

AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

皮膚の臨床 (1994.07) 36巻8号:1099～1102.

水疱症 Dowling-Meara型単純型先天性表皮水疱症の親子例

山本明美, 松尾忍, 加藤光子, 飯塚一

● 特集 / 水 疱 症

Dowling-Meara 型単純型先天性表皮水疱症の親子例

山本 明美* 松尾 忍* 加藤 光子** 飯塚 一*

要 約 典型的な Dowling-Meara 型単純型先天性表皮水疱症の親子例を電顕所見とともに報告した。また最近、本症の病因として知られるようになったケラチン遺伝子変異について文献的考察を加えた。

I はじめに

最近、単純型先天性表皮水疱症 (epidermolysis bullosa simplex, 以下 EBS) の少なくとも一部は、ケラチン K5 もしくは K14 の遺伝子変異による疾患であることが判明した¹⁾²⁾。われわれは典型的な Dowling-Meara 型 (DM-) EBS の父娘例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

II 症 例

症例 1 生後 15 日。女児

初 診 1992 年 7 月 24 日

主 訴 顔面、手足の水疱および糜爛

家族歴 父親に同症あり (症例 2) (図 1)。

既往歴 特記すべきことはない。

現病歴 生後 5 日目から顔面、手足に水疱、糜爛を生じ旭川赤十字病院皮膚科を受診、表皮水疱症を疑われて精査のため旭川医大皮膚科を紹介された。

現 症 顔面とくに口囲、手指、足趾、踵、下腿に紅暈を伴う半米粒大までの緊満性小水疱、小指頭大までの糜爛がみられる。口腔粘膜、眼球結膜、爪甲には異常を認めない。

治療および経過 次第に疱疹状の小水疱が環状に配列する傾向が、とくに顔面、頸部において明らかとなった (図 2)。このほか、手足およびオムツの当たる

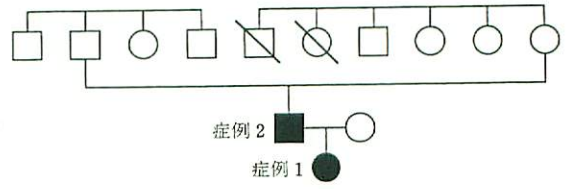


図 1 家系図

部位に水疱の新生が続いており、抗生物質あるいはステロイド剤含有軟膏の外用を行っているが、現在のところ明らかな軽快傾向はない。身長体重は正常に増加している。

病理組織学的所見 表皮下水疱としてとらえられる水疱の形成 (図 3) がみられるほかは、表皮真皮とも著変はない。

電顕所見 すでに報告した方法³⁾により無疹部の生検皮膚組織の電顕的観察を行った。表皮基底細胞内のトノフィラメントは、塊状もしくは太い束状に凝集していた。

症例 2 28 歳、男性。症例 1 の父親

初 診 1992 年 7 月 24 日

主 訴 四肢の水疱

現病歴 生後 1 カ月頃から軽微な外力により、主として手指・足趾の水疱形成がみられた。加齢とともに軽快していたが、最近出生した長女 (症例 1) に水疱がみられたため旭川赤十字病院皮膚科を受診し、旭川医大皮膚科を紹介された。

現 症 前腕に米粒大の緊満性の小水疱がみられた。このほかには体幹、四肢に小豆大までの淡褐色の色素沈着を認めるのみであり、癩痕、稗粒腫の形成はない。手掌は正常、足趾に軽度の過角化を認めたが、

* Akemi ISHIDA-YAMAMOTO et al., 旭川医科大学, 皮膚科学教室 (主任: 飯塚 一教授)

