

汎発重症型単純型表皮水疱症の症例研究

研究分担者	石河 晃	東邦大学 医学部皮膚科学	教授
研究分担者	玉井克人	大阪大学再生誘導医学寄附講座	教授
研究分担者	池田志孝	順天堂大学大学院医学研究科皮膚科学アレルギー学	教授
研究協力者	吉田憲司	東邦大学 医学部皮膚科学	助教
研究協力者	栗田昂幸	東邦大学 医学部皮膚科学	助教

研究要旨

表汎発重症型 (Dowling-Meara 型) 単純型表皮水疱症 (EBS) は、表皮水疱症の稀な亜型であるが、出生時から水疱、びらん・の形成が重症であり、致死性であることもある。本邦での報告は少ないが、今回 5 例の症例集積があったため、検査所見と臨床経過について検討した。乳児期の症状は重症感のある症例が多いが、成長と共に症状の改善が期待できる。電子顕微鏡でケラチン凝集塊は診断価値が高く、表皮細胞の壊死は重症度に関係している可能性が示唆された。重症汎発型 EBS は臨床症状と電子顕微鏡所見から診断可能である。一方、遺伝子検査は診断に重要な検査であることに疑いはないが、蛍光抗体法所見、電子顕微鏡検査を併用し、遺伝子検査の結果と形態学的異常に矛盾がないか検証することは、正確な診断確定に重要である。

A. 研究目的

表皮水疱症は、皮膚基底膜領域における接着構造蛋白の遺伝的欠損ないし機能破綻により、日常生活の軽微な外力で皮膚および口腔・食道粘膜に水疱・びらん・潰瘍を形成し、全身の熱傷様皮膚症状が生涯続く重篤な遺伝性水疱性皮膚疾患である。単純型、接合部型、栄養障害型、Kindler 症候群の 4 大病型に分類される。一般に単純型は軽症で成長とともに症状が軽快してくる症例が多いが、その中には汎発重症型 (Dowling-Meara 型) とよばれる重症な病型が存在する。稀少疾患である表皮水疱症の仲でもさらに稀なサブタイプであり、本邦における論文報告は 17 例にすぎず、いずれも単発的な症例報告であるため本病型の自然経過や検査異常と臨床症状の相関などは不明である。

本分担研究に於いて表皮水疱症の診療ガイドラインの作成に資するため、稀ながら重要な病型である汎発重症型 (Dowling-Meara 型) 単純型表皮水疱症 (EBS) に関して東邦大学医療センター大森病院で集積した 5 例につき検討を加えた。

B. 研究方法

対象者：過去 10 年間に東邦大学医療センター大森病院を受診し、汎発重症型 (Dowling-Meara 型) EBS と診断された 5 症例

方法：当院にて病型診断目的に施行した皮膚生

検組織の蛍光抗体法による基底膜マッピング、電子顕微鏡観察、遺伝子検査結果と臨床経過について検討した。

(倫理面への配慮)

施行した検査は遺伝子検査も含め保険診療内で行われている診断に必要な検査である。検査結果や検体の二次利用や後ろ向き観察研究を行うことに関して文書で説明し同意を取得した。

C. 研究結果

症例 1：

6 ヶ月、女児

現症：手足を中心に、体幹にも、小型の水疱、びらんが散在していた。口腔粘膜や爪甲に異常はなかった。

電子顕微鏡検査所見：臀部水疱部から採取した皮膚をグルタルアルデヒドで固定し、ブロックを作成。その超薄切片を電子顕微鏡で観察した。基底細胞内の基底膜側で細胞が断裂し、表皮内水疱を形成していた。複数のケラチン凝集塊を認めた。

蛍光抗体基底膜マッピング所見：凍結切片を用いて各種基底膜構成蛋白に対するモノクローナル抗体による蛍光抗体間接法を施行した。結果、これらの基底膜関連蛋白の発現欠損や減弱はなかった。

遺伝子検査：未施行である。

診断と経過：臨床像からは中等症汎発型 EBS (旧称: Köbner 型) や栄養障害型 EB も想起されたが、検査結果から重症汎発型 EBS と診断した。創傷被覆剤を用いた処置を継続し、現在 1 歳半まで

経過を観察しているが、成長と共につかまり立ち等が増え、手足を中心に水疱形成を繰り返している。今後の改善を期待して引き続き経過を観察中である。

症例 2:

