

2. 鑑別疾患

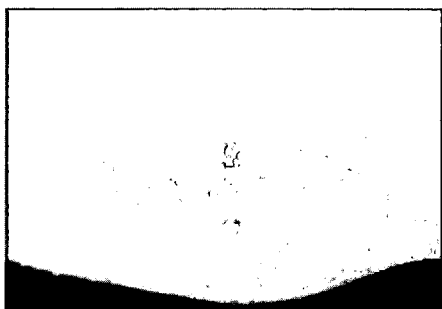


図7 circinate annular 型乾癬.

環状皮疹の辺縁に小膿疱がみられ、組織学的にも膿疱性乾癬に合致するが、症状は軽症である。特定疾患としての膿疱性乾癬（汎発型）と鑑別が必要。

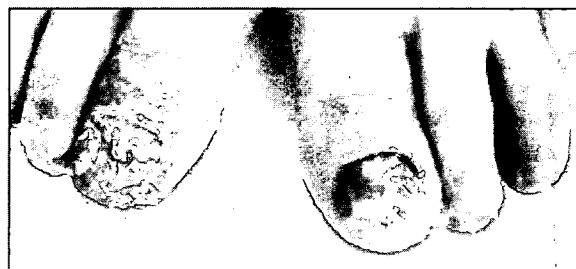


図8. Hallopeau 肢端稽留性皮膚炎

膿疱が汎発する場合には膿疱性乾癬（汎発型）として取り扱うが、汎発化はまれ。



図9. 急性汎発性発疹型膿疱症

抗菌薬や抗真菌薬の投与によって全身発赤、発熱とともに小膿疱が出現する。病理組織学的には角層下膿疱を形成し、Kogoj 海綿状膿疱を認めることがあるので、急性期は膿疱性乾癬（汎発型）との鑑別がむずかしい。しかし、経過は良く、通常 10 日程度で治癒する。薬剤の関与が明らかである。

特定疾患としての膿疱性乾癬（汎発型）と鑑別が必要

表皮水疱症診断と治療のガイドライン

清水 宏¹、橋本公二²、玉井克人³、黒沢美智子⁴、青山裕美⁵、北島康雄⁵

1. 北海道大学大学院研究科 皮膚科学分野
2. 愛媛大学医学部 皮膚科
3. 大阪大学大学院医学系研究科 遺伝子治療学
4. 順天堂大学医学部 衛生学
5. 岐阜大学大学院医学研究科 皮膚病態学

4. 表皮水疱症

I 診断基準

1. 概念

表皮水疱症は、主として先天的素因により、日常生活で外力の加わる部位に水疱が反復して生ずることを主な臨床症状とする一群の疾患である。先天的に皮膚が脆弱で、生後早期からわずかな外力で、全身とくに機械的刺激部位に水疱、びらん、潰瘍を形成する。本症は、表皮基底膜部における水疱形成部位により、①単純型（表皮内水疱）、②接合部型（透明層接合部水疱）、③栄養障害型（真皮内水疱）の3大病型に分類される。さらに臨床症状や原因遺伝子に基づき10の主要病型に細分される（表）。その他にも稀な10数の亜型の存在が臨床、遺伝子レベルで確立している。病型診断には患者皮膚の蛍光抗体法、電顕での検索、最終的には遺伝子変異の同定が重要である。有効な治療法は未だなく、対症療法が主となる。

2. 病名診断（表皮水疱症であるか否かの診断）

(1) 主要事項

① 臨床的事項

- (a) 軽微な機械的刺激により皮膚（ときには粘膜）に容易に水疱を生ずる。
- (b) 原則として乳幼児期に発症し、長年月にわたり症状が持続する。
- (c) 薬剤・感染・光線過敏・自己免疫・亜鉛欠乏症・色素失調症・魚鱗癬・皮膚萎縮症など他疾患に起因する水疱形成を除外できる。

② 病理学的事項：蛍光抗体法あるいは電顕検査により、水疱形成部位が表皮内、接合部または真皮内のいずれかに決定できる。

(2) 判定：①(a)(b)(c)のすべてを満たし、かつ②を満たすものを表皮水疱症と診断する。

3. 3大病型診断（3大病型のいずれであるかの診断）

患者皮膚を蛍光抗体法（antigen mapping）あるいは電顕で調べ、表皮基底膜部のいずれの部位に水疱が発生しているのかを確定する。

- (1) 水疱発生位置が表皮内の場合：単純型と診断する。
- (2) 水疱発生位置が接合部の場合：接合部型と診断する。
- (3) 水疱発生位置が真皮内である場合：栄養障害型と診断する。

