

# 診断の手引きアトラス集

Part 2

## Ⅲ 表皮水疱症

青山 裕美／西江 涉／清水 宏／玉井 克人／白方 裕司／黒沢美智子

公開にあたり、一部の臨床写真を削除または部分削除しています。

# 1 統計にみる表皮水疱症

## キーポイント

平成21年の受給者数は329人で、新規登録患者数に反映されている発症人数は毎年十数名と非常に稀な疾患です。発症年齢は男女とも9歳以下が多く、臨床症状を考慮すると生後まもなく発症している事が示唆されます。患者全体の年齢は男女とも20歳以下が多いが、各年齢層に比較的均一に分布しています。病型で最も多いのは栄養障害型で新規の9割、更新の8割を占めています。新規、更新患者ともに一年前と比し症状に変化のない割合が多く7～8割をしめていますが、一方で1～2割で徐々に悪化している症例があることがわかります。

表1 平成13～21年各年の受給者数（平成22年12月入手データ）

年 度	天疱瘡	表皮水疱症	膿疱性乾癬
平成13(2001)	3388	313	1315
平成14(2002)	3481	339	1338
平成15(2003)	3399	325	1380
平成16(2004)	3504	322	1426
平成17(2005)	3695	323	1468
平成18(2006)	3843	327	1487
平成19(2007)	4085	333	1538
平成20(2008)	4341	323	1599
平成21(2009)	4557	329	1635

図1 平成21年表皮水疱症受給者数の性・年齢分布

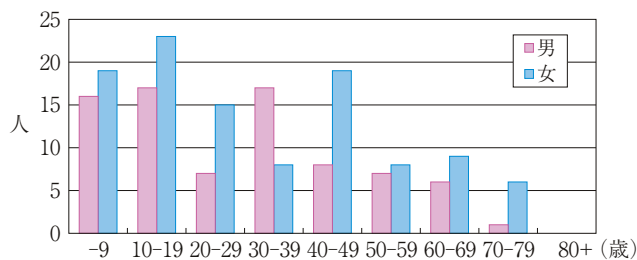


図2 平成21年表皮水疱症受給者数の性別発症年齢分布

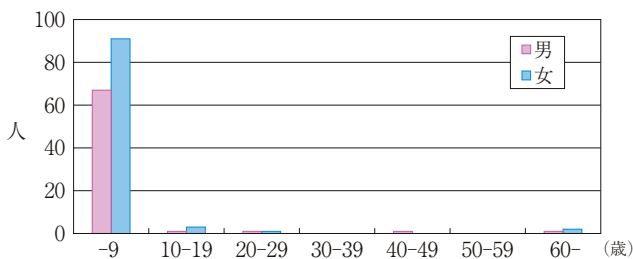


図3 表皮水疱症の新規・更新別病型分布

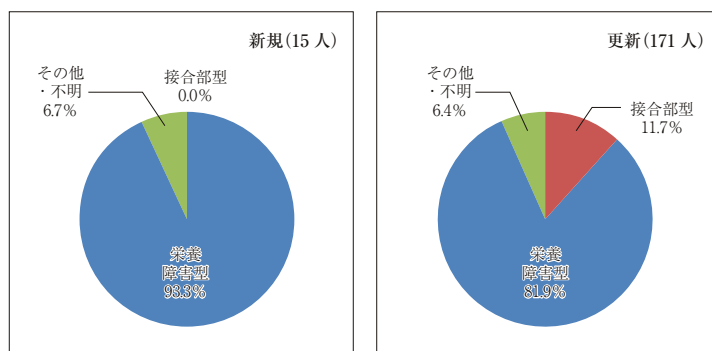
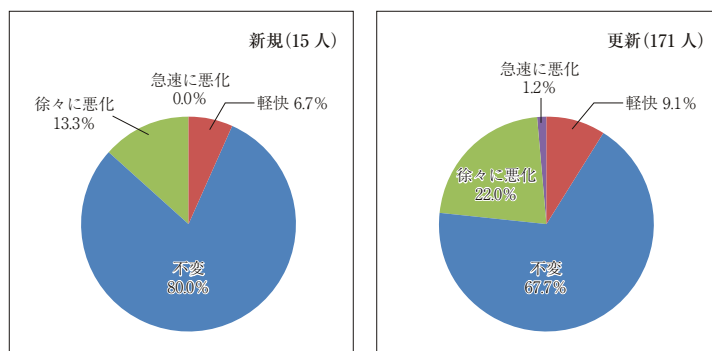


図4 H21年表皮水疱症受給者の新規・更新別の経過



文献

- 1) 黒沢美智子、他. 臨床調査個人票データによる稀少難治性皮膚疾患(天疱瘡、表皮水疱症、膿疱性乾癬)の臨床疫学像(性・年齢分布、病型分布、病状経過). 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業、稀少難治性皮膚疾患に関する研究班、平成22年度研究報告書、2011.
- 2) 黒沢美智子、他. 臨床調査個人票データによる稀少難治性皮膚疾患(天疱瘡、表皮水疱症、膿疱性乾癬)の臨床疫学像. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業、稀少難治性皮膚疾患に関する研究班、平成20年度研究報告書、p9-16,2009.

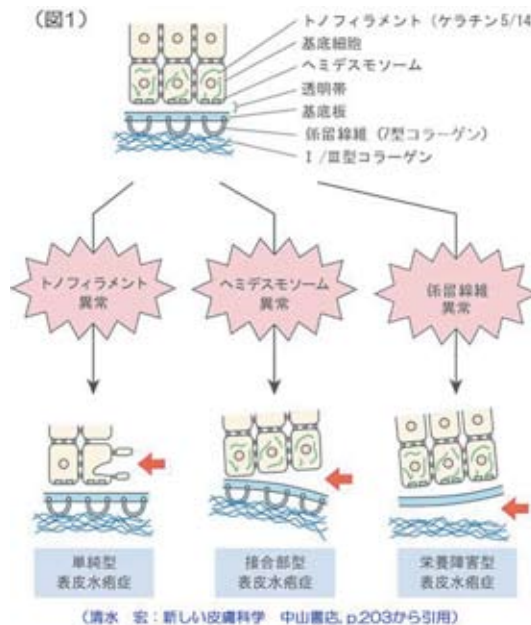
## 2 診断・治療手引き

### キーポイント

表皮水疱症は、水疱の形成する部位によって単純型、接合部型、栄養障害型の3型に大別されるが、発症時の臨床所見では区別することが難しく、電子顕微鏡、免疫染色、遺伝子診断、成長とともに変化する臨床所見と併せて総合的に診断する。早期診断は、皮膚と全身をうまく管理する上で有用な情報となる。稀少難治性疾患のため診断治療には専門施設や専門医による検査とアドバイスが必要となるので巻末の資料を参考にされたい。びらんのスキンケアはもっとも重要な治療の軸であるが、年齢と共に発症する合併症に対する対策も忘れてはならない。