** Mitsuko KATO, 旭川赤十字病院, 皮膚科, 部長
〔別刷請求先〕 山本明美: 旭川医科大学皮膚科
(〒 078 旭川市西神楽 4-5-3-11)



図2 症例1の生後5カ月時の下顎部の皮疹：一部で環状に配列した疱疹状の小水疱が認められる。

足白癬の合併によるものと考えられた。頭髮，齒牙，爪甲，口腔粘膜には異常を認めない。

治療および経過 ニコチン酸トコフェロール 900 mg/日の内服を開始したが，腕時計のバンドが当たる部位等に水疱の新生が続いている。

病理組織所見 前腕の水疱部から周囲の健常部も含めて生検したが，症例1と同様に光顕的には表皮下水疱が認められた。

電顕所見 水疱部と傍皮疹部の生検皮膚および腰部無疹部皮膚から，ケラトームで採皮して得られた表皮角化細胞の，KGM 培地 (GIBCO 社) における培養 2 代目の細胞の電顕的観察を行った。初期の水疱形成部では，基底細胞内においてヘミデスマソームの直上で空隙形成がみられ (図 4)，トノフィラメントの異常な凝集もみられた。これはコンパクトな円形ないしは楕円形の塊 (図 4)，あるいは太く短い線維束 (図 5) として水疱部，非水疱部ともに基底細胞内に認められた。培養角化細胞内にも，トノフィラメントの球形ないしは不整形の凝集が認められた (図 6)。

III 考 案

1. DM-EBS の臨床的，組織学的特徴

EBS は，軽微な外力により表皮内で裂隙形成が起こる一群の遺伝性疾患である⁴⁾。本症においては，現在まで幾つかの臨床亜型が知られている。このうち DM 型は疱疹状の水疱形成が特徴的とされ，新生児期においては時に全身を侵して致死的ともなる重症型である。本症の臨床像については他に詳述されているが⁵⁾，乳児期においては手足，とくに爪甲周囲の水疱形成を主体とし，小児

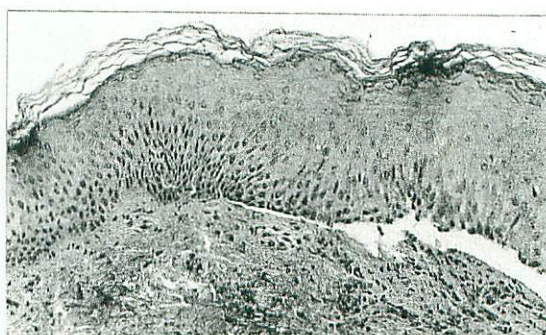


図3 症例1の水疱辺縁の組織像：光顕的には表皮下水疱としてみられる。(HE染色，×145)

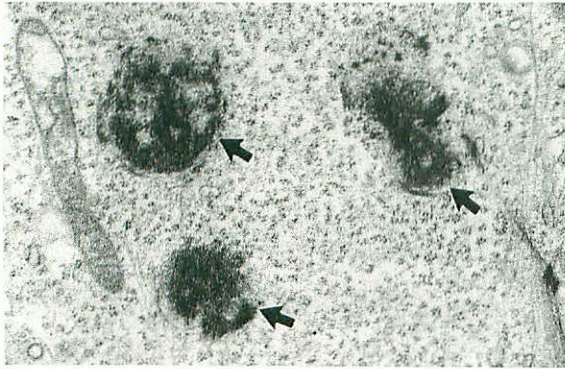
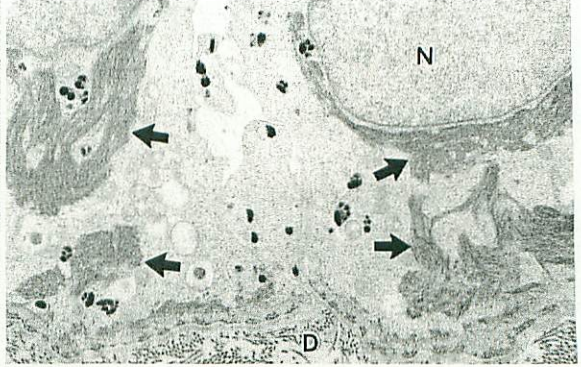
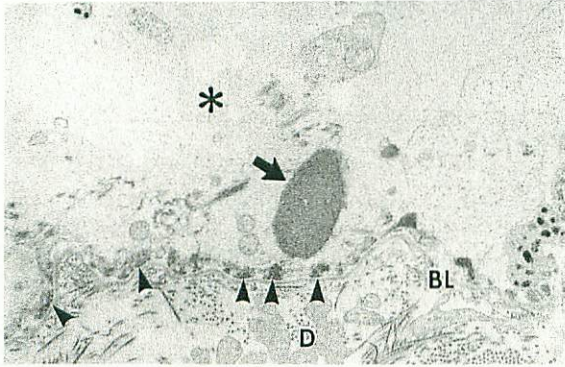
期にはより中枢側の疱疹状の水疱形成が目立つようになる。成年期には軽快し，外傷を受けた部位にのみ水疱形成がみられることが多い。自験の親子例では，それぞれの年齢に応じた典型的な臨床像を示していた。重症化する新生児期を乗り切った症例1では，今後は成長とともに軽快することを期待して経過観察を行っている。

