

201128136B

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 22－23 年度 総合研究報告書

研究代表者 秋山 真志

平成 24 (2012) 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 22－23 年度 総合研究報告書

研究代表者 秋山 真志

平成 24 (2012) 年 5 月

目次

I. 班員構成	1
II. 総合研究報告	
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. 研究成果の刊行に関する一覧表	19
IV. 研究成果の刊行物・別刷	35

I . 班員構成

I 班員構成

平成 22 年度班員構成

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 皮膚科学分野	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

平成 23 年度班員構成

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 皮膚科学分野	教授	症例の集積
	室 慶直	名古屋大学 大学院医学系研究科 皮膚結合組織病態学 分野	准教授	治療効果の評価
	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	遺伝子変異の検索
	杉浦 一充	名古屋大学 大学院医学系研究科 皮膚病態学分野	准教授	遺伝子導入実験

Ⅱ. 総合研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総合研究報告書

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 今回の研究計画全体においては、最重症型の遺伝性皮膚疾患である道化師様魚鱗癬の全国的な疫学調査を行い、治療実態を十分に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していた。さらに、モデルマウスを用いた治療実験を行い、レチノイド、VitD3等、種々の薬剤の胎児期、新生児期、それぞれにおける臨床効果を検討し、新規治療法、胎児療法を確立し、臨床応用を目指した。

具体的研究計画としては、道化師様魚鱗癬診断基準の確認作業を行った。さらに、道化師様魚鱗癬の疫学調査、治療実態の把握と新たに集めた家系について、ABCA12病因遺伝子変異の同定を行い、道化師様魚鱗癬の実践的治療指針の作成を行った。また、新規治療法、胎児治療法の開発研究を行い、臨床実用化を目指し、数種類の薬剤による治療効果を評価した。

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かった。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ていた。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明らかになりつつある。これらの点から、道化師様魚鱗癬の実践的治療の臨床現場での効果は大きい。特に、胎児治療は、新生児期に死亡率が高い本症罹患児にとっては、予後を改善する点で非常に意義深い。

研究分担者

平成 22 年度

鈴木民夫（山形大学大学院医学研究科
皮膚科学教授）

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）

有田 賢（北海道大学大学院医学研
究科皮膚科学分野助教）

芝木晃彦（北海道大学北海道大学病院
皮膚科講師）

平成 23 年度

鈴木民夫（山形大学大学院医学研究科
皮膚科学教授）

室 慶直（名古屋大学大学院医学系研
究科皮膚結合織病態学准教授）

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）

杉浦一充（名古屋大学大学院医学系研
究科皮膚病態学准教授）

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した。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、臨床応用を目指した。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。本研究は、以下の3点を目的として施行された。

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、治療指針を作成する。
2. 本邦の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. ABCA12 ノックアウトマウス（道化師様魚鱗癬モデルマウス）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、多数の薬剤につき、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、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

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疫学的情報から、道化師様魚鱗癬に対して治療指針をまとめた。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した。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った。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

実践的治療指針を作成することを最終的目標とした。

4) 本邦における道化師様魚鱗癬家系の病因遺伝子変異の網羅的同定
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三十数家系の道化師様魚鱗癬家系に加え、平成 22 年度、平成 23 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 遺伝子の全翻訳領域およびエクソン・イントロン境界領域のシーケンスを施行しており、これまで日本人で見つかっている新規遺伝子変異のほとんどを研究代表者の研究室で同定してきた。

5) 道化師様魚鱗癬の新規治療法、新規治療薬の開発の試み

我々は、2008 年に ABCA12 ノックアウト・マウスの作成に成功したが (Yanagi, Akiyama, *et al*, Hum Mol Genet 2008)、このマウスは、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道化師様魚鱗癬モデルマウスである。この道化師様魚鱗癬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について評価した。

6) 道化師様魚鱗癬の胎児治療法の開発

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、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。

