

Figure 3a

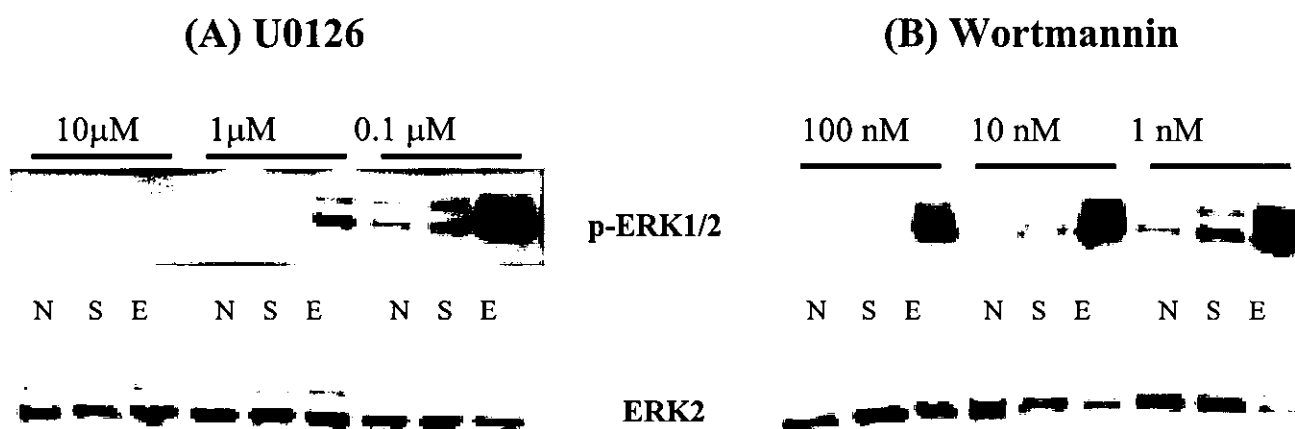
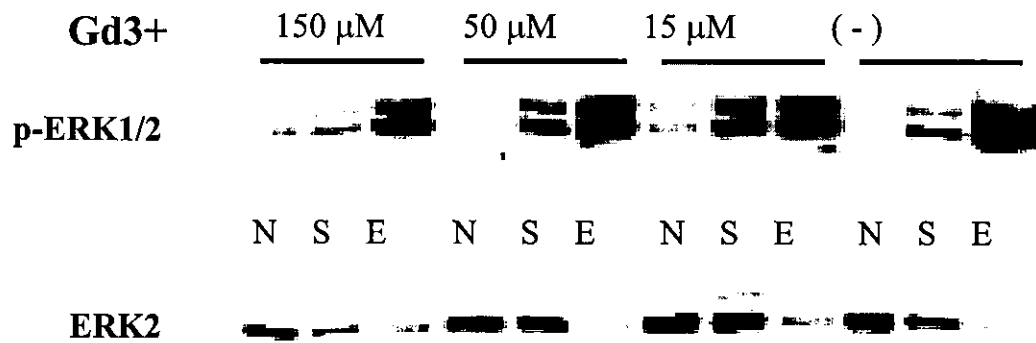
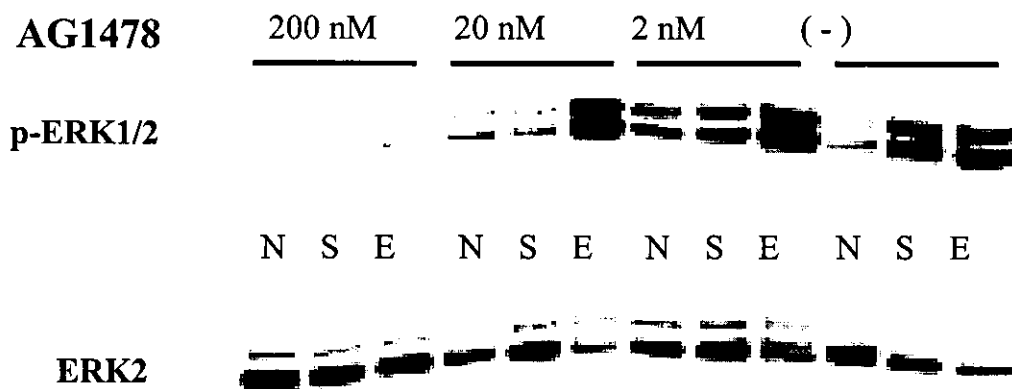


