先天性表皮水疱症における結膜の電子顕微鏡的所見

井上 典子'',高橋 広'',秋谷 忍'' 桐原 義信²',山元 修²',桐生 博愛²'

¹⁾産業医科大学眼科学教室, ²⁾産業医科大学皮膚科学教室

要 約

症例は35歳女性で生直後より,臨床所見から先天性表皮水疱症と診断されていた.17歳頃から左眼,31歳頃から右眼の角膜白濁があり,32歳頃に両眼続発緑内障の診断を受けた.当科初診時,視力は右眼0.09(矯正不能),左眼光覚(一),両眼圧は38mmHgで,両角膜に結膜組織の侵入を認めた.右眼に線維柱帯切除術を施行し,その際に得た結膜および皮膚の病理組織学的検討を行った.電子顕微鏡的所見として,結膜,皮膚ともに上皮細胞基底板

下の水疱形成と anchoring fibrils の消失があり,本症例は劣性栄養障害型と診断された.本症例は電子顕微鏡的に診断が確定した重篤な眼症状を有する先天性表皮水疱症劣性栄養障害型の稀な症例である.(日眼会誌 102:447—454,1998)

キーワード: 結膜,皮膚,先天性表皮水疱症,劣性栄養障害型,電子顕微鏡

Electron Microscopic Observations of the Conjunctiva in Epidermolysis Bullosa Hereditaria

Noriko Inoue¹⁾, Hiroshi Takahashi¹⁾, Shinobu Akiya¹⁾, Yoshinobu Kirihara²⁾, Osamu Yamamoto²⁾ and Hiroe Kiryu²⁾

Department of Ophthalmology, University of Occupational and Environmental Health
Department of Dermatology, University of Occupational and Environmental Health

Abstract

A 35-year-old female had been clinically diagnosed as having epidermolysis bullosa hereditaria since her skin formed blisters from the time of her birth. Her left and right corneas become clouded at the age of 17 and 31 years, respectively. She was diagnosed as having bilateral secondary glaucoma at the age of 31 years and was medicated with antiglaucoma drugs. When examined by us, both corneas were invaded by conjunctival tissues and intraocular pressure in both eyes was 38 mmHg. Visual acuity was 0.09 (n. c.) in the right eye and she had no light perception in the left eye. A trabeculectomy OD was performed at our hospital. For confirmatory diagnosis, a pathological examination of the conjunctival

and dermal tissues was done. Electron microscopic study demonstrated blister formation beneath the basal lamina and lost anchoring fibrils of both tissues. This finding confirmed that she had a recessive form of dystrophic epidermolisis bullosa. This is a rare case of dystrophic epidermolisis bullosa with severe corneal changes and glaucoma diagnosed from electron microscopic observations. (J Jpn Ophthalmol Soc 102: 447—454, 1998)

Key words: Conjunctiva, Derma, Recessive distrophic epidermolysis bullosa hereditaria, Electron microscopic study

I 緒 言

先天性表皮水疱症は,先天性素因に基づき,比較的軽微な刺激によって容易に皮膚や粘膜に水疱を生ずる一群の疾患である.本疾患は,臨床的には20以上の病型に細分

化されるが、病理組織学的分類では単純型、接合部型、優性栄養障害型、劣性栄養障害型の4病型に大別されている。病型診断では水疱と上皮基底板との位置関係が重要で、光学的顕微鏡所見では低分解能のため基底板が不明瞭となり、水疱の位置の判別が困難であるために電子顕

別刷請求先:807-8555 福岡県北九州市八幡西区医生ヶ丘 1—1 産業医科大学眼科学教室 井上 典子 (平成 9 年 10 月 28 日受付,平成 10 年 3 月 2 日改訂受理)

Reprint requests to: Noriko Inoue, M.D. Department of Ophthalmology, University of Occupational and Environmental Health. 1–1 Iseigaoka, Yahatanishi-ku, Kitakyushu-shi, Fukuoka-ken 807–8555, Japan (Recevied October 28, 1997 and accepted in revised form March 2, 1998)

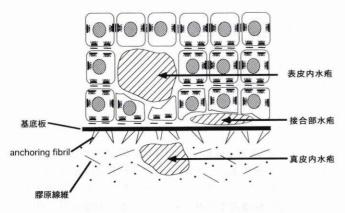


図1 先天性表皮水疱症の水疱形成の組織学的部位. 単純型は表皮内,接合部型は基底板の直上,栄養障害型は 真皮内に水疱を形成する.

