

20000641

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 12 年度研究報告書

平成 13 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) 表皮水疱症治療指針作成の試み	玉井 克人ほか 5
2) 皮膚脆弱症候群 (SFS) の本邦第 1 例	三橋善比古ほか 13
3) 培養臍帯上皮細胞の重層化の試み：表皮水疱症治療への 基礎的研究	池田 志孝ほか 20
4) 皮膚疾患遺伝子治療のための技術開発	金 田 安 史 26
5) 出芽酵母をもちいた COL7A1 遺伝子変異検出法の開発	長 田 元 伸 31
6) ケラチン病の病態形成におけるユビキチン化の役割	真 鍋 求 36
7) In situ transglutaminase assay 法プロトコール	藤本 亘ほか 39
IV. 膿疱性乾癬	
1) 汎発性膿疱性乾癬治療ガイドライン作成	小澤 明ほか 47
2) 小児 GPP の予後調査アンケート結果のまとめ	古 川 福 実 75
3) 膿疱性乾癬の表皮構築：尋常性乾癬、アトピー性皮膚炎苔癬化局面 との比較	飯 塚 一 80
4) 尋常性乾癬、膿疱性乾癬における corneodesmosin の局在の検討。 第 1 報告。尋常性乾癬での発現	飯 塚 一 84
5) 乾癬および膿疱性乾癬患者の末梢血樹状細胞における CD11c 陽性細胞と陰性細胞の比率	田上 八朗ほか 88
6) 乾癬における末梢血単球の機能について	金子 史男ほか 93
7) 小児汎発性膿疱性乾癬の一例と福島県内の汎発性膿疱性乾癬の 検討	金子 史男ほか 97
8) 乾癬患者末梢血単球分画のサイトカイン産生の解析	清 水 宏 99
9) seek1 遺伝子の乾癬患者皮膚における発現	小澤 明ほか 103
10) 汎発性膿疱性乾癬の疾患感受性遺伝子の研究 －MHC 遺伝子領域を中心に－	武 藤 正 彦 106
11) マウス表皮ランゲルハンス細胞における β -defensin2 の 発現について	中 村 晃一郎 109
12) 膿疱性乾癬における Caspase-1 の発現	水谷 仁ほか 112
13) Caspase-1 トランスジェニックマウスの皮膚病変	水谷 仁ほか 117

V. 天疱瘡

- 1) 天疱瘡の予後調査－住民票による生命予後調査－ ……稲葉 裕ほか……124
- 2) 天疱瘡の分類 ……橋本 隆ほか……147
- 3) バキュロウイルス発現系を用いたヒトデスモコリン (Dsc) 1,2,3
リコンビナント蛋白の作製 ……橋本 隆ほか……154
- 4) バキュロウイルス発現蛋白を用いた ELISA 法による IgG および
IgA 抗デスモコリン 1,2,3 自己抗体の検出 ……橋本 隆ほか……160
- 5) 天疱瘡抗原三次元エピトープの解析 ……西川 武二……166
- 6) リコンビナントデスモグレイン 1,3ELISA 値の高い患者における
臨床応用：血清試料の適性希釈倍率の検討 ……北島 康雄ほか……172
- 7) 天疱瘡抗体はデスモソーム形成の構造的障害をしないで
デスモグレイン 3 欠損デスモソームを作るという証拠 ……北島 康雄ほか……179
- 8) Desmoglein 1 と Desmocollin 3 の dominant negative mutant の
細胞接着への影響の違い ……橋本 公二……187

VI. 追記 ……194

VII. 平成 12 年度事業報告……197

VIII. 研究成果の刊行に関する一覧表 ……201

IX. 班研究のまとめ (2001年)

- 1) 天疱瘡、膿疱性乾癬、表皮水疱症の疫学 ……稲葉 裕ほか……215
- 2) 天疱瘡の診断基準、重症度判定基準、重症度別治療指針について 池田 志孝ほか……223
- 3) 天疱瘡の病態 ……橋本 隆……232
- 4) 天疱瘡における今後の検討課題 ……北島 康雄……252
- 5) 表皮水疱症の診断基準、重症度判定基準、重症度別治療指針 ……玉井 克人ほか……262
- 6) 表皮水疱症の病態と臨床型 ……三橋善比古ほか……272
- 7) 表皮水疱症における今後の研究課題：新しい治療法の
開発にむけて ……清水 宏……280
- 8) 膿疱性乾癬の天疱瘡の診断基準、重症度判定基準、重症度別治療
指針について ……田上 八郎ほか……282
- 9) 膿疱性乾癬の病態 ……飯塚 一……306
- 10) 汎発性膿疱性乾癬における今後の研究課題 ……武藤 正彦……312
- 11) 膿疱性乾癬の疾患モデルマウス ……水谷 仁……314
- 12) 全身皮膚への遺伝子治療の展望 ……金田 安史……316

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
	長 田 元 伸	東京医科歯科大学疾患遺伝子 実験センター	助 手
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 巨	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
	真 鍋 求	秋田大学医学部皮膚科	教 授
	水 谷 仁	三重大学医学部皮膚科	教 授
	三 橋 善 比 古	山形大学医学部皮膚科	助 教 授
	武 藤 正 彦	山口大学医学部皮膚科	教 授
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

A. 研究目標

1. 表皮水疱症 (EB)

①治療指針作成、②QOL 調査、③診断基準改訂、④遺伝子治療のための基礎研究の継続、⑤潰瘍治療の代替表皮としての培養臍帯上皮シート作成の試み、⑥新しい遺伝子変異同定法の開発。

2. 膿疱性乾癬 (GPP)

①治療指針作成、②予後調査、③膿疱化機序の検討を継続、④乾癬の責任遺伝子の解析継続。

3. 天疱瘡 (PV)

①予後調査の継続、②重症度判定基準の改定、③ELISA 法を用いた治療法の有用性評価、④抗原解析の継続、⑤棘融解性水疱形成機序の解明継続。

B. 研究方法と結果

1. 表皮水疱症 (*印は班長指定課題)

