

診る・わかる・治す
皮膚科臨床アセット

A S S e t

19

水疱性皮膚疾患

発症機序の解明から
最新の診断・治療法まで

総編集●古江増隆
専門編集●天谷雅行

序

表皮内，あるいは表皮直下に液体が貯留し，表皮を挙上したものを水疱という。熱傷，ウイルス性疾患，細菌感染症，角化症を除き，水疱形成を主体とする疾患群を水疱症といい，免疫学的異常を伴う自己免疫疾患群と，遺伝子異常を伴う遺伝性疾患群に大別される。歴史的に，臨床症状および病理学的所見により分類されていたこれらの疾患が，自己免疫疾患ではその標的抗原が同定され，遺伝性疾患では責任遺伝子が同定され，原因となる分子が裏付けされるようになり，複雑にみえた水疱症の分類も容易に理解されるようになった。

主な自己抗原と責任遺伝子の同定が1990年代初頭に行われて以来，20年以上の歳月が過ぎようとしている。この20年間に自己免疫疾患では，組み換え自己蛋白を用いたELISA法などによる血清診断が保険収載され，広く行われるようになり，より確実な診断が可能となった。その結果，それぞれの疾患の疫学，治療反応性，予後などをよりの確に把握できるようになってきている。治療においては，ステロイド，免疫抑制剤，血漿交換療法に加えて，大量γグロブリン静注療法が保険収載され，選択肢の幅が広がり，より効率的に自己免疫反応を抑制する治療を提供することが可能となってきている。さらに，B細胞を標的とした抗CD20モノクローナル抗体療法の効果が欧米で広く認知されてきており，日本においても早期に提供可能となることが望まれている。遺伝性疾患においては，表現型のみならず，遺伝子診断が可能となり，責任遺伝子による病型分類を用いるようになってきた。致死的，重篤な遺伝性疾患に対しては，出生前遺伝子診断が可能となり，現在では，正常な遺伝子発現に戻すための遺伝子治療，骨髄移植療法，幹細胞療法などが試みられるまでになっている。

水疱症は，医学の進歩とともに提供する医療が変化することを顕著に実証してきた疾患群の一つである。発症機序の解明から最新の診断・治療法までをわかりやすく解説した本書が，水疱症における日常の診療の一助になれば幸いである。

2014年2月

専門編集 天谷雅行
慶應義塾大学医学部皮膚科

Contents ● 目次

I 自己免疫性水疱症

■天疱瘡と類縁疾患

- | | | |
|--------------------------------------------|------------|----|
| 1. 天疱瘡の定義, 疫学, 診断基準 (ガイドラインの概要) | 谷川瑛子 | 2 |
| 2. 天疱瘡の病態生理 (デスマグレイン代償説を含む) | 石井 健 | 7 |
| 3. 天疱瘡の血清学的診断法と有用な使い方 | 石井 健 | 11 |
| 4. 天疱瘡の臨床, 病理所見 (尋常性天疱瘡, 落葉状天疱瘡, 腫瘍随伴性天疱瘡) | 山上 淳 | 17 |
| 5. 天疱瘡の亜型 (増殖性, 紅斑性, 疱疹状, 薬剤誘発性, IgA) | 藤本 亘 | 24 |
| 6. 天疱瘡における粘膜疹 | 角田和之, 佐藤英和 | 30 |
| 7. 天疱瘡の治療と予後 | 谷川瑛子 | 39 |

●最新研究からのインサイト

- | | | |
|-----------------------------|------|----|
| 8. デスマゾームによる細胞間接着機構 | 齋藤昌孝 | 47 |
| 9. 天疱瘡におけるモノクローナル抗体とエピトープ解析 | 山上 淳 | 53 |
| 10. 天疱瘡モデルマウスから広がる自己免疫病態の理解 | 高橋勇人 | 59 |
| 11. 天疱瘡における棘融解形成機序 | 青山裕美 | 65 |
| 12. 天疱瘡に対する抗 CD20 抗体療法の現状 | 藤尾由美 | 71 |