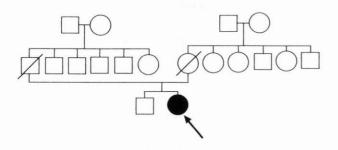


図2 本症例の家系図.

両親および同胞に異常はない.血族結婚(一)./は検査施 行例.

微鏡による診断が必須となっている.単純型は表皮内に,接合部型は基底板の直上に,そして栄養障害型は真皮内,つまりは基底板下に水疱を形成する(図1)²⁾.

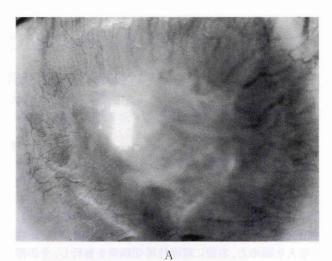
本報告の主題である先天性表皮水疱症の症例は,臨床的には劣性栄養障害型が疑われていた.その劣性栄養障害型の推定有病率は,本邦では人口100万人に約1.2~1.4人といわれている³). 眼異常として,角膜炎,角膜上皮びらん,角膜潰瘍,結膜炎,結膜萎縮,眼瞼炎,瞼球癒着,偽膜形成,淚道閉塞,眼瞼内反症が報告⁴¹-⁶¹されているが,眼組織の電子顕微鏡的所見については唯一つの報告²³)があるのみである.

今回我々は,両眼角膜に高度の結膜侵入と続発性緑内障を有する先天性表皮水疱症の確定診断を目的として, 皮膚および結膜組織の電子顕微鏡的検討を行ったので報告する.

II 症 例

症 例:35歳,女性. 主 訴:両眼視力低下. 初 診:1994年8月2日.

現病歴:生後まもなく,某大学病院で臨床的に先天性 表皮水疱症と診断された.17 歳頃から左眼の,31 歳頃か ら右眼の角膜白濁が生じ,32 歳時に両眼続発緑内障と診



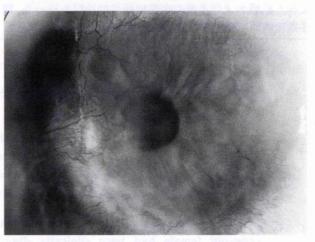


図3 前眼部所見。

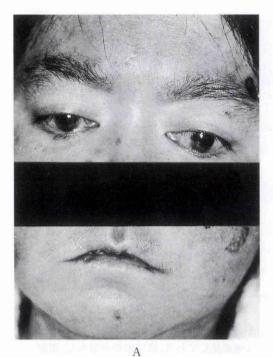
A:右眼角膜全域に血管を伴う結膜組織の侵入がある. B:左眼角膜には一部透明な部分を残すが鼻側,上下側 から血管を伴う結膜組織の侵入がある.

断された.34歳時に左眼は失明した.1994年8月2日に 慢性腎不全による透析導入を目的として当院内科に入院 し,両眼の視力低下を訴え当科を受診した.

家族歴:血族結婚はなく,両親および同胞に異常なし (図2).

初診時所見:矯正視力は右眼0.09,左眼光覚(一).眼 圧は両眼とも38 mmHg.右眼角膜の全域に,また左眼角 膜には鼻側,上下側から血管を伴う結膜組織の侵入(図3 A,B)を認めた.右眼の下方外側に軽度の瞼球癒着を認め たが,涙点,眼瞼皮膚は正常であった.前房は浅く,隅角と 虹彩の所見は角膜の透見が悪いために詳細不明であった. 眼底には緑内障性視神経萎縮(C/D比0.9)を認めた.

