

2009 36102A

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患克服研究事業

道化師様魚鱗癬の治療のための指針の作成と  
新規治療戦略の開発

平成 21 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 秋山 真志

平成 22 (2010) 年 5 月

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患克服研究事業

道化師様魚鱗癬の治療のための指針の作成と  
新規治療戦略の開発

平成 21 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 秋山 真志

平成 22 (2010) 年 5 月

# 目次

I. 班員構成 .....	1
II. 総括研究報告	
道化師様魚鱗癬の治療のための指針の作成と新規治療戦略の開発 .....	3
研究代表者 秋山 真志 (北海道大学)	
III. 分担研究報告	
1. 道化師様魚鱗癬の発症率、治療実態を把握するための全国疫学調査 .....	9
分担研究者 芝木晃彦 (北海道大学)	
2. 道化師様魚鱗癬の治療指針 (平成 21 年度版) の作成 .....	15
分担研究者 鈴木民夫 (山形大学)	
3. 道化師様魚鱗癬家系における病因 <i>ABCA12</i> 遺伝子変異の検索 .....	26
分担研究者 有田 賢 (北海道大学)	
4. 道化師様魚鱗癬の新規治療戦略 (胎児治療) の開発 .....	29
分担研究者 阿部理一郎 (北海道大学)	
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表 .....	33
V. 研究成果の刊行物・別刷 .....	39

## I. 班員構成

## I 班員構成

研究者名		研究実施場所	職名	主な研究分担
研究代表者	秋山 真志	北海道大学 大学院医学研究科 皮膚科学分野	准教授	研究の総括、症例の集積、データの総括的検討
研究分担者	鈴木 民夫	山形大学 大学院医学研究科 皮膚科学	教授	症例の集積
	芝木 晃彦	北海道大学 北海道大学病院 皮膚科	講師	遺伝子導入実験
	阿部 理一郎	北海道大学 北海道大学病院 皮膚科	講師	治療効果の評価
	有田 賢	北海道大学 大学院医学研究科 皮膚科学分野	助教	遺伝子変異の検索

## II. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
総括研究報告書

道化師様魚鱗癬の治療のための指針の作成と新規治療戦略の開発

研究代表者 秋山真志 北海道大学大学院医学研究科・皮膚科学分野 准教授

**研究要旨** 本研究では、道化師様魚鱗癬の全国的な疫学調査を行い、治療実態を十分把握することにより、本疾患の実践的な治療指針の作成を目的とする。また、モデルマウスを用いた治療実験を行い、新規治療法、胎児療法を確立し、臨床応用を目指す。研究初年度である本年は、全国的な道化師様魚鱗癬の発症率、予後、治療実態を把握すべく、全国皮膚科、新生児診療施設にアンケート調査を実施した。さらに、把握できた日本人道化師様魚鱗癬家系における病因 ABCA12 遺伝子変異を網羅的に同定した。道化師様魚鱗癬モデルマウス（ABCA12 ノックアウトマウス）を用いた各種薬剤による新規道化師様魚鱗癬治療法、胎児療法の開発実験を施行した。

**A. 研究目的**

道化師様魚鱗癬は、出生時より全身皮膚が非常に厚い角層に覆われた最重症の遺伝性皮膚疾患であり、新生児期の死亡例が多い。我々は、本症の全国的な疫学調査を行い、治療実態を十分把握し、本疾患の実践的な治療指針の作成を目的とする。また、モデルマウスを用いた治療実験を行い、新規治療法、胎児療法の確立、臨床応用を目指す。本症に対する新規治療法は、アトピー性皮膚炎の病因として注目されているフィラグリン遺伝子変異による皮膚バリア障害や、軽症の魚鱗癬の治療へと応用され得る。

症状の重篤さ、新生児期の致死率の高さ、そして、発症が稀であることから、本症は十分な疫学的データがなく、治療実態も把握されていない。そのため、罹患者の予後を左右する新生児期において、有効な治療がなされず、助かるべき症例が死亡する可能性も危惧される。しかも、本症は新生児期の

