

# マルホ皮膚科セミナー

2021年12月20日放送

「第120回日本皮膚科学会総会 ④

教育講演 11-1 表皮水疱症の最新の分類と診断法」

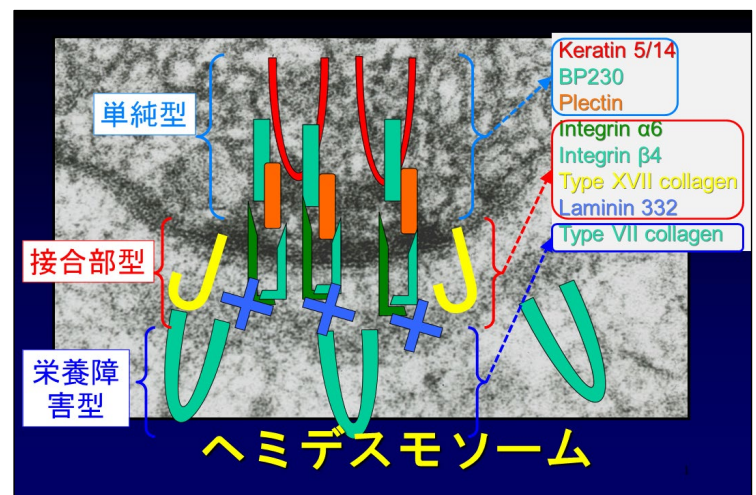
東邦大学 皮膚科  
教授 石河 晃

## はじめに

表皮水疱症は遺伝子の異常により、軽度の外力で皮膚に水疱、びらんを形成するまれな水疱性皮膚疾患です。発症時期は主に新生児期で、手足などに水疱形成を繰り返すことで気づかれます。新生児ヘルペス、伝染性膿痂疹、色素失調症、表皮融解性魚鱗癬などの鑑別が必要です。また、外力に対する皮膚の脆弱性は生涯にわたり持続するため、継続的な処置、合併症に対する管理が必要です。皮膚科医はその特徴、診断法を熟知しておく必要があります。本日は前半で表皮水疱症の発症メカニズムと分類を述べ、後半では昨年行われた本邦での疫学調査の結果と、2020年に発表された国際診断ガイドラインについて解説します。

## 発症メカニズムと分類

表皮水疱症の水疱形成の場は表皮と真皮の境界部です。表皮と真皮の接着を担っているのは表皮細胞膜にあるヘミデスモソームという構造物です。近年の解析により、ヘミデスモソームおよびその周辺の分子構築は解明されています。主な構成分子は、表皮細胞の骨格蛋白であるケラチン、表皮細胞の内側から細胞膜を裏打ちするプレク



チンや BP230、細胞膜を貫通して存在する 17 型コラーゲンやインテグリン、細胞外の基底板上に存在するラミニン 332、基底板上の真皮側に存在する 7 型コラーゲンなどからなっています。これらの分子が表皮から真皮まで鎖の輪のように繋がっていることによって、表皮と真皮は強く接着しています。表皮水疱症はこの鎖の輪のどこかに遺伝的な異常が起こり、その部分で接着構造が破綻することで水疱が生じます。従って責任蛋白の位置によって、水疱を形成する深さが異なり、それにより 3 つの病型に大別されます。すなわち表皮細胞内に水疱を形成するものを単純型、表皮細胞と基底板上の間に水疱を形成するものを接合部型、真皮内に水疱を形成するものを栄養障害型といいます。

原因となる遺伝子は 1990 年代に次々に明らかにされ、現在では 30 種類以上の遺伝子が報告されています。1991 年の国際分類は臨床症状と皮膚の電子顕微鏡所見を基本とした形態学的な分類でしたが、2008 年には皮膚の蛍光抗体法による所見および遺伝子検査の所見が加味され、現代の分類の基本形が完成しました。3 大病型を分けるのは電子顕微鏡検査あるいは蛍光抗体法による水疱形成部位のマッピングによります。患者さんの皮膚症状の管理を適切に行うためには 3 大病型を知ることが最も大切です。しかし、遺伝子変異と表現系の関係が明らかにされるにつれ、様々な合併症が表皮水疱症に関連して生じていることがわかってきました。このことにより、遺伝子検査の重要性が増してきたともいえます。

原因遺伝子ごと、症状に少しずつ差があるため、病名の付け方が課題となり、2014 年に onion skin approach という命名法が国際的に推奨されるようになりました。これは分類病名を記載するにあたり、3 大病型から遺伝子プロフィールまで重要な順に列記するもので、タマネギの皮のように何枚もの皮を外側に重ねてゆくイメージから onion skin approach といわれています。最初に単純型、接合部型、栄養障害型の 3 大病型いずれかを記載し、次に臨

