

厚生省特定疾患

**皮膚・結合組織疾患研究**  
**稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班**

平成 11 年度研究報告書

平成 12 年 3 月

班長：小 川 秀 興

(順天堂大学医学部皮膚科)

# 目 次

I. 班員名簿	1
II. 総括研究報告	小川 秀興 2
III. 表皮水疱症	
1) 皮膚・結合組織関連疾患医療受給者の臨床調査個人票の利用に 関して	稲葉 裕ほか 6
2) 当教室における遺伝性表皮水疱症の検討	三橋善比古ほか 11
3) 栄養障害型表皮水疱症本邦例における DNA 診断のまとめ －高頻度変異の種類とその地域性に関する考察	玉井 克人ほか 19
4) 栄養障害型表皮水疱症に対するトラネキサム酸による 治療効果の検討	玉井 克人ほか 22
5) VII型コラーゲンタンパク質(COL7A1)の機能解析と遺伝子発現	吉 仲 由 之 26
6) 遺伝子治療のための導入遺伝子発現増強技術の開発	金 田 安 史 32
7) 表皮水疱症治療のための代替表皮作成の試み：臍帯上皮における 各種分化マーカーの発現及び上皮細胞の分離培養について	池田 志孝ほか 36
8) 単純型表皮水疱症の細胞モデルの確立	真 鍋 求 41
9) 遺伝性角化異常症における遺伝子変異の解析	藤 本 亘 44
IV. 膿疱性乾癬	
1) 小児膿疱性乾癬に対するタカルシトール外用、 コルヒチン内服併用療法	三橋善比古ほか 47
2) 乾癬患者を対象としたマクロライド系抗生物質内服の治療効果に 対する検討	中 村 晃一郎 52
3) 膿疱性乾癬表皮における SKALP/elafin の免疫組織学的局在	飯 塚 一 55
4) 尋常性乾癬、膿疱性乾癬表皮における SKALP/elafin の発現： 免疫電顕による超微細分布の検討	飯 塚 一 59
5) 乾癬表皮肥厚に関わる転写因子 Activator Protein-2 の役割： 表皮細胞増殖の観点から	金子 史男ほか 64
6) 薬剤を契機として発症した膿疱性乾癬の発症機序の解析	清 水 宏 71
7) 膿疱蓋の角層と白血球との反応：掌蹠膿疱症の単房性膿疱を モデルとした組織学的検討	田上 八朗ほか 78
8) 滴状乾癬における Streptococcus pyogenes 由来のスーパー抗原	古 川 福 実 84
9) 乾癬の責任遺伝子の解析	小澤 明ほか 88

V. 天疱瘡	
1) 住民票による天疱瘡の予後調査	稲葉 裕ほか 91
2) 寛解と判定された天疱瘡患者の検討	増谷 衛ほか 95
3) 天疱瘡を含む各種自己免疫性水疱症の診断システムの確立	橋本 隆 103
4) 腫瘍随伴性天疱瘡におけるエンボプラキンとペリプラキン分子上の エピトープの研究	橋本 隆ほか 110
5) ELISPOT 法による尋常性天疱瘡自己抗体産生B細胞の検出ならびに 自己抗体産生におけるT細胞の役割についての検討	西川 武二 118
6) 自己免疫性水疱症血清の蛍光抗体法ならびに ELISA 法による抗体検索： 日米2施設で交換された各20例の未知血清の検討	西川 武二 128
7) 培養表皮細胞創傷モデルの治癒過程における天疱瘡抗体の影響	北島 康雄ほか 134
8) Desmoglein 3, desmocollin 3, plakoglobin は複合体を作り 細胞膜に存在する	北島 康雄ほか 142
9) デスモゾームカドヘリン変異体導入による天疱瘡水疱形成機序の 検討	橋本 公二ほか 149
10) 悪性腫瘍を合併した自己免疫性水疱症の抗原特異性 ー正常ヒト表皮抽出物を用いたイムノプロット法による検索	村松 勉 152
11) 悪性腫瘍を合併した自己免疫性水疱症の抗原特異性ーBP180の リコンビナント蛋白を用いたイムノプロット法による検索	村松 勉 156
VI. 平成11年度事業報告	160
VII. 研究成果の刊行に関する一覧表	164

