

14章 水疱症・膿疱症

水疱および膿疱を多数生じる疾患を総称して、それぞれ水疱症および膿疱症と表現する。一般的に物理的外傷（熱傷や凍傷含む）や感染（細菌、ヘルペスなどのウイルス）によるものは狭義の水疱症・膿疱症には含まれない。

水疱症は先天性と後天性に大別される。前者の代表は表皮水疱症であり、表皮基底膜構成蛋白をコードする遺伝子の変異により発症し、その部位で皮膚脆弱性が生じた結果、水疱を形成する。表皮水疱症の原因遺伝子が明らかにされたことで、疾患の正確な診断、遺伝型の把握、遺伝相談および出生前診断が可能となった。一方、後者の代表は天疱瘡、水疱性類天疱瘡などの自己免疫性水疱症である。表皮構成蛋白に対する自己抗体が産生され、皮膚脆弱性が生じて水疱を形成する。膿疱症は無菌性膿疱が多発する疾患群である。本章では、比較的頻度の高い水疱症および膿疱症について解説する。

水疱症 blistering disease

A. 遺伝性水疱症（先天性水疱症） inherited blistering disease

14

a. 表皮水疱症 epidermolysis bullosa ; EB [★]

同義語：先天性表皮水疱症（epidermolysis bullosa hereditaria）

Essence

- 表皮基底膜を構成する分子の先天異常や欠損による。
- 先天性に皮膚が脆弱で、わずかな外力で生後早期から、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（Nikolsky 現象）。
- 裂隙の形成部位により大きく単純型（表皮内水疱）、接合部型（透明層接合部水疱）、栄養障害型（真皮内水疱）の3型に大別。遺伝形式や組織像、臨床像などからさらに10～30の亜型に細分される（表 14.1, 図 14.1）。
- 病型診断には患者皮膚を蛍光抗体法で調べ、最終的に遺伝子変異を同定することが重要。
- 有効な治療法はなく、対症療法が主となる。

1. 単純型表皮水疱症 [★]

epidermolysis bullosa simplex ; EBS [★]

Essence

- Dowling-Meara 型（重症）、Köbner 型（中等症）、Weber-



表皮水疱症とは？

先天的に皮膚が脆弱で、軽度の機械的刺激で皮膚にびらん、潰瘍を呈する疾患を総称する。本例は劣性栄養障害型である。

先天性表皮水疱症か
表皮水疱症か？

MEMO

表皮水疱症は遺伝性疾患であり、自己免疫性疾患である後天性表皮水疱症と区別するため「先天性」を冠することもあるが、現在は「先天性」をとった「表皮水疱症（epidermolysis bullosa）」の名称が国内外で通常用いられている。

表 14.1 表皮水疱症の分類

3 大病型	主要病型	原因蛋白質 および遺伝子	遺伝形式 (常染色体)	臨床所見	免疫組織電顕所見
単純型 (EBS)	Dowling-Meara 型 (重症型)	ケラチン 5/14	優性	全身に水疱が生じる	表皮内水疱, ケラチン線維の凝集
	Köbner 型 (中等症型)	ケラチン 5/14	優性	手足以外にも水疱が生じる	
	Weber-Cockayne 型 (軽症型)	ケラチン 5/14	優性	手足のみに水疱が生じる	
	筋ジストロフィー合併型	プレクチン	劣性	遅発性筋ジストロフィーを合併	
接合部型 (JEB)	Herlitz 型	ラミニン 5	劣性	生後 1 年以内に死亡, 生下時より全身に 水疱, びらん	表皮-真皮接合部水疱, ラミニン 5 完全欠損 あるいは BP180 完全欠損
	非 Herlitz 型	ラミニン 5	劣性	生命予後はよいが, 歯牙爪などの発育不良, 脱毛	
		BP180 (XVII 型コラーゲン)	劣性		
幽門閉鎖症合併型	$\alpha_6\beta_4$ インテグリン	劣性	全身に水疱, 先天性幽門 閉鎖を合併, 予後不良	表皮-真皮接合部水疱 $\alpha_6\beta_4$ インテグリン欠損	
栄養障害型 (DEB)	Hallopeau-Siemens 劣性型	VII 型コラーゲン	劣性	四肢, 体幹に水疱が 繰り返し出現, 指趾の 融合による棍棒化	真皮内水疱, anchoring fibril の 形成不全
	非 Hallopeau-Siemens 劣性型	VII 型コラーゲン	劣性	上記より軽症	
	優性型	VII 型コラーゲン	優性	比較的軽症	

