

治療

物理的刺激を避け、対症療法（補液、栄養管理、軟膏外用など）を行う。重症汎発型 JEB などの重症型には、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 ★

Essence

- 基底板と真皮を結合する係留線維を構成するⅦ型コラーゲン遺伝子変異により発症。
- 全身に表皮下水疱を形成し、稗粒腫（21章 p.417 参照）や癬痕を残す。Nikolsky 現象陽性。
- 常染色体優性遺伝と劣性遺伝がある。劣性遺伝のほうが臨床症状が重症で、指趾の融合や有棘細胞癌を生じる例も多い。

病因・分類

表皮と真皮との接合において、最も重要な役割を果たしている係留線維（anchoring fibril, 図 1.12, 1.13 参照）を構成するⅦ型コラーゲン遺伝子の変異によって生じる。係留線維の消失、形成不全により表皮下に裂隙が形成され水疱が生じる（図 14.2 参照）。常染色体優性遺伝〔優性栄養障害型表皮水疱症（dominant DEB ; DDEB）〕と劣性遺伝〔劣性栄養障害型表皮水疱症（recessive DEB ; RDEB）〕があり、後者はさらに2型に大別される。

①優性型 DEB (DDEB)

常染色体優性遺伝。出生時～乳児期に発症。四肢伸側に多くの水疱を形成し、食道狭窄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。治癒後に癬痕を残す（図 14.12）。爪変形がある。加齢とともに改善する症例もある。

②中等症汎発型 RDEB (RDEB, generalized intermediate)

Ⅶ型コラーゲンの減少を認めるが、完全欠損をきたす遺伝子変異ではないため、臨床的重症度は多様である（図 14.13）。重症汎発型 RDEB に比較して症状は軽く、指趾は融合しても棍棒状になることはない。以前は非 Hallopeau-Siemens 型と呼ばれていた。

③重症汎発型 RDEB (RDEB, generalized severe)

Ⅶ型コラーゲンの発現が完全に欠損している最重症型。以前は Hallopeau-Siemens 型と呼ばれていた。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、稗粒腫や癬痕を残す。指趾は融

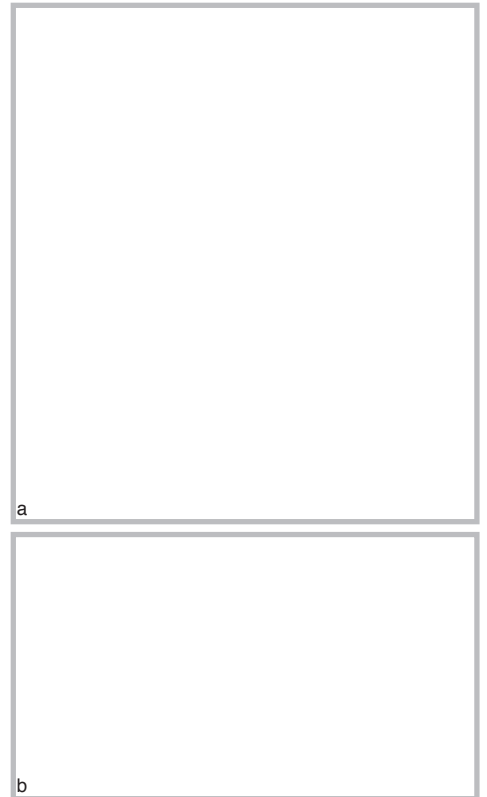


図 14.12 優性栄養障害型表皮水疱症 (dominant dystrophic epidermolysis bullosa)
a : 外的刺激が加わる部位 (膝) の水疱と癬痕, b : 足趾爪の変形。



図 14.13① 劣性栄養障害型表皮水疱症 (中等症汎発型 RDEB) (RDEB, generalized intermediate) 有棘細胞癌を生じたもの (矢印)。



図14.13② 劣性栄養障害型表皮水疱症(中等症汎発型RDEB) (RDEB, generalized intermediate)

瘢痕性水疱や痂皮, 手指の融合を認めるが, その程度は重症汎発型 RDEB と比べて軽度である. VII型コラーゲンの発現は減弱しているものの, 完全には消失していない.

