表皮水疱症に対する「医学的、社会的とりくみ」における日欧米間での比較

北海道大学大学院医学研究科皮膚粘膜病学分野 教授　清水　宏

まず始めに、研究費を援助いただき今回の研究を可能にしていただきましたファイザーヘルスリサーチ振興財団に深く感謝いたします。

【スライド-1】

私は日本で表皮水疱症という遺伝性の皮膚疾患を専門にしており、これまで約200家系の非常に重症型の症例を日本全国、あるいはアジア近隣諸国からご紹介いただき、その患者さんへの診断、治療、そして社会的取組みを研究いたしております。今回は、表皮水疱症の治療・研究の中心的役割を果たしている日・欧・米の3カ国の医療研究機関において、国際的ヘルスリサーチ研究を行いました。ちょうど私が研究費を援助いただきましたときに慶應から北大に移りましたので、日本では両方の研究機関で行いました。米国ではジェファーソン医科大学皮膚科、英国はロンドン大学医学部皮膚科です。このように3つの表皮水疱症の主な研究機関で、研究を行ったわけであります。

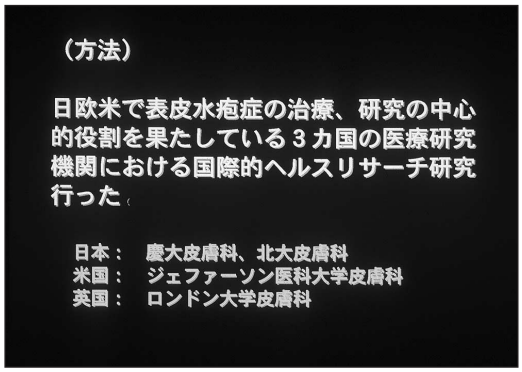
【スライド-2】

始めに、表皮水疱症に関して簡単にご説明させていただきます。

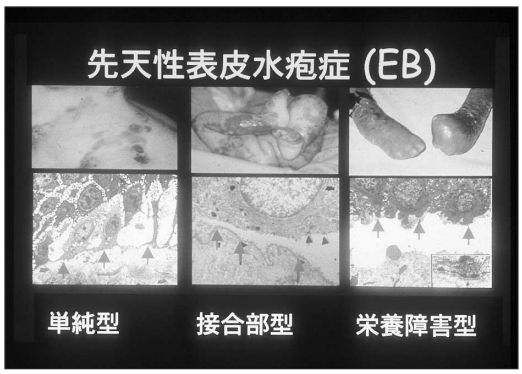
表皮水疱症は、先天的に皮膚が脆弱で、スライドのように、ちょっと擦っただけで簡単に水疱を作ってしまう、という非常に厳しい病気です。先天性表皮水疱症は、電子顕微鏡的に皮膚の基底膜のどのあたりに水疱ができるのかという形態学的なことにより、単純型、接合部型、栄養障害型という3つの病型に分かれております。これらは、さらに30を越す細かい亜型に分類されて、非常に複雑な病型として今まで取扱われてきました。先天性表皮水疱症は現在、日本の稀少難治性疾患にも指定されており、患者さん並びに家族が、精神的、肉体的、そして経済的に被っている色々な負担は、量り知れないものがあります。

先天性表皮水疱症の病態を解明し、社会的にこのような方達をどのようにサポートし

スライド1



スライド2



ていくのか、ということについて考え、そのためには、先天性表皮水疱症がどのように分類されたらいいのか、ということを明らかにしようと考えました。また、日本だけで明らかにするのではなく、日・欧・米で協力し、さらに日本も全面的に参加して、日・欧・米が中心となって国際的な診断基準を作ることを、今回の研究のテーマにいたしました。

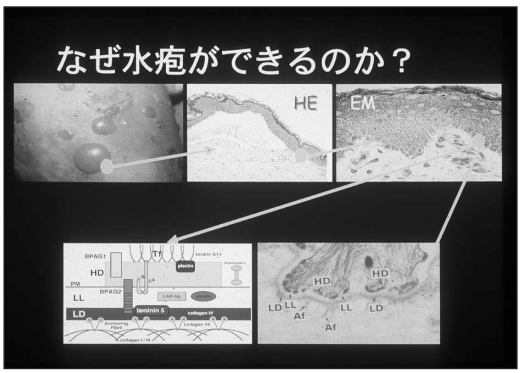
【スライド-3】

では、なぜ水疱ができるのか。

皮膚というのはスライドのように表皮と真皮があります。水疱ができるということは、光顕的に見ますと表皮と真皮の間が分かれるということです。なぜ、表皮と真皮が分かれるのかというと、皮膚の基底膜というところに何か異常が起きるからで、このために皮膚に水疱ができやすくなるわけです。