# I 班 員 構 成

区 分	氏 名	所 属	職 名
班 長	小 川 秀 興	順天堂大学医学部皮膚科	教 授
班 員	金 田 安 史	大阪大学医学部遺伝子 治療部門	教 授
	北 島 康 雄	岐阜大学医学部皮膚科	教 授
	田 上 八 朗	東北大学医学部皮膚科	教 授
	玉 井 克 人	弘前大学医学部皮膚科	助 教 授
	西 川 武 二	慶應義塾大学医学部皮膚科	教 授
	橋 本 隆	久留米大学医学部皮膚科	教 授
	吉 仲 由 之	東京医科歯科大学疾患遺伝子 実験センター	助 教 授
研究協力者			
	飯 塚 一	旭川医科大学皮膚科	教 授
	池 田 志 孝	順天堂大学医学部皮膚科	講 師
	小 澤 明	東海大学医学部皮膚科	教 授
	金 子 史 男	福島医科大学皮膚科	教 授
	清 水 宏	北海道大学医学部皮膚科	教 授
	中 村 晃 一 郎	東京大学医学部皮膚科	講 師
	橋 本 公 二	愛媛大学医学部皮膚科	教 授
	藤 本 亘	岡山大学医学部皮膚科	講 師
	古 川 福 実	和歌山医科大学皮膚科	教 授
	増 谷 衛	藤田保健衛生大学医学部 皮膚科	助 教 授
	真 鍋 求	秋田大学医学部皮膚科	教 授
	三 橋 善 比 古	山形大学医学部皮膚科	助 教 授
	村 松 勉	奈良医科大学皮膚科	講 師
研究協力者 (基礎班)	稲 葉 裕	順天堂大学医学部衛生学	教 授
	(疫学班)		
経理事務連絡 担当責任者	池 田 志 孝	順天堂大学医学部皮膚科	講 師
(事務局)	順天堂大学医学部皮膚科 〒113-8421 東京都文京区本郷2-1-1 TEL (03) 5802-1089 FAX (03) 3813-9443		

## Ⅱ 総括研究報告

班長 小川 秀興

### 【平成 11 年度における研究目標】

#### 1. 表皮水疱症

①栄養障害型表皮水疱症の責任遺伝子のⅦ型コラーゲン遺伝子の変異パターンの検出と臨床像との関係の解析を更に症例を増やして解析を続けその相関性を検討する。また高頻度変異の種類と地域関連性につき検討する。②責任遺伝子発現の制御機構を検討する。③正常遺伝子の導入など治療のための基礎的研究を継続する。④潰瘍治療の代替表皮としての臍帯上皮の可能性につき検討する。⑤疾患モデル作成などの基礎研究を行う。⑥蛋白分解酵素阻害剤による治療の可能性について更に検討する。⑦病態・重症度による治療を呈示する。

#### 2. 膿疱性乾癬 (GPP)

①新しい治療法の開発、②角化マーカーや転写因子を用いた膿疱性および尋常性乾癬の組織構築の検討、③膿疱化機序の検討を継続して行う。④乾癬の責任遺伝子の解析を行う。

#### 3. 天疱瘡

①予後調査の解析を継続する。②天疱瘡における寛解について考察する。③各種天疱瘡抗原解析システムを確立し、また④自己抗体産生における T 細胞の役割について検討する。⑤棘融解性水疱形成機序の解明と抗原解析を継続して行う。⑥最近の知見、手法を用いて、客観的基準による病型分類法を呈示する。

### 【平成 11 年度における研究成果】

#### 1. 表皮水疱症

1) 疫学調査：稲葉らは、臨床調査個人票を利用し、①表皮水疱症、膿疱性乾癬、天疱瘡の臨床調査票データが来年度春には活用できること、②それにより予後や経過の観察および生命予後の観察もできることを報告した。

2) 臨床例の検討：三橋らは、山形大学において 1976 年から 1999 年までに経験した 9 例の表皮水疱症患者の電顕および遺伝子検索をおこなった。単純型 3 例、栄養障害型 6 例であった。

3) 遺伝子解析：玉井らは、本邦栄養障害型表皮水疱症患者におけるⅦ型コラーゲン遺伝子 (COL7A1) の変異解析を行い、高頻度変異の出現頻度と地域性について検討した。その結果、最も高頻度に見られる 3 種類の変異は九州には検出されず、これら変異の最初の出現地域が中部・関東から北である可能性が示唆された。

4) 新治療法開発の試み：玉井らは、1 例の劣性栄養障害型表皮水疱症患者にプラスミン抑制薬のトラネキサム酸を投与したところ、4 週間後には難治性潰瘍が著明に縮小したことを報告した。

5) 遺伝子治療法開発のための基礎実験：吉仲は、正常Ⅶ型コラーゲンを劣性栄養障害型患者由来線維芽細胞に添加培養することにより、正常線維芽細胞様の性状を示すこと、正常Ⅶ型コラーゲンのリソースとして、KB 細胞が適していることを報告した。また金田は、EBNA-1 と oriP

を、導入したい遺伝子と同時に遺伝子導入するか、または遺伝子導入にヒストン脱アセチル化阻害剤を併用することにより、導入遺伝子の発現が30倍以上増強することを報告した。

6) 表皮水疱症治療のための代替表皮作成の試み：池田らは、代替皮膚のリソースとして臍帯上皮を考え、その性状につき検討した。その結果、臍帯上皮は、羊膜上皮と表皮の両方に似たケラチン・角化関連蛋白の発現を示し、この臍帯上皮は未分化表皮として将来移植用、遺伝子導入用として価値あるものと報告した。また培養臍帯上皮細胞は培養表皮細胞に類似した形態を示した。