■類天疱瘡と類縁疾患

- | | | |
|-------------------------------|------------|-----|
| 13. 水疱性類天疱瘡の定義, 疫学, 診断基準 | 名嘉真武国 | 78 |
| 14. 水疱性類天疱瘡の病態生理 (標的抗原の性状を含む) | 西江 涉 | 82 |
| 15. 水疱性類天疱瘡および類縁疾患の血清学的診断法 | 大山文悟 | 86 |
| 16. 水疱性類天疱瘡の臨床, 病理, 免疫学的所見 | 石井文人 | 92 |
| 17. 粘膜類天疱瘡の臨床, 病理, 免疫学的所見 | 角田和之, 加藤 伸 | 97 |
| 18. 後天性表皮水疱症の臨床, 病理, 免疫学的所見 | 田中俊宏 | 105 |
| 19. 水疱性類天疱瘡, 粘膜類天疱瘡の治療と予後 | 名嘉真武国 | 109 |

●最新研究からのインサイト

- | | | |
|---------------------------|------|-----|
| 20. ヘミデスマゾームによる細胞-基質間接着機構 | 鶴田大輔 | 115 |
| 21. 類天疱瘡モデルマウスと病態解析 | 西江 涉 | 120 |

■ その他の自己免疫性水疱性疾患

22. 線状 IgA 皮膚症の診断と治療	石地尚興	125
23. Duhring 疱疹状皮膚炎の診断と治療	藤尾由美	130
24. 動物の自己免疫性水疱症	西藤公司	136

II 先天性水疱症

25. 遺伝性水疱性疾患の分類と病態	夏賀 健, 清水 宏	144
26. 単純型表皮水疱症の病因, 診断, 治療	新熊 悟	148
27. 接合部型表皮水疱症の病因, 診断, 治療	石河 晃	156
28. 栄養障害型表皮水疱症の病因, 診断, 治療	澤村大輔	163
29. skin fragility 症候群の病因, 診断, 治療	久保亮治	168
30. Kindler 症候群の病因, 診断, 治療	濱田尚宏	175
31. Hailey-Hailey 病の病因, 診断, 治療	内山真樹, 三橋善比古	180
32. Darier 病の病因, 診断, 治療	高木 敦, 池田志孝	185
33. 表皮水疱症に対する培養表皮細胞療法	白方裕司	190

● 最新研究からのインサイト

34. 表皮水疱症に対する再生医療の現状と未来	玉井克人	196
-------------------------	------	-----

III その他の水疱性皮膚疾患

35. 薬剤性水疱症 (Stevens-Johnson 症候群, 中毒性表皮壊死症) の病因, 診断, 治療	伊東孝政, 阿部理一郎	202
36. ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群 (SSSS) と水疱性膿痂疹の 病因, 診断, 治療	花川 靖	207
37. ポルフィリン症の病因, 診断, 治療	中野 創	215
38. ウイルスによる水疱性疾患	田中るい, 渡辺大輔	223

