回患者・家族のつどい」が開催された。青山裕美が「膿疱性乾癬の新しい治療法」について講演を行った。

【出願・取得した特許等知的財産権】

特願2011－117321、「REIC発現アデノウイルスベクター」

発明者：阪口政清、公文裕巳、許　南浩、渡部昌実、2012／５／25出願

特願2012－085969、「アデノウイルスベクターをがん細胞に対して選択的に導入可能なポリペプチドおよび当該ポリペプチドを備えるアデノウイルスベクター」

発明者：阪口政清、近藤英作、許　南浩、手塚克成、20012／４／４出願

特願2012－165160、「PINK１のユビキチンアッセイ及びスクリーニングへの利用」

発明者：村田　等、阪口政清、許　南浩、2012／７／25出願

特願2012－204279、「NPTNβとS100A８の結合の阻害を指標とする細胞増殖抑制剤のスクリーニング方法」

発明者：阪口政清、日比野利彦、山本真実、許　南浩、2012／９／18出願

【研究成果の周知のために実施した活動】

稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班ホームページ（既設）の情報更新を行っている。

URL：http：//kinan. info/

内容：研究班として作成した診療の手引きや疾患パンフレット、研究報告書、班員が所属する診療機関リスト等を掲載している。

［Ⅲ］

分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患対策研究事業）
分担研究報告書

臨床調査個人票データによる稀少難治性皮膚疾患の性・年齢分布、性比、及び膿疱性乾癬の予後（再申請の有無別比較）

研究分担者　黒沢美智子　順天堂大医学部衛生学　准教授

研究要旨　天疱瘡、表皮水疱症、膿疱性乾癬の臨床調査個人票データを平成24年12月に入手し、平成18～23年の各疾患受給者の性比、平成22（2010）年の各疾患の性・年齢分布と性別発症年齢分布を確認した。天疱瘡は男女とも60歳代がピークで50～70歳代が多かった。平成16年と比べると女性のピークは60歳代で変わらないが、50歳代が減少し、70歳代と80歳以上が増加していた。女性の天疱瘡患者がやや高齢化していると思われる。膿疱性乾癬の男性では60歳代にピーク、女性では50歳代にピークがあった。平成16年と比べて男性のピークは50歳代から60歳代へシフトしていた。性別発症年齢分布は天疱瘡では男女とも50歳代にピークがあり、この傾向は平成16年から変化していない。表皮水疱症はほとんどが９歳以下で発症し、膿疱性乾癬は男性が20～60歳代、女性が10～60歳代になだらかなピークがあるものの、どの年齢にも発症が認められた。今回、膿疱性乾癬の再申請を再発ありと考え、2004～2008年新規申請者の2005～2010年再申請の有無で、新規申請時の症状や検査値、治療等の比較を行った。膿疱性乾癬新規450例のうち2010年までに再申請があったのは334例（74.2％）であった。膿疱性乾癬再申請（再発）例に多かったのは発症誘因が薬剤、副腎皮質ステロイド、症状では膿疱が体表の50％以上、膿海有り、再悪化時の発熱が39℃以上、治療ではクロスポリン内服であった。属性や他の症状、重症度評価の検査値、他の治療法や治療効果に差は認められなかった。

共同研究者
池田　志斐　順天堂大学医学部皮膚科
岩月　啓氏　岡山大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚科学分野
青山　裕美　岡山大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚科学分野

A．研究目的

難治性疾患克服研究事業治療研究対象疾患の医療費受給申請時に提出される臨床調査個人票は平成15年より都道府県で入力されたデータが厚労省にオンラインで集積され、データベース化されている。

臨床調査個人票データベースシステムが稼働する前は５～10年に一度、特定疾患の疫学に関する研究班と共同で全国疫学調査を行い、臨床疫学像を把握していた。しかし現在、臨床調査個人票データベースを利用することで、全国調査で把握されていた症例よりも多くのデータで臨床疫学像を示すことが可能となった。今回は入力率が最も高かった平成22（2010）年度の臨床調査個人票データを用いて稀少難治性皮膚疾患（天疱瘡、表皮水疱症、膿疱性乾癬）の性年齢分布、性比、及び膿疱性乾癬の再申請の有無別に新規申請時の症状や検査値、治療等の比較を行った。

臨床調査個人票データは各年のデータを連結させることで個々の経過を確認することも可能で、例数が多いことが利点であるが、項目が限られているため、当研究班ではより詳細な情報を集積するために症例レジストリーを開始している。今後は両データを用いて重

症化や再発のリスクも分析していくことになるが、症例レジストリーはまだ分析可能な症例数が十分にないため、今回データ数の多い臨床調査個人票のデータを用いて再申請（再発）の有無別に症例の特徴を比較した。

B．研究方法

臨床調査個人票データは平成24年12月、厚労省に利用申請を行い、一定の手続きを経て入手した。

ここでは、まず天疱瘡、表皮水疱症、膿疱性乾癬の医療受給者証交付件数の推移を図で示し、３疾患の平成13～23年までの各年の臨床調査個人票入力率を確認した。次に平成18～23年までの５年間の新規・更新データを用いて各疾患受給者の性比を示し、最も入力率の高かったH22年新規・更新データを用いて、各疾患の性・年齢分布、性別発症年齢分布を図示した。

再申請（再発）の有無を検討するためには各年のレコードリンケージとクリーニングに一定の時間を要するため、昨年度入手した膿疱性乾癬の2004～2010年のデータを用いた。まず2004～2008年の各年の膿疱性乾癬新規申請データを2005～2010年の更新データと連結させ、一回以上更新していた人と、全く更新していない人の新規申請時の症状や検査値、治療について比較した。

（倫理面への配慮）

臨床調査個人票の電子化データは全て匿名化されており、個人を特定することはできない。

C．研究結果とD．考察

天疱瘡は昭和50年、表皮水疱症は昭和62年、膿疱性乾癬は昭和63年に治療研究対象疾患となり、医療費の自己負担分の受給が開始された。各疾患の医療費受給開始年から平成23（2011）年までの受給者数の推移[1) 2)]を図１～３に示す。天疱瘡、膿疱性乾癬の受給者数は年々増加傾向にあるが、平成23年の増加は例年よりやや多かった。

３疾患の各年の臨床調査個人票データの受給者数と入力数、入力率を表１に示す。入力率は平成16年まで順調に上昇し、約70％に達したが、平成17年以降３年間低下傾向にあった。しかし、平成20（2008）年に上昇に転じ、更に平成21(2009)年には入力率約80％となった。そして、平成22（2010）年には３疾患とも80％を越え、これまでで最も高い入力率となった。平成23（2012）年の入力率が前年より低いのは、入力作業中の地域があることによると思われる。このまま良好な入力率が維持されれば、本データを用いてより正確な患者の実態が把握されることが期待できる。

表２に３疾患の平成19～23年の５年間の性比（男／女）を示す。天疱瘡は女性が多く0.64～0.69であった。表皮水疱症も女性がやや多く0.70～0.82、膿疱性乾癬は0.97～1.08と男女ほぼ同数であった。

図４～６に３疾患の平成22年新規・更新受給者の性・年齢分布を示す。天疱瘡の受給者は男女とも60歳代がピークで50～70歳代が多かった（図４）。平成16年の年齢分布[3)]と比べると女性のピークは60歳代で変わらないが、50歳代が減少し、70歳代と80歳以上が増加している。女性の天疱瘡患者がやや高齢化しているのではないかと思われる。

表皮水疱症は男性の20歳未満と30歳代がやや多い二峰性、女性では20歳未満と40歳代がやや多い二峰性であった。他の疾患と比べて若い年代の患者が多いのが特徴である（図５）。膿疱性乾癬の男性では60歳代にピーク、女性では50歳代にピークがあり（図６）、平成16年の年齢分布[3)]と比べて男性のピークが50歳代から60歳代にシフトしていた。