危険な状態を乗り切ると、生命予後は著しく改善される。これらの点から、早急に本症についての治療指針を作成する事が希求される。

本研究の初年度である本年度は、以下の3点を目的として研究を行った。

1. 全国的な道化師様魚鱗癬の発症率、予後、治療実態を把握し、暫定的な治療指針を作成する。
2. 日本人道化師様魚鱗癬家系における病因 ABCA12 遺伝子変異を網羅的に同定する。
3. 道化師様魚鱗癬モデルマウス（ABCA12 ノックアウトマウス）を用いて新規道化師様魚鱗癬治療法、胎児療法を開発すべく、数種の薬剤につき、胎児治療実験を行う。

**B. 研究方法**

1) 道化師様魚鱗癬の診断基準の設定  
これまでの多くの臨床経験から、道化師様魚鱗癬の診断にとって重要と考えられてきた所見、データをまとめて、

客観的な診断基準を、再度確認した。診断に重要な所見は、出生時からの全身の板状の厚い鱗屑、重篤な眼瞼外反、口唇の突出開口、耳介の低形成、他臓器合併障害が認められないこと等であった。

## 2) 道化師様魚鱗癬の疫学調査、治療実態の把握

日本全国の主な皮膚科、新生児科診療施設を対象に、道化師様魚鱗癬の疫学調査を実施した。この調査により、本症の発症率、合併症、予後、死亡例では死因、さらに、現在、行われている治療法とその有効性についての情報が得られた。

## 3) 道化師様魚鱗癬の治療指針の作成

今回の研究によって得られた情報から、道化師様魚鱗癬に対して、研究初年度の暫定的治療指針をまとめた。次年度以降、更に情報をふやし、治療実験の結果から、それらの効果、ならびに、その持続時間について評価する。予想される、新規治療法の副作用もまとめ、胎児療法に関しても、同様に、データを総括し、実際に臨床応用可能な胎児治療法を提案する計画である。これらのデータから、臨床に直に役立つ、道化師様魚鱗癬の実践的治療指針を作成することを最終的目標としている。

## 4) 道化師様魚鱗癬病因遺伝子変異の同定

これまで研究代表者の研究室で ABCA12 遺伝子変異検索をした 20 家系以上の道化師様魚鱗癬家系に加え、今回の疫学調査の結果から、新たに多数

の道化師様魚鱗癬家系をリクルートし、ABCA12 遺伝子変異検索を行った。研究代表者の研究室では ABCA12 遺伝子の全領域のシーケンスが可能であり、これまで日本人で見つかっている新規遺伝子変異はすべて研究代表者の研究室で同定されたものである。

## 5) 道化師様魚鱗癬の新規治療法、胎児治療法の開発

我々が作成した道化師様魚鱗癬モデルマウス (ABCA12 ノックアウト・マウス) は、出生時から、ヒト道化師様魚鱗癬患者と酷似した臨床症状を呈する (Yanagi, Akiyama, *et al*, Hum Mol Genet 2008)。このモデルマウスを使用することで、レチノイド、ビタミン D3 をはじめ、多くの薬剤について、新生児期に投与した場合の効果、胎生期に母体に投与する胎児治療の効果について、スクリーニングすることが可能となる。

具体的には、罹患胎児を妊娠している母マウスにおいて、妊娠後期に、スクリーニングの対象薬剤を経口的に、あるいは、羊水中に投与する実験を施行した。さらに、胎児に直接投与する方法を試みることもできた。妊娠後期は、魚鱗癬の病変が発現する時期であると同時に、レチノイド等の薬剤の催奇形性を排除できる時期である。これらの胎児治療実験の結果の臨床応用を目指した。

## 6) 倫理面に対する配慮

本研究はヒト遺伝子解析、皮膚の生検、治療研究が行われるので、研究対象者に対する人権擁護上の配慮、研究方法による対象者に対する不利益や危険性の排

除、説明と理解（インフォームドコンセント）に係わる状況を鑑がみ、患者、家族からの強い希望、同意があったときのみ施行した。また、すべての研究は実施期間での倫理委員会の承認を得ている。

