

- pemphigus IgG-induced inositol 1, 4, 5-trisphosphate generation, intracellular calcium increase, and plasminogen activator secretion in DJM-1 cells, a squamous cell carcinoma line. *J Invest Dermatol* 105: 329-333, 1995
29. Osada K, Seishima M, Kitajima Y: Pemphigus IgG activates and translocates protein kinase C from the cytosol to the particulate/cytoskeleton fractions in human keratinocytes. *J Invest Dermatol* 108: 482-487, 1997
 30. Seishima M, Iwasaki-Bessho Y, Itoh Y, et al: Phosphatidylcholine-specific phospholipase C, but not phospholipase D, is involved in pemphigus IgG-induced signal transduction. *Arch Dermatol Res* 291: 606-613, 1999
 31. Seishima M, Esaki C, Osada K, et al: Pemphigus IgG, but not bullous pemphigoid IgG, causes a transient increase in intracellular calcium and inositol 1, 4, 5-trisphosphate in DJM-1 cells, a squamous cell carcinoma line. *J Invest Dermatol* 104: 33-37, 1995
 32. Lin MS, Swartz SJ, Lopez A, et al: Development and characterization of desmoglein-3 specific T cells from patients with pemphigus vulgaris. *J Clin Invest* 99: 31-40, 1997
 33. Budinger L, Borradori L, Yee C, et al: Identification and characterization of autoreactive CD4+T cell responses to the extracellular domain of bullous pemphigoid antigen 2 in patients with bullous pemphigoid and normals. *J Clin Invest* 102: 2082-2089, 1998
 34. Bernard P, Aucouturier P, Denis F, et al: Immunoblot analysis of IgG subclasses of circulating antibodies in bullous pemphigoid. *Clin Immunol Immunopathol* 54: 489-494, 1990
 35. Hertl M, Amagai M, Ishii K, et al: The HLA-DR11-restricted T cell response to the extracellular portion (EC1-5) of the pemphigus vulgaris antigen (PVA) is modulated by polymorphisms of β 1-chain. *J Invest Dermatol* 106: 813a (abstr act), 1996
 36. Hertl M, Amagai M, Sundaram H, et al: Recognition of desmoglein 3 by autoreactive T cells in pemphigus vulgaris patients and normals. *J Invest Dermatol* 110: 62-66, 1998
 37. Riechers R, Grotzinger A, Hertl M: HLA class II restriction of autoreactive T cell response in pemphigus vulgaris and potential application for a specific immunotherapy. *Autoimmunity* 30: 183-196, 1999
 38. Kricheli D, David M, Frusic-Zlotkin M et al: The distribution of pemphigus vulgaris-IgG subclasses and their reactivity with desmoglein 3 and 1 in pemphigus patients and their first-degree relatives. *Br J Dermatol* 143: 334-339, 2000
 39. Proby CM, Ota T, Suzuki H, et al: Development of chimeric molecules for recognition and targeting of antigen-specific B cells in pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol* 142: 321-330, 2000
 40. 西川武二: 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 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: 118-127, 2000
 41. Aoyama Y, Tsujimura Y, Funabashi M et al: An experience for ELISA for desmoglein 1, suggesting a possible diagnostic help to determine the initial therapy for pemphigus foliaceus. *Eur J Dermatol* 10: 18-21, 2000
 42. Herbst A, Bystryń JC: Patterns of remission in pemphigus vulgaris. *Am Acad Dermatol* 42: 422-427, 2000
 43. 増谷 衛、稲葉 裕、小川秀興: 寛解と判定された天疱瘡患者の検討 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: 95-102, 2000
 44. Amagai M, Hashimoto T, Green KJ, et al: Antigen-specific immunoadsorption of pathogenic autoantibodies in pemphigus foliaceus. *J Invest Dermatol* 104: 895-901, 1995
 45. Iwatsuki K, Han GW, Fukuti R, et al: Internalization of constructive desmogleins with the subsequent

- induction of desmoglein 2 in pemphigus lesions. *Br J Dermatol* 140: 35-43, 1999
46. Amagai M, Tsunoda K, Suzuki H, et al: Use of autoantigen-knockout mice in developing an active autoimmune disease model for pemphigus. *J Clin Invest* 105: 625-631, 2000

表 天疱瘡の臨床症状、病理組織、自己抗体の抗原による分類

臨床分類	特異抗原	病理組織的特徴
尋常性天疱瘡 粘膜優位型 皮膚粘膜型	Dsg3 Dsg3, Dsg1	基底層直上の裂隙 基底層直上または有棘層に至る裂隙
増殖性天疱瘡	Dsg3	基底層直上裂隙、表皮肥厚と炎症細胞浸潤
落葉状天疱瘡 ブラジリアン天疱瘡	Dsg1 Dsg1	顆粒層での裂隙 顆粒層での裂隙
疱疹状天疱瘡	Dsg1, Dsg3	好酸球性海綿状態—水疱
腫瘍随伴性天疱瘡	Dsg3 plectin, BPAG1 desmoplakin1, 2 envoplakin, periplakin 170kDa peptide	表皮細胞の壊死（アポトーシス？）
IgA 天疱瘡 好中球性 IgA 水疱症	Dsc1 Dsg1 Dsg3	角層下膿疱と角層下裂隙 表皮内好中球性海綿状態