### 総論

表皮水疱症は、その遺伝形式と水疱の形成する部位によって単純型、接合部型、栄養障害型の3型に大別される(図1)。詳しい分類は次項を参考にされたい。一般に、四肢末梢や大関節部などの外力を受けやすい部位に、軽微な外力により水疱やびらんを生ずる。水疱・びらんは、単純型と優性栄養障害型では比較的速やかに治癒し、治癒後、単純型は瘢痕も皮膚萎縮も残さないが、優性栄養障害型は瘢痕を残す。接合部型と劣性栄養障害型では水疱・びらんは一様に難治であり、治癒した場合は接合部型では皮膚萎縮を、劣性栄養障害型では瘢痕を残す。



## 各 論

### 1. 単純型

水疱・びらんの治癒後、瘢痕も皮膚萎縮も残さず、遺伝形式は、主として常染色体優性。

主要病型

- 1) ウェーバー・コケイン型、軽症型\*（水疱が手足に局限し、夏に増悪する。）
- 2) ケブネル型、中間型\*
- 3) ダウリング・メアラ型、重症型（図2、3、4、5）
- 4) 筋ジストロフィー合併型
- 5) 幽門閉鎖合併型

\*：2008年の新分類では限局型に統一

組織像

光顕的には表皮真皮境界で水疱形成があり、電顕的に表皮細胞内でケラチン繊維／トノフィラメントの凝集がみられるのが特徴。細胞内で水疱ができる。



図2 単純型表皮水疱症 ダウリングメアラ型  
全身に水疱びらん形成を生じる。

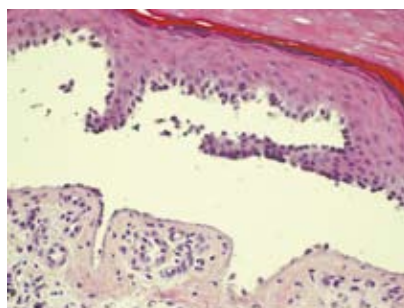


図3 病理組織H&E像 ダウリングメアラ型  
表皮細胞内で水疱ができるため丁寧に観察すると基底細胞の細胞質の染色性が異なることに注目。

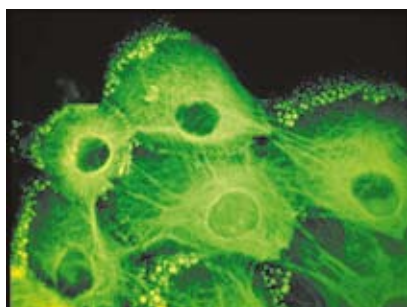


図4 培養細胞のケラチン染色 ダウリングメアラ型  
細胞の周囲でケラチンの凝集像が観察される[1]。

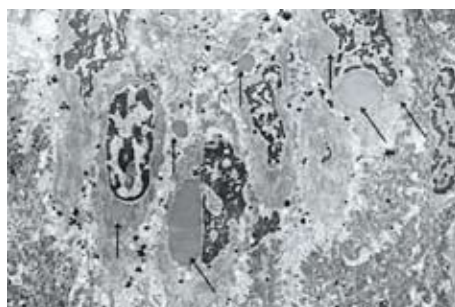


図5 電子顕微鏡による水疱部の観察所見  
細胞内にトノフィラメントの凝集（矢印）が見られる[2]。

## 2. 接合部型

水疱・びらんの治療後、瘢痕は残さないが皮膚萎縮を残し、遺伝形式は、殆どが常染色体劣性。

主要病型

- 1) ヘルリッツ型 性成熟期に達する前に死亡する(図6)。



図6 ラミニンの発現 患者皮膚では検出されない。

- 2) 非ヘルリッツ型 予後はヘルリッツ型より良く、生殖可能な年齢に達しうる(図7、8)。



図7 表皮下水疱(左)、脱毛(中)、歯牙の形成異常(右)

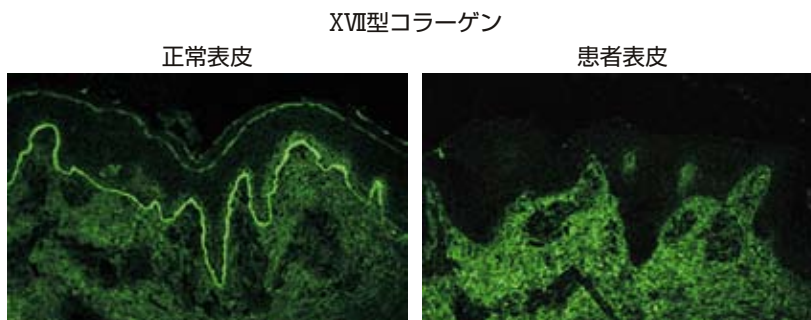


図8 非ヘルリッツ型はXVII型コラーゲンが欠損する。

- 3) 幽門閉鎖合併型  $\alpha 6 \beta 4$ インテグリンの遺伝子変異により発症する。全身に水疱を認め、幽門部閉鎖を合併する。生後間もなく死にいたることが多い [3] (図9)。

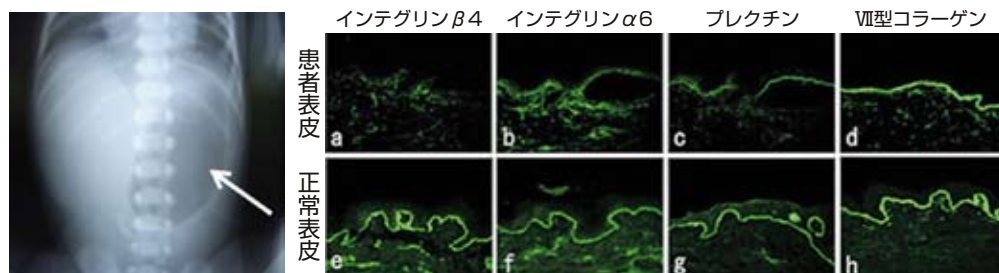


図9 幽門閉鎖合併型症例にみる幽門部閉鎖胃のガス像(左)と皮膚におけるβ4インテグリンの欠損

### 3. 栄養障害型

水疱・びらんの治癒後、瘢痕を残し、遺伝形式は常染色体劣性と優性がある。

主要病型

#### 1) 優性栄養障害型

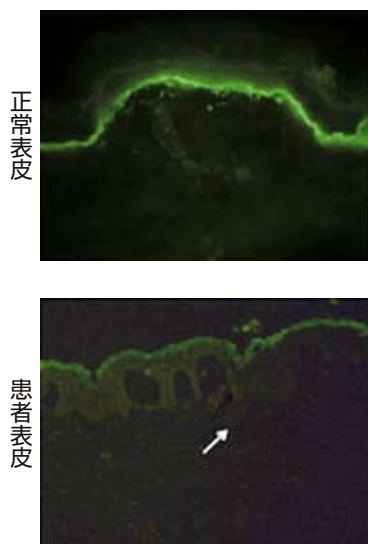
水疱・びらんの治癒後、瘢痕を残す。加齢とともに、症状が軽快することが多い。遺伝形式は常染色体優性。

