

症例報告

種々の皮膚保護治療を試みた Herlitz 型接合部型先天性表皮水疱症の 1 例

¹⁾ 獨協医科大学医学部小児科学

²⁾ 国立病院機構宇都宮病院小児科

山口 綾^{1,2)}, 鈴木 宏¹⁾, 坪井 弥生^{1,2)},
栗林 良多¹⁾, 渡部 功之¹⁾, 吉原 重美¹⁾

要 旨

重篤な皮膚症状を有した Herlitz 型接合部型先天性表皮水疱症の症例に対して、様々な皮膚保護剤を用いて皮膚ケアを行った。その結果、メピレックスライト[®] にワセリンを塗布して保護することにより病変部との固着を防ぐことができ、最も有用であった。その他の皮膚保護剤使用では新しい水疱の出現や糜爛部からの出血を認めることが多く、短期間で中止せざるを得なかった。児は感染症を繰り返し、最終的に黄色ブドウ球菌の敗血症を起こして生後 5 か月で死亡した。Herlitz 型先天性表皮水疱症では皮膚保護のみでは生命予後を改善させることが困難であり、今後は遺伝子変換した自己皮膚細胞移植を進めて行くことが望まれる。

Key Words : 接合部型先天性表皮水疱症, Herlitz 型, 皮膚保護材

はじめに

先天性表皮水疱症は表皮基底膜蛋白の遺伝子異常により軽微な外力で水疱・糜爛を生じる疾患である。水疱形成部位から単純型・接合部型・栄養障害型、またそのいずれの部位からも水疱を形成するキンドラー症候群の 4 病型に分類される¹⁾。最新の疫学調査では、本邦の表皮水疱症患者は約 590 人と推定され、そのうち栄養障害型は約 60%、単純型は約 30%、接合部型およびキンドラー症候群は 10% と推定されている²⁾。接合部型表皮水疱症のうち Herlitz 型は常染色体劣性遺伝を示し、最重症で生命予後も不良である³⁾。

今回我々は生後 160 日で死亡した Herlitz 型接合部型先天性表皮水疱症の 1 例を経験したので、その経過について述べるとともに、我々の行ってきた皮膚保護対策について報告する。Herlitz 型接合部型先天性表皮水疱症

に特化した皮膚保護方法などの具体的対処については、これまで報告がみられない。

症 例

在胎 40 週 1 日、出生体重 2665 g、経陰分娩で出生した女児 (2014 年出生)。第一子。Apgar スコアは 1 分値 9 点、5 分値 10 点。出生直後から手指の皮膚の剥離、耳介の発赤を認め、精査加療目的に当院へ新生児搬送となった。家系内に表皮水疱症の患者はいなかったが、両親は従姪婚で母方祖父母はいとこ婚だった。

入院時の体温 36.6℃、心拍数 144 回/min、呼吸数 54 回/min、血圧 68/34 mmHg、SpO₂ : 98%。大泉門は平坦、胸部聴診で呼吸音清、心雑音は聴取せず、腹部は軟で肝脾腫はなかった。上顎・下顎歯肉の発赤、右耳介の発赤、両手指の皮膚剥離と水疱を認めたが体幹には病変を認めなかった。

先天性表皮水疱症を疑い、日齢 6 に皮膚生検を施行した。HE 染色で表皮下接合部に水疱を認めた (図 1A)。電子顕微鏡による観察では基底板は保たれており、そこから表皮側に水疱形成を認めた (図 1B)。蛍光抗体法では GB (Laminin5), 19DEJ-1 (uncein) で欠損もしくは著明な減少を認め Laminin5 発現異常による Herlitz 型