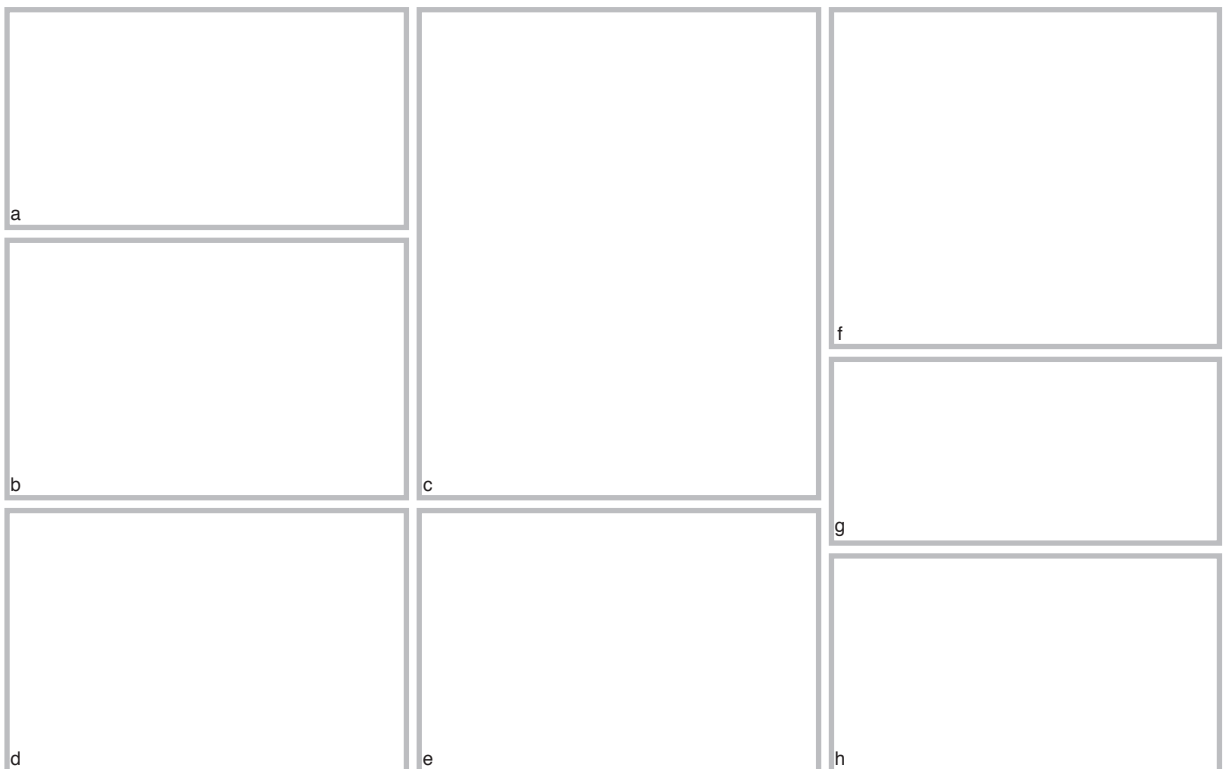


図 14.14 劣性栄養障害型表皮水疱症 (重症汎発型 RDEB) (RDEB, generalized severe)

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, c) が形成される. 全身の著明な水疱形成 (d). 歯牙の形成不全 (e), 手指, 足趾の融合 (f, g, h) を認める.

合して棍棒状となる (図 14.14)。病変は爪、口腔粘膜、食道粘膜などにも多くみられ、食道狭窄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、青年期以降には瘢痕部に悪性腫瘍 (主に有棘細胞癌) が頻発する。重篤で若年期に死に至ることもある。

検査所見

蛍光抗体直接法によりⅦ型コラーゲンの減弱、あるいは消失の有無を検索することが最も重要である。光学顕微鏡的には表皮下水疱であり、電子顕微鏡では係留線維が存在する基底板上で解離が認められる (図 14.15, 14.16)。係留線維の消失や形成不全が特徴的である。

診断

臨床症状、蛍光抗体法所見、電子顕微鏡所見により診断。RDEB と DDEB の鑑別のために遺伝子変異の同定が必要な場合もある。RDEB に対しては胎児皮膚生検や羊水穿刺、絨毛生検による出生前診断も行われている。

治療

物理的刺激を避け、創傷被覆材などで局所療法を行う。RDEB に対しては補液、栄養管理を積極的に行う。有棘細胞癌の早期発見のため、定期的に全身を診察する必要がある。重症例では遺伝相談や出生前診断も行われる。近年はⅦ型コラーゲン補充療法や造血幹細胞移植、間葉系幹細胞療法、培養表皮

