

**【鑑別疾患を考える前に】**

★代表的な水疱症<sup>1</sup>

後天的な水疱の原因は、

① 物理・化学的要因

…熱傷、虫刺症、接触性皮膚炎、褥瘡、凍傷、汗疱、摩擦水疱、日光皮膚炎（日焼け）など

② 感染性

…伝染性膿痂疹、SSSS（ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群）、再発性多形紅斑、カポジ水痘様発疹症、帯状疱疹、水痘、手足口病、白癬、疥癬

③ 代謝性

…晩発性皮膚ポルフィリン症、ペラグラ、腸性肢端皮膚炎（様症候群）など

④ 自己免疫性

…天疱瘡、水疱性類天疱瘡、（ジューリング）疱疹状皮膚炎、表皮水疱症、線状 IgA 皮膚症、SLE など

⑤ その他

…アレルギー、薬疹、血管炎など。

などがある。頻度としては虫刺症、熱傷が圧倒的に多い。

★再発性の水疱病変をきたす疾患の鑑別

皮膚原発のもの

…表皮水疱症、先天性角化異常症、扁平苔癬、天疱瘡、類天疱瘡、接触性皮膚炎、汗疱

全身性疾患によるもの

…感染性（肝炎、手足口病、再発性多形紅斑）

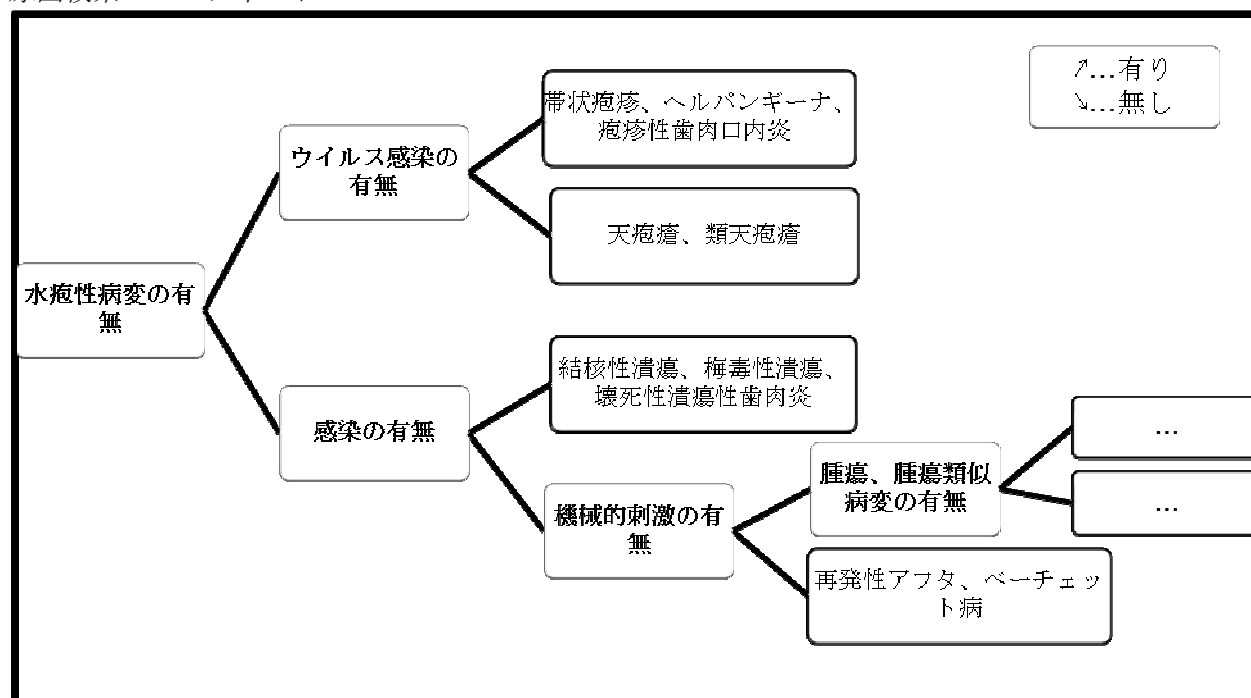
自己免疫疾患（ベーチェット病、SLE）

消化管障害（クローン病、セリアック病、腸性肢端皮膚炎）

その他嚢胞性線維症、ポルフィリン症、グルカゴノーマ症候群など

（参考）口腔内潰瘍のある患者が来院したら<sup>2</sup>

原因検索フローチャート



<sup>1</sup> 皮膚科外来診療マニュアル第 2 版（医学書院）

<sup>2</sup> 医師・歯科医師のための口腔診療必携 困ったときのマニュアル・ヒント集 202（金原出版株式会社）

## 【鑑別診断】

本症例で重要となるのは、①患児は二歳までは健康であり、皮膚病変を除けば来院時も健康に見えた②病勢は慢性かつ断続的で、再燃しても2週間以内に収まる③瘢痕を残さない④口と肢端が侵されるという4つの特徴である。これらを考慮すると、鑑別疾患は表皮水疱症、接触性皮膚炎、汗疱、再発性多形紅斑、ベーチェット病、消化管障害（クローン病、腸性肢端皮膚炎など）に絞られる。