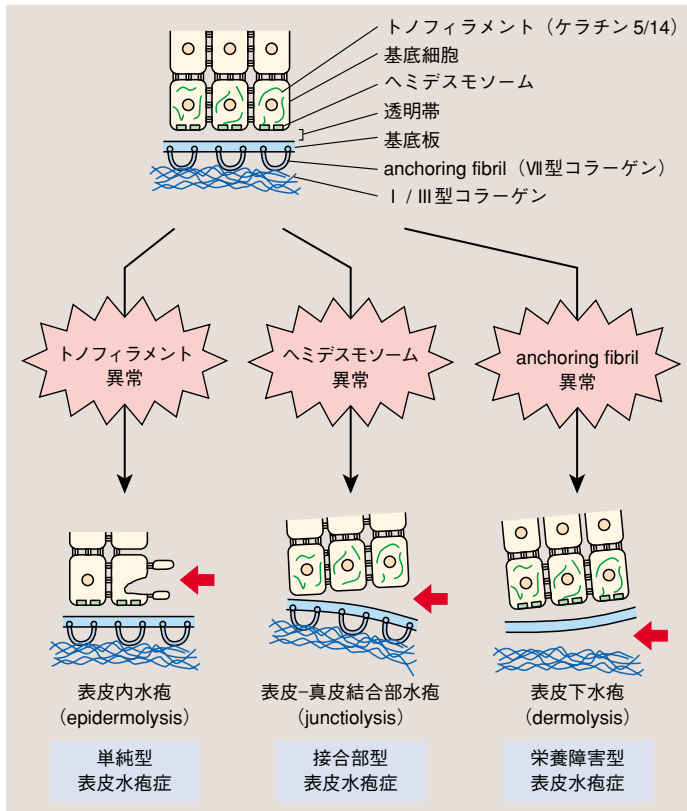


図 14.1 表皮水疱症をきたす機序

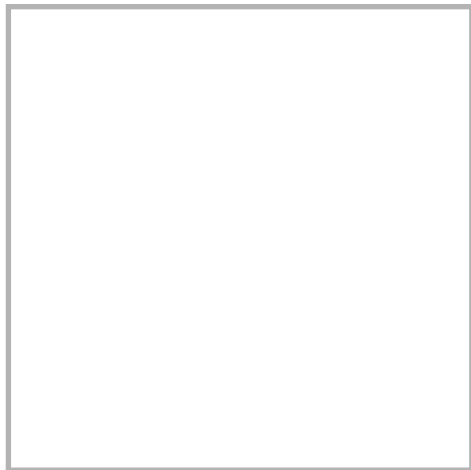


図 14.2 単純型表皮水疱症 (epidermolysis bullosa simplex, Dowling-Meara 型)
水疱が環状に配列し、癒痕を残さず治癒する。

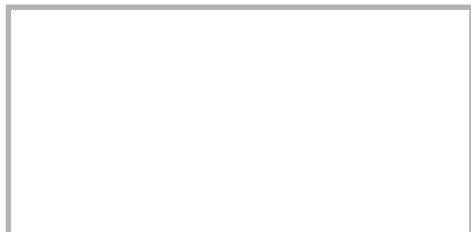


図 14.3 ① 単純型表皮水疱症 (Köbner 型)
全身に水疱を認める。臨床的重症度は Dowling-Meara 型と Weber-Cockayne 型の間である。

