

Sakurane Y, Nakano H, Sawamura D,  
Yoneda K, Hamada T, Hashimoto T.  
Pachyonychia congenita in Japan: report of  
familial cases with a recurrent KRT16  
mutation. Eur J Dermatol. 2014,  
24(1):122-3.

7. Park K, Nakano H, Sawamura D,  
Kabashima K, Miyachi Y. A case of  
dominant dystrophic epidermolysis bullosa  
with diabetes mellitus presenting as  
progressive recalcitrant blisters and  
erosions. Int Wound J. 2014, 11(5): 567-8.
8. Iinuma S, Aikawa E, Tamai K, Fujita R,  
Kikuchi Y, Chino T, Kikuta J, McGrath J,  
Ishii M, Iizuka H, Kaneda Y. Transplanted  
bone marrow-derived circulating  
PDGFRa+ cells restore type VII collagen  
in recessive dystrophic epidermolysis  
bullosa mouse skin graft. J Immunol, in  
press 2014

#### H. 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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

先天性魚鱗癬の皮膚重症度評価  
— 既存データ解析による臨床疫学像の解析 —

研究分担者 池田志孝 順天堂大学大学院医学研究科  
皮膚科学・アレルギー学 教授  
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  
黒沢美智子 順天堂大学医学部衛生学講座 准教授

**【研究要旨】**

当班では以前より先天性魚鱗癬の疫学調査を行って来た。今後は皮膚ならびに皮膚以外の臓器の重症度、加えて患者 QOL の調査を進める必要がある。そこで過去の班研究で得られた魚鱗癬症候群患者の臨床データを基に、皮膚の重症度につき解析を試みた。その結果、各魚鱗癬症候群間ならびに当該症候群症例間において、臨床的多様性が観察された。今後は既全国疫学調査で把握されている全先天性魚鱗癬患者における重症度と QOL に関する調査を進める予定である。

共同研究者  
高木敦 順天堂大学医学部皮膚科  
込山悦子 順天堂大学医学部皮膚科

た複数の症例が報告がある症候群につき臨床症状の解析を行った。

**A. 研究目的**

先天性魚鱗癬のうち、魚鱗癬症候群の臨床疫学像を明らかにする。

**B. 研究方法**

2010 年度に行った全国疫学調査では、過去 5 年間に医療施設を受診した常染色体劣性先天性魚鱗癬患者はおよそ 220 人であり、そのうち魚鱗癬症候群の患者数は約 85 名と推測された。それら調査施設に二次調査票を送付したところ、42 例の魚鱗癬症候群症例につき、臨床情報が得られた。これらの中で診断が確定し、ま

**C. 研究結果**

- 1) Netherton 症候群 (17 例、図 1)
- a) 皮疹の分布: 全身又は限局性 (1 例)、
  - b) 紅皮症: あり又はなし、
  - c) 鱗屑の性状: 大型又は細かい、
  - d) 鱗屑の色: 褐色又は白色、
  - e) 鱗屑の剥奪: あり又はなし (2 例)、
  - f) 掌蹠角化: あり又はなし、
  - g) 手指の拘扼: なし (一部にあり (1 例)、
  - h) コロジオン児: あり (2 例) 又はなし、であった。

図1：Netherton症候群（17例）

皮疹の分布 : 全身 又は 限局性 (1例)  
 紅皮症 : あり 又は なし  
 鱗屑の性状 : 大型 又は 細かい  
 鱗屑の色 : 褐色 又は 白色  
 鱗屑の剥奪 : あり 又は なし (2例)  
 口唇突出 : なし  
 眼瞼外反 : なし  
 掌蹼角化 : あり 又は なし  
 手指の拘攣 : なし (一部にあり (1例))  
 姿勢の異常 : なし  
 歩行障害 : なし  
 コロジオン児 : あり (2例) 又は なし

2) Keratitis-ichthyosis-deafness (KID) 症候群 (8例、図2)

- a) 皮疹の分布：全身又は限局、
- b) 紅皮症：あり又はなし、
- c) 鱗屑の性状：豪猪皮状又は細かい、
- d) 鱗屑の色：褐色又は白色、
- e) 手指の拘攣：あり又はなし、
- f) コロジオン児：あり(1例)又はなし、であった。

図2：KID症候群（8例）

皮疹の分布 : 全身 又は 限局  
 紅皮症 : あり 又は なし  
 鱗屑の性状 : 豪猪皮状 又は 細かい  
 鱗屑の色 : 褐色 又は 白色  
 鱗屑の剥奪 : なし  
 口唇突出 : なし  
 眼瞼外反 : なし  
 掌蹼角化 : あり  
 手指の拘攣 : あり 又は なし  
 姿勢の異常 : なし  
 歩行障害 : なし  
 コロジオン児 : あり (1例) 又は なし

3) Sjogren Larsson 症候群 (7例、Epilepsy含む、図3)

- a) 鱗屑の色：褐色又は白色、
- b) 掌蹼角化：あり又はなし、
- c) 歩行障害：あり、

d) コロジオン児：なし、であった。

図3：Sjogren Larsson 症候群 (7例、Epilepsy含む)

皮疹の分布 : 全身  
 紅皮症 : なし  
 鱗屑の性状 : 細かい  
 鱗屑の色 : 褐色 又は 白色  
 鱗屑の剥奪 : なし  
 口唇突出 : なし  
 眼瞼外反 : なし  
 掌蹼角化 : あり 又は なし  
 手指の拘攣 : なし  
 姿勢の異常 : なし  
 歩行障害 : あり  
 コロジオン児 : なし

