

201024232A

厚生労働省科学研究費補助金
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 22 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 秋山 真志

平成 23 (2011) 年 5 月

厚生労働省科学研究費補助金
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 22 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 秋山 真志

平成 23 (2011) 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 (名古屋大学)	
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 鈴木民夫 (山形大学)	
2. 道化師様魚鱗癬に対する各種治療法の評価	14
分担研究者 阿部理一郎 (北海道大学)	
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	25
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	28
分担研究者 芝木晃彦 (北海道大学)	
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	31
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	名古屋大学 大学院医学系研究科 皮膚病態学分野	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
	阿部 理一郎	北海道大学 大学院医学研究科 皮膚科学分野	准教授	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
	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

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 名古屋大学大学院医学系研究科・皮膚病態学分野 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。前年度から継続して研究を行ってきたが、平成 22 年度は、平成 22 年度、平成 23 年度の 2 年計画の 1 年目でもある。本年度は、前年度に引き続き、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さらに進めた。

A. 研究目的

道化師様魚鱗癬は、最重症の遺伝性皮膚疾患であり、出生時より全身皮膚が非常に厚い角層に覆われ、新生児期の死亡例が稀ではない。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、本症同様、皮膚バリア障害を発症因子とする、フィラグリン遺伝子変異によるアトピー性皮膚炎や、本症より軽症の魚鱗癬の治療へと応用され得る。

発症率が低く、稀であること、症状が重篤で新生児期の致死率が高いこと等から、本症については、十分な疫学的データがなく、治療実態、予後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

例が不幸な転帰をたどっている可能性も危惧される。その上、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とが我々の研究から明らかになってきた。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。

平成 21 年度の同様の研究の継続であり、かつ、平成 22 年度、平成 23 年度の 2 年計画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（発症頻度）、予後、治療実態を把握し、平成 22 年度版の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 遺伝子変異をさらに網羅的に同定する。
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再確認、再設定

これまでの多くの臨床経験に加え、前年度の疫学調査の結果から、道化師様魚鱗癬の診断にとって重要と考えられる所見、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（呼吸不全は認められることがある）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

前年度から引き続き、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
前年度のデータに加え、今回の研究によって得られた疫学的情報から、道化師様魚鱗癬に対して、平成21年度からの継続、かつ、平成22年度、平成23年度の2年計画の初年度としての平成22年度版の暫定的治療指針をまとめた。次年度（2年計画の最終年度）には、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 30 家系以上の道化師様魚鱗癬家系に加え、平成21年度、平成22年度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、そのほとんどが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道化師様魚鱗癬モデルマウス（ABCA12 ノックアウト・マウス）を作成し、保有している (Yanagi, Akiyama, *et al*, Hum Mol Genet 2008)。このモデルマウスを用いて、レチノイド、ビタミンD3、アミノグリコシド系抗生物質をはじめ、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、評価することが可能である。具体的には、罹患胎児を妊娠している母マウスに対して、有効性のスクリーニングの対象薬剤を、妊娠後期に、経

口的に、あるいは、羊水中に投与した。さらに、胎児に直接投与する方法を試みた。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。このため、妊娠後期が本症の胎児治療の時期としては、適当であると考えられる。

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に加え、前年度の疫学調査の結果から、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、平成 22 年度も、再確認した。

<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 出生時に既に認められる全身の高度の過角化と板状の厚い鱗屑
- ② 重篤な眼瞼外反
- ③ 重篤な口唇の突出開口、

副所見：他臓器合併障害が認められないこと（呼吸不全は認められることあり）

2) 本症全国疫学調査

平成 21 年度の研究計画に引き続き、平成 22 年度、平成 23 年度の 2 年計画の 1 年目として、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 350 施設からの返答を得ており、本症の発症頻度（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

平成 21 年度の研究、ならびに、今回、平成 22 年度、平成 23 年度の 2 年計画の 1 年目として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、実際に診療に役立つ、道化師様魚鱗癬の平成 22 年度版実践的治療指針を作成した。（本総括研究報告書の後に貼付した）

3) 道化師様魚鱗癬病因遺伝子 *ABCA12* の遺伝子変異検索

平成 22 年度中に、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* 遺伝子変異は約 60 種（ナンセンス変異、ミスセンス変異、欠失などフレームシフト変異を含む）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/>）。また、このサイトは国際的に最も権威ある疾患関連遺伝子変異データベー

