

表皮水疱症

1. 疾患名ならびに病態

表皮水疱症

表皮真皮接着に関与する蛋白をコードする遺伝子の異常により、表皮真皮接着が脆弱となり、軽微な外力で水疱形成、表皮剥離、潰瘍を形成する先天性の疾患である。かつて「先天性表皮水疱症」と呼ばれていたが、現在では先天性を省略し、「表皮水疱症」(epidermolysis bullosa) が国際的にも正式名称となっている。

原因遺伝子は 20 種以上報告があるが、主要な責任蛋白はケラチン 5/14、インテグリン $\alpha 6/\beta 4$ 、プレクチン、ラミニン 332、17 型コラーゲン、7 型コラーゲンである。病型分類として表皮内に水疱が形成される単純型、表皮真皮境界部透明層で水疱が形成される接合部型、真皮内に水疱が形成される栄養障害型、および Kindler 症候群の 4 群に大別される。

国際的には有病率は 1/10~20 万人と言われている。本邦では平成 6 年に実施した全国疫学調査によると、全国推定患者数は 500~640 人、各病型の割合は、単純型と劣性栄養障害型が最も多くそれぞれ 32%、33%で、優性栄養障害型が 21%、接合部型が 7%、その他 7%となっている。未登録者、未受診者を含めると 1000 人程度と思われる。

2. 小児期における一般的な診療

◇ 主な症状

出生時あるいは乳児期から四肢を中心に外力を受ける部位に水疱を形成し、びらん、上皮化を繰り返す。責任遺伝子の種類および変異の様式の違いにより、手掌、足底に水疱が限局する軽症のものから、全身に水疱、びらんが拡大してくる重症型、幽門閉鎖症を合併する型、遅発性に筋ジストロフィーを発症する型などの亜型がある。表皮水疱症の約半数を占める栄養障害型では種々の程度に瘢痕拘縮、歩行障害、偽合指症、食道狭窄、成長障害、栄養障害、貧血、心不全、腎不全等を併発する。

◇ 診断の時期と検査法

出生直後、あるいは新生児期に繰り返し水疱形成が見られた際には新生児ヘルペスや色素失調症の水疱などとの鑑別を要するため皮膚生検を行い、診断確定と病型診断を行う。手足に限局する単純型では発症はやや遅く乳児期以降に診断されることもある。

皮膚生検では通常ホルマリン固定 HE 染色標本のほかに、凍結切片に対して各種抗基底膜蛋白抗体を使用した蛍光抗体法による免疫染色を行い、基底膜蛋白の発現異常を検討するとともに、水疱形成部位が表皮内、接合部、真皮内のいずれであるか判定する。また、可能な限り電子顕微鏡検査を行い、水疱形成部位を判定するとともに、ケラチン線維の異常、ハミデスモソームの形成異常、係留線維の形成異常などを観察し、責任蛋白を推定し、病型診断を行う。

また、必要に応じて遺伝子検査を行い、診断を確定する。

◇ 経過観察のための検査法

栄養障害型では低栄養、貧血を合併し、心不全、アミロイド腎症などを続発してくる可能性があるため、定期的に血液一般検査と尿検査を行う。また、有棘細胞癌の続発が疑われるときには皮膚生検を行う。

◇ 治療法

シャワー浴などを行い清潔にしたのち、水疱は注射針や清潔なはさみなどを用いて穿刺し水疱内容を排出し、軟膏塗布ガーゼあるいは創傷被覆材の貼付を行う。細菌感染を来しリンパ管炎や蜂窩織炎を併発することがあり、その場合は抗菌薬の外用あるいは全身投与を行う。連日の創傷処置が必要であり、重症病型では処置に 1-2 時間を要することも希ではなく、家族の負担軽減のため、訪問看護などの支援も必要である。

◇ 合併症および障がいとその対応

主な合併症としては下記がある。

- ・栄養障害型(約半数)；種々の程度に瘢痕拘縮、歩行障害、偽合指症、食道狭窄、涙道狭窄、翼状片、成長障害、栄養障害、貧血、心不全、腎不全、有棘細胞癌等。

- ・幽門閉鎖症合併型、生下時に幽門狭窄を合併

- ・筋ジストロフィー合併型：思春期以降に筋ジストロフィーを合併

病型により、また、年代により水疱形成の程度は異なる。水疱びらんによる疼痛のため、歩行などの身体機能の発達が遅れることがある。また、手指の癒着や爪の萎縮・欠損、関節の拘縮が学童期から成人期にかけて進行することがあり、手の精緻な機能が損なわれたり、下肢の拘縮により歩行障害を来すことがある。また開口障害、眼瞼癒着などを来すこともある。栄養障害型では食道狭窄により固形物の飲み込みにくくなり、食事管理が重要であり、外科的処置が必要なこともある。

以下に病型別の主な合併症を記載する。

単純型：①筋ジストロフィー（プレクチン遺伝子変異）学童期以降遅発性に筋ジストロフィーを発症し、進行性の筋力低下を来す。②幽門狭窄（プレクチン遺伝子変異）生下時より幽門狭窄を合併することがあり、手術による治療が不可欠である。