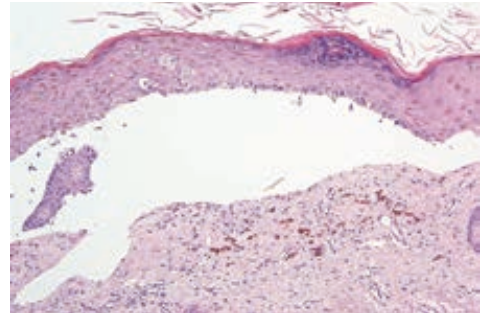


図 14.15 劣性栄養障害型表皮水疱症の病理組織像
典型的な表皮下水疱を認めるが、真皮への炎症性細胞浸潤は少ない。

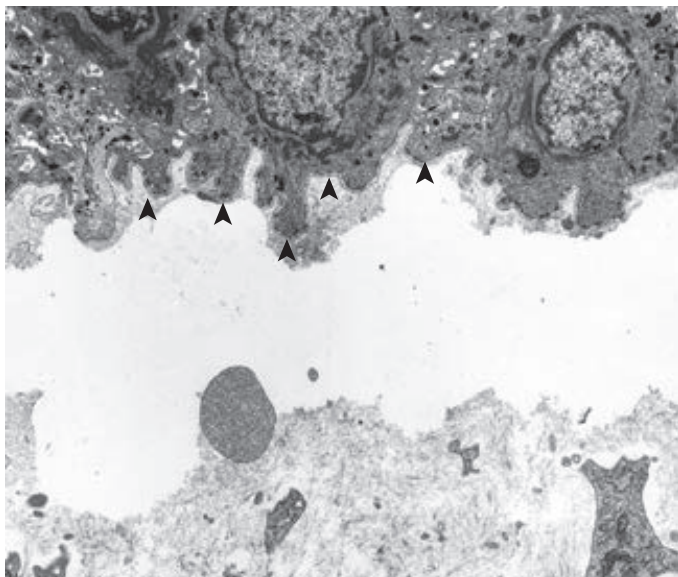


図 14.16 劣性栄養障害型表皮水疱症の電子顕微鏡像
係留線維が消失しており、基底板 (矢尻) 直下での水疱の形成をみる。

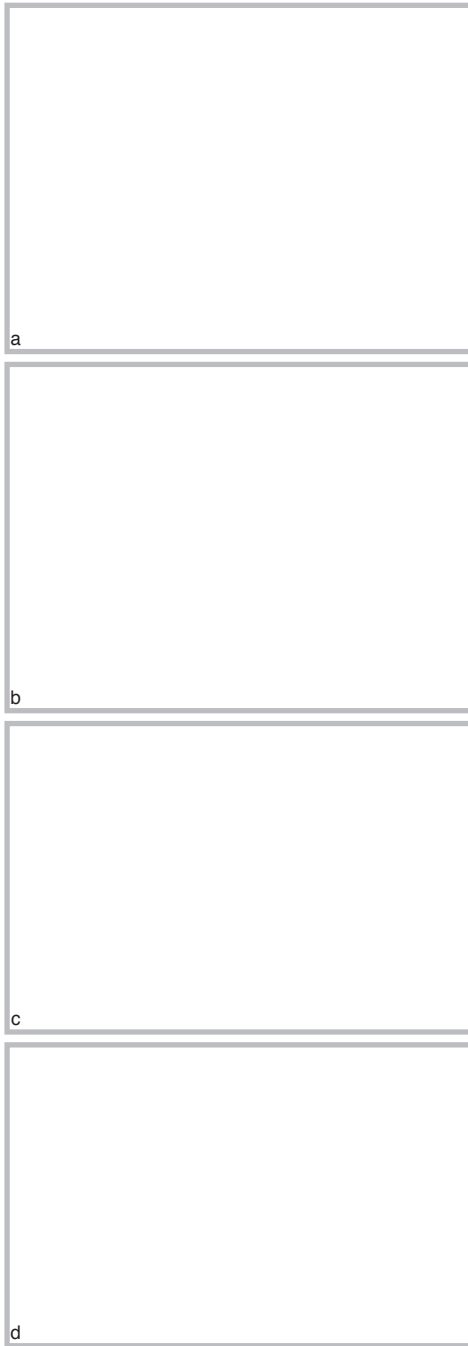


図 14.17 Hailey-Hailey 病 (Hailey-Hailey disease)
 a, b: 鼠径部の小水疱, びらん, 膿痂疹, 膿疱の形成.
 c, d: 腋窩部. d はまれではあるが, このような水疱を生じることがある.

シート移植などの新しい治療法も試みられている。

b. その他の遺伝性水疱症 other genetic blistering diseases

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

- 腋窩など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, 30 ~ 40 歳代で発症する.
- 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 (15 章 p.279 参照) 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好発し, 紅斑と小水疱が集簇して出現する. 水疱はまもなく破れてびらんになり, これに痂皮や膿疱, 色素沈着, 二次感染が加わって膿痂疹に類似した局面を形成する (図 14.17). 掻痒あり. 色素沈着を残して瘢痕なく治癒するが反復する. 夏季に悪化し冬季に軽快する. 物理的刺戟, 発汗, 感染, 紫外線などで増悪する.

病理所見

表皮の棘融解の結果, 基底層直上に表皮内裂隙 (lacunae) が形成され, その裂隙の空間に残された 1 層の基底細胞に覆われた真皮乳頭が突出し絨毛 (villi) のようにみえる. Darier 病でみられる異常角化細胞 [顆粒体 (grains)] もときにみられる.

Hailey-Hailey 病と haploinsufficiency

MEMO