図７～９に３疾患の平成22年新規・更新受給者の性別発症年齢分布を示す。天疱瘡は男女とも50歳代にピークがあり（図７）、この傾向は平成16年から変化していない。表皮水疱症（図８）はほとんどが９歳以下で発症し、膿疱性乾癬（図９）は男性が20～60歳代、女性が10～60歳代になだらかなピークがあるものの、どの年齢にも発症が認められる。

表３に膿疱性乾癬2004～2008年の新規申請者（450例）の2005～2010年の再申請状況を示す。再申請していたのは計334例（74.2％）であった。この中には数年後に再度新規申請をしていた例と過去に更新の申請を行っていた例も含めた。再申請を行った334例は「再発あり」と見なしたが、新規申請一回だけの116例（25.8％）は今後再申請する可能性があり、「再発なし」とは言いきれない。しかし少なくとも数年間は再発がないと考えられる。また、臨床調査個人票は100％入力されていないため、再申請されても入力されていない可能性もある。しかし今回のように６年分の更新データをまとめることによって、１回以上更新の有無は確認できると考えた。このような前提で再申請を「再発」とみなし、再申請の有無で属性、新規申請時の病状経過、先行皮膚病変、発症誘因、臨床症状、検査値、初期治療内容を比較した。

表４に膿疱性乾癬再申請の有無別に属性と新規申請時の経過を示す。再申請（再発）の有無で性、年齢、新規申請時の病状経過（軽快、不変、悪化）に、差は認められなかった。

表５に膿疱性乾癬の再申請の有無別に先行皮膚病変と各発症誘因ありの割合を示す。先行皮膚病変の尋常性乾癬、掌蹠膿疱症有りの割合と発症誘因の上気道感染症や妊娠有りの割合に差は認められなかったが、再申請（再発）ありでは発症誘因が薬剤であった人の割合が35例（10.5％）で、再申請なしの５例（4.3％）より有意に高かった。薬剤の中では副腎皮質ステロイドが再申請（再発）ありでは31例（9.3％）と有意に高かった。

表６に膿疱性乾癬の再申請の有無別に新規申請時の臨床症状を示す。再申請（再発）ありでは紅斑が全身の50％以上あった人の割合がやや高かったが差は認められなかった。しかし申請時に膿疱が体表の50％以上、膿海有り、再悪化時の発熱が39℃以上の割合が有意に高かった。

表７に膿疱性乾癬の再申請の有無別に重症度評価項目である白血球数、CRP値、血清アルブミン値の分布を示す。再申請の有無でこれらの割合に差は認められなかった。

表８に膿疱性乾癬再申請の有無別に初期治療の選択割合とその効果を示す。再申請ありでシクロスポリン内服の割合が55.1％と高かったが、他の治療法の選択割合に差は認められなかった。また、再申請（再発）の有無で治療効果に差は認められなかったが、全般的に再申請（再発）した人は治療効果ありの割合がやや低い傾向が認められた。

今回再申請の有無を再発の有無として検討したが、本疾患の特徴として、しばらく再発がなくても今後再発する可能性は十分にある。症例レジストリーと臨床調査個人票データに共通する課題として「再発なし」をどのように定義するかという点と、治療途中の再燃と軽快後の再発を分ける必要もあると考える。

E．結論

平成24年12月に３疾患の臨床調査個人票データを入手し、平成19～H23年の各疾患の受給者の性比、平成22（2010）年の各疾患の性・年齢分布と性別発症年齢分布を示し、平成16年の報告と比較した。膿疱性乾癬の再申請の有無を再発の有無と見なし、2004～2008年の新規申請450例について新規申請時の症状や検査値、治療等の比較を行った。膿疱性乾癬新規申請450例のうち2010年までに再申請があったのは334例（74.2％）であった。膿疱性乾癬再申請した人に多かったのは発症誘因が薬剤、薬剤の中では副腎皮質ステロイド、症状では膿疱が体表の50％以上、膿海有り、再悪化時の発熱が39℃以上、治療ではクロスポリン内服であった。属性や他の症状、重症度評価の検査値、他の治療法や治療効果に差は認められなかった。今後症例レジストリーを用いて分析する際には再発なしの定義と治療途中の再燃と再発を分けることが必要になるだろう。

F．健康危険情報

該当なし。

G．研究発表（平成24年度）

論文発表

1．Kurosawa M, Takagi A, Tamakoshi A, Kawamura T, Inaba Y, Yokoyama K, Kitajima Y, Aoyama Y, Iwatsuki K, Ikeda S ： Epidemiology and clinical characteristics of bullous congenital ichthyosiform erythroderma (keratinolytic ichthyosis) in Japan ： Results from a nationwide survey. Journal of the American Academy of Dermatology, 2013 ; 68 : 278-283.

学会発表

1．黒沢美智子、池田志斈、青山裕美、岩月啓氏、谷川瑛子、横山和仁、稲葉　裕：稀少難治性皮膚疾患膿疱性乾癬の発症・再発誘因リスクに関する研究、第77回日本民族衛生学会総会、東京11/16-17, 2012.

I．参考文献

1．厚生統計協会： 国民衛生の動向．厚生の指標，1975～2012.

2．http：//www.nanbyou.or.jp/entry/1356

3．黒沢美智子、他：臨床調査個人票データによる稀少難治性皮膚疾患（天疱瘡、表皮水疱症、膿疱性乾癬）の臨床疫学像．厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業，稀少難治性皮膚疾患に関する研究班，平成20年度総括・分担研究報告書，p９－16，2009.