### C. 研究結果

#### 1) 本症診断基準の確認

これまでの多くの臨床経験から、道化師様魚鱗癬の診断にとって重要と考えられてきた所見、データをまとめて、以下の客観的な診断基準を、再度確認した。

#### <道化師様魚鱗癬診断基準>

以下の①から③と副所見を全て満たす例を本症と診断とする。

主症状：

①出生時からの全身の板状の厚い鱗屑

②重篤な眼瞼外反

③口唇の突出開口、

副所見：呼吸不全以外の他臓器合併障害が認められないこと

#### 2) 本症全国疫学調査

治療実態の把握のため、日本全国の主な皮膚科、新生児科、小児科、産科の各診療施設を対象に、道化師様魚鱗癬の疫学調査を実施した（別紙に、疫学調査依頼用紙、説明書、返信用葉書、貼付）。現状で、約 300 施設からの返答を得ており、本症の発症率、合併症、予後、治療実態を集計しつつある。

#### 3) 治療指針の作成

今回の疫学調査によって得られた結果とこれまでの文献的データを総括し、実際に臨床に直に役立つ、

道化師様魚鱗癬の平成 21 年度版実践的治療指針を作成した。（添付資料 4：P. 18-P. 25）

#### 3) 道化師様魚鱗癬病因遺伝子 *ABCA12* の遺伝子変異検索

今回、新たに多数の道化師様魚鱗癬家系を集積し、*ABCA12* 遺伝子変異検索を行った。現在までに我々の集積したデータでは、*ABCA12* 遺伝子変異は計 54 種（ナンセンス変異 19 種、ミスセンス変異 16 種、欠失などフレームシフト変異 19 種）である。これらのデータを研究代表者のホームページに *ABCA12* mutation database としてアップした（アドレス <http://www.derm-hokudai.jp/ABCA12/>）このサイトを Human Genome Variation Society（事務局、ドイツ・ライデン）の Locus Specific Mutation Database のホームページの一つとしてエントリー予定である。

#### 4) 道化師様魚鱗癬の新規治療（胎児治療法）の開発

我々が作成した道化師様魚鱗癬モデルマウス（*ABCA12* ノックアウト・マウス）（Yanagi, Akiyama, *et al*, Hum Mol Genet 2008）を使用して、多種くの薬剤について、胎生期での治療効果について、スクリーニングを行った。

具体的には、罹患胎児を妊娠している母マウスに、対象薬剤を経口的に、または、羊水中に投与する実験を施行した。さらに、胎児に直接投与する方法も試みた。これらの胎児治療実験の結果、現状の投与方法では、レチノイド、ビタミン D3、副腎皮質ステロイドは、全て、胎児治療としての有為な効果は認められなかった。今後、PPAR アゴニスト等、他

の薬剤について胎児治療実験を予定している。

#### D. 考察

魚鱗癬患者は整容上の問題から社会生活上のハンデキャップが大きい。本研究で最も重症な本症を治療するシステムが構築されれば、魚鱗癬患者全体に、また多くの難病に苦しむ患者全体に力強いサポートがあることを示すことになり、社会的意義は大きい。

これまで道化師様魚鱗癬については、発症が稀で、新生児期死亡例が多いことから、十分な疫学的データがなく、治療実態も把握されていなかった。本研究は世界初の本症の他に類を見ない大規模疫学調査であり、本症の病態、治療実態の把握における意義は大きい。

研究代表者は本研究で全国からの遺伝子診断、出生前診断の依頼を受け、治療のアドバイスを行っており、絶大な評価と信頼を得ている。*ABCA12*の遺伝子変異検索については、研究代表者の経験、症例数は世界一であり、全世界から本症の遺伝子診断、出生前診断の依頼を受け、国際貢献している。また、研究代表者は、魚鱗癬の国際病型分類、治療指針を決定する専門家会議 Ichthyosis Consensus Conference 2009 (フランス)に主要メンバーとして参画し、本症の部分を担当した。本研究のデータは魚鱗癬の新国際分類、治療指針の重要な根拠となっている。さらに、今回の研究班における病因 *ABCA12* 遺伝子変異検索結果を含めた *ABCA12* 遺伝子変異データベースのホームページをアップし、世界中からのア

クセスを可能にした。本研究により研究代表者は本症研究の世界的リーダーとして認められ、来年の世界皮膚科会議 (World Congress of Dermatology 2011) では、遺伝性角化症部門の Chair を務める。

本研究における治療実験は、モデルマウスを用いた画期的な研究である。我々は、本症の病因が *ABCA12* 遺伝子変異であることを明らかにし (Akiyama *et al*, J Clin Invest 2005)、*ABCA12* ノックアウトマウスの作成に成功した (Yanagi, Akiyama, *et al*, Hum Mol Genet 2008)。本研究は強力な武器である我々のモデルマウスを用いて臨床の現場に応用可能な新規治療法の確立を目指した点で画期的な研究である。本症に対する新規胎児治療法の開発は、他の多くの胎生期に既に発症する難病の治療へと応用され得る。