4) Conradi-Hünemann-Happle syndrome (X-linked dominant chondrodysplasia punctata, CDPX2)

Conradi 症候群 (3例、図4)

- a) 皮疹の分布：全身性又は限局性
- b) 鱗屑の性状：大型又は細かい
- c) 鱗屑の色：褐色又は白色
- d) 姿勢の異常：あり又はなし
- e) 歩行障害：あり又はなし
- f) コロジオン児：なし、であった。

図4：Conradi症候群（3例）

皮疹の分布 : 全身性 又は 限局性  
 紅皮症 : なし  
 鱗屑の性状 : 大型 又は 細かい  
 鱗屑の色 : 褐色 又は 白色  
 鱗屑の剥奪 : なし  
 口唇突出 : なし  
 眼瞼外反 : なし  
 掌蹼角化 : なし  
 手指の拘攣 : なし  
 姿勢の異常 : あり 又は なし  
 歩行障害 : あり 又は なし  
 コロジオン児 : なし

## 5) その他の魚鱗癬症候群 (図 5)

1 例の解答や診断未定例のため、解析は困難であった。

図5:

Dorfman-Chanarin 症候群: 1例

Peeling skin 症候群: 1例

Trichothiodystrophy (魚鱗癬合併): 1例

Trichothiodystrophy (毛髪異常): 1例

CHILD 症候群: 1例

魚鱗癬症候群とだけ記載: 2例

## D. 考 察

本邦で抽出された魚鱗癬症候群症例は限られているものの、症候群間ならびに各症候群症例間で臨床症状の多様性が存在することが明らかとなった。今後は先天性魚鱗癬全体（表皮融解性魚鱗癬、常染色体劣性先天性魚鱗癬、道化師様魚鱗癬、魚鱗癬症候群）の重症度と QOL につき調査を進める予定である。

## E. 結 論

先天性魚鱗癬の臨床症状は従来想定されていたものよりも多様であり、また魚鱗癬症候群においても多様性が明らかとなった。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表 (平成 26 年度)

論文発表

1. Yoshihara N, Nakano H, Sawamura D, Ikeda S: Novel missense mutation of COL7A1 in a recessive dystrophic

epidermolysis bullosa patient with mild clinical phenotype. *J Dermatol.* 2014; 41: 939-40.

2. Mabuchi T, Ota T, Manabe Y, Ikoma N, Ozawa A, Terui T, Ikeda S, Inoko H, Oka A: HLA-C\*12:02 is a susceptibility factor in late-onset type of psoriasis in Japanese. *J Dermatol.* 2014; 41: 697-704.
3. Nakahara T, Takagi A, Yamagami J, Kamiya K, Aoyama Y, Iwatsuki K, Ikeda S: High Anti-Desmoglein 3 Antibody ELISA Index and Negative Indirect Immunofluorescence Result in a Patient With Pemphigus Vulgaris in Remission: Evaluation of the Antibody Profile by Newly Developed Methods. *JAMA Dermatol.* 2014;150: 1327-1330.
4. Hasegawa T, Ikeda S: Surgical management with CO2 laser for pseudosyndactyly in recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *J Dermatol.* 2014; 41: 767-8.
5. Oka A, Mabuchi T, Ikeda S, Terui T, Haida Y, Ozawa A, Yatsu K, Kulski JK, Inoko H: IL12B and IL23R gene SNPs in Japanese psoriasis. *Immunogenetics.* 2013; 65: 823-8.
6. Ogawa Y, Takeichi T, Kono M, Hamajima N, Yamamoto T, Sugiura K, Akiyama M: Revertant mutation releases confined lethal mutation, opening Pandora's box: a novel genetic pathogenesis. *PLoS Genet* 2014; 10: e1004276.
7. Kono M, Nomura T, Oguchi Y, Mizuno O, Suzuki S, Tsujiuchi H, Hamajima N, McLean WHI, Shimizu H, Akiyama M: Comprehensive screening for a complete set of Japanese-population-specific filaggrin gene mutations. *Allergy* 2014; 69: 537-40.

8. Petrof G, Nanda A, Howden J, Takeichi T, McMillan JR, Aristodemou S, Ozoemena L, Liu L, South AP, Pourreyron C, Dafou D, Proudfoot LE, Al-Ajmi H, Akiyama M, McLean WHI, Simpson MA, Parsons M, McGrath JA: Mutations in the Grainyhead-like 2 transcription factor result in an autosomal recessive ectodermal dysplasia syndrome. *Am J Hum Genet* 2014; 95: 308-14.
9. Sugiura K, Muto M, Akiyama M: CARD14 c.526G>C (p.Asp176His) is a significant risk factor for generalized pustular psoriasis with psoriasis vulgaris in the Japanese cohort. *J Invest Dermatol* 2014; 134: 1755-1757.
10. Shimizu Y, Ogawa Y, Sugiura K, Takeda J, Sakai-Sawada K, Yanagi T, Kon A, Sawamura D, Shimizu H, Akiyama M: A palindromic motif in the -2084 to -2078 upstream region is essential for ABCA12 promoter function in cultured human keratinocytes. *Sci Rep* 2014; 4: 6737.
- 研究班、先天性魚鱗癬の重症度と QOL 調査、研究責任者：池田志孝