7) 疾患モデル作成などの基礎研究：真鍋は、点突然変異を有するケラチン14遺伝子を培養角化細胞に導入し、異常なケラチン凝集塊が形成されること、これが単純型表皮水疱症の細胞モデルとなり得ることを報告した。また藤本は、Linear epidermolytic hyperkeratosisと紅斑角皮症の家系において、それぞれケラチン10とconnexin31遺伝子の変異が見られなかったことを報告し、紅斑角皮症はheterogeneousな疾患であり、他の遺伝子異常により発症すると推定した。

## 2. 膿疱性乾癬 (GPP)

1) 新治療法の試み：三橋らは、小児GPPに対して、低容量コルヒチンとタカルシトール外用を用い良好な結果を得た。また中村らは、マクロライド系抗生物質による乾癬治療の可能性を示した。

2) 乾癬組織構築の検討：飯塚は、通常状態ではelafinは角化細胞辺縁帯の成分として架橋されるが、一方GPP皮膚ではelafinの反応性が低下し、これは好中球プロテアーゼとの相互作用による消費を示す可能性があると考えた。また金子らは、皮膚の炎症時にはIL-6による直接的、あるいはActivator Protein-2を介した間接的なEGF receptorの発現誘導が乾癬表皮角化細胞の増殖を亢進させることを報告した。

3) 膿疱化機序の検討：清水は、薬剤誘発性GPPにおいても通常のGPPと類似の免疫学的反応が生じていることを示した。田上らは、C5a濃度の高い角層周辺に好中球が集積し、活性酵素の放出と蛋白分解酵素により膿疱浅層中央の角層が削り取られるため、掌蹠膿疱症の無菌性膿疱における角層の脱落現象が生じるとした。また古川は、滴状乾癬患者末梢血T細胞は、化膿性レンサ球菌由来スーパー抗原に対して、病初期には低反応性で、clonal anergyが存在している可能性を確認した。

4) 乾癬の責任遺伝子の解析：小澤らは、第6番染色体HLA-C locusに存在する乾癬感受性遺伝子の候補として3個の遺伝子を同定し、現在その詳細を検討中である。

## 3. 天疱瘡

1) 予後調査：稲葉らは、平成9年に行った全国調査では約6割の患者の予後が不明であったので、住民基本台帳の調査により天疱瘡の予後調査の可能性につき検討を行っている。

2) 天疱瘡における寛解について：増谷らは、プレドニン換算10mg/day以下で重症度判定基準において軽症と判定され、かつ①皮膚病変部の面積：紅斑、水疱などのactiveな皮疹無し、②ニコルスキー現象：陰性、③水疱の新生：なしまたは稀に少数、④抗体価：40~320倍以下、⑤口腔粘膜疹：なしまたは5%以下、を満たす症例を寛解とする提言を行った。

3) 各種天疱瘡抗原解析システムの確立：橋本(隆)は、種々の蛍光抗体間接法、バキュロウ

ウイルス蛋白を用いた ELISA 法、正常ヒト皮膚抽出物・各種リコンビナント蛋白を用いた免疫ブロット法と免疫沈降法などを組み合わせることにより、通常の水疱瘡だけでなく、薬剤誘発性水疱瘡、IgA 水疱瘡、腫瘍随伴性水疱瘡などが診断可能であると報告した。また橋本（隆）は、腫瘍随伴性水疱瘡で見られるエンボプラキンとペリプラキンに対する抗体の解析を行い、エンボプラキンとペリプラキン分子上には複数のエピトープが存在し、それぞれの蛋白に対する抗体産生機序に若干の差異が存在すると報告した。

4) 自己抗体産生における T 細胞の役割についての検討：西川は、Enzyme-linked Immunospot 法を用いて検討し、水疱瘡患者末梢血中から抗原特異的な自己抗体産生細胞が本法で検出できること、この自己抗体産生に HLA II 拘束性 CD4 陽性 T 細胞が関与することを証明した。

5) 棘融解性水疱形成機序の解明と抗原解析：西川は、日米 2 施設で交換された自己免疫性水疱瘡未知血清について検討し、水疱瘡診断のためには蛍光抗体法とデスマグレイン ELISA が併用されることが望ましいと報告した。北島らは、培養表皮細胞創傷モデルに水疱瘡抗体を反応させ、①創傷モデルではデスモソームの代謝回転が促進していること、②水疱瘡抗体存在下ではデスマグレイン欠損デスモソームを早期から形成すること、従って、③水疱瘡では炎症など表皮細胞回転の亢進している部位で発症しやすいことを報告した。また北島らは、免疫沈降法や免疫電顕などにより、デスマグレイン 3 とデスコリン 3 は細胞膜上でデスモソームに組み込まれる前に直接あるいは間接的に結合している可能性が高いことを報告した。橋本（公）は、細胞外ドメインを欠失したカドヘリン群（水疱瘡抗原含む）を各々アドヘレンスジュンクションのみを形成する細胞に発現させた結果より、デスコリンはアドヘレンスジュンクションとデスモソームへの伝達蛋白として橋渡しの働きをしている可能性を示唆した。村松は、正常ヒト皮膚抽出物あるいはリコンビナント蛋白を用いた免疫ブロット法により、悪性腫瘍を合併する類水疱瘡患者としない患者の抗原特異性について検討し、正常ヒト皮膚抽出物のブロットでは差は見られなかったが、リコンビナント蛋白の系では悪性腫瘍を合併した患者において 180kD 類水疱瘡抗原に反応する抗体を有する例がより多いことを報告した。

