

マルホ皮膚科セミナー

2024年1月29日放送

「第122回 日本皮膚科学会総会 ⑬

教育講演 66-1 表皮水疱症の診断とその対応」

弘前大学大学院 皮膚科
教授 赤坂 英二郎

表皮水疱症の4大病型

本日は、2023年6月4日に行われた第122回日本皮膚科学会総会、教育講演66 小児の皮膚疾患を診るときに気を付ける遺伝性皮膚疾患とは？ 遺伝性水疱症の診断とその対応の内容について、表皮水疱症を中心にお話をいたします。

まず、表皮水疱症の概念についてお話しします。表皮水疱症は、真皮表皮境界部の接着に関するタンパクをコードする遺伝子の異常により、軽微な外力で皮膚や粘膜に水疱が反復して生ずることを主症状とする稀な疾患群です。

真皮表皮境界部には緻密な接着構造が存在しています。この接着構造は電子顕微鏡において、表層からトノフィラメント、ヘミデスモゾーム、透明帯、基板、係留線維として観察されます。表皮水疱症は電顕的な裂隙形成部位により4大病型に分類されます。すなわち、裂隙形成部位が表皮内なのが単純型表皮水疱症、透明帯なのが接

表皮水疱症

真皮表皮境界部の接着に関するタンパクをコードする遺伝子の異常により、軽微な外力で皮膚や粘膜に水疱が反復して生ずることを主な臨床症状とする稀な疾患群

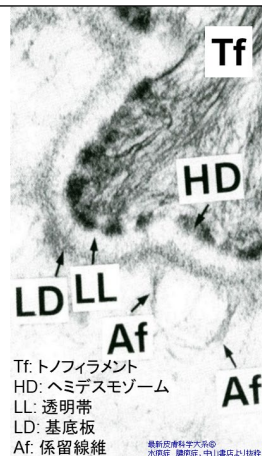


自録例

表皮水疱症の4大病型

電子顕微鏡における水疱(裂隙)形成部位により分類

- 表皮内 → 単純型
- 透明帯 → 接合部型
- 基板直下 → 栄養障害型
- 様々 → キンドラー型



Tf: トノフィラメント
HD: ヘミデスモゾーム
LL: 透明帯
LD: 基板
Af: 係留線維

最新皮膚科学大辞典
水疱症 編 赤坂 英二郎 監修

合部型表皮水疱症、基板直下なのが栄養障害型表皮水疱症、様々な部位で裂隙が生じるのがキンドラー型表皮水疱症となります。

4大病型の遺伝形式と原因タンパクについてですが、単純型は基本的に常染色体顕性遺伝性であり原因タンパクはトノフィラメントを形成するケラチン5、ケラチン14や、表皮内に存在する接着タンパクであるプレクチンなどです。稀に常染色体潜性遺伝性のこともあります。接合部型は常染色体潜性遺伝性であり、原因タンパクは透明帯に存在するラミニン332、XVII型コラーゲン、インテグリン

$\alpha 6 \beta 4$ です。栄養障害型は常染色体顕性遺伝性、潜性遺伝性どちらの遺伝形式になることもあります。原因タンパクは係留線維の主な構成成分であるVII型コラーゲンです。キンドラー型は常染色体潜性遺伝性で原因タンパクはキンドリン1です。

表皮水疱症の亜型

これら4大病型はそれぞれ多くの亜型に細分化されています。それぞれの病型の臨床像についてお話しします。単純型は一般的に予後良好で、成長とともに軽快することが多いです。昔のDowling-Meara型である重症型、昔のKoebner型である中等症型、昔のWeber-Cockayne型である限局型などの亜型があります。また特殊型として筋ジストロフィー合併型や幽門閉鎖合併型があります。

接合部型の亜型には昔のHerlitz型である重症型、昔のNon-Herlitz型である中等症型、幽門閉鎖合併型などがあります。重症型は非常に予後不良であり、多くは生後1年以内に死亡します。中等症型は生命予後良好ですが、頭部脱毛、掌蹠角化、爪の変形、歯エナメル質形成不全を伴います。幽門閉鎖合併型は稀な亜型でインテグリン $\alpha 6 \beta 4$ のバリエーションにより生じ予後不良です。

