

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

年度分担研究報告書

表皮水疱症の治療ガイドライン（案）作成

研究分担者 澤村大輔 弘前大学大学院医学研究科皮膚科学 教授

玉井克人 大阪大学大学院医学系研究科再生誘導医学寄附講座 教授

【研究要旨】

表皮水疱症に対する治療ガイドライン（案）を作成した。現在、表皮水疱症の皮膚症状に対する有効な治療法は無く、皮膚および潰瘍面の保護、二次感染の予防など、対症療法が主体である。一方、皮膚外症状に対しては症状に応じた治療が必要な場合が多く、その対応は疾患重症度に大きく反映される。今回策定した表皮水疱症治療ガイドライン（案）では、昨年度に策定された重症度判定基準の各項目に従って、皮膚症状および皮膚外症状に対する治療の要点を整理した。

A. 研究目的

表皮水疱症の治療法ガイドラインを作成する。

B. 研究方法

平成26年度版重症度判定基準に記載された皮膚症状および皮膚外症状に対応した治療法ガイドライン（案）を作成した。

C. 研究結果

表皮水疱症の治療は皮膚症状と皮膚外症状に大別され、皮膚症状は皮膚科治療、皮膚外症状は対象年齢、対象臓器に従って、当該科との連携により治療を実施する。以下に、表皮水疱症治療ガイドライン（案）の骨子を記載する。

1) 皮膚症状の治療

（1）水疱

全ての病型に共通して、なるべく水疱が小さいうちに消毒済みのハサミあるいは針を用いて水疱に孔をあけ、滅菌ガーゼなどで丁寧に内容液を圧迫除去し、水疱拡大、潰瘍形成を防ぐ。

（2）潰瘍

全ての病型に共通して、潰瘍面の保護、湿潤環境の維持、感染対策が主体である。創面の保護、湿潤環境の維持には創傷被覆材を適切に選択する。慢性潰瘍には抗菌作用のある外用剤を併用し、それでもなお創面への感染が疑われる場合には、細菌培養により菌の同定と抗菌剤に対する

する感受性試験を実施し、適切な抗生剤を全身性に投与する。

（３）掻痒

すべての病型に共通して、潰瘍部の二次的炎症により著明な掻痒が出現することが多い。特に夜間就寝時の掻痒に対し、掻破による表皮剥離を誘発して潰瘍を悪化させることが多いため、夕食後または就寝前の止痒剤投与は重要である。また、日中の立位、座位いずれにおいても下腿は鬱血しやすく、掻痒も強い傾向がある。特に栄養障害型の痒疹型では下腿の著明な掻痒を起因とする掻破が症状を悪化させている。弾性ストッキングの装着による末梢循環改善で掻痒が軽減することがあり、また夜間就寝時の装着は、睡眠中の掻破による悪化を軽減する効果が期待できる。

（４）爪甲変形、脱落

栄養障害型では軽症例であっても手指や足趾の爪甲変形、脱落を認める場合が多い。特に、足趾の爪甲には体重の荷重が常に生じるため、爪母周囲皮膚の剥離・損傷が生じ、結果として爪甲の変形、剥離を誘発していると考えられる。今のところ有効な治療は無い。

（５）頭部脱毛

XVII 型コラーゲン遺伝子異常による接合部型は、XVII 型コラーゲンが毛包幹細胞の維持に必要なことから、経過中に

頭頂部の著明な脱毛を生じる。また劣性栄養障害型では、頭部に生じた水疱、潰瘍形成後の瘢痕に伴う毛包の委縮により、瘢痕性脱毛を生じることがある。いずれも有効な治療法がないのが現状である。広範囲脱毛の場合は、必要に応じて義髪 of 適応を考慮する。

（６）掌蹠の角化

重症単純型では掌蹠に著明な異常角化をきたす場合が多く、特に足蹠の角化は歩行障害の原因となることが少なくない（後述）。ほとんどの症例では経過と共に軽快傾向を示すが、思春期を過ぎても著明な掌蹠角化が続く場合もある。角質溶解作用のある外用薬が有効な場合もあるが、その効果は限定的である。

（７）瘢痕癒着

栄養障害型では、基底膜直下の真皮内で水疱が形成されるため、潰瘍面では真皮が露出し、瘢痕治癒を繰り返す。真皮結合組織の破壊による萎縮性瘢痕、反応性結合組織増加による肥厚性瘢痕のいずれも生じ得る。特に手指は恒常的な水疱・潰瘍形成による瘢痕治癒を繰り返す結果、瘢痕拘縮と指間部の癒着が同時に進行し、重症例では手指の棍棒状癒着をきたす。外科的癒着剥離術は有効な治療であるが根治的ではなく、経過と共に再癒着生じることが殆どである。

（８）皮膚癌

劣性栄養障害型およびキンドライ症候群では、経過中に皮膚有棘細胞癌（癬痕癌）を合併することがあり、その転移は生命予後を著しく悪化させる。潰瘍面や辺縁の不整形隆起や色調の異常、持続出血等、悪性変化を疑わせる所見を認めた際には生検して診断を確定し、外科的切除を第１選択として治療を進める。根治的切除がどうしても困難な場合には、放射線科医や化学療法医と連携して放射線治療、化学療法、分子標的治療を併用する。