皮膚の基底膜は電顕的に拡大しますと、非常に複雑な構造物によってできておりまして、この皮膚の構造物は、さらにたくさんの分子によって構成されていることが知られています。先天性表皮水疱症というのは、ここで示したとおり、基底膜のタンパクの異常によって起きることが、最近の研究でわかってきました。

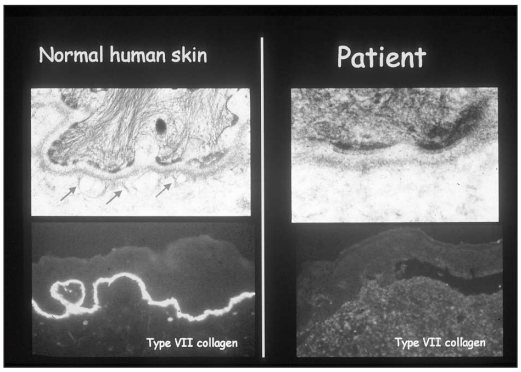
スライド3



【スライド-4】

一例を示すと、左は正常な人の皮膚でありますが、正常な人の皮膚ではⅦ型コラーゲンというものが、基底膜にきれいに存在します。そして、Ⅶ型コラーゲンは、電子顕微鏡的に、このヒゲのようにあるアンカーリングフィリルというものの主成分なのですが、もし、このⅦ型コラーゲンが先天的に（遺伝的に）全く欠損しますと、タンパクを発現しません。そして、アンカーリングフィリルも発現しなくなるわけです。これはいわゆるノックアウトヒューマンモデルと考えても、サイエンティフィックには同じなんですが、このような状態のとき、人はどのような表現型を呈するのでしょうか。

スライド4



【スライド-5】

Ⅶ型コラーゲンというタンパクが一つ無くなっただけで、人間の皮膚は非常に脆弱に

スライド5

なります。

と言いますのは、ちょっと擦っただけでもズルッと表皮と真皮が剥がれてしまう。そして、繰り返す潰瘍によって、手、足の癒着が起きます。また、若いうちに扁平上皮癌できて、多くの方は20代前後で亡くなってしまうという非常に悲惨な病態を招くわけです。先天性表皮水疱症患者のご家族は、ずっとこの病気とともに歩まなくてはいけないということになります。

ところが、今回研究をした私ども3つの主な研究機関は実は先天性表皮水疱症は、成人だけではなくて胎児の段階で、すなわち胎児の皮膚でこのような表現型が既に示されているということがわかってきました。

【スライド-6】

この病気は常染色体劣性遺伝ですから、正常なご両親から突然病気の子が産まれます。このときにはじめて、先天性表皮水疱症のキャリアであると気付くのです。このような場合、従来であれば、ご両親は再び妊娠した場合、次の胎児が罹患している確率が25％あるということを恐れて、辛い選択の上に堕胎を選択していた、というのがこれまでの日本、アメリカ、イギリス共通の現状でした。

ところが、このようなことがわかってから、出生前診断をして、不必要な堕胎を防ぐことができるのではないか、というようになってきました。

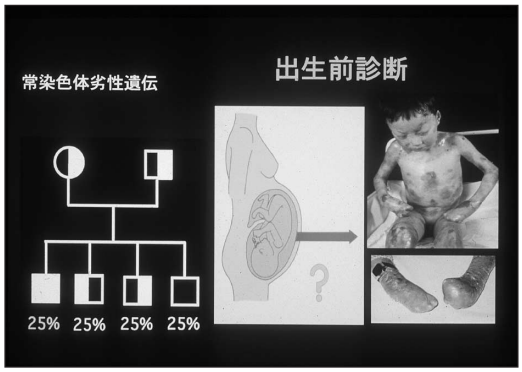
【スライド-7, 8】

実際に、ここで示したように、患者さんの皮膚で全くⅦ型コラーゲンが発現していなくても、胎児の皮膚でⅦ型コラーゲンがきれいに発現していれば、胎児は罹患していなく正常ということがわかるのです。