栄養障害型は水疱びらんに加え、稗粒腫や癬痕をきたすことが特徴です。顕性型と潜性型がありますが、一般に潜性型の方が重症となります。潜性栄養障害型には昔のHallopeau-Siemens型である重症型やNon-Hallopeau-Siemens型にあたる中等症型などがあります。重症型は手指の棍棒状癒着や有棘細胞癌を高率に生じ予後不良です。顕性栄養障害型には中等症型、痒疹型、限局型などの亜型が存在します。

表皮水疱症の分類				
水疱形成部位	4大病型	遺伝形式	原因タンパク	原因遺伝子
表皮内	単純型	常顕 <small>まれに常潜もあり</small>	ケラチン5 ケラチン14 プレクチン など	KRT5 KRT14 PLEC など
接合部	接合部型	常潜	ラミニン332 XVII型コラーゲン インテグリン $\alpha 6 \beta 4$ など	LAMA3, LAMB3, LAMC2 COL17A1 ITGA6, ITGB4 など
真皮内	栄養障害型	常顕, 常潜	VII型コラーゲン	COL7A1
混合	キンドラー型	常潜	キンドリン1	FERMT1

常顕：常染色体顕性遺伝性
常潜：常染色体潜性遺伝性

Has C, et al. Br J Dermatol 2020; 183: 614-27 より改変

表皮水疱症の亜型

単純型

Most common EBS clinical subtypes	Targeted protein(s)
Autosomal dominant EBS	
Localized	Keratin 5, keratin 14
Intermediate	Keratin 5, keratin 14
Severe	Keratin 5, keratin 14
With mottled pigmentation	Keratin 5*
Migratory circinate erythema	Keratin 5
Intermediate	Plectin
Intermediate with cardiomyopathy	Kelch-like member 24
Autosomal recessive EBS	
Intermediate or severe	Keratin 14, keratin 5
Intermediate	Plectin
Localized or intermediate with BP230 deficiency	Bullous pemphigoid antigen 230 (BP230) (syn. BPAG1e)
Localized or intermediate with exophilin-5 deficiency	Exophilin-5 (syn. Sla2-b)
Intermediate with muscular dystrophy	Plectin
Severe with pyloric atresia	Plectin
Localized with nephropathy	CD151 (CD151 antigen) (syn. tetraspanin 24)

*Typical recurrent mutation in keratin 5, but cases with other keratin 5, keratin 14 or exophilin-5 mutations have been reported; **bold**, syndromic EBS subtypes.

接合部型

Most common JEB clinical subtypes	Targeted protein(s)
Severe	Laminin 332*
Intermediate	Laminin 332
Intermediate	Type XVII collagen
With pyloric atresia	Integrin $\alpha 6\beta 4$
Localized	Laminin 332, type XVII collagen, integrin $\alpha 6\beta 4$, integrin $\alpha 3$ subunit
Inversa	Laminin 332
Late onset	Type XVII collagen
LOC syndrome	Laminin $\alpha 3A$
With interstitial lung disease and nephrotic syndrome	Integrin $\alpha 3$ subunit

LOC, laryngo-onycho-cutaneous. *JEB severe is rarely caused by pathogenic variants affecting the type XVII collagen gene; **bold**, syndromic JEB subtypes.

栄養障害型

DEB subtypes	Targeted protein
Autosomal dominant DEB (DDEB)	
Intermediate	Type VII collagen
Localized	
Pruriginosa	
Self-improving	
Autosomal recessive DEB (RDEB)	
Severe	Type VII collagen
Intermediate	
Inversa	
Localized	
Pruriginosa	
Self-improving	
Dominant and recessive (compound heterozygosity)	
DEB, severe	Type VII collagen

bold, most common subtypes.