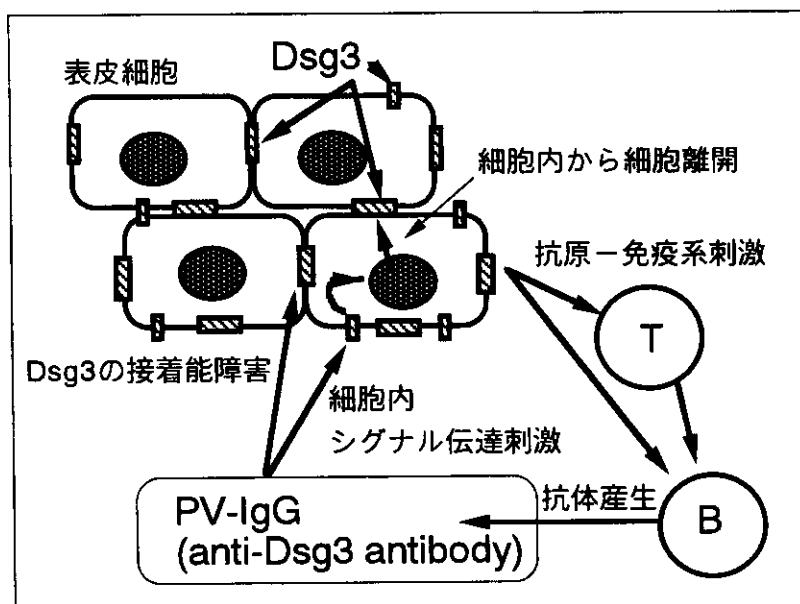


図1

尋常性天疱瘡の発症機序と治療の標的、免疫学的側面（抗体産生など）側と標的臓器の表皮角化細胞側に分けて考えられる。

免疫学的側面

- 1) デスモグレイン3 (Dsg3) 抗体 (PV-IgG) の除去、2) 抗体産生の特異Bリンパ球の除去と不活化、3) 特異B細胞刺激活性化するTリンパ球の除去と不活化、4) Dsg3によるリンパ球の刺激の阻止（抗原の修飾など）

表皮角化細胞の反応系側面

- 1) 抗体結合後の細胞内シグナル伝達の修飾、
- 2) 抗原分子の修飾（抗体結合のブロック）
- 3) 代償性デスモグレイン、デスモコリンの発現の誘導、
- 4) 表皮角化細胞からのマイクロドメイン免疫反応（抗原抗体結合、二次的炎症性サイトカインの分泌など）の抑制

5) 「表皮水疱症の診断・重症度判定・治療指針」

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

分担研究者：玉 井 克 人（弘前大学医学部皮膚科教室）

共同研究者：池 田 志 孝、小 川 秀 興（順天堂大学医学部皮膚科学教室）

疾 患 概 要

1 定 義

先天性表皮水疱症（epidermolysis bullosa、EB）は、遺伝的素因により日常生活における軽微な外力で皮膚あるいは粘膜に容易にびらん・水疱を形成する疾患群の総称である。本症は、遺伝形式、電顕的水疱形成部位およびその臨床症状により①単純型、②接合部型、③優性栄養障害型、④劣性栄養障害型の4病型に大別される。現在まで単純型13型、接合部型8型、優性栄養障害型7型、劣性栄養障害型6型の計34の亜型が報告されている¹⁾。

2 疫 学

1994年に実施された厚生省稀少難治性皮膚疾患調査研究班による全国調査²⁾において本邦における表皮水疱症推定疾患患者数は500から640人で、各病型の割合は、単純型32%、接合部型7%、優性栄養障害型21%、劣性栄養障害型33%、その他7%であり、単純型とその他を除く61%が特定疾患治療研究事業の対象疾患である。参考までにアメリカでは国家水疱症登録制度があり、約2000例が登録されており、各病型の比率は単純型52%、接合部型8%、優性栄養障害型11%、劣性が18%と報告されている。男女比がおおよそ1:1で、ほとんどが、生下時あるいは1歳未満の乳児期より発症するが、優性栄養障害型はそれよりもややおくらせて幼少期に発症することもある。

3 病 因

最近の研究の進展により、本症の病因が表皮・真皮境界部の接着に係わる分子群の遺伝子異常であることが明らかになった³⁾。

① 単純型

主として常染色体性優性遺伝形式をとり、表皮内水疱（epidermolysis）を形成する。表皮を構成するトノフィラメントの異常凝集像が電顕的に観察され、その構成成分であるケラチン5/14の遺伝子変異による細胞骨格の機能異常が要因である。最近常染色体性劣性遺伝形式をとり、発症後数年から十数年後に筋の萎縮性変化を伴う病型が報告された。電顕的には基底細胞底面の細胞膜直上で水疱形成し、プレクチンの遺伝子異常によることが明らかにされた。

② 接合部型

主として常染色体性劣性遺伝で、基底細胞の細胞膜と電顕的基板との間における接合部水疱形成（junctiolysis）を認める。電顕的にヘミデスモゾームの減少や係留細線維（アンカリングフィラメント）の異常が認められ、原因としては、 $\alpha 6 / \beta 4$ インテグリン、XVII型コラーゲン（180kD類天疱瘡抗原、BPAG2）、ラミニン5の遺伝子異常が報告されている。

③ 優性栄養障害型

優性栄養障害型は基底膜直下の真皮内水疱形成（dermolysis）を示し、常染色体性優性遺伝形式をとる。基底膜と真皮を接着させている係留線維（アンカリングフィブリル）の数の減少、形態異常が観察され、その構成成分であるⅦ型コラーゲン遺伝子異常により水疱を形成する。Ⅶ型コラーゲンは、その中央の特徴的なグリシン-X-Y 繰り返し領域で3本のコラーゲン分子が α ヘリックス構造を形成する。優性型のほとんどはグリシン置換型変異により、この変異ペプチドを含むⅦ型コラーゲン分子の構造・機能異常が生じる（ドミナント・ネガティブ効果）ことが原因である。