#### 2) 劣性重症汎発型 (アロポー・シーメンス劣性栄養障害型)

症状が重症で、7型コラーゲンの発現がない。

#### 3) 劣性、その他の汎発型 (非アロポー・シーメンス劣性栄養障害型)

症状は、2) より軽く、7型コラーゲンの発現は減弱しているが確認される(図10)。



臨床写真は削除しています

図10 生下時の表皮剥離(右)

このような症例では、病型の絞り込み診断のために免疫染色(左)が必要である。患者皮膚では7型コラーゲンの発現が減弱消失している。



## ● III 表皮水疱症

### 組織学的項目

光顕にて表皮下水疱が見られる。

## 4. 診断

表皮下水疱を形成し、基底膜構成分子の発現の程度、電子顕微鏡所見による水疱形成の部位と特異所見の有無、遺伝子検索、また成長に伴い出現する合併症の有無などを総合的に考慮して診断する [4,5]。

## 5. 遺伝子診断

特定疾患の認定対象となる接合部型と栄養障害型の臨床と遺伝子型の関連性と病気の分類に関して別項を参照されたい。

## 6. 治療法

現段階では根治療法は無く、対症療法のみである。その対症療法も病型により異なるので、まず正確な病型診断が必須不可欠である。最新の知見として、劣性重症汎発型の栄養障害型表皮水疱症において、骨髄移植を行い皮疹の改善を認めたという報告がなされている。

また本症は病型によっては種々の合併症を発生することにより、病状が増悪し、患者の日常生活を著しく制限することがあるので、各種合併症に対する処置も必要になる。さらに本症は難治の遺伝性疾患であるため、家系内患者の再発の予防にも配慮する必要がある。

### 1) 局所療法

水疱、びらん、潰瘍などを流水洗浄したのち、ガーゼとびらんが固着することを防ぐため、ワセリンガーゼなどを塗布する。この際、水疱内容はあらかじめ穿刺排液しておく（水疱蓋は除去しない）。指趾間の癒着を伴う症例では、指間にワセリンガーゼを挟むなどして、指趾間の癒着を予防する。抗生物質含有軟膏の長期間にわたる使用は耐性菌の出現の原因となるため、特別な場合を除き、抗生物質含有軟膏を積極的に使用する必要はない。びらんや潰瘍の悪化が認められた場合は、真菌や細菌感染の合併、特に劣性栄養障害型表皮水疱症では皮膚癌の出現の可能性があるため、皮膚生検や真菌検査、細菌培養検査などを積極的に施行する。基本的には軟膏療法を1日1回実施する。

### 2) 全身療法栄養補給

特に劣性栄養障害型表皮水疱症では口腔粘膜や食道の病変により、栄養を十分摂取できず、慢性的な栄養不良、貧血になっていることが非常に多い。そのためエンシュアリキッドなどの栄養剤の経口摂取が有用である。経口摂取が困難な場合は経鼻チューブや点滴で、栄養を補給することもある。掻痒がはげしい場合は抗ヒスタミン剤が奏功することもある。

### 3) 合併症に対する治療

劣性栄養障害型と接合部型において、指（趾）間癒着、皮膚悪性腫瘍、食道狭窄、幽門狭窄、肛門部のびらん・狭窄、栄養不良、結膜びらん、貧血などが問題になることが多い。



重篤な合併症のひとつに全身性アミロイドーシスがある。持続炎症の続く症例を詳細に検討するとCRP高値、高ガンマグロブリン血症があり、徐々に腎機能障害が進行することがある。病態発症機序は不明であるが、持続的なCRP高値を感染症と誤って認識し、抗生剤を漫然と投与することのないように、長期にわたりびらん潰瘍を繰り返し生じている表皮水疱症の診療にあたって念頭に置きたい合併症の1つである。

表皮水疱症の合併症はQOLを著しく低下させるものが多くそれだけに、治療の必要性が高い。形成術や拡張術、栄養管理など臨床各分野の専門医の協力を得て、診断治療にあたることが重要である。

## 文献

- 1) Kitajima Y, Inoue S, Yaoita H; Abnormal organization of keratin intermediate filaments in cultured keratinocytes of epidermolysis bullosa simplex. *Arch Dermatol Res* 281: 5-10, 1989
- 2) Kitajima Y, Jokura Y, Yaoita H Epidermolysis bullosa simplex, Dowling-Meara type. A report of two cases with different types of tonofilament clumping. *Br J Dermatol* 128:79-85, 1993
- 3) Natsuga K, Nishie W, Arita K, Shinkuma S, Nakamura H, Kubota S, Imakado S, Akiyama M, Shimizu H. complete paternal isodisomy of chromosome 17 in junctional epidermolysis bullosa with pyloric atresia. *J Invest Dermatol.* 130 : 2671-4. 2010
- 4) 池田志孝、黒沢美智子、山本明美、玉井克人、米田耕造、青山裕美、北島康雄. 日本皮膚科学会診療ガイドライン：水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症. *日皮会誌* .2008;118 : 343-6.
- 5) 池田志孝. 先天性魚鱗癬様紅皮症 (Congenital Ichthyosiform Erythroderma) 診断の手引. *日皮会誌* .2010;120 : 2666-7.

## 3 遺伝子型—表現型の相互関係と疾患分類

### 海外分類と本邦分類

#### キーポイント

表皮水疱症は、従来、遺伝形式、臨床症状および電顕所見に基づき3～4大病型と30以上の亜型に細分されてきた。一方、近年の分子皮膚科学の発展により、原因遺伝子と病態メカニズムが明らかとなった。海外では臨床型のみならず疾患関連タンパクに基づく分類改訂が定期的に行われており、本邦で主に用いられている従来の分類法と異なる点も少なくない。

### 総論

表皮水疱症 (Epidermolysis bullosa:EB) は、歴史的に遺伝形式、臨床症状ならび電顕所見に基づき30あまりの病型に分類されている (表1)。しかし近年の分子皮膚科学の進歩により、発症に関与する責任遺伝子とタンパクが明らかとなり、より詳細な病態メカニズムが解明された。海外では、遺伝形式、臨床症状ならび電顕所見に加え、疾患責任遺伝子ないしタンパクに基づく分類が行われており、今後、本邦においても、海外分類に基づく疾患分類へ移行していくと思われる。両分類ではいずれも電顕所見に基づき、①単純型EB (EB simplex:EBs) ②接合部型EB (Junctional EB:JEB) ③栄養障害型EB (Dystrophic EB:DEB) の3型に大分する点は共通しているが、最新の海外分類では④キンドライ症候群が大分類に追加された (表2)。