スの一つである 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されている。

4) 道化師様魚鱗癬の新規治療 (胎児治療法) の開発

我々が既に作成し、保有している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、種々の薬剤について、胎生期の治療効果について、治療実験、効果の評価を行った。具体的には、胎児治療薬としての候補薬剤を、罹患胎児を妊娠している母マウスに、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についても施行した。これらの胎児治療実験の結果、現状の投与方法では、平成 21 年度の研究計画にて、無効であったレチノイド、ビタミン D3、副腎皮質ステロイドは、本年度、種々の濃度、ならびに、投与方法をさらに、試みたが、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、アミノグリコシド系抗生物質等、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、一般的に他臓器症状を伴わないが、整容上の問題から社会生活上のハンデキャップは小さくない。本研究の対象である最も重症な魚鱗癬、道化師様魚鱗癬を診療するシステム、医療体制が構築されれば、魚鱗癬患者全体に、また多くの難病に苦しむ患者全体にとって、強力なサポートが

あることを社会全体に示すことになり、その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、発症率が低く、稀少であり、新生児期早期の死亡例が多く、臨床所見が集めにくいことから、十分な疫学的データがなく、治療の実態、予後も把握されていなかった。本研究は他に類を見ない、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。

研究代表者は、十数年来、本症について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きた。その診療の実績から、本症の診療については、絶大な評価と信頼を国内外から得ている。ABCA12 の遺伝子変異検索については、研究代表者の経験、症例数は現在、世界のトップであり、全世界から本症の遺伝子診断、出生前診断の依頼を受け、国際的に活動している。さらに、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、本症についての病態分析、診断基準の作成、治療法の検討を担当した。本研究のデータは将来的に、この魚鱗癬の新国際分類、治療指針をさらに優れたものとして改訂する際の重要なデータとなるであろう。この点で、本研究は日本国内の本症患者のみならず、世界的に本症患者の診断、治療のレベルアップに貢献することになる点で意義深い。さらに、研究代表者は、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ている。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、2011 年の世界皮膚科会議 (World Congress of Dermatology 2011, Seoul) では、遺伝性角化症部門の Chair を務めることが決定している。

本症の治療法の開発においては、本研究の治療実験は、ABCA12 ノックアウトマウスを本症のモデルマウスとして用いた先駆的な研究である。2005 年に、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)、2008 年には、ABCA12 ノックアウトマウスの作成に成功している (Yanagi, Akiyama, *et al*, Hum Mol Genet 2008)。本研究では我々の有するこのモデルマウスを、強力な武器として用いて、実際にヒト罹患児に応用可能な新規治療法の確立を目指している。本症に対する新規胎児治療法の開発が成功すれば、同様の技術により、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る可能性が高く、非常に意義深い。

E. 結語

本研究は、平成 22 年度、平成 23 年度の 2 年計画であり、本年度は、その 1 年目にあたる研究であつ。この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の疫学調査の結果、すなわ

ち、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把握される。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、本研究の最終的な成果として作成されることになる。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うことが可能となるのが理想である。稀少な疾患ではあるが、非常に重篤な遺伝病である本症の克服は、国民の保健、福祉の向上にとって大きな一歩となることは間違いない。

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 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 平成 21 年度から継続して研究を行ってきたが、本年度は、平成 22 年度、23 年度の 2 年計画の研究の 1 年目でもある。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、これまでの多くの臨床経験から、また、前年度のデータに基づき、本症診断基準の再確認を行い、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出生時に既に認められる全身の高度の過角化と板状の厚い鱗屑
②重篤な眼瞼外反
③重篤な口唇の突出開口、

副所見：他臓器合併障害が認められないこと（呼吸不全は認められることあり）

現状で、約 350 施設からの返答を得ており、本症の発症頻度（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、最重症の遺伝性皮膚疾患であり、出生時、既に、全身皮膚が高度の過角化を示し、非常に厚い角層に覆われている。新生児期に、罹患児の 20-30%が、死亡すると推察される。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してきた。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とが、我々の研究から、明らかになった。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求められてきた。

前年度（平成 21 年度）から継続して研究を行ってきたが、同時に、平成 22 年度、23 年度の 2 年計画の 1 年目でもある本年度は、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

1) 道化師様魚鱗癬の診断基準の再確

認、再設定

これまでの多くの臨床経験に加え、前年度の疫学調査の結果から、道化師様魚鱗癬の診断にとって重要と考えられる所見、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（呼吸不全は認められることがある）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

前年度から引き続き、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（別紙として、本分担研究報告書の後に、疫学調査依頼用紙、説明書を貼付した）。

C. 研究結果

本研究は、前年度（平成 21 年度）の研究の継続であるが、また、平成 22 年度、23 年度の 2 年計画の初年度でもある。前年度（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 350 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 30 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

これまで道化師様魚鱗癬については、発症率が低く、稀少であり、新生児期早期の死亡例が多く、臨床所見が集めにくいことから、十分な疫学的データがなく、治療の実態、予後も把握されていなかった。本研究は他に類を見ない、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。

これまで小規模なレベルのものも含めて、疫学調査のデータが殆どなかった本症について、本研究による疫学調査の結果、発症頻度（発症率）、予後、さらに、現在、実際行われている治療法とその効果の実態が明らかになることが期待される。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、適切に本症を治療することが可能となる。さらに、患者実数の把握は、今後の網羅的 ABCA12 遺伝子変異検索への道を開くものである。