④ 劣性栄養障害型

劣性栄養障害型は優性型同様に dermolysis を示す。優性型と同じくⅦ型コラーゲン遺伝子異常によるが、劣性型はあらゆるタイプのⅦ型コラーゲン遺伝子変異の組み合わせにより生じ、Ⅶ型コラーゲン分子の形成が大きく障害される変異の組み合わせでは重症型（Hallopeau-Siemens 型）、アミノ酸置換型の組み合わせでは軽症型（Mitis 型）となる。

4 症 状

すべての病型に共通するのは、日常の軽微な外力（機械的刺激）で容易に水疱やびらんを形成する点である。幼少時から始まり、長年にわたって症状が持続する。発症年齢や水疱形成部位、重症度などによって病型が細分化されている。

① 単純型

水疱、びらの治癒した後に瘢痕、皮膚移植を残さないのが特徴である。

主要病型：Köbner 型（水疱は全身に汎発）、Dowling-Meara 型（皮疹は全身性で水疱の疱疹状配列）は、いずれも生下時から生後半年以内に発症する。Weber-Cockayne 型（皮疹は手足に局限）は、幼少期から青年期に発症する。いずれの病型も、夏に増悪し冬に寛解する傾向や、加齢と共に軽快する傾向を持つ。上記の病型はケラチン5あるいは14の遺伝子異常を認め、常染色体優性遺伝である。

近年、プレクチン遺伝子の異常によることが明らかとなった筋ジストロフィー合併型（皮膚の水疱形成に筋萎縮を伴い基底細胞底面の細胞膜直上で水疱を形成）は常染色体劣性遺伝形式をとる。

② 接合部型

水疱、びらの治癒後、瘢痕は残さないが皮膚萎縮を残す。いずれも生下時より発症する。主要病型；重症汎発性萎縮型；Herlitz 型、致死型（口囲・鼻周囲の難治性びらんが特徴）はラミニン5の遺伝子異常で、生殖可能年齢前に死亡することが多い。幽門狭窄型は致死型の特殊型で胃幽門部の狭窄を伴い、 $\alpha 6 / \beta 4$ インテグリン遺伝子の異常によることが明らかにされている。軽症汎発萎縮型；Disentis 型はBPAG2の異常で発症し、予後は比較的良好で、成人期まで延命することが多い。接合部型のほとんどが常染色体劣性遺伝であるが、常染色体優性型も1型（Traupe-Belter-Kolde-Voss 型）報告されている。

③ 優性栄養障害型

幼少時期に初発し、加齢とともに、水疱、びらの発生は減少する傾向がある。水疱、びらの治癒後瘢痕形成と爪の変形・脱落や指趾端の萎縮を認めることもある。ときに粘膜も侵されることが軽度である。

主要病型：Pasini 型（体幹に特有の象牙扁平の白色丘疹を発生）、Cockane-Touraine 型（Pasini 型よりもやや軽症で白色丘疹を認めない）がある。

④ 劣性栄養障害型

生下時から乳児期に発症し、躯幹ならびに四肢に水疱、びらんが多発し、著名な肥厚性瘢痕や稗粒腫を残す。難治性潰瘍部に有棘細胞癌の発生をみることもある。頭髮の脱落、歯牙や爪の形成異常の他、粘膜障害（食道狭窄、舌小帯短縮、肛門びらんなど）が高頻度にみられ種々の機能障害をきたす。加齢による軽快傾向は認めず、生涯難治性である。

主要病型：Hallopeau-Siemens 型（重症型で水疱、びらんが全身に汎発し、指趾の癒着と瘢痕性拘縮が著明）、Mitis 型（水疱、びらん四肢、殿部に好発）、反対型（躯幹に近い腋窩や鼠径部に水疱・びらんが限局する傾向を持ち、指趾の癒着は無いが、あっても軽度）が代表的である。

5 予 後

本症は遺伝子異常による疾患であるため、遺伝子治療以外には治癒は望めない。多くが慢性・難治性の経過をとり、水疱の新生と治癒をくり返す。病型によって予後は異なり、特に接合部型の Herliz 型や劣性栄養障害型では難治性で生命予後が不良だけでなく、食道・幽門狭窄や、指趾の瘢痕拘縮・関節拘縮、栄養不良・発育不全、難治性病巣からの皮膚悪性腫瘍の併発などの合併症も多く、患者の QOL を著しく低下させている。

① 単純型

比較的軽症で、冬に増悪して夏に軽快する傾向や、加齢に伴い症状が軽快する傾向がある。

② 接合部型

重症汎発性萎縮型（Herliz 型）や幽門狭窄型は、ほとんどが乳幼児期から小児期までに死亡する。軽症汎発性萎縮型（Disentis 型）は生命予後良好で成人期まで生存していることが多い。

③ 優性栄養障害型

加齢とともに水疱・びらの新生は減少する傾向がある。粘膜が障害されることもあるが、多くは軽度であり、生命予後は良好である。

④ 劣性栄養障害型

生下時から乳幼児期までに発症し、水疱やびらんが汎発し、皮膚・粘膜の障害も重篤なものが多い。皮膚付属器（頭髮、爪）や歯などの形成異常を認めることもある。Hallopeau-Siemens 型は、水疱・びらんが全身に汎発し、指趾の癒着と瘢痕性拘縮が著しく機能障害をきたす。Mitis 型では指趾の癒着はないがあっても軽度である。