* 1) 治療指針作成：玉井らは、重症度別治療指針案を班員に意見を求めつつ作成した。

2) QOL：三橋らは、劣性栄養障害型の患者にリハビリ科の協力で作成した義手を用いることで、ある程度の QOL の上昇を得ることが出来た。

* 3) 診断基準改訂：池田らは、遺伝子診断を含む新しい表皮水疱症診断基準案を作成し、班員に意見を求めた。

4) 代替表皮シート：池田らは、表皮水疱症治療への基礎的研究として培養臍帯上皮細胞の重層化を試み、培養臍帯細胞より上皮シートが作成出来ること、その性質が表皮シートに類似していることを明らかにした。

5) 遺伝子治療法開発のための基礎実験：金田は、非ウイルスベクターにウイルス機能を付加させたハイブリッド型リポソームを作成し、長期保存型非ウイルスベクターを開発した。またラット羊水中へ HVJ-liposome を投与し、皮膚組織へより効率よく遺伝子導入するためには、超音波刺激が有用であると報告した。

6) 新遺伝子変異同定法開発：長田は、出芽酵母を用いたⅦ型コラーゲン (COL7A1) 遺伝子の変異解析法を開発し、従来の方法で検出できなかった遺伝子変異が同定可能とした。

7) その他の基礎実験：真鍋らは、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、単純型表皮水疱症の細胞モデルの作成を試みている。また藤本は、重症魚鱗癬の診断のために in situ transglutaminase assay が適応可能と報告した。

2. 膿疱性乾癬 (*印は班長指定課題)

* 1) 治療指針作成の試み：小澤らは、重症度別治療指針 2000 年度版を作成し、班員の意見を求め、更に改訂を行った。

2) 乾癬組織構築の検討：飯塚は、真皮乳頭の六方格子配列モデルにもとづく数理定量解析を行い、膿疱性乾癬の組織構築は、尋常性乾癬のそれに類似しており、膿疱性乾癬表皮は表皮構築

に関する限り、尋常性乾癬と同一とした。

3) 膿疱化機序の検討：金子らは、単球／マクロファージが乾癬ならびに関節性乾癬の発症に関与している可能性を示唆した。また田上らは、乾癬やアトピー性皮膚炎の免疫異常がT細胞のみならず、抗原提示細胞のレベルで起こっていることを示唆した。水谷らは、Caspase-1の発現を膿疱性乾癬皮膚病巣において検索し、膿疱性乾癬の炎症形成にCaspase-1の関与を推定した。

4) 遺伝子解析：武藤らは、膿疱性乾癬はMHCクラスHLA-DQB1*03と相関を示すが、その他に発症に寄与する第2、第3の遺伝要因が存在するものと推測した。小澤らは、MHC領域にあるseek1遺伝子が乾癬感受性遺伝子である可能性につき、引き続き検討している。

3. 天疱瘡（*印は班長指定課題）

*1) 予後調査：稲葉らは、住民基本台帳の調査により天疱瘡の予後調査に有用なデータを収集し、現在解析を行っている。

*2) 重症度判定基準改訂：池田らは、天疱瘡抗体価を含まない天疱瘡の重症度判定基準案を班員の意見を求めつつ作成した。

3) 治療効果の判定法：橋本公らと北島らは、適性濃度に血清を希釈して天疱瘡抗原を用いたELISA法を行ったところ、病勢と良く相関がみられたと報告した。

4) 抗原解析：橋本隆らは、バキュロウイルス発現系を用いたヒトデスモコリン（Dsc）1,2,3リコンビナント蛋白を作製し、新しい天疱瘡抗原の検出を試みている。また西川らは、細胞外ドメインをスワッピングした天疱瘡抗原分子をバキュロウイルス発現系にて作成し、尋常性天疱瘡抗原の3次元エピトープマッピングを行い、主要エピトープはN末端1/3の領域に存在することを確認した。

5) 抗原抗体反応後の水疱形成機序解明：北島らは、抗原抗体反応後の水疱形成機序解明を更に継続している。本年度は、カルシウムスイッチと天疱瘡抗原の動態につき培養細胞を用いて検討を行った。橋本公らは、天疱瘡抗原のdominant negative mutantを培養上皮細胞に遺伝子導入し、尋常性天疱瘡抗原と落葉状天疱瘡抗原のデスモゾームの形成能力に違いがある可能性を示した。

C. 考 案

1. 表皮水疱症

1) 現時点での治療指針を作成したが、今後更なる治療法の開発を行い、その改訂が必要である。2) QOL調査を継続する。3) 新診断基準の妥当性につきアンケート調査を行う必要がある。4) 遺伝子治療のための基礎研究を継続する。5) 潰瘍治療の代替表皮としての培養臍帯上皮シートが完成したが、実際に臨床応用が望まれる。6) 新しい遺伝子変異同定法によるVII型コラーゲン遺伝子の変異同定を多症例で行う。

2. 膿疱性乾癬（GPP）

1) 疾患感受性遺伝子候補が同定されたが、更なる解析が期待される。2) 治療指針を改訂し、また全国普及化を図る。3) 膿疱化機序の解明が徐々になされつつある。

3. 天疱瘡

1) 天疱瘡治癒例・治癒率が報告されてきた。研究班報告に基づいた治療法の衆知徹底と、治癒・寛解例増加が予測される。2) 簡便な天疱瘡抗原解析システムがほぼ完成されつつある。3) 抗原エピトープマッピングと抗原抗体反応後の水疱形成機序解明はほぼ完成段階にある。

D. 結 論

本研究班研究対象3疾患中、天疱瘡では臨床的には約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、原因遺伝子解析が急速に完成しつつあり、今後は実用可能な遺伝子治療の開発が望まれる。膿疱性乾癬では、原因遺伝子の同定に引き続き、病態に則した治療法の開発と普及化が今後の課題である。また表皮水疱症、膿疱性乾癬、天疱瘡とも重症度別治療指針が制定されているが、今後更なる改訂と全国普及化の公的レベルでの徹底化が重要である。診断の正確さとQOLを踏まえた治療法の円滑的推進の為、全国的に指定医制度確立が望まれる。