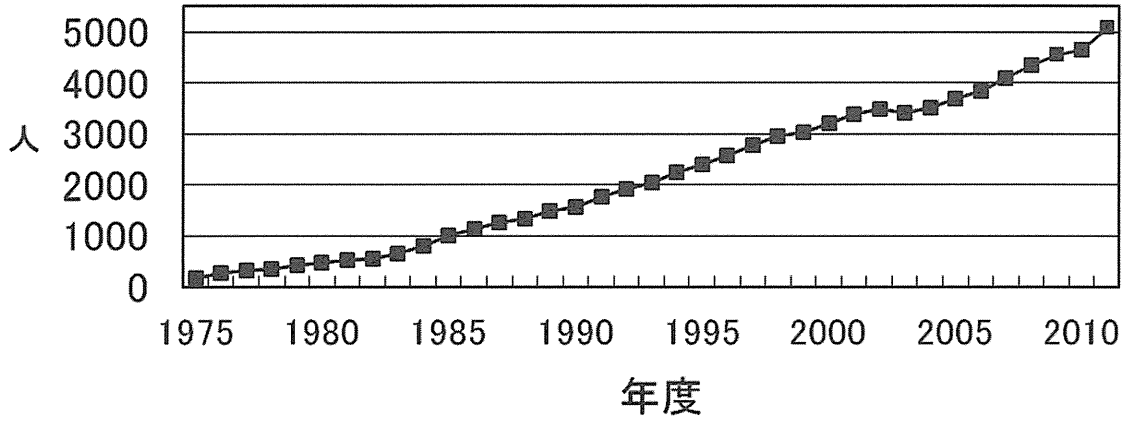

図１　天疱瘡医療受給者証交付件数の推移

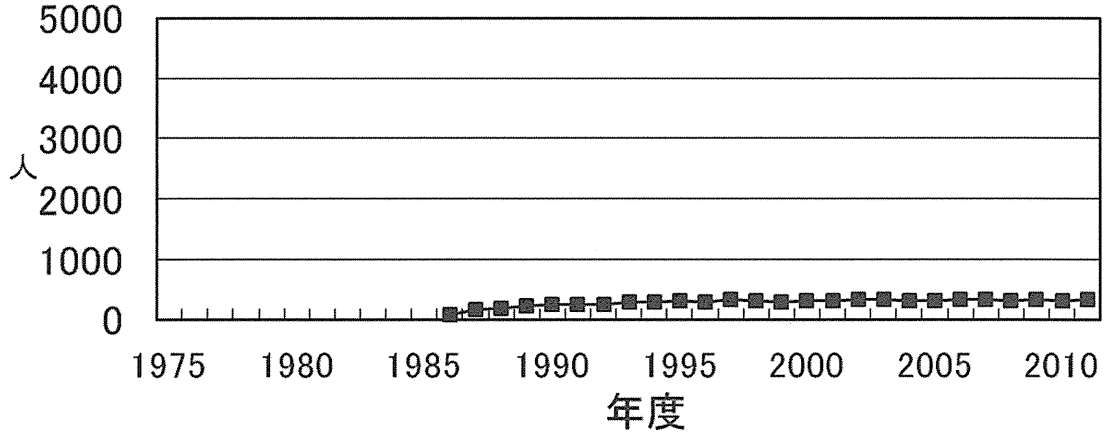

図２　表皮水疱症医療受給者証交付件数の推移

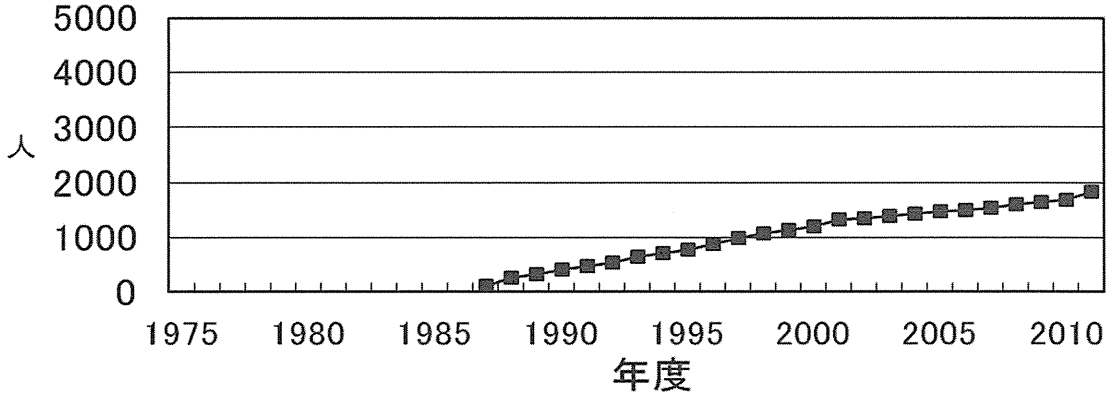

図３　膿疱性乾癬医療受給者証交付件数の推移

表１　H13－23年臨床調査個人票入力数(率)と各年の受給者数（H24年12月入手データ）

年度	天疱瘡(%)	受給者	表皮水疱症(%)	受給者	膿疱性乾癬(%)	受給者
H13(2001)	123(3.6)	3388	2(0.6)	313	31(0.24)	1315
H14(2002)	551(15.8)	3481	59(17.4)	339	157(11.7)	1338
H15(2003)	2165(63.7)	3399	187(57.5)	325	784(56.8)	1380
H16(2004)	2503(71.4)	3504	230(71.4)	322	976(68.4)	1426
H17(2005)	2437(66.0)	3695	192(59.4)	323	952(64.9)	1468
H18(2006)	2168(56.4)	3843	172(52.6)	327	890(59.9)	1487
H19(2007)	2110(51.7)	4085	158(47.4)	333	770(50.1)	1538
H20(2008)	3105(71.5)	4341	205(63.5)	323	1093(68.4)	1599
H21(2009)	3709(81.4)	4557	244(74.2)	329	1304(79.8)	1635
H22(2010)	3781(81.3)	4648	253(80.3)	315	1350(80.4)	1679
H23(2011)	3801(74.7)	5085	211(62.4)	338	1291(70.8)	1823

表２　３疾患の性比（H18－23年臨床調査個人票新規・更新データ）

	天疱瘡			表皮水疱症			膿疱性乾癬		
	男	女	性比(男/女)	男	女	性比(男/女)	男	女	性比(男/女)
H19(2007)	824	1286	0.64	65	93	0.70	400	370	1.08
H20(2008)	1239	1877	0.66	89	116	0.77	539	554	0.97
H21(2009)	1492	2217	0.67	103	141	0.73	661	643	1.03
H22(2010)	1524	2257	0.68	114	139	0.82	666	684	0.97
H23(2011)	1555	2246	0.69	88	123	0.72	649	642	1.01