全身所見:慢性腎不全,拡張型心筋症,僧帽弁閉鎖不全症,皮膚・粘膜病変として,先天性表皮水疱症の劣性栄養障害型に特徴的な汎発性萎縮性瘢痕,爪の脱落,癒着変形による棍棒状指趾,歯の異常を認めた(図4A~D)³).また,嚥下障害と開口制限があり,食事はミキサー食を摂取していた.



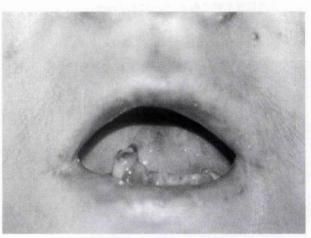
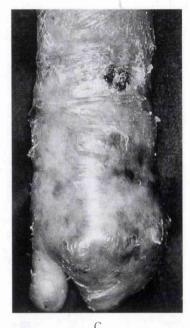
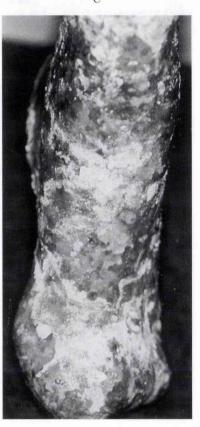


図4 全身所見. A:眼瞼皮膚に異常所見はない.B:開口制限と,歯エナメル質欠損によるう歯がある.C:手の爪は脱落し,癒着変形による棍棒状指趾を呈する.D:足も手と同様に爪の脱落,棍棒状指趾を呈する.

経 過:緑内障治療点眼薬と炭酸脱水酵素阻害剤(アセタゾラミド)の内服で,両眼の眼圧は20 mmHg 台まで下降したが,手足のしびれや食欲不振などの理由で内服ができなくなる時もあり,眼圧コントロールは困難であった.視力低下も進行し手術の適応であったが,高度の貧血や出血のため手術は延期となっていた.

平成7年になり全身状態が良好となったため,同年3月8日右眼に手術を施行した.術式は,角膜の透見が悪い





D

ために線維柱帯切開術や隅角癒着解離術は選択せずに線維柱帯切除術とした.その結膜円蓋部切開の際,肉眼的に正常部と思われた円蓋部の結膜組織を採取した.また,手術前日に前腕の皮膚組織を採取した.術後右眼の濾過胞は浅く温存されていたが,半年後にはほぼ消失していた.しかし,眼圧は0.5% チモロールマレイン酸塩と0.1%ジピベフリン塩酸塩で,術後2年10か月後の現在まで7~15 mmHgと良好なコントロールを得ている.

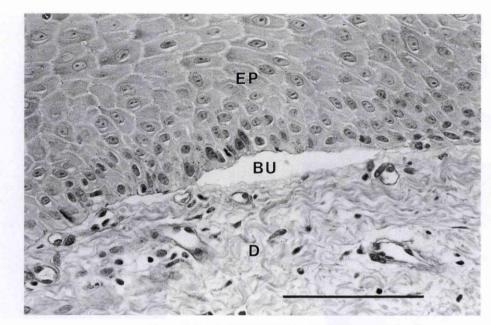


図 5 皮膚の光学顕微鏡写真(PAS 染色).

上皮(EP)はやや角化を示し、上皮下に水疱(BU)がある. 真皮(D)は瘢痕化しており、膠原線維が増生し、細血管を伴い、リンパ球の軽度の浸潤がある. 水疱と基底板との位置的関係は不明である. バーは 0.1 mm PAS: periodic acid Schiff staining

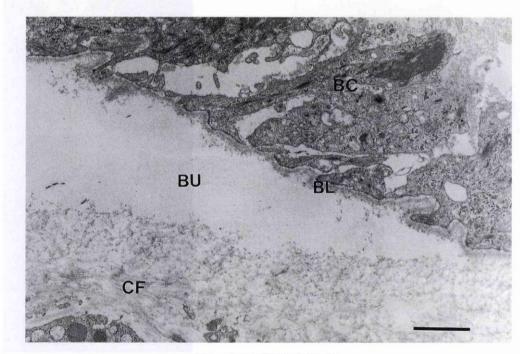


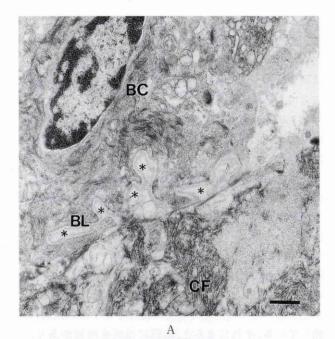
図6 皮膚の電子顕微鏡写真.