Ⅲ. 表皮水疱症

1) 表皮水疱症治療指針作成の試み

分担研究者：玉 井 克 人（弘前大学医学部皮膚科）

共同研究者：池 田 志 孝、小 川 秀 興（順天堂大学医学部皮膚科）

は じ め に

表皮水疱症は、表皮・真皮境界部の接着分子をコードする遺伝子の変異により、日常の軽微な外力で容易に水疱や糜爛・潰瘍を形成する遺伝性水疱性疾患群の総称である¹⁾。遺伝子治療法が確立していない現在では、根治的治療は困難である。しかし、日常診療に携わる一般皮膚科医が指針とすべき治療法の確立は、患者およびその家族の QOL 改善にとり必要不可欠である。本研究では、これまで厚生省研究班により試みられてきた種々の治療法に関する報告を中心に、その他の報告の中からも有効と思われるものを取り入れて、表皮水疱症患者に試みるべき治療指針（案）を試作した。

方 法 及 び 結 果

表皮水疱症の治療に関して、これまで稀少難治性皮膚疾患調査研究班（分科会）で報告された内容を基に、その他の最近の報告を含めて治療指針（案）を作成した。その際、内容を病型診断確定前（新生児）と病型診断確定後に大別し、後者をさらに病型別に分けて作成した。それらの治療指針（案）を平成 12 年度第 1 回総会（平成 12 年 6 月 23 日）で提出し、各班員より得られた意見を基にした治療指針改定案を作成して平成 12 年度第 2 回総会（平成 13 年 1 月 20 日）で提出、再度各班員の意見を求めた。

各班員より寄せられた主な意見は、1) 一般的でない治療法も記載した方がよいが、確立された治療法と未確立だが有効性の報告のある治療法、試験段階の治療法を区別して記載する、2) 日常生活指針を取り入れる、3) 単純型については参考として記載する、4) 栄養障害型における手指の癒着や食道狭窄に対する外科的治療を良く行っている施設、遺伝子診断や表皮シート作成が可能な施設のリストを記載する、その他の多くの意見が寄せられた。なお、日常生活指針や、遺伝子診断・表皮シート作成・外科治療の可能な施設については、今後さらにアンケート等で調査し、そのリストを充実させていく事とした。

考 案

表皮水疱症は、病型により臨床的予後が全く異なる為、治療方針の決定には病型の確定が必要不可欠である。接合部型では、重症型（Herlitz 型および幽門閉鎖型）はその殆どが致死性である。一方、軽症型は脱毛・歯牙形成不全を示すものの、就職や挙子などを含む日常生活が可能である。栄養障害型は、優性型は比較的軽症であり、劣性型は優性型と鑑別困難な軽症例から、手指の癒着や食道狭窄などの著明な重症型まで、その臨床像は症例により多彩である。

治療方針の主体は皮膚の水疱、糜爛・潰瘍に対する対症療法である。しかし、作成した治療指針（案）には、通常行われている治療の他に、本研究班で試験的に試みて有効例を認めた、いわ

ゆる未確立な治療内容も記載した²⁾。これらの治療に関しては、班員の間でも記載の是非について意見が分かれており、有効性が確立したもののみを記載すべきという意見、安全性に問題が無ければ積極的に試みて有効性についての情報を得るべきという意見などを得た。今回は、有効例の報告が既にあるが未確立な治療を（未）、本研究班で初めて試みた試験的な治療を（試）と記載し、それらの施行に関しては各施設の判断に任せることとした。今後、より多くの情報が蓄積されることにより、これらの治療の有効性が明らかになると思われる。

栄養障害型に関しては、Ⅶ型コラーゲン遺伝子（COL7A1）変異データベースの作成が進んでおり、変異の種類と臨床像との関係が次第に明らかになりつつある。これらの遺伝情報を基にした治療法の選択、いわゆるテーラーメイド医療の確立は、本研究班の今後の課題の1つであろう。

近い将来、遺伝子変異データベースを基に慎重に適応を選択し、施行する遺伝子治療法の内容を、是非とも本治療指針（案）に追加したい。

参考文献

- 1) 橋本 功：先天性表皮水疱症、図説皮膚疾患講座、メディカルビュー社、P176-181、1992
- 2) 玉井克人、橋本 功：治療てこずる皮膚疾患－先天性表皮水疱症の治療、皮膚科診療プラクティス、10、P 176-179、2000

表皮水疱症治療指針（2001.1.20 案）

表皮水疱症は表皮・真皮境界部における接着分子の遺伝子異常が原因で、有効な遺伝子治療が開発されていない現在、治療はすべて対症療法である。しかし、病型および重症度に従って治療方針が異なるため¹²⁾、初期の診断確定が重要である。

本治療指針では、その内容をⅠ．確定診断前（新生児）、Ⅱ．確定診断後、の2つに大きく分類し、さらに後者を(1)接合部型、(2)栄養障害型に分けて、治療指針を記す。

尚、報告はあるが有効性の未確立な治療法、および有効性を含め試験段階の治療法は、それぞれ（参考：未確立）および（参考：試）と付記した。

また、巻末に参考資料として、1．単純型の治療指針、2．その他の留意すべき合併症、3．日常生活の留意点、4．遺伝子診断および培養表皮シート作製に関する問い合わせ先を記載した。

Ⅰ．確定診断前（新生児）の治療指針

臨床症状及び家族歴から診断を確定し得ない場合、すなわち家系内孤発例の新生児の場合は、その治療は重症度判定基準（厚生省特定疾患皮膚・結合組織調査研究班稀少難治性皮膚疾患分科会平成10年度報告書）による重症度評価³⁾にしたがって選択する。

軽 症

a. 水疱・びらん

上皮化促進、二次感染予防を主眼とした外用療法を行う。すなわち、新生水疱に対しては、消毒後その内容液を十分に排出し、水疱蓋を破らずにシリコンガーゼなどで保護した後、軽く圧迫固定する。明らかなびらんがある場合は軟膏をあらかじめ塗布した、シリコンあるいは創部に癒着しない素材のガーゼ（例えばメロリンガーゼなど）を用いる（栄養障害型では軟膏が水疱蓋の再接着を妨げる可能性があるので注意を要する）。

b. 難治性潰瘍

難治性潰瘍が存在する場合は、創面より細菌並びに真菌培養を行い、菌陽性の場合には感受性のある抗生剤ないし抗真菌剤の内服・外用を行う。耐性菌の出現を防ぐため、同じ抗生剤は2週間以上使用しない。