#### E. 結語

道化師様魚鱗癬の実践的治療指針の確立を目指す本研究が、最終的に完結した時点では、これまで小規模な疫学調査のデータすらなかった道化師様魚鱗癬について、本研究による疫学調査の結果、道化師様魚鱗癬の発症率、予後、さらに、現在選択されている治療法とその効果の実態が明らかになる。それらのデータと動物実験で開発された新規治療戦略を盛り込んだ、実践的な道化師様魚鱗癬の治療指針が、本研究の成果として作成される。この指針を用いることにより、全国の診療施設において、一般の皮膚科医、新生児科医が迅速、かつ、適切に道化師様魚鱗癬の治療を行えるようになる。稀少な疾患ではあるが、非常に重篤な遺伝病

である道化師様魚鱗癬の克服は、国民の保健、福祉の向上にとって大きな一歩となるであろう。

F. 健康危険情報  
特になし

#### G. 研究発表

研究成果の刊行に関する一覧表参照

H. 知的財産の出願・登録状況  
特になし。

### Ⅲ. 分担研究報告

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

道化師様魚鱗癬の発症率、治療実態を把握するための全国疫学調査

研究分担者 芝木晃彦 北海道大学・北海道大学病院・皮膚科 講師

**研究要旨** 道化師様魚鱗癬の治療実態の把握のため、日本全国の主な皮膚科、新生児科、小児科、産科の各診療施設を対象に、道化師様魚鱗癬の全国疫学調査を実施した。疫学調査実施に先立ち、本症診断基準の確認を行い、これまでの多くの臨床経験から、道化師様魚鱗癬の診断にとって重要と考えられてきた所見、データをまとめて、以下の客観的な診断基準を、再度確認した。

<道化師様魚鱗癬診断基準>

以下の①から③と副所見を全て満たす例を本症と診断とする。

主症状：①出生時からの全身の板状の厚い鱗屑

②重篤な眼瞼外反

③口唇の突出開口、

副所見：呼吸不全以外の他臓器合併障害が認められないこと

現状で、約 300 施設からの返答を得ており、本症の発症率、合併症、予後、治療実態を集計しつつある。

**A. 目的**

道化師様魚鱗癬は、出生時より全身皮膚が非常に厚い角層に覆われた最重症の遺伝性皮膚疾患であり、新生児期の死亡例が多い。我々は、本症の全国的な疫学調査を行い、治療実態を十分把握し、本疾患の実践的な治療指針の作成を目的とする。症状の重篤さ、新生児期の致死率の高さ、そして、発症が稀であることから、本症は十分な疫学的データがなく、治療実態も把握されていない。そのため、罹患児の予後を左右する新生児期において、有効な治療がなされず、助かるべき症例が死亡する可能性も危惧される。しかも、本症は新生児期の危険な状態を乗り切ると、生命予後は著しく改善される。これらの点から、早急に本症についての治療指針を作成する事が希求され

る。

研究初年度である本年度は、全国的な道化師様魚鱗癬の発症率、予後、治療実態を把握することを目的とした。

**B. 研究方法**

疫学調査に先立ち、まず、道化師様魚鱗癬診断基準の確認を行った。これまでの多くの臨床経験から、道化師様魚鱗癬の診断にとって重要と考えられてきた所見、データをまとめて、客観的な診断基準を、再度確認した。診断に重要な所見は、出生時からの全身の板状の厚い鱗屑、重篤な眼瞼外反、口唇の突出開口、耳介の低形成、他臓器合併障害が認められないこと等からなる。

道化師様魚鱗癬の症例数、治療実態の把握のために、日本全国の主な皮膚

科、新生児科診療施設を対象に、道化師様魚鱗癬の疫学調査アンケートを実施した。この調査により、本症の発症率、合併症、予後、死亡例では死因、さらに、現在、行われている治療法とその有効性に関する情報が得られる（別紙として、本分担研究報告書の後に、疫学調査依頼用紙、説明書、返信用葉書を貼付した）。