令和 4 年 4 月 6 日受付, 令和 4 年 5 月 10 日受理
別刷請求先: 鈴木 宏

〒321-0293 栃木県下都賀郡壬生町北小林 880
獨協医科大学医学部小児科学
E-mail : gen2sz45@dokkyomed.ac.jp

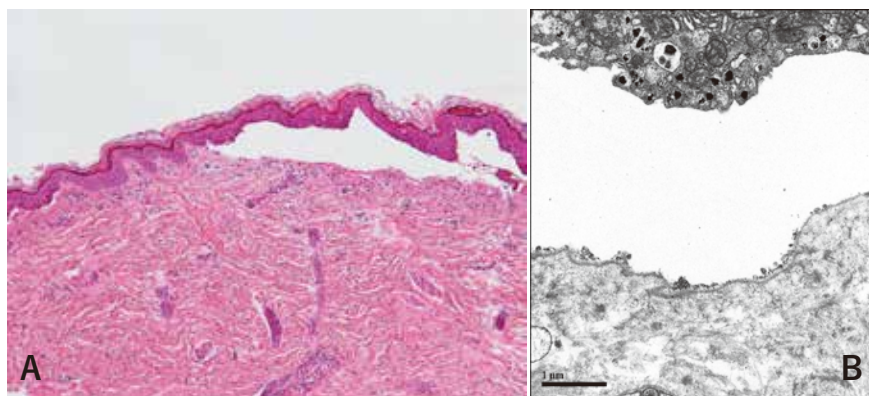


図1 接合部の水疱形成



図2 日齢133の皮膚所見

接合部型先天性表皮水疱症と診断した。遺伝子解析では *LAMC2* の exon14 にホモ接合性ナンセンスバリエント (c.2143C>T, p.R715X) を認めた。両親はともに同じバリエントのヘテロ接合体だった。

入院後に新たな水疱が出現し、水疱がつぶれた部分は糜爛となり、糜爛は徐々に拡大した。背部、後頭部の糜爛が特に進行し、口腔内は歯肉が後退し乳歯の出現を認めた (図2A/B/C)。

浸出液漏出に伴う低ナトリウム血症 (130mEq/l 前後)、低カリウム血症 (2.4mEq/l)、低アルブミン血症 (2.0mg/ml 以下) を認め、それぞれ補充を行った。貧血が進行し、適宜赤血球輸血を施行した。また、日齢39から38度台の発熱、CRPの上昇 (5~20mg/dl)、血清アミロイドA高値 (1900 μ g/ml) を認め、IL-6値が高値 (459pg/ml) であったことから、細菌感染症および高サイトカイン血症と診断した。

皮膚病変部への対応として、吸水性に優れたマットを開放型保育器上に敷き連日皮膚の洗浄を行った。糜爛面が広範囲である場合、沐浴槽より開放型保育器上での洗浄の方が時間をかけて丁寧に洗うことができ有用であった。洗浄時の疼痛緩和のために38度前後の生理食塩水と低刺激性の石鹼 (コロプラストのシルティアクアホ

イップ清拭料[®]) を使用した。洗浄後はソフキュアガーゼを軽くあてて水分を吸い取り、創傷保護吸収パッド (ラップキュアドレッシング[®]) を3枚並べた上に寝かせ、ドレッシング材で覆った。

ドレッシング材は、メピレックスライト[®] を体に沿って型取りして使用した。糜爛が強いときは内側にワセリン (プロベト[®]) を塗布して皮膚保護とした。児の動きでずれないようにつなぎ目を重なり合わせ体幹はテープや腹巻で固定した。四肢はメピレックスライト[®] の上から包帯で覆った (図3A/B)。

メピレックスライト[®] の内側に黄色膿の付着など明らかな感染を疑う所見がある際にはゲンタマイシン軟膏を塗布したが、できる限り短期使用にとどめた。

経皮的中心静脈カテーテル (PIカテーテル[®]) の刺入部はステリストリップ[®] で固定し、上からIV3000[®] を貼付した。さらにその上にメピレックスライト[®] を巻きつけ、ルートを直接皮膚に固定することがないように工夫した (図4A/B/C)。

その後、月齢が進むにつれて児の動きが活発になり、メピレックスライト[®] でただ覆うだけではずれてしまうことが増え、ずれた部分に新しい水疱が生じた。そのため児の体形に沿った型紙を作り、それをもとにメピレッ