## 4. 考案

### 1. 表皮水疱症

- 1) VII型コラーゲン遺伝子の高頻度変異同定により簡易遺伝子診断のシステム開発が急務である。
- 2) 責任遺伝子発現の制御機構解明が望まれる。
- 3) 遺伝子治療の基礎的知見が集積されつつある。
- 4) 臍帯上皮を用いた治療用代替表皮シートの開発が望まれる。
- 5) 蛋白分解酵素阻害剤による新しい治療法の開発が期待される。

### 2. 膿疱性乾癬 (GPP)

- 1) 疾患感受性遺伝子の同定が期待される。
- 2) 膿疱化機序の解明がなされつつある。
- 3) 新治療法の開発が望まれる。

### 3. 天疱瘡

- 1) 寛解の判定により、予後調査の進展が期待される。
- 2) 簡便な天疱瘡抗原解析システムの完成が望まれる。
- 3) ELISPOT法は自己抗体産生機序を解明する上で有用と思われる。

### 5. 結論

本研究班研究対象3疾患中、天疱瘡では約80%の研究が終了しつつあると考えられる。表皮水疱症では、原因遺伝子解析が完成しつつあり、今後は遺伝子治療の開発が望まれる。膿疱性乾癬では、基礎研究は未だ端緒についたばかりであり、原因遺伝子の同定に引き続き、病態解明と病態に則した治療法の開発が今後の課題である。また表皮水疱症、膿疱性乾癬とも重症度別治療指針の策定を現在急いでいる所である。



### Ⅲ. 表皮水疱症

#### 1) 皮膚・結合組織関連疾患医療受給者の臨床調査個人票の利用に関して

研究協力者：稲 葉 裕（順天堂大学衛生学）

共同研究者：黒 沢 美智子（順天堂大学衛生学）

#### 要 約

本年度より、特定疾患で医療費の公費負担を受けている患者の臨床調査個人票を活用することになり、現在厚生省が主体となってコンピュータ入力のための準備が進められている。個人票の活用は申請時に当人の了解を得ており、稀少難治性皮膚疾患分科会では天疱瘡、表皮水疱症、膿疱性乾癬の臨床調査票データが来年度には活用できる予定である。全疾患に共通した情報としては性、年齢、住所、家族歴、発病年月日、初診年月日、臨床所見で、その他疾病によって病型、重症度、組織・血液・電顕所見、合併症などの情報が得られる。活用方法としては以下の内容が可能となる。1. 性・年齢分布、地域分布、初発年齢分布、家族歴など。2. 病型や臨床症状の出現頻度や重症度などの臨床疫学像と、これらを性・年齢・重症度別等で比較する。3. 今後得られる情報から臨床疫学像の変化を検討する。4. 受給継続者について予後を観察する。5. 個人情報とのリンケージを行えば予後や経過の観察及び生命予後の観察もできる。

Utilization on clinical data of patients with pustular psoriasis, pemphigus or epidermolysis bullosa that are provided from the patients

Yutaka Inaba, Michiko Kurokawa (Department of Epidemiology, Juntendo University)

#### Abstract

We discussed how to use clinical data of patients with pemphigus, epidermolysis bullosa and pustular psoriasis, that were provided from the patients when they applies the financial aid for the diseases. Using of the clinical data, "clinical epidemiologic figures", "epidemiologic figures of these diseases", and "their chronological trends" will be revealed. If we are able to linked with the identical data (patients' name and their address) and clinical data, prognosis of the diseases will be observed.

#### は じ め に

本年度より特定疾患で医療費の公費負担を受けている患者の臨床調査個人票を活用することになり、厚生省主体で入力の準備が進められている。稀少難治性皮膚疾患研究班では天疱瘡、表皮水疱症、膿疱性乾癬の臨床調査票データが来年度には活用できる予定である。そこで各疾患の臨床個人票項目からどのような利用が可能であるか検討した。

#### 対 象 と 方 法

受給対象疾患に共通した項目と疾患別の項目を比較して臨床疫学の観点から活用方法を挙げた。

## 結 果 と 考 察

表1に示すように受給対象疾患に共通した項目は性、年齢、住所、発病年月日、初診年月日であった。各疾患別の情報としては家庭歴、受診状況、病型、重症度、最近一年間の経過、治療、過去一年間の再燃、先行した皮膚病変、病理・免疫組織・血液、電顕所見及び臨床所見などであった。