### C. 研究結果

本研究初年度（平成 21 年度）終了時に、日本全国の皮膚科、産科、小児科、新生児科の主要診療施設に全て、道化師様魚鱗癬調査研究班、疫学調査アンケートを送付完了している。回答を得ている施設は、約 400 施設におよび、最近 5 年間の日本における道化師様魚鱗癬の発症症例 20 家系弱を現状で把握出来た。これらについて、更に詳しい情報の収集を行っている。

### D. 考察

これまで、本症が稀で、新生児期死亡例が多いことから、十分な疫学的データがなく、治療実態も把握されていなかった。本研究は世界初の本症の大規模疫学調査であり、本症の病態、治療実態の把握における意義は大きい。

これまで小規模な疫学調査のデータすらなかった本症について、本研究による疫学調査の結果、発症率、予後、さらに、現在選択されている治療法とその効果の実態が明らかになるであろう。それらのデータと動物実験で開発された新規治療戦略を盛り込んだ、実践的な本症の治療指針が、本研究の成果として作成される。この指針を用いることにより、全国の診療施設にお

いて、一般の皮膚科医、新生児科医が迅速、かつ、適切に本症の治療を行えるようになる。さらに、患者実数の把握は、今後の網羅的 ABCA12 遺伝子変異検索の実現へとつながるものである。

魚鱗癬患者は整容上の問題から社会生活上のハンデキャップが大きい。本研究で最も重症な本症を治療するシステムが構築されれば、魚鱗癬患者全体に、また多くの難病に苦しむ患者全体に力強いサポートがあることを示すことになり、社会的意義は大きい。

### E. 結論

日本全国の皮膚科、産科、小児科、新生児科の主要診療施設に全てにアンケート調査を行った。その結果は、約 400 施設から回答を現在得ている。最近 5 年間の日本における道化師様魚鱗癬の発症症例を把握した点で評価できる。本研究 2-3 年目での最終的な疫学調査結果の集計、さらに、治療指針の完成版の作成に向けて、現在、症例のさらなる集積を積極的に進めている。

### F. 健康危険情報

特になし。

### G. 研究発表

論文 1)

Akiyama M, Sakai K, Hayasaka K, Tabata N, Yamada M, Ujiie H, Shibaki A, Shimizu H.

Conradi-Hünemann-Happle syndrome with abnormal lamellar granule contents.

Br J Dermatol 160: 1335-1337, 2009.

論文 2)

Sakai K, Akiyama M, Yanagi T,  
Nampoothiri S, Mampilly T, V S,  
Shimizu H.  
An Indian family with  
Sjögren-Larsson syndrome caused by  
a novel *ALDH3A2* mutation.  
Int J Dermatol (in press)

論文 3)

Akiyama M, Sakai K, Yanagi T, Tabata  
N, Yamada M, Shimizu H.  
Partially disturbed lamellar  
granule secretion in mild  
congenital ichthyosiform  
erythroderma with *ALOX12B*  
mutations.  
Br J Dermatol (in press)

特別講演 1)

秋山真志：特別講演、皮膚バリア障害  
と疾患：魚鱗癬からアトピー性皮膚炎  
まで。第16回皮膚科臨床研究会、仙  
台、2009年10月29日

シンポジウム 1)

秋山真志：  
角化異常症 - 道化師様魚鱗癬。  
第41回日本臨床分子形態学会総会・  
学術集会。神戸、2009年9月4日

H. 知的財産の出願・登録状況  
特になし

## 添付資料 1 :

### 道化師様魚鱗癬全国疫学調査のための説明書 1

平成 21 年 1 月 1 日

診療科責任者様

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業  
道化師様魚鱗癬調査研究班  
研究代表者 秋山 真志  
(北海道大学大学院医学研究科 皮膚科学分野)

### 道化師様魚鱗癬患者調査のお願い

謹啓

益々ご清祥のこととお慶び申し上げます。

この度、平成 21 年度厚生労働科学研究費補助金による研究「道化師様魚鱗癬の治療のための指針の作成と新規治療戦略の開発」の実施に伴い、厚生労働省の「道化師様魚鱗癬調査研究班」を編制いたしました。

