

## 尋常型天疱瘡--二個病例報告

張瑞昌 郭倍榮 林哲堂

## 摘 要

尋常型天疱瘡爲一嚴重之自體免疫性疾病。常好犯於猶太人，但東方人並不常見。年齡大都集中在 40-60 歲之間，患者往往於口腔內先發生水泡性病灶，繼之破裂，形成潰瘍。病理組織切片顯示有上基底層細胞裂開 (Suprabasilar split) 及棘皮層溶解 (Acantholysis) 現象。

二名年齡爲 50 歲及 60 歲男性，因口內多發性疼痛潰瘍來院求診。病理切片證實爲尋常型天疱瘡。經藥物治療後，症狀已完全消除，其中一位在治療一年後已停藥，另一名則仍每兩天服用 30 mg 普滴尼松 (prednisolone)，目前還在門診定期追蹤中。

一般學者的治療方法皆主張給予大量普滴尼松之藥物爲主，再加上其它免疫性抑制劑。臨床上的治療效果不錯，但藥物對人體的毒性與併發症也相對增大。而本處所報告之二病例，因其病情發現較早，臨床利用低劑量藥物的情況下對於疾病的治療即得到滿意的結果。

尋常型天疱瘡 (pemphigus Vulgaris) 是一種主犯黏膜及皮膚的自體免疫性疾病。於 1943 年首先爲 Dr. Civatte 觀察到比一高致病性的疾病，當時其死亡率更高達 90%，但當類脂醇 (steroid) 藥劑應用於臨床治療此類疾病後，才使得死亡率大幅降低<sup>(1)</sup>。

尋常型天疱瘡爲一罕見疾病，好犯於猶太人<sup>(2,3)</sup>，但在東方人並不常見。Dr. Katz 等人曾報告指出此類病人的血液中往往其 HLA-10, HLA-13, HLA-DRW 4 等有偏高的現象<sup>(4-6)</sup>。病人年齡大都集中在 40-60 歲之間，兒童發生率極少，現發現最年輕的患者年齡是 3 $\frac{1}{2}$  歲<sup>(7,8)</sup>。在臨床的病徵上可發現全身的黏膜及皮膚有水泡產生，且容易破裂，而產生不易癒合的潰瘍，以手指擦拭病灶區時，上皮很容

易被整個剝離掉，此即所謂的倪科史基氏徵象 (Nikolsky's Sign)。在病理的切片上可看見有基底上裂 (Suprabasilar Split) 及棘皮層溶解 (Acantholysis) 現象等。由於此病症常在口內病灶出現後幾個月或經年，才會在皮膚上被發現<sup>(9-11)</sup>，因此早期的正確診斷常有賴於牙醫師的細心觀察，以便能在早期即予以診斷出來，則對病情的控制及施藥的劑量皆會大大改變，同時也可免除病人許多不必要的痛苦及減少藥物副作用所產生之併發症。今於牙科門診部，因有兩個接受了正確的早期診斷與施藥而恢復健康之病例，在此提出加以報告及討論。