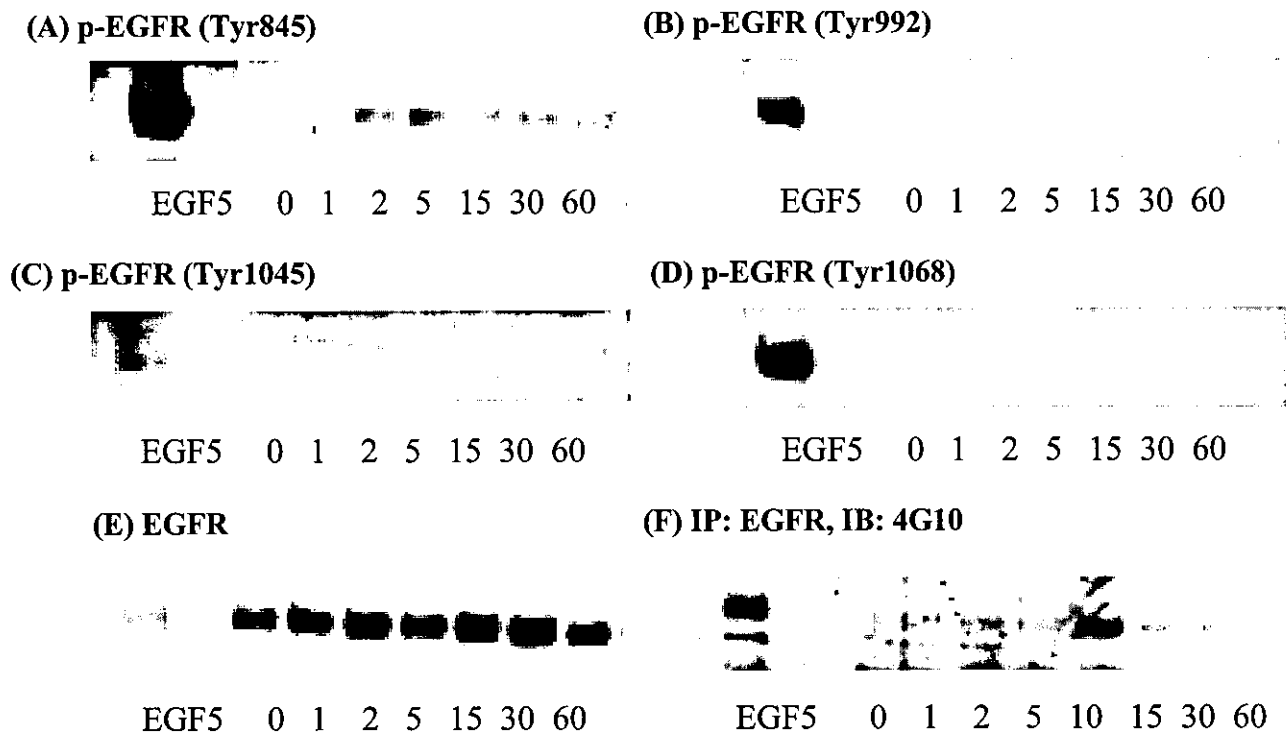
Figure 3b



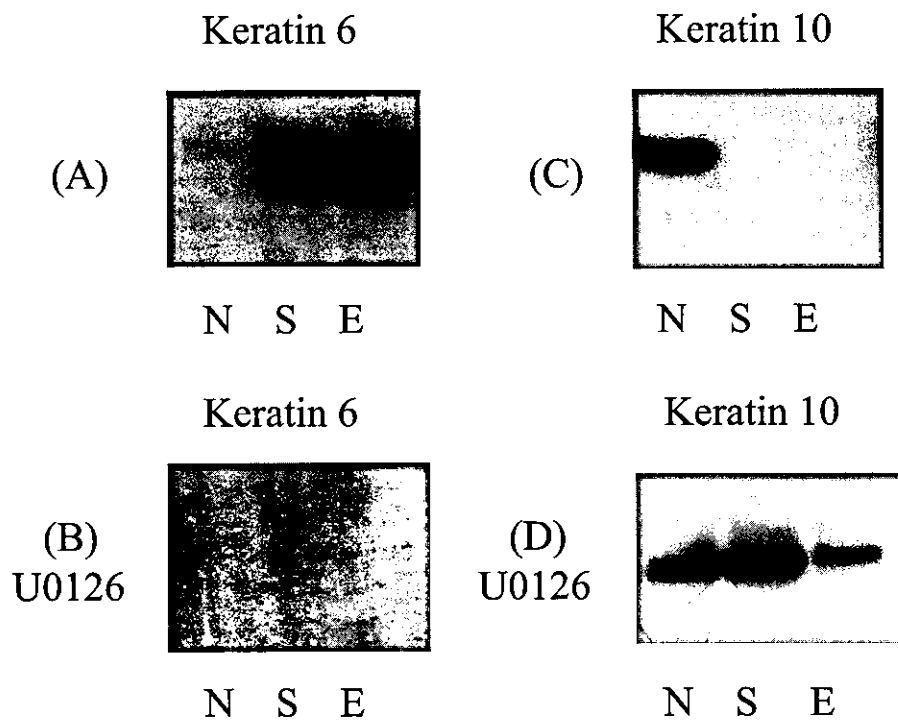
**Figure 3c**



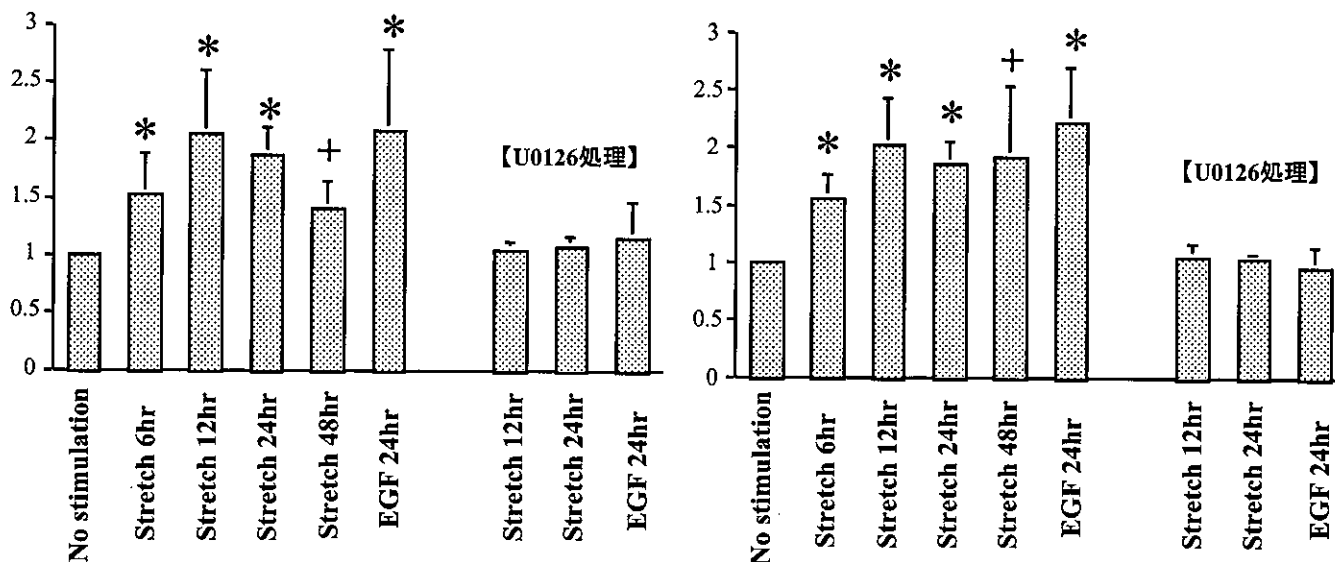
**Figure 3d**



**Figure 4**



**Figure 5**



(A) NHK (\*; p<0.01, +; p<0.05) (B) HaCaT

**Mechanical stretch caused induction of AP-1 activity, which was suppressed by U0126**

Figure 6

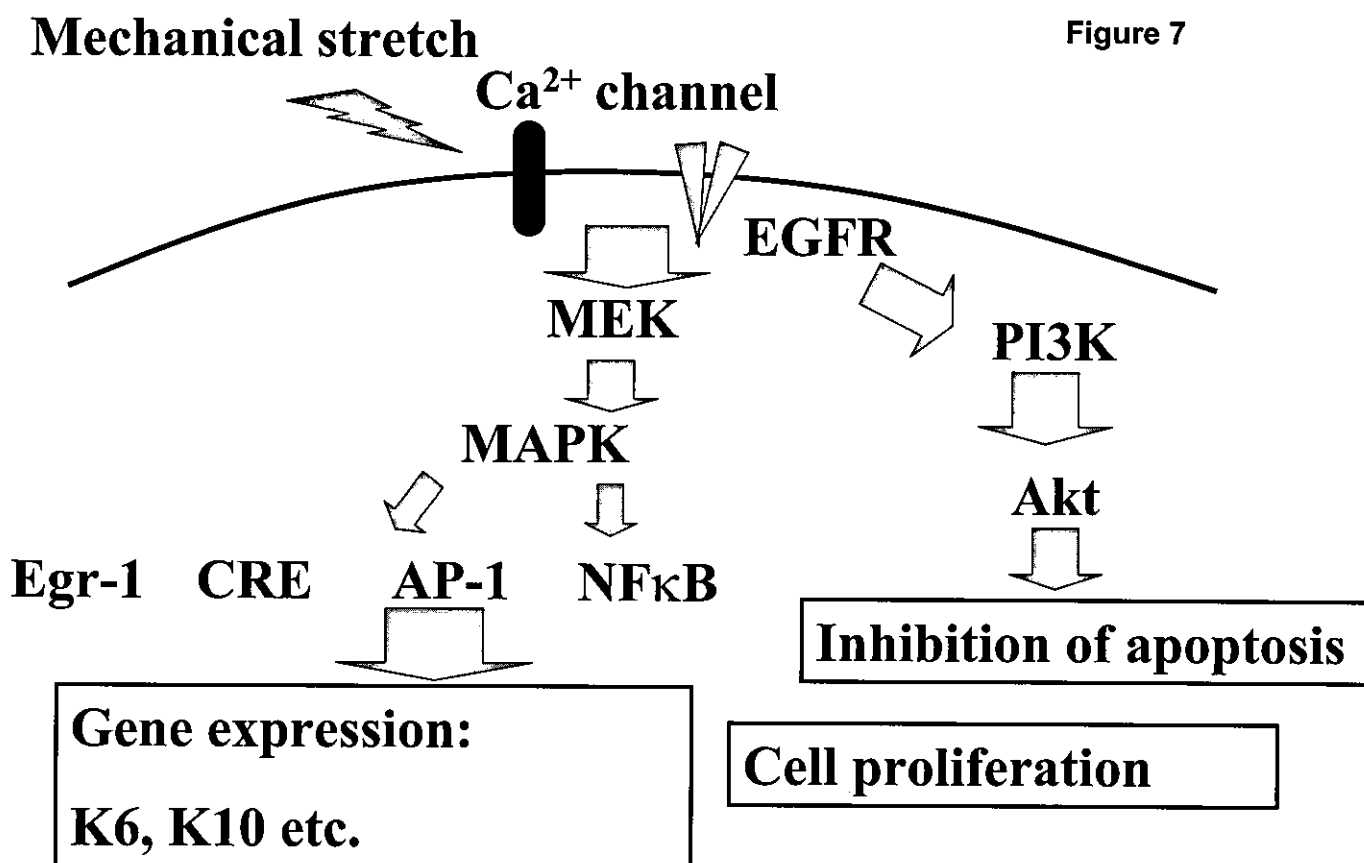


Figure 7

## Cytoskeleton

• Vimentin	• 0.73	2.71	1.72
• Keratin, hair, acidic 1	• 0.89	1.54	2.25
• Keratin, hair, acidic 3b	• 1.33	4.26	1.59
• Keratin, hair, acidic 7	• 1.09	1.65	2.43
• Keratin 6a	• 2.04	0.76	0.41
• Keratin 15	• 0.97	0.30	1.96
• Keratin 1	• 0.51	0.24	0.51
• Keratin 9	• 1.61	0.64	0.55

4時間後

16時間後

48時間後

Figure 8a

## Extracellular matrix proteins

• Thrombospondin	• 1.46	2.61	7.82
• Laminin alpha 3 chain	• 0.70	1.50	2.49
• Laminin beta 3 chain	• 0.85	1.89	2.12
• Laminin gamma 2 chain	• 0.83	2.23	2.12
• Fibronectin 1	• 1.65	3.17	4.21

4時間後

16時間後

48時間後

Figure 8b

## 細胞接着関連分子

• Desmoglein 1	0.62	0.38	0.91
• Desmocolin 1	0.57	0.24	0.27
• Bullous pemphigoid antigen 1	2.32	0.72	0.68
• Integrin alpha 6	0.69	2.36	1.41
• Integrin alpha 2	0.79	2.44	1.33
• Integrin beta 1	0.87	0.52	0.78
	4時間後	16時間後	48時間後