中等症あるいは重症

上記の症状に加え以下の症状がある場合、入院の上、適切な治療を行う。

a. 哺乳困難

経静脈的に高カロリー輸液を行う。

b. 体重減少

栄養評価を行いながら成分栄養剤、末梢高カロリー輸液、注射用脂肪乳剤などにより栄養管理を行う。

c. MRSA 感染（全身症状あり）

適切な抗生剤を選択し、全身的に投与する。

II. 確定診断後の治療指針

(1) 接合部型

接合部型は、表皮基底細胞層直下の電顕的透明層に水疱を形成し、治癒後に皮膚の萎縮を伴う。殆どが劣性遺伝形式をとり、生命予後の比較的良好な軽症型（non-Herlitz型）と生後数ヶ月～3年で殆どの症例が死亡する重症型（Herlitz型および幽門閉鎖型）とに分けられる。

軽症（non-Herlitz型）

単純型と同様の外用療法を主体とする。脱毛や、歯牙形成不全を伴うことが多く、後者に対しては歯科医と連携して治療する。

重症（Herlitz型および幽門閉鎖型）

遺伝子治療法のない現在、有効な治療法はない。入院の上、局所および全身管理を必要とするが、その殆どが致死性である。

(2) 栄養障害型

栄養障害型は、優性型・劣性型いずれも電顕的基板直下で水疱が形成されるため、治癒後に著明な瘢痕形成を見ることを特徴とする。

家系内孤発例の場合は、症状の完成していない新生児期、乳幼児期には臨床的に優性型・劣性型の鑑別は不可能で、患者および両親のVII型コラーゲン遺伝子変異を検索することによってのみ鑑別可能であるため⁴⁾、遺伝子診断が可能な施設と連携して病型診断をすすめる必要がある。

優性型は加齢とともに軽快傾向を示し、指間癒着や食道狭窄をきたすことは殆どないため、新生水疱、難治性潰瘍、瘢痕形成に対する対症的治療が主体となる。

a. 水疱

栄養障害型の水疱は基板直下に生じるため、水疱蓋を破らないようにしながら水疱内容を完全に排出し、圧迫固定すれば水疱蓋の再接着が可能である。この際、不十分な排液では、数時間後に水疱内にフィブリン析出によると思われる白色凝固膜が生じ、水疱蓋と水疱底の生着が妨げられ、その結果水疱蓋は壊死・脱落して潰瘍となる。また、水疱内容液排出後の軟膏塗布は、基剤の水疱内への侵入が生着の妨げになることがあるので注意が必要である。

b. 難治性潰瘍

1) 外用療法

創面より細菌培養を行い、菌陰性の場合はワセリン基剤の外用剤で創面を保護し、菌陽性の場合には感受性のある抗生剤の含有軟膏を塗布し、非固着性ガーゼで保護する。炎症症状が強い場合には弱いステロイド含有軟膏が有効であり、またプロスタグランジン含有軟膏も上皮化促進に有効である。

2) 培養表皮シート移植法

生検皮膚を用いて培養表皮シートを作成し、潰瘍面に移植する。切手大の生検皮膚より、かなりの面積を被覆する表皮シートの作成が可能であり、生着後の状態も良好なことが多い⁹⁾。表皮シートの作成が可能な施設との連携を必要とする。

3) 全身療法

ビタミンE大量内服が有効な可能性がある（参考・未）。1日25mg/kg、分3で投与する。

c. 癬痕形成

治癒後の癬痕形成や痒疹型の痒疹様結節に対し、癬痕治療薬であるトラニラスト（リザベン）が有効な可能性がある（参考・試）。成人量として1日300mg、分3で投与する。

劣性型

優性型と臨床的に鑑別困難な軽症例から、水疱新生や難治性潰瘍形成が著明で、指間癒着、食道狭窄、低栄養、貧血、骨塩減少、全身感染症状、有棘細胞癌の合併などを伴うことのある重症例までその臨床症状は多彩である。

a. 水疱及び難治性潰瘍

1) 局所療法

基本的に優性型と同様の治療を行う。重症型の場合、生後数年間の丁寧な局所治療と水疱新生予防がその後の臨床的予後に影響する可能性がある⁶⁾ことを家族に説明するとともに、必要に応じて短期入院による処置法の指導を行う。

2) 全身療法

特に重症な例に対しては、蛋白分解酵素阻害剤であるメシル酸ナファモスタット（フサン）の全身投与が有効な可能性がある（参考：試）⁷⁾。フサン 20mg～50mg を生理食塩水 100～150ml に溶解し、1時間かけて点滴静注する。3～5日間投与して効果が認められない場合は中止する。効果が確認された場合は、2週間連日投与する。長期の投与は皮疹の悪化を招く可能性があり、基本的には2週間で中止し、皮疹増悪時に再度投与する。

プラスミン活性阻害剤であるトラネキサム酸が有効な可能性がある（参考：試）⁸⁾。本法は、トランサミン1日1500mgを分3で連日投与するもので、重篤な副作用はないが、抗止血剤との併用で血栓形成傾向の可能性があるので注意が必要である。

b. 指間癒着

手指の機能が完全に喪失した重度の指間癒着に対しては、外科的療法が唯一の治療法である⁹⁾。手術の成否と術後の臨床的予後は、栄養状態、麻酔方法及び術式選択、術後処置と密接な関連があり、小児科医、麻酔科医、整形外科医および皮膚科医の術前・術後の連携が重要である。