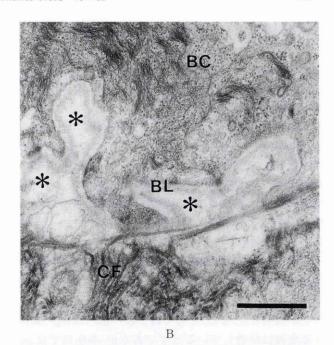
水疱 (BU) は明らかに基底細胞 (BC) の基底板 (BL) 下にある. Anchoring fibrils はほとんど消失している. 基底細胞の間隙はやや離開している. 真皮には均一な無構造物質, 膠原線維 (CF), 顆粒球が存在する. バーは 1 μm

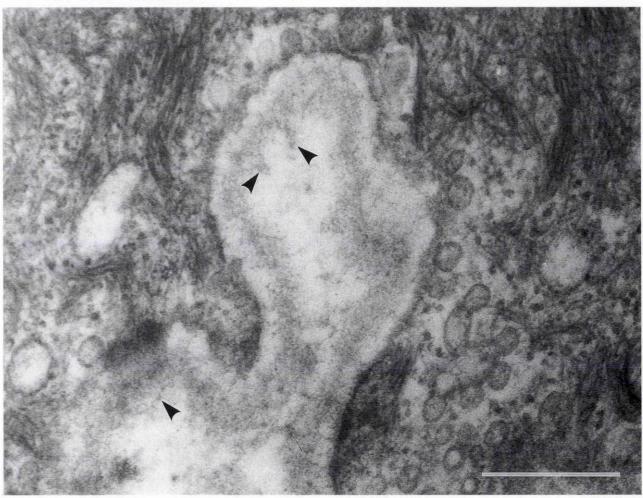
平成8年5月,左眼は膨潤白内障となり嚢内摘出術を施行した.右眼の角膜への結膜侵入は著変なく,左眼は悪化した.全身的には両下肢に扁平上皮癌を発症し,皮膚腫瘍切除術を受けたが,平成9年7月に大腿への転移が起こった.

病理組織学的検索:皮膚の光学的顕微鏡用組織は

10% ホルマリンで固定した後、パラフィン切片を作製し、ヘマトキシリン・エオジンおよび periodic acid Schiff staining (PAS) 染色を施行した. 皮膚および結膜の電子顕微鏡用組織は、2.5% グルタールアルデヒドで 2時間固定した後、2% 四酸化オスミニウムで 2時間の後固定をした $(0.1\,\mathrm{M},\,\mathrm{pH}\,7.4\,\mathrm{n}\,\mathrm{n}\,\mathrm{m})$. 固







C

- 図7 結膜の電子顕微鏡写真。 A:基底細胞(BC)の基底細胞膜は複雑な襞を形成している. 固有層は基底細胞膜から離れ, その間隙に水疱(*)がある. 水疱は基底板(BL)下に存在している. 真皮には均一な無構造物質, 膠原線維(CF)が存在する. バーは 1 μm
- B: 同部位のやや高倍率の写真. 水疱(*)は明らかに基底板(BL)下に存在している. Anchoring fibrils は殆ど消失している. 基底細胞(BC)は正常である.バーは1μm
- C: 同部位の高倍率写真. 基底板(BL)の lamina densa に接着した anchoring fibrils の残渣(矢印) と思われる構造物がある. バーは 0.5 μm

定後の組織はエタノール系列で脱水し,エポキシ樹脂で 包埋した。

切片は、Porter-Blum MT-1ミクロトームで作製し、 ウラニル酢酸とクエン酸鉛で染色した後、JEM-100 CX 電子顕微鏡で観察した。

病理組織学的所見:皮膚の光学顕微鏡所見(PAS 染色)では表皮は肥厚し,過角化を伴っていた.真皮には膠原線維の増加と毛細血管の増生が目立ち,瘢痕化組織の像を呈していた.真皮内の血管周囲には軽度のリンパ球浸潤があった.基底板が明確に染色されなかったため,水疱と基底板との位置的関係が不明で接合部型や一部の単純型との鑑別が困難であった(図 5).