Cockayne 型 (軽症) 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。

- 生後～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。
- 予後は一般的に良好で、成長とともに軽快。
- 特殊型である筋ジストロフィー合併型 EBS はプレクチン遺伝子の変異による。常染色体劣性遺伝。

症状・分類

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。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記載皮膚科学的に以下の 3 型に細分類されるが、もちろんそれらの中間型も存在する。筋ジストロフィー合併型 EBS はまれな特殊型 (MEMO 参照)。

① 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最重症型 (図 14.2)。

② Köbner (ケブネル) 型

水疱が全身に出現する中等症型 (図 14.3)。

③ 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 (図 14.4)。

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。

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 (図 14.5)。重症の Dowling-Meara 型では変性したケラチン線維の凝集 (clumping) が電顕で明瞭にみられる (図 14.6)。

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)。加齢とともに皮膚症状は改善する。



図 14.3 ② 単純型表皮水疱症（Köbner 型）

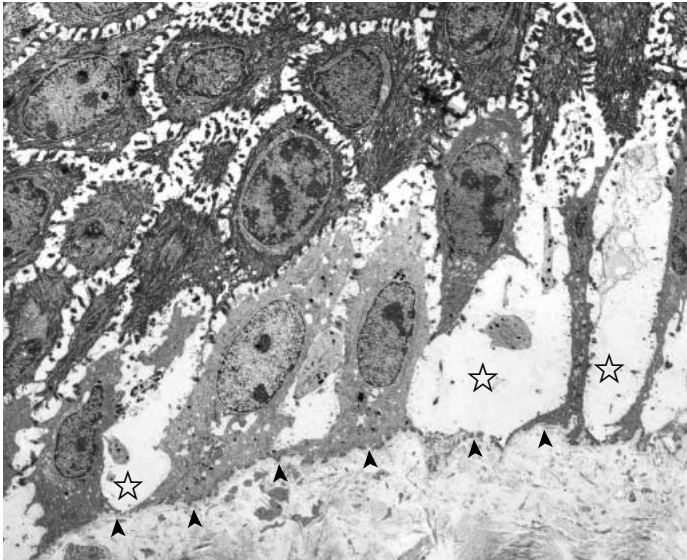


図 14.5 単純型表皮水疱症の電顕像

基底板を矢尻で示す。基底膜直上の基底細胞（☆印）の細胞質が崩壊し、水疱が形成される。

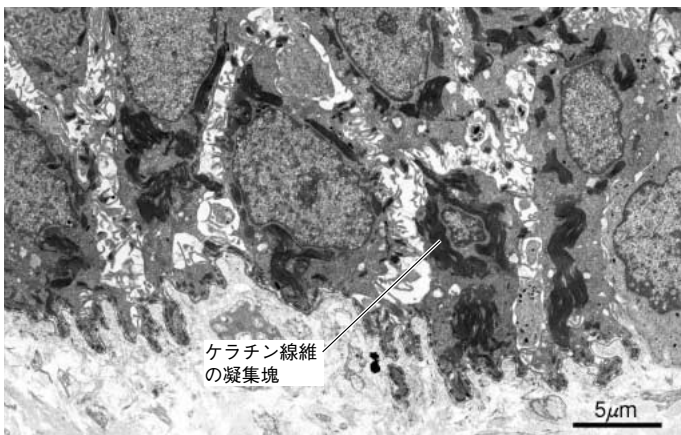


図 14.6 Dowling-Meara 型でみられるケラチン線維の凝集



図 14.4 単純型表皮水疱症（Weber-Cockayne 型）
手足に局限して水疱を形成する。長期の歩行などにより水疱が誘発される。

筋ジストロフィー合併型 単純型表皮水疱症

MEMO

単純型表皮水疱症の特殊型で、遅発性の筋ジストロフィーを合併する。プレクチン遺伝子の変異により発症。プレクチンは表皮基底膜へミデスモソームと筋膜サルコレシマに存在する分子である。常染色体劣性遺伝。写真では、単純型表皮水疱症の水疱に加え、手指筋のジストロフィー、萎縮を認める。