重症栄養障害型と予想される症例に対しては、癬痕に伴う指間癒着の抑制にトラニラストが有効な可能性がある（参考：試）。トラニラスト（リザベン）を、成人量として1日300mg、分3で投与する。

c. 食道狭窄

強い狭窄症状のある症例に対しては、バルーンカテーテルを用いた食道狭窄拡張術が有効である¹⁰⁾。

嚥下障害などを伴い、臨床的に食道狭窄が疑われる症例では、トラニラストが有効な可能性がある（参考：試）。トラニラスト（リザベン）を成人量1日300mg、分3で投与する。

d. 低栄養

難治性潰瘍を含む皮膚症状の改善には、栄養状態が良好であることが必須であるが、開口障害、食道狭窄を有する重症例ではしばしば経口摂取不良による低栄養状態を伴うことが多い。そのため、定期的に栄養状態を評価し、必要に応じて成分栄養、高カロリー輸液などにより栄養状態の改善を図る。

e. 貧血

潰瘍部からの慢性出血に伴う鉄欠乏性（小球性）貧血を合併していることがあり、血清鉄低値の場合は鉄剤を補給する。経口による鉄補給で改善しない場合は、経静脈的に鉄剤の補給を行う。但し、慢性炎症による鉄利用障害が原因の貧血では鉄剤は無効であり、フェリチン値を測定して両者を鑑別しなくてはならない（鉄欠乏性貧血ではフェリチン値は低く、鉄利用障害ではフェリチン値は高い）。また、経口摂取不良によるB₁₂や葉酸欠乏に伴う（大球性）貧血では、B₁₂や葉酸の補給が必要である。重度の貧血の場合は、エリスロポエチンの投与が有効な可能性がある（参考：未）。また重症貧血（Hb 7～8 g/dl 以下）合併例に外科的治療を必要とする際には、術後の臨床的予後を改善する目的で輸血を行う。一般的に重症型に対する輸血の貧血改善効果は長続きしないが、創傷治癒の促進効果を期待できる。

f. 骨塩減少

慢性の低栄養状態をきたした症例では骨密度が低下し、続発性の骨粗鬆症を併発することがある。骨塩の低下している症例に対しては、低栄養状態の改善を図るとともに、活性型ビタミンD₃製剤（アルファロール）を1日1 μg、乳酸カルシウムを1日3 gを投与する¹¹⁾。

g. 全身感染症

局所の感染から敗血症を併発することもあるため、常に感染症の有無に留意する。特に発熱などの全身症状を伴う症例には、局所及び血液培養を頻回に行い、菌の有無、感受性を確認し、適切な抗生剤、抗真菌剤を選択、投与する。

h. 皮膚有棘細胞癌の合併

劣性栄養障害型表皮水疱症では、難治性病巣部に高率に有棘細胞癌を合併する。そのため、定期の診察時に皮疹を詳細に観察し、増殖性病変を認めた際には適切な外科的切除術を行う。また、通常の有棘細胞癌と比較して転移例が多いため、転移病巣の有無を詳細に検討し、必要に応じて所属リンパ節廓清および化学療法を併用する¹²⁾。

参考文献

- 1) 橋本 功、野村和夫：表皮水疱症の治療、1. 劣性栄養障害型と接合部型の治療に関する全国調査、厚生省特定疾患稀少難治性疾患調査研究班昭和58年度研究報告書、93-108、1984
- 2) 橋本 功、花田勝美、野村和夫：表皮水疱症の治療、4. 単純型と優性栄養障害型治療に関する全国調査、厚生省特定疾患稀少難治性疾患調査研究班昭和59年度研究報告書、123-133、1985
- 3) 池田志孝、小川秀興：表皮水疱症の重症度判定基準作成の試み、厚生省特定疾患皮膚・結合組織調査研究班稀少難治性皮膚疾患分科会平成10年度研究報告書、19-25、1999
- 4) 橋本 功、玉井克人、野村和夫ほか：栄養障害型表皮水疱症孤発例の遺伝形式の分子生物学的鑑別、厚生省特定疾患稀少難治性疾患調査研究班平成7年度研究報告書、59-62、1996
- 5) 橋本公二、松井善彦、東山真理ほか：培養表皮シート移植を用いた先天性表皮水疱症における難治性潰瘍の治療について、厚生省特定疾患稀少難治性疾患調査研究班平成5年度研究報告書、51-60、1994
- 6) 玉井克人、橋本 功、小川秀興：重症型 recessive dystrophic epidermolysis bullosa：COL7A1 変異の解析と病態に関する考察、厚生省特定疾患皮膚・結合組織調査研究班稀少難治性皮膚疾患分科会平成10年度研究報告書、26-29、1999
- 7) 玉井克人、橋本 功、小川秀興：重症型 recessive dystrophic epidermolysis bullosa に対する蛋白分解酵素阻害剤メシル酸ナファモスタット（フサン）による治療の試み、厚生省特定疾患皮膚・結合組織調査研究班

稀少難治性皮膚疾患分科会平成10年度研究報告書、30-33、1999

- 8) 玉井克人、橋本 功、小川秀興：栄養障害型表皮水疱症症例に対するトラネキサム酸による治療効果の検討、厚生省特定疾患皮膚・結合組織調査研究班稀少難治性皮膚疾患分科会平成11年度研究報告書、22-25、2000
- 9) 小川秀興、矢口 均、池田志孝ほか：表皮水疱症の治療、特に外科的療法についてのまとめ、厚生省特定疾患稀少難治性疾患調査研究班平成4年度研究報告書、125-129、1993
- 10) 小川秀興、小池美佳、矢口 均ほか：劣性栄養障害型表皮水疱症に伴う食道狭窄に対する外科的治療のまとめ、厚生省特定疾患稀少難治性疾患調査研究班平成7年度研究報告書、103-106、1996
- 11) 小川秀興：劣性栄養障害型表皮水疱症における骨塩定量の重要性について、厚生省特定疾患皮膚・結合組織調査研究班稀少難治性皮膚疾患分科会平成10年度研究報告書、28-31、1999
- 12) 小川秀興：有棘細胞癌を合併した劣性栄養障害型表皮水疱症の予後について、厚生省特定疾患皮膚・結合組織調査研究班稀少難治性皮膚疾患分科会平成8年度研究報告書、12-16、1997

参 考 資 料

1. 単純型の治療指針

単純型は、表皮基底細胞の融解により水疱を形成し、治癒後は軽度の色素沈着あるいは脱失を残すのみで皮膚萎縮・瘢痕は生じない。殆どが優性遺伝形式をとる。加齢とともに軽快傾向を示すことが多く、一部の症例を除いて臨床的予後は良好である。