4. 病型診断

臨床症状の詳しい解析、基底膜蛋白（原因遺伝子・蛋白）の発現状態、遺伝子変異の同定により、以下の主な10病型に分類される。ただし、これらいずれの病型にも分類し得ない特殊型も存在する。

特殊型の例：

劣性単純型表皮水疱症（両方の対立遺伝子にケラチン5または14の変異を有する）

プレクチン遺伝子変異に基づく単純型表皮水疱症

Mottled pigmentation を呈する単純型表皮水疱症

プレクチン遺伝子変異に基づく幽門閉鎖症合併・単純型表皮水疱症

反対型（接合部型表皮水疱症）

前頸骨部を中心に症状を呈する栄養障害型表皮水疱症（pretibial DDEB）

痒疹を主体とする栄養障害型表皮水疱症（DEB, pruriginosa）

爪変形だけを呈する栄養障害型表皮水疱症

新生児期に一過性水疱を生じる栄養障害型（bullous dermolysis of the newborn）

など

表：表皮水疱症の主要10病型

3大病型	主要10病型	原因蛋白/遺伝子
単純型	Dowling-Meara 型	ケラチン5・14
	Köbner 型	ケラチン5・14
	Weber-Cockayne 型	ケラチン5・14
	筋ジストロフィー合併型	プレクチン
接合部型	Herliz 型	ラミニン5（最近では laminin-332 と称す）
	非 Herliz 型	ラミニン5・XVII 型コラーゲン
	先天性幽門閉鎖症合併型	$\alpha 6 \cdot \beta 4$ インテグリン
栄養障害型	優性型	VII 型コラーゲン
	Hallopeau-Siemens 劣性型	VII 型コラーゲン
	非 Hallopeau-Siemens 劣性型	VII 型コラーゲン

5. 各病型の概要

(1) 単純型表皮水疱症 epidermolysis bullosa simplex ; EBS

① 概説

(a) Dowling-Meara 型（重症型）、Köbner 型（中等症型）、Weber-Cockayne 型（軽症型）の主な3型に分類。ケラチン遺伝子（K5、K14）の変異による。常染色体優性遺伝。

(b) 生後一乳幼児期から機械的刺激の受けやすい部位に水疱を形成。

(c) 予後は一般的に良好で、成長とともに軽快。

(d) 筋ジストロフィー合併型はプレクチン遺伝子の変異による。常染色体劣性遺伝。

② 症状

生後まもなく、手、足、肘、膝などの機械的刺激を受けやすい部位、あるいは衣類の擦れるような部位に大小の水疱を形成する。Dowling-Meara 型（重症型）では健常皮膚部位を摩擦することで水疱を形成する（Nikolsky 現象）。破れても癒痕を形成せずに治癒する。夏季、温熱により増悪傾向にある。成長とともに軽快し、予後は一般的に良好である。臨床症状の重症度により以下の 3 型に細分類されるが、いずれもケラチン遺伝子変異の部位、種類の差によるもので、中間型も存在する。筋ジストロフィー合併型 EBS はプレクチン変異に基づく稀な病型。

(a) Dowling-Meara（ダウリング・メアラ）型

水疱が環状に配列し全身に汎発、新生児期には全身びらんで死亡することもある重症型。

(b) Köbner（ケブネル）型

水疱が全身に出現する中等症型。

(c) Weber-Cockayne（ウェーバー・コケイン）型

水疱が手足に限局する軽症型。

③ 病因

基底細胞の細胞骨格（中間径線維）である K5 あるいは K14 遺伝子いずれかの変異により、基底細胞が崩壊して裂隙が生じ、水疱を形成する。常染色体優性遺伝。K5、K14 遺伝子のどの部位にどのような変異が生じるかによって、重症度が変化する。すなわち、臨床症状の重症度の程度は、遺伝子変異部位の位置や変異アミノ酸の種類によって規定されている。

④ 病理所見

表皮基底細胞の細胞質内に裂隙が生じ表皮内水疱を呈する。Dowling-Meara 型（重症型）は基底細胞内にケラチン線維の凝集（clumping）が電顕で明瞭にみられる。

⑤ 治療

対症療法が主。機械的刺激、温暖を避ける。局所療法（水疱内容除去、抗生物質軟膏など）が基本。加齢とともに皮膚症状は改善する。

(2) 接合部型表皮水疱症 junctional epidermolysis bullosa ; JEB

① 概説

(a) 基底膜透明帯での水疱形成。

(b) 接合部型はすべて常染色体劣性遺伝。Herlitz 型は生後 1 年以内にほぼ全例死亡。非 Herlitz 型は生命予後良好。

(c) 特殊型である幽門閉鎖症合併型は $\alpha 6$ あるいは $\beta 4$ インテグリン遺伝子変異によるもので、予後不良。

(d) 対症療法が主。遺伝相談、出生前診断も行われる。

② 症状

Herlitz 型は生下時から全身に水疱やびらん、潰瘍を形成し、治癒せず次々と新生拡大す

る。粘膜病変および歯牙、爪などの発育不良を伴う。ほぼ全例が生後1年以内に死亡する。非 Herlitz 型は生命予後良好で、生殖可能年齢に達しうる。頭部脱毛、掌蹠角化、爪の変形、歯エナメル質形成不全を伴う。いずれも Nikolsky 現象陽性である。