色素異常型単純型表皮水疱症 epidermolysis bullosa simplex with mottled pigmentation

MEMO

水疱に関する症状は Weber-Cockayne 型とほとんど同一であるが、直径 2～5 mm の小斑状色素斑が下腹部、腋窩、四肢に生じるのを特徴とする単純型表皮水疱症の特殊型である。ケラチン 5 遺伝子 V1 ドメインの P25L ミスセンス変異により発症する。写真では単純型表皮水疱症様の水疱形成に加えて体幹、腋窩などにまだら状の色素沈着を認める。

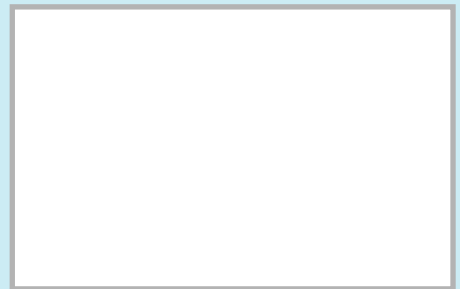




図 14.7 接合部型表皮水疱症 (junctional epidermolysis bullosa), Herlitz 型
全身の難治性びらん潰瘍。一度できたびらん、潰瘍は治癒せず、徐々に潰瘍が広がっていく。

2. 接合部型表皮水疱症

junctional epidermolysis bullosa ; JEB

★

★

Essence

- 基底膜透明帯での解離により表皮-真皮接合部での水疱形成。
- 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。
- 特殊型である幽門閉鎖症合併型は $\alpha_6\beta_4$ インテグリン遺伝子変異により発症。予後不良。
- 対症療法が主。近年は遺伝相談、出生前診断も行われる。

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 (図 14.7)。非 Herlitz 型は生命予後は良く、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 (図 14.8)。いずれも Nikolsky 現象陽性である。

分類・病因

予後により大別される。生後 1 年以内に死亡する Herlitz 型はラミニン 5 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 BP180 蛋白 (XVII 型コラーゲン) の完全欠損によって発症する。

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 $\alpha_6\beta_4$ インテグリンの遺伝子変異により発症、全身性の接合部型水疱に加え、先天性幽門閉鎖を合併する。生後まもなく死に至る症例が多い (図 14.9)。

病理所見

光顕では表皮下水疱として観察される。電顕では、基底細胞細胞膜と基底板との間の透明帯で剥離が認められる (図 14.1, 14.10)。

治療

対症療法が主。機械的刺激を避け、局所療法、対症療法 (補液、栄養管理、軟膏外用、抗生物質など) を行う。Herlitz 型などの重症型には、出生前診断も行われる。

Herlitz 型の名称

MEMO

Herlitz 型は「Herlitz 致死型」と呼ばれたこともあったが、1 年以上生存する症例もあり、現在病名から「致死」をとり、「Herlitz 型」と呼称する。



図 14.8 接合部型表皮水疱症, 非 Herlitz 型

全身の水疱形成, 色素沈着に加え, 頭部では非瘢痕性脱毛を認める。



図 14.9 接合部型表皮水疱症 (幽門閉鎖症合併型)