#### H. 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

#### I. 倫理審査状況

順天堂大学医学部研究等倫理審査結果  
通知書（承認） 受付番号：14-135 課題  
名：厚生労働科学研究（難治性疾患政策  
研究事業）稀少難治性皮膚疾患に関する

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

弾性線維性仮性黄色腫に関する研究

研究分担者 宇谷厚志 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科  
皮膚病態学 教授

【研究要旨】

弾性線維性仮性黄色腫（PXE）は、弾性線維変性・石灰化により結合組織の構築的損傷を起こし、皮膚症状、視力障害、虚血性の心・脳・消化管障害などをもたらす。その分子機構はいまだ不明のままであり、さらに本疾患は重症度が個人で大きく異なり、予後の正確な予測は困難である。そのため、全国の実態調査、さらにそれに基づいた診断基準、重症度判定基準、診療ガイドラインの作成が必要である。

A. 研究目的

平成 22 年度から本邦初の弾性線維性仮性黄色腫の病態調査による把握を行い、遺伝子解析を立ち上げ、診断基準 2012 を作成した。

2014 年度は、1) 全国的疫学調査を 4 年ぶりに実施し、登録患者の臨床経過、また新たな患者の掘り起こしをおこなう。2) 重症度判定基準の作成。3) 診療ガイドライン作成委員を募り作成を開始する。

2015 年度以降は、1) 調査結果をもとに診断基準 2012 を改訂する。2) 診療ガイドライン作成する。

B. 研究方法

PXE 患者の実態調査により、診断基準の改定、重症度判定基準の作成、ならびに診療ガイドライン作成を目指す。

2014 年度

4 年前に全国 1,000 以上の皮膚科、眼

科、循環器科へ臨床調査個人票を送る方法で、150 名弱の患者登録を行った。本研究では同様の方法で全国的疫学調査を実施し、登録患者（150 名弱）の臨床経過、また新たな未登録患者の発見（50 名程度）を目指す。

1) 実態調査：皮膚・眼・心血管症状・病歴・治療を調査する。これらの病態の正確な把握に皮膚科医、眼科医、循環器科医を配置し調査項目を決定する。統計学的解析には医療統計の専門科を配置する。本研究では 4 年前に行った実態調査に参加したメンバーを想定している。

2) ガイドライン作成準備：実態調査の解析に参加するメンバーを中心に作成委員会を発足させる。

2015 年度以降

1) 2014 年度中に行う実態調査（臨床経過のデータを含む）の結果をもとに、診断基準を改訂する。

2) 臨床経過のデータによる予防・予後の改善手段に取り組む。

3) 皮膚科のみならず眼科、循環器科などを含めた医師が利用できる実用的ガイドラインを作成する。

#### (倫理面への配慮)

登録症例のプライバシーは、氏名を明記せず暗号化し、入力されたコンピュータはインターネットに接続せず、またパスワードで厳重に管理している。多施設患者登録ならびに遺伝子解析については倫理委員会の審査をうけ、さらに患者より文書で同意を得てから行っている。長崎大学で事前に審査を受けている研究は以下の通りである。

多施設患者登録システムによる、弾性線維性仮性黄色腫患者の臨床像、自然経過、予後、病因、治療の反応性の解析（平成22年8月2日～平成27年3月31日、承認番号100802191 期間延長申請中）

#### C. 研究結果

1) 患者データを基に診断基準の改定をおこない、より平易な既述とすることで一般診療医の使用しやすいものとなった。

2) 重症度は今回の研究で初めて導入したもので、スコア化をおこない、疾患重症度判定が可能となった。本判定基準は本研究班総会（2014年10月）にて発表し、承認を得た。（別表）

3) ガイドライン委員を全国から選別し、承諾を得た。

#### PXE 診療ガイドライン作成委員

---

宇谷厚志（長崎大学皮膚科）

谷崎英昭（京都大学皮膚科）

遠藤雄一郎（京都大学皮膚科）

金田眞理（大阪大学皮膚科）

簗持 淳（獨協大学皮膚科）

北岡 隆（長崎大学眼科）

築城英子（長崎大学眼科）

田村 寛（京都大学医療情報企画部）

前村浩二（長崎大学循環器内科）

池田聡司（長崎大学循環器内科）

三長孝輔（日赤和歌山医療センター  
消化器内科）

荻 朋男（長崎大学分子医学）

山本洋介（京都大学臨床研究総合  
センター）

---

#### D. 考 察

より正確な診断のため、症例収集を続けて行く必要がある。

#### E. 結 論

本邦 PXE 患者のデータが集積できている。そのデータを基に診断基準の改訂、重症度判定基準作成は完了した。今後その知見を参考にして診療ガイドラインを作成する。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表（平成26年度）

論文発表

1. Mine Y, Iwanaga A, Ikehara S, Koike Y, Takamura N, Utani A: Pseudoxanthoma elasticum-like skin lesions with congenital erythropoietic porphyria. Eur J Dermatol,