③ 分類・病因

予後不良で、ほとんどが生後1年以内に死亡する Herlitz 型はラミニン5(最近は laminin 332 と称される)の完全欠損により生じ、生命予後の良い非 Herlitz 型はラミニン5の不完全欠損、あるいは XVII 型コラーゲンの欠損により発症する。

幽門閉鎖症合併型はヘミデスモソームに存在する膜リガンドである $\alpha 6$ あるいは $\beta 4$ インテグリン遺伝子変異により発症、全身性の水疱、皮膚潰瘍に加え、先天性幽門閉鎖を合併する。予後不良で、生後まもなく死にいたる症例が多い。

④ 病理所見

基底細胞細胞膜と基板との間の透明帯における水疱形成が認められる。

⑤ 治療

対症療法が主。機械的刺激を避け、局所療法、全身療法(補液、栄養管理、軟膏外用、抗生物質など)を行う。Herlitz 型に対しては、出生前診断も行われる。

(3) 栄養障害型表皮水疱症 dystrophic epidermolysis bullosa ; DEB

① 概説

(a) 栄養障害型は複数の病型に分類されるが、すべて anchoring fibril の構成成分である VII 型コラーゲン遺伝子の変異により発症、全身に表皮下水疱を形成。

(b) 常染色体優性遺伝と劣性遺伝のものが存在。Nikolsky 現象陽性。

② 症状

(a) Hallopeau-Siemens (アロポー・シーメンズ) 劣性型 (HS recessive DEB)

最重症型。生下時ないし生後まもなくから、外力の有無にかかわらず水疱やびらんが四肢、体幹に繰り返し出現し、治癒後、稗粒腫や癒痕を残す。そのため指趾は融合して棍棒状となる。爪、口腔粘膜、食道粘膜などにも侵襲が激しく、食道狭窄、閉塞にもとづく嚥下困難が起こりやすい。加齢によっても症状は改善せず、青年期以降には癒痕部に悪性腫瘍(主に有棘細胞癌)が頻発する。VII 型コラーゲンの発現が完全に欠損しており、非常に重篤で若年期に死に至ることもある。

(b) 非 Hallopeau-Siemens 劣性型 (n-HS recessive DEB)

VII 型コラーゲンの減少を認める。しかし、完全欠損をきたすような遺伝子変異ではないため、Hallopeau-Siemens 劣性型に比べて臨床所見が比較的軽い。

(c) 優性型 (dominant DEB)

出生児〜乳児期に発症。四肢伸側に多くの水疱を形成する。食道閉塞などをきたすものや体幹に白色丘疹を形成するものがある。治癒後に癒痕を残す。爪変形がある。加齢とともに改善する症例もある。

③ 病因

表皮と真皮の接着に重要な役割を果たしている anchoring fibril の主要構成成分 VII 型コラーゲン遺伝子の変異による。anchoring fibril の形成不全により表皮下に水疱が形成される。

④ 病理所見

表皮下水疱 (dermolysis) であり、電顕では基板直下での水疱形成が認められる。anchoring fibril の形成不全が特徴的である。

⑤ 検査所見・鑑別診断

臨床症状、蛍光抗体法所見、電顕所見、により診断。優性型と劣性型との鑑別のためには DNA 検査を行い変異の同定が必要な場合がある。臨床症状の重篤な Hallopeau-Siemens 劣性型に対しては遺伝子レベル、あるいは胎児皮膚生検による出生前診断も行われている。

⑥ 治療

有効な治療法は未だ確立されていない。機械的刺激を避け、局所療法。劣性型に対しては補液、栄養管理、遺伝相談なども行われる。

II 出生前診断

1. 概念

表皮水疱症は、原因遺伝子、臨床症状の両面において、多彩な疾患である。きわめて重症な臨床型はいずれも常染色体劣性遺伝形式をとる。過去に重症型の患児を出産した両親は保因者である可能性が非常に高い。1990年以前は、保因者同士のカップルで再び妊娠した際、胎児が同様に罹患している25%の危険率を恐れて、墮胎というつらい選択をせざるを得ないケースが大半であった。