## 病例 1

病人林××爲 60 歲男性，於 1986 年 4 月 2 日求診於台北醫學院附設醫院牙科門診部，

台北醫學院附設醫院牙科門診部

民國 76 年 12 月 18 日受理



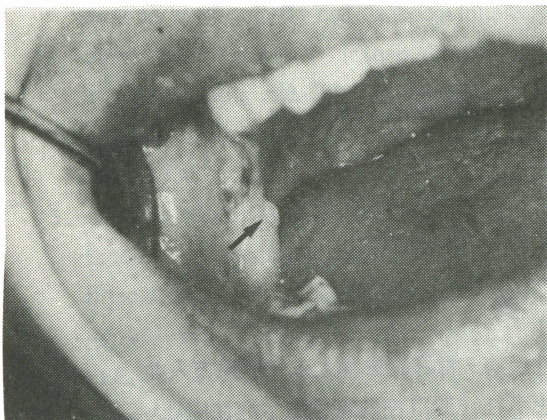


圖 1 口內可見潰瘍於頰側黏膜處，箭頭所指處為剛發生不久的水泡。

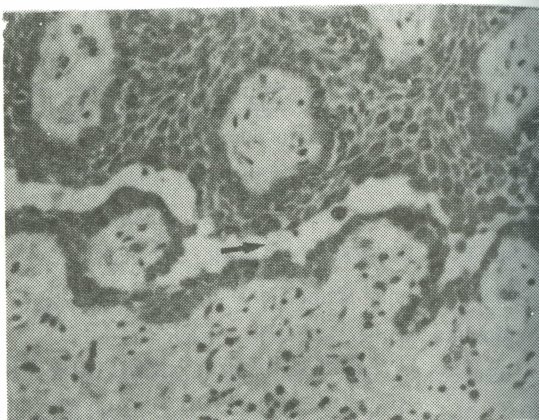


圖 2 箭頭所指為上基底層裂開現象，其上為棘細胞層溶解情形。(×160)

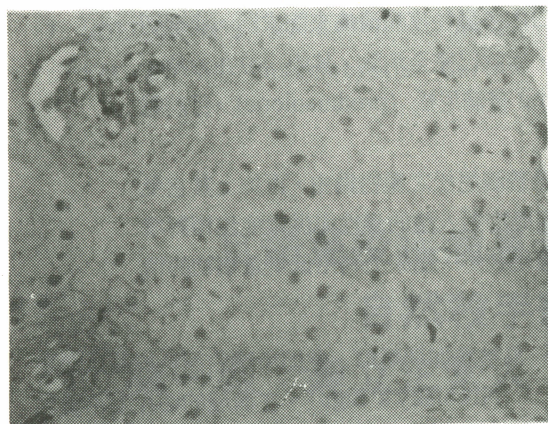


圖 3 以PAP染色法可見細胞間胞橋小體處有抗體增強情形。(Anti-IgG, PAP染色。×320)