図3 皮膚保護方法

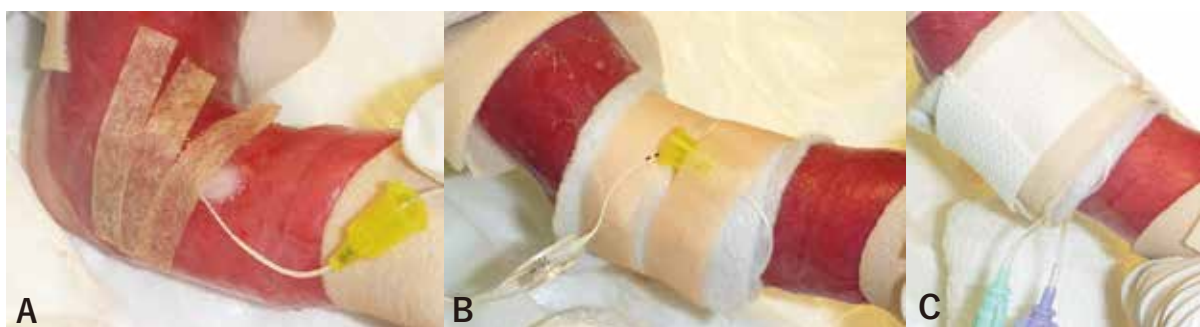


図4 経皮的中心静脈カテーテル固定方法

クスライト®を切ってまんべんなく全身を覆い、包帯などで固定した。動きの少ない体幹は、母にも協力してもらい腹帯を作成し使用した。また、前腕部分と上腕部分を分けてそれぞれメピレックスライト®で固定することにより、関節の動きを制限せず自発的な動きをできる限り抑制しないことでストレスを減らす努力をした。

その他、皮膚病変に対して(表1)に示すような様々な皮膚保護材を試したが、多くは新しい水疱の出現や糜爛部からの出血を認め短期間で中止せざるを得なかった。

皮膚に膿の付着をはっきり認めていなくても、血清CRP値の上昇、発熱はほぼ連日認め、感染によるものか判断が難しかったが、全身状態をみて抗菌薬は短期使用になるよう努めた。

栄養はできる限り経腸栄養とした。口腔内の糜爛が強く哺乳に時間がかかっていたため経管栄養を検討したが、チューブの挿入により咽頭や食道壁に水疱や糜爛が出現する可能性があるため安易に挿入することはできず、経口哺乳を原則とした。そのため、吸啜が弱くても哺乳できるようにハーバーマン乳首やP型乳首を利用した。さらに、乳首に割を入れることで、口唇や口腔内粘膜への刺激をできるだけ少なくするよう工夫した。時

間は少しかかるものの、これらの乳首を用いて経口摂取をすすめることができた。

生後1か月から発熱を繰り返していたが、日齢159に乳灰白色の厚い層が皮膚病変に付着し、翌日齢160に黄色ブドウ球菌(MSSA)による敗血症性ショックにより死亡した。病理解剖では、皮膚は赤色肉芽が露出し、球菌による菌塊で覆われた像を認めた。消化管や気道上皮には水疱形成や糜爛は認めなかった。

考 察

接合部型先天性表皮水疱症のうち、本児はラミニン5の $\alpha 3$ 鎖、 $\beta 2$ 鎖、 $\gamma 2$ 鎖の遺伝子に変異を起こし、ラミニン332蛋白の欠損が生じて発症するHerlitz型で、敗血症により平均6か月で死亡するとされている最重症の先天性表皮水疱症である³⁾。遺伝子治療などの新たな治療法の研究は進められているが、現段階ではまだ一般に使用できる有効な治療法は確立されておらず、ドレッシング材などを使用し新たな水疱や感染を防ぎながらquality of lifeを維持することが重要とされている⁴⁻⁷⁾。