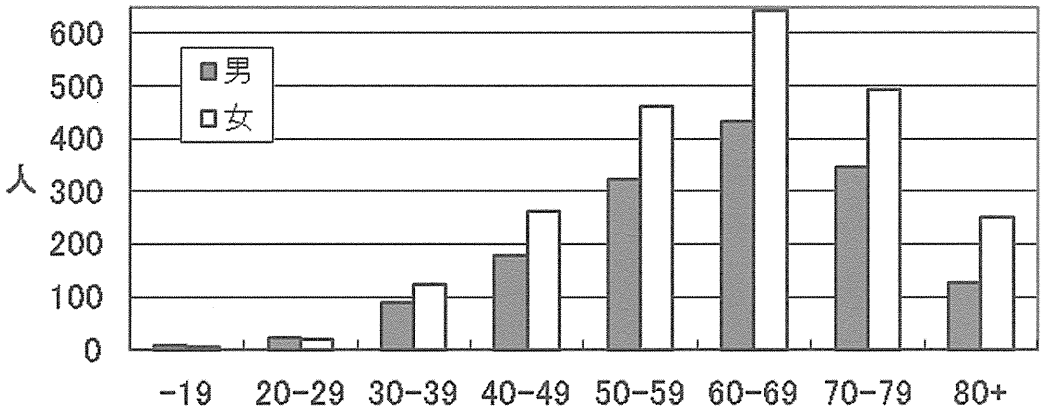

図４　Ｈ22年天疱瘡受給者の性・年齢分布（3781例）

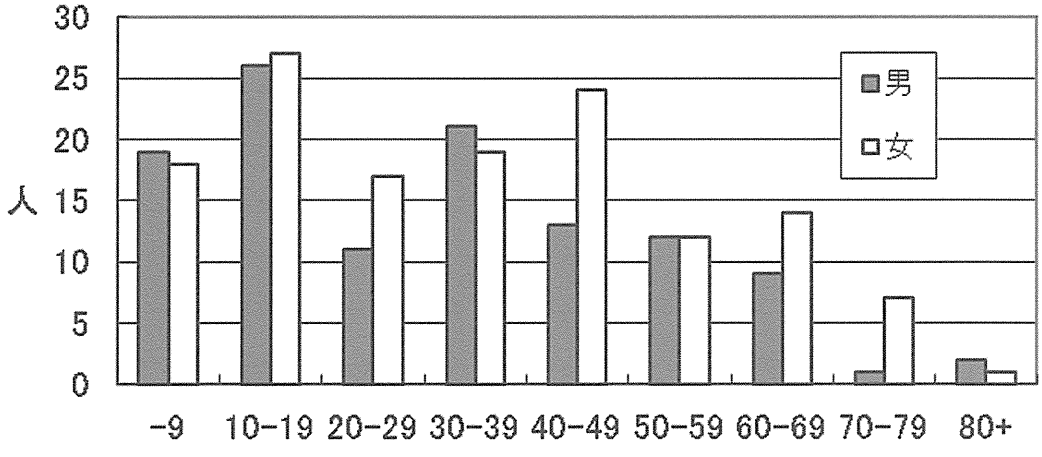

図５　Ｈ22年表皮水疱症受給者の性・年齢分布（253例）

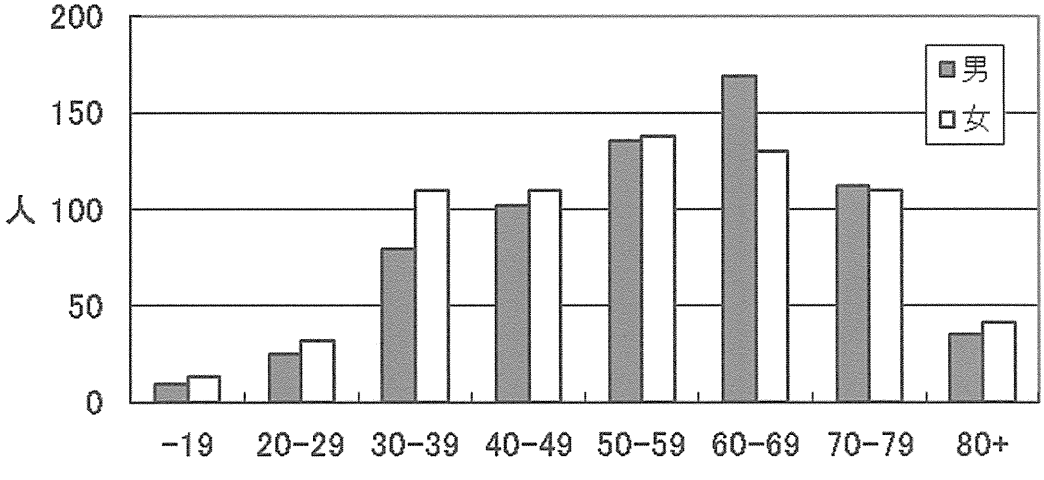

図６　Ｈ22年膿疱性乾癬受給者の性・年齢分布（1350例）

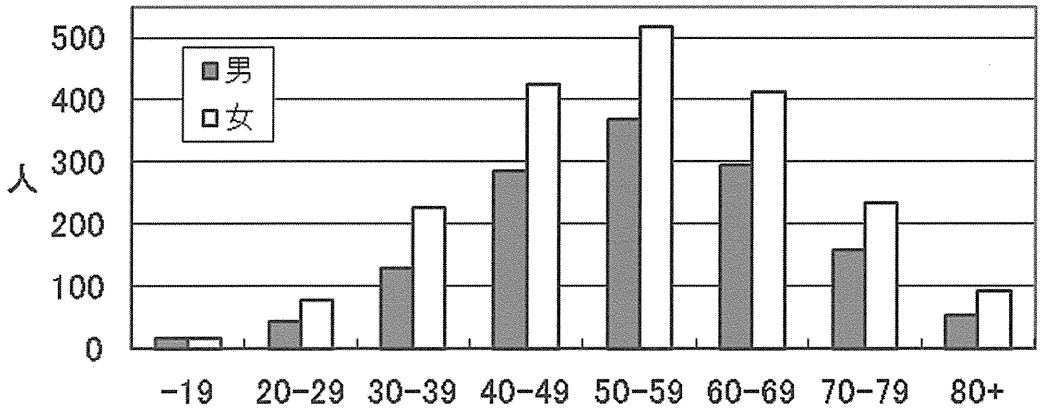

図７　Ｈ22年天疱瘡受給者の性別発症年齢分布（3347例）

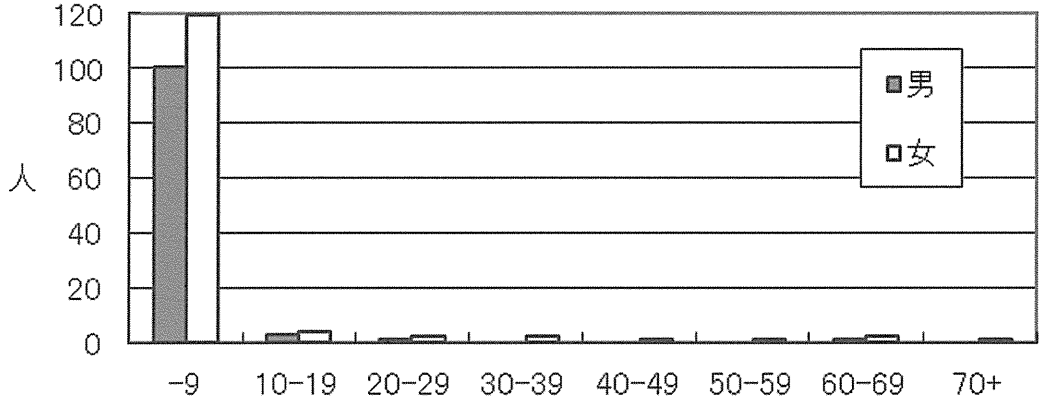

図８　Ｈ22年表皮水疱症受給者の性別発症年齢分布（236例）

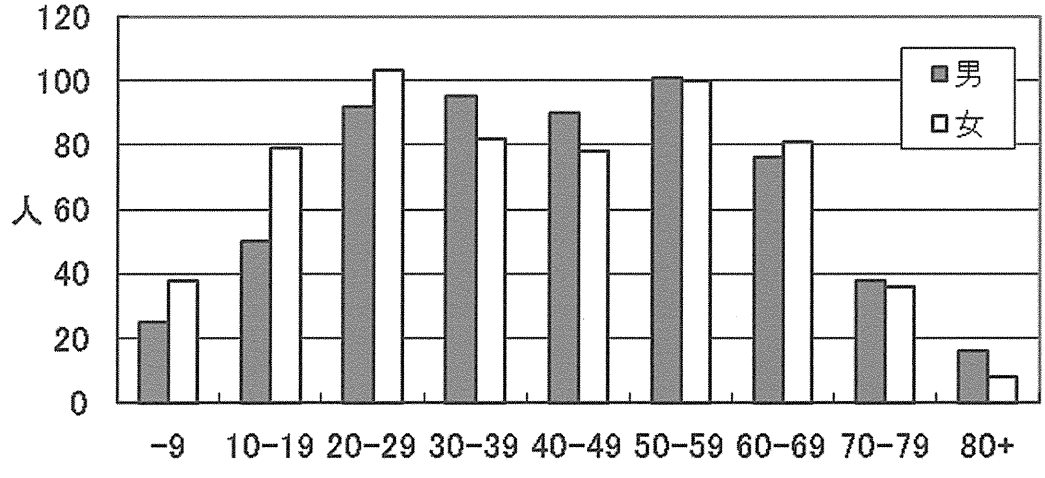

図９　Ｈ22年膿疱性乾癬受給者の性別発症年齢分布（1188例）

表３　膿疱性乾癬2004～2008年の新規申請者（450例）の2005年～2010年の再申請状況

新規申請年	例　数	再申請あり	再申請なし
2004	90	61（67.8%）	29（32.2%）
2005	90	73（81.1%）	17（18.9%）
2006	80	57（71.3%）	23（28.8%）
2007	87	61（70.1%）	26（29.9%）
2008	103	82（79.6%）	21（20.4%）
計	450	334（74.2%）	116（25.8%）

表４　膿疱性乾癬再申請の有無別比較（属性、新規申請時の経過）

項　目		再申請あり（334例）	再申請なし（116例）	p値
性	男	183（55.2%）	64（55.2%）	NS
	女	151（54.8%）	52（44.8%）	
年齢	－29	30（ 9.3%）	17（14.8%）	NS
	30－49	97（30.0%）	27（23.5%）	
	50－69	136（42.1%）	48（41.7%）	
	70＋	60（18.6%）	23（20.0%）	
新規申請時の経過	治癒軽快	139（41.6%）	52（44.9%）	NS
	不変	55（16.5%）	19（16.4%）	
	徐々に悪化	52（15.6%）	21（18.1%）	
	急速に悪化	80（24.0%）	18（15.5%）	
	不明・その他	8（ 2.4%）	6（ 5.1%）	

表５　膿疱性乾癬再申請の有無別比較（先行皮膚病変、発症誘因）

項　目		再申請あり（334例）	再申請なし（116例）	p値
先行皮膚病変	尋常性乾癬あり	191（57.2%）	64（55.2%）	NS
	掌蹠膿疱症あり	17（ 5.1%）	5（ 4.3%）	NS
発症誘因	上気道感染症	59（17.7%）	20（17.7%）	NS
	妊娠	9（ 2.7%）	6（ 5.2%）	NS
	薬剤	35（10.5%）	5（ 4.3%）	<0.05
	（副腎皮質ステロイド）	31（ 9.3%）	1（ 0.9%）	<0.01