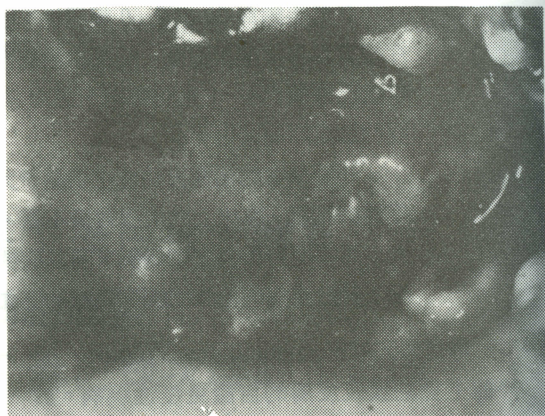


圖 4 頰側黏膜可見多發性嚴重潰瘍及上皮整片剝離情形。

圖 4

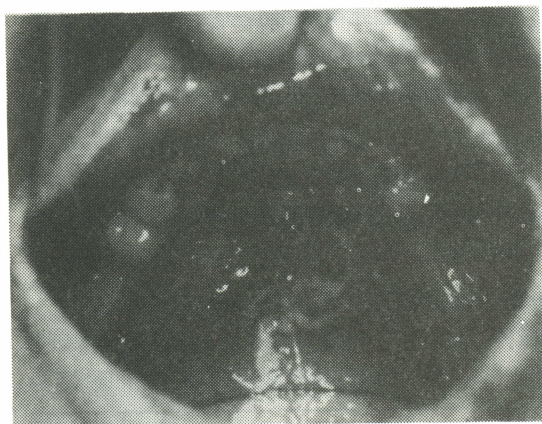


圖 5 口底多發性潰瘍，箭頭所指為水泡。

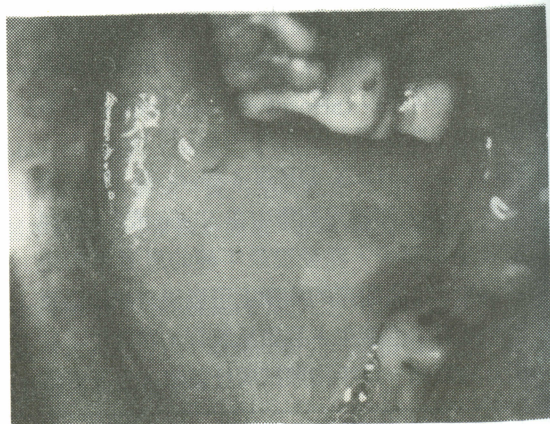


圖 6 治療一個月後的情況，可見原本頰側嚴重之多發性潰瘍均已癒合。



主訴為當嘴巴張開或進食時頰側黏膜疼痛已有兩個星期。口腔內檢查發現有多發性潰瘍（圖 1），並有倪科史基氏徵象（Nikolsky's sign）。其它除慢性中耳炎及臉部曾有因痣做過化學燒灼外，病人無明顯全身性疾病。病灶經病理切片顯微檢查後發覺有棘細胞層溶解（Acantholysis）及上基底層裂開（Suprabasilar split）的現象（圖 2），切片再以 PAP 染色法發現在細胞間質（Intercellular Substrate）處有抗體增強情形產生（圖 3），因而病理報告診斷為尋常型天疱瘡。病人於 4 月 21 日住院，經投以普滴尼松（Prednisolone）40 mg qd，四環黴素（tetracycline）250 mg qid，芳達（Fanta）15 ml qid 治療後，症狀逐漸改善，於 5 月 1 日出院。從 5 月 5 日普滴尼松（prednisolone）劑量降為 30 mg qd，而以每一星期降 5 mg 的劑量逐漸減少，至 5 月 15 日已降到 35 mg 隔日投予的方式。治療期間病人曾發生腳部水腫情形，經投予俯爾伊泉（Fuitran）及安賜百樂鉀（aspara K）後已獲改善。病人 5 月 26 日回門診追蹤觀察時又發現有少許新水泡發生，於是再加以普滴尼松（prednisolone）10 mg 漱口藥水讓病人漱口，至 6 月 9 日口內病灶已全部消失。此後劑量再續降，至 1978 年 4 月 24 日終於停掉普滴尼松（prednisolone）劑藥，改代以維生素 C 予病人服用至今，現仍定期回門診追蹤中。

#### 病例 2

病人朱××為 50 歲之男性卡車司機，於 1986 年 11 月 24 日來院求診，主訴口腔異常疼痛，已有 3-4 個月無法做正常進食。臨床口內檢查發覺嘴唇、頰側黏膜、舌頭、口腔底部等均有發性潰瘍（圖 4,5），惟並無犯及驅幹皮膚。以手指擦拭病灶，病人有明顯的倪科史基氏徵象（Nikolsky's sign）。經病理切片檢查證實為尋常型天疱瘡。於是病人在 12 月 9 日起接受住院治療。經投以普滴尼松（prednisolone）40 mg qd，芳達（Fanta）15 ml qid，四環黴素（tetracycline）250 mg 與普滴

尼松（prednisolone）10 mg 混合漱口藥水後，症狀大獲改善。普滴尼松（prednisolone）劑量遂以每星期 5 mg 之方式漸降。12 月 21 日出院，隔年 1 月 7 日轉變為 40 mg 隔日投予方式繼續治療。此時口內病灶皆已癒合（圖 6）。但於十天後病人回門診觀察時發現口內有念珠菌（Candida）感染現象，故停掉四環黴素（Tetracycline）與普滴尼松（prednisolone）之混合漱口藥水，而改投以耐絲菌素（Nystatin）漱口，使念珠菌感染獲得改善，現普滴尼松（prednisolone）劑量尚維持在 30 mg q. 2 d，並門診繼續追蹤中。