1 歳 5 か月 女児

現症: 顔面、体幹、四肢に紅斑、水疱、びらん、痂皮が散在していた。口腔内にもびらんがみられた。一部の皮疹は辺縁に水疱、痂皮が環状に配列していた。爪甲は肥厚、変形を伴い、萎縮している部位もみられた。

電子顕微鏡検査所見: 前腕水疱部から皮膚を採取した。表皮内に水疱を認め、基底細胞内にケラチン凝集塊を認めた。

蛍光抗体基底膜マッピング所見: 基底膜関連蛋白の発現欠損や減弱はなかった。

遺伝子検査所見: 患児と両親の末梢血から DNA を抽出した。患児のケラチン 14 をコードする *KRT14* の片方の allele に、c. 373C>T、p. Arg125Cys の変異を認めた。両親の *KRT14* 遺伝子に変異はなかった。

診断と経過: de novo に生じた常染色体優性遺伝性重症汎発型 EBS と診断した。治療は創傷被覆剤を用いた処置を継続した。7 歳まで経過を追ったが、当初全身にみられていた水疱は成長と共に改善した。現在、水疱は夏の暑い時期にのみ、外的刺激を受けやすい手足に局限して出現する程度となっている。

症例 3:

生後 2 週 女児

現症: 顔面、体幹、四肢の広範囲に、大小様々な水疱、びらん、痂皮がみられた。口唇に痂皮を伴うびらん、舌に白色偽膜を付す潰瘍あり。爪甲は萎縮していた。電子顕微鏡検査所見: 大腿水疱部から皮膚を採取した。表皮内に水疱を形成しており、非常に多数のケラチン凝集塊を認めた。蛍光抗体基底膜マッピング所見: 基底膜関連蛋白の発現欠損や減弱はなかった。

遺伝子検査所見: 患児のケラチン 5 をコードする *KRT5* の片方の allele に、c. 536T>C、p. Phe 179 Ser の変異を認めた。患児の父に変異はなかったが、母には c. 536T>C、p. Phe 179 Ser の変異 allele が低ピークでみられ、モザイクであることが示唆された。

診断と経過: 常染色体優性遺伝性重症汎発型 EBS と診断した。現在 6 歳まで治療経過を追っているが、出生時に広範囲にみられていた水疱、びらは、成長と共に改善傾向にあり、皮疹は手足など、外的刺激を受けやすい部位に、角化を伴って局限している。

症例 4:

患者: 生後 2 週 男児

現症: 頭部、顔面、体幹、四肢と、ほぼ全身に水疱、びらんが多発していた。黄色痂皮、白色壊死組織を伴う部位もみられた。口唇、口腔内に水疱、潰瘍形成あり。爪甲は脱落あり。両母趾は短小化がみられた。

電子顕微鏡検査所見: 上腕水疱部から皮膚を採取した。表皮内に水疱形成があり、多数のケラチ

ン凝集塊を認めた。また、壊死したケラチノサイトが目立つ点の特徴であった。壊死したケラチノサイトの内部にはケラチン凝集塊がみられていた。ヘミデスモソーム、係留線維の低形成はなかった。

蛍光抗体基底膜マッピング所見: 基底膜関連蛋白の発現欠損や減弱はなかった。

遺伝子検査: 未施行である。

診断と経過: 臨床像からは重症汎発型接合部型 (旧称: Herlitz 型)、あるいは重症劣性栄養障害型 EB (旧称: Hallopeau-Siemens 型) 等も考えられたが、検査結果から重症汎発型 EBS と診断した。生後 2 か月まで経過を観察したが、ミルクの摂取は良好で、体重も徐々に増えているものの、連日水疱出現は続き、低 alb 血症が遷延。MRSA 菌血症を併発し、CRP 上昇、Hb 低下も伴い、抗菌薬、グロブリン製剤投与や、輸血を適宜実施しながら現在も治療を継続中である。

症例 5:

患者: 40 代 女性

現病歴: 幼少期から長時間歩くと足底に水疱が出現する、等の症状を繰り返していたが、自然軽快するため様子をみられていた。40 歳代から両腕に皮疹が出現し、その後体幹、下肢にも拡大したため当院を受診した。