表6　膿疱性乾癬再申請の有無別初期臨床症状

項　目		再申請あり（334例）	再申請なし（116例）	p値
紅斑（申請時）	ほぼ全身	134（40.1%）	43（37.1%）	NS
	体表50%	106（31.7%）	32（27.6%）	
	一部	84（25.1%）	35（30.2%）	
	なし	4（ 1.2%）	3（ 2.6%）	
	不明	6（ 1.8%）	3（ 1.8%）	
膿疱形成（申請時）	ほぼ全身	37（11.1%）	4（ 3.4%）	<0.01
	体表50%	73（21.9%）	20（17.2%）	
	一部	137（41.0%）	62（53.4%）	
	なし	83（24.9%）	25（21.6%）	
	不明	4（ 1.2%）	5（ 4.3%）	
膿海あり（申請時）		84（25.1%）	14（12.1%）	<0.01
粘膜疹あり（申請時）		31（ 9.3%）	7（ 6.0%）	NS
発熱39℃＋（悪化時）		77（23.1%）	12（10.3%）	<0.01
合併症あり		131（39.2%）	39（33.6%）	NS

表7　膿疱性乾癬再申請の有無別初期の検査値（重症度評価項目）

項　目		再申請あり（334例）	再申請なし（116例）	p値
白血球数（/μL）	10000未満	155（48.7%）	55（51.4%）	NS
	10000～15000未満	106（32.7%）	36（33.6%）	
	15000以上	63（19.4%）	16（15.0%）	
CRP（mg/dl）	0.3未満	59（18.8%）	22（21.4%）	NS
	0.3～7.0未満	149（47.5%）	52（50.5%）	
	7.0以上	106（33.8%）	29（28.2%）	
血清アルブミン（g/μdl）	3.8以上	153（52.0%）	49（52.1%）	NS
	3.0～3.8未満	91（31.0%）	34（36.2%）	
	3.0未満	50（17.0%）	11（11.7%）	

表8　膿疱性乾癬再申請の有無別初期治療とその効果

項　目		再申請あり（334例）	再申請なし（116例）	p値
内服	エトレチナート	148（44.3%）	48（41.4%）	NS
	効果あり	107/148（72.3%）	36/48（75.0%）	NS
	シクロスポリン	184（55.1%）	46（39.7%）	<0.01
	効果あり	127/184（69.0%）	37/46（80.4%）	NS
	メトトレキセート	33（ 9.9%）	10（ 8.6%）	NS
	効果あり	18/33（54.5%）	7/10（70.0%）	NS
	副腎皮質ステロイド	91（27.2%）	34（29.3%）	NS
	効果あり	66/91（72.5%）	29/34（85.3%）	NS
外用	副腎皮質 ステロイド	306（91.6%）	105（90.5%）	NS
	効果あり	229/306（74.8%）	79/105（75.2%）	NS
	活性ビタミンD3	239（71.6%）	80（69.0%）	NS
	効果あり	161/239（67.4%）	57/80（71.3%）	NS
	光線療法	66（19.8%）	24（20.7%）	NS
	効果あり	35/66（53.0%）	10/24（41.7%）	NS

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

先天性魚鱗癬様紅皮症（水疱型除く）及び魚鱗癬症候群の全国疫学調査結果：臨床疫学像

研究分担者　黒沢美智子　順天堂大学医学部衛生学　准教授

研究要旨　先天性魚鱗癬様紅皮症は稀少疾患であるため情報に乏しく、患者数や臨床疫学像は十分把握されていない。平成22年に当研究班と特定疾患の疫学に関する研究班は共同で水疱型を除く先天性魚鱗癬様紅皮症（非水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症、葉状魚鱗癬、道化師様魚鱗癬、魚鱗癬症候群）の全国調査を実施し、患者数推計と臨床疫学像を調査した。まず当班で診断基準を作成し、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を対象に患者数推計のための一次調査を実施し、患者ありの施設を対象に臨床疫学像を調査した。一次調査の回収率は71.4％と良好で、これらの結果を基に５年間の先天性魚鱗癬様紅皮症（水疱型を除く）による受療患者数を220人（95％信頼区間180～260人）と推計した。病型別には非水疱型魚鱗癬様紅皮症95人（95％信頼区間80～110人）、葉状魚鱗癬30人（95％信頼区間20～40人）、道化師様魚鱗癬15人（95％信頼区間10～20人）、魚鱗癬症候群85人（95％信頼区間50～120人）と推計された。魚鱗癬症候群の病型も示した。二次調査結果から、病型別に性別年齢分布、受療状況、家族歴、各症状、魚鱗癬症候群の皮膚以外の症状等の臨床疫学像を示した。

共同研究者
池田　志斈　順天堂大学医学部皮膚科
上原　里程　自治医科大学公衆衛生
中村　好一　自治医科大学公衆衛生
岩月　啓氏　岡山大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚科学分野
大野　貴司　くらしき作陽大学食文化学部
清水　　宏　北海道大学医学部皮膚科
山本　明美　旭川医科大学皮膚科
山西　清文　兵庫医科大学皮膚科
小宮根真弓　自治医科大学皮膚科
青山　裕美　岡山大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚科学分野
永井　正規　埼玉医科大学公衆衛生
太田　晶子　埼玉医科大学公衆衛生
稲葉　　裕　実践女子大生活科学

A．研究目的

先天性魚鱗癬様紅皮症は全身皮膚に鱗屑、魚鱗癬症状を生じ、全身皮膚に紅皮症を伴う遺伝性角化異常症である。水疱を伴う群（水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症）と水疱を伴わない群（非水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症）、紅斑が無く大型の鱗屑を生じる群（葉状魚鱗癬）、よろい状の非常に硬い皮膚をもつ群（道化師様魚鱗癬）、皮膚以外の症状を持つ群（魚鱗癬症候群）がある。本疾患は原因不明で、文献的な情報に乏しく、稀少であるがゆえに臨床疫学像や治療の実態は十分把握されておらず、治療法も確立していない。

水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症については平成15年に当研究班で全国調査を実施し、報告されている[1) 2)]。水疱型を除く当該疾患については患者数も臨床疫学像も明らかではない。本疾患は平成20年に厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服事業研究対象疾患となり、

研究班で様々な研究が開始されている。

本研究の目的は全国の多施設を対象に一次調査で先天性魚鱗癬様紅皮症（水疱型除く）の患者数の推計を行い、二次調査で全国の患者情報を集積させ、臨床疫学像を明らかにすることである。

一次調査結果（患者数の推計）については平成23年に報告[3)4)]したので、ここでは二次調査の臨床疫学像について報告する。

B．研究方法

本調査は旧特定疾患の疫学に関する研究班（研究代表者　永井正規）との共同研究で、疫学班で作成された「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」[5)]に基づいて実施した。

今回の調査にあたって、まず当班で非水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症（NBCIE）、葉状魚鱗癬（LI）、道化師様魚鱗癬（HI）、魚鱗癬症候群（IS）の診断基準（診断の手引き）と二次調査票が作成された（資料１、２）。

一次調査の対象施設は全国の病院から病床数別に無作為抽出された病院と全大学病院の皮膚科、特別階層として皮膚科専門医認定施設リストから上記の施設を除く157施設を加えた921科である。対象は2005年１月１日～2009年12月31日の５年間に当該疾患で受療した患者とし、2010年１月に患者数推計のための一次調査を開始し、引き続き患者ありと回答のあった施設を対象に二次調査を行った。二次調査票は2010年10月まで回収した。一次調査、二次調査の結果を基に５年間に当該疾患で受療した推計患者数を算出した。ここでは先天性魚鱗癬様紅皮症（水疱型を除く）全体と病型別（非水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症、葉状魚鱗癬、道化師様魚鱗癬、魚鱗癬症候群）の臨床疫学像について報告する。