軽 症（限局型）

治療方針は、水疱・びらんに対する外用療法が基本である。単純型では表皮細胞が融解しており、水疱蓋の再接着は期待できないため、軟膏療法を主体とする。局所感染を合併する場合は必ず培養して菌を同定し、感受性のある適切な抗生剤、抗真菌剤を選択して局所的、あるいは全身的に投与する。

重 症（汎発型）

上記の外用療法に加え、以下の治療法が有効な可能性がある。

a. 外用 PUVA 療法（参考：未）

Dowling-Meara 型に対し有効という報告がある。週1回、初回照射量1MEDより開始して症状を見ながら漸増し、水疱増悪反応を生じる最小照射量 minimal blister-exacerbation dosis (MBED) を決定する。以後この量で数回（1～4回）照射する。

b. テトラサイクリン内服療法（参考：未）

テトラサイクリン1日1000mgから1500mgをそれぞれ2ないし3分割で経口投与する。

筋ジストロフィー合併型

劣性遺伝形式をとり、生後数年～十数年後に筋ジストロフィー症状が出現する単純型の亜型。筋症状の進行とともに殆どすべての症例が車椅子生活を余儀なくされ、乳幼児・小児期の死亡例も稀ではない。治療は水疱に対する対症療法のみで、筋ジストロフィー症状に対する有効な治療法はない。

2. その他の留意すべき合併症

治療指針（案）の本文に記載した以外に、以下の合併症が生じることがあり、関係各科と連携して適切な処置を行う必要がある。

1) 消化器系

齶歯、舌小体短縮、舌癒着、肛門部の糜爛・狭窄、慢性便秘など

2) 眼

結膜糜爛、眼球癒着、角膜乾燥、視力障害、穿孔性莖膜軟化症など

3) 泌尿器系

亀頭糜爛、外尿道口狭窄、包皮癒着、腎不全など

4) 呼吸器系

声帯癒着、鼻孔狭窄など

5) その他

続発性アミロイドーシス、下垂体機能低下、成長発育遅延、高グロブリン血性紫斑病、肺炎、治療薬剤による副作用など

3. 日常生活および看護における留意事項

1) 手足など、水疱好発部位を衣類・包帯などで保護する。

2) 劣性栄養障害型では、手指（足趾）間にガーゼをはさみ、手掌内にガーゼ塊をいれて握らせる。

3) ガーゼ保護の際には、絆創膏を直接皮膚に貼らないように注意する。

4) 衣類、靴、食物は、堅いものを避ける。

5) 椅子、机などの角はクッションで覆う。

6) 入浴時には、お湯に食塩を入れて等張液（NaCl9g/l）にすると、疼痛が軽減する。

7) 診察時等に患児の体動を抑える際には強く抑えすぎないように注意する。

8) 採血・注射の際の駆血帯は、衣服などの上からきつくなならないように巻く。

4. 遺伝子診断および培養表皮シート作製の問い合わせ先

1) 遺伝子診断

久留米大学医学部皮膚科学教室

岐阜大学医学部皮膚科学教室

順天堂大学医学部皮膚科学教室

慶応大学医学部皮膚科学教室

弘前大学医学部皮膚科学教室

北海道大学大学院医学研究科皮膚粘膜病学分野

2) 培養表皮シート作製

愛媛大学医学部皮膚科学教室

北海道大学大学院医学研究科皮膚粘膜病学分野

2) 皮膚脆弱症候群の本邦第1例

研究協力者：三 橋 善比古（山形大学医学部皮膚科）

共同研究者：木根淵 智子、阿 部 優子、斉 藤 寛幸、穂 積 豊
（山形大学医学部皮膚科）

要 約

常染色体劣性遺伝性疾患である、皮膚脆弱症候群（SFS）の本邦第1例を報告した。患者は43歳、男性、生後3カ月目以降に脱毛、爪甲肥厚、掌蹠の過角化が出現。18歳頃から軽微な外力でびらんが生じた。初診時、汎発性脱毛、歯牙欠落、爪甲肥厚、発汗低下、掌蹠の角化と水疱を認め、外力でびらんを生じた。びらんの組織所見は棘融解性水疱で、電顕的に desmosome 数の減少と形成不全がみられた。蛍光抗体法で plakophilin の著明な減弱を認めたが、検索した他の desmosome 構成蛋白に異常はみられなかった。SFS は出生時から上記の症状がみられるため、外胚葉形成不全症に位置づけられている。自験例の観察から、SFS はこれまで報告されてきた重症型の他に比較的軽症型も存在し、臨床的に多様性を持つ可能性を指摘した。また、症状は必ずしも出生時から出現して固定するのではないことから、外胚葉形成不全症とするよりは、棘融解型表皮水疱症または単純型表皮水疱症の1亜型と位置づけるのが妥当と考えた。

はじめに

皮膚脆弱症候群（skin fragility syndrome、SFS）は、1997年に McGrath et al¹⁾によってはじめて報告された常染色体劣性遺伝性疾患である。出生時から、軽微な外力で皮膚にびらんや小水疱を生じ、次いで、頭髪の脱毛、爪甲の肥厚、掌蹠の過角化などを生じる。さらに、低汗症もみられることから、McGrath et al¹⁾は、外胚葉形成異常症の1型と考えた。しかし、本態は desmosome 形成分子の一つである plakophilin をコードする遺伝子 PKP1 の変異であり、組織学的特徴は棘融解による表皮内水疱形成である。このことから、本症は単純型先天性表皮水疱症の1型と考えることも出来る。その場合、本症候群でみられる外胚葉形成異常症の症状、すなわち、脱毛、爪甲異常、低汗症などの症候の発症機序とその位置づけが問題になる。われわれは、本症候群の本邦第1例を経験し、これらの問題について考察を行ったので報告する。

症 例 報 告

症 例：42歳、男性

家 族 歴：父と母はいとこ婚である。家系内に同様症状のものはない。

既 往 歴：特記事項なし

現 病 歴：生後3カ月頃から発熱をくり返し、その後、頭部に脱毛が出現。幼少時から爪甲の肥厚混濁と脱落を認めた。18歳頃から掌蹠の過角化と、外力が加わった部位にびらんと水疱が出現、30歳頃より歯牙の脱落を認めた。