Figure 8c

## Real time PCR

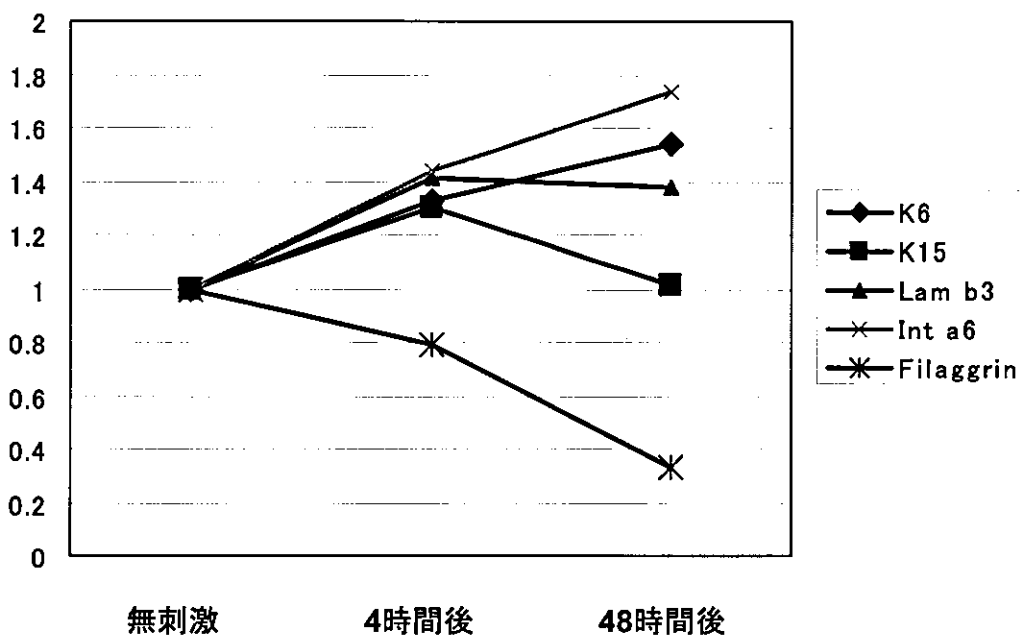


Figure 9

## Induction of laminin 5 subunits by mechanical stretch

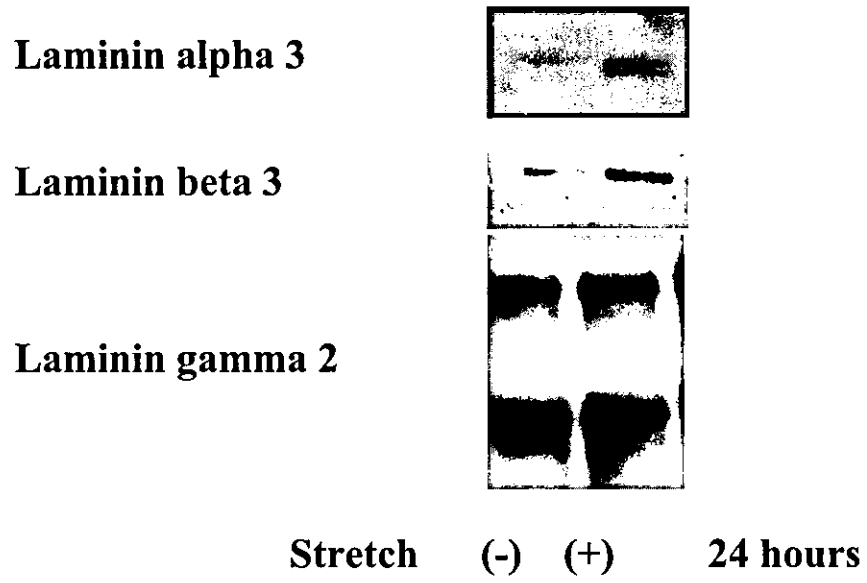


Figure 10

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

ロリクリン角皮症の発症機構に関する研究

研究協力者 米田耕造 香川大学医学部皮膚科学 講師

**研究要旨** ロリクリン角皮症は、角化の重要なタンパク質であるロリクリン分子をコードする遺伝子の変異により生じる疾患である。今回われわれは、野生型ロリクリンをトランスフェクションした角化細胞はアポトーシスに落ちいることを見つけた。この細胞では、カスパーゼ8、カスパーゼ3、カスパーゼ14が活性化していた。カスパーゼ4の活性化は生じていなかった。野生型ロリクリンをトランスフェクションして細胞内に生じる凝集塊にFADDが共凝集していることも見つけた。さらに、野生型ロリクリンをトランスフェクションすると caspase-activated DNAase が核内にトランスロケーションすることも見つけた。これらの結果は、角化細胞内にロリクリン凝集塊が生じるとFADDを介する経路により角化細胞がアポトーシスに落ちいることを示すものである。変異ロリクリンをトランスフェクションした角化細胞（ロリクリン角皮症のモデル細胞）では、アポトーシスは生じていなかった。

共同研究者

真鍋 求 秋田大学医学部教授  
窪田泰夫 香川大学医学部教授  
藤田幸子 秋田大学医学部皮膚科研究員

His ベクターに挿入した。グアニンが挿入された変異ロリクリン DNA は PCR 法により作成した。その後 pcDNA 3.1/V5-His ベクターに挿入した。

b) 細胞培養とトランスフェクション

ヒト表皮細胞由来である HaCaT 細胞を DMEM (Dulbecco's modified Eagle's medium)、100units/ml ペニシリン、100 mg/ml ストレプトマイシン、10% FBS を含む培地中で培養した。HaCaT 細胞はトランスフェクションの前日に継代した。DNA トランスフェクションには、Lipofect AMINE plus 試薬 (Invitrogen) を用いた。トランスフェクション後48時間培養した後、細胞を実験に用いた。

c) 一次抗体

抗 V5 抗体は Invitrogen 社より購入した。抗 cleaved caspase-3 抗体、抗 cleaved caspase-8 抗体、抗 cleaved caspase-9 抗体、抗 caspase-12 抗体は Cell Signaling 社より購入した。抗 FADD 抗体は Santa-Cruz 社より購入した。抗 cleaved caspase-4 抗体、抗 cleaved caspase-14 抗体は桃井隆により供与された。

A. 研究目的

ロリクリン角皮症ではロリクリン遺伝子の翻訳領域にグアニンまたはシトシンが挿入され、これらの領域より下流のアミノ酸はコドンの読み枠がずれて、野生型ロリクリンとは異なったアミノ酸が付加している。現在ロリクリン角皮症の疾患概念が確立したものの、解決すべき課題は多々残っている。ロリクリン角皮症の患者の病変皮膚を、光学顕微鏡で観察すると、顕著な錯角化が見られるが、何故見られるのかについては分かっていない。この角化異常の分子メカニズムを明かにすることを研究目的とした。

B. 研究方法

a) プラスミド作製

野生型ロリクリンの genomic DNA をほ乳類発現ベクターである pcDNA 3.1/V5-



#### d) 蛍光抗体法

トランスフェクション後48時間カバーガラス上に培養した HaCaT 細胞を $-20^{\circ}\text{C}$ メタノールで10分間固定した。適当な倍率に希釈した上記の一次抗体を $4^{\circ}\text{C}$ 一晩反応させ、それぞれに対応する FITC ラベルあるいはローダミンラベル二次抗体を用いて染色した。

#### e) 免疫ブロット法

トランスフェクション後48時間培養した HaCaT 細胞を Laemmli buffer に溶解し、氷上で30分静置した。15000 回転で1分間遠心後、上清を回収した。蛋白濃度は Bradford 法を用いて測定した。30 g の量の蛋白質を SDS-PAGE に展開し、その後、蛋白質をニトロセルロース膜に転写した。このニトロセルロース膜を、上記の一次抗体で、室温で2時間反応させた。その後 HRP ラベル二次抗体を反応させ、ECL システム (Amersham Biosciences) を使用して目的とする蛋白質を検出した。

### C. 研究結果

野生型ロリクリンをトランスフェクションした HaCaT 細胞は、Mock および変異ロリクリンをトランスフェクションした細胞群に比較してアポトーシスにおちいっている細胞が有意に増加していた。この結果は TUNEL 染色でも確認した。

蛍光抗体法と免疫ブロット法を用いた検索により (アポトーシスに陥っている細胞では) カスパーゼ3とカスパーゼ8が活性化されていることが判明した。変異ロリクリンをトランスフェクションした細胞では、カスパーゼ3とカスパーゼ8が活性化は生じていなかった。野生型ロリクリンヲトランスフェクションした細胞質および核内にはロリクリンの凝集塊が生じていたが FADD も共凝集していた。

### D. 考察

ロリクリン角皮症は、ロリクリン蛋白質

の変異により生じることが分かっている。野生型ロリクリンをトランスフェクションした細胞では、細胞自身がアポトーシスに陥っていることが判明した。このアポトーシスでは FADD を介する経路が活性化されていることが見つかった。今回の研究結果よりロリクリン角皮症の病変皮膚で観察される細胞の錯角化はアポトーシス不全が関与している可能性が示唆された。

### E. 結論

ロリクリン角皮症の病態形成機序にはアポトーシスの不全が関与する可能性がある。

### F. 健康危険情報

特になし

### G. 研究発表 (平成16年度)

#### 1. 論文発表

英語論文

1. Yoneda K, Furukawa T, Zheng YJ, Momoi T, Izawa I, Inagaki M, Manabe M, Inagaki N: An Autocrine/Paracrine Loop Linking Keratin 14 Aggregates to Tumor Necrosis Factor {alpha}-mediated Cytotoxicity in a Keratinocyte Model of Epidermolysis Bullosa Simplex. *J Biol Chem* 279:7296-7303, 2004
2. Kon A, Itagaki K, Yoneda K, Takagaki K: A novel keratin 9 gene mutation (R162P) in a Japanese family with epidermolytic palmoplantar keratoderma. *Arch Dermatol Res* in press

### H. 知的所有権の出願・登録状況 (予定を含む)

なし

厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業)  
分担研究報告書

本邦における先天性魚鱗癬様紅皮症(BCIE)の疫学研究  
—genotype phenotype 解析を中心に—

分担研究者 池田志孝 順天堂大学医学部皮膚科 教授

**研究要旨** BCIE の全国疫学調査ならびに genotype/phenotype 相関解析を行った。その結果、従来と異なった genotype-phenotype 関係があることが示された。今後は更に多症例における genotype-phenotype の相関解析を継続する。