### ・表皮水疱症

皮膚の結合性を保つタンパクの変異により水疱が生じる遺伝疾患。重篤な型（接合部型表皮水疱症など）は、生後二年間は健康であったため考えにくく、軽症な型（単純型表皮水疱症など）は可能性が高い。しかしながら、水疱の生検標本で消失していたのはラミニン 332 であり、やはり接合部型表皮水疱症（のヘルリッツ型）が強く示唆される。接合部型表皮水疱症にも様々な臨床経過はあるが、重い症例では幼少期に死亡し、軽い例であっても生涯水疱は残る。以上を考慮すると、表皮水疱症であるとは考えにくく、ラミニン 332 の検査結果は偽陽性であったと考えられる。

### ・接触性皮膚炎

シナモンミントやシアン化金カリウム（金メッキ）、硫酸ニッケル、塩化金などは口腔潰瘍を生じうるが、本症例のように頻繁ではない。含油樹脂に対する全身性反応で口腔辺縁や擦れやすいところに発疹を認めることがあり、本症例でもマンゴーのエピソードより含油樹脂アレルギーが示唆されるが、断続的な水疱を説明できない。少なくとも、口腔内潰瘍と水疱が同時に生じる接触性皮膚炎は文献にない。

### ・汗疱

本症例の皮膚生検像は汗疱に合致する。汗疱は主に指やつま先の左右に個々に分離したタピオカのような微小水疱が出現する。本症例の場合は汗腺に異常もなく、汗疱（状湿疹）に合致する。しかし、汗疱は口腔粘膜と関連がなく、しかも未就学児童には稀である。

### ・再発性多形紅斑

本症例における断続性、2週間という期間、口腔潰瘍、肢端の水疱、そして角化細胞の壊死と多くが合致する。多形紅斑では画一的に、“target lesion”と呼ばれる中心蒼白な環状紅斑や浮腫状丘疹、微小水疱、水疱が広がり最低7日間続いた後瘢痕を残さず消える。多くの子供がこの病気に罹り、本症例のように反復する場合は単純ヘルペスの反復感染が示唆される。しかし患児に単純ヘルペスの感染歴はなく、またどの医者も“target lesion”は発見できなかった。精査のためには、PCR 法にて病変部の単純ヘルペスウイルスの核酸の有無を確かめる必要がある。

### ・ベーチェット病

ベーチェット病の診断基準の中には再発性口腔潰瘍があり、これは本症例に合致する。他には皮膚症状や眼症状があるが、児童に多いのは口腔内潰瘍と外陰部潰瘍である。本症例では口腔病変と皮膚病変があり、外陰部潰瘍については不明である。加えて細隙灯顕微鏡検査によって眼症状についても評価してもよいかもしれない。