接合部型：①幽門狭窄（インテグリン $\beta 4$ あるいはインテグリン α 遺伝子変異）生下時より幽門狭窄を合併することがあり、手術による治療が不可欠である。②脱毛、歯牙異常（エナメル質形成不全）（17 型コラーゲン遺伝子変異）

栄養障害型（7 型コラーゲン遺伝子変異）：①爪甲萎縮・欠損、②皮膚瘢痕形成、③関節の瘢痕拘縮、④偽合指症、⑤貧血、⑥低体重、⑦心不全、⑧食道狭窄、⑨開口障害、⑩糸球体腎炎、⑪有棘細胞癌。必要に応じて外科的治療、内科的対症療法を行う。

3. 成人期以降も継続すべき診療

◇ 移行・転科の時期のポイント

基本的には診断から皮膚科が主体となり、診療を継続する。小児期に生じた合併症について小児科から内科への移行が必要になってくる。表皮水疱症は稀少疾患であり診療経験のある医師は殆どいないといえる。成人診療側に未経験による診療拒否などが起こらないよう、皮膚科医による十分な情報提供等の協力の下、移行することが望ましい。

腎臓内科(腎不全)、循環器内科(心不全)、形成・整形外科(合指症、四肢癒痕拘縮)、消化器外科(食道狭窄)、眼科(眼瞼癒着、涙道狭窄)、口腔外科(口腔ケア)、リハビリテーション科(歩行障害)など併発症に応じて対応が必要である。

◇ 成人期の診療の概要

単純型や優性栄養障害型など、比較的症状が軽い病型では成長に伴って皮膚症状は軽くなる傾向が見られることが多い。しかし、皮膚症状は生涯持続し、皮膚の処置を毎日続ける必要がある。中等症から重症では毎日の皮膚に対する創傷処置は 1-2 時間を要することも希ではなく、訪問看護などの支援も必要である。

予後について、最重症の Herlitz 型接合部型は生後 1 年以内に主に敗血症で死亡する。幽門閉鎖症合併型も致死的であることが多い。重症汎発型の栄養障害型は有棘細胞癌の合併により 20 歳~50 歳で死亡することがある。軽症型では生命予後に問題はない。

4. 成人期の課題

◇ 医学的問題

栄養障害型では有棘細胞癌が頻発することが多いため、定期的に皮膚科専門医を受診し、皮膚癌の発生の有無に関して診察を受けるべきである。

◇ 生殖の問題

症状が比較的軽症であれば妊娠、出産は可能であるが、分娩時には皮膚の脆弱性に注意が必要である。

◇ 社会的問題

皮膚症状、合併症の程度により通常学級で良いか特殊学級が良いか検討が必要である。重症の場合、進学、就労は困難になることがある。

5. 社会支援

◇ 医療費助成

【小児慢性疾患】

表皮水疱症であって、常に水疱びらんがあり、在宅処置として創傷被覆材(特定保険医療材料)を使用する必要のある患者が助成対象となる。

【特定疾患研究事業】

表皮水疱症であって、11 個の皮膚症状(0~3 点)、11 個の合併症状(0~3 点)に関して重症度スコアを合計し、4 点以上(中等症以上)の場合助成対象となる。常に水疱びらんがあれば殆どの場合、重症度は 4 点以上となるため、小児慢性疾患の助成対象者の殆どは助成対象となる。

歩行障害や上肢の障害の程度により身体障害者手帳が申請可能な場合がある。歩行障害により、車いす使用が必要になる場合、支給補助に関しては地方自治体に相談

◇ 生活支援

身体能力の発達の程度により特殊学級や特別支援学校への進学を考慮する。

◇ 社会支援

重症者において連日の皮膚処置は本人、家族の大きな負担であり、QOL は著しく低いことが

多い。訪問看護を積極的に取り入れ、負担軽減に努めるべきである。

また、患者家族会（Debra Japan）があり、最新情報共有のための講演会や皮膚ケア勉強会などを定期的で開催している。

【参考文献】

石河 晃：特集「小児の皮膚疾患」先天性表皮水疱症 小児科診療 72：2089-2095, 2009)

<<引用文献>>

(1) 難病情報センターホームページ、表皮水疱症、

<http://www.nanbyou.or.jp/entry/5338>。2018年9月28日アクセス

(2) 石河 晃：特集「小児の皮膚疾患」先天性表皮水疱症 小児科診療 72 (11) : 2089-2095, 2009

(3) 石河 晃：表皮水疱症と創傷被覆材 What' s new in 皮膚科学 2012-2013 宮地良樹編 pp124-125, メディカルレビュー 2012

(4) 石河晃：新しい知識をチェックしよう！医療・看護のフロントライン 「遺伝性疾患“表皮水疱症”から学ぶ脆弱な皮膚への治療・ケア」 エキスパートナース（照林社）29(13):10-15, 2013

【文責】

日本小児皮膚科学会小児慢性疾病対策委員会