先天性皮膚欠損症様の皮膚の剥脱ならびに先天性幽門閉鎖の合併。

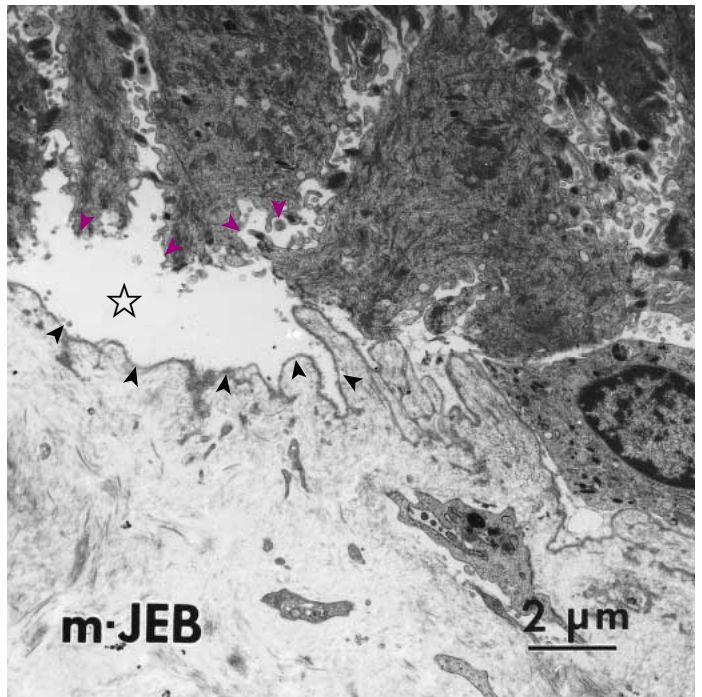


図 14.10 接合部型表皮水疱症の電顕像

水疱 (☆印) は基板 (紫の矢尻) と基底細胞細胞膜 (黒の矢尻) の間である透明帯に形成されている。

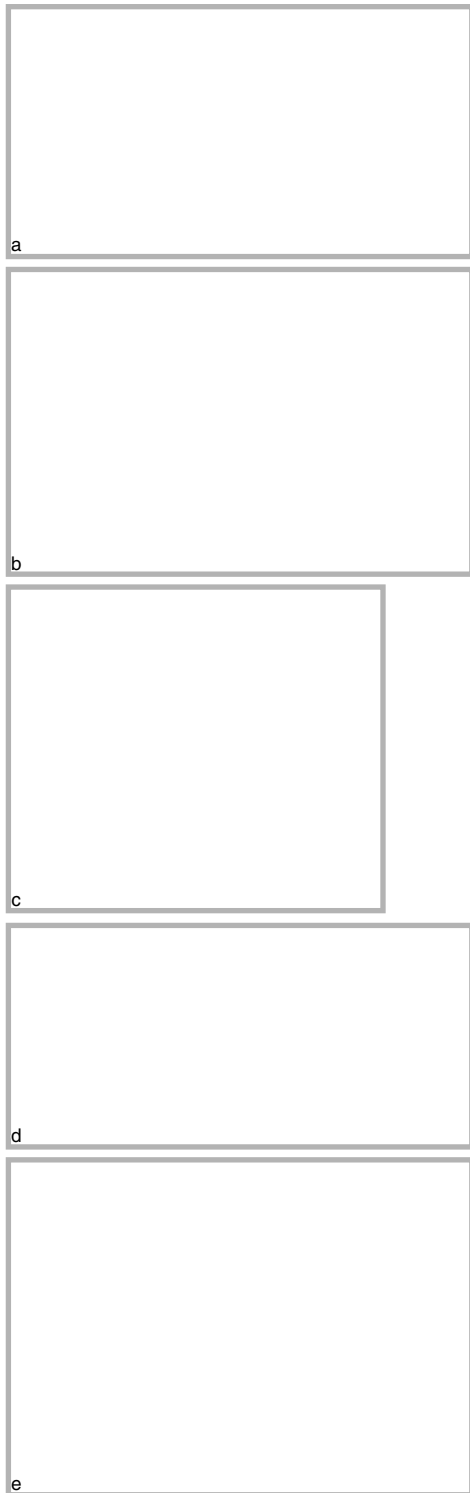


図 14.11 栄養障害型表皮水疱症 (dystrophic epidermolysis bullosa, Hallopeau-Siemens 型) 生下時は水疱や潰瘍が比較的少ない (a)。成長とともに難治性の水疱 (b) が形成される。全身の著明な水疱形成。繰り返す癒痕による手指、足趾の癒合 (c,d)、歯牙の形成不全 (e) を認める。