共同研究者

須賀 康、小川秀興

順天堂大学医学部皮膚科

黒沢美智子、松葉 剛、稲葉 裕

順天堂大学医学部衛生学

玉腰暁子

名古屋大学大学院医学研究科健康社会医学

予防医学/医学推計・判断学

川村 孝

京都大学保健管理センター

送付した。その結果、遺伝子検索拒否 1 例、遺伝子検索中 1 例、検索するも同定出来ず 2 例、当科での検索要請 2 例、既に検索済み 10 例の返答が得られた。返答の得られなかった施設には、二次依頼書を送付する予定である。今回は既に遺伝子検索済み 10 症例の変異様式と臨床像の相関の有無につき報告した。なお臨床情報聴取に用いた 2 次調査票を表 1 に示す。これら調査の結果は、全て連結可能匿名化のもと行われ、また当該施設の倫理委員会にて了承を得たものである。

**A. 研究目的**

BCIE はケラチン 1 (K1) またはケラチン 10 (K10) の変異により生じる稀少遺伝性疾患であり、生後まもなくより生じる水疱と全身皮膚の潮紅・鱗屑を特徴とする。本研究では、本邦における BCIE の全国疫学調査を行い、併せて遺伝子変異型と臨床症状の相関の有無につき詳細に検討した。

**B. 研究方法**

2002～2003年度の疫学調査により、本邦では55人(95%信頼区間35—75人)のBCIE患者が、2002年に全国の医療機関を受診していることが推定された<sup>1)</sup>。その内、個々の症例の臨床情報が得られた28例につき、遺伝子検索実施の有無(実施済みであればその結果についても)、また遺伝子検索未施行の場合はその可能性につき、依頼状を

**C. 研究結果**

1) 変異遺伝子とその変異のまとめ: 計10名(内2例は母子例)の患者において、計8の変異が同定された。

①K1の変異

Asn 187 Ser (26M: 26歳・男、以下同じ)

Thr 481 Pro (27M)

Lys 486 Pro (11M)

②K10の変異

Met 150 Thr (33F)

Arg 156 Leu (3M)

Arg 156 His (40F母) (3F娘)

Arg 156 His (32M)

Arg 156 Cys (18F)

Try 160 Cys (25M)

## 2) 臨床的特長と遺伝子変異

- ①四肢のみに皮疹が限局 (K10: Try 160 Cys (25M))
- ②紅皮症なし (K10: Try 160 Cys (25M))
- ③水疱の形成時期
  - a) 新生児期のみ「K10: Arg 156 His (40F母) (3F娘)」
  - b) 新生児期以降も「K1: Asn 187 Ser (26M)、Thr 481 Pro (27M)、Lys 486 Pro (11M)」 「K10: Met 150 Thr (33F)、Arg 156 Leu (3M)、Arg 156 His (32M)」
- ④限局性水疱形成 (K1: Lys 486 Pro (11M))
- ⑤鱗屑性状
  - a) 豪猪皮状「K1: Lys 486 Pro (11M)」 「K10: Met 150 Thr (33F)、Arg 156 His (3F娘)、Arg 156 Cys (18F)」
  - b) 大型「K1: Thr 481 Pro (27M)」 「K10: Arg 156 His (32M)、Try 160 Cys (25M)」
- ⑥環状の皮疹: 全例になし
- ⑦掌蹠角化、手指拘攣、歩行障害など
  - a) 掌蹠角化と手指拘攣有り「K1: Asn 187 Ser (26M)、Thr 481 Pro (27M)」
  - b) 掌蹠角化のみ有り「K1: Lys 486 Pro (11M)」 「K10: Met 150 Thr (33F)、Arg 156 Cys (18F)」
  - c) 掌蹠角化なし「K10: Arg 156 Leu (3M)、Arg 156 His (40F母) (3F娘)、Arg 156 His (32M)、Try 160 Cys (25M)」
  - d) 掌蹠角化、手指拘攣、歩行障害すべてあり「K1: Thr 481 Pro (27M)」
- ⑧コロジョン児の有無
  - a) であった「K1: Thr 481 Pro (27M)」 「K10: Met 150 Thr (33F)、Arg 156 His (32M)、Arg 156 Cys

(18F)」

b) でなかった「K10: Arg 156 His (3F娘)」

## 3) 臨床的特長と遺伝子変異の相関—暫定的まとめ

- ①皮疹の分布: 1例 (K10 Try 160 Cys (25M))のみ四肢限局。
- ②紅皮症の有無: 1例 (K10 Try 160 Cys (25M))のみ無し。
- ③水疱形成時期: 多くは新生児期以降も水疱形成が見られるが一部症例で新生児期のみ水疱が見られる (K10 Arg 156 His (40F母、3F娘))。
- ④水疱形成部位: 全身性に見られるものが殆どで、稀に限局性に見られることがある (K1 Lys 486 Pro (11M))。
- ⑤鱗屑の性状: K1, K10変異例ともに「豪猪皮状」、「大型」、「細かい」鱗屑が見られ、遺伝子変異と相関は無い様である。
- ⑥環状皮疹: 症例無し (K1 codon 479、K10 codon 446 変異例が無いため?)。
- ⑦掌蹠角化と手指拘攣: K1 変異例では掌蹠角化が見られ、加えて手指拘攣も見られる症例がある、K10変異例でも掌蹠角化が見られる例がある。
- ⑧コロジョン児: K1, K10変異例ともに見られるが、不明例が多く頻度は明らかでない。

## 4) 今回得られた情報の特徴のまとめ

- 1) ほぼ全例の K1, K10変異症例に全身の紅皮症と水疱形成が見られ、多くは新生児期以降も水疱を生じる。
- 2) 従来 K1 変異症例にのみ生じると言われていた掌蹠角化がK10変異症例にも生じ得る。
- 3) コロジョン児は、K1, K10変異症例ともに生じ得る。

#### D. 考察

BCIE では、現在までに全国レベルで臨床疫学調査が行われた報告は世界的にも無く、今回得られた情報は大変貴重なものである。

即ち、①ほぼ全例の K1, K10変異症例に全身の紅皮症と水疱形成が見られ、多くは新生児期以降も水疱を生じる、② K1 変異症例だけでなく、K10変異症例にも掌蹠角化が生じ得る、③コロジオン児は、K1, K10変異症例ともに生じ得る、など従来報告されているものとは異なった genotype-phenotype 関係があることが示されたが、更に症例と変異の情報を集積することが、遺伝子治療などのより特異的治療法開発のためにも有用であると思われた。

#### E. 結論

BCIE は全国に最大75名程の患者が存在し、また従来報告されているものとは異なった genotype-phenotype 関係があることが示された。

#### F. 参考文献

- 1) 黒沢美智子ほか：水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症及び参考疾患の全国疫学調査、本 issue 中印刷。

#### G. 健康危険情報

なし。

#### H. 研究発表（平成16年度）

1. 論文発表  
英語論文

1. Hasegawa T, Suga Y, Ikeda S, et al: Clinical trial of allogeneic cultured dermal substitute for the treatment of intractable skin ulcers in three patients with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *J Am Acad Dermatol*, 50: 803-804, 2004.