診 断

家族歴の聴取、臨床像の正確な把握と他疾患の除外により先天性表皮水疱症の病名が確定したらならば、病型診断を進める。診断のためには、新鮮な小水疱の生検による光顕、電顕学的水疱形成部位（表皮内、接合部、真皮内）の同定が重要となる。家系内孤発例では病型診断が困難な場合もあるが、その際には遺伝子診断により確定診断が可能となる。

稀少難治性皮膚疾患調査研究班平成 7 年度報告書に掲載された表皮水疱症の診断基準（1995. 12. 2 案）基に作成した表皮水疱症診断書平成 12 年度改訂案から、その主な内容を抜粋して示

す。

I. 対象疾患（接合部型ないし栄養障害型）であるか否かの診断

A. 臨床的診断項目

- ① 軽微な機械的刺激により皮膚（ときには粘膜）に容易に水疱を生じる。
- ② 薬剤・感染・光線過敏・自己免疫による水疱症を除外できる。
- ③ 水疱・びらの治癒後に瘢痕または皮膚萎縮を残す。
- ④ 原則として乳幼児に発症する。

B. 光学顕微鏡的診断項目

水疱初発位置は表皮内ではなく表皮下である。

C. 電子顕微鏡的診断項目

水疱初発位置は、表皮内ではなく、接合部または真皮内である。

II. 判定及び診断

1. 乳幼児の場合

A ①②④のすべてを満たし、かつ B、C のいずれかひとつ以上を満たすものを対象疾患とする。

2. 乳幼児以外の場合

A①②③④のすべてを満たし、かつ B、C のいずれかひとつ以上を満たすものを対象疾患とする。

III. 病型に関する診断

A. 電頭的検索により水疱初発位置が確定されている場合

- ①水疱初発位置が接合部にあるもの—————接合部型
- ②水疱初発位置は真皮内であるもの
 - a. 家族内に患者が2人以上発生している場合
 - ア. 患者が親子関係にあるもの—————優性栄養障害型
 - イ. 患者が同胞関係にあるもの—————劣性栄養障害型
 - b. 家族内に患者が1人のみ（孤発例）の場合
 - ア. 指間癒着が著しいもの—————劣性栄養障害型
 - イ. 指間癒着が著しくないもの—————劣性または優性栄養障害型*

B. 電頭的検索により水疱初発位置が確定されていない場合

- ①家族内に患者が2人以上発生している場合
 - a. 患者が親子関係にあるもの—————優性栄養障害型
 - b. 患者が同胞関係にあるもの
 - ア. 指間癒着が著しいもの—————劣性栄養障害型
 - イ. 指間癒着が著しくないもの—————劣性栄養障害または接合部型*
- ②家族内に患者が1人のみ（孤発例）の場合
 - a. 水疱治癒後に皮膚萎縮を残し、歯牙形成不全を伴うもの—————接合部型
 - b. 水疱治癒後に瘢痕を残す場合

- ア. 指間癒着が著しいもの——劣性栄養障害型
 イ. 指間癒着が著しくないもの——劣性養障害または接合部型*

C. 遺伝子検索による確定診断（上記A. Bにおける※の場合に必要）

①VII型コラーゲン遺伝子変異が

- a. 羅漢者の親子で見られるもの——優勢栄養障害型
 b. 孤発例で見られ、その両親にはみられないもの——優勢栄養障害型
 c. 孤発例とその両親にみられるもの——劣性栄養障害型

③ラミニン5の各サブユニット（ $\alpha 3$ 、 $\beta 3$ 、 $\gamma 2$ ）、インテグリン $\alpha 6 \cdot \beta 4$

または180kD類天疱瘡抗原（XVII型コラーゲン）遺伝子のいずれかに変異が
 みられるもの——接合部型

重症度基準

各病型における異常遺伝子に種類、遺伝子変異と病態との関係など、多くの基礎的情報蓄積しつつあるものの、決め手となる治療方法の無い現在、実際の医療現場では、症状に応じた対症療法が主体となる。その際、たとえ皮膚科専門医であっても、過去に表皮水疱症の治療経験のない医師が重症度や予想される臨床的予後を決断することは非常に困難であり、客観的に重症度を決定するための判定基準の作製は重要である。

以下に、表皮水疱症重症度判定基準平成10年度案⁶⁾を示す。

I. 新生児

症状・状態	3点	2点	1点	0点
水疱・びらん新生	1 W10 個以上	5～9 個	4 個以下	なし
難治性潰瘍面積	15%以上	5～15%	5%以下	なし
口腔内水疱・びらん	常にあり	1 Mに数回	1 Mに1～2 個	なし
哺乳困難	高度	中等度	軽度	なし
体重	減少	維持	軽度増加	順調増加
MRSA 感染	全身症状あり		皮膚感染あり	なし

軽症：5点以下、中等症、6～10点、重症11点以上

注) 以下の事項が明らかであれば、上記の点数に関係なく重症とする。

- 1) 致死型の診断が下された場合（ラミニン5のサブユニット欠損を証明）
- 2) 同胞に致死例がある場合
- 3) 肥厚性幽門閉鎖の場合
- 4) 同胞に筋ジストロフィーの合併症がある場合
- 5) 同胞に重症劣性栄養障害型症例がある場合

II. 接合部型

症状・状態	3点	2点	1点	0点
水疱・びらん新生		1 W 4 個以上	1 ~ 3 個	なし
難治性潰瘍面積	15%以上	5 ~ 15%	5 %以下	なし
口腔内水疱・びらん	常にあり	1 M に数回	1 M に 1 ~ 2 個	なし
低慎重	- 20%超	- 20 ~ - 10%	- 10%未満	なし
低体重	- 20%超	- 20 ~ - 10%	- 10%未満	なし
貧血	- 20%超	- 20 ~ - 10%	- 10%未満	なし
蛋白血漿	- 20%超	- 20 ~ - 10%	- 10%未満	なし
MRSA 感染	前新症状あり		皮膚感染あり	なし