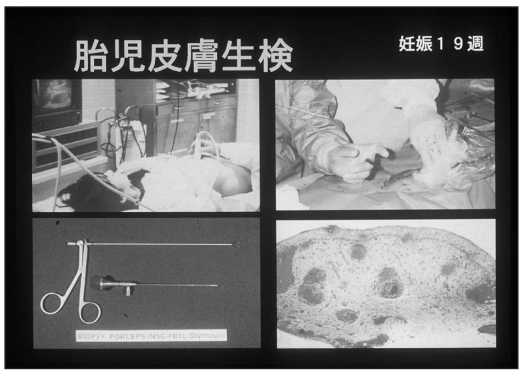
【スライド-9】

さらに最近、私どもと3カ国の研究者で

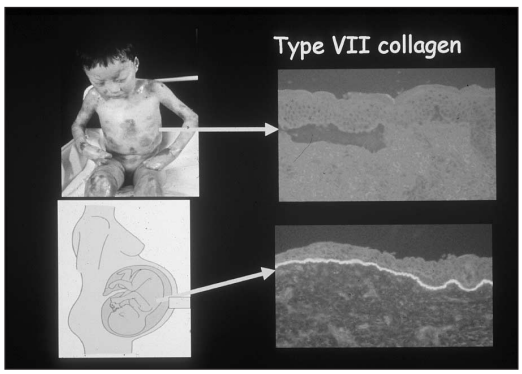
スライド6



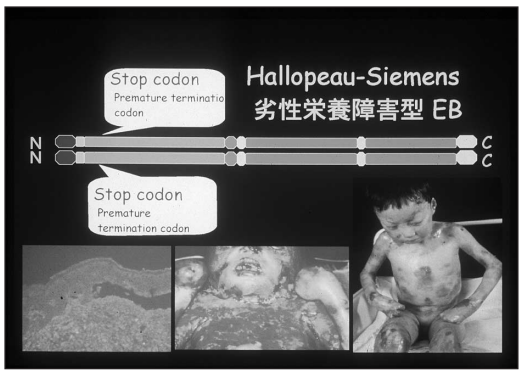
スライド7



スライド8



スライド9



色々遺伝子を調べてみましたところ、実はこの病気はⅦ型コラーゲンという遺伝子に変異が起きます。例えばここに示したように、非常に重症な例では、2つの対立遺伝子両方共にStop codon変異が起きるので、このタンパクが全くできない、タンパクができないために重症型になるのだということがわかってきました。

【スライド-10, 11】

分子レベルの異常をもとに、この数年は、胎児皮膚生検という方法ではなく、絨毛膜生検に移行してきました。子宮の中の絨毛膜を妊娠10週目時点で採取し、そこから胎児のDNAを抽出します。その胎児の遺伝型によって出生前診断が可能になり、臨床に貢献することができます。このようなことが国際的レベルの協力でできるようになってきました。

この方法の場合、ここに示したように、非常に単純なダイレクトシークエンスという、数時間で終わるような簡単な分子生物学の手法で、正確に出生前診断を行えるようになってきたのです。

【スライド-12】

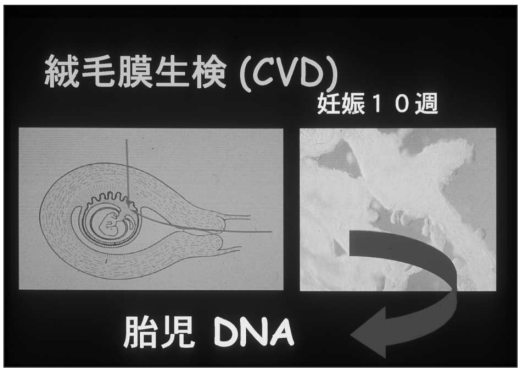
さらに、この研究期間の間に3カ国の代表者が集まり、何回かミーティングを重ねました。そして、その中で、表皮水疱症の中には非常に変わった症例があるということも明らかになってきました。例えばここに示したような症例は、先天性表皮水疱症に先天性幽門閉鎖症を合併しています。このような非常に稀な疾患があるということが調査でわかってきたのです。

