	78/M	BP or EBA-like	•	IgG, C3, IgA	IgG	Dapsone

DIF: direct immunofluorescence, IIF: indirect immunofluorescence, BP: bullous pemphigoid, EBA: epidermolysis bullosa acquisita.

법들이 사용되었다⁶. 이 중 전신 부신피질호르몬제와 dapsons의 병합요법이 선호되는 치료법으로 효과적으로 사용되었다^{3,4,14-16}. 그러나 본 증례와 같이 dapsons 단독요법으로도 효과적인 치료가 이루어진 경우도 보고되어 있다¹⁷. 또한 건선과 연관되어 있는 환자들은 cyclosporine에 좋은 치료 반응을 보였다⁷.

항p200 유사천포창의 경과와 다양하게 나타난다. 일부 환자들은 면역억제제를 점진적으로 줄여서 끊은 후 관해를 유지하기도 하지만, 일부는 재발하는 소견을 보여 수개월과 수년에 걸쳐 유지요법이 필요하다⁶.

국내에서의 항p200 유사천포창의 보고는 2003년에 Cho와 Kim³이 최초로 보고 하였으며 본 증례를 포함하여 4예가 있다(Table 1)⁴. 보고된 증례들^{3,4}은 본 증례와 비슷하게 환자군의 나이는 중년 또는 노년기였으며, 성별은 남자였고, 임상적 발현은 물집유사천포창 또는 후천물집포피박리증과 유사하게 나타났다. 그러나 이전 3예^{3,4}에서 직접면역형광검사상 IgG 단독 또는 IgG와 C3의 침착이 관찰되었으나, 본 증례에서는 이와 함께 IgA의 침착도 관찰되어 차이를 보였다. 간접면역형광검사상 모든 증례에서 진피쪽에 IgG 자가항체의 침착을 보였다. 치료로는 전신 부신피질호르몬제와 dapsons의 병합요법이 주로 사용되었으나, 본 증례에서는 dapsons 단독 요법으로 좋은 치료 반응을 보였다.

저자들은 과거 항p200 유사천포창이 다른 물질 질환으로 오진된 경우가 많았을 것으로 생각되며, 물질 질환을 마주하게 된다면 피부과 의사들은 이 질환을 감별진단으로 고려하여 피부조직생검, 직접면역형광검사, 간접면역형광검사 및 면역전사검사를 시행하여야 한다. 향후 피부과 의사들이 더 많은 항p200 유사천포창 진단을 내릴 수 있기를 기대하며 dapsons에 좋은 치료 반응을 보여 흥미로운 증례라 생각되어 보고한다.

참 고 문 헌

- Chen KR, Shimizu S, Miyakawa S, Ishiko A, Shimizu H, Hashimoto T. Coexistence of psoriasis and an unusual IgG-mediated subepidermal bullous dermatosis: identification of a novel 200-kDa lower lamina lucida target antigen. *Br J Dermatol* 1996;134:340-346
- 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;106:1333-1338
- Cho SB, Kim SC. A Korean case of anti-p200 pemphigoid. *Yonsei Med J* 2003;44:931-934
- Kim MR, Chang JY, Kim SC. Two cases of anti-p200 pemphigoid. *Korean J Dermatol* 2008;46:821-825
- Dainichi T, Kurono S, Ohyama B, Ishii N, Sanzen N, Hayashi M, et al. Anti-laminin gamma-1 pemphigoid. *Proc Natl Acad Sci* 2009;24:2800-2805
- Dilling A, Rose C, Hashimoto T, Zillikens D, Shimanovich I. Anti-p200 pemphigoid: a novel autoimmune subepidermal blistering disease. *J Dermatol* 2007;34:1-8
- 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
- Rose C, Weyers W, Denisjuk N, Hillen U, Zillikens D, Shimanovich I. Histopathology of anti-p200 pemphigoid. *Am J Dermatopathol* 2007;29:119-124
- Wozniak K, Hashimoto T, Fukuda S, Ohyama B, Ishii N, Koga H, et al. IgA anti-p200 pemphigoid. *Arch Dermatol* 2011;147:1306-1310
- Jukic IL, Marinovic B. Significance of immunofluorescence in the diagnosis of autoimmune bullous dermatoses. *Clin Dermatol* 2011;29:389-397
- Chan LS, Cooper KD. A novel immune-mediated subepidermal bullous dermatosis characterized by IgG autoantibodies to a lower lamina lucida component. *Arch Dermatol* 1994;130:343-347
- Schmidt E, Zillikens D. Research in practice: diagnosis of subepidermal autoimmune bullous disorders. *J Dtsch Dermatol Ges* 2009;7:296-300
- Ishiko A, Hashimoto T, Shimizu H, Nishikawa T. Epidermolysis bullosa acquisita: report of a case with comparison of immunogold electron microscopy using pre- and post-embedding labelling. *Br J Dermatol* 1996;134:147-151

14. 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
15. 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
16. Yamane N, Sawamura D, Nishie W, Abe M, Kodama K, Adachi K, et al. Anti-p200 pemphigoid in a 17-year-old girl successfully treated with systemic corticosteroid and dapsone. *Br J Dermatol* 2007;156:1075-1078
17. Munsch C, Prey S, Joly P, Meyer N, Lamant L, Livideanu C, et al. Anti-p200 pemphigoid: a spectacular response to dapsone. *Ann Dermatol Venereol* 2011;138:739-742