しかし各病型の原因遺伝子が同定され、出生前診断が技術的に可能となった1990年以降、このような両親が出生前診断を希望することは十分理解しえる。

国際的にも、表皮水疱症の出生前診断は、技術的に可能であり、十分に経験を積んだ複数の限られた施設でのみ施行されている。個々の施設、各国の事情により出生前診断の施行基準、診断基準にある程度の多様性があるが、いずれの場合においても、出生前診断の施行にあたっては、倫理の問題を十分考慮することが必要不可欠である。

以下に、日本における施行基準を示す。

2. 施行基準

- (1) 対象は重症型の表皮水疱症の患児を過去に出産した両親（保因者であることが確実である）が再び妊娠した場合に限る。
- (2) 遺伝性皮膚疾患の十分な知識、診断技術、経験をもつ医師により遺伝相談を受けることが必須である。リスクなども十分認識したうえで当事者が出生前診断を強く希望する場合に限る。
- (3) 当該医療機関の倫理委員会の承認を得ていること。

(4) 主な対象病型は、Herlitz 接合部型（ラミニン332変異）、先天性幽門閉鎖症合併接合部型（ $\alpha 6$ あるいは $\beta 4$ インテグリン変異）、先天性幽門閉鎖合併単純型（プレクチン変異）、Hallopeau-Siemens 劣性栄養障害型（VII型コラーゲン変異）の4病型。その他の病型については、個々の症例、事情により勘案する。

3. 診断法の基準

- (1) DNA レベルの診断：原因遺伝子と当該家系における遺伝子変異が確定しており、技術的に診断可能な場合。
- (2) タンパクレベル、微細形態レベルの診断：DNA レベルの診断が不可能な場合、胎児皮膚生検によりタンパクレベル、微細形態レベルで出生前診断が施行可能。妊婦の負担を考えた場合、妊娠より早期に施行可能なDNA診断が望まれる。
- (3) タンパクレベルの診断（胎児皮膚生検）

① Herlitz 接合部型

ラミニン332に対するモノクローナル抗体が陰性である

② 幽門閉鎖合併接合部型

$\alpha 6$ インテグリンあるいは $\beta 4$ インテグリンにたいするモノクローナル抗体が陰性である

③ Hallopeau-Siemens 劣性栄養障害型

Type VII collagen に対するモノクローナル抗体が陰性であること

III 治療指針

表皮水疱症は病型ならびに重症度に従って治療方針が異なることがあり、初期の正確な病型診断確定が重要である。しかし、実際の医療現場において、初診時に病型診断を確定することは極めて困難であり、重症度の決定にも原因遺伝子の同定やその変異の種類の設定が必要不可欠である。以下に、一次医療機関における治療指針（病型確定前）と二次・三次医療機関における治療指針（病型確定後）の2つに大きく分類し、更に後者を単純型、接合部型、栄養障害型に分けて、それぞれの治療指針を記す。

1. 一次医療機関に対する治療指針（病型確定前）

臨床症状及び家族歴から病型診断を確定し得ない場合（家系内孤発例の新生児など）は、その重症度に従い治療内容を選択する。とくに新生児期においては、臨床症状のみから病型診断するのは不可能である。皮膚生検が必要不可欠であるが、通常のHE光顕標本は役にたたず、凍結生皮膚切片、電顕検査が必要である。従って生検皮膚標本の処理ができない場合、生検の仕方、採取方法、処理方法などの詳細を大学など専門施設に問い合わせた上で行うことが望ましい。

軽症な症例

① 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、水疱蓋を破らずに非固着性のガーゼあるいは類似するドレッシング剤で保護した後、軽く圧迫固定する。明らかになびらんがある場合はワセリン基剤軟膏をあらかじめ塗布した非固着性ガーゼを用いる。

② 難治性潰瘍

難治性潰瘍が存在する場合は、創面より細菌なら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を外用し、非固着性ガーゼで保護する。抗生剤は耐性菌の出現を予防するため、長期間の継続使用を避ける。長期使用が必要な場合は、別系統の抗生剤などに変更する。

2. 二次・三次医療機関に対する治療指針（病型確定後）

中等症あるいは重症な症例

上記の軽症な症例の症状に加え、以下の症状がある場合は、二次、三次医療機関での治療が原則で、必要ならば入院の上、適切な治療を行う。表皮水疱症では、皮膚粘膜症状の他にも、眼、歯、消化管、筋肉、泌尿器、心臓、肺、などの諸臓器にも症状をきたす症例が多いため、複数の診療科、コメディカルスタッフとのチーム医療が必要である。