References	229
------------	-----

Index	251
-------	-----

谷川瑛子	慶應義塾大学医学部皮膚科学教室
石井 健	東邦大学医学部皮膚科学講座
山上 淳	慶應義塾大学医学部皮膚科学教室
藤本 亘	川崎医科大学皮膚科学教室
角田和之	慶應義塾大学医学部歯科・口腔外科学教室
佐藤英和	慶應義塾大学医学部歯科・口腔外科学教室
齋藤昌孝	慶應義塾大学医学部皮膚科学教室
高橋勇人	慶應義塾大学医学部皮膚科学教室
青山裕美	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚科学分野
藤尾由美	慶應義塾大学医学部皮膚科学教室
名嘉眞武 ^国	久留米大学医療センター皮膚科
西江 涉	北海道大学大学院医学研究科皮膚科学分野
大山文悟	久留米大学医学部皮膚科学教室
石井文人	久留米大学医学部皮膚科学教室
加藤 伸	慶應義塾大学医学部歯科・口腔外科学教室
田中俊宏	滋賀医科大学皮膚科学講座
鶴田大輔	大阪市立大学大学院医学研究科皮膚病態学
石地尚興	東京慈恵会医科大学皮膚科学講座
西藤公司	東京農工大学農学研究院動物生命科学部門
夏賀 健	北海道大学大学院医学研究科皮膚科学分野
清水 宏	北海道大学大学院医学研究科皮膚科学分野
新熊 悟	北海道大学大学院医学研究科皮膚科学分野
石河 晃	東邦大学医学部皮膚科学講座
澤村大輔	弘前大学大学院医学研究科皮膚科学講座
久保亮治	慶應義塾大学医学部皮膚科学教室
濱田尚宏	久留米大学医学部皮膚科学教室
内山真樹	東京医科大学皮膚科学講座
三橋善比古	東京医科大学皮膚科学講座
高木 敦	順天堂大学医学部皮膚科学教室
池田志孝	順天堂大学医学部皮膚科学教室
白方裕司	愛媛大学大学院医学系研究科皮膚科学
玉井克人	大阪大学大学院医学系研究科再生誘導医学寄附講座
伊東孝政	北海道大学大学院医学研究科皮膚科学分野
阿部理一郎	北海道大学大学院医学研究科皮膚科学分野
花川 靖	愛媛大学大学院医学系研究科皮膚科学
中野 創	弘前大学大学院医学研究科皮膚科学講座
田中るい	愛知医科大学皮膚科
渡辺大輔	愛知医科大学皮膚科

4

天疱瘡の臨床, 病理所見 (尋常性天疱瘡, 落葉状天疱瘡, 腫瘍随伴性天疱瘡)

尋常性天疱瘡 (pemphigus vulgaris : PV)

臨床所見

- 粘膜病変が主で, 皮膚の水疱・びらんがみられないまたは軽度である粘膜優位型 (mucosal dominant PV) と, 粘膜と皮膚が広範囲に侵される粘膜皮膚型 (mucocutaneous PV) に分類される.
- 長期間にわたり, 皮膚病変に先行して口腔粘膜病変のみが出現する症例もよく経験する.
- 一見正常な部位に圧力をかけると表皮が剝離し, びらんを呈する Nikolsky 現象が特徴的で, 口腔粘膜でも皮膚でも刺激を受けやすい部位に病変が好発する.
- 免疫血清学的には, 粘膜優位型はデスマグレイン (Dsg) 3 に対してのみ, 粘膜皮膚型は Dsg3 と Dsg1 の両方に対する自己抗体が検出される (デスマグレイン代償説)*1(Stanley ら, 2006¹⁾).
- 最も頻度の高い症状は, 口腔粘膜の難治性びらん・潰瘍で, PV のほぼ全例でみられる (1 A).
 - 初発の自覚症状として, 「口内炎が治らない」という主訴が多く, 重症例では疼痛のため摂食困難となる.
 - 口腔内では, 食事や歯磨きの際に刺激を受けやすい歯肉に好発するが, 舌, 口蓋, 頬粘膜にも高頻度に病変を生じる.
 - 口腔粘膜以外にも, 口唇・咽頭・喉頭・食道・眼球粘膜・膣などの重層扁平上皮が侵されることもある. 状況に応じて, 上部消化管内視鏡や喉頭鏡を用いた病勢の評価が必要となる.
- 主な皮膚症状は, 弛緩性水疱・びらんである (1 B).
 - 水疱は破れやすく, 多発する場合には融合して大きなびらん性局面を形成することがある.
 - 皮疹は, 頭部・腋窩・鼠径部・上背部・臀部などの圧力のかかりやすい部位に好発する.
 - 通常びらんは癒痕を形成しないが, 色素沈着を残して治癒する.

*1 「2. 天疱瘡の病態生理 (デスマグレイン代償説を含む)」の項を参照.

1 尋常性天疱瘡 (PV) の口腔および皮膚症状

- A : 歯肉のびらん.
B : 弛緩性水疱とびらん.