この「道化師様魚鱗癬調査研究班」の活動の一つとして、道化師様魚鱗癬の全国疫学調査を実施することとなりました。

道化師様魚鱗癬は、先天的異常により胎児の時から皮膚の表面の角層が非常に厚くなり、皮膚のバリア機能が障害される疾患であり、出生時には、全身が厚い板状の角質に覆われ、亀裂を生じます。およそ半数の症例は、新生児期から乳児期に死亡します。出生数、約 30 万人に一人の割合で発症すると推定されていますが、正確な患者数の統計はなく、未だ根治的治療法もありません。

そこで今回、患者の生命予後、および、QOL の改善に有用な治療指針の作成のために、本疾患の患者数と治療実態の把握を目的としたアンケートの実施を計画いたしました。

つきましては、ご多忙のところ大変恐縮でございますが、過去 5 年間の貴診療科、貴院における道化師様魚鱗癬、もしくは、道化師様魚鱗癬疑いの患者さんにつき、同封の別紙ハガキにご記入の上、2009 年 12 月 20 日までにご投函賜りますよう、何卒、お願い申し上げます。

なお、該当する患者さんがいらっしゃらない場合も、全国の患者数推計に有用でございますので、調査ハガキの「なし」にマークしていただき、ご返送下さいますようお願い申し上げます。

謹白

道化師様魚鱗癬全国疫学調査事務局

〒060-8638 北海道札幌市北区北 15 条西 7 丁目

北海道大学大学院医学研究科皮膚科学分野 担当：佐藤三樹

電話 011-706-7387 FAX 011-706-7820

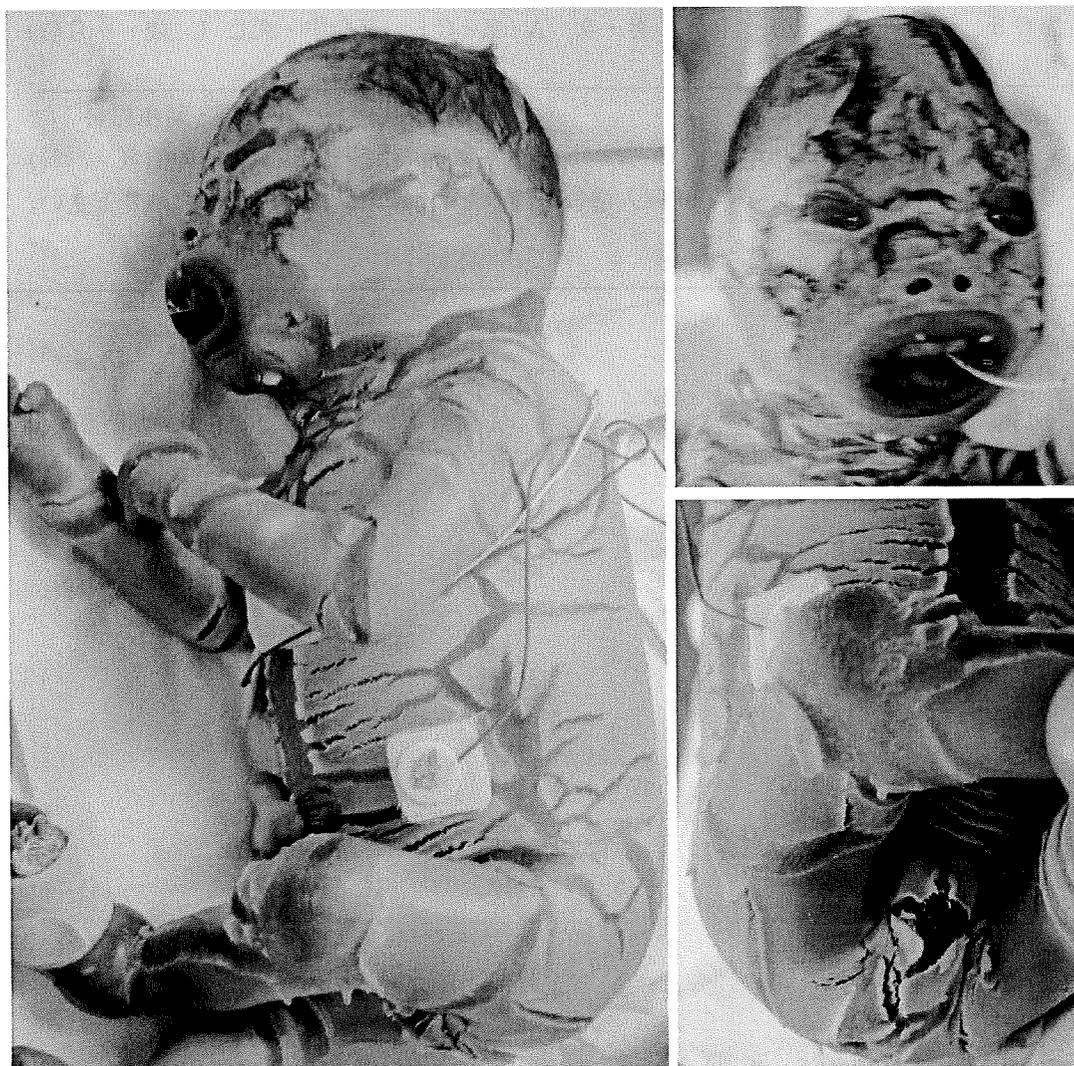
## 添付資料 2 :