表2～表5まで天疱瘡、表皮水疱症、膿疱性乾癬の臨床調査票の項目を示す。膿疱性乾癬は新規用と更新用に別れているが他の2疾患はA4版1枚である。

表6に臨床調査個人票の情報からどのような臨床疫学像が明らかになるかを示す。3疾患とも受給申請者の「特定の臨床症状の出現頻度や検査所見」が明らかになり、性や年齢階級別に症状出現の頻度や検査所見を比較することができる。天疱瘡と表皮水疱症では病型別に、また天疱瘡では重症度別に上記の比較をすることもできる。3疾患とも「全国の患者の1年間の受療状況と経過」を把握できる。膿疱性乾癬と天疱瘡では申請時に患者が受けている治療法を把握できる。膿疱性乾癬については先行した皮膚疾患や合併症、過去1年間の再燃についてのデータも得られる。その他、ある疾患の症状や検査結果の項目に着目して、それらの特徴を有する人の傾向を分析することも可能である。

表7に各疾患別に明らかとなる疫学像について示す。3疾患で、申請者の性・年齢・地域・初発年齢分布、医療機関規模別受給者数がわかる。また、家族歴を検討することができる。今後得られる情報から臨床疫学像、疫学像の時代的変遷を検討することができる。例えば重症度や経過・受療状況・特定の症状等を経年的に観察することによって当該難病の重症化あるいは軽症化を明らかにすることが可能である。また、個人情報とのリンケージを行えば予後や経過の観察及び生命予後の観察もできる。

この調査は申請時に「研究のために活用する」旨の了承を得ているが個々人情報の保護の観点から、主治医以外の研究者が自由に解析を行えるように、個人同定可能な部分とそれ以外の部分に分けて保管されるように工夫されている。個人同定の情報を得るためにはしかるべき委員会の許可を得る必要がある。

## 参 考 文 献

- (1) 厚生省保健医療局疾病対策課監修難病医学研究財団企画委員会編集：難病の診断と治療指針。六法出版社、1998。

表1 全疾患（受給対象疾患）に共通した項目  
臨床調査個人票

(新規・更新)

氏名		性別	男・女	生年月日	年	月	日
住所	〒 TEL		出身都道府県		発病時の職業		
発病年月日	昭和/平成 年 月						
初診年月日	昭和/平成 年 月						
保険種別	政・組・共・国・他 ( )						
医師の意見				所属施設名 所在地			
				記載年月日 主治医氏名			

表2 表皮水疱症臨床個人調査票 A4版1枚

共通項目
<p>家族歴</p> <p>受診状況：通院/入院</p> <p>疾患の分類：接合部型、優性栄養障害型、劣性栄養障害型、その他</p> <p>症状及び所見</p> <p>1. 経過</p> <p>2. 臨床所見：皮膚の水疱・びらん、粘膜の水疱・びらん、水疱・びらん治癒後の瘢痕、水疱・びらん治癒後の皮膚萎縮、指癒着、掌蹠角化、脱毛、爪変形、爪脱落、歯牙形成不全、食道狭窄</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>3. 電顕所見：水疱部</p> <p style="padding-left: 20px;">水疱形成部位</p> <p style="padding-left: 20px;">基底細胞・有棘細胞の空胞変性</p> <p style="padding-left: 20px;">非水疱部</p> <p style="padding-left: 20px;">係留線維の減少</p> <p style="padding-left: 20px;">半デスモゾームの減少</p> </div> <p>鑑別診断 4項目</p> <p>その他の所見</p> <p style="text-align: right;"><input type="checkbox"/> は更新時不要</p>

表3 天疱瘡臨床個人調査票 A4版1枚

共通項目
家族歴 受診状況：通院／入院 疾患の分類：尋常性、増殖性、落葉状、紅斑性、その他 症状及び所見 A. 臨床的診断項目 4項目 B. 病気組織学的診断項目 C. 免疫組織学的診断項目 2項目 (1) 表皮細胞間のIgG(ときに補体)の沈着 (2) 流血中の抗表皮細胞間抗体 重症度 その他の所見 <div style="text-align: right;"><input type="checkbox"/> は更新時不要</div>

表4 膿疱性乾癬臨床個人調査票(新規) A4版1枚

共通項目
受療状況(最近1年間) 経過(最近1年間) 家族・親戚からの発病者 臨床所見：紅斑 皮膚／粘膜 膿疱形成 皮膚／粘膜 膿疱の配列、爪の変化、関節症状、自覚症状、発熱 組織所見：海綿様膿疱、表皮肥厚、不全角化、その他 膿疱内容培養所見 血液所見：赤血球膿疱、白血球数、赤沈、血清Ca、血清蛋白、IgG、IgA、IgM、ASLO、RA、CRP 先行した皮膚病変 その診断名 その治療内容 合併症

表5 膿疱性乾癬臨床個人調査票(更新) A4版1枚

共通項目
受療状況(最近1年間) 経過(最近1年間) 家族・親戚からの発病者 診断名 治療 過去1年間の再燃 その他(再燃の誘因など)