2. Nihei N, Hiruma M, Ikeda S, et al: A case of Bowen's disease showing a clinical tendency toward spontaneous regression. *J Dermatol*, 31: 569-572, 2004.
3. Mizoguchi M, Suga Y, Ikeda S, et al: Organotypic culture and surface plantation using umbilical cord epithelial cells: Morphogenesis and expression of differentiation markers mimicking cutaneous epidermis. *J Dermatol Sci*, 35:199-206, 2004.
4. Kawada H, Kawada J, Ikeda S, et al: Multiple cutaneous rhabdomyomas in a child. *Eur J Dermatol*, 14: 418-420, 2004.
5. Mayuzumi N, Ikeda S, Kawada H, et al: Effects of UVB irradiation, pro-inflammatory cytokines and raised extracellular calcium concentration on the expression of ATP2A2 and ATP2C1. *Br J Dermatol*, in press, 2004.
6. Mayuzumi N, Ikeda S, Kawada H, et al: Effects of drugs and anti-cytokine antibodies on the expression of ATP2A2 and ATP2C1 in cultured normal human keratinocytes. *Br J Dermatol*, in press, 2004.
7. Sanmano B, Mizoguchi M, Ikeda S, et al: Engraftment of umbilical cord epithelial cells in athymic mice: in an attempt to improve reconstructed skin equivalents used as epithelial composite. *J Dermatol Sci*, in press, 2004.
8. Ramos-Castaneda J, Park YN, Ikeda S, et al: Deficiency of ATP2C1, a Golgi ion pump, induces secretory pathway defects

including in endoplasmic reticulum-associated degradation and stress. J Biol Chem, 2004, in press.

日本語論文

1. 長谷川敏男、溝口将之、池田志孝ほか：難治性皮膚潰瘍に対して同種培養真皮が奏効した先天性表皮水疱症（劣性栄養障害型）の1例、日皮会誌、113: 1651-1659, 2003

2. 学会発表  
なし

I. 知的所有権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

表1:水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症2次調査票（平成15年度）

皮疹の分布： 全身性 限局性(部位： )
紅皮症： あり なし
水疱形成の時期： 新生児期のみ 新生児期以降にもあり
水疱形成部位： 全身性 限局性(部位： )
鱗屑の性状： 豪猪皮状 大型 細かい
鱗屑の色： 褐色 白色
鱗屑の剥脱： あり なし
環状の皮疹： あり なし
掌蹠角化： なし あり(表面の性状:スムーズ 線状 脳回転状 細鱗屑)
手指の拘扼： なし あり(部位： )
姿勢の異常： なし あり(状態 )
歩行障害： なし あり
コロジオンベイベーであったか： あった ない
病理組織学検査： なし あり(顆粒変性: あり なし)

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症及び参考疾患の全国疫学調査

研究協力者 黒沢美智子 順天堂大学医学部衛生学 助手

**研究要旨** 本調査は全国の多施設を対象に患者数の推定と臨床疫学像を明らかにすることを目的に実施した。先に水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症の診断基準が作成され、対象を2002年1年間の受療患者とし、全国の病院から病床規模別に層化無作為抽出した皮膚科計802科に2003年1月に患者数推計のための一次調査を実施した。水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症患者ありと回答のあった施設を二次調査対象とした。一次調査の返送数は507科、回収率は63.2%であった。回収された二次調査票から対象期間外の不適格例を考慮し、2002年1年間に水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症により全国の病院を受療した患者数は55人（95%信頼区間35-75人）と推計された。対象外を除く二次調査票は28例で、男女各14例、年齢は2～65歳、地域集積性は認められず、家族歴を有するのは3例（10.7%）であった。臨床症状は全身性の皮疹27例（96.4%）、紅皮症19例（67.9%）、全身の水疱15例（57.7%）、手指拘縮あり3例（10.7%）、姿勢異常1例（3.6%）、歩行障害有り4例（14.3%）等であった。鱗屑の性状や歩行障害の有無に性差が認められた。診断時と比較した現在の病状は改善と不変が同割合（42.9%）であった。

共同研究者  
池田 志孝  
順天堂大学医学部皮膚科教授  
玉腰暁子  
名古屋大学大学院医学研究科健康社会医学  
予防医学/医学推計・判断学助教授  
川村 孝  
京都大学保健管理センター教授  
稲葉 裕  
順天堂大学医学部衛生学教授  
北島康雄  
岐阜大学医学部皮膚科教授  
松葉 剛  
順天堂大学医学部衛生学助手

**A. 研究目的**

水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症は出生時から全身の皮膚にびまん性の潮紅と鱗屑を認め、水疱形成も伴う常染色体優性遺伝性疾患である。

本調査の目的は全国の多施設を対象に一次調査によって水疱型先天性魚鱗癬様紅皮

症の患者数の推計を行うことと、二次調査によって得られた臨床所見の結果から臨床疫学像を明らかにすることである。今回、参考疾患として非水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症（NBCIE）、葉状魚鱗癬（LI）、家族性天疱瘡の患者数についても調査した。

**B. 研究方法**

本調査は特定疾患の疫学に関する研究班（主任研究者：稲葉 裕）と共同で「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル」<sup>1)</sup>に基づいて実施された。

今回の調査にあたってはまず水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症の診断基準（診断の手引き）（資料）が作成された。対象を2002年1年間の受療患者とし、2003年1月に患者数推計のための一次調査を実施した。前出のマニュアルに添って全国の病院から病床規模別に層化無作為抽出した皮膚科は計807科である。一次調査では抽出された診療科宛に調査依頼状、診断基準、返信用ハガキを送付した。

一次調査で水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症患者なしの回答があった施設には礼状を送付し、患者ありと回答のあった施設を二次調査対象とした。2月末日までに一次調査未回収の施設に督促状を送付した。二次調査の実施計画は本班と疫学班の主任研究者所属施設（岐阜大学及び順天堂大学）の倫理委員会で審査を受け、承認後の7月に二次調査を開始、8月末まで回収した。10月に二次調査票未回収の施設に督促状、その他の施設に礼状を送付した（調査票は平成15年度業績集に掲載）。

一次調査で得られた報告患者数をもとに未回答施設を考慮した推計患者数をマニュアルに添って算出した。

二次調査結果からは当該疾患の臨床疫学像を把握した。

### C. 研究結果

病床規模別の対象率、抽出率、抽出数、報告患者数を表1に示す。調査対象802科のうち、507科より回答があり、回収率は63.2%、水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症の報告患者数は42名であった。二次調査票は34例（一次調査の80.9%）回収された。重複例はなかったが、対象期間外・診断基準外の不適格率例が17.6%あった。この成績に基づき2002年1年間に水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症により全国の病院を受療した患者数は55人（95%信頼区間35-75人）、男35人（95%信頼区間20-50人）、女20人（95%信頼区間15-30人）と推計された。