### 各論

表皮水疱症のなかで、接合部型と栄養障害型が、本邦での特定疾患治療研究事業の対象疾患である。以下にそれぞれの病型における本邦と海外での分類の相違点と特徴について解説する。海外分類では、疾患責任遺伝子ないしタンパクに基づいて分類されている。

#### 1. 接合部型表皮水疱症 (JEB)

電顕的にヘミデスマゾームの lamina lucida に水疱形成を認め、基本的に常染色体劣性遺伝形式を示す。海外では、最重症型のヘルリッツ JEB (JEB-Herlitz) とその他の JEB (JEB-Other) に分類されている (表2)。ヘルリッツ JEB (JEB-Herlitz) は、ラミニン332の遺伝子変異のみで発症する一方、その他の JEB (JEB-Other) は、ラミニン332のほか、XVII型コラーゲン、 $\alpha 6\beta 4$ インテグリンをコードする遺伝子変異で発症する (表3)。

#### 2. 栄養障害型表皮水疱症 (DEB)

電顕的にヘミデスマゾームの基底版 (lamina densa) 直下真皮内に水疱形成を認め、本型の

表1 厚生省研究班による分類（1995年）

3大分類	4大分類	7大分類	34病型			
単純型	単純型	優性単純型	Köbner型			
			Weber-Cockayne型			
			Dowling-Meara型			
			色素異常型			
			色素異常を伴う疱疹状型			
			Ogna型			
			表在型			
			棘融解型			
			接合部型	接合部型	劣性接合部型	筋ジストロフィー合併型
						致死型
Kallin症候群						
劣性疱疹状型						
栄養障害型	優性栄養障害型	優性栄養障害型				Mendes da Costa型
						Herlitz型
						軽症汎発性萎縮型（非Herlitz型）
						限局性萎縮型
						反体性萎縮型
						進行型
			瘢痕性接合部型			
			PA-JEB症候群			
			栄養障害型	劣性栄養障害型	劣性栄養障害型	Traupe-Belter-Kolde-Voss型
						Cockayne-Touraine型
Pasini型						
前脛骨型						
新生児一過性型						
Bart型						
限局型						
優性痒疹型						
栄養障害型	劣性栄養障害型	劣性栄養障害型				Hallopeau-Siemens型
						非Hallopeau-Siemens型
			限局型			
			求心型			
			強皮症型			
			劣性痒疹型			

PA-JEB：pyloric atresia JEB（先天性幽門閉鎖症合併型JEB）[1]

表2 海外における最新の大分類 (2008年)

4大病型	主要病型	原因タンパク質
単純型 (EBS)	基底上層型 (suprabasal EBS)	プラコフィリン1、デスマプラキン他
	基底型 (basal EBS)	ケラチン5/14、プレクチン、 インテグリン $\alpha 6 / \beta 4$
接合部型 (JEB)	ヘルリッツ型 (JEB-Herlitz)	ラミニン332
	その他 (JEB other)	ラミニン332、XVII型コラーゲン、 インテグリン $\alpha 6 / \beta 4$
栄養障害型 (DEB)	優性型 (Dominant DEB)	VII型コラーゲン
	劣性型 (Recessive DEB)	VII型コラーゲン
キンドラー症候群	-	キンドリニン1

[2] (一部改変)

表3 接合部型表皮水疱症 (JEB、海外分類、2008年)

主要JEB病型	亜形	原因タンパク質
ヘルリッツ型 (JEB-Herlitz)	-	ラミニン332
その他 (JEB other)	非ヘルリッツ全身型 † (JEB, non-Herlitz, generalized)	ラミニン332、XVII型コラーゲン
	非ヘルリッツ限局型 (JEB, non-Herlitz, localized)	XVII型コラーゲン
	幽門閉鎖症合併型 (JEB with pyloric atresia)	インテグリン $\alpha 6 / \beta 4$
	反対型*	ラミニン332
	遅発型 ‡ *	?
	LOC症候群*	ラミニン332( $\alpha 3$ 鎖)

† 従来の良性汎発性萎縮型 (generalized atrophic benign EB : GABEB) に相当

‡ 従来の進行型に相当

\* 稀な亜型

LOC : laryngo-onycho-cutaneous

[2] (一部改変)

全てが、係留線維構成タンパクであるVII型コラーゲンの遺伝子変異により発症する。優性遺伝性（Dominant DEB:DDEB）と劣性遺伝性（Recessive DEB:RDEB）、いずれの変異様式をとりうる。最重症型のHallopeau-Siemens型は、VII型コラーゲンの完全欠損により発症し、従来、RDEBの一病名として分類されていた（表1）。最新の海外分類では、病名が有する臨床情報を重視し、“RDEB,severe generalized（重症全身型）”とされている。同様に、従来の非Hallopeau-Siemens型は、“RDEB,generalized other（全身型その他）”となった（表4）。

同様に、コラーゲン領域の3重らせん部位のグリシン置換で発症することが多い優性遺伝性DEBについても、海外での分類では、冠名は用いず、より臨床症状に則した病名記載となっている（表1、4）。

表4 栄養障害型表皮水疱症（DEB、海外分類、2008年）

主要DEB病型	亜形	原因タンパク質
優性型（DDEB）	全身型（DDEB,generalized）	VII型コラーゲン
	末端型（DDEB,acral）*	
	脛骨前型（DDEB,pretibial）*	
	痒疹型（DDEB,pruriginosa）*	
	爪甲限局型（DDEB,nails only）*	
	新生児型（DDEB,bullous dermolysis of the newborn）*	
劣性型（RDEB）	重症全身型（RDEB,generalized）†	VII型コラーゲン
	全身型、その他（RDEB,generalized other）	
	反対型（RDEB,inversa）*	
	脛骨前型（RDEB,pretibial）*	
	痒疹型（RDEB,pruriginosa）*	
	求心型（RDEB,centripetalis）*	
	新生児型（RDEB,bullous dermolysis of the newborn）*	

† 従来のハロポーシーメンズ型（RDEB,Hallopeau-Siemens）

\* 稀な亜型

[2]（一部改変）

## 終わりに

ここ15年間の間に、表皮－真皮間境界部を構成する構造タンパクとコードする遺伝子の多くが解明された。最新の海外分類法は単純化され、実際に診療にあたる実地医家にとっても理解しやすいものとなっている。今後、本邦においても海外分類法に従って改訂されていくべきと考える。