### 道化師様魚鱗癬全国疫学調査のための説明書 2

このような患者さんのご経験はお有りでしょうか？

#### 『道化師様魚鱗癬』

- 先天性異常により胎児の時から皮膚の表面の角層が非常に厚くなり、出生時には、全身がよろい状の厚い板状の角質に覆われています。
- 眼瞼、口唇がめくれ返り、耳介の変形も認められます。
- 出生後、時間がたつにつれて、皮膚が乾燥し、皮膚表面の引きつれは亀裂を生じます。
- 新生児期に、皮膚表面からの高度の水分、蛋白質の喪失、体温の調節異常や種々の感染症を来し、多くの症例は、新生児期、乳児期に亡くなります。



Akiyama M. Pathomechanisms of harlequin ichthyosis and ABCA transporters in human diseases. Arch Dermatol 142: 914-918, 2006 (Review article)より引用

### 添付資料 3 :

#### 道化師様魚鱗癬全国疫学調査のための調査ハガキ

貴施設ご担当科において過去5年間に経験された道化師様魚鱗癬患者について  
 該当項目に○を付けて下さい。西暦年、下二桁に05から10の数字を入れて下さい。

該当患者 あり なし  
 ↓ ↓  
 患者 確診/疑い 出生年 性別 治療(複数回答可)

A 外用  
 B レチノイド内服 予後  
 C NICU 収容

患者	確診/疑い	(20 年)	出生年	性別	治療	予後
患者1	確診/疑い	(20 年)	男・女	A・B・C	存命中・死亡	( 歳 ヶ月時)
患者2	確診/疑い	(20 年)	男・女	A・B・C	存命中・死亡	( 歳 ヶ月時)
患者3	確診/疑い	(20 年)	男・女	A・B・C	存命中・死亡	( 歳 ヶ月時)
患者4	確診/疑い	(20 年)	男・女	A・B・C	存命中・死亡	( 歳 ヶ月時)
患者5	確診/疑い	(20 年)	男・女	A・B・C	存命中・死亡	( 歳 ヶ月時)

5人以上の該当患者あり

---

貴施設名 \_\_\_\_\_ ご担当科 皮膚科・小児科・新生児科  
 産科・NICU・その他( 科)

ご氏名 \_\_\_\_\_ \*個人情報保護のため、記載面にシールをお貼り下さい。

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

道化師様魚鱗癬の治療指針（平成 21 年度版）の作成

研究分担者 鈴木民夫 山形大学・大学院医学研究科・皮膚科 教授

**研究要旨** 今回の道化師様魚鱗癬全国疫学調査によって得られた結果と、これまでの文献的データを総括し、実際に臨床に直に役立つ、道化師様魚鱗癬の平成 21 年度版実践的治療指針を作成した。（内容は本分担研究報告書の末尾に別紙として貼付した）この指針は本研究の本年度終了時の暫定的な治療指針であり、2年後の本研究最終終了時には、確定版を作成予定である。