これは日本の症例ですが、この子は生まれて1ヵ月目に亡くなっています。

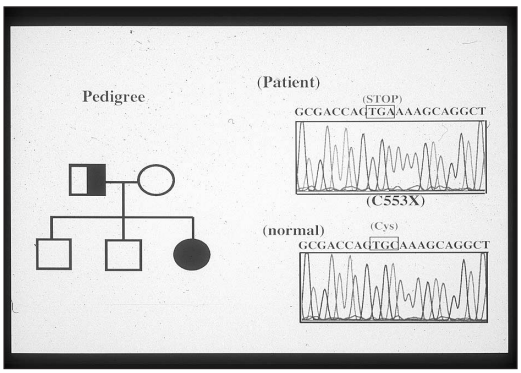
【スライド-13】

タンパクレベル（遺伝子レベル）の研究に

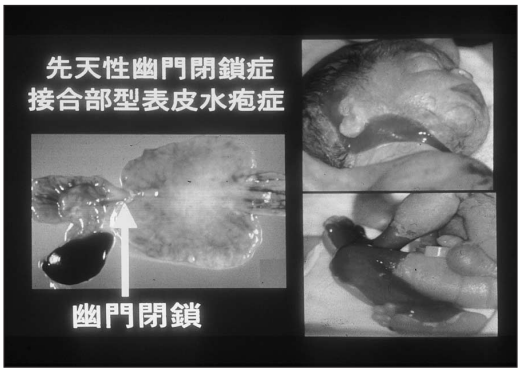
スライド10



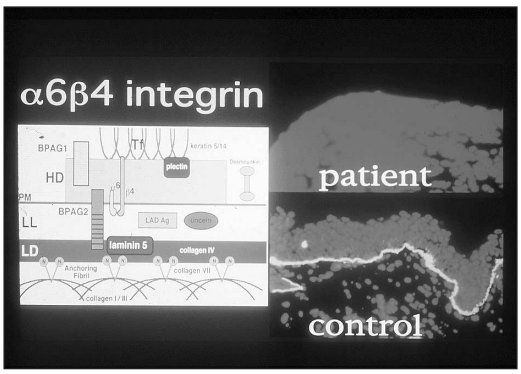
スライド11



スライド12



スライド13



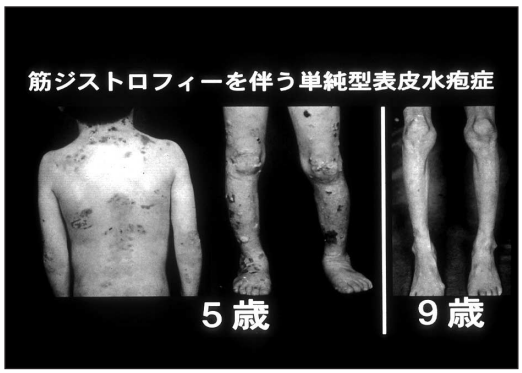
より、いくつかの症例をまとめて見てみますと、実はこのような症例は、皮膚の基底膜のヘミデスモゾームの構成成分であるα6β4インテグリンというタンパクが発現しないことによって、表皮水疱症のみならず、幽門閉鎖症という病気を合併するということがわかってきました。

【スライド-14】

さらにもう一つだけ示します。

こちらは一番最近のトピックスです。日本人のお子さんですが、ちょっと擦ると水疱ができる単純型表皮水疱症なのですが、実は5歳のときは普通に歩けたものの、9歳になったときに筋ジストロフィーを伴って全く歩けなくなりました。