7) 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) 本邦での道化師様魚鱗癬の診療実態調査

平成 22 年度、平成 23 年度の 2 年計画で、診療実態の把握のため、日本全国の主な診療施設を対象に、道化師様魚鱗癬の疫学調査を実施した。得られた情報を集計し、本症の発症頻度（発症率）、合併症、予後、診療実態をまとめている。

3) 道化師様魚鱗癬治療指針の作成

平成 22 年度、平成 23 年度の 2 年計画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、前年度作成した平成 22 年度版実践的治療指針を一部改訂し、実際に診療に役立つ、の平成 23 年度版道化師様魚鱗癬実践的治療指針を作成した（貼付資料 1）。

4) 本邦の道化師様魚鱗癬家系における病因遺伝子 *ABCA12* の遺伝子変異の検索

本研究中に、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 70 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 としてアップしている（アドレス <http://www.med.nagoya-u.ac.jp/derma/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タリーされている。

5) 道化師様魚鱗癬の新規治療法、治療薬の開発の試み

我々は、2008 年に *ABCA12* ノックアウト・マウスの作成に成功し（Yanagi, Akiyama, *et al*, *Hum Mol Genet* 2008）、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、このマウスを道化師様魚鱗癬モデルマウスとして、保有している。この道化師様魚鱗癬モデルマウスを使用して、種々の薬剤について、各種薬剤の治療効果について、治療実験、効果の評価を行った。

その治療実験の結果、レチノイド、ステロイド、PPAR アゴニスト、アミノグリコシド系抗生物質等の種々の薬剤について、現状のどのような投与量、投与方法をもってしても、本症の治療としての有意な効果は認められなかった。

6) 道化師様魚鱗癬の胎児治療法の開発

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、胎生期で

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、レチノイド、ビタミンD3、副腎皮質ステロイドは、種々の濃度、ならびに、投与方法を試みたが、全て、胎児治療としての有意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

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、これまで道化師様魚鱗癬については、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。

研究代表者らは、2009年の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）において、魚鱗癬の新国際分類、治療指針を作成したが、本研究のデータは将来的に、この診断指針、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。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。実際に、平成23年度、研究代表者は、本症研究の世界的リーダーとして、世界皮膚科会議（World Congress of Dermatology 2011, Seoul）における遺伝性角化症部門のChairを務めるとともに、本研究データを発表した。

十数年来、研究代表者は、道化師様魚鱗癬の症例について、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ている。その結果、道化師様魚鱗癬の病因が表皮細胞の脂質輸送蛋白をコードする遺伝子 *ABCA12* の遺伝子変異であることを、2005年、研究代表者は、明らかにした（Akiyama *et al*, J Clin Invest 2005）。このような遺伝子診断の実績から、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。

研究代表者のこれまでの研究において、*ABCA12* 遺伝子変異が同定された多数の道化師様魚鱗癬家系に加え、今回の平成22年度、23年度の2年計画の本研究において、新たに多数の本邦における道化師様魚鱗癬家系を集積し得た。それらの家系について、*ABCA12* 遺伝子変異検索を網羅的に行った。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70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）

が同定されている。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。

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、QOLの低下は大きい。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。

本研究の治療法、治療薬の開発に関する実験は、*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た。道化師様魚鱗癬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。

本研究では、このモデルマウスを使用することで、レチノイド、副腎皮質ス

テロイド、PPARアゴニストをはじめとして、多くの薬剤について、道化師様魚鱗癬の表現型の軽減効果をスクリーニングすることが可能となった。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することができる。さらに、胎児、あるいは、罹患マウスに直接投与する方法を試みることも可能である。また、遺伝子治療用の *ABCA12* コンストラクトについても、遺伝子治療実験を行うことが可能である。本研究では、多数の薬剤について、より多彩な投与方法、投与量で、治療効果のスクリーニング実験を施行した。しかしながら、本研究で調べた薬剤では、有効性の確認されたものはなかった。今後、さらに多種、多様な薬剤をスクリーニングすることにより、有効かつ、臨床応用可能な薬剤を特定することが期待される。