① 哺乳困難

経静脈的に高カロリー輸液を行う。

② 体重減少

栄養評価を行いながら経口成分栄養剤、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。

③ 二次感染（MRSA感染など）

適切な抗生剤を選択し、全身的に投与する。

病型による対応：

表皮水疱症の治療方針を決定するうえで、正確な病型診断が必要不可欠である。臨床所見に加え、皮膚生検組織における基底膜構成蛋白の発現状態、電顕的検索、遺伝子診断により病型を確定し、病型に応じた治療法を選択する。家系内孤発例の新生児など、臨床症状や家族歴を考慮しても病型診断を確定し得ない場合は、その重症度に従い治療内容を選択する。

表皮水疱症は症例数が少なく、大規模コントロール治験が不可能なため、エビデンスレベルの高い治療法は確立されておらず、論文などで有効として報告されている治療法は、少数の症例報告に基づくものがほとんどである。

(1) 単純型

単純型は、表皮基底細胞の融解により水疱を形成し、治療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。ほとん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生命予後は良好である。

① 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。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。

② 重症（汎発型）

新生児期には汎発性の水疱を生じ、二次感染、体液バランス不全などで重症化することがあるので、ICUなどでの全身管理を含め、慎重な対応を要する。

③ 筋ジストロフィー症

プレクチン遺伝子変異により、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。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。筋ジストロフィーの重症度がQOLに大きく影響する。

(2) 接合部型

接合部型は、表皮基底細胞層と基底板に挟まれた透明層に水疱を形成し、治癒後に皮膚の萎縮を伴う。全例劣性遺伝形式をとり、生命予後の比較的良好な軽症型（非Herlitz型）と生後数カ月～1年でほとんどの症例が死亡する重症型（Herlitz型）および先天性幽門閉鎖症合併型に分類される。

① 予後良好型（非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。

② 予後不良型（Herlitz型及び先天性幽門閉鎖症合併型）

有効な治療法はない。入院の上、局所及び全身管理を必要とするが、そのほとんどが予後不良である。幽門閉鎖症の手術が必要な症例もある。

(3) 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底板直下の真皮内に水疱が形成されるため、治癒後に瘢痕形成を生じることを特徴とする。家系内孤発例の場合、症状の完成していない新生児期、乳幼児期に臨床的所見だけで優性型か劣性型かの鑑別を行うことは不可能である。患者及び両親の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を確定させることが望ましい。しかし、118のエクソンを持つVII型コラーゲン遺伝子を調べ、遺伝子変異を確定するには巨額な費用がかかるため、国際的には国の補助、あるいは自費で検索せざるをえな

い場合が多い。

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稀なため、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。

劣性型は、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、その臨床症状は極めて多彩である。

① 水疱

(a) 局所療法

栄養障害型の水疱は基底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、水疱内溶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。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。

(b) 蛋白分解酵素阻害を目的とした全身療法

蛋白分解酵素阻害剤、プラスミン活性阻害剤が有効であったとする症例報告があるが、エビデンスは無い。

② 難治性潰瘍

難治性潰瘍に対する治療法として、外用療法と培養表皮シート移植法がある。

(a) 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、菌陽性の場合は感受性のある抗生剤を含有した外用剤を塗布し、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の短期使用が有効であり、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。

(b) 自己培養表皮シート移植法

生検皮膚から角化細胞を培養し培養表皮シートを作製し、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製が可能であり、繰り返し移植することで潰瘍面積の縮小が期待できる。表皮シートの作製が可能な施設との連携を必要とする。他人の細胞を用いた同種培養表皮シートも有効な場合もある。

(c) 同種培養真皮移植法

同種培養真皮線維芽細胞から真皮シートを作製し、潰瘍面に貼布する。自己の細胞ではなく、同種の細胞であるため、正常VII型コラーゲン蛋白が供給される。本シートの作製可能な施設との連携が必要である。

(d) 三次元培養皮膚移植法

コラーゲングル内で線維芽細胞を培養し、その上に角化細胞を培養することにより三次元培養皮膚を作製する。皮膚欠損部や指間癒着解離の際の皮膚欠損部への移植に有効な場合がある。作製が可能な施設との連携を必要とする。

③ 癒着形成

一般的な癒着治療に従う。

④ 指趾間癒着

完成された指趾間癒着に対しては、外科的療法が有効な場合がある。上記三次元培養皮膚移植法が有効であった症例報告もある。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、皮膚科医を中心として、小児科医、麻酔科医、整形外科医などとの術前・術後の連携が重要である。

⑤ 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。

⑥ 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。しかし開口障害、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、高カロリー経口飲料や輸液などにより栄養状態の改善をはかる。

⑦ 貧血

劣性栄養障害型では、慢性炎症状態あるいは潰瘍部からの慢性出血に伴う鉄欠乏性（小球性）貧血を合併することが多い。血清鉄低値の場合は鉄剤を補給する。ただし、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。高度な貧血に対してエリスロポエチンが有効との報告がある。