参考疾患の患者数推計結果は平成15年度業績集に掲載した。

水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症の対象外を除く二次調査票は計28例で、男女各14例、年齢は2~65歳、地域集積性は認められなかった。医療費の公費負担は「なし」21例（75.0%）、「あり」5例（17.9%）、「不明」2例（7.1%）で、受療状況は主に通院が26例（92.9%）であった。

性・年齢分布を図1に示す。少ない症例

数ではあるが、男性は10歳未満が多く、女性は20代がやや多かった。以下、二次調査結果を診断の手引き（資料）に沿って示したい。本症は「出生時から全身の皮膚に症状を持つ遺伝性疾患」とであるとされる。二次調査の結果、家族歴を有するのは3例（10.7%）、推定発症年齢は不明の9例以外、ほぼ出生時に発症していた。診断の手引きによると本症の特徴は「全身の皮膚にびまん性の潮紅と鱗屑を認め、水疱形成も伴う。組織学的には顕著な角質増殖と顆粒変性が特徴的である。」とされる。二次調査で示された臨床症状は全身性の皮疹27例（96.4%）、紅皮症19例（67.9%）（図2）、全身の水疱15例（57.7%）であった。病理検査を実施した19例の内、「顆粒変性あり」は17例（89.5%）であった。

また、「小児期以後、成長とともに水疱形成は減少する。」という特徴は二次調査結果でも認められ、10歳未満では約9割が全身性の水疱を有しているが、10代では75%、20代では5割、30代では4割に減少していた（図3）。「掌蹠の角化は強い例から正常例まで、様々である。」という特徴は二次調査でも同様に認められ、角化なし35%を含めて、スムーズ（29%）、細鱗屑（14%）、脳回転状（4%）、線状（4%）と様々であった（図4）。

その他の臨床症状としては手指拘縮あり3例（10.7%）、姿勢異常1例（3.6%）、歩行障害有り4例（14.3%）、コロジオンベビーであったのは13例（46.4%）であった（図5）。本調査対象者で性差が認められたのは鱗屑の性状で、女性では豪猪皮状鱗屑の割合が多く8例（57.1%）、男性では大型鱗屑が8例（57.1%）と多かった。また、歩行障害は男性4例のみに認められ、女性で歩行障害を有する例はなかった。

診断時と比較した現在の病状は改善と不変が各12例（42.9%）と全く同割合であった（図7）。本症は極めて稀な疾患であるため、二次調査結果も28例と少なく、限定

的なものではあるが一定の特徴を示すことができたと考える。

全国調査にご協力下さり、二次調査で貴重な症例をご報告下さいました先生方に深くお礼を申し上げます。

#### D. 結論

特定疾患の疫学に関する研究班と共同で水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症の全国疫学調査を実施し、当該疾患の患者数を推計した。二次調査票より、本症の臨床疫学像を把握した。

#### E. 健康危険情報

特記すべきことなし。

#### F. 研究発表（平成16年度）

##### 1. 論文発表

英語論文

なし

日本語論文

なし

##### 2. 学会発表

なし

#### G. 知的所有権の出願・登録状況（予定を含む）

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

#### 参考文献

- 1). 大野良之他編. 難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル. 厚生省特定疾患難病の疫学調査研究班、名古屋, 1994.

表1 水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症の全国疫学調査一次調査結果

皮膚科	規模	対象数	抽出率	抽出数	返送数	返送率	報告患者数		
							男	女	計
	20—99床	899	6.2%	56	27	48.2%	0	0	0
	100—199床	597	9.9%	59	25	42.4%	0	0	0
	200—299床	359	19.8%	71	35	49.3%	1	0	1
	300—399床	330	39.7%	131	79	60.3%	1	1	2
	400—499床	176	80.1%	141	84	59.6%	1	0	1
	500床以上	229	100.0%	229	162	70.7%	2	5	7
	大学病院	115	100.0%	115	95	82.6%	18	13	31
	計	2705		802	507	63.2%	23	19	42