表6 活用方法①臨床疫学像の解明

	膿疱性乾癬	天疱瘡	表皮水疱性
特定の臨床症状の出現頻度や検査所見が明らかになる	○	○	○
性や年齢別に症状出現の頻度や検査所見を比較することができる	○	○	○
重症度別に症状出現の頻度や検査所見を比較することができる	×	○	×
申請時に患者が受けている治療法を把握できる	○	更新○	×
病型別に症状出現の頻度を比較することができる	×	○	○
全国の患者の最近1年間の受療状況を把握できる	○	○	○
全国の患者の最近1年間の経過を把握できる	○	○	○
先行した皮膚病変や合併症がわかる	○	×	×

表7 活用方法②疫学像の解明

	膿疱性乾癬	天疱瘡	表皮水疱性
全国の患者の性・年齢分布がわかる	○	○	○
地域分布がわかる	○	○	○
初発年齢分布がわかる	○	○	○
家族歴を検討する事ができる	○	○	○
医療機関規模別受給者数がわかる	○	○	○

## 2) 当教室における遺伝性表皮水疱性の検討

研究協力者：三 橋 善比古（山形大学皮膚科）

共同研究者：片 桐 美 之（山形大学皮膚科）

### 要 約

山形大学皮膚科教室において、1976年から1999年までの24年間に経験した遺伝性表皮水疱症は9例であった。9例中3例が単純型で、うち2例がWeber-Cockayne型疑い、1例がKöbner型疑いであった。6例が栄養障害型で、うち前脛骨型が2例（父子例）、記載不足により栄養障害型としかできなかつたものが1例、Cockayne-Touraine型疑いが2例、Hallopeau-Siemens型劣性栄養障害型が1例であった。このうち現在経過観察中の6例について、免疫組織学的マッピング、電顕および遺伝子検索の結果と、その特徴をまとめた。

### はじめに

遺伝性表皮水疱性（EB）は、皮膚基底膜部の水疱形成レベルによって、基底細胞内で分離し優性遺伝形式をとる単純型、lamina lucidaで分離が起こる接合部型および真皮内で裂隙を生じる栄養障害型の3病型に分けられ、それぞれ異なる臨床症状を示す。近年、遺伝子解析技術の進歩により3病型の原因遺伝子の解明が進んでいる。単純型は基底細胞のケチラン遺伝子 *KRT5* または *KRT14* の変異により生じ、接合部型では *LAMA3*、*LAMB3*、*LAMC2*、*BPAG2/COL17A1*、*ITGA6*、または *ITGB4* の6種類の遺伝子の変異が見出され、栄養障害型は *COL7A1* の変異が原因である<sup>1)</sup>。

一方、稲葉ら<sup>2)</sup>は1994年にEBの全国疫学調査を行い、1990年1月より1993年12月までの4年間のEB推計受療患者（初診及び再診患者、確診例・疑い例すべて含む）数は、4年間で570（500-640）人であり、病型別に見ると単純型が30.8%、接合部型6.6%、優性栄養障害型21.8%、劣性栄養障害型33.6%であったと報告している。

今回、われわれは、当科における過去24年間のEBについて、病型分類と臨床的特徴をまとめたので報告する。

### 方 法

山形大学皮膚科教室において、1976年から1999年までの24年間に経験したEBについて、当科の診療録の記載をもとに病型分類を試みた。これらの症例について、臨床所見、水疱部の皮膚生検に加えて、免疫組織学的マッピング、電子顕微鏡的観察、遺伝子解析を出来るかぎり行った。過去の古い症例において、臨床症状の記載が不十分でかつ検索も十分に行われていない症例についても可能な限り病型診断を試みた。