E. 結語

今回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は、平成22年度、平成23年度の2年計画であった。本研究により、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の診療実態についての情報、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た。それらのデータと動物実験で試みられた新規治療法、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得た。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、新生児期から、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期待される。

研究代表者の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)を用いて、多種多様な薬剤について、道化師様魚鱗癬の表現型の軽減効果のスクリーニング実験を行った。これらの治療実験の結果、現状では、レチノイド、ビタミンD3、副腎皮質ステロイド、PPAR アゴニスト等の薬剤は、種々の濃度、いろいろな投与方法、全てにおいて、胎児治療としての有意な効果を示さなかった。今後、さらに、多くの薬剤をスクリーニングすることにより、有効かつ、臨床応用可能な薬剤を特定することが期待される。また、ABCA12 コンストラクトを用いた遺伝子治療についても、その可能性をさらに追及していく。

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。

添付資料 1

道化師様魚鱗癬治療指針（平成 23 年度版）

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（班長：秋山真志）編

（平成 23 年度版は、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の平成 21 年度、22 年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）により作成された平成 21 年度版、22 年度版に基づき、道化師様魚鱗癬調査研究班の平成 23 年度（平成 22 年度、平成 23 年度、2 年計画の 2 年目）の活動により一部改訂作成されたものである。）

＜道化師様魚鱗癬の病態、症状とそれに対する治療の基本方針＞

予後不良と考えられていた道化師様魚鱗癬であるが、近年の NICU の進歩や、早期からのレチノイド治療により、新生児期に死亡する症例は、全体の 20-30% と思われる。それらの症例の死因は、2 次的な細菌感染や、呼吸不全、脱水、低栄養等である。しかしながら、罹患児が、積極的な医療サポートなしに数週以上生存する例も稀と考えられる。重篤な皮膚バリア障害は、経皮的水分蒸散量の上昇、脱水、水電解質バランスの乱れを惹起する。皮膚の亀裂から、皮膚感染症、敗血症を来しやすく、哺乳障害は低栄養状態の原因となる。胸部の皮膚の硬化と本症における肺サーファクタント不足は、しばしば呼吸不全を引き起こす。体温の異常上昇、あるいは、下降も起こりえる。致死性とされてきた本症であるが、近年、長期生存例も報告されるようになった。新生児期の集中治療技術の進歩とレチノイド等の使用により、今後さらに長期生存例が増えることが期待される。動物実験のデータから、本症の病因である表皮細胞の脂質輸送蛋白 ABCA12 の機能不全による影響は、成長とともに代償性に軽減されることが報告されている。実際、本症の長期生存例では、症例により程度の差はあるが、新生児期と比較して、その症状が軽快することが明らかとなってきている。

現在、本症には、根治療法はなく、対症療法がとられる。生活指導や遺伝相談、家族への臨床心理的支援も重要である。本症についての遺伝子解析による出生前診断が本邦において可能である。

ABCA12 遺伝子変異を有する魚鱗癬の成人患者において、皮膚悪性腫瘍の発症の報告があり、患者フォローアップの際には注意を要する。

＜具体的治療指針＞

以下に、新生児期、ならびにそれ以降の病期に分けて、具体的な治療指針を示す。

各治療の推奨度を以下の指標により示した。

B: 行うよう勧められる

C1: 行っても良いが十分な根拠はない

C2: 行わないほうが良い

I. 新生児期

(1) 全身療法

1) 新生児集中治療室 (NICU) に収容する (推奨度 B)

予後不良症例には、生後 1 か月以内の死亡症例が多いことから、2) 以下の管理を効率よく行うために、新生児期は罹患児を新生児集中治療室に収容することが必要である。皮膚バリア機能が新生児期極端に弱いので、体表面からの水分喪失を抑制するため保育器内にて湿度を管理することが重要である。

2) 輸液管理 (推奨度 B)