本症においては電顕的に基底細胞下端での裂隙形成に加えて，この亜型に特有の表皮，主として基底細胞内のトノフィラメントの異常凝集がみられる⁶⁾。また，これが最も確実な診断を与える所見ともみなされている⁵⁾。胎児皮膚を生検してトノフィラメントの凝集像を見いだすことによって，本症の出生前診断が可能であったという報告もある⁷⁾。

2. ケラチン異常症としての DM-EBS

ケラチンは表皮をはじめとする上皮細胞に豊富に発現する蛋白であり，I 型と II 型ケラチンが等モル比で重合して中間径線維となり，核周囲から細胞辺縁のデスマソーム，ヘミデスマソームに延びるネットワークを形成する⁸⁾。ケラチンの基本構造は，中央のおおむね α ヘリックス構造をとるロッドメインと，両端のヘリックス構造をとらないエンドメインからなる。このうちとくに， α ヘリックスの両末端がケラチンフィラメントネットワークの形成に重要である。表皮では，K5/K14 の II 型/I 型ケラチンペアが基底細胞層において発現し，その上の分化した細胞では，K1/K10 ペアが主に発現している。

DM-EBS においては組織学的にケラチン線維



4 5
6 |

- 図4 症例2の初期の水疱の電顕像：表皮基底細胞の下端，ヘミデスモゾーム(矢尻)の上で水疱形成がおきている(*)。矢印は塊状に凝集したトノフィラメント D：真皮，BL：基底膜(×4800)
- 図5 症例2の無疹部の電顕像：表皮基底細胞のトノフィラメントの太い束状の異常凝集がみられる(矢印)。N：核，D：真皮(×13000)
- 図6 症例2の培養した表皮角化細胞内にもトノフィラメントの異常凝集塊(矢印)がみられる。(×13000)

の凝集がみられることから，細胞骨格の異常が病因に関与しているという推定がなされていた⁹⁾。ケラチンの凝集は今回の2症例にも認められたように，水疱部のみならず非水疱部表皮内や培養した角化細胞にも存在することから，水疱形成に続発する二次的な現象ではなく疾患形成における一次的な現象であると考えられている³⁹⁾。さらに，このケラチンの凝集はK5/K14ペアの分布にそって付属器上皮細胞にも起こっており，免疫電顕法によっても，ケラチン凝集塊は特異的に抗K5/K14抗体で標識されることが示されている³⁾。また，*in vitro*でのトランスフェクション実験から，K14の α ヘリックスの両端部分の欠損がトノフィラメントの異常凝集を起こすこと¹⁰⁾，またトランスジェニックマウスを用いた実験から，そういった変異ケラチンがDM-EBSと近似した症状や病理組織像を引き起こすこと¹¹⁾が示されている。

実際に患者のケラチン遺伝子を解析した例では，現在までに3つの異なる変異が知られている。1家系でのみ見つかっているのは，K5の α ヘリックスのカルボキシル末端側に存在する475番目

のアミノ酸であるグルタミン酸がグリシンに置き変わる変異であり¹²⁾，最も高頻度(各々別家系の7例)で見つかっているのが，K14の α ヘリックスのアミノ末端側にある125番目のアミノ酸，アルギニンの変異であり，これがヒスチジンあるいはシステインに置き変わっている¹³⁾¹⁴⁾。(わが国においても，最近このタイプの変異が森田ら，梅木らにより日皮学会第57回東部支部学術大会において報告された。)