## 文献

- 1) 橋本 功. 表皮水疱症診断基準の改定案作成について. 厚生省特定疾患稀少難治性皮膚疾患調査研究班平成7年度研究報告書. 1996:63-7.
- 2) Fine JD, et al. The classification of inherited epidermolysis bullosa(EB):report of the third international consensus meeting on diagnosis and classification of EB.J Am Acad Dermatol 2008;58:931-5

## 4 表皮水疱症の再生医療

### キーポイント

表皮水疱症患者さんのびらん・皮膚潰瘍については感染の予防と上皮化促進を目的とした外用療法が主に行われているが慢性の皮膚潰瘍については難治である。難治性皮膚潰瘍の治療に再生医療が期待されている。線維芽細胞注入療法、間葉系幹細胞注入療法、骨髄移植、蛋白補充療法などの効果が明らかにされているが実際の治療はまだ始まっていない。現在軌道にのっている再生医療は患者自身ないしは他人の細胞を用いた培養皮膚移植のみである。

### はじめに

表皮水疱症の治療は大きく分けると水疱の形成をできるだけ少なくするような生活上の指導とびらん・潰瘍の上皮化を促進させる局所療法に分けることができる。局所療法では感染の予防と上皮化促進に主眼をおいた局所処置であり、通常の抗生物質含有外用薬や上皮化促進効果を有する外用薬を用いる。また創傷被覆剤も上皮化促進には有用である。これら保存的治療以外に再生医療を用いた治療が注目されており、線維芽細胞や間葉系幹細胞の局所注射や骨髄移植が期待されているが十分な安全性の確保がされていないため未だ治療に応用はされていない。現時点で利用できる再生医療は培養皮膚移植である。培養皮膚移植の利用法、効果などについて解説する。

### 培養皮膚の種類と特徴

培養皮膚は用いる細胞により培養表皮シート、培養真皮、三次元培養皮膚に大別され、それぞれ自分の細胞を用いる自己移植と他人の細胞を用いる同種移植に分けられる。

#### 1. 培養表皮シート

培養表皮シートは小皮膚片（切手大の大きさ）より角化細胞のみを分離培養し、重層化させて機能的な表皮を作製し移植に用いる方法である。この方法は培養法が比較的簡単であり、作成費用が安価であるが、表皮シートの完成までに最低4週間を必要とする（図1）。この治療を行うには感染症（梅毒、B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス、成人T細胞白血病ウイルス、AIDSウイルス）が陰性であることが前提条件となっており、これら感染症を合併している患者さんは治療を受けることができない。感染症が陰性で、同意が得られた患者さんから切手大の皮膚を採取し培養を開始する。表皮水疱症の患者さんでは一般的に正常人と比べると角化細胞の増殖が悪い場合が多く、うまく培養できない場合もある。また一見培養がうまくいって

るようにみえても継代を繰り返すうちに増殖が悪くなる場合があり、その際にはあまり増殖させずに表皮シートを作製しなければならない。表皮シートは角化細胞7-8層で角層を欠くため、キャリアとしてキチン膜などを併用し移植に用いる。表皮シートは通常の皮膚移植とは使用法、感覚が異なる。通常の皮膚移植は1回の移植での生着を期待できるが、表皮シートは生着率が低く、繰り返しの移植処置が必要である。下腿潰瘍などでは週に2回程度の張り替え処置を基本とするが、表皮水疱症の場合には3-4日もおいておけず2日に1回か毎日の張り替えが必要となってくる(図2)。表皮シートには創傷治癒促進の効果があるため、頻回の繰り返し処置で潰瘍面積が縮小するのを期待する。

## 2. 培養真皮

ナイロンメッシュやコラーゲンスポンジの中に線維芽細胞をいれて培養し、真皮として使用するもので、やはり創傷治癒促進効果を期待して使用する。表皮水疱症の難治性潰瘍に有効であったとの報告がみられる。通常は他人の細胞を用いたものを用いる。国内では北里大学医療衛生学部の人工皮膚研究開発センター(黒柳教授)で治療が行われている。

## 3. 三次元培養皮膚

コラーゲンゲル内で線維芽細胞を培養し、引き続いて角化細胞をゲルの上で培養し空気曝露により重層化させるものである。真皮と表皮を合わせ持ち、顆粒層、角層の形成が十分であり、基底膜も比較的良好に形成されている点の特徴である(図3)。自家移植は培養手技の煩雑さ、コスト面、作製に高度の技術を要する点等により臨床応用は限られた施設にとどまっている。三次元培養皮膚は表皮シートと比べると厚く、生着性に優れているため分層皮膚移植と同様の扱いができる(図4)。つまり、指間の癒着や瘢痕拘縮解除後の皮膚欠損にも使用することができる。皮膚移植と同じ手技となるため手術室での麻酔下での移植となる。