初診時臨床所見：頭毛は完全脱毛を呈している（図1）。腋毛、恥毛もみられない。大部分の歯牙は脱落していた。掌蹠にび漫性の過角化を認め、線状の水疱形成もみられた（図2）。体幹、

四肢の皮膚は乾燥傾向を認める以外一見正常であるが、メスの柄の先端で軽く一回擦過したところ、びらんを生じた。また手掌を用いてヨード澱粉法で発汗試験を行ったところ、健常対照に比べて著明な発汗の低下を認めた。

組織所見：左前腕伸側をメスの柄で擦過した部分の生検組織 HE 染色で、表皮下層を残してびらんの形成を認めた。びらんの辺縁および近傍には棘融解像を認めた（図3）。

免疫組織学的検索：Plakophilin、plakoglobin、desmoglein 1、および desmocollin に対する抗体で凍結切片を用いて行った蛍光抗体法の所見は、plakophilin が表皮細胞間に一部で弱陽性、大部分は陰性であったのに対し、他の3つの抗原に対する反応は表皮細胞間に強陽性を示した（図4）。

電顕検索：左手掌から採取した皮膚の電顕観察所見は、表皮細胞間の間隙の開大、desmosome 数の減少と矮小化が主要な所見であった（図5）。これに対し、表皮基底細胞の hemidesmosome に著変はみられなかった。幼児期からのびらん、脱毛、爪甲変形、掌蹠角化症、低汗症等の臨床所見の他、外力を加えた部位に組織学的に棘融解がみられ、電顕的な desmosome の低形成、免疫組織学的な plakophilin の減弱などの所見から、自験例を SFS と診断した。

考 察

SFS はこれまで、世界で4例の報告がある¹⁾²⁾³⁾。これらの症例は、イギリス、フランスなどのヨーロッパに集中している。SFS は、出生時から認められるびらん、脱毛、爪甲異常を主症状としている。自験例は、出生時は正常であったが、生後100日目頃から発熱とともに頭髪の脱毛、爪甲脱落が生じ、その後、軽微な刺激によるびらんの発現がみられるようになったという。自験例はこのように、これまでの報告例に比べ症状の発現が遅く、かつ症状の程度も軽い。

自験例の組織学的検索では、外力を与えた部位の表皮内に棘融解を生じており、電顕的検索では desmosome の低形成がみられた。これらのことはこれまでの報告に一致する。また、免疫組織学的検索で plakophilin の減弱がみられたが、既報告例では plakophilin は完全に陰性であったとされているので、これまでの報告と異なっている。このように、自験例はこれまでの報告と同じ所見とともに、やや異なる面を持っている。しかし、症状発現の時期に違いはあるが臨床所見は全て一致していること、組織学的に棘融解を認め、電顕で desmosome の低形成があり、免疫組織学的に plakophilin の発現に異常があることから SFS と診断してよいと考える。

なぜこのような違いが生じたか考察してみる。Hoffman et al¹⁾は、1995年に棘融解型表皮水疱症（acantholytic epidermolysis bullosa、AEB）の1家系を報告した。この家系の患者は優性遺伝を示し、掌蹠に角化とびらんがみられ、組織学的に棘融解像を認めた。また、腋窩の低汗症もみられたという。発症は成人になってからであった。組織学的に棘融解を認め、低汗症を認めたことから、AEB と SFS は臨床的および組織学的に類似性を持つ。AEB では遺伝子検索は行われていないが優性遺伝性疾患で、SFS は劣性遺伝性疾患であるので同じ疾患単位とは認められないが、前者も desmosome 形成蛋白をコードする遺伝子異常による疾患である可能性があり、同様の範疇に入るものと思われる。すなわち、先天的に desmosome 形成障害をきたす疾患には、優性遺伝を示すものと劣性遺伝を示すものがあり、劣性遺伝性のものは優性遺伝性のものより臨床的に重症である可能性が強く示唆される。また、劣性遺伝を示すものも、臨床型は一樣ではなく、遺伝子変異の部位や性状によって中等症から重症型までの多様性があるものと考えれば、自験例は、劣性遺伝性のなかではより軽症型に近いものと考えられる。

SFS症候群の重症型をみれば、外胚葉形成異常症と症状は同じで区別がつかない。しかし、外胚葉形成異常症は、出生時または幼児期に症状があって、その後もほとんど動きがないことが特徴とされている⁹⁾。SFSは重症型の場合は出生時から症状が出現するが、自験例では生後しばらくしてから症状が出現し、その後も症状に動きがみられた。Hoffman et al⁹⁾の例では成人になってから発症し、病変は掌蹠に局限していた。遺伝的に desmosome 構成蛋白遺伝子の異常によって棘融解を示す疾患群があると想定すれば、成人になって発症し、症状が掌蹠に局限する軽症型から、最重症型で出生時には症状がある程度完成している SFS までを含むことになる。これらの、desmosome 形成障害を特徴とする遺伝性疾患群を、単純型表皮水疱症の一亜型の棘融解性表皮水疱症としてまとめ、臨床的および遺伝学的に多様性をもつ疾患群と考える分類を提唱したい (図6)。

今後同様の症例を蓄積して検討を加えていく必要がある。

参考文献

- 1) McGrath JA, McMillan JR, Shemanko CS, Runswick SK, Leigh IM, Lane EB, Garrod DR, Eady RA: Mutations in the plakophilin 1 gene result in ectodermal dysplasia/skin fragility syndrome. *Nature Genet* 17:240-44, 1997.
- 2) McGrath JA, Hoeger PH, Christiano A, McMillan JR, Mellerio JE, Ashton GH, Dopping-Hepenstal PJ, Lake BD, Leigh IM, Harper JI, Eady RA: Skin fragility and hypohidrotic ectodermal dysplasia resulting from ablation of plakophilin 1. *Br J Dermatol* 140:297-307, 1999.
- 3) Whittock NV, Haftek M, Angoulvant N, Wolf F, Perrot H, Eady RA, McGrath JA: Genomic amplification of the human plakophilin 1 gene and detection of a new mutation in ectodermal dysplasia/skin fragility syndrome. *J Invest Dermatol* 115:368-74, 2000.
- 4) Hoffman MD, Fleming MG, Pearson RW: Acantholytic epidermolysis bullosa. *Arch Dermatol* 131:586-9, 1995.
- 5) Herper JI: Ectodermal dysplasias, *Textbook of Dermatology*. 6th ed., ed by Champion RH et al, Blackwell, London, 1998, p391-406.