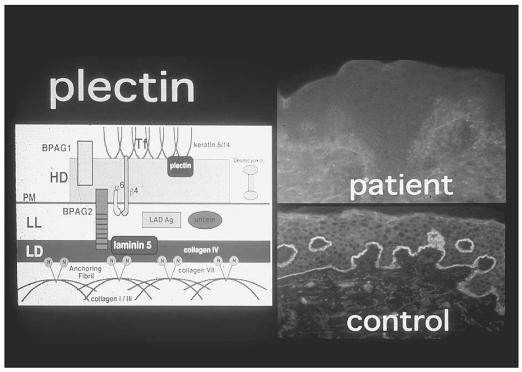
スライド14



【スライド-15】

このような症例はこれまで、表皮水疱症と筋ジストロフィーの単なる合併だろうと考えられてきたのですが、世界中の症例をまとめると、実はこれらの症例のほとんどは、皮膚の基底膜にあるプレクチンというタンパク（あまり馴染みのないタンパクかも知れませんが）が欠損することによって皮膚が弱くなり、更にプレクチンというものが筋肉にも存在するので、このような病気が発症するということがわかってきました。

スライド15



【スライド-16】

先日、世界中で色々なプレクチンの病態を持ち寄って検討しました結果、日本を含めて約10家系が、プレクチン欠損症であるということを確認することができました。そのうち4家系は私共が報告した日本の症例で、少なくとも4割は今のところ日本に発症しています。

筋ジストロフィーと表皮水疱症を合併するタイプはもしかするとこれは、比較的日本人に多い可能性も示唆されます。

スライド16

【スライド-17】

私は1990年、慶應大学病院に日本中の患者さんを集積し肉体的、精神的、そして経済的負担を軽減することを目的に「皮膚科

遺伝相談外来」をオープンしました。北海道大学に移ったことにより、現在、北大病院でこのような「皮膚科遺伝相談外来」を行っております。

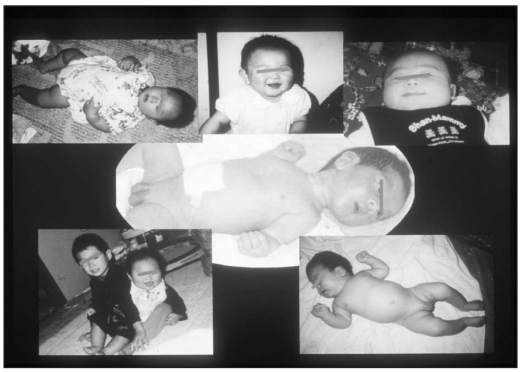
そして、私共はたくさんご紹介いただいた症例の中で、これまで約30例の出生前診断を日本で行ってきました。同時にアメリカの研究機関では80例、イギリスの研究機関では20例の報告を行っております。

スライド17

【スライド-18】

このような研究によって、スライドに示しましたように、従来であればご両親の辛い選択の末に堕胎されていたであろうお子さんを、出生に導くことができたわけです。

スライド18

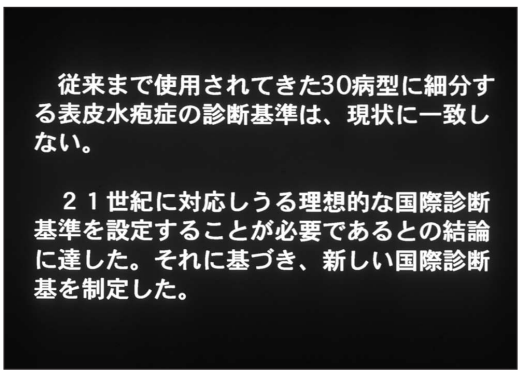


【スライド-19】

結論ですが、従来まで使用されてきた30病型に細分されている表皮水疱症の診断基準は、現状に一致しない。そして、21世紀に対応しうる理想的な国際診断基準を設定することが必要であるとの結論に私共は達しました。

従って、それに基づいて、新しい国際診断基準を実際に制定しました。これを最後に示して終わりたいと思います。

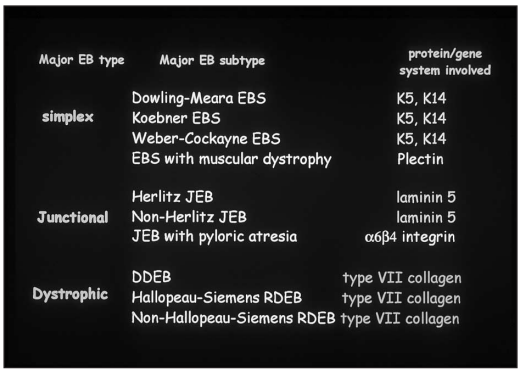
スライド19



【スライド-20】

診断基準を30病型に分類するのは全くナンセンスです。原因遺伝子などに基づき、シンプルにし、国際的に統一しようということで、単純型、接合部型、栄養障害型を全部で10型の非常にクリアカットな病型に分類し、これを国際誌に提言しました。また、日本とアメリカとイギリス主導でこのような分類を出して、世界中の患者さんの臨床的心のケアまでやっていこう、というのが、これまでの研究の成果ならびに途中経過です。