三次元培養皮膚も改良が加えられており羊膜を併用したものや(図5)、無細胞真皮を用いたものなどが開発されている。



● Ⅲ 表皮水疱症

プロトコール

切手大の皮膚を採取し角化細胞を培養し増殖させる。適宜凍結保存し繰り返し使用できるようにする。表皮シートは1-2日に1回貼布する。

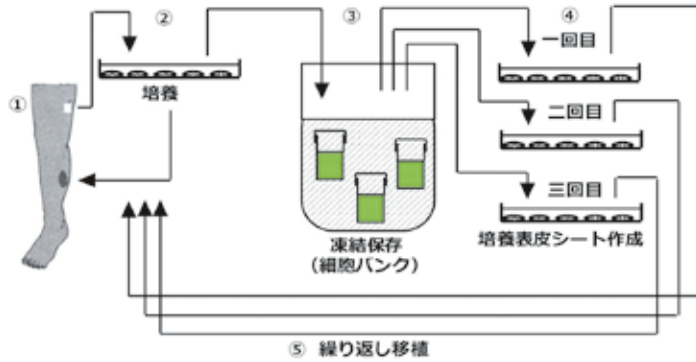


図1 培養表皮シートの作成と移植

- ① 皮膚採取
- ② 角化細胞培養
- ③ 凍結保存
- ④ 培養表皮シート作成
- ⑤ 冷凍宅急便にて発送

表皮シートによる治療症例

2日に1回の貼布で潰瘍面積は縮小し、上皮化の促進効果がみられた。

臨床写真の一部を削除しています



1998 移植前

移植後1ヶ月

2003

図2 培養表皮シート繰り返し移植による栄養障害型表皮水疱症の治療症例

三次元培養皮膚の実際と組織所見

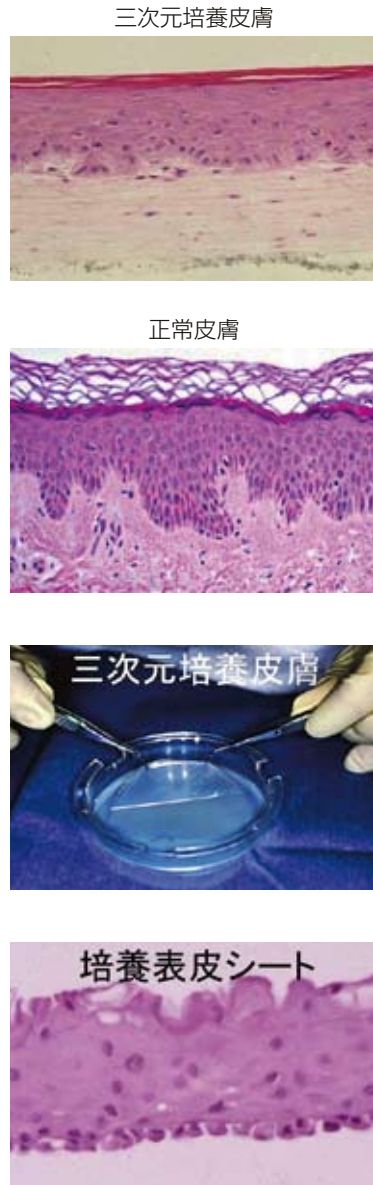


図3 三次元培養皮膚は表皮シートと比べると、より正常皮膚に近い構造を呈している。

● III 表皮水疱症

三次元培養皮膚による治療症例

下腿など下床がしっかりした部位では圧迫固定ができるため生着しやすい。羊膜付き三次元培養皮膚を用いることにより手掌の瘢痕拘縮解除後の欠損部位が上皮化した。



図4 三次元培養皮膚を用いた劣性栄養障害型表皮水疱症の潰瘍治療



図5 ゲルなし羊膜付き三次元培養皮膚を用いた表皮水疱症患者手指棍棒状癒着の治療



稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班による2011年最新版

## 表皮水疱症 Q&A

### 目次

- |  |  |
|--|--|
| Q1 家族に水疱症の人がいないのに、どうして子供が水疱症になったのでしょうか？  | Q11 水疱症の大学生の息子がいます。就職できるのでしょうか？              |
| Q2 どうして水疱ができるのでしょうか？                     | Q12 水疱症の子供の手指が癒着して短くなりました。手術をした方がいいのでしょうか？   |
| Q3 最初の子供が水疱症でした。次の子供も水疱症になるのでしょうか？       | Q13 水疱症の子供がいます。足の裏が硬くなって歩けません。どうしたらいいのでしょうか？ |
| Q4 私が水疱症ですが、私の子供も必ず水疱症になるのでしょうか？         | Q14 子供が水疱症の女兒です。将来子供を産むことは可能でしょうか？           |
| Q5 根治的な治療法はあるのでしょうか？                     | Q15 食事の時にのどにつかえて中々飲み込めません。どうしたらいいのでしょうか？     |
| Q6 どんな軟膏をえらんだらいいのでしょうか？                  | Q16 皮膚癌が出来ることがあると聞きました。何を注意したらいいのでしょうか？      |
| Q7 ガーゼや包帯でいつも保護した方がいいのでしょうか？             | Q17 水疱症の子供がいます。皮膚の異常以外にどんな異常に気を付けたいのでしょうか？   |
| Q8 いつもかゆくて引っ掻いて悪化しています。どうしたらいいのでしょうか？    | Q18 将来、より良い治療法が出来る可能性はあるのでしょうか？              |
| Q9 水疱症の子供がいます。養護学校に入れるか普通の学校に入れるか迷っています。 | Q19 ガーゼなどの衛生材料は全額自己負担でしょうか？                  |
| Q10 学校にクーラーがありません。どうしたらいいのでしょうか？         |  |

### Q1 家族に水疱症の人がいないのに、どうして子供が水疱症になったのでしょうか？

A1 表皮水疱症の原因は遺伝子の異常です。遺伝子はタンパク質を作るためのDNAに書かれた暗号（設計図）で、ヒトの遺伝子は約25000種類あることが知られています（ということは、私たちの身体を作っているタンパク質が約25000種類あることとなります）。遺伝子は父親の精子と母親の卵子から子供に伝わりますから、どの遺伝子も必ず父親由来と母親由来の二つずつあります。そのうちのどちらか一つ（父親由来か母親由来）の遺伝子異常だけで病気になる場合を優性遺伝と言います。その場合は、異常のある遺伝子を持った父親か母親も同じ症状があるはずで、一方、父親由来と母親由来の遺伝子が両方とも異常があって初めて病気になる場合は劣性遺伝と言います。劣性遺伝の場合は一つの遺伝子異常だけでは症状は無くキャリアーとなります。父親も母親もキャリアーで（それぞれ祖父母から伝わった二つの遺伝子のうちの一つに異常があって）、その異常な遺伝子を受け継いだ精子と卵子（精子や卵子には、二つの遺伝子のうちのどちらか一方だけが入っています）が受精して子供に伝わると、劣性遺伝の病気が生じます。ですから、もしご家族に水疱症の方が全くいないのに生まれてきた子供に水疱症が生じていた場合は、

ご両親はキャリアーで、生まれてきた子供は劣性遺伝の水疱症と言うことになります。

なお、単純型表皮水疱症の殆どは優性遺伝、接合部型表皮水疱症はすべて劣性遺伝で、栄養障害型表皮水疱症は優性遺伝と劣性遺伝の両方の場合があります。ただし、ご両親の遺伝子に全く異常が無い場合でも、その精子か卵子の遺伝子に突然異常が生じてしまい、その異常が子供に伝わって優性遺伝の水疱症になる場合もありますので注意が必要です。

## Q2 どうして水疱ができるのでしょうか？

A2 表皮水疱症は皮膚の“骨組み”や“のり”として働いているタンパク質の遺伝子に異常があって、そのタンパク質の働きが普通の人より弱いため、皮膚に力が加わると剥がれて水疱が生じてしまう病気です。

皮膚は表皮と真皮から出来ています。表皮は掛け布団、真皮は敷き布団をイメージするといいでしょう。表皮は表皮細胞で出来ていて、お城の石垣のように積み重なった表皮細胞が私たちの身体の一番外側で身体を守っています。一つ一つの表皮細胞にはケラチン蛋白で出来た骨組みがあって、表皮細胞の形と強さを支えています。また、ケラチン蛋白で出来た骨組みはプレクチン蛋白やBP230蛋白で細胞の内側にくっついています。一方、真皮は1型コラーゲンと呼ばれる柔らかい線維で出来ていて、皮膚に加わる力をクッションの様に受け止めています。掛け布団と敷き布団の間にはシーツがありますが、表皮と真皮の間にもシーツがあって基底膜と呼んでいます。表皮と基底膜、基底膜と真皮の間はいろんなタンパク質で出来た“のり”で互いにしっかりとくっついています。表皮と基底膜をくっつけている“のり”は、17型コラーゲン蛋白、インテグリン蛋白、ラミニン蛋白で出来ています。基底膜と真皮をつないでいる“のり”は7型コラーゲン蛋白で出来ています。