### 結 果

当科におけるEBは9例であった（表）。このうち、ある程度の検索が行われ、現在も経過を観察している6例（症例1、4、5、7、8、9）について以下に記載する。

症例1：49歳、男性（現在54歳）

主訴：両手足の水疱

初診：1995年5月26日

家族歴：両親がいとこ婚であるが、家系内に同症を認めず。

現病歴：2歳ころより両手掌足底に水疱を繰り返しているが、成長とともに水疱の新生は減少している。

現症：足趾背から足背にかけて大豆大までの水疱が散在している。爪の変形や癬痕形成、稗粒腫はない（図1）。筋力低下を示す徴候はない。

免疫組織学的マッピング：表皮内水疱

電顕検索：基底細胞の崩壊

遺伝子検索：未施行

診断：単純型表皮水疱性（Weber-Cockayne型疑）

症例4：26歳、男性（現在46歳）

初診：1979年2月16日

主訴：両下腿伸側のびらん

家族歴：息子（症例5）に同症あり。

現病型：4歳頃から、両下腿に水疱を形成、5歳から足の爪が変形し、10歳時には脱落した。徐々にびらんの範囲が拡大し、多数の結節を形成するようになった。

現症：両膝から両下腿に、小指頭大までの結節とびらんを認める（図2）。

免疫組織学的マッピング：真皮内水疱

電顕検索：基板下水疱で、anchoring fibrilの減少を認める。

遺伝子検索：Ⅷ型コラーゲン遺伝子 *COL7A1*; exon85に、6725G to A (G2242E)の異常あり。

診断：優性栄養障害型表皮水疱性（前脛骨型）

症例5：11歳、男性（現在16歳）

初診：1995年3月29日

主訴：両下肢の水疱、癬痕、足爪の脱落

家族歴：父親（症例4）に同症あり。

現病歴：1歳半頃から、肘、膝、下腿に水疱を形成。2歳から足の爪が変形。成長とともに水疱新生は減少してきている。

現症：両下腿に母指頭大までの癬痕が散在。左踵部には、水疱が上皮化した後の痂皮を付け、両足の爪は dystrophic である（図3）。

免疫組織学的マッピング：真皮内水疱

電顕検索：anchoring fibrilが一部で減少。

遺伝子検索：Ⅷ型コラーゲン遺伝子 *COL7A1*; exon85に、6725 G to A (G5542E)の異常あり。

診断：優性栄養障害型表皮水疱症（前脛骨型）

症例7：1歳、女兒（現在2歳）

初診：1999年1月8日

主 訴：四肢の水疱、癬痕

家族歴：血族婚なく、家系内に同症を認めず。

現病歴：生後3ヶ月頃より足趾、足背、膝蓋、手指に水疱形成、1歳2ヶ月頃より足の爪に変化を生じたきた。

現 症：膝蓋部に母指頭大の水疱と癬痕、稗粒腫を認める。足趾にも水疱を認め、右第I趾第V趾の爪が dystrophic である（図4）。粘膜病変はない。

免疫組織学的マッピング：真皮内水疱

電顕検索：基板下水疱

遺伝子検索：検索中

診 断：優性栄養障害型表皮水疱症（Cockayne-Touraine 型疑い）

症例8：27歳、男性（現在32歳）

初 診：1994年5月6日

主 訴：癬痕拘縮による開口障害

家族歴：血族婚なく、家系内に同症を認めず。

現病歴：生直後より略全身に水疱形成。幼稚園頃に爪が脱落し、小学校の頃には口腔粘膜にびらんが多発。成長とともに水疱の新生は減少。

現 症：左4指にびらん。手指、手背には癬痕があり、爪の脱落も認める（図5）。

免疫組織学的マッピング：真皮内水疱

電顕検索：基板下水疱と anchoring fibril の減少を認めた。

遺伝子検索：VII型コラーゲン遺伝子 *COL7A1*;exon83 に、6620 G to C (G2207A) の異常あり。両親の遺伝子検索は施行できなかった。

診 断：優性栄養障害型表皮水疱症（Cockayne-Touraine 型疑い）

症例9：8歳、男性（現在26歳）

初 診：1981年5月6日

主 訴：全身の水疱、びらん

家族歴：血族婚なく、家系内に同症を認めず。

現病歴：出生時より両下肢に水疱、びらんを形成。その後、全身に拡大してきた。成長とともに水疱の新生は憎悪している。1998年から急性進行性糸球体腎炎を合併している。

現 症：略全身に水疱、びらんあり。手指、足趾は癒着し、棍棒状を呈し、爪はすべて脱落している。稗粒腫を多数認め、口腔粘膜のびらんあり（図6）。

免疫組織学的マッピング：真皮内水疱

電顕検索：基板下水疱、anchoring fibril は無形成であった。

遺伝子検索：VII型コラーゲン遺伝子 *COL7A1*;exon81 に、6675+1 G to C、exon70 に 5818 del C の異常を認めた。

診 断：劣性栄養障害型表皮水疱症（Hallopeau-Siemens 型）



## 考 按

症例1は2歳頃より両手足に水疱を繰り返していたが、成長とともに水疱の新生も減少するようになった。また、水疱は瘢痕や萎縮を残さず治癒し、稗粒腫や爪の変化も認めないなど臨床的に症状は軽い。マッピングで表皮内に水疱を認め、電顕、免疫組織化学的にも典型的な単純型表皮水疱症で、筋力低下などの皮膚以外の症状を認めないので Weber-Cockayne 型と考えられた。しかし、両親がいとこ婚であり、非常に稀な劣性型<sup>3)</sup>の可能性を否定できないので疑いとした。今後遺伝子検索を行う必要がある。

症例2、3については記載が不足している上、検索が不十分なため病型の確定診断は難しいが、症例2は Weber-Cockayne 型が疑われ、症例3は Köbner 型が疑われた。

症例4と症例5は親子例で、免疫学的マッピングにて真皮内に水疱を認めた。遺伝子検索でも、*COL7A1* に、6725 G to A の異常を両症例とも有し、その症状から前脛骨型優性栄養障害型と診断した。しかし、父親は両脛骨部に著名なそう痒を認め、結節状の隆起を多数形成し、その頂部にびらん、痂皮を伴い、徐々に憎悪している。この臨床所見から EB pruriginosa<sup>4)</sup>が考えられる。一方、息子の症状は時々生じる水疱と瘢痕、足爪の脱落程度と極軽微である。この親子例から、遺伝子異常が同じであっても発現される症状はかなり異なる可能性が示唆される。