2014, 24: 401-2

2. Tanioka M, Utani A, Tamura H, Yoshimura N, Kashiwagi N, Kondo E, Konishi I, Miyachi Y : Calcification of the placenta in a woman with pseudoxanthoma elasticum with a mutation of the ABCC6 gene. *J Dermatol*, 2014, 41: 189-91
3. 三長孝輔, 山下幸孝, 宇谷厚志, 谷口洋平, 幡丸景一, 中谷泰樹, 赤松拓司, 瀬田剛史, 浦井俊二, 上野山義人 : 胃粘膜生検後に出血性ショックを来した弾性線維性仮性黄色腫の1例. *日本消化器内視鏡学会雑誌*, 2014, 56: 1756-1762
4. 宇谷厚志 : 【新・皮膚科セミナリウム】真皮細胞外マトリックス病変から全身疾患を診断. *日本皮膚科学会雑誌*, 2014, 124: 909-915
5. 宇谷厚志 : 弾性線維性仮性黄色腫の現況と展望. *日本臨牀*, 2014, 72: 2073-2077

#### 学会発表

1. 宇谷厚志 : 真皮マトリックス疾患 update : 2014. 5月度 北九州市皮膚科医会総会および研修会 (2014/5/15, 北九州市)
2. 小池真美、大谷翼伶、嶋岡弥生、濱崎洋一郎、岩永聰、宇谷厚志、高望美、阿久津行永、籾持淳 : ABCC6 遺伝子変異を認めた弾性線維性仮性黄色腫 (PXE) の姉妹例. 第 113 回日本皮膚科学会総会 (2014/5/30~6/1, 京都市)
3. 岩永聰、与崎マリ子、荻朋男、吉浦孝一郎、宇谷厚志 : 弾性線維性仮性黄色腫患者における ABCC6 遺伝子変異の解析. 第 46 回日本結合組織学会学術大会 第 61 回マトリックス研究会大会合

同学術集会 (2014/6/5~7, 名古屋市)

4. 宇谷厚志 : 弾性線維性仮性黄色腫の臨床疫学調査. 厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患等克服研究事業) 稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班 平成 26 年度第 1 回総会 (2014/7/11, 新宿区)
5. 宇谷厚志 : 弾性線維性仮性黄色腫 : 本邦患者の最新データ. 第 3 回なにわ金明水皮膚疾患研究会 (2014/7/17, 大阪市)
6. Yoshimi K, Okubo Y, Ikehara S, Koike Y, Kuwatsuka Y, Utani A : A case of pseudoxanthoma elasticum like disorder with multiple coagulation deficiency. 44th Annual ESDR Meeting (2014/9/10~13, Copenhagen, Denmark)
7. Iwanaga A, Yozaki M, Okubo Y, Koike Y, Yagi Y, Kuwatsuka Y, Maemura K, Tsuiki E, Kitaoka T, Muroga E, Tanioka M, Tamura H, Yamamoto Y, Hattori T, Isogai Z, Ogi T, Yoshiura K, Utani A : ABCC6 mutation of the Japanese pseudoxanthoma elasticum patients. 3rd Eastern Asia Dermatology Congress (2014/9/24~26, Jeju Island, Korea)
8. 宇谷厚志 : 弾性線維性仮性黄色腫重症度判定基準作成 2014. 厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患等克服研究事業) 稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班 平成 26 年度第 2 回総会 (2014/10/17, 新宿区)
9. Yoshimi K, Okubo Y, Ikehara S, Koike Y, Kuwatsuka Y, Utani A : A homozygous single T deletion found in the GGCX gene with PXE-like phenotypes. The 39th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology



(2014/12/12～14, 吹田市)

H. 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

## <重症度分類>

重症度分類を用いて、皮膚、眼、心・血管、消化管のうち、いずれかの病変で重症以上を有する症例を対象とする。

### 重症度分類

軽症	S0-1,	E0-1,	CV (Co0, Pe0-1, He0, Br0-1),	GI0
中等症	S2,	E2,	CV (Co1, Pe2, He1, Br2),	GI1
重症	S3,	E3,	CV (Co2-3, Pe3, He2-3, Br3),	GI2

### 皮膚病変 S

- S0 なし
- S1 黄白色丘疹
- S2 黄白色丘疹の癒合した局面
- S3 弛緩し垂れ下がった皮膚

### 眼病変 E

- E0 矯正視力 0.7 以上、かつ異常視野欠損なし
- E1 矯正視力 0.7 以上、かつ異常視野欠損あり
- E2 矯正視力 0.7 未満、0.3 以上、かつ異常視野欠損あり
- E3 矯正視力 0.3 未満、かつ異常視野欠損あり

注：矯正視力、視野ともに、良好な方の眼の測定値を用いる。

### 心・血管病変 CV

#### Co) 冠動脈疾患

- Co0 狭心痛の出現なし
- Co1 激しい労作にて、狭心痛あり（負荷心電図にて異常あり。）
- Co2 軽労作にて、狭心痛あり
- Co3 心筋梗塞の発症/既往

#### Pe) 末梢動脈

- Pe0 症状なし
- Pe1 冷感やしびれ感あり 脈の触知が弱い
- Pe2 間欠性跛行あり
- Pe3 安静時疼痛や皮膚潰瘍/壊死あり

#### He) 心不全

- He0 症状なし
- He1 激しい労作にて、呼吸困難や動悸が出現する
- He2 軽労作にて、呼吸困難や動悸が出現する
- He3 安静時にも、呼吸困難や動悸が出現する

Br) 脳卒中

Br0 明らかな障害が無い (介護区分：自立)

Br1 日常の身体活動は介助なしに行える (介護区分：要支援1-2)

Br2 日常の身体活動に部分的な介助を要する (介護区分：要介護1-2)

Br3 日常の身体活動の全てに介助が必要である (介護区分：要介護3以上)