魚鱗癬患者は、一般的に他臓器症状を伴わないが、整容上の問題から社会生活上のハンデキャップは小さくない。本研究の対象である最も重症な魚鱗癬、道化師様魚鱗癬を診療するシステム、医療体制が構築されれば、魚鱗癬患者全体に、また多くの難病に苦しむ患者全体にとって、強力なサポートがあることを社会全体に示すことになり、その社会的意義は大きい。

E. 結論

平成 21 年度の研究の継続として、また、平成 22 年度、23 年度の 2 年計画の 1 年目として、本年度は、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 350 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 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

教育講演 1)

秋山真志:

角化異常症の最新情報:角化異常症と皮膚バリア障害.

第 109 回日本皮膚科学会総会、大阪、2010 年 4 月 17 日

基調講演 1)

秋山真志:

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 25 回角化症研究会. 東京, 2010 年 7 月 31 日

特別講演 1)

秋山真志:

再認識される皮膚バリア機能の重要性:魚鱗癬からアトピー性皮膚炎まで.

日本皮膚科学会第 254 回東海地方会、名古屋、2010 年 12 月 19 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 22 年 6 月

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 22 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、2011 年 3 月 31 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

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、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

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

道化師様魚鱗癬に対する各種治療法の評価

研究分担者 阿部理一郎 北海道大学・大学院医学研究科・皮膚科 准教授

研究要旨 前年度（平成 21 年度）の研究の継続として、また、平成 22 年度、23 年度の 2 年計画の初年度として、本年度は、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、道化師様魚鱗癬に対する各種治療法の有用性を評価し、平成 21 年度版を部分改訂し、実際に臨床に直に役立つ、道化師様魚鱗癬の平成 22 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（2 年計画の初年度）終了時の暫定的な治療指針であり、1 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

前年度（平成 21 年度）の研究の継続として、また、平成 22 年度、23 年度の 2 年計画の初年度として行われた疫学調査により、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頻度（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ってきている。これらのデータをもとにして、道化師様魚鱗癬に対する各種治療法の有用性を評価し、平成 21 年度版を一部改訂し、平成 22 年度版の治療指針を作成した。前年度（平成 21 年度）のデータ、平成 22 年度、23 年度の 2 年計画で得られるデータと本研究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。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様になる。

B. 研究方法

前年度（平成 21 年度）の研究の継続として、また、平成 22 年度、23 年度の 2 年計画の初年度として、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、各種治療法の有用性を評価した。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。それらの知見を活かして、平成 22 年度暫定版）道化師様魚鱗癬の治療指針を作成した。

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、治療法の有効性、安全性、有用

性を評価した。その結果に基づき、実際に臨床に直に役立つ、道化師様魚鱗癬の平成 22 年度版実践的治療指針が作成された。実際の治療指針は、本分担当研究報告書の後に、別紙として貼付した。

D. 考察

本研究は、平成 22 年度、平成 23 年度の 2 年計画であり、本年度は、その 1 年目にあたる研究である。この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の疫学調査の結果、すなわち、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把握される。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、本研究の最終的な成果として作成されることになる。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うことが可能となるのが我々の最終目標である。

E. 結論

疫学調査のデータとしては、これまで小規模なものも殆どなかった本症について、本研究による全国疫学調査の結果、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されてきた。それらに基づき、今回、平成 21 年度からの研究の継続として、かつ、平成 22 年度、23 年度の 2 年計画の初年度としての平成 22 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、適切に道化師様魚鱗癬の治療を行うことが可能となるのが理想である。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

論文 1)

Shinkuma S, Akiyama M, Inoue A, Aoki J, Natsuga K, Nomura T, Arita K, Abe R, Ito K, Nakamura H, Ujiie H, Shibaki A, Suga H, Tsunemi Y, Nishie W, Shimizu H.

Prevalent *LIPH* founder mutations lead to loss of P2Y5 activation ability of PA-PLA₁α in autosomal recessive hypotrichosis.

Hum Mutation 31: 602-610, 2010.

論文 2)

Osawa R, Konno S, Akiyama M, Nemoto-Hasebe I, Nomura T, Nomura Y, Abe R, Sandilands A, McLean WHI, Hizawa N, Nishimura M, Shimizu H: Japanese-specific filaggrin gene mutations in Japanese patients suffering from atopic eczema and asthma.

J Invest Dermatol 130: 2834-2836, 2010.

論文 3)

Nomura Y, Akiyama M, Nomura T, Nemoto-Hasebe I, Abe R, McLean WHI, Shimizu H.

Chromosome 11q13.5 variant: No association with atopic eczema in the Japanese population.

J Dermatol Sci 59: 210-212, 2010.

H. 知的財産の出願・登録状況
特になし