症例6は、繰り返す水疱、瘢痕、指趾の癒着と爪の脱落があり、栄養障害型を疑わせる所見が見られるが、記載不足と検査不足から病型は確定できなかった。

症例7は、電顕検索で基板下水疱を確認しているが、現在遺伝子検索中であるため病型を確定できない。臨床症状より Cockayne-Touraine 型が最も考えられる。

症例8は、略全身の水疱、瘢痕形成と爪の脱落を認めた。電顕で基板下水疱と anchoring fibril の減少を認めており、症例7と同様、Cockayne-Touraine 型が考えられた。遺伝子検索でも *COL7A1* に、6620 G to C の異常を認めている。しかし、劣性栄養障害型でも稀に一方の遺伝子に同様の変異を認めることがあり、孤発例である自験例の病型の確定のためには、両親の遺伝子検索が不可欠である<sup>1)</sup>。両親の検索を行っていないため疑い例とした。

症例9は、*COL7A1* に、6675+1 G to C 5818 del C を認めたため、Hallopeau-Siemens 型と診断した。

*COL7A1* 遺伝子解析を施行して頂いた弘前大学医学部皮膚科玉井克人助教授に深謝します。

## 参考文献

- 1) Hashimoto I, Kon A, Tamai K, Uitto J: Diagnostic dilemma of "sporadic" cases of dystrophic epidermolysis bullosa: a new dominant or mitis recessive mutation? *Experimental Dermatol*; 8: 140-2, 1999
- 2) 稲葉裕ほか: 表皮水疱症および汎発性膿疱性乾癬の全国疫学調査成績、厚生省特定疾患稀少難治性皮膚疾患調査研究班平成7年度報告書、1996、19-36頁
- 3) Pulkki L, Smith FJ, Shimizu H, Murata S, Yaoita H, Hachisuka H, Nishikawa T, Mclean WH, Uitto J: Homozygous deletion mutations in the plectin gene (PLEC1) in patients with epidermolysis bullosa simplex associated with late-onset muscular dystrophy. *Hum Mol Genet* 5; 1539-1546, 1996
- 4) McGrath JA, Schofield OM, Eady RA: Epidermolysis bullosa pruriginosa: dystrophic epidermolysis bullosa with distinctive clinicopathological features. *Br J Dermatol*; 130: 617-625, 1994



図1 (症例1) 足趾背から足背にかけて大豆大までの水疱が散在している。爪の変形や癒痕形成、稗粒腫はない。



図2 (症例4) 両膝から両下腿に、小指頭大までの結節とびらんを認める。



図3 (症例5) 両下腿に母指頭大までの癬痕が散在。左かかとには、水疱が上皮化した後の痂皮を付け、両足の爪はdystrophicである。



図4 (症例7) 足趾に水疱を認め、右第Ⅰ趾第Ⅴ趾の爪がdystrophicである。



図5 (症例8) 左4指にびらん。手指、手背には痂痕があり、爪の脱落も認める。

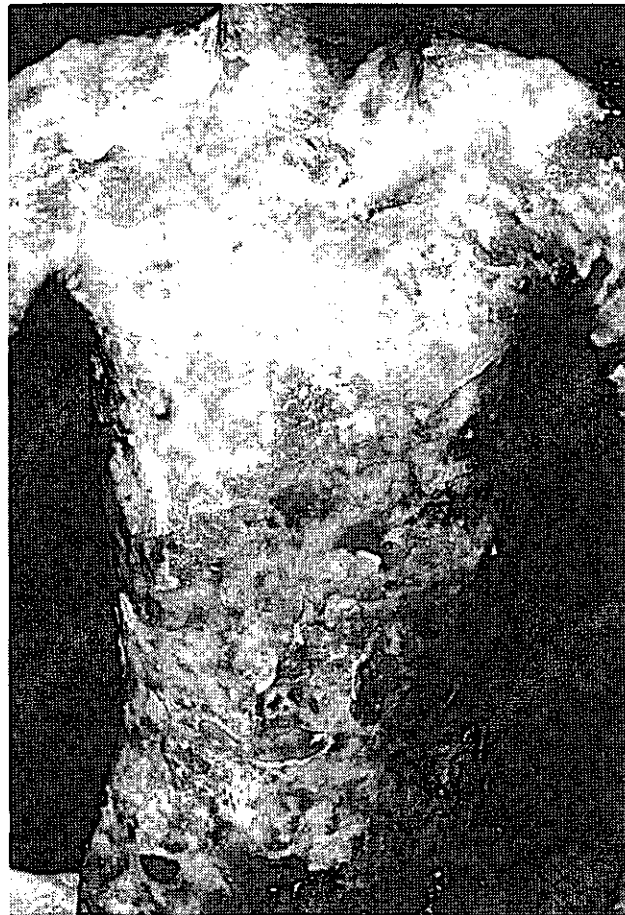


図6 (症例9) 略全身に水疱、びらんあり。手指、足趾は癒着し、棍棒状を呈し、爪はすべて脱落している。稗粒腫を多数認める。