消化管病変 GI

GI0 異常なし

GI1 内視鏡検査を施行し粘膜下の血管異常

または造影CTでの異常動脈網や動脈瘤などの形成あり

GI2 上部消化管からの動脈性出血またはその既往あり

※なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

実践的な治療と生活指導のための眼皮膚白皮症診療ガイドライン作成

研究分担者 鈴木民夫 山形大学医学部皮膚科学講座 教授

**【研究要旨】**

先天性の白皮症を呈する疾患について疫学調査を行ない、眼皮膚白皮症患者数は年間患者数が40.8人という結果であった。生活指導を中心とした眼皮膚白皮症診療ガイドラインを作成し発表した。眼皮膚白皮症では、視力障害が大きな問題となるため、眼科医の協力のもとに診断基準と重症度分類案を作製した。

**A. 研究目的**

眼皮膚白皮症は、日本人では数万人に1人の頻度の稀な遺伝性疾患である。根治治療法が確立されておらず、対処療法や生活指導がその中心となる。また、明確な診断基準や重症度分類が作成されていない。そこで、本研究では診断基準や重症度分類案を作成すると共に、実践的は治療と生活指導のための診療ガイドラインを作製することを目的とする。

**B. 研究方法**

疫学調査について：2009年に白斑を呈する疾患患者の皮膚科患者総数における頻度を調べた調査結果があるが、今回、先天性の白皮症を呈する疾患に絞って、全国の特定機能病院の皮膚科のみならず、眼科に対して改めてアンケート調査を行った。それぞれ631施設に対してアンケート用紙を送付した。

ガイドラインの作成：今回我々は、皮膚科医のみならず、色素異常症で臨床的に大きな問題の1つである視力障害に対して、より実践的なガイドラインを作成

するために、計画段階より眼科医の協力を仰いだ。

診断基準や重症度分類案の作成：他の疾患の重症度分類を参考にして作成する。

**（倫理面への配慮）**

研究内容については山形大学医学部倫理委員会の承認を得ている。個人の特定がなされないように十分に配慮した。

**C. 研究結果**

疫学調査について：皮膚科217施設、眼科179施設から回答があった。その結果、眼皮膚白皮症患者数は年間患者数が40.8人という結果であった。また、患者に対して遺伝子診断を積極的に提案している施設は40%程度であった。

ガイドラインの作成：眼科医の協力のもとに生活指導を中心としたガイドラインを作成して報告した（日本皮膚科学会誌, 124 ; 1897-1911, 2014）。

診断基準や重症度分類案の作成：皮膚所見のみならず、眼科的所見も加えて作成した。

#### D. 考 察

疫学的調査によって、患者数がおおよそ把握できたことは今後の臨床研究の立案にとって有益な情報と思われる。また、遺伝子診断によって確定診断されている症例が半数にも満たないことは新しい情報であり、今後の対策が必要である。

生活指導を中心にしたガイドライン作成により、患者に直接接する皮膚科臨床医に対して方向性が示すことができたと思われる。

診断基準と重症度分類案については、今後、他疾患との比較を前提にした検討が必要かもしれない。

#### E. 結 論

疫学調査を行ない患者数を把握すると主に生活指導ガイドラインを作成し、診断基準と重症度分類案を作成した。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表（平成 26 年度）

論文発表

1. 深井和吉、他：眼皮膚白皮症診療ガイドライン、日皮会誌、124、1897-1911 (2014)
2. Montoliu L, et al.: Increasing the complexity: new genes and new types of albinism. *Pigment Cell Melanoma Res*, 27:11-18, (2014)
3. Okamura K, et al.: Oculocutaneous albinism (OCA) in Japanese patients: five novel mutations. *J Dermatol Sci* 74: 173-174 (2014)
4. Yoshizawa J, et al.: Variants in melanogenesis related genes associate with skin cancer risk among Japanese

populations. *J Dermatol* 41: 296-302 (2014)

5. Oiso N, et al.: Nevus depigmentosus with pale skin, yellow-brown hair and a light brown iris. *Eur J Dermatol* 24:406-407 (2014)
6. Kanazu M, et al.: An intractable case of Hermansky-Pudlak syndrome. *Internal Medicine* 53: 2629-2634 (2014)
7. Shimanuki M, et al.: Positive selection with diversity in oculocutaneous albinisms type 2 gene (OCA2) among Japanese. *Pigment Cell Melanoma Res*, (in press)

学会発表

1. Ken Okamura, et al.: Oculocutaneous albinism (OCA) in Japanese patients: seven novel mutations and a case of OCA3. 22st International Pigment Cell Conference (Singapore) 2014,9,4-7

#### H. 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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

東京医科歯科大学皮膚科で経験した  
特発性後天性全身性無汗症の臨床的検討

研究分担者 横関博雄 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科  
皮膚科学分野 教授

【研究要旨】

特発性後天性全身性無汗症(acquired idiopathic generalized anhidrosis: 以下 AIGA)は、基礎疾患を有する続発性無汗症や、分節性の無汗を示さない原因不明の全身性無汗症の一群である。今回我々は、過去 6 年間に当科で経験した AIGA の症例をまとめ、副腎皮質ステロイド薬の治療効果について検討した。