もしケラチン蛋白、プレクチン蛋白、BP230蛋白を作る遺伝子のどれかに異常があると、表皮細胞の骨組みがしっかり出来ません。そのため、皮膚に力が加わると簡単に表皮細胞が壊れて表皮が剥がれてしまいます。これを単純型表皮水疱症と呼んでいます。また、17型コラーゲン蛋白、インテグリン蛋白、ラミニン蛋白を作る遺伝子のどれかに異常があると、表皮と基底膜がくっつかずに剥がれてしまいます。これを接合部型表皮水疱症と呼んでいます。そして7型コラーゲン蛋白を作る遺伝子に異常があると、基底膜と真皮がくっつかずに剥がれてしまいます。これを栄養障害型表皮水疱症と呼んでいます。

## Q3 最初の子供が水疱症でした。次の子供も水疱症になるのでしょうか？

A3 A1で説明したように、優性遺伝の場合（ケラチン遺伝子異常による単純型と優性栄養障害型）は、殆どの場合、両親のどちらかが水疱症で、その二つの遺伝子のうちの一つが異常な遺伝子です。最初の子供には水疱症の親から異常のある遺伝子（二つのうちの一つ）が伝わったため水疱症になりました。次の子供にも異常のある遺伝子が伝わる可能性は最初の子供と同じように二分の一（50%）の確率です。一方劣性遺伝の場合（ケラチン遺伝子異常以外の単純型、接合部型、劣性栄養障害型）は、両親はキャリアーで、二人とも二つの遺伝子のうちの一つに異常があります。最初の子供は父親と母親の両方から異常な遺伝子が伝わって水疱症になりました。次の子供にも

両親から異常な遺伝子が伝わる可能性は、父親から二分の一の確率(50%)、母親から二分の一の確率(50%)で、両方とも異常な遺伝子になる可能性は二分の一×二分の一で四分の一(25%)ということになります。

#### Q4 私が水疱症ですが、私の子供も必ず水疱症になるのでしょうか？

A4 これまで説明したように、あなたが優性遺伝の水疱症である場合はあなたの子供に異常のある遺伝子が伝わる可能性は二つに一つ(50%)です。一方、あなたが劣性遺伝である場合は、あなたの配偶者(夫あるいは妻)が水疱症の遺伝子異常を持っていなければ、あなたの子供は異常な遺伝子を二つ持つことはあり得ませんから水疱症にはなりません。その場合、あなたからだけ異常な遺伝子が伝わるので子供はキャリアになります。もしあなたの配偶者が偶然にも水疱症のキャリアであれば、配偶者から二つの遺伝子のうちの異常な遺伝子が子供に伝わる確率は二分の一ですから、50%の確率で子供は水疱症になります。但し、一般に水疱症のキャリア(二つの遺伝子のうち一つに異常を持っている人)は、おおよそ人口400人に1人といわれていますから、あなたの配偶者の皮膚に水疱が無ければキャリアである可能性は99%無いと言っていいでしょう。

#### Q5 根治的な治療法はあるのでしょうか？

A5 残念ながら、今のところ異常な遺伝子を正常に治す方法が開発されていないので、根治的な治療法はありません。しかし、現在世界中の研究者たちが表皮水疱症の根治的な治療法を開発するための研究を精力的に進めていますから、将来に根治的な治療法が開発される可能性は十分期待できます。

#### Q6 どんな軟膏をえらんだらいいのでしょうか？

A6 表皮水疱症で軟膏を塗るのは、水疱が破れて潰瘍が出来た際に、衣服やガーゼと潰瘍面の皮膚がくっついて水疱や潰瘍が悪化することが無いように、潰瘍面とその周囲の皮膚を保護することが第一の目的です。ですから、なるべく乾燥しにくく、且つ歩留まりの良い軟膏を選ぶと良いでしょう。具体的にどのような軟膏が良いかは症状にあわせて選択する必要があります(例えば感染症が合併している場合は抗生物質や抗菌作用のある成分の入った軟膏を選びます)から、主治医と良く相談して症状にあった軟膏を選択してください。

#### Q7 ガーゼや包帯でいつも保護した方がいいのでしょうか？

A7 もしも全身に水疱や潰瘍が沢山ある場合は、ガーゼや包帯でしっかりと保護していないと益々悪化する可能性があります。一方、水疱や潰瘍がそれほど多くない場合は、ガーゼや包帯で保護することで、返って皮膚がこすれて新しい水疱や潰瘍が出来ることがあります。さらに、最近では付着性シリコンガーゼ(特定医療材料)が表皮水疱症の保健適応となりましたので、主治医と相談の上、症状にあわせて処置方法を選択してください。(尚、軽症単純型ではコーンスターチで潰瘍面や皮膚を覆うだけで衣服との摩擦が軽減され、ガーゼ保護が必要なくなる場合もありますから試してみてください。)



**Q 8** いつもかゆくて引っ掻いて悪化しています。どうしたらいいのでしょうか？

A 8 かゆみで引っ掻くことは、表皮水疱症を悪化させる最大の原因です。痒みを止める内服薬を飲むことは当然必要ですが、それだけではなかなかかゆみは収まりません。日中は気が紛れて痒みを忘れていたことがありますが、夜間寝ている間に無意識に引っ掻いていることが多いようです。寝る前にガーゼや包帯でかゆい部分をしっかり保護することは効果的ですが、毎日のことですから大変です。かゆくて我慢出来ない時には冷たく冷やしたタオルや保冷剤でかゆい部分を冷やすことが有効な場合がありますので試してみてください。

**Q 9** 水疱症の子供がいます。養護学校に入れるか普通の学校に入れるか迷っています。

A 9 水疱症の子供は基本的には皮膚以外に問題はありせんから、将来の仕事としてはデスクワークや知的職業が向いています。殆どの水疱症の子供達は普通の学校に通っていますから、迷った際には是非希望する学校の先生に相談してください。必要であれば、運動以外は普通の学校生活が可能であることを証明する診断書を主治医に書いてもらうと良いでしょう。

**Q 10** 学校にクーラーがありません。どうしたらいいのでしょうか？

A 10 水疱症の子供は夏に汗を掻くと衣服が皮膚に張り付いて水疱が出来やすくなり症状が悪化します。また、重症の子供は逆に汗が出にくくなっていることがあり、その場合は熱が身体にこもって体調が悪くなる場合があります。学校の教室にクーラーが無い場合は、担任の先生と相談してクーラーを教室に取り付けてもらうと良いでしょう。その場合は、クーラーが必要である旨を説明する診断書を主治医に書いてもらってください。