床的に汎発型か限局型か、重症か中等症か軽症か、家族歴から見た遺伝形式、合併症がある場合はそれを記載します。さらにそれに続けて検査室診断の結果、すなわち異常のみられる蛋白の名称とその発現の程度、そして原因遺伝子と遺伝子変異の様式を記載してゆきます。これらの情報のうち明らかになったものを順次記載してゆくことにより、個々の患者がどこまで解析がされているかが明確となります。前述したとおり原因遺伝子が多数あり、臨床像は多彩ですが、この分類病名を用いることにより、整理しやすくなりました。

### “Onion skin approach”

1. major EB type (大病型) → 臨床所見+電顕または免疫染色
2. phenotypic characteristics (臨床的特徴：分布、重症度、合併症など) → 臨床所見
3. mode of inheritance (遺伝形式) → 家族歴・遺伝子検査
4. targeted protein and its relative expression in skin (標的蛋白と皮膚での発現程度) → 免疫染色
5. gene involved and types of mutation present (原因遺伝子、遺伝子変異の様式) → 遺伝子検査

例：接合部型表皮水疱症，汎発・重症型，劣性遺伝性，ラミニン332陰性，LAMB3変異（1塩基欠失/ナンセンス変異）

原因遺伝子の新規発見は今でも続いており、2020年に国際分類が改訂されました。その主な変更点は新規に発見された遺伝子の変異に伴う病型が追加されたことと、水疱が基底膜部ではなく表皮上層に形成される疾患群を、表皮水疱症関連疾患としてまとめ、表皮水疱症と切り分けたことです。

大分類	遺伝形式	臨床亜型	標的蛋白
単純型	優性遺伝	限局型 中間型 重症型 With mottled pigmentation Migratory circinate erythema 中間型 中間型心筋症合併型	ケラチン5、ケラチン14 ケラチン5、ケラチン14 ケラチン5、ケラチン14 ケラチン5 ケラチン5 プレクチン Kelch-like member 24
	劣性遺伝	中間型・重症型 中間型 限局型・中間型BP230欠損 限局型・中間型エキソフィリン-5欠損 中間型筋ジストロフィー合併 重症型幽門閉鎖症合併 限局型腎症合併	ケラチン5、ケラチン14 プレクチン BP230 エキソフィリン-5 プレクチン プレクチン CD151
接合部型	劣性遺伝	重症型 中間型 中間型 幽門閉鎖症合併 限局型  反対型 遅発型 LOC症候群 間質性肺疾患・ネフローゼ合併	ラミニン332 ラミニン332 17型コラーゲン インテグリン $\alpha 6\beta 4$ ラミニン332、17型コラーゲン、インテグリン $\alpha 6\beta 4$ 、 インテグリン $\alpha 3$ ラミニン332 17型コラーゲン ラミニン $\alpha 3A$ インテグリン $\alpha 3$
栄養障害型	優性遺伝	中間型 限局型 痒疹型 自然治癒型	7型コラーゲン
	劣性遺伝	重症型 中間型 反対型 限局型 痒疹型 自然治癒型	7型コラーゲン
Kindler症候群	優性+劣性 (複合ヘテロ接合)	自然治癒型 重症型	
	劣性		FERMT1(Kindlin-1)

Br J Dermatol 2020; 183(4):614-627より

## 全国疫学調査

さて、これまで述べてきたように表皮水疱症の原因や分類はこの四半世紀で大きく変化しました。そこで2020年に厚労省の稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班は表皮水疱症の全国疫学調査を行いました。2019年1月1日から12月31日までの1年間に受診した表皮水疱症患者を調査しまし