軽症：7点以下、中等症、8~14点、重症15点以上

注) 以下の事項が明らかであれば、上記の点数に関係なく重症とする。

- 1) 皮膚悪性腫瘍（特に扁平上皮癌）の発生
- 2) 反応性アミロイドーシスの発生
- 3) 致死型の診断が下された場合（ラミニン5のサブユニット欠損を証明）
- 4) 同胞に致死症例がある場合
- 5) 肥厚性幽門閉鎖の場合

III. 栄養障害型

症状・状態	3点	2点	1点	0点
水疱・びらん新生		1 W 4 個以上	1 ~ 3 個	なし
難治性潰瘍面積	15%以上	5 ~ 15%	5 %以下	なし
口腔内水疱・びらん	常にあり	1 M に数回	1 M に 1 ~ 2 個	なし
瘢痕形成	高度	中等度	軽度	なし
手指・足趾癒着	棍棒状	中等度	軽度	なし
食道狭窄	水分摂取不可	固形物摂取不可	軽度嚥下困難	なし
低慎重	- 20%超	- 20 ~ - 10%	- 10%未満	なし
低体重	- 20%超	- 20 ~ - 10%	- 10%未満	なし
貧血	- 20%超	- 20 ~ - 10%	- 10%未満	なし
蛋白血漿	- 20%超	- 20 ~ - 10%	- 10%未満	なし
骨塩減少	- 20%超	- 20 ~ - 10%	- 10%未満	MRSA 感染
前新症状あり		皮膚感染あり	なし	

軽症：10点以下、中等症、11~18点、重症19点以上

注) 以下の事項が明らかであれば、上記の点数に関係なく重症とする。

- 1) 皮膚悪性腫瘍（特に扁平上皮癌）の発生
- 2) 応性アミロイドーシスの発生

治 療 指 針

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、初期の診断確定が重要である。以下に、稀少難治性皮膚疾患調査研究班昭和60年度報告書に掲載された表皮水疱症の治療指針⁷⁾ およびその後研究班報告書に掲載された治療に関する報告^{8~10)} を基にして作成した、表皮水疱症治療指針平成12年度改定案からその主な内容を抜粋する。尚、治療効果が不確立なものには(参考:末)、試験的な治療には(参考:試)と記載した。

A. 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。

中等度あるいは重症

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。

B. 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、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溶液を完全に排出し、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。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：末）。1日mg/kg、分3で投与する。

c. 瘢痕形成

治癒後の瘢痕形成や痒疹型の痒疹様結節に対し、瘢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泡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）。フサン20mg～50mgを生理食塩水100～500ml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）。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。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。

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。十度の貧血の場合は、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（Hb7～8g/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1μg、乳酸カルシウムを1日3gを投与する。

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（健常人対照の約80倍）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、通常の有棘細胞癌に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。

参考文献

- 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疾患調査研究班平成7年度研究報告書、63-67、1996
- 2) 千田雅代、玉腰暁子、他：稀少難治性皮膚疾患の全国疫学調査成績、厚生省特定疾患難病の疫学調査研究班平成7年度業績集、45-53、1997
- 3) Fin JD et al：Epidermolysis Bullosa The Johns Hopkins University Press, 1999
- 4) 橋本 功、玉井克人、野村和夫ほか：栄養障害型表皮水疱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 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疾患調査研究班平成7年度研究報告書、63-67、1996
- 6) 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
- 7) 笹井陽一郎：厚生省特定疾患稀少難治性疾患調査研究班昭和60年度研究報告書、201-203、1986
- 8) 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研究班平成4年度研究報告書、125-129、1993
- 9) 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
- 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

6) 表皮水疱症の病態と臨床型

研究協力者：三 橋 善比古（山形大学皮膚科）

前 班 長：橋 本 功（青森労災病院大学皮膚科）

1. はじめに

表皮水疱症は、先天的素因により、軽度の外力によって皮膚や粘膜にびらんや水疱を形成する疾患群である。これらの皮膚や粘膜の脆弱性は、表皮内または表皮真皮接合部の構造蛋白の形成障害によってもたらされるが、その原因はそれぞれの蛋白をコードする遺伝子の異常である¹⁾（図1）。表皮水疱症は、従来、水疱の生じる位置や遺伝型、および臨床症状の特徴によって多くの亜型に分類されてきた。近年、本症の各亜型における遺伝子変異が明らかにされ、これらの知見、すなわち病因を重視した新しい分類が求められている。しかし、遺伝子変異のみで分類すると、臨床的には使いにくいものになるおそれがある。例えば、理由は明らかではないが、同じ遺伝子の変異でも臨床的には異なった特徴のある症状を示すことがある。従って、臨床の特徴も加味した分類が望ましいと考える。このような観点から、新しい分類を行うためのたたき台としての分類案の作成を試みた。

2. 表皮水疱症の病態と分類

表皮水疱症は、水疱形成位置によって3種類に大別出来る。すなわち、表皮内で水疱を生じる単純型、接合部で水疱を生じる接合部型、および真皮内水疱を形成する栄養障害型である。遺伝型をみると、単純型は常染色体優性、接合部型は常染色体劣性が基本であるが、特殊型として単純形式でも常染色体劣性型があり、接合部型にも常染色体優性型がある。栄養障害型は常染色体優性と常染色体劣性の両者が知られている。従って、3大亜型はそれぞれ優性型と劣性型を持つことになる。これが遺伝形式を加味した分類である（表）。