図1 回収された二次調査票の性・年齢分布

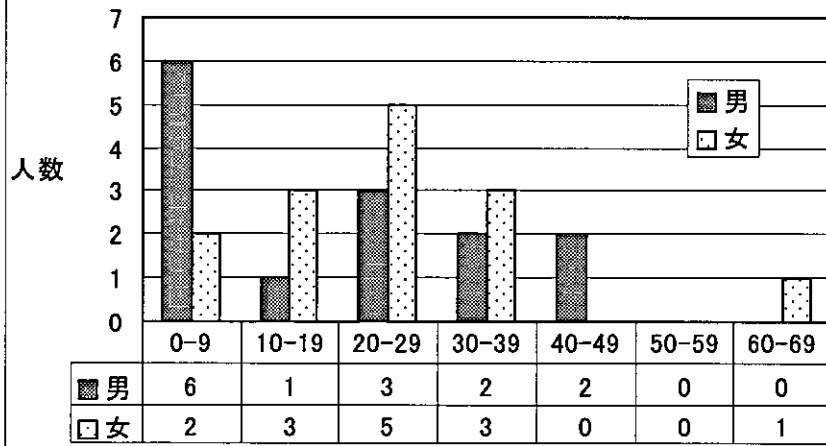


図2 水疱形成部位

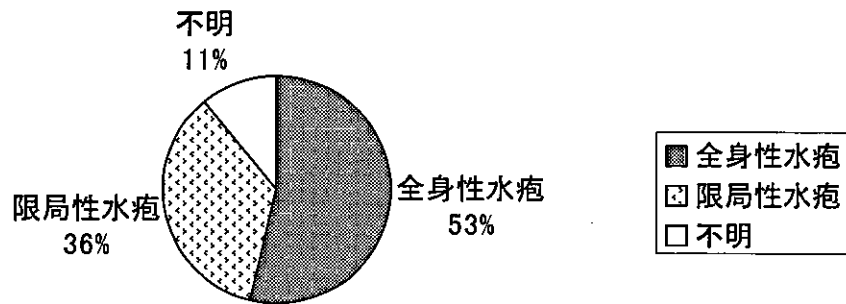


図3 年齢別水疱形成部位

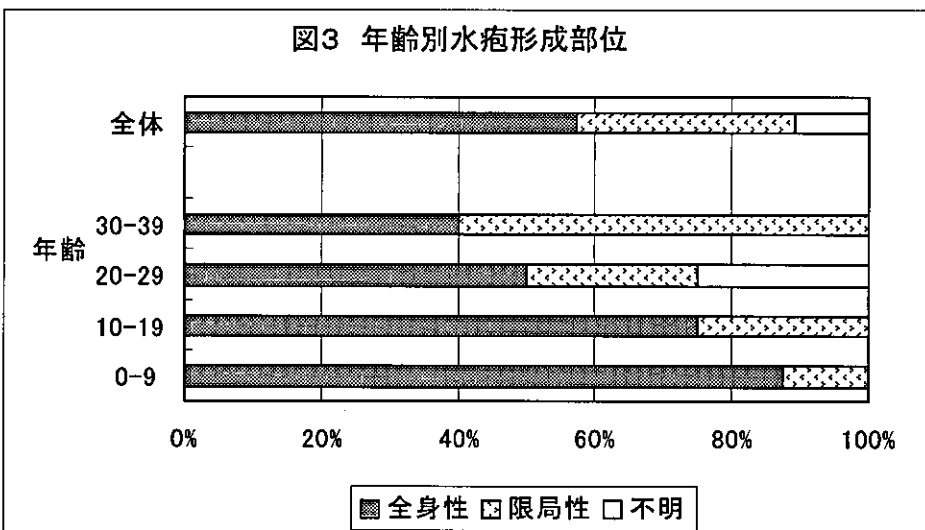


図4 掌蹠角化の性状

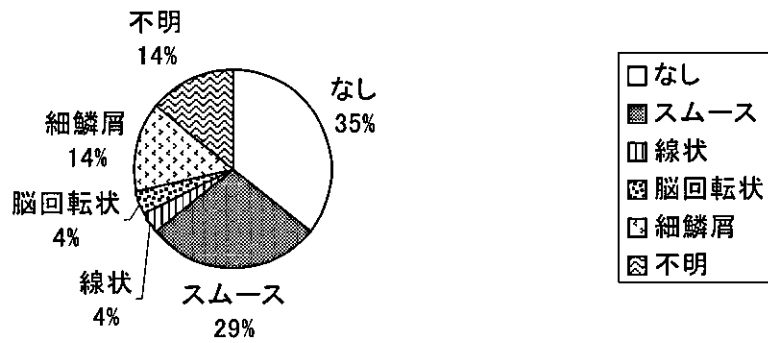


図5 その他の臨床症状

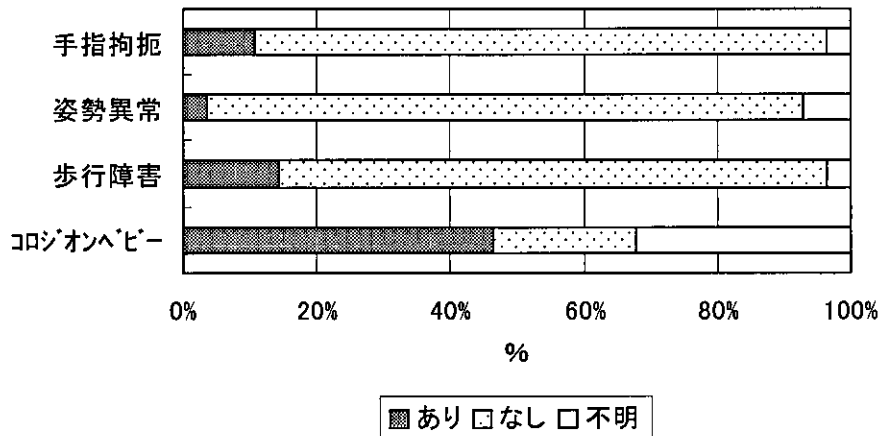


図6 性別に見た各鱗屑の性状の割合

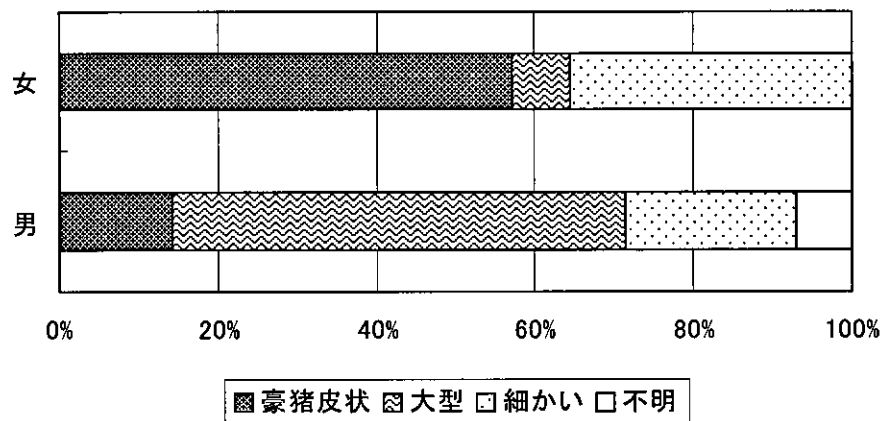
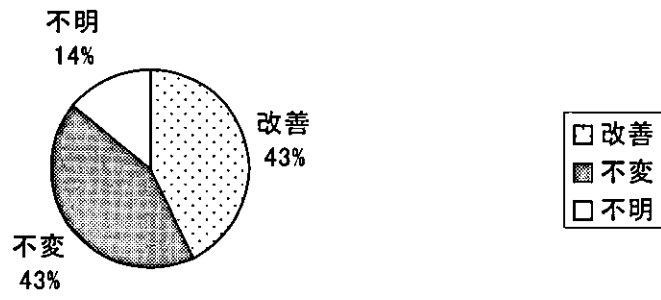


図7 診断時と比較した現在の病状



## 資料

水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症 (Bullous Congenital Ichthyosiform Erythroderma, BCIE)

診断の手引き (平成 14 年 12 月)

(厚生労働省特定疾患研究、皮膚・結合組織研究班、稀少難治性皮膚疾患分科会版)

### 1) 概念

常染色体優性遺伝性疾患。出生時から全身の皮膚にびまん性の潮紅と鱗屑を認め、水疱形成も伴う。組織学的には顕著な角質増殖と顆粒変性が特徴的である。ケラチン 1 ないし 10 の遺伝子変異による。

### 2) 診断の手引き

- a) 生下時より生じる全身性びまん性潮紅。
- b) 機械的刺激を受ける部位に弛緩性水疱と浅いびらんを生じる。
- c) 小児期以後、成長とともに水疱形成は減少する。
- d) 成長とともに全身の潮紅も減弱するが、一方全身の角質増殖、鱗屑が顕著になる。
- e) 関節屈側では角質肥厚が顕著で、灰褐色調、粗造、疣状、豪猪皮状になる。
- f) 掌蹠の角化は強い例から正常例まで、様々である。
- g) 組織学的には、光顕では著明な過角化と表皮肥厚、顆粒変性（有棘層上層から顆粒層にかけて表皮細胞の核周囲の空胞と粗大なケラトヒアリン顆粒がみられ、細胞内浮腫が顕著）がみられる。
- h) 電顕的には、有棘細胞、顆粒細胞の細胞質内にケラチン線維の大小の凝集塊が見られる。

### 3) 亜型

Siemens 型水疱性魚鱗癬は上記の症状が軽度な亜型であり、ケラチン 2e 遺伝子の変異により生じる。

### 4) 鑑別診断—以下の疾患を除外出来ること。

葉状魚鱗癬、非水疱型魚鱗癬様紅皮症、先天性表皮水疱症、ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群