（倫理面への配慮）

臨床像を把握するための二次調査票は匿名化されており、調査者には個人を特定することはできない。

本調査の実施計画は順天堂大学の倫理審査委員会の承認を得て実施した。

C．研究結果及びD．考察

病床規模別の対象率、抽出率、抽出数、返送数を表に示す。調査対象921科のうち、658科より回答があり、回収率は71.4％と良好であった。二次調査で各症例の診断基準と対象期間、患者の転院先や紹介施設などの情報を基に担当医へ重複の有無を確認した。一次調査の報告患者数は計148例、非水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症71例、葉状魚鱗癬20例、道化師様魚鱗癬11例、魚鱗癬症候群46例であった（表１）。これらの結果を基に患者数を推計した。2005～2009年の５年間に先天性魚鱗癬様紅皮症（水疱型を除く）で全国の病院を受療した患者数は男女とも各110人で、計220人（95％信頼区間180～260人）と推計された。病型別には非水疱型魚鱗癬様紅皮症（NBCIE）95人（95％信頼区間80～110人）、葉状魚鱗癬30人（95％信頼区間20～40人）、道化師様魚鱗癬15人（95％信頼区間10～20人）、魚鱗癬症候群85人（95％信頼区間50～120人）と推計された（表２）。非水疱型魚鱗癬様紅皮症（NBCIE）と葉状魚鱗癬は男女ほぼ同数と推計されたが、道化師様魚鱗癬は男が２／３、魚鱗癬症候群は男35人（95％信頼区間20～50人）、女50人（95％信頼区間30～70人）と女性の方が多かった。

魚鱗癬症候群として報告されていたのはNetherton症候群（38％）、Sjoegren Larsson症候群（16％）、KID症候群（18％）、Dorfman－Chanarin症候群（２％）、その他（26％）であった。

引き続き実施した二次調査では、120例（一次調査の82％）の調査票が回収された。病型別には非水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症（NBCIE）60例、葉状魚鱗癬（LI）16例、道化師様魚鱗癬（HI）８例、魚鱗癬症候群（IS）36例であった。

表３に二次調査の性別病型別人数、図３に各病型および全体の性別割合を示す。報告患者の性比は一次調査とほぼ同じであった。

図２に先天性魚鱗癬様紅皮症（水疱型を除く）全体の病別性別年齢分布、表４に病型別及び全体の性別年齢分布を示す。年齢は最終受診日とした。全体では男女とも10歳未満が最も多かったが、10歳代～60歳以上まで分布していた。病型別には道化師様魚鱗癬の８例は全て10歳未満であった。

表５に先天性魚鱗癬様紅皮症（水疱型を除く）の病型別受療状況を示す。全体では「主に通院」の割合が最も多かったが、道化師様魚鱗癬は「主に通院」と「入院と通院」の割合がほぼ同数で、他の病型と比べて死亡の割合が２例（25%）と多かった。

表６に先天性魚鱗癬様紅皮症（水疱型を除く）全体及び病型別の臨床像を示す。家族歴は全体で29例（24.2%）あり、多くは症例の兄弟姉妹であったが、父や母、祖父という記載も僅かにあった。

皮疹の分布は「全身性」が全体では101例（84.2%）、道化師様魚鱗癬では全８例（100%）であった。魚鱗癬症候群では28例（77.8%）と他の病型よりやや少なかった。

紅皮症ありの割合は非水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症45例（75%）と道化師様魚鱗癬６例（75%）に多く、診断の手引き（資料１）に記載されている非水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症（NBCIE）の特徴と一致していた。葉状魚鱗癬では紅皮症なしが14例（87.5%）と多かった。

鱗屑の性状は病型によって異なり、非水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症（NBCIE）と魚鱗癬症候群では「細かい」鱗屑が最も多く各々36例（60％）、21例（58.3％）であったが、葉状魚鱗癬では「大型」が最も多く10例（62.5%）、道化師様魚鱗癬では「鎧状」が最も多く６例（75%）であった。

鱗屑の色は全体では「白色」が78例（65%）と多かったが、葉状魚鱗癬のみ「褐色」が10例（62.5%）と多く、他の病型とは異なっていた。これは診断の手引きに記載されている特徴と一致していた。

眼瞼外反は道化師様魚鱗癬では全８例（100%）に認められたが、他の病型でも本症状は5.6%～31.7%に認められた。口唇突出も道化師様魚鱗癬に多く６例（75%）であったが、他の病型にも僅かに認められた。

掌蹠角化は道化師様魚鱗癬で６例（75%）と多かったが、非水疱型魚鱗癬様紅皮症と葉状魚鱗癬の半数以上にも認められた。魚鱗癬症候群では本症状なしが21例（58.3%）と多かった。

手指の拘扼は道化師様魚鱗癬では「あり」が５例（62.5%）と多かったが、全体では「なし」が96例（80.0%）であった。姿勢の異常は全体で105例（87.5%）が「なし」だったが、道化師様魚鱗癬と魚鱗癬症候群では本症状は１割強に認められた。

歩行障害は全体では96例（80%）が「なし」だったが、非水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症以外の病型では１割強に歩行障害が認められた。不明の割合が全体で１割あったのは症例の中に０歳時が含まれるためと思われる。

コロジオンベイビーであった割合は道化師様魚鱗癬６例（75%）で最も多かった。他の病型では不明の割合が３割以上あった。

診断の手引き（資料１）によると魚鱗癬症候群は魚鱗癬に加え、皮膚以外の症例を持つとされるが、二次調査票に記載されていた皮膚以外の症状は難聴、低身長、眼疾患、知能低下、毛髪異常、四肢短縮等、様々であった。

病理診断は全体の６割以上で実施されていた。遺伝子診断は55例（45.8%）で施行されており、魚鱗癬症候群以外ではALOX12B、ABCA12、トランスグルタミナーゼ１などが同定されていた。魚鱗癬症候群ではSPINK５、connexin26などが同定されていた。

謝辞

先天性魚鱗癬様紅皮症（水疱型除く）の全国調査一次調査にご協力下さった全国の先生方、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。

E．結論

水疱型を除く先天性魚鱗癬様紅皮症（非水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症、葉状魚鱗癬、道化師様魚鱗癬、魚鱗癬症候群）の全国調査を実施し、一次調査で2005～2009年の５年間の受療患者数を推計し、魚鱗癬症候群の病型も示した。二次調査結果から、病型別に性別年齢分布、受療状況、家族歴、各症状、魚鱗癬症候群の皮膚以外の症状、遺伝子診断結果等について示すことができた。

参考文献

1）黒沢美智子ほか：水疱型先天性魚鱗癬様及び参考疾患の全国疫学調査．厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業、稀少難治性皮膚疾患に関する研究班、平成16年度研究報告書、p192－198, 2005.

2）Kurosawa M, Takagi A, Tamakoshi A, Kawamura T, Inaba Y, Yokoyama K, Kitajima Y, Aoyama Y, Iwatsuki K, Ikeda S. Epidemiology and clinical characteristics of bullous congenital ichthyosiform erythroderma (keratinolytic ichthyosis) in Japan : Results from a nationwide survey. Journal of the American Academy of Dermatology, 2013；68：278－283.

3）黒沢美智子ほか：先天性魚鱗癬様紅皮症（水疱型除く）及び魚鱗癬症候群の全国疫学調査患者数推計結果．厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業、稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班、平成22年度研究報告書、p33－37, 2011.

4）黒沢美智子、池田志斈：角化症診療アップデート　魚鱗癬の疫学　稀少難治性皮膚疾患調査研究班からの報告．日本皮膚科学会雑誌, 121巻13号, 3052－3053

5）川村孝編著：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第２版．厚生労働省難治性疾患克服研究事業特定疾患の疫学に関する研究班（主任研究者永井正規）, 2006.

F．健康危険情報

なし

G．研究発表（平成24年度）

論文発表

1．Kurosawa M, Takagi A, Tamakoshi A, Kawamura T, Inaba Y, Yokoyama K, Kitajima Y, Aoyama Y, Iwatsuki K, Ikeda S. Epidemiology and clinical characteristics of bullous congenital ichthyosiform erythroderma (keratinolytic ichthyosis) in Japan : Results from a nationwide survey. Journal of the American Academy of Dermatology, 2013；68：273－283.