### ・消化管障害

自己免疫性の消化管障害などは、消化管症状より先に皮膚病変が現れることもあるので重要である。無症候性の場合、特にクローン病においては口腔や肛門周囲に病変が現れやすい。口腔病変の場合、口唇の肥厚、歯肉の浮腫、口腔びらん・潰瘍、口角びらんを生じ、肛門周囲病変の場合は皮膚垂、膿疱、切れ痔、膿瘍を生じる。本症例では口腔病変があるため、潜在性のクローン病を考慮しておくことは重要である。

### ・腸性肢端皮膚炎または腸性肢端皮膚炎様症候群

亜鉛欠乏症は、腸性肢端皮膚炎（ZIP4 という亜鉛輸送蛋白をコードしている *SLC39A4* という遺伝子の変異が原因の常染色体劣性遺伝疾患）という病態として表れることがある。そして同時に、後天的な亜鉛の吸収不良で起こる腸性肢端皮膚炎様症候群として表出することもあり、どちらの場合も本症例でみられたような皮膚病変を呈しうる。腸性肢端皮膚炎でみられる病変は多彩だが、湿疹または乾癬状の丘疹や、口角炎・爪周囲炎、やや頻度は落ちるが微小水疱や水疱を生じることがあり、部位は四肢・外陰部・口腔周囲であることが多

い。未治療の場合は脱毛や下痢も認めうる。

遺伝性の亜鉛欠乏症の場合、大多数の患者は小児期に症状が現れ、人工栄養では出生直後、母乳栄養では離乳後数日～数週間で症状が現れ始める。本症例では症状が現れたのが2歳であったため、遺伝性であるとは考えにくい。後天性の場合は吸収不良症候群、広範囲熱傷、クローン病、鎌状赤血球症、セリアック病、全身に転移した癌、膵分泌機能不全、腎尿細管障害、乳腺の亜鉛分泌障害、短腸症候群、高フィチン酸食、経管栄養、早期産などに付随して起こり、本症例の場合はセリアック病、クローン病、嚢胞線維腫の可能性をまず考慮する。

#### 【実際の担当医の思考】

本症例の患児はラミニン 332 欠失型の表皮水疱症と診断されていたが、児が元気であり瘻痕もないことからその可能性は低いと考えた。表皮水疱症の軽症型か類天疱瘡などの自己免疫性水疱症が疑った上で生検を行った。

#### 【実際の担当医の臨床診断】

表皮水疱症

#### 【指導医の臨床診断】

腸性肢端皮膚炎または腸性肢端皮膚炎様症候群

#### 【病理】

<所見>

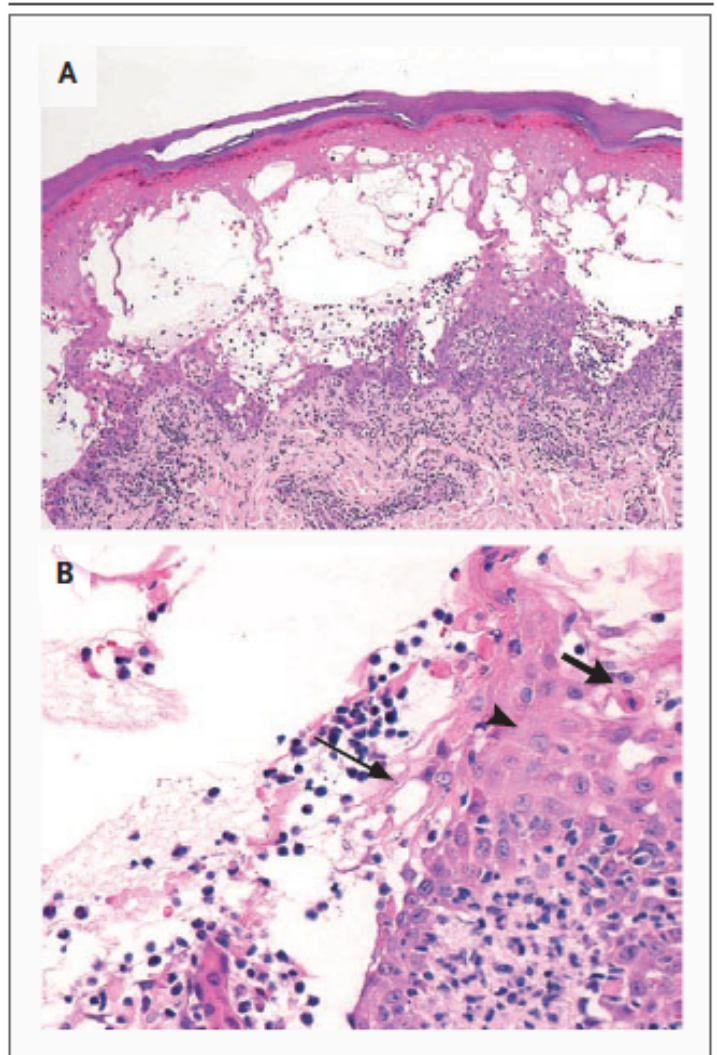
[Fig.2A]