**Q 11** 水疱症の大学生の息子がいます。就職できるのでしょうか？

A 11 皮膚の症状や貧血など合併症の程度によりますが、手指が癒着するほど皮膚症状が強い方でも公務員や教師、企業の事務職などで働いておられる方が大勢います。最近では大企業も身体に障害のある人を採用する一定枠があるようです。もちろん就職試験は他の人と同じようにありますが、大学に合格できたのですから、さらに勉強して就職を目指すように応援してあげてください。

**Q 12** 水疱症の子供の手指が癒着して短くなってきました。手術をした方がいいのでしょうか？

A 12 癒着が始まったばかりで水かき状の薄い膜のみであれば、外来を受診する度にハサミで切除することで癒着の進行を遅らせる場合があります。ある程度進行した癒着の場合、切り離す手術をしてもまた癒着することが少なくありません。指が癒着していても親指が自由に動く場合はたいの物をつかめます。もし癒着した指が強く屈曲していて全く伸ばせない場合は手の掌と指先が癒着することもありますから、手術が必要かどうかを主治医と良く相談してください。

**Q13 水疱症の子供がいます。足の裏が硬くなって歩けません。どうしたらいいでしょう？**

A13 単純型の場合、症状が強いと手の掌や足の裏が著しく角化して硬くなり、歩くときのために歩行困難になる場合があります。しかし、足底の角化は乳幼児期を過ぎると次第に軽快し、小学校に入る頃には普通に歩けるようになることが殆どです。歩行困難になるほど足底が硬くなっている場合は、寝る前に角質を柔らかくする軟膏（尿素軟膏など）を塗った上にサランラップを巻いて、さらに靴下をはいて寝ると翌朝には随分柔らかくなっています。その後、厚めの靴下をはいて、クッションを敷いたズックを履くようにすれば歩けるようになる場合があります。

**Q14 子供が水疱症の女児です。将来子供を産むことは可能でしょうか？**

A14 劣性栄養障害型表皮水疱症で手指が癒着しているほど症状が強い方でも、結婚して子供を産んでおられる方が何人もおられます。しかも、どの方も全く問題なく経膈分娩が可能でしたから、表皮水疱症は妊娠・出産を妨げる理由にはなりません。ただし、赤ちゃんが乳首を吸うと水疱が出来る可能性がありますから、授乳の際には気をつける必要があります。

**Q15 食事の時にのどにつかえて中々飲み込めません。どうしたらいいでしょう？**

A15 急に食事がのどにつかえるようになったときは、食道粘膜に水疱や潰瘍が出来ていますから、皮膚の水疱や潰瘍と同じように、それ以上悪化させないようにする必要があります。しばらく（少なくとも数日間）は、おかゆやスープなど、流動性の高い食事を続けて食道粘膜が回復するのを待ってから、徐々に固形物の食事を増やしてください。もしも症状が長期間（数週間以上）続いて食事をとれない場合は、慢性の食道狭窄症状ですから、狭窄した食道を水風船で徐々に広げる処置（バルーン拡張術）が必要かもしれません。是非、主治医と良く相談してください。

**Q16 皮膚癌が出来ることがあると聞きました。何を注意したらいいのでしょうか？**

A16 重症の劣性栄養障害型表皮水疱症の場合、稀に潰瘍が治った後に皮膚癌が生じることがあります。その場合でも切除すれば治ってしまいますから、大きくなる前に早め早めの治療が大切です。毎日の皮膚処置の際に、もしいつもと違う皮膚の症状に気がついた場合には、なるべく早めに主治医の診察を受けるようにしてください。

**Q17 水疱症の子供がいます。皮膚の異常以外にどんな異常に気を付けたらいいのでしょうか？**

A17 水疱や潰瘍が毎日ある場合には、鉄不足となって貧血が必ず生じています。重症貧血の場合には鉄剤を内服する必要があります。また、重症の水疱症では稀に皮膚癌や腎機能障害を合併する

ことがあります。また、発熱が続いている場合には皮膚の潰瘍に必ず感染症が合併しています。皮膚症状をしっかりと観察しながら定期的（少なくとも半年に1回程度）に採血をして貧血の有無や腎機能をチェックしてください。また感染症状がある場合には、その菌に効果のある抗生物質を選択して内服する必要がありますから必ず主治医に相談してください。

## Q18 将来、より良い治療法が出来る可能性はあるのでしょうか？

A18 現在、世界中の多くの皮膚科医や研究者が表皮水疱症の治療法開発のための研究を進めています。骨髄幹細胞を用いた再生医療や遺伝子治療が、既に患者さんの治療を行う段階にきています。まだまだ安全性や有効性を確かめている段階ですが、それ程遠くない将来にきっと良い治療法が出来ると思っています。

## Q19 ガーゼなどの衛生材料は全額自己負担でしょうか？

A19 保険診療として衛生材料の一部が提供可能になりました。（平成22年4月）  
 特定保険医療材料提供が保険診療でカバーされます。

平成22年4月から新しい診療報酬制度がはじまりました。先天性表皮水疱症の患者さんに対して、皮膚科か形成外科の医師が、日常生活指導や皮膚処置について指導をすると、病院・診療所は在宅難治性皮膚疾患処置指導管理料（500点）を月1回請求することができます。病院・診療所は皮膚病変やその他の合併症に対する指導の一環として、ガーゼ・包帯・絆創膏等の衛生材料を提供することができます。500点の診療報酬分の衛生材料を提供できるという解釈ではありません。また、衛生材料の提供は、主治医の診察にもとづいて、あくまで処置指導として提供されるので、患者さんの要求通りの量や種類を提供できるわけではありません。

在宅難治性皮膚疾患指導管理料と同時に、自宅での皮膚処置に使用する特定保険医療材料（包帯・ガーゼ等は含まない）を病院・診療所が提供し、病院・診療所はその費用を診療保険請求することができます。厚労省特定疾患の受給対象患者さん（接合部型および栄養障害型表皮水疱症）では、基本診療費を除いた医療費は公費負担になります。単純型表皮水疱症の患者さんは健康保険での支払いになります。

特定保険医療材料は、医療材料として正式に薬価収載されたものに限られますので、市販されているものを患者さんの希望通りに提供することはできません。提供できる医療材料の種類や量は、診察時の皮膚病変の範囲や重症度や、日常の皮膚処置の様子を勘案して決めます。そのため、病院・診療所への受診と診察が必要で、各医療機関は適正な保険診療か否かの審査を受けます。

一つの医療機関が特定保険医療材料のすべてを用意しておくことはできません。また、どんな皮膚病変にも使える万能の医療材料は有りませんので、医師と患者さんの相互理解のもとで治療を進めていくことが大切です。