今回の症例の皮膚に関しては、ワセリン(プロベト®)を塗布したメピレックスライト®で保護することが一番適していた。メピレックスライト®は、浸出液を吸収す

表1 使用した皮膚保護剤

名称	特徴	本症例での効果
メピレックストランスファー®	浸出液を二次ドレッシングに移動させるため、一次ドレッシングは貼りっぱなしで二次ドレッシングのみの交換可能。	毎日被覆材をはがして洗浄を行ったため本材のメリットを生かせず、さらに水疱の増加を認めたため中止した。
メピレックスライト®	薄いタイプのソフトシリコン・ポリウレタンフォーム材。滲出液を吸収し湿潤環境を整える。	トランスファーよりも薄くて柔らかいためずれなかった。プロペトを内側に塗布して使用し有用だった。
アダプティクドレッシング®	ワセリンを均等にコーティングしてあるため傷口に固着しないのが特徴。	本児の場合は糜爛部分に付着してしまい使用中止した。
モイスキンシート®	ポリウレタンフィルムに多数の穴が開いており浸出液をセカンドドレッシングに伝えるとともに乾燥を防ぐ。	本児の場合では乾燥してしまい患部に付着してしまったため使用中止した。
ラップキュアガーゼ®	患部に固着しにくいポリエチレンフィルム使用しコットンで浸出液を吸収する。	浸出液が多かったためはがす際に出血、新たな水疱の増加あり中止した。
ストーマパウダー®	ストーマ周囲などの皮膚を保護する粉状皮膚保護剤。排泄物から皮膚を保護。	臀部、上下肢に使用していたが刺激になり出血したため使用を中止した。
チュビファースト®	外用薬や保湿クリームを塗った後に使用する包帯のようなもの。	よく動く手足に対して使用したが皮膚付着強くはがす際に出血したため中止した。
カルトスタット®	体液を吸収してゲル化する。創面に湿潤環境を形成して組織の新生の促進と止血作用がある。	止血効果あり、糜爛面からの出血が多いときにメピレックスの下に使用した。
アクアセル Ag®	銀イオンの効果により、創面および被覆材内に取り込んだ細菌に対して速やかに持続性のある抗菌効果を発揮。	出血したため中止した。
アクトシン軟膏®	塗った部位の血流を増やすことで潰瘍の治癒を促進。血管新生促進作用、肉芽形成促進作用、表皮形成促進作用がある。	糜爛面の上皮化を期待し使用したが、糜爛面の易出血性、塗布時に痛みを伴うため児へのストレスを考慮し中止した。
トレックスガーゼ+ゲンタシン®	通気性の優れた合成繊維にシリコーン液をコーティングした非固着性のシリコンガーゼ	おむつの中に使用したが、糜爛面の悪化あり中止した。

るポリウレタンフォームの表面に粘着能をもつソフトシリコン層を接着しているが、ほかのソフトシリコン層を有する製品と比較して粘着能が弱くそのままでも除去しやすいことから固着を防ぐという点でメリットが大きいと思われた。さらに内側にプロペト®を塗布することで固着を完全に防ぐことができた。また、メピレックスライト®はメピレックストランスファー®より薄いため、児の体に沿って覆うことができたのは有利であったと考えられる。

その他の様々な皮膚保護剤については皮膚症状の悪化から有効とは判断できなかった。ただし、症状の進行が非常に早く、それぞれの保護材の効果を長期間で検証することはできず、皮膚症状の悪化との因果関係を判断することは難しいと考えられる。今後は多数例の使用効果

を確認する必要がある。

感染防御のために連日ドレッシング材をすべて除去してベッド上で洗浄したことで、小児科医、皮膚科医、皮膚・排泄ケア認定看護師、病棟看護師が、毎日皮膚の状態を確認することができ、有効なケアになったと思われる。その上で種々の皮膚保護材を試し、その評価を討論することができ、児に合ったケアを見つかることができたと考えられる。

以上、我々は様々な皮膚保護剤を試用した結果を述べたが、これらの内容は今後の重症先天性表皮水疱症の皮膚管理に役立つと思われる。しかしながら、対症療法的な皮膚管理のみでは児の quality of life や生命予後を改善させることができない。

近年、先天性表皮水疱症の皮膚損傷による疼痛に対し

て、鎮痛薬内服または塗布の有効性が報告されている^{8,9)}。これらは Herlitz 型に対する疼痛対策としても重要な治療の1つになって行くと考えられる。

また、今後期待される治療法としては、遺伝子治療、タンパク補充療法、細胞投与療法、再生医療などがある¹⁰⁾。接合部型先天性表皮水疱症に対する自己培養皮膚を移植する治療は以前から研究として行われてきたが、Herlitz 型では効果が限定的であった。2017年に Hirsch らは、Herlitz 型接合部型先天性表皮水疱症の7歳児に対して遺伝子変換した細胞を培養し移植することで健常な皮膚の再生に成功したと報告している¹¹⁾。本邦でも自家培養表皮シートは2018年12月に承認され、2019年7月には栄養障害型、接合部型では保険適応になったが、現段階では Herlitz 型での使用報告は無い。Herlitz 型は接合部型の中でもとくに症状の進行が早く、新生児期でも一般医療として行える安全な治療法の確立が望まれる。

