

**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, Pourreyaon 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