水電解質バランスをチェックし、皮膚バリア障害による体表面からの高度の水分喪失を補うように輸液を行う。

3) 栄養管理 (推奨度 B)

口唇の突出開口と顔面の皮膚硬化により哺乳が十分行えない症例が多いので、罹患児の状態に応じて輸液や経管栄養によって栄養状態の管理を行う。

4) 体温管理 (推奨度 B)

発汗障害と高度の体表面からの水分蒸散のため、異常な高体温、あるいは、低体温になる場合があり、注意を要する。保育器内で体温管理を行う。

5) 呼吸管理 (推奨度 B)

胸部の皮膚の硬化と亀裂による痛みによる胸郭運動不良、ならびに本症に合併すると考えられる肺胞サーファクタント不足から、呼吸不全に陥りやすい。血液ガス分析の結果を見ながら、酸素吸入、補助換気を行う。感染性の肺炎も合併しやすいので注意を要する。

6) 感染症対策 (推奨度 B)

皮膚の亀裂、びらんにより細菌感染、candida 感染を生じやすく、尿路感染症も高頻度に合併する。細菌性、あるいは、真菌性敗血症を来すことも稀ではないの

で、必要に応じて適宜、全身性の抗菌剤の投与を行う。

7) レチノイド経口投与（推奨度 C1）

0.5-1.0 mg/kg/day のレチノイド（本邦では、チガソン®のみが使用可能）の内服が新生児期から行われ、皮膚症状の予後改善に効果があるとの報告が見られる。

(2) 外用療法

1) 保湿剤、ワセリン軟膏（推奨度 B）

皮膚表面からの水分蒸散量を減らし、乾燥を防ぐために、全身の皮膚に1日2-3回塗布する。症状がひどい部位には密封療法（ODT）を行う。

2) 角質溶解剤含有軟膏（推奨度 C2）

硬く乾燥した皮膚表面の角層を溶かし、柔らかくする目的で、尿素含有軟膏、サリチル酸ワセリン等が用いられることがあるが、角質溶解剤は、皮膚バリア障害を助長する可能性がある。新生児期は、全身に多量に外用を行う必要があるため、サリチル酸中毒に注意が必要である。

3) 活性型ビタミンD3含有軟膏（推奨度 C2）

新生児期には全身に多量の外用が必要であるが、罹患児では皮膚バリア機能が低いいため経皮的薬剤吸収量が多く、高カルシウム血症に陥りやすいので十分な注意を要する。

4) 抗生剤含有軟膏（推奨度 C1）

ワセリン基剤の抗生剤含有軟膏は皮膚バリア機能を補う保湿作用とともに、局所の感染をコントロールする点で有用と考えられる。ただし、全身に多量に外用すると薬剤の血中濃度が異常に上昇することがあるので、感染徴候の認められる部分のみに用いるべきである。

(3) その他

1) 沐浴による皮膚の洗浄と角質除去（推奨度 C1）

皮膚表面の亀裂を減らし、感染を予防する意味で、全身状態が許す範囲で沐浴による皮膚を洗浄し、無理せず自然に剥がせるレベルで角質除去を適宜行う。

2) 角質切開による手指などの絞扼部の減圧（推奨度 C1）

皮膚角質の著明な肥厚、硬化により手指、足趾の絞扼、血行障害、壊死を来す

可能性がある。それを防ぐため、適宜、角層のみの減張切開、角層除去を行う。硬化、絞扼の原因は角層の肥厚であるので、真皮、皮下織に及ぶ切開は不要である。

3) 角膜の保護（推奨度 B）

高度の眼瞼外反、閉眼障害に対しては、角膜の乾燥を防ぐため人工涙液を用いる。高度の角膜乾燥は角膜穿孔を来す可能性があるため、眼科的な処置が必要である。

4) 家族への精神的サポート（推奨度 B）

本症の皮膚症状が非常に重篤であること、本症は常染色体劣性遺伝性であり家族歴のない症例が殆どであり、本症の発症を予見できないことから、両親、家族が本症から受ける心理的ダメージは小さくない。家族が罹患児を受け入れることができるような臨床心理的支援が必要な場合が多い。本症の長期生存例では、症例により程度の差はあるが、新生児期と比較して、その症状が軽快する可能性があることも説明してもよい。次子の出生前診断の可能性等を含めた遺伝カウンセリングも必要である。