過去 6 年間に当科を受診し AIGA と診断した患者、男性 20 名女性 7 名の計 27 名のうち、ステロイドパルス療法を施行した症例は 19 例あった。19 例中 10 例で、後療法としてプレドニゾロンの内服を施行した。ステロイドパルス療法を施行した群(19 例)の効果判定は、無効 14 例(73.7%)、有効 3 例(15.8%)、著効 2 例(10.5%)であった。今回の検討では発症から治療開始までの期間が短い方が、ステロイドパルス療法の有効性が高い傾向があった。また、初回のステロイドパルス療法で著効する症例がある一方で、再燃時にステロイドパルス療法を追加しても効果が減弱し無効となる症例もあった。ステロイドパルス療法の有効率が他施設よりも低い理由は不明であり、今後無効例の病態を解析し、より有効な治療法を検討していく必要があると考える。

共同研究者  
宗次太吉 東京医科歯科大学皮膚科

過去6年間に当科で経験したAIGAの症例をまとめ、副腎皮質ステロイド薬の治療効果について検討を行った。

A. 研究目的

AIGA は、基礎疾患を有さず、分節性の無汗を示さない原因不明の全身性無汗症の一群の疾患である。患者は暑熱環境でうつ熱やコリン性蕁麻疹を生じ難治例も多いことから、職業上の制限が必要であったり、QOL に及ぼす影響は大きい。しかしながら症例数が少なく治療の検討はまだ十分なされていない。今回我々は、

B. 研究方法

2008 年 4 月から 2014 年 3 月までの 6 年間に東京医科歯科大学皮膚科を受診し、AIGA と診断した患者計 27 名を対象とした。

定義として、AIGA は明らかな原因がなく後天性に全身の無汗ないし減汗を生じ、発汗以外の自律神経症候および神経学的

症候を認めないものとし、可能な限りミノール法（当科では和田高垣法の変法で施行）により無汗領域を同定して、本邦のAIGA診断基準に準じて診断した。また1例を除き全ての症例で汗腺の組織所見を確認し、可能な症例では発汗に関連する自律神経検査を施行した。

#### （倫理面への配慮）

本研究は、「皮膚汗腺における発汗のしくみ・病態の研究」として本学倫理委員会の承認を得ている。

### C. 研究結果

#### I. 患者背景

年齢性別、既往症、発症時の年齢、治療開始時年齢（または診断時年齢）、血清IgE値、コリン性蕁麻疹の有無、発汗が残存している領域、無汗部位の病理組織学的所見について評価した。自律神経機能の評価として、交感神経皮膚反応（Sympathetic Skin Response; SSR）、定量的軸索反射性発汗試験（Quantitative Sudomotor Axon Reflex Test; QSART）、緊張性瞳孔の有無と起立性低血圧の有無を検査した。

- ①患者：男性20名、女性7名の計27名、発症年齢は10歳頃～68歳頃までで、発症年齢の平均はおよそ28.8歳であった。
- ②既往歴：精神的疾患として、強迫性障害が1例、身体表現性障害が2例あった。
- ③治療前の発汗残存部位：体幹・四肢に広範に無汗を認める症例が多かった。また顔面、腋窩、掌蹠などの発汗は保

たれている症例が多かった。

- ④コリン性蕁麻疹の合併：27例中15例（56%）でコリン性蕁麻疹の合併を認めた。
- ⑤自律神経機能の評価：27例中25症例で緊張性瞳孔の有無、起立性低血圧の有無を検査したが、異常を認めなかった。SSRの結果は表に記載した通りであった。
- ⑥定量的軸索反射性発汗試験（QSART）：27例中23例で軸索反射性発汗（AXR）を測定した。いずれの症例も低下もしくは無反応であった。一部の症例では2個の発汗計プローブを用いてAXRとイオントフォレーシス後の直接刺激性発汗（DIR）を並行して測定したが、DIRも低下もしくは無反応であった。
- ⑦無汗部位の病理組織像：多くの症例では汗腺の形態異常を認めなかった。症例によっては、汗腺周囲に軽度のリンパ球浸潤を伴う例、分泌腺の膨化変性を伴う例、汗腺の表皮開口部に角栓形成を認めた例があった。

#### II. 治療経過

AIGAと診断した症例のうち、ステロイドパルス療法が施行可能で、患者の同意が得られた症例については、ステロイドパルス療法（メチルプレドニゾン1000mg/日を3日間連続点滴静注）を施行した。1回のステロイドパルス療法で治療効果が乏しい症例は、1ヵ月程度期間をおいて2回目のステロイドパルス療法を施行し、後療法としてプレドニゾン30mg/日を投与し、3ヵ月程度かけて漸減中止した。それでもなお治療効果が乏しい症例については、ステロイドパルス療法と後療法を繰り返した。

治療効果の評価については、基本的にミノール法を用いて発汗領域を治療前と比較した。治療前の発汗領域と比較し、治療後に発汗領域が拡大しなかったものを無効(×)とし、発汗領域が体表面積の20-30%程度拡大したものを有効(○)、発汗領域が全身の80%以上まで改善したものを著効(◎)とした。再燃については、有効、著効とした症例のうち、通院中に無汗が再燃した症例を再発ありとした。

### ①治療内容

AIGA27例のうち、他院で治療したものが2例、治療を施行しなかったものが3例あった。治療を施行しなかった3例について詳しくみると、症例5は治療の同意が得られず、症例9は精神科治療を優先、症例25は中途退院であった。ステロイドを使用せず他の内服薬で治療した症例は3例あり、詳細をみると症例11は精神科投薬治療中のためステロイド投与を見合わせたもの、症例21と症例26はステロイド投与を希望されなかったものであった。3症例とも塩酸ピロカルピンや塩酸セビメリンの内服を試みた。