現症: 体幹、四肢に不整形の褐色局面がみられ、周辺を縁取るように水疱、痂皮、びらんが配列していた。粘膜や爪甲に異常はなかった。

電子顕微鏡検査所見: 胸部水疱部から皮膚を採取した。表皮内に水疱形成があり、複数のケラチン凝集塊を認めた。ヘミデスモソーム、係留線維の低形成はなかった。

蛍光抗体基底膜マッピング所見: 基底膜関連蛋白の発現欠損や減弱はなかった。

遺伝子検査: 未施行である。

診断と経過: 重症汎発型 EBS と診断した。環状に水疱が配列する臨床像も典型であった。診断後、創傷被覆材を中心に治療を行い、現在も臨床像に大きな変化はみられないが、傷の治りが早くなった等、本人の自覚症状は改善傾向にある。

D. 考察

臨床経過について

症例 1 は比較的軽症であったが、順に臨床症状が重症になっている。一概に“重症型”と言っても、臨床症状は小型の水疱出現に留まるものから、全身に大型の水疱、びらんが多発するものまで、様々なバリエーションがあることが分かった。乳児期から経過を追うことが出来た症例 2、3 に関しては、出生時の症状に関わらず、学童期の頃には症状が軽快している点が共通していた。一般に、重症汎発型でも EBS の多くは成長の過程で症状が改善することで知られており、我々の症例はそれら既知の経過報告とも合致する。但し、症例 5 のように、大人になってから症状が増悪するケースもあるため慎重な経過観察は重要である。

電顕所見について

今回我々は、全例に電子顕微鏡検査を施行した。

電子顕微鏡検査は、水疱形成部位の超微細構造を観察することで正確に裂隙形成部位を同定することができる他、ヘミデスモソームや係留線維の構造・数の異常を観察することで、接合部型や栄養障害型 EB の重症度をある程度予測することも可能である。重症汎発型 EBS では、表皮基底細胞の融解による表皮内水疱形成に加え、特徴的なケラチン凝集塊が観察される。これまで電子顕微鏡所見と EBS の重症度との関連に言及した論文は無いが、今回の症例①～④の電子顕微鏡所見を比較すると、画像上、各患者の基底細胞 1 つあたりのケラチン凝集塊の数の平均は、症例①：3～4 個、症例②：3～4 個、症例③：9～10 個、症例④：10～11 個程度であり、臨床症状が重度な程、ケラチン凝集塊の数が多くみられ、症状の重症度と電子顕微鏡検査結果は比例している可能性が示唆された。また、最も重度であった症例④に関しては、ケラチノサイトの壊死が目立つ点が特徴的であった。

E. 結論

当院で診断した重症汎発型 EBS 5 例をまとめ、検討した。乳児期の症状は重症感のある症例が多いが、成長と共に症状の改善が期待できるが、成人になり悪化する症例もあり慎重な経過観察が重要である。重症汎発型 EBS の電子顕微鏡所見には従来指摘されているとおり特徴的な所見があり、臨床症状と電子顕微鏡所見から診断可能である。一方、保険診療として遺伝子検査が可能な時代となり、診断に重要な検査であることに疑いはないが、蛍光抗体法所見、電子顕微鏡検査を併用し、遺伝子検査の結果と形態学的異常に矛盾がないか検証することは、正確な診断確定に重要であると考えられた。

なお、本研究の内容は現在日本皮膚科学会雑誌に投稿しているものと同一である（印刷中）。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 栗田昂幸, 吉田憲司, 久保亮治、石河 晃：電子顕微鏡検査を施行した重症汎発型単純型 (Dowling-Meara 型) 表皮水疱症 5 例のまとめ。日本皮膚科学会雑誌 134 : 7, 2024. 6 印刷中
2. 石河 晃：特集 遺伝性皮膚疾患 表皮水疱症。皮膚科, 5 (1) : 15-21, 2024. 1.

2. 学会発表

1. 栗田昂幸, 吉田憲司, 石河 晃：当院で電子顕微鏡検査を施行した重症汎発型 (Dowling-Meara 型) 表皮水疱症 5 例のまとめ。第 47 回日本小児皮膚科学会学術大会, 大阪, 2023. 7. 15
2. 石河 晃：表皮水疱症 Update. 第 45 回水疱症研究会. 奈良. 2024. 1. 12.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

4. 特許取得

なし

5. 実用新案登録

なし

6. その他

なし