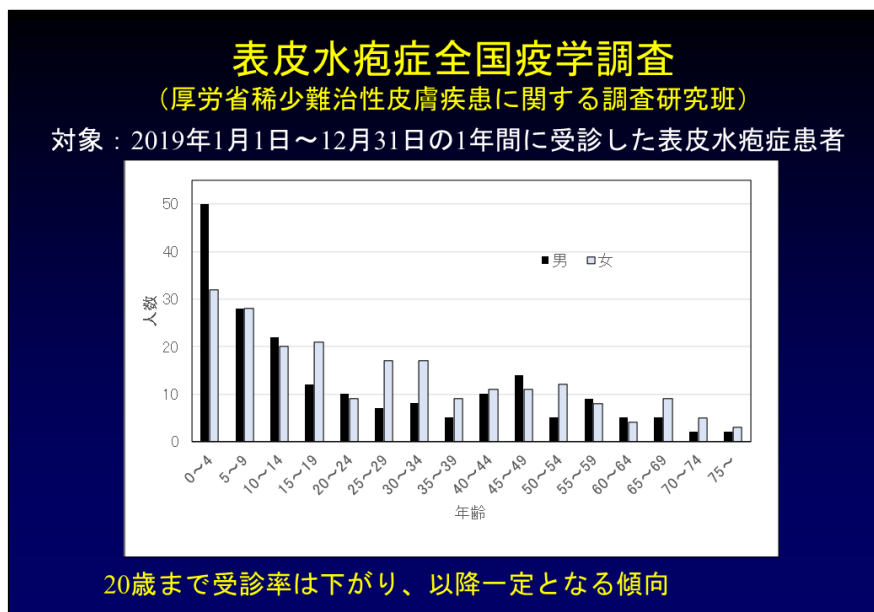
## 表皮水疱症全国疫学調査

(厚労省稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班)

対象: 2019年1月1日～12月31日の1年間に受診した表皮水疱症患者

	推計受療患者数	95%信頼区間
表皮水疱症	590人	470～710人
病型別	単純型	165人 30～200人
	接合部型	55人 20～90人
	栄養症型	340人 260～420人
	その他(Kindler症候群、不明)	30人 15～45人

た。その結果、1年間の推定受療患者数は590人となりました。病型別割合は栄養障害型が58%と最多で、単純型28%、接合部型9%でした。受療患者の年齢分布を見ると5歳未満が最多で、20歳ごろまで減少し、以後はあまり変化しない分布を示しています。これは、主に軽症の患者さんが年齢とともに受診が減少することによると考えられ、逆に20歳になっても受診している患者さんは生涯にわたって治療通院していることを示唆しています。従って表皮水疱症を診断するにあたっては初診時に細かい病型まで正確に診断しておくことが望まれます。



### 検査室診断

そこで必要になるのが laboratory diagnosis、すなわち検査室診断です。これは病理組織学的な検査と遺伝子検査の2つの柱からなります。2020年に表皮水疱症の検査室診断に関する国際診療ガイドラインが発表されました。これまで述べてきたように onion skin approach に従って病型診断をすることは、治療方針策定、予後推定に重要ですので、このガイドラインでは遺伝子検査の重要性がこれまでより強調されています。すなわち、遺伝子診断は全ての表皮水疱症のサブタイプに可能であり、常に推奨されるとしています。もちろん、国の規制に従うことや患者の希望に応じて行うことが前提です。病理組織学的な検査は3大病型の決定のみならず遺伝子検査の結果の妥当性解釈のためにも必要とされています。

実際の臨床現場で水疱が多発する新生児を診察する場合、皮膚生検は最初に行うべき検査です。その際に、ホルマリン固定の他に、蛍光抗体法のための凍結固定と、できれば電子顕微鏡検査のためのグルタルアルデヒド固定をしておくべきです。HE標本は他疾患を鑑別すること以外には表皮水疱症の病型診断には役立ちません。各種基底膜蛋白に対するモノクローナル抗体を用いた蛍光抗体法を施行し、蛋白の発現と水疱形成部位のマッピングを行います。電子顕微鏡による観察は分子レベルでの微細構造が観察可能ですので、水疱形成部位の診断の他に、責任蛋白が推定できることがあります。これらの形態学的検査によって表皮水疱症の診断は確定することができますが、さらなるタイピングのため遺伝子検査を行います。遺伝子検査にあたっては検査の意義、予想される結果を説明すること

はもちろんのこと、患者さん自身が遺伝子異常を知らないでいる権利、表皮水疱症とは無関係の遺伝子異常が偶然見つかった場合の扱いを決めておくことなど、事前に十分なインフォームドコンセントを行うとともに、遺伝の確率、出生前診断の可能性などについて遺伝カウンセリングを行うことが大切です。遺伝子検査の方法も以前は一つの遺伝子を端から順に少しずつ増幅して配列を確認していったため大変な労力が必要でした。今では次世代シーケンサーを用いて多数の遺伝子を同時に解析する方法がとられるようになってきました。しかし、それでも表皮水疱症は家系ごとに変異の部位や変異様式が異なることが殆どで、一部の遺伝性疾患で行われているような、コマーシャルベースで、特定の遺伝子変異の有無を判定する方法はとれないのが大きな問題点です。研究室レベルで研究者が相当なエフォートをつぎ込んで解析しなければならないため、遺伝子解析は日常の検査ではなく研究の一環にとどまっているのが現状です。

ここまで表皮水疱症のメカニズム、分類、疫学、検査室診断についてお話しいたしました。表皮水疱症の患者数は皮膚科医の数の1割もない稀少疾患です。しかし、皮膚科勤務医が、水疱が多発する新生児の患者に遭遇する可能性は少なくありません。今日のお話が少しでも参考になれば幸いです。