学会発表

1．黒沢美智子、池田志斈、青山裕美、岩月啓氏、谷川瑛子、横山和仁、稲葉裕：稀少難治性皮膚疾患膿疱性乾癬の発症・再発誘因リスクに関する研究、第77回日本民族衛生学会総会、東京、11／16－17, 2012.

H．知的所有権の出願・登録状況（予定を含む）

なし

表１　先天性魚鱗癬様紅皮症（水疱型を除く）の全国疫学調査一次調査回収状況

皮膚科	対象科数	抽出数	抽出率	返送数	回収率	報告患者数				
						非水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症	葉状魚鱗癬	道化師様魚鱗癬	魚鱗癬症候群	合計
20-99床	999	48	4.8%	26	54.2%	0	0	0	0	0
100-199床	587	56	9.5%	26	46.4%	0	0	0	0	0
200-299床	302	59	19.5%	35	59.3%	0	0	0	0	0
300-399床	323	127	39.3%	85	66.9%	2	2	0	10	14
400-499床	175	139	79.4%	99	71.2%	6	3	1	6	16
500床以上	223	223	100.0%	167	74.9%	19	2	4	6	31
大学病院	112	112	100.0%	102	91.1%	42	13	6	20	81
特別階層	157	157	100.0%	118	75.2%	2	0	0	4	6
計	2878	921		658	71.4%	71	20	11	46	148

表２　先天性魚鱗癬様紅皮症（水疱型を除く）５年間の受療患者数推計結果

疾患名	推計受療患者数	95%信頼区間
先天性魚鱗癬様紅皮症（水疱型を除く）	220人	180～260人
・非水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症	95人	80～110人
・葉状魚鱗癬	30人	20～ 40人
・道化師様魚鱗癬	15人	10～ 20人
・魚鱗癬症候群	85人	50～120人

表３　二次調査の先天性魚鱗癬様紅皮症（水疱型を除く）各病型別性別割合

病型	男	女	合計
非水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症	27（45.0%）	33（55.0%）	60（100%）
葉状魚鱗癬	8（50.0%）	8（50.0%）	16（100%）
道化師様魚鱗癬	6（75.0%）	2（25.0%）	8（100%）
魚鱗癬症候群	13（36.1%）	23（63.9%）	36（100%）
全体	54（45.0%）	66（55.0%）	120（100%）

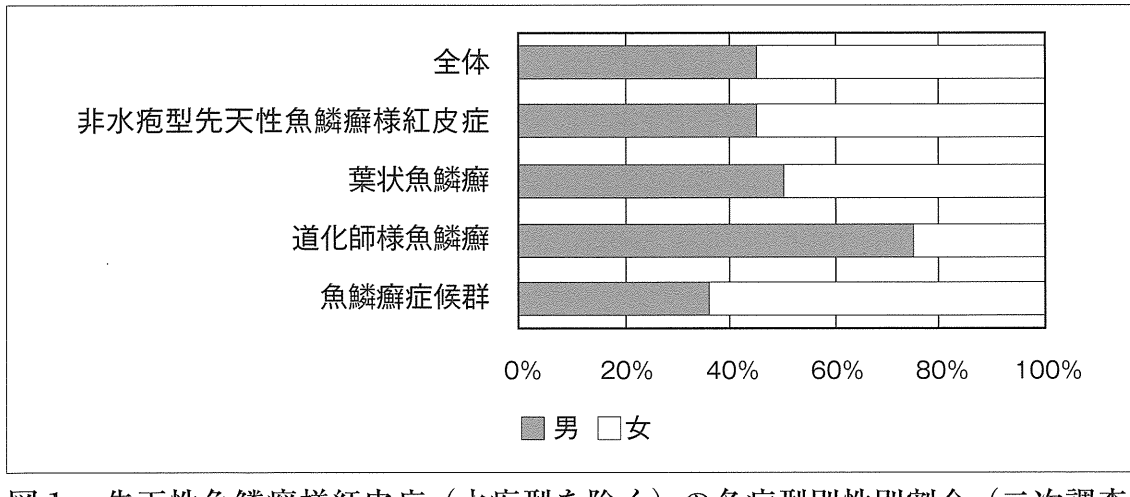

図１　先天性魚鱗癬様紅皮症（水疱型を除く）の各病型別性別割合（二次調査）

表４　二次調査の先天性魚鱗癬様紅皮症（水疱型を除く）　の病型別性別年齢分布

	非水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症		葉状魚鱗癬		道化師様魚鱗癬		魚鱗癬症候群		全体	
年齢	男	女	男	女	男	女	男	女	男	女
－9	14	7	6	1	6	2	5	10	31	20
10－19	6	4	1	0	0	0	3	4	10	8
20－29	0	4	0	2	0	0	1	3	1	9
30－39	3	1	1	1	0	0	2	3	6	5
40－49	1	4	0	1	0	0	0	0	1	5
50－59	2	3	0	2	0	0	0	1	2	6
60＋	0	3	0	1	0	0	1	2	1	6

年齢は最終受診時年齢。年齢不明を除く。

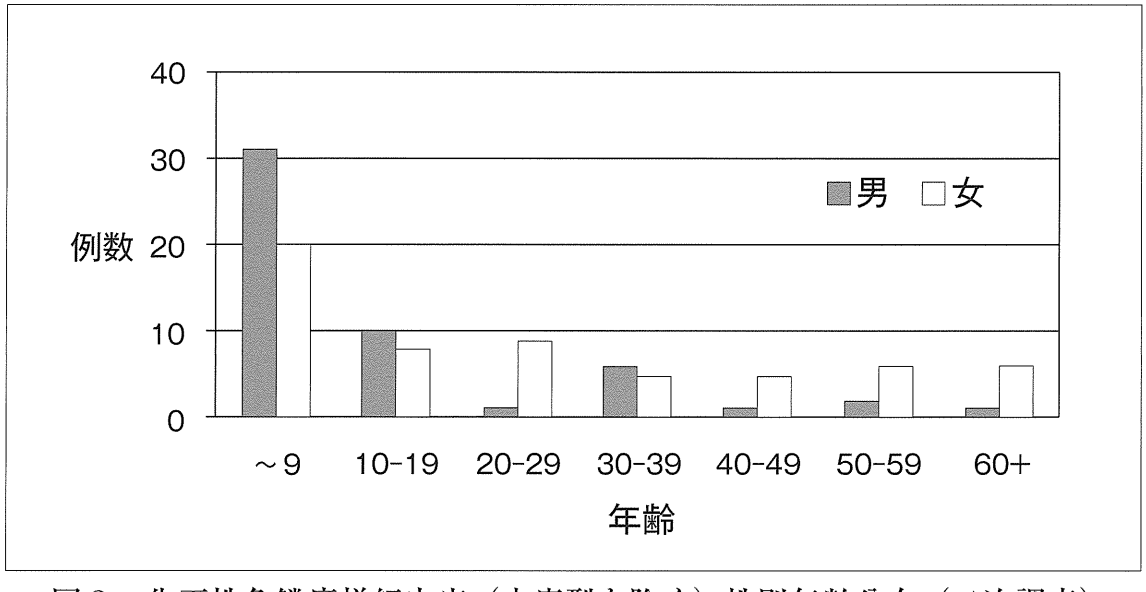

図２　先天性魚鱗癬様紅皮症（水疱型を除く）性別年齢分布（二次調査）

表５　先天性魚鱗癬様紅皮症（水疱型を除く）の病型別受療状況

受療状況	非水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症（60例）	葉状魚鱗癬（16例）	道化師様魚鱗癬（８例）	魚鱗癬症候群（36例）	全体（120例）
主に入院	1（ 1.7%）	1（ 6.3%）	0（ 0.0%）	1（ 2.8%）	3（ 2.5%）
主に通院	44（73.3%）	12（75.0%）	3（37.5%）	29（80.6%）	88（73.3%）
入院と通院	3（ 5.0%）	1（ 6.3%）	3（37.5%）	2（ 5.6%）	9（ 7.5%）
転院	5（ 8.3%）	2（12.6%）	0（ 0.0%）	2（ 5.6%）	9（ 7.5%）
死亡	0（ 0.0%）	0（ 0.0%）	2（25.0%）	2（ 5.6%）	4（ 3.3%）
不明	7（11.7%）	0（ 0.0%）	0（ 0.0%）	0（ 0.0%）	7（ 5.8%）