II. 幼小児期以降

(1) 全身療法

1) 体温管理（推奨度 B）

発汗障害があるため高体温になりやすく、特に夏季には注意を要する。室温、衣服のこまめな調節が重要である。

2) 水電解質バランス、栄養管理（推奨度 C1）

発育の程度、全身状態に応じて、水電解質バランス、栄養状態をチェック、管理することが望ましい。鱗屑として失われる蛋白量を考慮すると、十分な栄養を摂取することが望まれる。

3) レチノイド経口投与（推奨度 B）

0.2-0.5 mg/kg/day のレチノイド（チガソン®）の内服が、皮膚症状の改善に効果があるとの報告が見られる。肝機能障害、口唇炎、粘膜乾燥等の副作用があるので、患者の QOL を考慮して投与量を症例ごとに決める必要がある。レチノイドは骨の成長障害を来す可能性があるため、成長期の罹患児については、使用に注意を要する。生殖年齢に至ってからは、本剤の持つ催奇形性のため、レ

チノイド内服中止後も、男性の場合6ヵ月、女性の場合2年の避妊が必要である。

(2) 外用療法

1) 保湿剤、ワセリン軟膏（推奨度 B）

皮膚表面からの水分蒸散量を減らし、乾燥を防ぐために、全身の皮膚に1日2－3回塗布する。症状がひどい部位には密封療法（ODT）を行う。

2) 角質溶解剤含有軟膏、活性型ビタミンD3含有軟膏（推奨度 C1）

手掌、足底等、特に角化の強い部位に、局所的に用いる場合がある。広範囲に用いるとサリチル酸中毒、高カルシウム血症を来すことがあるので、注意を要する。

3) 副腎皮質ステロイド含有軟膏（推奨度 C1）

痒みの強い部位にのみ、短期間外用する。副腎皮質ステロイドは本質的に本症に有効な薬剤ではなく、広範囲、あるいは、長期間の外用は避けるべきである。

4) 抗生剤含有軟膏（推奨度 C1）

皮膚の亀裂からの皮膚細菌感染を来しやすく、敗血症を起こす原因ともなるので、感染徴候が認められた部位に抗生剤含有軟膏を局所の感染症対策として用いる。

(3) その他

1) 生活指導（推奨度 B）

本症の病態の本質は、皮膚バリア不全であることを理解し、保湿に努める。厚く堆積した鱗屑は剥がしたり、こそげ落とすことにより、整容上、機能上、有益な場合もあるが、無理には剥がさないようにする。2次感染を来す場合も多いので、毎日の入浴で、皮膚表面を清潔に保ち、かつ、入浴により弱まる皮膚バリア機能を保湿剤などの外用で補うようにする。

2) 形成外科的治療（推奨度 C1）

手指等の拘縮に対する形成術を施行することがある。瘢痕性の眼瞼外反にも眼瞼形成術が行われる場合がある。

3) 患者本人とその家族への臨床心理的支援（推奨度 C1）

患者本人と家族が本症の皮膚症状により受ける精神的ストレスに対して、臨床

心理的支援が必要である。学校生活、社会生活の種々の面で心理的なダメージに対するアドバイス、サポートがなされるべきである。

付記. 出生前診断について

本症の病因遺伝子が不明であった時代は、胎児皮膚生検によって出生前診断を施行して来た。2005年、我々は病因遺伝子を同定し、その結果、現在は遺伝子変異検索による道化師様魚鱗癬の出生前診断が可能となり、実際に行われている。実際の方法は、胎児由来の羊水細胞、または、絨毛を採取し、胎児ゲノムDNAを抽出し、病因である *ABCA12* 遺伝子変異の有無を検査し、出生前診断する。出生前診断に際しては、妊娠する以前に当該家系における病因 *ABCA12* 遺伝子変異を確実に同定しておくことと、可能な限り多数の家族構成員の遺伝子解析を進めておくことが必要である。