皮膚病変部の電子顕微鏡所見では表皮,真皮は光学顕微鏡所見と一致する所見を呈し,水疱部位と思われる空隙は明らかに基底板下に存在し,真皮内水疱形成であることが判明した.また,正常では多数の anchoring fibrils が基底板に付着しているはずであるが,本症例では anchoring fibrils が殆ど消失していた.基底細胞の間隙はやや離開しているが,浮腫の影響と思われた(図 6).

結膜の電子顕微鏡所見でも,皮膚組織と同様に基底板直下に水疱を生じており, anchoring fibrils は殆ど消失していた.上皮,固有層には著変はなかった(図7A~C).

以上から,皮膚および結膜組織に電子顕微鏡的に水疱が基底膜下に生じていること, anchoring fibrils が殆ど消失していることから劣性栄養障害型と診断した.

III 考 按

先天性表皮水疱症 4 病型の特徴は以下のごとくである.① 単純型:表皮内に水疱を形成し,水疱は瘢痕化せず軽症の臨床症状を呈する.② 接合部型:基底細胞の底部細胞膜と基底板との間に水疱を形成し,難治性びらんを生じ生後数か月以内に死亡しやすい.③ 優性栄養障害型:真皮内に水疱を形成し水疱は瘢痕化するが,臨床症状は軽度である.④ 劣性栄養障害型:真皮内に水疱を形成し水疱は著明な萎縮性瘢痕を残し,指趾は癒着して棍棒状を呈しやすく,食道などの粘膜の瘢痕化のために機能障害を来しやすい³.本症例でも,棍棒状指趾,爪の脱落,歯の異常,嚥下障害,開口制限があり,劣性栄養障害型の中でも重症例と思われた.これら 4 病型の皮膚の電子顕微鏡所見に関しては詳細に研究されており7)~16),本症例は劣性栄養障害型の所見と一致した.

栄養障害型は、電子顕微鏡所見のみで優性および劣性型を診断することが可能である。栄養障害型は、基底板下の水疱形成、anchoring fibrils の消失や低形成が確認され^{7)~16)}、anchoring fibrils の形態学的異常の程度は皮膚症状の重症度と平行している¹⁷⁾.その主成分はΨ型コラーゲンであるが、栄養障害型でΨ型コラーゲン遺伝子(COL 7 AI)の変異が証明され¹⁸⁾¹⁹⁾、その発生部位と性状によって異なる表現型が出現する。劣性栄養障害型には、

臨床的に軽症例(Mitis型)と重症例(Hallopeau-Siemens型)が存在するが、それぞれの anchoring fibrils の異常度は軽症例では軽度であり、重症例では anchoring fibrils は消失する。また、優性栄養障害型の anchoring fibrils の異常度も軽度である。

以上の診断基準から考えると,本症はその電子顕微鏡所見により劣性栄養障害型(Hallopeau-Siemens型)と診断される.

先天性表皮水疱症の眼組織の光学顕微鏡的所見の報告は乏しい. Forgacs ら²⁰⁾の報告は劣性栄養障害型の1例で角膜のみの所見を, Aurora ら²¹⁾は接合部型の1例で全眼球組織の所見を記載している. 前者は角膜上皮の空胞化と上皮欠損などを指摘しているのみである. 後者では眼組織全体の浮腫の存在を強調しているが, 死後変化の可能性が強い. Destro ら²²⁾は劣性栄養障害型水疱症で扁平上皮癌のため死亡した患者の眼球を光学顕微鏡的に剖検している. それによると, 結膜には炎症所見があり, 角膜には上皮の実質からの剝離, ボウマン膜の消失ならびに該部への血管新生, 実質表層の瘢痕形成などを認めている