足の病変部。微小水疱と真皮網状層に炎症性浸潤を認める。

[Fig.2B]

2A の拡大像。以下の3つの所見から、水疱形成は自己免疫的機序(海綿状変化)ではなく個々の細胞の変性と壊死によるものであることが分かる。

- ① 短矢印部：多数の異常角化細胞をみとめる。一部はアポトーシスしようとしている。
- ② 矢じり部：炎症の及んでいない真皮では細胞間の液体貯留はみられず、海綿状変化らしくない。
- ③ 長矢印部：異常角化細胞の遺残物が水疱腔内への炎症性浸潤に関わっている。



<考察>

組織検査では表皮内腔から真皮網状層にまで渡り炎症細胞浸潤を伴う癒合性の表皮内水疱をみとめた (Fig.2A)。これはまず角化不全による海綿状皮膚炎であるように見え、湿疹やアレルギー反応をはじめ様々な状態でみられる為特異性は低いと思われる。しかしながら注意深く見てみると、原因は自己免疫的機序による液体貯留ではなく、個々の角化細胞の変性により腫脹・角化不全・細胞間接着因子の欠落・壊死・二次性炎症反応などが生じていることが分かり (Fig.2B)、角化細胞の喪失は微小水疱の天井部に当たる表皮表層の退色を招いている (Fig.2A)。これらの組織像は栄養不良によるものに一致し、亜鉛欠乏を伴う腸性肢端皮膚炎やグルカゴノーマ症候群に伴う壊死性遊走性紅斑、遊離脂肪酸欠乏、ペラグラなどで報告されている。典型的な組織像は腸性肢端皮膚炎における紅斑で多く、退色(染色時)・不全角化・軽度の炎症細胞浸潤といった表皮表層の変性といった所見を認める。本症例でみられるような偽海綿状変化は、やや頻度は落ちるが腸性肢端皮膚炎の水疱型で特徴的である。臨床的には、腸性肢端皮膚炎の水疱型か腸性肢端皮膚炎様症候群が最も可能性が高い。

電子顕微鏡では表皮真皮接合部の微細構造に異常はなくまた水疱も認めず、表皮水疱所症や後天性の自己免疫性水疱症の疾患は否定的だった。その後の検査で血清中の亜鉛が 311  $\mu\text{g/l}$  (基準値は 670~1240) であり、

これで亜鉛欠乏症の診断が確定した。

#### 【治療】

診断が下った後、患児は消化器内科医に掛かった。彼女の食事は赤身の肉が少なかったが、完全なベジタリアンというわけでもなく、サプリメントは摂取していなかった。血清 IgA 値は正常域でグリアジンやトランスグルタミナーゼに対する抗体もなく、セリアック病は否定的だった。炎症性腸疾患の症状はなく、上下消化管の撮影でも異常はみられなかった。結局高亜鉛食と市販の亜鉛サプリメントが処方され、一年後の外来ではその後病変は出ていないとのことだった。