結 語

Herlitz 致死型接合部型先天性表皮水疱症を経験した。様々な皮膚保護剤を試したが、本例ではプロベト[®]を塗布したメピレックスライト[®]による皮膚保護が管理に適していた。今後の重症先天性表皮水疱症の皮膚管理について我々の経験が大いに役立つと思われるが、疼痛管理や皮膚移植なども同時に検討して行くことが求められる。

謝 辞 本症例の遺伝子診断にご尽力いただきました北海道大学大学院医学研究科・医学部皮膚科 清水宏先生、西江 渉先生、病理学的診断にご尽力いただきました獨協医科大学皮膚科 小池真美先生、嶋岡弥生先生、簗持 淳先生、また、獨協医科大学病理学教室 三富弘之先生、山岸秀嗣先生、今井康雄先生に深謝いたします。

文 献

- 1) 玉井克人：表皮水疱症，新薬と臨床 **71**：27-31, 2022.
- 2) 黒澤美智子，他：表皮水疱症の全国疫学調査．厚生労働省 稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班，令和2年度報告書．
- 3) Yuen WY, Duipmans JC, Molenbuur B, et al : Long-term follow-up of patients with Herlitz-type junctional epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol* **167** : 374-382, 2012.
- 4) Pfendner EG, Lucky AW : Junctional epidermolysis bullosa. : 2008 Feb 22 [Updated 2018 Dec 20]. In : Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews[®]_[Internet]. Seattle (WA) : University of Washington, Seattle ; 1993-2022.
- 5) 大内建嗣，藤本篤嗣，高理佳，他：Herlitz 致死型接合部型先天性表皮水疱症の1例，日本皮膚科学会雑誌 **115** : 2263-2266, 2005.
- 6) 藤田靖幸：先天性表皮水疱症の治療：MB *Derma*, **222** : 39-44, 2014.
- 7) Gonzalez ME : Evaluation and treatment of the newborn with epidermolysis bullosa. *Seminars in Perinatology* **37** : 32-39, 2013.
- 8) 渡邊俊介，菅秀太郎，田中健太郎，他：新生児期の先天性表皮水疱症の疼痛管理に経口オピオイドが有効であった1例．日本新生児成育医学会雑誌 **32** : 144-148, 2020.
- 9) Chambelland A, Devos C, Casagrande F : Topical ropivacaine for analgesia of aplasia cutis congenita in newborns with hereditary epidermolysis bullosa. *Orphanet J Rare Dis* **15** : 338-341, 2020.
- 10) 玉井克人：表皮水疱症に対する再生医療と遺伝子治療：現状と展望：医学のあゆみ **265** : 463-468, 2018.
- 11) Hirsch T, Rothofte T, Teig N, et al : Regeneration of the entire human epidermis by transgenic stem cells. *Nature* : **551** : 327-332, 2017.

**A Case of Herlitz-Type Junctional Epidermolysis Bullosa, Who was Tried to Treat
by Various Skin Protection Materials**

Aya Yamaguchi, Hiroshi Suzumura, Yayoi Tsuboi, Ryota Kuribayashi,
Yoshiyuki Watabe, Shigemi Yoshihara

Department of Pediatrics, Dokkyo Medical University, Tochigi, Japan

We tried to care for a female case of Herlitz-type junctional epidermolysis bullosa with severe skin lesions, by various skin protection materials. As result, protection by Mepilex Lite[®] with vaseline swab was most effective, as it could prevent adhesion with critical skin lesions. We had no choice but to stop to use other protection materials because of new vesicles and hemorrhage from erosive skin. She suffered from infections repeatedly, thereafter,

died at 5 months of age by Staphylococcus aureus sepsis.

It is difficult to improve life prognosis of Herlitz-type junctional epidermolysis bullosa by only skin protection. Autograft by transgenic cultured epidermal stem cells should be promoted to be general therapy.

Key words : junctional epidermolysis bullosa, Herlitz-type, skin protection materials