## 討 論

尋常型天疱瘡在臨床上屬一種致命性之嚴重疾病，病人若不治療，常可因感染而導致敗血症死亡。臨床上症狀主為持續且多發性疼痛潰瘍，因而影響到病人進食使其體重有明顯減輕情形<sup>(12)</sup>。在臨床上有些疾病如腐蝕性扁平苔蘚（erosive type lichen planus），大疱性類天疱瘡（bullous pemphigoid），良性黏膜類天疱瘡（Benign mucous membrane pemphigoid）……等其口內症狀相當類似於尋常型天疱瘡，故須以組織病理之變化來作正確的鑑別診斷。前述三者之病理組織特徵分別是因 T 淋巴細胞之侵犯及抗體固定在其上皮基底膜區中之半胞橋小體（hemidesmosome），導致上皮與真皮的分離，但最重要的是並沒有棘皮層溶解現象，類天疱瘡所生的水泡較大，不易破裂。而尋常型天疱瘡則是抗體固定在棘細胞層的細胞間質處而產生細胞間溶解及上基底層分裂（suprabasilar split）之情形，水泡也較易破裂。棘皮層溶解現象現已被證實乃是抗體與上皮細胞表面抗原作用之結果。抗體主為 IgG，此過程並不須補體系統（Complement system）的參與，探討其原因可能是因上皮的絲氨酸蛋白質酵素（Serine Protease）被活性化所致，因於 1981 年 Dr. Morioka 所作實

驗顯示當以此種酵素抑制劑加入經天庖瘡  $\gamma$ -球蛋白處理過的上皮時可抑制棘皮層溶解的現象<sup>(13)</sup>。而 Dr. Hashimoto 則認為是因胞漿素原 (plasminogen) 被活性化形成胞漿素 (plasmin) 而造成細胞間鍵結的崩解<sup>(14)</sup>。如果以直接免疫螢光法來檢查，可以偵測出病人血清或水泡液中有無抗體存在<sup>(15-17)</sup>。Dr. Fitzpatrick 等人發現血清中抗體滴定量的高低常與疾病嚴重程度有著相對關係，而認為可以此來當作治療的指引方針<sup>(18-21)</sup>。但在某些情況下如早期病灶，疾病失活狀態，藥物控制的病灶及人為技術錯誤等常會造成誤診而影響治療的結果。故以抗體滴定量高低的指引方式已被多數人推翻，而建議應以臨床症狀的表現為準<sup>(18-20)</sup>。

尋常型天庖瘡的治療以皮質脂酮 (Corticosteroid) 列為優先用藥。Dr. Rosenberg 在 1949-1959 年及 1960-1970 年間對 107 個病例加以統計分析發現死亡率分別為 46% 及 24%，除疾病本身外，藥物治療引起的併發症亦為致死的重要因素，尤以病人年齡大於 50 歲及治療期大於 6 個月或治療劑量較大者，其產生併發症嚴重程度也愈大<sup>(2,22)</sup>。故普滴尼松 (prednisolone) 雖為治療尋常型天庖瘡的重要藥劑，然而在使用上卻不可掉以輕心。其服用後對體內醣類、脂肪、蛋白質等的代謝及胃腸道功能等均會產生極大的影響。除此外，較大的困擾是會產生下視丘—垂體—腎上腺軸 (Hypothalamus-pituitary-adrenal axis 簡稱 H-P-A axis) 抑制的問題<sup>(23,24)</sup>。病人若在遭受壓力的情形下如發炎、外傷等，便無法分泌足夠皮質酮 (hydrocortisone) 來抗衡，常會因而造成生命危險。Dr. Fellner 等人也皆主張可採用其它的免疫抑制劑來降低類固醇的用量，以減少其所帶來的毒性<sup>(3,25-30)</sup>，也有主張以金化合物 (gold compound)<sup>(31,32)</sup> 及血漿置換 (plasmapheresis)<sup>(33,34)</sup> 等方法來治療的範例。

根據 Dr. Spark 的說法。正常人每天經由

H-P-A axis 分泌出氫皮質酮 (hydrocortisone) 的量不超過 20 mg，而治療劑量一旦使得血中濃度大於 20 mg 氫皮質酮相當量時，即會造成 H-P-A axis 的暫時抑制現象。但只要治療期間不超過一個月，就不會產生 H-P-A axis 的永久抑制問題。因此臨床上治療期必須超過 1 個月時，建議最好能改為隔日投予方式，其理論根據乃在無藥物投予的那天，H-P-A axis 的功能便可恢復<sup>(35)</sup>，而不致造成永久抑制的傷害。然而此也須在劑量能控制小於普滴尼松 (prednisolone) 40 mg 的前提下方可。