表皮水疱症の診断 ➡ 病型や亜型を含めた診断が重要

Has C. Br J Dermatol. 2020; 182: 614-27

キンドラー型には亜型はありませんが、生下時より水疱形成がみられますが、成長とともに水疱が目立たなくなり、光線過敏や多型皮膚萎縮が目立つようになります。また歯肉炎や歯周炎を伴うのも重要な特徴です。

表皮水疱症の診断

次に、表皮水疱症の診断についてお話しします。まず、小児に水疱があったら、表皮水疱症の可能性を考える必要があります。表皮水疱症と鑑別を要する疾患は、小児期に水疱をきたしうるすべての疾患です。表皮水疱症の診断では、病歴・家族歴・臨床像・病理組織像が重要なのはもちろんですが、そのほかアンチゲンマッピングや電子顕微鏡、遺伝学的検査などを用います。病歴において注意すべきことは、表皮水疱症は必ずしも小児期に発症するわけではなく、病型によっては成人発症することもあるということ、そして顕性遺伝性であっても両親が症状を呈さない孤発例が存在するということです。また、先に述べたように、それぞれの亜型によって臨床的予後や合併症が異なるため、病型や亜型を含めた診断が重要となります。

アンチゲンマッピングとは、原因遺伝子がコードするタンパクに対する蛍光抗体直接法のことです。例えば重症潜在性栄養障害型では VII 型コラーゲンの発現が低下または欠損しています。しかし遺伝子変異が 1 アミノ酸置換のみのミスセンス変異では発現量の違いが明確でないこともあるので注意が必要です。

電子顕微鏡も表皮水疱症の診断において非常に有用な検査です。先に述べたように、単純型では表皮基底細胞内のトノフィラメントのレベルで裂隙形成がみられます。接合部型では透明帯に裂隙が形成されるため、透明帯が広く拡張したように見えます。栄養障害型では基底版直下の真皮との間に裂隙形成がみられ、また係留線維が消失または低形成にな

ります。キンドラー型では、様々な部位に裂隙形成がありますが、基板の二重化というのが電顕所見の特徴です。

遺伝子検査は、一般的に末梢血白血球からゲノム DNA を抽出して原因遺伝子のバリエーションを検索します。弘前大学皮膚科遺伝子研究班ではこれまで約 230 家系の表皮水疱症の遺伝子診断を行ってまいりました。表皮水疱症の遺伝子検査をご希望の際には、弘前大学大学院医学研究科皮膚科ホームページよりお申込ください。

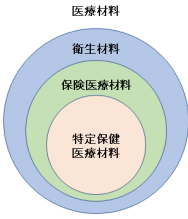
医療補助制度

次に表皮水疱症患者さんが利用できる医療補助制度についてお話しします。表皮水疱症は厚労省の指定難病および小児慢性特定疾病に指定されており、医療補助を受けることができます。自己負担限度額は小児慢性特定疾病が指定難病の半額となります。小児慢性特定疾病の対象は原則 18 歳未満の児童で、最大で 20 歳までとなっております。それ以降は指定難病として申請することになります。

また在宅難治性皮膚疾患処置指導管理料というものがあり、皮膚科又は形成外科を担当する医師が、表皮水疱症患者に対して、療養上の指導を行った場合に、月 1 回に限り 1000 点算定できます。特定保険医療材料以外のガーゼ等の衛生材料や、在宅における水疱の穿刺等の処置に必要な医療材料に係る費用は、以前は患者さんの自己負担でしたが、現在はこの 1000 点に包括され、医師が必要と判断した量を患者さんに支給できるようになりました。