ステロイドパルス療法を施行した症例は19例あった。内訳は、ステロイドパルス療法1回が4例、2回が8例で、3回が2例、4回が2例、6回が2例、ハーフパルス1回が1例であった。後療法として、19例中10例でプレドニゾロンの内服を施行した。詳細をみるとプレドニゾロン30mg/日から漸減したものが9例、プレドニゾロン60mg/日から漸減したものが1例あった。ステロイド投与による副作用は2例で認め、症例12で続発性副腎皮質機能不全、症例24で明らかな関与は不明であるが、経過中に帯状疱疹を発症した。

また、ステロイド内服のみで治療を行った症例や、免疫抑制剤を使用した症例はなかった。

### ②治療効果

ステロイドパルス療法を施行した群(19例)は、無効14例(73.7%)、有効3例(15.8%)、著効2例(10.5%)であった。無効例とした症例16はステロイドパルス療法施行後16ヵ月後に軽快したもので、ステロイドパルス療法そのものは無効で、後に自然軽快したものと考えた。

ステロイドパルス療法後、後療法でステロイド内服を行った群(10例)は、症例13と症例17を除いた8例でいずれも治療前後を比較して、発汗領域の拡大は認めなかった。症例13については他院で治療された症例で、ステロイドパルス療法1回施行後、後療法としてプレドニゾロン30mg/日より内服した症例であった。ステロイドを使用せず他の内服薬で治療した群(3例)は、症例21では塩酸セビメリン服用後3~4時間は一時的に発汗の増加があった。

### ③再燃について

ステロイドパルス療法が有効及び著効と判定した5例のうち、4例を当院で経過観察した。著効例(症例10)を除いた3例は全例で再燃を認めた。症例14、15、24については、初回のステロイドパルス療法後には、一部発汗領域の拡大を認めたが、再度ステロイドパルス療法を追加した際には効果が減弱し、反応しなくなったためステロイドの効果判定を無効とし、再発ありとした。



#### ④過去の自験例との整合性

過去の自験例の報告で症例 14 はステロイドパルス療法の治療効果を有効としていたが、再燃に対し追加でステロイドパルス療法を施行したところ、効果が減弱し治療に反応しなくなったため、ステロイドの効果判定を無効とし、再発ありとした。また症例 2 はステロイドパルス療法の効果を有効としていたが、治療後もともと発汗が残存していた部位の発汗量は増加したが、発汗領域の拡大はなかったため、無効に訂正した。

#### D. 考 察

過去の AIGA 症例を集積した報告によると、集計の方法に差はあるが、ステロイドの有効率を 7-9 割程度としている報告が多い。今回自験例の AIGA 27 例の集計ではステロイドパルス療法を施行した症例は 19 例で、うち有効及び著効と判定したのは 5 例であり有効率は 26.3% だった。自験例は、他の報告よりも有効率が低く、また発汗領域の改善も少なかった。さらに自験例を解析すると、ステロイドパルス療法が有効であった群は、発症から治療開始までの期間が短い傾向を認めたが、有意ではなかった。

治療効果に関連する患者因子について詳細に検討した大嶋らの報告によると、13 例中 12 例にステロイドパルス療法を、1 例にステロイド内服療法を施行し、有効率は 100% であった。よってステロイドの有効性を予測する因子の検討はされていないが、再燃を認めた症例は、発症年齢が若く、コリン性蕁麻疹の合併している症例、また発症から治療までの期間が長く、ステロイド治療に抵抗性のある症例は無汗の再燃を繰り返しやすい可能

性が報告されている。

自験例についてまとめると、ステロイドパルス療法が著効した症例は、ステロイドパルス療法の 1 回目で効果を認めているという特徴があった。またステロイドパルス療法後再燃を認めた症例では、ステロイドパルス療法を追加しても、効果が減弱し反応しなくなる症例(症例 14、15、24)と、ステロイドパルス療法の度に発汗領域が改善し、その後再燃する症例があった(症例 17)。自験例に限っては、初回のステロイドパルス療法で著効する症例がある一方で、ステロイドパルス療法の効果が有効程度に止まる症例では、再燃時にステロイドパルス療法を追加しても効果が減弱し無効となる傾向があった。

自験例の無汗部位での病理組織学的所見を検討したところ、ステロイドパルス療法を施行した 19 例のうち 11 例で何らかの変化を認めた。一般に汗腺の形態に異常のないものはステロイドパルス療法の反応は良いと考えられるが、過去に汗腺の変性を認めた症例でもステロイドの有効例が報告されている。このようなことから我々は、無汗部の汗腺が変性している症例でも、減汗部に残存する汗腺にステロイドが作用するのではないかと考え、汗腺の形態異常を認めた症例にもパルス療法を施みたところ、症例 10 では汗腺汗管とも萎縮を認めたがステロイドパルス療法が著効した。ただし自験例も含め、汗腺の形態が正常であってもステロイドが無効な症例も報告されており、無汗部の病理組織像とステロイドパルス療法の治療効果に相関はないと考えた。それは、AIGA の汗腺の形態は、同一個体の中でも部位や進行度(重症度)に差異があ