さらに、異常遺伝子の種類によって細分類される。しかし、同じ遺伝子に異常が生じても臨床型が異なることがある。この違いは、遺伝子内の変異の位置やコードするアミノ酸の違い、あるいは転写後の過程に何らかの違いが生じるためと考えられるが明らかでないものが多い。このように、臨床的に明確に区別出来る違いがある場合は、これを加えた分類が有用と考えられる。これらの病型を表に示した。

なお、従来の分類で伴性劣性単純型とされていた Mendes da Costa 病は、現在、表皮水疱症に加えるべきではないとする意見が一般的である²⁾。優性単純型の Ogná 型、および劣性単純型の Kallin 症候群は、独立疾患とする臨床的および病態的証拠に乏しい²⁾。また、優性遺伝を示す Bart 症候群は VII 型コラーゲン遺伝子に異常があることが明らかになり³⁾、同一家系内でも常に同一の特徴的な症状を示すものではなく⁴⁾、その症状は栄養障害型から逸脱するものではない。従って、優性栄養障害型のいずれかの亜型に包含されるべきものと思われる。

3. 単純型表皮水疱症

単純型は優性と劣性に分けられる。優性単純型の基本形は、基底細胞ケラチンである K 5 また

はK14 遺伝子の主として missense 変異によって、基底細胞の崩壊を生じて水疱を形成するものである。臨床的特徴によって、全身に皮疹が生じる Köbner 型、皮疹が掌蹠に限局する Weber-Cockayne 型、環状紅斑上に水疱を生じる Dowling-Meara 型、色素異常を伴う型⁵⁾に分類される。

優性単純型の特殊型として、顆粒層に裂隙を生じる表在型⁶⁾、掌蹠に限局して過角化と水疱を生じ、組織学的に棘融解を示す棘融解型がある⁷⁾。ともに原因遺伝子は明らかにされていないが、棘融解型は後述する皮膚脆弱症候群の組織像との類似性から desmosome 蛋白をコードする遺伝子の異常が推測される。

劣性単純型は、hemidesmosome 形成蛋白である plectin の異常によって生じる筋ジストロフィー合併型^{8), 9)}、K14 の nonsense 変異のホモ接合で生じる筋ジストロフィー非合併型¹⁰⁾、および皮膚脆弱症候群^{11), 12)}を含む。皮膚脆弱症候群は外胚葉形成不全症に位置付けられてきたが、表皮内に棘融解性水疱を形成し、desmosome 蛋白の一つである plakophilin をコードする *PKP1* の異常である^{11), 12)}ことから、棘融解型単純性表皮水疱症の全身型と理解すべきと考える。これらの劣性単純型の遺伝子異常は premature termination codon (PTC) 変異のホモ接合が多い。

4. 接合部型表皮水疱症

接合部型表皮水疱症は、表皮真皮接合部に裂隙を生じるもので、常染色体劣性遺伝が基本である。早期に死亡する Herlitz 型と、生命予後の比較的良好なもの2つに大別される。Herlitz 型の原因は laminin 5 の遺伝子異常で、PTC のホモ接合が主である^{13), 14), 15)}。生命予後の良好なものは皮疹の分布によって、汎発型、限局型、反対型に分けるが、これらの臨床的違いは必ずしも明瞭ではないため、これらを一括して非 Herlitz 型とすべしの意見もある²⁾。非 Herlitz 型の遺伝子異常は laminin 5¹⁶⁾の他に、180kD 水疱性類天疱瘡抗原である XVII型コラーゲンの異常^{17), 18)}も発見されている。PTC のホモ結合の他、missense 変異や欠失のホモ接合、およびこれらのヘテロ接合も報告されている。遅発型は従来進行型とされていたものである。進行性というよりは、遅発症が臨床的特徴であるため、名称の変更が求められている²⁾。

劣性接合部型表皮水疱症の特殊型として幽門閉塞を伴う型がある。原因遺伝子は $\alpha 6 \beta 4$ integrin で¹⁹⁾、PTC 変異のホモ接合が多いが、PTC と欠失または missense 変異との組み合わせも報告されている。

5. 栄養障害型表皮水疱症

栄養障害型も常染色体優性と常染色体劣性に分けられるが、全て係留線維を構成する蛋白である VII型コラーゲンの異常で、ほとんどの病型で遺伝子 *COL7A1* の変異が同定されている。優性栄養障害型ではグリシン置換²⁰⁾が主体で、劣性栄養障害型の Hollopeau-Siemens 型では PTC 変異のホモ接合の他、欠失や missense 変異のホモ接合が報告されている^{21) 22)}。また、Hollopeau-Siemens 型以外の劣性栄養障害型ではグリシン置換、PTC 変異、missense、欠失などの組み合わせやホモ接合など多彩な異常が報告されている²³⁾。

優性栄養障害型の代表型として、従来、臨床的な違いから、肥厚性病変を生じる Cockayne-Tourain 型と白色丘疹を合併する Pasini 型があげられてきたが、この両者の臨床的特徴は混在することが多く、この2つを区別する意味が失われている²⁴⁾。従って、両者を統一して Cockayne-Touraine-Pasini 型と呼ぶことを提唱したい。この他、優性型には、掻痒が強く痒疹

結節を多発する痒疹型、皮疹が下腿前面に限局する前脛骨型、新生児一過性型がある。

劣性栄養障害型は、全身に水疱を生じ、手指足趾の棍棒様癒着を起こす Hollopeau-Siemens 型の他、皮疹が間擦部に好発する反対型、四肢から体幹への進行性拡大を示す求心型がある。また新生児一過性型と痒疹型²⁵⁾は劣性遺伝を示すものも報告されている。