２） 皮膚外症状の治療

経過中に皮膚外症状が生じた場合、当該科と連携して治療を進める。

（１）歩行障害

単純型表皮水疱症の重症例では掌蹠の異常角化を合併することがある。特に足底の異常角化は歩行時の著明な疼痛に起因する歩行障害の原因となるため、フットケア専門医との連携によりクッション性の高い靴の作成などの対応が必要となる。また、劣性栄養障害型では癬痕拘縮による足関節の可動制限や尖足による歩行障害が生じることがある。歩行障害が長期間持続すると二次的な筋萎縮、筋力の低下による運動機能障害が合併し、車いす生活が余儀なくされる場合もある。早い段階からリハビリテーション医との連携が必要である。

（２）開口障害

劣性栄養障害型およびキンドライ症候群では、口角部や頬粘膜の癬痕拘縮による開口障害を合併するが多い。その結果、歯磨が困難となり、齲歯の悪化をきたす。歯科・口腔外科との連携により齲歯予防、早期の齲歯治療が必要である。

（３）歯牙形成不全

XVII 型コラーゲン遺伝子異常による接合部型では、歯のエナメル形成不全を合併し、永久歯脱落の原因となる。義歯の作成が必要であり、早期からの歯科専門医との連携が必要である。

（４）眼の合併症

劣性栄養障害型では、顔面の掻破により眼瞼結膜および眼球結膜に水疱を形成し、眼瞼結膜と眼球結膜が癬痕癒着することがある。特に夜間睡眠時の掻破により生じた眼瞼と眼球の結膜癒着は朝の開眼時に剥離して著明な疼痛、羞明、一時的な視力異常の原因となる。また眼瞼結膜に生じた水疱治癒後の癬痕形成により眼瞼外反による閉眼障害が生じることがあり、結膜の乾燥、掻破による剥離の原因となる。顔面の掻破による角膜びらんや角膜混濁の原因となる。眼瞼結膜剥離、角膜びらんにより翼状片の形成を誘発することもある。角膜混濁、翼状片は永久的な視力低下の原因となる。夜間睡眠時の眼軟膏塗布や習慣的な点

眼による結膜、角膜の乾燥予防など、眼科医との連携による治療が不可欠である。

（５）食道狭窄

劣性栄養障害型およびキンドライ症候群では食道狭窄を合併することが多い。急性炎症性浮腫による狭窄はステロイド投与で改善するが、慢性線維性癒痕狭窄の場合は小児外科、消化器内科、消化器外科と連携し、バルーンカテーテルによる狭窄拡張術を実施する。尚、重症劣性栄養障害型の診断が確定した乳幼児の場合、離乳後は比較的やわらかい食事を選択して食道癒痕の進行を防ぐことが予後の改善につながる。

（６）心肥大、肥大型心筋症

劣性栄養障害型では重度の貧血による頻脈が持続し、心肥大を合併する場合がある。また、低栄養に伴うセレン欠乏も心異常の誘因であり、時に拡張型心筋症を合併することがある。小児科、循環器内科と連携して定期検査、治療を進める。

（７）貧血

慢性炎症による鉄の消費により鉄欠乏貧血を合併することがあり、鉄剤の経口投与で症状が改善しない場合は鉄剤の静脈内投与が必要である。血液内科医との連携による治療が必要である。

（８）低栄養

潰瘍面からの浸出液漏出により低アルブミン血症やセレン欠乏症を合併する。栄養状態は皮膚症状のみならず生命予後にも影響を与えるため、小児科や内科と連携して適切に栄養管理することは極めて重要である。

（９）糸球体腎炎、アミロイド腎症

劣性栄養障害型では血中免疫グロブリンやアミロイドが高値となるため、糸球体への免疫グロブリン沈着による糸球体腎炎やアミロイド腎症を合併することがある。尿検査を定期的に行い、尿潜血や尿蛋白が陽性の場合は小児科、腎臓内科と連携して早期に治療を開始し、重症化を防ぐ必要がある。

（１０）敗血症

劣性栄養障害型、重症接合部型では潰瘍面の感染から敗血症となることがあり、特に後者では致死の原因となるため、高熱が持続する場合には敗血症を疑って血液培養を実施し、小児科や内科と連携して適切な抗生剤の全身投与による治療が必要である。

（１１）筋ジストロフィー

プレクチン遺伝子異常による劣性単純型では筋ジストロフィー症状を合併する。神経内科と連携して治療を進める。

(12) 幽門閉鎖

$\alpha 6 \beta 4$ インテグリン遺伝子異常による幽門閉鎖型では小児外科と連携して治療する。

D. 考 察

表皮水疱症の重症度判定基準とリンクした治療ガイドライン（案）を作成した。皮膚症状についてはあくまで対症療法であり、皮膚外症状については対象臓器に応じた他科との連携が必要不可欠である。皮膚および基底膜の構造維持装置、接着装置の破綻が原因である表皮水疱症は、いかなる治療も対象療法に過ぎず、根治的な治療としては遺伝子治療法の開発が求められる。