⑧ 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はかるとともに、活性型ビタミンD3製剤、乳酸カルシウムを投与する。

⑨ 全身感染症

局所の感染から敗血症を併発することがあるため、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、抗真菌剤を投与する。

⑩ 有棘細胞癌の合併

劣性栄養障害型表皮水疱症では、難治性病巣部に若年者から高率に有棘細胞癌を合併す

る。12歳で複数の有棘細胞癌を生じた症例報告もあり、生命予後に直結する。そのため、診察時には定期的に皮疹を詳細に観察し、長期間難治性の潰瘍や増殖性病変を認めた際には、積極的に皮膚生検を行い、有棘細胞癌の早期発見に努め、必要があれば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及び化学療法を併用する。

⑩その他の合併症

続発性の全身性アミロイドーシス、下垂体機能低下、高グロブリン血症性紫斑病、拡張型心筋症などを合併することがある。関係各科との連携を密にして、適切な処置を行う必要がある。

水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症（Bullous Congenital Ichthyosiform Erythroderma, BCIE）ガイドライン

池田志孝¹、山本明美²、玉井克人³、米田耕造⁴、黒沢美智子⁵、
青山裕美⁶、北島康雄⁶

1. 順天堂大学医学部 皮膚科
2. 旭川医科大学 皮膚科
3. 大阪大学大学院医学系研究科 遺伝子治療学
4. 香川大学医学部 皮膚科
5. 順天堂大学医学部 衛生学
6. 岐阜大学大学院医学研究科 皮膚病態学

5. 水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症

I 概要

1) 概念

常染色体優性遺伝性疾患であるが、突然変異による孤発例も多い。出生時から全身の皮膚に潮紅と鱗屑を認め、水疱形成も伴う。組織学的には顕著な角質増殖と顆粒変性が特徴的である。ケラチン1 (K1) ないしケラチン10 (K10) の遺伝子変異による。

2) 診断の手引き

- a) 生下時より生じる全身性びまん性潮紅。
- b) 機械的刺激を受ける部位に弛緩性水疱と浅いびらんを生じる。
- c) 小児期以後、成長とともに水疱形成は減少する。
- d) 成長とともに全身の潮紅も減弱するが、一方全身の角質増殖、鱗屑が顕著になる。
- e) 関節屈側では角質肥厚が顕著で、灰褐色調、粗造、疣状、豪猪皮状になる。
- f) 掌蹠の角化は強い例（多くはK1変異例）から正常例（多くはK10変異例）まで、様々である。掌蹠角化と手指・足趾の変形が高度な場合は、日常生活や歩行の障害、姿勢異常を来す。
- g) 組織学的には、光顕では著明な過角化と表皮肥厚、顆粒変性（有棘層上層から顆粒層にかけて表皮細胞の核周囲の空胞と粗大なケラトヒアリン顆粒がみられ、細胞内浮腫が顕著）がみられる。
- h) 電顕的には、有棘細胞、顆粒細胞の細胞質内にケラチン線維の大小の凝集塊が見られる。

3) 亜型

Siemens型水疱性魚鱗癬は上記の症状が軽度な亜型であり、ケラチン2e遺伝子の変異により生じる。

4) 鑑別診断—以下の疾患を除外出来ること。

葉状魚鱗癬、非水疱型魚鱗癬様紅皮症、表皮水疱症、
ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群、掌蹠角化症、線状表皮母斑

II 診断基準

臨床的項目

- a) ほとんどは生下時に全身性の潮紅を生じる。極めて稀に生後3歳までに四肢の対称性掌蹠外限局性潮紅を生じる。*1
- b) 機械的刺激を受ける部位に弛緩性水疱と浅いびらんが形成される。*1

c) 全身性に角質増殖・鱗屑が見られる。また極めて稀に四肢の対称性掌蹠外限局性角質増殖・鱗屑を生じる。* 1

(参考) 常染色体優性遺伝* 1、劣性遺伝性のものの報告あり。* 2

組織学的項目

a) 光顕にて、過角化と表皮肥厚、顆粒変性（有棘層上層から顆粒層にかけての表皮細胞の核周囲の空胞と粗大なケラトヒアリン顆粒、細胞内浮腫）が見られる。* 1

診断

a) 組織学的項目を満たし、かつ臨床的項目のいずれかに該当する症例を BCIE と診断する。

遺伝子診断

ケラチン 1、10 または 2e の遺伝子変異が検出される。* 3

除外診断

葉状魚鱗癬、非水疱型魚鱗癬様紅皮症、表皮水疱症、
ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群、掌蹠角化症* 4、線状表皮母斑* 5 を否定できる。

* 1 に関する文献 (エビデンスレベル V)