*2 「1. 天疱瘡の定義, 疫学, 診断基準 (ガイドラインの概要)」の項の④ (p.5) を参照.

Memo

生検は, できるだけ新しい小水疱を辺縁の正常部も含めて採取し, 水疱形成部をH-E標本用に, 水疱のない部分を蛍光抗体法用に提出するのが理想的である.

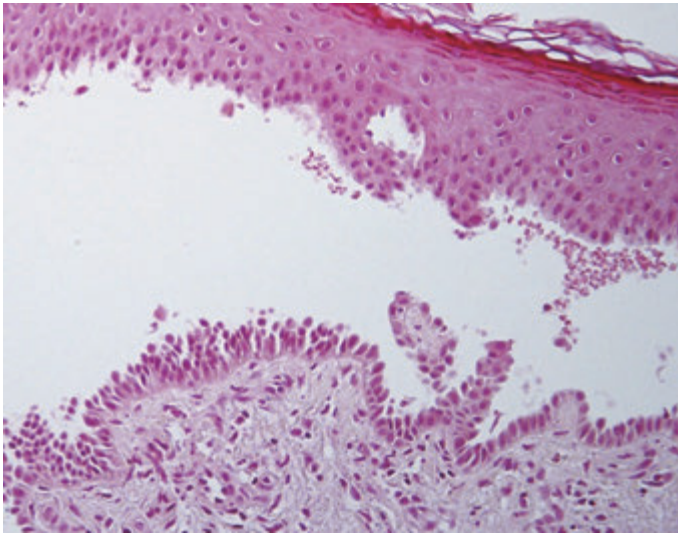
- 天疱瘡の重症度を客観的に評価することは困難であったが, 近年は PDAI (Pemphigus Disease Area Index)*2 を用いて臨床症状を定量化することが可能となったので, 病勢評価と治療効果判定のためにも習熟しておくことが望ましい (Rosenbachら, 2009²⁾).

病理組織所見

- 表皮内水疱が形成され, 基底層直上に棘融解 (acantholysis) を伴う裂隙形成が観察される (2).
- 水疱内の棘融解細胞 (acantholytic cell) は, 細胞間接着を失って丸みを帯びた表皮細胞で, 壊死を伴わないのが特徴である.
- 基底細胞は基底膜との接着は保たれており, 墓石が並んでいるようにみえる (tombstone appearance).
- 初期病変では, 表皮内の浮腫に好酸球浸潤を伴った好酸球性海綿状態 (eosinophilic spongiosis) を認めることもある.

鑑別診断

- 口腔内病変の鑑別診断: アフタ性口内炎, Stevens-Johnson 症候群, 扁平苔癬, 粘膜類天疱瘡など.
- 皮膚症状の鑑別診断: 他の自己免疫性水疱症 (IgA 天疱瘡および類天疱瘡群の各疾患), Hailey-Hailey 病, transient acantholytic dermatosis など.