6. 表皮水疱症の診断

以上述べた、表皮水疱症の病態に基づいた分類の臨床的鑑別診断を図2に示す。表皮水疱症を疑ったら、まず、電顕または基底膜部抗原の免疫組織学的マッピングによって水疱形成位置を決定する。次いで、皮疹の分布および特徴または合併症によって診断を進めてゆく。この様式図は診断過程の方向を示したもので、図に示した要因の他に遺伝型や経過観察が必要であり、最終的には遺伝子診断を要することが多い。例えば、家系内に栄養障害型が孤発した場合、優性突然変異か劣性遺伝かを臨床所見のみで早期に決定することは困難なことが多い。この場合、両親の遺伝子と患児のそれを比較し、VII型コラーゲン遺伝子内の遺伝子変異が両親にもそれぞれ一つずつあれば劣性、なければ優性突然変異の可能性が高い²⁶⁾。

7. まとめ

分子生物学的手法の発達によって、多くの表皮水疱症亜型の遺伝子異常が明らかにされてきた。それに伴って、一部の病型についてはこれまでの考えの変更を迫られている。例えば、優性栄養障害型の Cokayne-Touraine 型と Pasini 型を区別する必要があるのかという問題がある。両型とも同じVII型コラーゲン遺伝子の異常であり、臨床的特徴が重複する症例が多い。一方、優性単純型の Köbner 型、Weber-Cockayne 型、Dowling-Meara 型は同じK5/14の異常である。しかし、これらの亜型は臨床的に区別出来る明らかな特徴を持っている。表皮内に棘融解像を示す棘融解型は最近報告された疾患であるが、表皮の脆弱性が特徴であり、表皮水疱症の亜型と考えるべきと思われる。このような問題をおりこんだ分類試案を述べた。今後の議論の礎になれば幸いである。

参考文献

- 1) Fine JD, McGrath J, Eady RA: Inherited epidermolysis bullosa comes into the new millenium: a revised classification system based on current knowledge of pathogenetic mechanisms and the clinical, laboratory, and epidemiologic findings of large, well-defined patient cohorts. *J Am Acad Dermatol* 43: 135-137, 2000.
- 2) Fine JD, Eady RA, Bauer EA, Briggaman RA, Bruckner-Tuderman L, Christiano A, Heagerty A, Hintner H, Jonkman MF, McGrath J, McGuire J, Moshell A, Shimizu H, Tadini G, Uitto J: Revised classification system for inherited epidermolysis bullosa: Report of the Second International Consensus Meeting on diagnosis and classification of epidermolysis bullosa. *J Am Acad Dermatol* 42: 1051-1066, 2000.
- 3) Christiano AM, Bart BJ, Epstein EH Jr, Uitto J: Genetic basis of Bart's syndrome: a glycine substitution in the type VII collagen gene. *J Invest Dermatol* 106: 1340-2, 1996.
- 4) Wakasugi S, Mizutani K, Ono T: Clinical phenotype of Bart's syndrome seen in a family with dominant dystrophic epidermolysis bullosa. *J Dermatol* 25: 517-522, 1998 Aug.

- 5) Moog U, de Die-Smulders CE, Scheffer H, van der Vlies P, Henquet CJ, Jonkman MF: Epidermolysis bullosa simplex with mottled pigmentation: clinical aspects and confirmation of the P24L mutation in the KRT5 gene in further patients. *Am J Med Genet* 86: 376-379, 1999.
- 6) Fine JD, Johnson L, Wright T: Epidermolysis bullosa simplex superficialis. A new variant of epidermolysis bullosa characterized by subcorneal skin cleavage mimicking peeling skin syndrome. *Arch Dermatol* 125: 633-638, 1989.
- 7) Hoffman MD, Fleming MG, Pearson RW: Acantholytic epidermolysis bullosa: *Arch Dermatol* 131: 586-589, 1995.
- 8) Shimizu H, Takizawa Y, Pulkkinen I, Murata S, Kawai M, Hachisuka H, Udono M, Uitto J, Nishikawa T: Epidermolysis bullosa simplex associated with muscular dystrophy: phenotype-genotype correlations and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 41: 950-956, 1999.
- 9) Rouan F, Pulkkinen L, Meneguzzi G, Laforgia S, Hyde P, Kim DU, Richard G, Uitto J: Epidermolysis bullosa: novel and de novo premature termination codon and deletion mutations in the plectin gene predict late-onset muscular dystrophy. *J Invest Dermatol* 114: 381-387, 2000.
- 10) Corden LD, Mellerio JE, Gratian MJ, Eady RA, Harper JI, Lacour M, Magee G, Lane EB, McGrath JA, McLean WH: Homozygous nonsense mutation in helix 2 of K14 causes severe recessive epidermolysis bullosa simplex. *Hum Mutation* 11: 279-285, 1998.
- 11) 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: 240-244, 1997.
- 12) 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: 368-374, 2000.
- 13) Kon A, Pulkkinen L, Hara M., Tamai K, Tagami H, Hashimoto I, Uitto J: Laminin 5 genes and Herlitz junctional epidermolysis bullosa: novel mutations and polymorphisms in the LAMB3 and LAMC2 genes. *Mutations in brief no. 190. Online. Hum Mutation* 12: 288, 1998.
- 14) Takizawa Y, Pulkkinen L, Chao SC, Nakajima H, Nakano Y, Shimizu H, Uitto J: Complete uniparental isodisomy of chromosome 1: a novel mechanism for Herlitz junctional epidermolysis bullosa. *J Invest Dermatol* 115: 307-311, 2000.
- 15) Nakano A, Pfindner E, Hashimoto I, Uitto J: Herlitz junctional epidermolysis bullosa: novel and recurrent mutations in the LAMB3 gene and the population carrier frequency. *J Invest Dermatol* 115: 493-498, 2000.
- 16) Takizawa Y, Hiraoka Y, Takahashi H, Ishiko A, Yasuoka I, Hashimoto I, Aiso S, Nishikawa T, Shimizu H: Compound heterozygosity for a point mutation and a deletion located at splice acceptor sites in the LAMB3 gene leads to generalized atrophic benign epidermolysis bullosa. *J Invest Dermatol* 115: 312-316, 2000.
- 17) Gatalica B, Pulkkinen L, Li K, Kuokkanen K, Ryyanen M, McGrath JA, Uitto J: Cloning of the human type XVII collagen gene (COL17A1), and detection of novel mutations in generalized atrophic benign epidermolysis bullosa. *Am J Hum Genet* 60: 352-365, 1997.
- 18) Pulkkinen L, Uitto J: Hemidesmosomal variants of epidermolysis bullosa. Mutations in the alpha6beta4 integrin and the 180-kD bullous pemphigoid antigen/type XVII collagen genes. *Exp Dermatol* 7: 46-64, 1998.
- 19) Takizawa Y, Shimizu H, Nishikawa T, Hatta N, Pulkkinen I, Uitto J: Novel ITGB4 mutations in a patient with junctional epidermolysis bullosa-pyloric atresia syndrome and altered basement