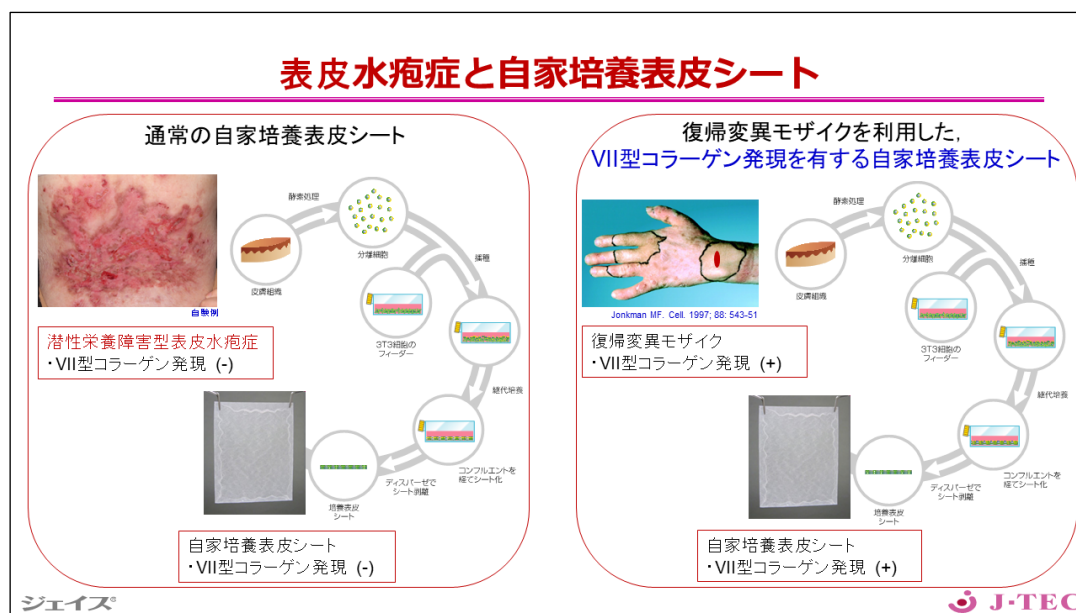
表皮水疱症の治療

次に、表皮水疱症の治療についてお話しします。表皮水疱症の小児期のマネジメントとして重要な点は、病型により重症度や合併症が異なるため、個々の症例に対する治療方針の決定が必要ということです。感染症などにより致命的になることもあるため、いずれの病型も重症型では、体液管理、感染症対応、適切な創傷処置が必須となります。そのほか、眼合併症、食道狭窄、貧血、手指棍棒状癒着、有棘細胞癌などに対する合併症対策も必要となります。また、表皮真皮境界部の接着が非常に脆弱であり、軽微な外力で容易に水疱やびらんを形成するため、非固着性ガーゼや創傷被覆材を使用し、テープは基本的に使用しないなどして、愛護的に処置を行う必要があります。

医療補助制度 指定難病 小児慢性特定疾病	自己負担額は指定難病の半分 小児慢性特定疾病の対象は18歳未満の児童(最大で20歳まで) 20歳以降は指定難病として申請。
在宅難治性皮膚疾患処置指導管理料 1000点 ●皮膚科又は形成外科を担当する医師が、当該処置に関する指導管理を行った場合に算定する。 ●表皮水疱症患者に対して、療養上の指導を行った場合に、月1回に限り算定する。	
	●保健医療材料および一般衛生材料 (在宅難治性皮膚疾患処置指導管理料 1000点に包括) 医療用ガーゼ、注射針、モイスキンパッド®、メロリン®、 メビレックストランスファー®、メビテルワン®、など ●特定保険医療材料 (上記以外に必要と医師が判断する量が、医療保険により支給される) トレックス®、ハイドロサイト®、アクアセルAg®、メビレックライト®、 メビレックスAg®、メビテル®、メビレックスポーダー®など

自家培養表皮シート

最後に表皮水疱症に保険適応となっている J-TEC の自家培養表皮ジェイスについて紹介します。ジェイスは難治性又は再発性のびらん・潰瘍を有する栄養障害型又は接合部型表皮水疱症の患者に保険適応があります。患者さんの皮膚組織を採取し、培養を行って自家培養表皮シートを作成し難治性・再発性のびらん・潰瘍部に貼付します。ただし、この表皮シートの細胞も疾患の原因となる遺伝子変異が存在することに注意が必要です。



近年、接合部型や栄養障害型表皮水疱症の多くは、復帰変異モザイクを有することが報告されています。復帰変異モザイクとは、一部の体細胞において、遺伝子変異が後天的に正常化する現象です。まだ研究段階ではありますが、この復帰変異モザイクの部位から皮膚組織を採取すれば、正常な VII 型コラーゲンやラミニン 332 発現を有する自家培養表皮シートを作成することができるようになります。

おわりに

本日のお話の take home message です。表皮水疱症では適切なマネジメントのため、病型や亜型を含めた診断が必須であり、そのためには遺伝子診断が重要です。接合部型および栄養障害型では自家培養表皮シートを用いた治療が保険適用となっており、復帰変異モザイクと組み合わせるとより効果的と考えられます。様々な新規治療が開発されつつあり、近い将来より有効な治療法を患者さんに提供できるようになると信じています。

「マルホ皮膚科セミナー」

https://www.radionikkei.jp/maruhu_hifuka/