回顧文獻，大多數作者皆主張治療方式應以大量劑量為原則，才不致因治療失敗而帶來更大的危險<sup>(1-3,9,22,36,37)</sup>。本文報告的這二個病例由於病情發現的早，也為了顧慮不讓病人因大量類固醇的投予而帶來 H-P-A axis 永久抑制問題及希望將藥物性傷害降至最低程度起見，故採用 Dr. Furey 所建議的普滴尼松 (prednisolone) 40 mg qd 的用法<sup>(4)</sup>。在病情漸漸改善的情況下，以 5-7 天為一單位逐漸降低劑量並在一個月內改為隔日投予的方式。期間病人雖有水腫及口內念珠菌 (Candida) 感染的現象，但在適度處理下，皆已圓滿解決，整體的治療大體上而言，已獲得令人滿意的結果。

根據以上的討論可知尋常型天庖瘡的處理所強調的就是早期的診斷與迅速的治療。由於大多數病人有口內先發病的特徵，身為牙醫師者，若能在早期診斷確立之後，依照病人情況予以適當的藥物治療，則其預後應是頗為樂觀的。

## 參考文獻

1. RYAN JG: Pemphigus. Arch Dermatol 104; 14-20, 1971.
2. KRAIN LS: Pemphigus. Arch Dermatol 110; 862-865, 1974.
3. LEVER WF: Methotrexate and prednisone



- in pemphigus vulgaris, Arch Dermatol 106; 491-497, 1972.
4. FUREY NL: Office Dermatology, London, Williams and Wilkin Co. P.171, 1981.
  5. PYE RJ: Textbook of Dermatology, London, Blackwell Scientific publications, 4th edition, P.1619, 1986.
  6. KATZ SI, PENNEYS N, ROGENTINE N: HLA antigens in pemphigus. Arch Dermatol 108; 53-55, 1978.
  7. BENNETT CG, SHULMAN ST, BAUGHMAN RA: Prepubertal oral pemphigus vulgaris. JADA 100; 64-66, 1980.
  8. LASKINS G, BOVOPOULOU O, SKLAVOUNOU A, et al: Juvenile pemphigus vulgaris. Oral Surg 51; 415-420, 1981.
  9. JORDON RE: Dermatology in general medicine, USA, McGraw Hill book Co. 3rd edition, P.572, 1987.
  10. PORRAZZI LC, MAIELLO FM, RUOCCO V, et al: Cytodiagnosis of oral pemphigus vulgaris. Acta Cytologica 29; 746-749, 1985.
  11. SHKLAR G, FRIM S, FLYNN E: Gingiva lesions of pemphigus. J Periodontol 49; 428-435, 1978.
  12. ZEGARELLI DJ, ZEGARELLI EV: Intraoral pemphigus vulgaris. Oral Surg 44; 384-393, 1977.
  13. MORIOKA S, NAITO K, OGAWA H: The pathogenic role of pemphigus antibodies and proteinase in epidermal acantholysis. J Invest Dermatol 76; 337-361, 1981.
  14. ANHALT GJ, DIAZ LA, PATEL H: Autoimmune injury of squamous epithelium by pemphigus autoantibodies. Br J Dermatol 111; 359-365, 1984.
  15. LASKARIS G: Oral pemphigus vulgaris: An immunofluorescent study of fifty-eight cases, Oral Surg 51; 626-631, 1981.
  16. LASKARIS G, PAPANICOLAOU S, ANGELOPOULOS A, et al: Immunofluorescent study of cytologic smears in oral pemphigus: A simple diagnostic technique. Oral Surg 51; 531-534, 1981.
  17. ORLOWSKI WA, BRESSMAN E, DOYLE JL, et al: Chronic pemphigus vulgaris of the gingiva, J Periodontol 54; 685-689, 1983.
  18. GOLAN D, GILLAR A, SHMUEL Z, et al: Autoantibodies to epithelial cell (intercellular substance) and their correlation with clinical activity of pemphigus vulgaris. Dermatologica 169; 339-341, 1984.
  19. JUDD KP, LEVER WF: Correlation of antibodies in skin and serum with disease severity in pemphigus. Arch Dermatol 115; 428-432, 1979.
  20. FITZPATRICK RE, NEWCOMER VD: The correlation of disease activity and antibody titers in pemphigus. Arch Dermatol 116; 285-290, 1980.
  21. CHORZELSKI TP, VONWEISS JF, LEVER WF: Clinical significance of antibodies in pemphigus. Arch Dermatol 93; 570-576, 1966.
  22. ROSENBERG FR, SANDERS S, NELSON CT: Pemphigus. Arch Dermatol 112; 962-970, 1976.
  23. ZUGERNAN C: Office dermatology, London, William and Wilkin Co. P.257, 1981.
  24. 陳芳武: 皮質類固醇—其臨床藥理及用法一, 當代醫學, 7; P.15-17, 1980.
  25. LEVER WF, LEVER GS: Immunosuppressants and prednisone in pemphigus vulgaris. Arch Dermatol 113; 1236-1241,