- membrane zone immunofluorescence for the alpha6beta4 integrin. *J Invest Dermatol* 108: 943-946, 1997.
- 20) Lee JY, Li C, Chao SC, Pulkkinen L, Uitto J: A de novo glycine substitution mutation in the collagenous domain of COL7A1 in dominant dystrophic epidermolysis bullosa. *Arch Dermatol Res* 292: 159-163, 2000.
 - 21) Tamai K, Ishida-Yamamoto A, Matsuo S, Iizuka H, Hashimoto I, Christiano AM, Uitto J, McGrath JA: Compound heterozygosity for a nonsense mutation and a splice site mutation in the type VII collagen gene (COL7A1) in recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Lab Invest* 76: 209-217, 1997.
 - 22) Tamai K, Murai T, Mayama M, Kon A, Nomura K, Sawamura D, Hanada K, Hashimoto I, Shimizu H, Masunaga T, Nishikawa T, Mitsuhashi Y, Ishida-Yamamoto A, Ikeda S, Ogawa H, McGrath JA, Pulkkinen, Uitto J: Recurrent COL7A1 mutations in Japanese patients with dystrophic epidermolysis bullosa: positional effects of premature termination codon mutations on clinical severity. Japanese Collaborative Study Group on Epidermolysis Bullosa. *J Invest Dermatol* 112: 991-993, 1999.
 - 23) Masunaga T, Shimizu H, Takizawa Y, Uitto J, Nishikawa T: Combination of novel premature termination codon and glycine substitution mutations in COL7A1 leads to moderately severe recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *J Invest Dermatol* 114: 204-205, 2000.
 - 24) Kon A, Nomura K, Pulkkinen L, Sawamura D, Hashimoto I, Uitto J: Novel glycine substitution mutations in COL7A1 reveal that the Pasini and Cockayne-Touraine variants of dominant dystrophic epidermolysis bullosa. *J Invest Dermatol* 109: 684-687, 1997.
 - 25) Betts CM, Posteraro P, Costa AM, Varotti C, Schubert M, Bruckner-Tuderman L, Castiglia D: Pretibial dystrophic epidermolysis bullosa: a recessively inherited COL7A1 splice site mutation affecting procollagen VII processing. *Br J Dermatol* 141: 833-839, 1999.
 - 26) Hashimoto I, Kon A, Tamai K, Uitto J: Diagnostic dilemma of "sporadic" cases of dystrophic epidermolysis bullosa: a new dominant or mitis recessive mutation? *Exp Dermatol* 8: 140-142, 1999.

表 表皮水疱症の分類 (案)

水疱形成位置 よる分類	遺伝形式を加えた 分類	主要臨床症状を加えた分類	病因蛋白
単純型	優性単純型	Köbner 型 Weber-Cockayne 型 Dowling-Meara 型 色素異常型 表在型 優性棘融解型	K5/K14 K5/K14 K5/K14 K5 不明 不明 (desmosome 蛋白?)
	劣性単純型	筋ジストロフィー合併型 筋ジストロフィー非合併型 皮膚脆弱症候群	plectin K14 plakophilin
接合部型	優性接合部型	Traupe-Belter-Kolde-Voss 型	不明
	劣性接合部型	Herlitz 型 汎発性萎縮型 限局性萎縮型 反対型 遅発型 幽門閉塞合併型	laminin 5 laminin 5、XVII型コラーゲン 不明 laminin 5 不明 $\alpha 6 \beta 4$ integrin
栄養障害型	優性栄養障害型	Cockayne-Touraine-Pasini 型 限局型 前脛骨型 優性痒疹型 優性新生児一過性型	VII型コラーゲン VII型コラーゲン VII型コラーゲン VII型コラーゲン VII型コラーゲン
	劣性栄養障害型	Hallopeau-Siemens 型 限局型 反対型 求心型 劣性痒疹型 劣性新生児一過性型	VII型コラーゲン VII型コラーゲン VII型コラーゲン VII型コラーゲン VII型コラーゲン VII型コラーゲン