3. 栄養障害型表皮水疱症

dystrophic epidermolysis bullosa ; DEB

★

★

Essence

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

① Hallopeau-Siemens (アロポー・シーメンス) 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 (図 14.11)。爪、口腔粘膜、食道粘膜などにも侵襲が激しく、食道閉塞や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。

②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軽い (図 14.12)。

③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し、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 (図 14.13)。爪変形がある。加齢とともに改善する症例もある。

病因

表皮と真皮の接合に最も重要な役割を果たしている anchoring fibril の主要構成成分である、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 (図 14.1 参照)。

病理所見

表皮下水疱 (dermolysis) であり、電顕では基板の直下で解離が認められる (図 14.14, 14.15)。anchoring fibril の形成不全が特徴的である。



図 14.12 栄養障害型表皮水疱症 (非 Hallopeau-Siemens 型)

癒痕性水疱や痂皮, 手指の癒着を認めるが, その程度は Hallopeau-Siemens 型と比べて軽度である。VII型コラーゲンの発現は残存している。



a



b

図 14.13 優性栄養障害型表皮水疱症

a: 外的刺激が加わる部位 (膝) に水疱の形成ならびに癒痕, b: 足趾爪の変形。

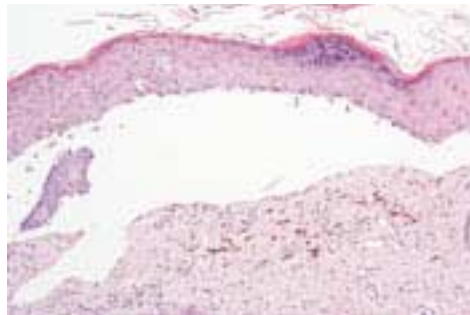


図 14.14 栄養障害型表皮水疱症の光顕像

典型的な表皮下水疱を認めるが, 真皮への炎症性細胞浸潤は少ない。

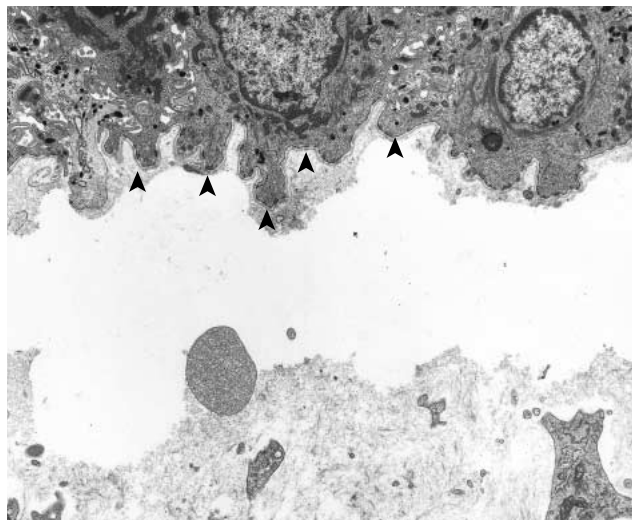