スライド20



Major EB type	Major EB subtype	protein/gene system involved
simplex	Dowling-Meara EBS	K5, K14
	Koebner EBS	K5, K14
	Weber-Cockayne EBS	K5, K14
	EBS with muscular dystrophy	Plectin
Junctional	Herlitz JEB	laminin 5
	Non-Herlitz JEB	laminin 5
	JEB with pyloric atresia	α6β4 integrin
Dystrophic	DDEB	type VII collagen
	Hallopeau-Siemens RDEB	type VII collagen
	Non-Hallopeau-Siemens RDEB	type VII collagen

質疑応答

Q：　先ほどコーラゲンⅦ型の遺伝子異常と、そのお子さんたちが、将来は若年で扁平上皮癌になることが多いと言われていましたが、その関係というのは何かわかっておられるのですか。

A：　よくわかってないのですが、Ⅶ型コラーゲンが異常になりますと、ひんぱんに水疱ができるわけです。そして、わずかな瘢痕を残して治っていきますので、繰り返す瘢痕のところに扁平上皮癌は発症しやすいのではないか。例えば熱傷後に扁平上皮癌は発症しますが、このようなお子さんたちは先天的に瘢痕を残しやすい、それが扁平上皮癌の引き金になるのではないか、ということが推測されております。しかし分子レベルでなぜ発ガンにつながるのかというのは、現在、私共も研究中であります。実際に2週間前に北大で手術したお子さんは12歳で扁平上皮癌を発症しております。

Q：　診断それから治療というところも大変大事だと思うのですが、のこような遺伝性の疾患というのは、カウンセリングが、これから特に大事になってくるのではないかなと思うのです。日本では比較的遺伝相談とか遺伝相談外来とかいうものが、まだ十分に普及していないように思うのですが、そういう観点から見たときに、日・米・欧で、遺伝性の疾患に対するケアの仕方について、先生のご研究というのはどうであったかということ、また、日本では、母親が次の子供を産みたいというときのカウンセリングは、今、実際問題として、どういうふうにやっておられるのかというところをうかがいたいのですが。

A：　非常に大切な質問を有難うございます。時間の関係で示しませんでしたが、実はイギリスではカウンセラーというポジションがあります。そういう看護婦さんのカウンセラー（有給です）という、いつもケアをしてくれるような方がいるわけです。

しかし日本の現状を見ますと、慶應病院でも北大病院でもそうですが、誰がやってるかというと、私が一人でやっているわけです。要するにカウンセリングも1時間、2時間かけて私自らがやっています。有給で他にそういうポジションが無いというのが日本の現状です。色々な学会で、日本でもカウンセリング制度を充実させようという動きとか考え方とかは十分あるのですが、経済的基盤が整ってないというのが実際ではないかと考えております。

将来的には、やはり私共みたいに診断する者とカウンセラーが一緒ではなく、分かれていなくてはいけないのですが、現在ではまだできないのが現状です。

それから2点目のご質問ですが、出生前診断というのは、倫理的に非常に大切な問題なので、一例一例全て医学部の倫理委員会の承認の下に行っております。原則を申しますと、どうしても出生前診断をしてほしい、もしできないのであれば堕胎したいという方で、しかも非常に重症型であるというものが、日本では出生前診断の適用となっているのが現状です。国際的にもそうだと思います。

Q：　どうも有難うございました。実は、今のような生命倫理の問題とかカウンセリングの問題の実際的なところでの日・米・欧の比較が、意外に理解されていないと思うのです。特に先生は、非常に具体的な疾患をお持ちでございますので、是非、そういう観点からも日・米・欧比較のようなご研究をしていただいて、それを色々なところにご発表いただくと、また別な意味で大変価値があるのではないかと思いますので、是非よろしくお願いいたします。