2 尋常性天疱瘡（PV）の皮膚病理組織所見

表皮基底層直上での棘融解と基底細胞の墓石状配列（×100）。



3 落葉状天疱瘡（PF）の皮膚症状

- 組織学的に棘融解細胞を確認し、直接蛍光抗体法で表皮細胞間へのIgG沈着、血清中から抗Dsg3抗体（ELISA法）を検出することで診断できる。

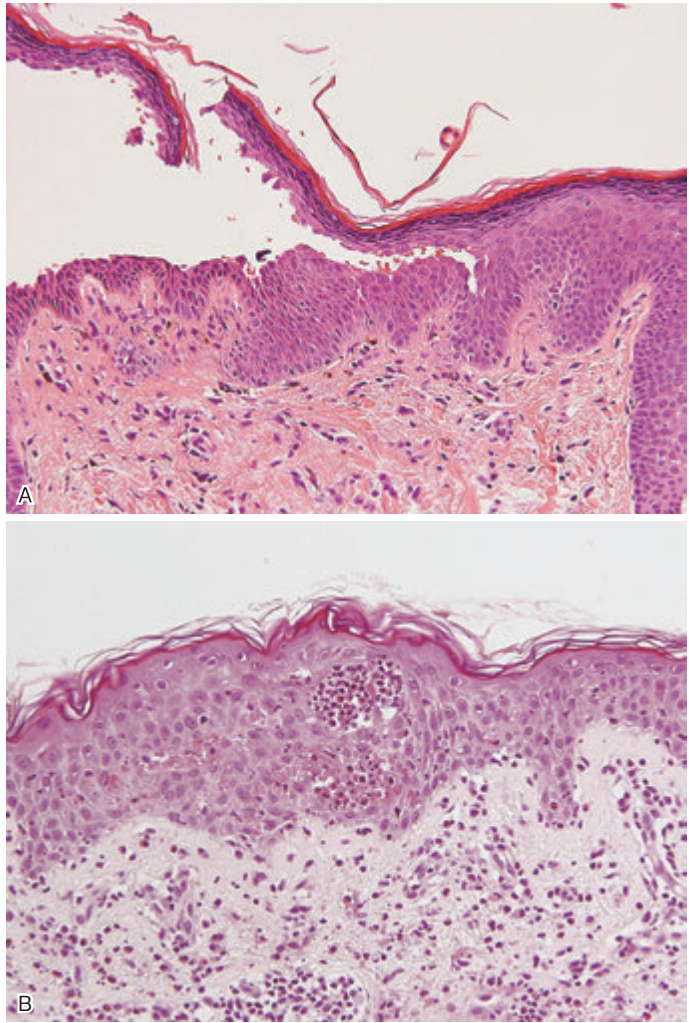
落葉状天疱瘡（pemphigus foliaceus : PF）

臨床所見

- 典型的な症状は、皮膚に生じる薄い鱗屑および痂皮を伴った紅斑・びらんである（**3**）。ごく初期の病変として、弛緩性水疱を認めることもある。
- 口腔など粘膜病変を認めない。
- 好発部位は、頭部・顔面・胸部・背部などのいわゆる脂漏部位で、3 cm

4 落葉状天疱瘡 (PF) の病理組織所見

- A : 表皮上層での棘融解を伴う水疱形成 (×100).
B : 初期の PF にみられた好酸球性海綿状態 (×200).



程度までの鱗屑・痂皮を伴う小紅斑が多発した状態で皮膚科を受診することが多い。病勢のコントロールが不良の場合には、紅斑が融合して剝脱性紅皮症様となることがある。

- Nikolsky 現象もみられ、搔破などの外的刺激や二次感染，不十分な治療など，さまざまな要因の影響を受けて多彩な皮膚症状を呈しうる。

病理組織所見

- 表皮細胞間接着が失われ，角層下から顆粒層に裂隙形成が認められる (4 A)。
- 棘融解ははっきりしないことが多く，顆粒層で核が濃染する異常角化細胞がみられることもある。急性期では，表皮内に多数の細胞浸潤を伴い，時に好酸球性海綿状態も観察される (4 B)。また真皮にも炎症性細胞浸潤を伴うことが少なくない。



5 腫瘍随伴性天疱瘡（PNP）の粘膜および皮膚症状

A：赤色口唇の血痂を伴う広範囲のびらん。
B：弛緩性水疱とびらんに紫紅色調の紅斑を伴う。



鑑別診断

- 水疱性膿痂疹, 角層下膿疱症, 亜急性皮膚型エリテマトーデス (subacute cutaneous lupus erythematosus), 脂漏性皮膚炎などが挙げられる。
- 蛍光抗体法での表皮細胞間への IgG の沈着, 血中からの抗 Dsg1 抗体の検出 (ELISA 法) が診断の決め手となる。