また，従来から同じDM-EBSでも，症例によりトノフィラメントの凝集の形状に違いがみられることが知られている³⁾⁵⁾¹⁵⁾。球形の均質な塊としてみられる症例や，太く短い線維束としてみられる症例，あるいはこれらが混在している場合がある。この差はケラチン分子の異なる変異を反映しているのかもしれない。われわれの共同研究者がK5の α ヘリックスのカルボキシル末端側に点突然変異を同定した家系¹²⁾では，太く短い線維束のみが観察され(未発表データ)，一方，K14の α ヘリックスのアミノ末端側に点突然変異があったとされる症例では，論文に掲載された写真から判断す

るかぎりにおいては塊状の凝集がみられたようである¹³⁾。今回のわれわれの症例では、太く短い線維束と塊状の凝集像が混在しており、ケラチン遺伝子変異の同定が待たれるところである。

特徴的なトノフィラメント凝集の存在が一般に認められているのは、EBSの中ではDM型だけであるが、遺伝子の連鎖解析、変異ケラチンを発現するトランスジェニックマウスの作成、そして患者ケラチン遺伝子の塩基配列の解析により、他の臨床型にもケラチンの異常によるものが存在することが次第に明らかになってきた¹²⁾。Chanらは、掌蹠に病変が局限するWeber-Cockayne型において、K5のアミノ末端側のエンドドメインの点突然変異を報告し、また同時に患者表皮基底細胞のトノフィラメントが太く短く、形態的にも異常であったと述べているが¹⁶⁾、DM型以外のEBSでも、トノフィラメントが形態的異常を示すかどうか結論するには、さらに多数例において正常掌蹠表皮との比較を含めた検討が必要と思われる。

また最近、DM-EBSとは組織内の分布が異なるが、やはりトノフィラメントの異常凝集が認められる常染色体優性遺伝性疾患である、水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症およびVoerner型の掌蹠角化症も、K1、K10あるいはK9などのケラチンの特異的疾患であることを示唆する研究結果が報告されている¹⁾。今後これらケラチン異常症の症例において、ケラチン遺伝子変異の同定が積極的に行われていくことが、臨床像、組織像と分子レベル

の異常との相関を知るうえで必要である。

(1994年1月6日受理)

—文 献—

- 1) 山本明美ほか: 臨皮, 47: 52-56, 1993
- 2) Ishida-Yamamoto A: Election Microscopy in Dermatology—Basic and Clinical Research, ed Ishibashi Y et al, Elsevier Science, 1994, pp 207-213
- 3) Ishida-Yamamoto A et al: J Invest Dermatol, 97: 959-968, 1991
- 4) Fine J-D et al: J Am Acad Dermatol, 24: 119-135, 1991
- 5) McGrath JA et al: Br J Dermatol, 126: 421-430, 1992
- 6) Anton-Lamprecht I, Schnyder UW: Dermatologica, 164: 221-235, 1982
- 7) Holbrook KA et al: Prenat Diag, 12: 725-739, 1992
- 8) Steinert PM, Freedberg IM: Biochemistry, Physiology and Molecular Biology of the Skin, 2nd Ed, ed Goldsmith RD, Oxford University Press, 1991, pp 113-147
- 9) Kitajima Y et al: Arch Dermatol Res, 281: 5-10, 1989
- 10) Albers K et al: J Cell Biol, 105: 791-806, 1987
- 11) Vassar R et al: Cell, 64: 365-380, 1991
- 12) Lane EB et al: Nature, 356: 244-246, 1992
- 13) Coulombe PA et al: Cell, 66: 1301-1311, 1991
- 14) Stephens K et al: J Invest Dermatol, 101: 240-243, 1993
- 15) Kitajima Y et al: Br J Dermatol, 128: 78-85, 1993
- 16) Chan Y-M et al: Proc Natl Acad Sci, 90: 7414-7418, 1993