**A. 目的**

これまで小規模な疫学調査のデータすらなかった道化師様魚鱗癬について、本研究による疫学調査の結果、道化師様魚鱗癬の発症率、予後、さらに、現在選択されている治療法とその効果の実態が明らかになることを目的としている。この指針を用いることにより、全国の診療施設において、一般の皮膚科医、新生児科医が迅速、かつ、適切に道化師様魚鱗癬の治療を行えるようになる。今回の研究初年度のデータと今後の動物実験で開発された新規治療戦略を盛り込んだ、実践的な道化師様魚鱗癬の治療指針が、本研究最終年度には作成される。稀少な疾患ではあるが、非常に重篤な遺伝病である道化師様魚鱗癬の克服は、国民の保健、福祉の向上にとって大きな一歩となるであろう。

**B. 研究方法**

今回実施した日本全国の主な皮膚科、新生児科診療施設を対象とした道化師様魚鱗癬症例の疫学調査の結果と、本症に関する文献データ、さらに、本研究班班員のこれまでの経験に基づ

き、道化師様魚鱗癬の治療指針（本研究初年度につき、平成 21 年度暫定版）を作成した。今回の疫学調査からは、本症の発症率、合併症、予後、死亡例では死因、さらに、現在、行われている治療法とその有効性に関する有用な情報が得られた。

**C. 研究成果**

今回の疫学調査によって得られた結果とこれまでの文献的データを総括し、実際に臨床に直に役立つ、道化師様魚鱗癬の平成 21 年度版実践的治療指針が作成された。実際の治療指針は、本分担研究報告書の後に、別紙として貼付した。

**D. 考察**

研究初年度である本年度末は、今年度の本研究による疫学調査の結果、発症率、予後、さらに、現在選択されている治療法とその効果の実態に関するデータも考慮し、文献的検討を十分行い、実践的な本症の治療指針の初年度（平成 21 年度）暫定版の治療指針を作成した。この指針を用いることにより、全国の診療施設において、一般の

皮膚科医、新生児科医が迅速、かつ、適切に本症の治療を行える様になることが期待される。今回の指針は、本研究によって得られた結果から、本症に対して、最善と考えられる治療法をまとめたものである。今後、次年度以降に行われる新規治療法の研究データも加え、胎児療法に関しても、データを総括し、実際に臨床応用可能な胎児治療法の提案も含む、総括的な、臨床に直に役立つ本症の実践的治療指針の作成を目指す。

#### E. 結論

これまで小規模な疫学調査のデータすらなかった本症について、本研究による疫学調査の結果、発症率、予後、さらに、現在選択されている治療法とその効果の実態が明らかになりつつある。それらを基に、今回、初年度暫定版の道化師様魚鱗癬治療指針を作成した。今後、動物実験で開発された新規治療戦略等を盛り込んだ、実践的な本症の治療指針が、本研究の最終成果として作成される計画である。この指針を用いることにより、全国の診療施設において、一般の皮膚科医、新生児科医が迅速、かつ、適切に本症の治療を行える様になることが期待される。

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表

論文1)

Akiyama M, Sakai K, Yanagi T, Fukushima S, Ihn H, Hitomi K, Shimizu H.

Transglutaminase1 preferred

substrate peptide K5 is an efficient tool in diagnosis of lamellar ichthyosis.

Am J Pathol (in press)

論文2)

Oji V, Tadini G, Akiyama M, Blanchet-Bardon C, Bodemer C, Bourrat E, Coudiere P; DiGiovanna JJ, Elias P, Fischer J, Fleckmann P, Gina M, Harper J, Hashimoto T, Hausser I, Hennies HC, Hohl D, Hovnanian A, Ishida-Yamamoto A, Jacyk WK, Leachman S, Leigh I, Mazereeuw-Hautier J, Milstone L, Morice-Picard F, Paller AS, Richard G, Schmuth M, Shimizu H, Sprecher E, van Steensel M, Taieb A, Toro JR, Vabres P, Vahlquist A, Williams M, Traupe H.

Revised nomenclature and classification of inherited ichthyoses: Results of the First Ichthyosis Consensus Conference in Sorèze 2009.

J Am Acad Dermatol (in press)

特別講演1)

秋山真志:

基調講演;角化は皮膚バリアの要:道化師様魚鱗癬からアトピー性皮膚炎まで.

第24回角化症研究会、東京、2009年8月8日

シンポジウム1)

秋山真志:シンポジウム、皮膚疾患と遺伝子異常、皮膚バリアの遺伝子異常:魚鱗癬からアトピー性皮膚炎まで. 第33回日本小児皮膚科学会、千葉、2009年7月4日