表6　先天性魚鱗癬様紅皮症（水疱型を除く）　全体及び病型別の臨床像

項目		NBCIE（60例）	葉状魚鱗癬（16例）	道化師様魚鱗癬（8例）	魚鱗癬症候群（36例）	全体（120例）
家族歴あり		13（21.7%）	3（18.8%）	2（25.0%）	11（30.6%）	29（24.2%）
皮疹の分布	全身性	52（86.7%）	13（81.3%）	8（100.0%	28（77.8%）	101（84.2%）
	限局性	7（11.7%）	2（12.5%）	0（ 0.0%）	5（13.9%）	14（11.7%）
	不明	1（ 1.7%）	1（ 6.3%）	0（ 0.0%）	3（ 8.3%）	5（ 4.2%）
紅皮症	あり	45（75.0%）	1（ 6.3%）	6（75.0%）	15（41.7%）	67（55.8%）
	なし	13（21.7%）	14（87.5%）	2（25.0%）	20（55.7%）	49（40.8%）
	不明	2（ 3.3%）	1（ 6.3%）	0（ 0.0%）	1（ 2.8%）	4（ 3.3%）
鱗屑の性状	鎧状	5（ 8.3%）	4（25.0%）	6（75.0%）	0（ 0.0%）	15（12.5%）
	豪猪皮状	0（ 0.0%）	0（ 0.0%）	0（ 0.0%）	1（ 2.8%）	1（ 0.8%）
	大型	16（26.7%）	10（62.5%）	0（ 0.0%）	9（25.0%）	35（29.2%）
	細かい	36（60.0%）	2（12.5%）	2（25.0%）	21（58.3%）	61（50.8%）
	不明	3（ 5.0%）	0（ 0.0%）	0（ 0.0%）	5（13.9%）	8（ 6.7%）
鱗屑の色	褐色	11（18.3%）	10（62.5%）	1（12.5%）	10（27.8%）	32（26.7%）
	白色	47（78.3%）	4（25.0%）	5（62.5%）	22（61.1%）	78（65.0%）
	不明	2（ 3.3%）	2（12.5%）	2（25.0%）	4（11.1%）	10（ 8.3%）
鱗屑の剥脱	あり	44（73.3%）	6（37.5%）	5（62.5%）	16（44.4%）	71（59.2%）
	なし	11（18.3%）	8（50.0%）	1（12.5%）	18（50.0%）	38（31.7%）
	不明	5（ 8.3%）	2（12.5%）	2（25.0%）	2（ 5.6%）	11（ 9.2%）
眼瞼外反	あり	19（31.7%）	4（25.0%）	8（100%）	2（ 5.6%）	33（27.5%）
	なし	37（61.7%）	11（68.8%）	0（ 0.0%）	31（86.1%）	79（65.8%）
	不明	4（ 6.7%）	1（ 6.3%）	0（ 0.0%）	3（ 8.3%）	8（ 6.7%）
口唇突出	あり	7（11.7%）	1（ 6.3%）	6（75.0%）	0（ 0.0%）	14（11.7%）
	なし	47（78.3%）	14（87.5%）	1（12.5%）	33（91.7%）	95（79.2%）
	不明	6（10.0%）	1（ 6.3%）	1（12.5%）	3（ 8.3%）	11（ 9.2%）
掌蹠角化	なし	21（35.0%）	7（43.8%）	2（25.0%）	21（58.3%）	51（42.5%）
	あり	32（53.3%）	8（50.0%）	6（75.0%）	14（38.9%）	60（50.0%）
	不明	7（11.7%）	1（ 6.3%）	0（ 0.0%）	1（ 2.8%）	9（ 7.5%）
手指の拘扼	なし	50（83.3%）	14（87.5%）	3（37.5%）	29（80.6%）	96（80.0%）
	あり	7（11.7%）	1（ 6.3%）	5（62.5%）	5（13.9%）	18（15.0%）
	不明	3（ 5.0%）	1（ 6.3%）	0（ 0.0%）	2（ 5.6%）	6（ 5.0%）
姿勢の異常	なし	54（90.0%）	15（93.8%）	7（87.5%）	29（80.6%）	105（87.5%）
	あり	3（ 5.0%）	0（ 0.0%）	1（12.5%）	4（11.1%）	8（ 6.7%）
	不明	3（ 5.0%）	1（ 6.3%）	0（ 0.0%）	3（ 8.3%）	7（ 5.8%）
歩行障害	なし	52（86.7%）	13（81.3%）	5（62.5%）	26（72.2%）	96（80.0%）
	あり	4（ 6.7%）	2（12.5%）	1（12.5%）	5（13.9%）	12（10.0%）
	不明	4（ 6.7%）	1（ 6.3%）	2（25.0%）	5（13.9%）	12（10.0%）
コロジオンベイビーか	あった	22（36.7%）	4（25.0%）	6（75.0%）	7（19.4%）	39（32.5%）
	ない	18（30.0%）	3（18.8%）	2（25.0%）	18（50.0%）	41（34.2%）
	不明	20（33.3%）	9（56.3%）	0（ 0.0%）	11（30.6%）	40（33.3%）

資料１

先天性魚鱗癬様紅皮症（Congenital Ichthyosiform Erythroderma, CIE）
診断の手引き（平成21年７月）

（厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業　稀少難治性皮膚疾患に関する研究班版）

１）概念

全身皮膚にさまざまな厚さの鱗屑、魚鱗癬症状を生じ、さまざまな程度に紅皮症を伴う遺伝性角化異常症。水疱を伴う群（水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症：BCIE）、水疱を伴わない群（非水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症:NBCIE）、紅斑が無く大型の鱗屑を生じる群（葉状魚鱗癬:LI）、よろい状の非常に硬い皮膚をもつ群（道化師様魚鱗癬：HI）、皮膚以外の症状を持つ群（魚鱗癬症候群：IS）がある。

表皮角化細胞の細胞骨格、角化細胞の細胞膜とその内側の裏打ち構造あるいは角層細胞間脂質構造に関与している、多くのタンパク質の遺伝子異常（変異）により生じる。それらのタンパク質として、ケラチン1、ケラチン10、ケラチン2e、transglutaminase 1, ATP-binding cassette transporter subfamily A member 12（ABCA12), ichthyin, arachidonate 12-lipoxygenase R type（ALOX 12B), arachidonate lipoxygenase 3（ALOXE3), CYP4F22, SPINK5, FALDH, PHYH, connexin 26, ABHD5などがある。

BCIEは主に常染色体優性遺伝、その他は常染色体劣性遺伝。

２）診断の手引き

a）全身の鱗屑、魚鱗癬（全型）
b）生下時より生じる全身性びまん性潮紅（BCIE, NBCIE）
c）機械的刺激を受ける部位の弛緩性水疱と浅いびらん（BCIE）
d）生後まもなく皮膚は乾燥し、眼瞼外反・口運動障害などを生じる（NBCIE, LI, HI）
e）全身の潮紅は明らかでなく、粗大・暗褐色・板状の鱗屑を伴う（LI）
f）出生時には全身が厚い板状の角質に覆われ、眼瞼外反、口唇突出開口、耳介変形が見られる（HI）
g）皮膚以外の症状を持つ（IS）
h）組織学的には、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（BCIE）
i）組織学的には、光顕では著明な過角化と表皮肥厚、不全角化などがみられる（BCIEを除く全て）

３）病型

①水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症（BCIE）
紅皮症、鱗屑、機械的刺激を受ける部位の弛緩性水疱
②非水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症（NBCIE）
紅皮症、鱗屑あり。水疱形成なし。
③葉状魚鱗癬（LI）
全身の潮紅は明らかでなく、粗大・暗褐色・板状の鱗屑を伴う
④道化師様魚鱗癬（HI）