- 1977.
26. PECK SM, OSSERMAN KE, SAMUEL AJ, et al: Studies in bullous disease. Arch Dermatol 103; 141-147, 1971.
  27. LEVER WF, GOLDBERG HS: Treatment of pemphigus vulgaris with methotrexate. Arch Dermatol 100: 70-78, 1969.
  28. FELLNER MJ, KATZ JM, McCABE JB, et al: Successful use of cyclophosphamide and prednisone for initial treatment of pemphigus vulgaris. Arch Dermatol 114; 889-894, 1978.
  29. MCKELVEY EM, HASEGAWA J: Cyclophosphamide and Pemphigus Vulgaris. Arch Dermatol 103; 198-200, 1971.
  30. JABDONSKA S, CHORZELSKI T, BLASZCZYK M: Immunosuppressants in the treatment of pemphigus. Br J Dermatol 83; 315-323, 1970.
  31. PENNEYS NS, EAGLSTEIN WH, FROST P: Management of pemphigus with gold compounds. Arch Dermatol 112; 185-187, 1976.
  32. PENNEYS NS, EAGLSTEIN WH, INDGIN S, et al: Gold sodium thiomalate treatment of pemphigus. Arch Dermatol 108; 56-60, 1973.
  33. RUOCCO V, ROSS A, PAPALEO G, et al: Pathogenicity of the intercellular antibodies of pemphigus and their periodic removal from the circulation by plasmapheresis. Br J Dermatol 98; 237-242, 1978.
  34. COTTERILL JA, BARKER DJ, MILLARD LJ, et al: Plasma exchange in the treatment of pemphigus vulgaris. Br J Dermatol 98; 243-244, 1978.
  35. SPARK RF: Dermatology in general medicine, USA, McGraw Hill book Co. 3rd edition, P.2569, 1987.
  36. CHORZELSKI TP, JABLONSKA S: Current dermatologic therapy, Philadelphia, W. B. Saunders Co. 1st edition, P.346, 1982.
  37. STEIGLEDER GK, MAIBACK HI: Dermatology, Germany, Georg thieme Verlag, 1st edition, P.145, 1980.



## Pemphigus vulgaris--Two Cases Report

JUI-CHANG CHANG, BEY-RONG GUO, and CHE-TONG LIN

### ABSTRACT

Pemphigus vulgaris is a extremely serious skin disease with a high mortality rate. It is more common in Jews. Adults of 40-60 years old are most susceptible. The oral lesions may precede skin lesions by several months. The blisters rupture easily and result in denuded area of skin and mucosa. The histologic picture shows extensive acantholysis and suprabasilar split.

A 61 y/o male and a 50 y/o male with multiple ulcerations on oral cavity came to our department to ask for treatment. The biopsy and PAP stain had confirmed the diagnosis of pemphigus vulgaris. All the lesions had disappeared after drug therapy. So far, drug was discontinued on one and the other is still given 30 mg prednisolone every other day. Both are recalled once every week.

The intensiveness of corticosteroid and later immunosuppressant drug treatment was suggested by most articles. But the intensive therapy often causes the serious drug toxicity and complication. The patients reported here were seen with lesions only limited to oral area and had been managed successfully with low dose prednisolone therapy.

---

Department of dentistry, Taipei medical College Hospital.

Received for Publication: December 18, 1987.