図 14.15 栄養障害型表皮水疱症の電顕像

基底板 (矢尻) 直下での水疱の形成をみる。

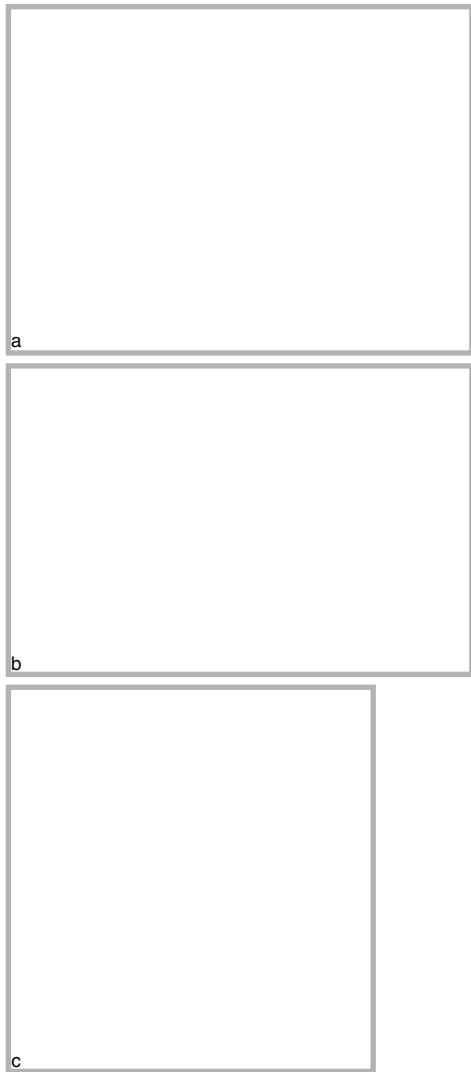


図 14.16 Hailey-Hailey 病

a, b: 鼠径部の小水疱, びらん, 膿痂疹, 膿疱の形成. c: まれではあるが, このような水疱を生じることがある.

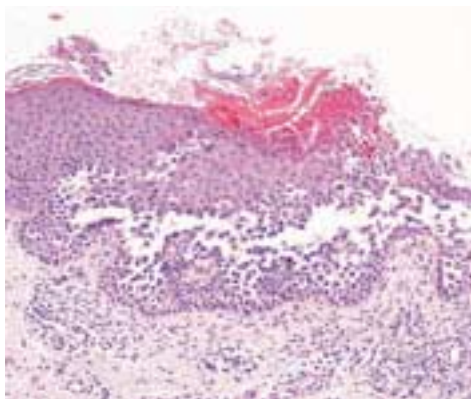


図 14.17 Hailey-Hailey 病の病理組織像
表皮内での棘融解.

検査所見・鑑別診断

臨床症状, 電顕所見, 蛍光抗体法所見により診断. 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 劣性型に対しては胎児皮膚生検や羊水穿刺, 絨毛膜生検による出生前診断も行われている.

治療

最近, 合成Ⅶ型コラーゲン補充療法が試行された. 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.

b. その他の遺伝性水疱症

1. 皮膚脆弱性症候群 skin fragility syndrome

デスモソーム構成蛋白質の一つであるプラコフィリン 1 の遺伝子異常により生じる常染色体劣性遺伝性疾患. 表皮の脆弱性, 手掌足底の有痛性の過角化病変, 頭髪や爪の異常, 発汗異常などを示す.

2. Hailey-Hailey (ヘイリー・ヘイリー) 病 Hailey-Hailey disease

★

同義語: 家族性良性慢性天疱瘡 (familial benign chronic pemphigus)

Essence

- 間擦部位の紅斑上に小水疱が集簇し, 一見膿痂疹に類似.
- 常染色体優性遺伝であるが, 成人になって発症.
- 角化細胞内 Golgi 装置のカルシウムポンプを発現する *ATP2C1* 遺伝子の変異により発症.
- 病理所見は表皮の棘融解と絨毛形成. Darier 病にやや類似.
- 治療はステロイド外用など.

症状

遺伝性疾患であるが成人以降に発症しやすい. 頸部や腋窩, 鼠径部, 肛囲などの間擦部位に局限し, 紅斑と水疱が集簇して出現する. これに痂皮や膿疱形成, 色素沈着, 二次感染が加わって膿痂疹類似の病態を形成し, しばしば乳頭状となる (図 14.16). 痒痒あり. 色素沈着を残して瘢痕なく治癒するが反復