り、単一ではないと予想されるため、病理組織学的所見とステロイドの治療効果は一定しないことがあると考えた。

AIGA の病態については新たな知見が報告されている。一般に、発汗系の交感神経節後線維からアセチルコリンが放出されると、汗腺にあるムスカリン性アセチルコリン M3 (CHRM3) 受容体に作用し発汗が起こるが、減汗部の汗腺では、CHRM3 受容体発現の低下を認めたと報告された。さらに CHRM3 に対する自己抗体の検出についても Asahina らにより報告された。報告によると、AIGA 12 例の患者血清のうち、1 例 (8.3%) のみ CHRM3 に対する自己抗体の存在を認めた。その症例は、55 歳の男性で発症から 6 ヶ月を経過しており、ほぼ全身の無汗を呈し、コリン性蕁麻疹を伴っていなかった。ステロイドパルス療法に対する反応は不良であった。またステロイドパルス療法が著効した症例は 2 例あったが、いずれも CHRM3 に対する自己抗体は有していなかった。これらの結果より、一部の AIGA では、CHRM3 に対する自己抗体が発症に関連する可能性があるが、AIGA は自己抗体のみならず他の要因も関連する複合的な疾患であることが示唆された。自験例のステロイドパルス療法が著効した 2 例についても、Asahina らの報告から推察すると必ずしも自己抗体を有しているとは限らないと考えられる。

## E. 結 論

AIGA は自然軽快例も一定の割合で報告されているが、今回の検討では発症から治療開始までの期間が短いほうがステロイドパルス療法の有効性が高い傾向があったことから、汗腺の形態異常の有無

に関わらず、時期を逸しないよう早期のステロイド治療を開始するのが望ましいと考える。また、初回のステロイドパルス療法で著効する症例がある一方で、再燃時にステロイドパルス療法を追加しても効果が減弱し無効となる症例があったのも特徴的であった。ステロイドパルス療法の有効率が他施設よりも低い理由は不明であり、今後無効例の病態を解析し、より有効な治療法を検討していく必要があると考える。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表 (平成 26 年度)

### 論文発表

1. 宗次太吉、藤本智子、芝間さやか、西澤綾、井川健、横関博雄. 高 IgE 症候群の患者に生じた寒冷誘発性発汗過多症. 皮膚病診療 vol136, No8 741-744
2. 宗次太吉、藤本智子、高山かおる、井川健、横関博雄. 当科で経験した特発性後天性全身性無汗症の臨床的検討. 皮膚病診療 vol136, No8 777-782

### 学会発表

1. 宗次太吉、藤本智子、芝間さやか、西澤綾、井川健、横関博雄. 高 IgE 症候群の患者に生じた寒冷誘発性発汗過多症. 第 113 回日本皮膚科学会総会、2014. 5. 30.
2. Takichi Munetsugu, Tomoko Fujimoto, Sayaka Shibama, Aya Nishizawa, Ken Igawa, Hiroo Yokozeki. Cold induced hyperhidrosis associated with hyper-IgE syndrome. 11th Meeting of the

German-Japanese Society of Dermatology,  
Heidelberg, Germany, 2014.6.12.

3. 宗次太吉、藤本智子、高山かおる、井川健、横関博雄。東京医科歯科大学皮膚科で経験した特発性後天性全身性無汗症の臨床的検討。第 22 回日本発汗学会総会、2014. 9. 18.

H. 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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

遺伝性血管性浮腫に関する研究

研究協力者 秀 道広 広島大学大学院医歯薬保健学研究院  
皮膚科学 教授

【研究要旨】

遺伝性血管性浮腫の診療に従事している我が国の医師、患者の情報を収集、連携してネットワークを構築し、我が国における遺伝性血管性浮腫患者の診療実態を調査した。その結果、317名の患者の存在が同定され、その臨床情報を抽出、解析するとともに海外の情報を収集し、我が国の実情に合わせた診断基準、重症度基準を検討、提案した。また、我が国における遺伝性血管性浮腫の治療体制の課題を抽出した。

A. 研究目的

遺伝性血管性浮腫は、欧米では5～10万人に1人の割合で存在し、その頻度には人種差はないと報告されている。そのため我が国における患者数は約2000～3000人と推定されるが、平成21年に実施された全国調査では59人であった。また、本疾患は原発性免疫不全症の中の補体欠損症に含まれるため、診断はつけられても特定難治性疾患に含まれることに気づかれない例が多く、今なお多くの患者が十分な医療の恩恵を受けていないと考えられる。そこで本年度本研究では、我が国における遺伝性血管性浮腫患者に関する情報を可能な限り収集し、有病率、および診断の方法と治療の実態を把握するとともに、診断基準と重症度基準を作成することを目的とした。

B. 研究方法

研究協力者が平成21年に実施した全

国調査、遺伝性血管性浮腫治療薬（血漿C1-INH製剤：ベリナートP®）の処方情報、および我が国から報告された学会報告、論文報告に基づき、我が国における遺伝性血管性浮腫に関する情報を可能な限り収集した。また、平成26年度にNPO法人として結成された遺伝性血管性浮腫患者会と連携し、ホームページ上に寄せられた遺伝性血管性浮腫に関する意見、質問を参照した。

（倫理面への配慮）

調査で得られた情報のうち、個人情報に関するものは厳重に管理し、特に本人が同定できる写真などの情報をホームページ上に公開する場合は必ず事前に同意を得た。また、臨床研究の学会、論文発表については、適宜当該施設の倫理委員会による審査、承認を得た。