- 1) DiGiovanna JJ, Bale SJ: Clinical heterogeneity in epidermolytic hyperkeratosis. *Arch Dermatol.* 1994; 130: 1026-35. (BCIE に臨床的多様性あり)
- 2) Hatsell SJ, Eady RA, Wennerstrand L, et al: Novel splice site mutation in keratin1 underlies mild epidermolytic palmoplantar keratoderma in three kindreds. *J Invest Dermatol.* 2001; 116: 606-9. (生後 3 歳ころに発症する例や、一見掌蹠角化症に類似する所見を呈する症例がある)

* 2 に関する論文 (エビデンスレベル V)

- 1) Müller FB, Huber M, Kinaciyan T, et al: A human keratin 10 knockout causes recessive epidermolytic hyperkeratosis. *Hum Mol Genet.* 2006; 15: 1133-41.

* 3 に関する論文 (エビデンスレベル V)

- 1) Rothnagel JA, Dominey AM, Dempsey LD, et al: Mutations in the rod domains of keratins 1 and 10 in epidermolytic hyperkeratosis. *Science.* 1992; 257: 1128-30.
- 2) Arin MJ, Longley MA, Epstein EH Jr, et al: A novel mutation in the 1A domain of keratin 2e in ichthyosis bullosa of Siemens. *J Invest Dermatol.* 1999; 112: 380-2.

* 4 に関する論文 (エビデンスレベル V)

- 1) Terron-Kwiatkowski A, Terrinoni A, Didona B, et al: Atypical epidermolytic palmoplantar keratoderma presentation associated with a mutation in the keratin1 gene. *Br J Dermatol.* 2004; 150: 1096-103. (一見掌蹠角化症に類似する所見を呈する症例がある)

* 5 に関する論文 (エビデンスレベル V)

- 1) Chassaing N, Kanitakis J, Sportich S, et al: Generalized epidermolytic

hyperkeratosis in two unrelated children from parents with localized linear form, and prenatal diagnosis. *J Invest Dermatol.* 2006; 126: 2715-7. (顆粒変性を伴う線状表皮母斑症例の子に BCIE が生じることがある)

Ⅲ治療指針

本症は生涯その症状が持続し、また現在のところ根治的治療法（遺伝子治療など）は無いため、専ら対症的治療法が選択されている。また本症は極めて稀少な疾患であるため、治療法としては RCT などの報告は検出されず、医学専門家報告あるいは症例報告といった資料しか得られなかった。従って本治療ガイドラインにはエビデンスが無いことをここに付記する。

治療法

1) 尿素剤、サリチル酸ワセリン、保湿剤などの外用* 6 (推奨度 C1)

α -hydroxy acid など、一連の保湿剤外用が有効との報告がある。しかし特に尿素剤やサリチル酸ワセリンでは刺激性があるの報告が有り。また経皮吸収量増加による中毒症状の発生に留意する。ワセリンなどの基材、ヘパリン類似物資含有軟膏などの保湿剤もある程度有効であるとの報告がある。

2) 活性型 Vitamin D3 外用* 7 (推奨度 C1)

欧米では calcipotriol が有効であったとの報告あり。本邦では、tacalcitol と maxacalcitol が「魚鱗癬」に保険適当がある。広範囲に外用する場合は高カルシウム血症に注意する。

3) レチノイド内服・外用* 8 (推奨度 C1)

内服としては、欧米では acitretin、tretinoin、isotretinoin など用いられているが、本邦では etretinate (チガソン) だけが保険採用されている。角質増殖・鱗屑・掌蹠角化に有効であるが、返って水疱・びらん形成が顕著になることがあり、減量あるいは中断せざるを得ないこともある。0.5mg/kg/day 程から開始し、出来れば増量する。特に小児では骨成長障害、一般的には骨棘形成、口唇粘膜障害、催奇形性（妊娠可能な女性に注意、男女とも内服終了後一定期間の避妊が求められる）に対処する。

外用としては欧米では tarazotene が有効との報告が有るが、本邦では保険適応は無い。

4) 栄養障害* 9 (推奨度 C1)

掌蹠角化と手指・足趾の変形が高度で日常生活や歩行の障害、姿勢異常を生じている症例では、しばしば低身長・低体重を伴っている。適宜経腸栄養剤などの栄養補給を行う

5) その他* 10 (推奨度 C1)

水疱形成部に二次感染を併発することがある。適宜細菌培養などを行いつつ、抗生剤軟膏などを外用する。また時にアトピー性皮膚炎様皮疹を併発することがあるので、抗ヒスタミン・抗アレルギー薬内服やステロイド薬外用を用いる。

* 6 に関する論文

- 1) Kempers S, Katz HI, Wildnauer R, et al: An evaluation of the effect of an alpha hydroxy acid-blend skin cream in the cosmetic improvement of symptoms of moderate to severe xerosis, epidermolytic hyperkeratosis, and ichthyosis. *Cutis*. 1998; 61: 347-50.