英文抄録

A first Japanese case of skin fragility syndrome (SFS) was reported. The patient was a 42-year-old Japanese man. Three months after the birth, there appeared hair loss, nail thickness and palmoplantar hyperkeratosis. Erosions were easily induced by slight injury to the skin. At the time of first visit to our clinic, he showed total alopecia, loss of teeth, nail thickness, hyperkeratosis and blister formation on the palms and soles. Histopathological examination of the erosion induced by mild pressure of a grip of scalpel showed acantholytic blister formation in the epidermis. Electron microscopy showed extremely reduced number of desmosome but hemidesmosome appeared intact. Immunofluorescent examination revealed that a reaction to plakophilin was extremely reduced, on the other hand, other examined desmosomal antigens were clearly positive. SFS have been considered a variant of ectodermal dysplasia because of the resemblance of

its' clinical futures which are stable from the early infant period. Our case suggests that several symptoms of SFS appear even in the adult age not at the newborn age. SFS may include wide ranges of heterogeneous disease groups. We postulate that SFS should be categorized a variant of acantholytic or simplex type of epidermolysis bullosa.

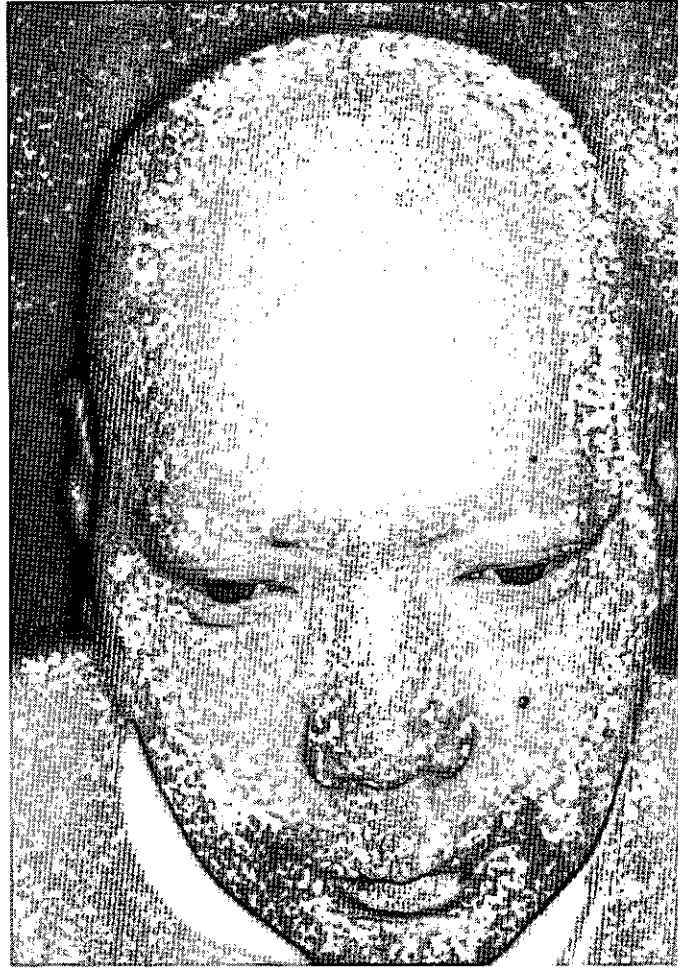


図1 頭部の臨床所見。完全脱毛を呈している。

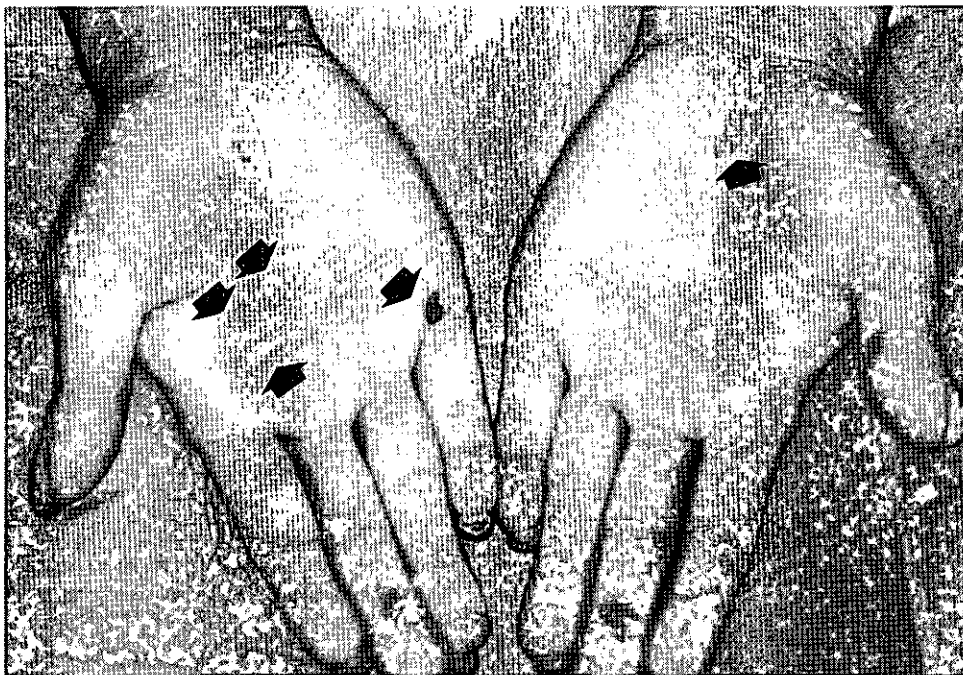


図2 掌蹠の臨床所見。過角化と特に力が加わる部位への水疱形成。爪の肥厚もみられる。水疱および血疱を↑で示す。