先天性表皮水疱症の眼組織の電子顕微鏡研究は、我々の検索した範囲においては Iwamoto ら²³⁾の 1 例があるのみである. 彼らは劣性栄養障害型の 4 例を報告し、そのうち 1 例の眼瞼皮膚と結膜の電子顕微鏡的観察を行っている. そして、結膜にも皮膚と同様に基底板下の水疱形成と anchoring fibrils の消失をみている. 本症例は第 2 例目の結膜組織の電子顕微鏡的所見の報告となるが、予測されたように皮膚所見と一致したものであった. なお、今回は正常者結膜の観察を行っていないが、正常者結膜における anchoring fibrils の存在は斜視および白内障手術の際に得た 3 例の結膜に関する Iwamoto ら²³⁾の報告で明らかであると考えたからである.

本症例の眼所見として注目すべき所見は,角膜への広範な結膜組織の侵入と緑内障である.本症におけるこれまでの報告での眼所見は,どちらかといえば軽度である4)5)20)23).本症例のように重症の角膜への結膜組織侵入および緑内障で重篤な視力低下を来した報告22)は少ない.

現今、結膜・角膜はその形態学的・生理学的類似性からオキュラーサーフェスと称され、両者の強い関連性が唱えられている。角膜に anchoring fibrils があることは既に知られており²⁴⁾⁻²⁶⁾、結膜にみられた電子顕微鏡的所見は角膜にも存在することが容易に推測される。皮膚にみられる病態と同様の病態が角膜・結膜の上皮下に生じ、微細な刺激によって上皮の脱落を生じ、やがては角膜上皮のステムセルが傷害され、その修復が不可能になるとともに結膜組織が角膜に侵入したものと考えられる。また、このような慢性に出現する角膜の炎症性変化は、前部ぶどう膜や隅角にも波及して続発性緑内障を惹起せしめたことが推測できる。本症例の全身所見が重症である

と同様に,高度の病変が眼部にも生じ,このような重篤な 眼症状を来したものと考えられる.

現在,この疾患に対する有効な治療はなく,対症的治療があるのみである.しかし,遺伝子変異が原因であることが明白になった現在,胎児皮膚生検による出生前診断の可能性^{27/28)}など今後の進歩が期待される.

文 献

- 1) **清水 宏**: 先天性表皮水疱症―最近の知見と将来の 展望. 飯島宗―(編): 現代病理学大系. 補遺 1. 中山 書店, 東京, 217—225, 1995.
- 橋本 功:先天性表皮水疱症.広根孝衛,他(編):皮膚臨床電顕アトラス.講談社,東京,18-23,1989.
- 3) **笹井陽一郎**: 表皮水疱症. 飯島宗一(編): 現代病理 学大系. 第19巻 A. 皮膚および付属器 I. 中山書店, 東京, 143—148, 1991.
- 4) 村田正敏,高橋茂樹:再発性角膜上皮びらんがみられた先天性表皮水疱症の1例.眼紀 45:58-61, 1994.
- Gans LA: Eye lesions of epidermolysis bullosa. Clinical features, management, and prognosis. Arch Dermatol 124:762—764, 1988.
- Granek H, Baden HP: Corneal involvement in epidermolysis bullosa simplex. Arch Ophthalmol 98: 469—472, 1980.
- 7) Hashimoto I, Schnyder UW, Anton-Lamprecht I, Gedde-Dahl T Jr, Ward S: Ultrastructural studies in epidermolysis bullosa hereditaria. II. Recessive dystrophic types with dermolytic blistering (Hallopeau-Siemens types and inverse type). Arch Dermatol Res 256:137—150, 1976.
- Eady RAJ: Babes, blisters and basement membranes: From sticky molecules to epidermolysis bullosa. Clin Exp Dermatol 12:159—170, 1987.
- Fine JD: Epidermolysis bullosa. Clinical aspects, pathology, and recent advances in research. Int J Dermatol 25: 143—157, 1986.
- 10) Christiano AM, Anton-Lamprecht I, Amano S, Ebschner U, Burgeson RE, Uitto J: Compound heterozygosity for COL 7 A 1 mutations in twins with dystrophic epidermolysis bullosa: A recessive paternal deletion/insertion mutation and a dominant negative maternal glycine substitution result in a severe phenotype. Am J Hum Genet 58:682— 693, 1996.
- 11) Shimizu H, McDonald JN, Gunner DB, Black MM, Bhogal B, Leigh IM, et al: Epidermolysis bullosa acquisita antigen and the carboxy terminus of type WI collagen have a common immunolocalization to anchoring fibrils and lamina densa of basement membrane. Br J Dermatol 122:577— 585, 1990.
- 12) 田中淳子,石河 晃,增永卓司,清水 宏,西川武二, 桐生美麿,他:劣性栄養障害型先天性表皮水疱症-