* 7 に関する論文

- 1) Bogenrieder T, Landthaler M, Stolz W: Bullous congenital ichthyosiform erythroderma: safe and effective topical treatment with calcipotriol ointment in a child. *Acta Derm Venereol*. 2003; 83: 52-4.

* 8 に関する論文

- 1) Rajiv S, Rakesh SV: Ichthyosis bullosa of Siemens: response to topical tazarotene. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2006; 72: 43-6.
- 2) Steijlen PM, Reifenschweiler DO, Ramaekers FC, et al: Topical treatment of ichthyoses and Darier's disease with 13-cis-retinoic acid. A clinical and immunohistochemical study. *Arch Dermatol Res*. 1993; 285: 221-6.
- 3) Nychay SG, Khorenian SD, Schwartz RA, et al: Epidermolytic hyperkeratosis treated with etretinate. *Cutis*. 1991; 47: 277-80.
- 4) El-Ramly M, Zachariae H: Long-term oral treatment of two pronounced ichthyotic conditions: lamellar ichthyosis and epidermolytic hyperkeratosis with the aromatic retinoid, Tigason (RO 10-9359). *Acta Derm Venereol*. 1983; 63: 452-6.
- 5) Milstone LM, McGuire J, Ablow RC: Premature epiphyseal closure in a child receiving oral 13-cis-retinoic acid. *J Am Acad Dermatol*. 1982; 7: 663-6.

* 9 に関する論文

- 1) Muramatsu S, Suga Y, Mizuno Y, et al: A novel threonine to proline mutation in the helix termination motif of keratin 1 in epidermolytic hyperkeratosis with severe palmoplantar hyperkeratosis and contractures of the digits. *Br J Dermatol*. 2005; 152: 1087-9.

* 10 に関する論文

- 1) ten Freyhaus K, Kaiser HW, Proelss J, et al: Successful treatment of bullous congenital ichthyosiform erythroderma with erythromycin. *Dermatology*. 2007; 215: 81-3.
- 2) Cambiaghi S, Ermacora E: Antibiotic therapy in a boy affected by generalized epidermolytic hyperkeratosis. *Dermatology*. 1992; 184: 226.

水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症 (Bullous Congenital Ichthyosiform Erythroderma, BCIE)

診断書と治療指針 (案:平成19年11月)

(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版)

臨床的項目

- a) 生下時あるいは稀に生後3歳までに生じる、全身性潮紅・または四肢の対称性掌蹠外限局性潮紅*¹
- b) 機械的刺激を受ける部位の弛緩性水疱と浅いびらん*¹
- c) 全身性角質増殖、鱗屑、または四肢の対称性掌蹠外限局性角質増殖、鱗屑*¹
(参考) 常染色体優性遺伝*¹、劣性遺伝性のものの報告あり*²。

組織学的項目

- a) 光顕でみられる過角化と表皮肥厚、顆粒変性 (有棘層上層から顆粒層にかけての表皮細胞の核周囲の空胞と粗大なケラトヒアリン顆粒、細胞内浮腫) *¹

診断

- a) 組織学的項目を満たし、かつ臨床的項目のいずれかに該当する症例をBCIEと診断する

注意

- a) ケラチン1, 10または2eの遺伝子変異を検出するのが望ましい*³
- b) 以下の疾患を除外出来る
葉状魚鱗癬、非水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症、表皮水疱症、
ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群、掌蹠角化症*⁴、線状表皮母斑*⁵

治療

- 1) 尿素剤、サリチル酸ワセリン、保湿剤などの外用 (刺激性、中毒などに注意) *⁶
- 2) 活性型Vitamin D3外用 (高カルシウム血症に注意) *⁷
- 3) レチノイド薬 (催奇性、成長障害、皮膚脆弱性惹起などに注意) *⁸
- 4) 栄養管理*⁹
- 5) その他 (二次感染に対する抗生剤軟膏、アトピー性皮膚炎様皮疹に対する外用など) *¹⁰

*ガイドラインの作成に当って種々調査を行ったが、医学専門家報告あるいは症例報告といった資料しか検出されなかった。従って本ガイドラインにはエビデンスが無いことを付記する。

ガイドライン作成委員

池田志孝 (順天堂大、委員長)、黒沢美智子 (順天堂大)、山本明美 (旭川医大)、玉井克人 (大阪大)、米田耕造 (香川大)、青山裕美 (岐阜大、事務局長)、北島康雄 (岐阜大、班長)