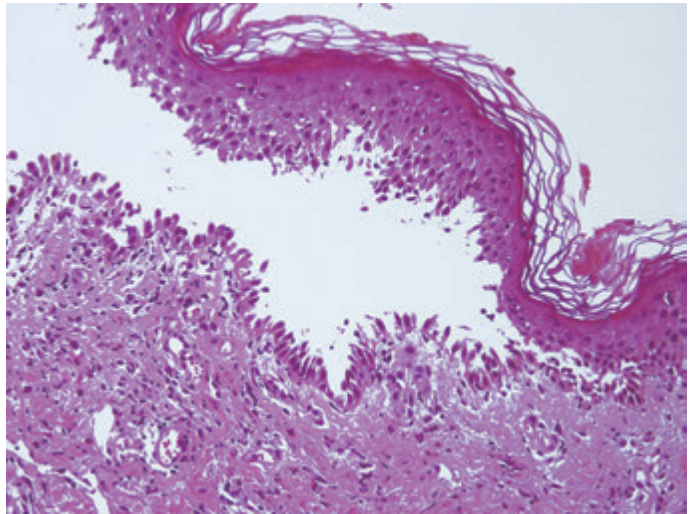
腫瘍随伴性天疱瘡 (paraneoplastic pemphigus : PNP)

臨床所見

- 腫瘍随伴性天疱瘡は, 自己抗体による液性免疫だけでなく, 細胞性免疫が病態に関与すると考えられている。
- 難治性の口腔内病変はほぼ全例でみられ, 口腔内から咽頭にかけて広範

6 腫瘍随伴性天疱瘡 (PNP) の病理組織所見

基底層直上での棘融解と基底膜部の液状変性 (interface dermatitis) (× 200).



囲の粘膜部にびらん・潰瘍を生じ、赤色口唇に特徴的な血痂・痂皮を伴う (5 A).

- 偽膜性結膜炎などの眼粘膜病変を伴うことがあり、重度の症例では眼瞼癒着に注意が必要となる。
- 食道・鼻粘膜・外陰部に病変を認めることもある。
- 皮膚症状は多彩で、尋常性天疱瘡に類似した弛緩性水疱・びらん、水疱性類天疱瘡に類似した緊満性水疱、多形滲出性紅斑に類似した浮腫性紅斑や、扁平苔癬様の角化を伴う紫紅色紅斑などがみられる (5 B)。
- 随伴する腫瘍は、リンパ球系の増殖性疾患が最も多い。
- 死因となりうる合併症として、閉塞性細気管支炎による進行性の呼吸器障害がある。最近の研究から、気管支および肺に異所性に発現している上皮の抗原が、細胞性免疫によって傷害されるために起こることが推測されている (Hataら, 2013³)。
- 治療により基礎疾患の悪性腫瘍が比較的良好にコントロールされていても、細胞性免疫による粘膜症状・呼吸器症状の制御が困難であることも多い。

病理組織所見

- 多彩な臨床症状を反映して、同一標本内に多様な所見を認めることも珍しくない。水疱部は、表皮基底層直上で棘融解を認めるとともに、表皮細胞壊死および表皮内へのリンパ球の浸潤を伴う。さらに基底膜部の液状変性、真皮浅層にリンパ球浸潤がみられ、いわゆる苔癬型反応を呈する (interface dermatitis) (6)。
- 口腔内病変でも、多数のリンパ球浸潤がみられる。多くの場合は、びらんに伴う非特異的な炎症反応と考えられるが、新しい病変から生検できれば粘膜上皮基底層直上における棘融解が確認できる。

鑑別診断

- 臨床症状からは、尋常性天疱瘡、粘膜類天疱瘡、Stevens-Johnson 症候群、扁平苔癬、慢性ヘルペスウイルス感染症、移植片対宿主病などが鑑別診断となる。
- 病理組織所見、蛍光抗体法、検出された自己抗体の標的抗原、随伴する腫瘍などの情報を総合的に判断して診断する。
- 少数ながら、デスマグレインに対する抗体が検出されない症例も報告されている (Poot ら, 2013⁴⁾。 (山上 淳)

▶ 文献は巻末に収載