出生前診断は、あくまで、中絶されようとしている胎児の命を救うための緊急避難的なものであるべきである。出生前診断を希望する両親に対して、十分な遺伝相談が行われ、出生前診断の意味とリスクを含む informed consent が完全に得られることが出生前診断施行の必要条件である。

<文献>

Akiyama M. Harlequin ichthyosis and other autosomal recessive congenital ichthyoses: the underlying genetic defects and pathomechanisms. *J Dermatol Sci* 42: 83-9, 2006.

Akiyama M. Pathomechanisms of harlequin ichthyosis and ABCA transporters in human diseases. *Arch Dermatol* 142: 914-918, 2006.

Akiyama M. *ABCA12* mutations and autosomal recessive congenital ichthyosis: A review of genotype/phenotype correlations and of pathogenetic concepts. *Hum Mutation* 31: 1090-1096, 2010.

Akiyama M. Updated molecular genetics and pathogenesis of ichthyoses. *Nagoya J Med Sci* 73: 79-90, 2011.

Akiyama M. The roles of *ABCA12* in keratinocyte differentiation and lipid barrier

- formation in the epidermis. *Dermato-Endocrinology* 3:107-112, 2011.
- Akiyama M, Sakai K, Sato T, McMillan JR, Goto M, Sawamura D, Shimizu H. Compound heterozygous *ABCA12* mutations including a novel nonsense mutation underlie harlequin ichthyosis. *Dermatology* 215: 155-9, 2007.
- Akiyama M, Shimizu H. An update on molecular aspects of the non-syndromic ichthyoses. *Exp Dermatol* 17: 373-382, 2008.
- Akiyama M, Sakai K, Sugiyama-Nakagiri Y, Yamanaka Y, McMillan JR, Sawamura D, Niizeki H, Miyagawa S, Shimizu H. Compound heterozygous mutations including a *de novo* missense mutation in *ABCA12* led to a case of harlequin ichthyosis with moderate clinical severity. *J Invest Dermatol* 126: 1518-23, 2006.
- Akiyama M, Sakai K, Wolff G, Hausser I, McMillan JR, Sawamura D, Shimizu H. A novel *ABCA12* mutation 3270delT causes harlequin ichthyosis. *Br J Dermatol* 155: 1064-1066, 2006.
- Akiyama M, Sugiyama-Nakagiri Y, Sakai K, et al: Mutations in lipid transporter *ABCA12* in harlequin ichthyosis and functional recovery by corrective gene transfer, *J Clin Invest*, 115: 1777-1784, 2005.
- Akiyama M, Titeux M, Sakai K, McMillan JR, Tonasso L, Calvas P, Jossic F, Hovnanian A, Shimizu H. DNA-based prenatal diagnosis of harlequin ichthyosis and characterization of *ABCA12* mutation consequences. *J Invest Dermatol* 127: 568-573, 2007.
- Haase R, Kreft B, Foell J, Kekulé AS, Merkel N. Successful treatment of *Candida albicans* septicemia in a preterm infant with severe congenital ichthyosis (Harlequin baby). *Pediatr Dermatol*. 26: 575-8, 2009.
- Haftak M, Cambazard F, Dhouailly D, Réano A, Simon M, Lachaux A, Serre G, Claudy A, Schmitt D. A longitudinal study of a harlequin infant presenting clinically as non-bullous congenital ichthyosiform erythroderma. *Br J Dermatol* 1996; 135: 448-453.
- Khan R, Arora S, El-Hindy N, Chang BY. Repair of cicatricial ectropion in a harlequin baby. *J AAPOS*. 13: 415-6, 2009.
- Lawlor F. Progress of a harlequin fetus to nonbullous ichthyosiform erythroderma.