- LH 7. 2. 抗原陽性を呈した症例. 臨皮 49:545—548, 1995.
- 13) Briggaman RA, Wheeler CE Jr: Epidermolysis bullosa dystrophica recessive: A possible role of anchoring fibrils in the pathogenesis. J Invest Dermatol 65: 203—211, 1975.
- 14) Briggaman RA: Is there any specificity to defects of anchoring fibrils in epidermolysis bullosa dystrophica, and what does this mean in terms of pathogenesis? J Invest Dermatol 84:371—373, 1985.
- 15) Tidman MJ, Eady RAJ: Evaluation of anchoring fibrils and other components of the dermal-epidermal junction in dystrophic epidermolysis bullosa by a quantitative ultrastructural technique. J Invest Dermatol 84:374—377, 1985.
- 16) Eady RAJ: The basement membrane. Interface between the epithelium and the dermis: Structural features. Arch Dermatol 124:709—712, 1988.
- 17) Heagerty AHM, Kennedy AR, Leigh IM, Purkis P, Eady RAJ: Identification of an epidermal basement membrane defect in recessive forms of dystrophic epidermolysis bullosa by LH 7:2 monoclonal antibody: Use in diagnosis. Br J Dermatol 115: 125—131, 1986.
- 18) Christiano AM, Ryynänen M, Uitto J: Dominant dystrophic epidermolysis bullosa: Identification of a Gly→Ser substitution in the triple-helical domain of type W collagen. Proc Natl Acad Sci USA 91: 3549—3553, 1994.
- 19) Shimizu H, McGrath JA, Christiano AM, Nishikawa T, Uitto J: Molecular basis of recessive dystrophic epidermolysis bullosa: Genotype/phenotype correlation in a case of moderate clinical severity. J Invest Dermatol 106:119—124, 1996.
- 20) Forgács J, Franceschetti A: Histologic aspect of corneal changes due to hereditary, metabolic and cutaneous affections. Am J Ophthalmol 47:191— 202, 1959.
- Aurora AL, Madhavan M, Rao S: Ocular changes in epidermolysis bullosa letalis. Am J Ophthalmol 79: 464—470, 1975.
- 22) Destro M, Wallow IHL, Brightbill FS: Recessive dystrophic epidermolysis bullosa. Arch Ophthalmol 105: 1248—1252, 1987.
- 23) Iwamoto M, Haik BG, Iwamoto T, Harrison W, Carter DM: The ultrastructural defect in conjunctiva from a case of recessive dystrophic epidermolysis bullosa. Arch Ophthalmol 109:1382—1386, 1991.
- 24) **Gipson IK**: Adhesive mechanisms of the corneal epithelium. Acta Ophthalmol 70:13—17, 1992.
- 25) Gipson IK, Spurr-Michaud SJ, Tisdale AS: Anchoring fibrils form a complex network in human and rabbit cornea. Invest Ophthalmol Vis Sci 28:

- 212-220, 1987.
- 26) Tisdale AS, Spurr-Michaud SJ, Rodrigues M, Hackett J, Krachmer J, Gipson IK: Development of the anchoring structures of the epithelium in rabbit and human fetal corneas. Invest Ophthalmol Vis Sci 29:727—736, 1988.
- 27) 清水 宏, Eady RAJ: 先天性表皮水疱症を診断するための新しいモノクローナル抗体. 臨皮 43:634 —637, 1989.
- 28) 清水 宏, Schofield OMV, Eady RAJ: 胎児皮膚生 検による先天性表皮水疱症の出生前診断(Prenatal Diagnosis). 日皮会誌 101:539—545, 1991.