近年、骨髄由来細胞による皮膚再生機序の解明が進み、骨髄間葉系細胞が VII 型コラーゲンを産生すると共に、強い抗炎症効果、組織再生誘導効果を持つことが明らかとなった結果、表皮水疱症に対する骨髄移植治療、骨髄間葉系細胞移植治療が開発されつつある。中でも骨髄移植による表皮水疱症治療は米国ミネソタ大学のグループが推進している。一方我々は、劣性栄養障害型表皮水疱症患者 4 例に対して、健常家族骨髄由来培養間葉系幹細胞移植治療を実施し、その安全性、有効性を確認した。今後、これら再生医療、あるいは遺伝子治療の開発が進展し、有効かつ安全で、根治的な治療法が開発されることを期待したい。

E. 結 論

表皮水疱症の治療法ガイドライン（案）を作成した。平成 28 年度は、診断基準、重症度判定基準、治療法ガイドラインを統合し、表皮水疱症診療ガイドラインを完成する予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表（平成 27 年度）

論文発表

1. Rokunohe A, Matsuzaki Y, Rokunohe D, Sakuraba Y, Fukui T, Nakano H, Sawamura D, Shimizu Y, Ogawa Y, Sugiura K, Takeda J, Sakai-Sawada K, Yanagi T, Kon A, Sawamura D, Immunosuppressive effect of adipose-derived stromal cells on imiquimod-induced psoriasis in mice. J Dermatol Sci, in press
2. Han C, Tomita H, Ohba T, Nishizaki K, Ogata Y, Matsuzaki Y, Sawamura D, Yanagisawa T, Osanai T, Imaizumi T, Matsubara A, Adachi T, Ono K, Okumura K, Murakami M. Modified sympathetic nerve regulation in AKAP5-null mice. Biochem Biophys Res Commun. 2016 Jan 22;469(4):897-902
3. Nakagawa K, Minakawa S, Sawamura D, Hara H. Skin surface imaging of psoriasis vulgaris by using an electron paramagnetic resonance spin probe. J Dermatol Sci. 2016

- Jan;81(1):71-3
4. Mizawa M, Makino T, Nakano H, Sawamura D, Shimizu T. Incomplete erythropoietic protoporphyria caused by a splice site modulator homozygous IVS3-48C polymorphism in the ferrochelatase gene. Br J Dermatol. 2016 Jan;174(1):172-5
 5. Makino T, Shimizu K, Mizawa M, Nakano H, Sawamura D, Shimizu T. A novel deletion mutation of the ATP2C1 gene in a family with Hailey-Hailey disease. Eur J Dermatol. in press
 6. Korekawa A, Kaneko T, Nakajima K, Rokunohe D, Akasaka E, Nakano H, Sawamura D, Fukui T, Takiyoshi N, Kitamura H, Harada K. Mycosis fungoides bullosa associated with bullous pemphigoid. Int J Dermatol. 2015 Sep;54(9):e366-8.
 7. Akasaka E, Minakawa S, Rokunohe D, Toyomaki Y, Matsuzaki Y, Sawamura D, Nakano H. Superficial epidermolytic ichthyosis caused by a novel KRT2 mutation. J Dermatol Sci. 2015 Jul;79(1):86-8.
 8. Akasaka E, Nakano H, Korekawa A, Fukui T, Kaneko T, Koga H, Hashimoto T, Sawamura D. Anti-laminin γ 1 pemphigoid associated with ulcerative colitis and psoriasis vulgaris showing autoantibodies to laminin γ 1, type XVII collagen and laminin-332. Eur J Dermatol. 2015 Apr;25(2):198-9.
 9. Akasaka E, Okawa Y, Nakano H, Takiyoshi N, Rokunohe D, Toyomaki Y, Sawamura D, Sueki H. Two Japanese familial cases of punctate palmoplantar keratoderma caused by a novel AAGAB mutation, c.191_194delCAAA. J Dermatol Sci. 2015 May;78(2):156-8
 10. Takahashi K, Endo M, Miyoshi T, Tsuritani M, Shimazu Y, Hosoda H, Saga K, Tamai K, Flake AW, Yoshimatsu J, Kimura T. Immune tolerance induction using fetal directed placental injection in rodent models: a murine model. PLoS One. 2015 Apr 13;10(4):e0123712. doi: 10.1371/journal.pone.0123712. eCollection, 2015.
 11. Aikawa E, Fujita R, Kikuchi Y, Kaneda Y, Tamai K. Systemic high-mobility group box 1 administration suppresses skin inflammation by inducing an accumulation of PDGFR α (+) mesenchymal cells from bone marrow. Sci Rep. 2015 Jun 5;5:11008. doi: 10.1038/srep11008.

H. 知的所有権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし