

表皮水疱症の治療ガイドライン（案）作成

研究分担者 澤村大輔 弘前大学大学院医学研究科皮膚科学 教授

玉井克人 大阪大学大学院医学系研究科再生誘導医学寄附講座 教授

【研究要旨】

表皮水疱症に対する治療ガイドライン（案）を作成した。現在、表皮水疱症の皮膚症状に対する有効な治療法は無く、皮膚および潰瘍面の保護、二次感染の予防など、対症療法が主体である。一方、皮膚外症状に対しては症状に応じた治療が必要な場合が多く、その対応は疾患重症度に大きく反映される。今回策定した表皮水疱症治療ガイドライン（案）では、昨年度に策定された重症度判定基準の各項目に従って、皮膚症状および皮膚外症状に対する治療の要点を整理した。

A. 研究目的

表皮水疱症の治療法ガイドラインを作成する。

B. 研究方法

平成26年度版重症度判定基準に記載された皮膚症状および皮膚外症状に対応した治療法ガイドライン（案）を作成した。

C. 研究結果

表皮水疱症の治療は皮膚症状と皮膚外症状に大別され、皮膚症状は皮膚科治療、皮膚外症状は対象年齢、対象臓器に従って、当該科との連携により治療を実施する。以下に、表皮水疱症治療ガイドライン（案）の骨子を記載する。

1) 皮膚症状の治療

（1）水疱

全ての病型に共通して、なるべく水疱が小さいうちに消毒済みのハサミあるいは針を用いて水疱に孔をあけ、滅菌ガーゼなどで丁寧に内容液を圧迫除去し、水疱拡大、潰瘍形成を防ぐ。

（2）潰瘍

全ての病型に共通して、潰瘍面の保護、湿潤環境の維持、感染対策が主体である。創面の保護、湿潤環境の維持には創傷被覆材を適切に選択する。慢性潰瘍には抗菌作用のある外用剤を併用し、それでもなお創面への感染が疑われる場合には、細菌培養により菌の同定と抗菌剤に対

する感受性試験を実施し、適切な抗生剤を全身性に投与する。

(3) 掻痒

すべての病型に共通して、潰瘍部の二次的炎症により著明な掻痒が出現することが多い。特に夜間就寝時の掻痒に対し、掻破による表皮剥離を誘発して潰瘍を悪化させることが多いため、夕食後または就寝前の止痒剤投与は重要である。また、日中の立位、座位いずれにおいても下腿は鬱血しやすく、掻痒も強い傾向がある。特に栄養障害型の痒疹型では下腿の著明な掻痒を起因とする掻破が症状を悪化させている。弾性ストッキングの装着による末梢循環改善で掻痒が軽減することがあり、また夜間就寝時の装着は、睡眠中の掻破による悪化を軽減する効果が期待できる。

(4) 爪甲変形、脱落

栄養障害型では軽症例であっても手指や足趾の爪甲変形、脱落を認める場合が多い。特に、足趾の爪甲には体重の荷重が常に生じるため、爪母周囲皮膚の剥離・損傷が生じ、結果として爪甲の変形、剥離を誘発していると考えられる。今のところ有効な治療は無い。

(5) 頭部脱毛

XVII 型コラーゲン遺伝子異常による接合部型は、XVII 型コラーゲンが毛包幹細胞の維持に必要なことから、経過中に

頭頂部の著明な脱毛を生じる。また劣性栄養障害型では、頭部に生じた水疱、潰瘍形成後の瘢痕に伴う毛包の委縮により、瘢痕性脱毛を生じることがある。いずれも有効な治療法がないのが現状である。広範囲脱毛の場合は、必要に応じて義髪の適応を考慮する。

(6) 掌蹠の角化

重症単純型では掌蹠に著明な異常角化をきたす場合が多く、特に足蹠の角化は歩行障害の原因となることが少なくない（後述）。ほとんどの症例では経過と共に軽快傾向を示すが、思春期を過ぎても著明な掌蹠角化が続く場合もある。角質溶解作用のある外用薬が有効な場合もあるが、その効果は限定的である。

(7) 瘢痕癒着

栄養障害型では、基底膜直下の真皮内で水疱が形成されるため、潰瘍面では真皮が露出し、瘢痕治癒を繰り返す。真皮結合組織の破壊による萎縮性瘢痕、反応性結合組織増加による肥厚性瘢痕のいずれも生じ得る。特に手指は恒常的な水疱・潰瘍形成による瘢痕治癒を繰り返す結果、瘢痕拘縮と指間部の癒着が同時に進行し、重症例では手指の棍棒状癒着をきたす。外科的癒着剥離術は有効な治療であるが根治的ではなく、経過と共に再癒着生じることが殆どである。

（８）皮膚癌

劣性栄養障害型およびキンドライ症候群では、経過中に皮膚有棘細胞癌（癬痕癌）を合併することがあり、その転移は生命予後を著しく悪化させる。潰瘍面や辺縁の不整形隆起や色調の異常、持続出血等、悪性変化を疑わせる所見を認めた際には生検して診断を確定し、外科的切除を第１選択として治療を進める。根治的切除がどうしても困難な場合には、放射線科医や化学療法医と連携して放射線治療、化学療法、分子標的治療を併用する。

２） 皮膚外症状の治療

経過中に皮膚外症状が生じた場合、当該科と連携して治療を進める。

（１）歩行障害

単純型表皮水疱症の重症例では掌蹠の異常角化を合併することがある。特に足底の異常角化は歩行時の著明な疼痛に起因する歩行障害の原因となるため、フットケア専門医との連携によりクッション性の高い靴の作成などの対応が必要となる。また、劣性栄養障害型では癬痕拘縮による足関節の可動制限や尖足による歩行障害が生じることがある。歩行障害が長期間持続すると二次的な筋萎縮、筋力の低下による運動機能障害が合併し、車いす生活が余儀なくされる場合もある。早い段階からリハビリテーション医との連携が必要である。

（２）開口障害

劣性栄養障害型およびキンドライ症候群では、口角部や頬粘膜の癬痕拘縮による開口障害を合併するが多い。その結果、歯磨が困難となり、齲歯の悪化をきたす。歯科・口腔外科との連携により齲歯予防、早期の齲歯治療が必要である。

（３）歯牙形成不全

XVII 型コラーゲン遺伝子異常による接合部型では、歯のエナメル形成不全を合併し、永久歯脱落の原因となる。義歯の作成が必要であり、早期からの歯科専門医との連携が必要である。

（４）眼の合併症

劣性栄養障害型では、顔面の掻破により眼瞼結膜および眼球結膜に水疱を形成し、眼瞼結膜と眼球結膜が癬痕癒着することがある。特に夜間睡眠時の掻破により生じた眼瞼と眼球の結膜癒着は朝の開眼時に剥離して著明な疼痛、羞明、一時的な視力異常の原因となる。また眼瞼結膜に生じた水疱治癒後の癬痕形成により眼瞼外反による閉眼障害が生じることがあり、結膜の乾燥、掻破による剥離の原因となる。顔面の掻破による角膜びらんや角膜混濁の原因となる。眼瞼結膜剥離、角膜びらんにより翼状片の形成を誘発することもある。角膜混濁、翼状片は永久的な視力低下の原因となる。夜間睡眠時の眼軟膏塗布や習慣的な点

眼による結膜、角膜の乾燥予防など、眼科医との連携による治療が不可欠である。

(5) 食道狭窄

劣性栄養障害型およびキンドライ症候群では食道狭窄を合併することが多い。急性炎症性浮腫による狭窄はステロイド投与で改善するが、慢性線維性瘢痕狭窄の場合は小児外科、消化器内科、消化器外科と連携し、バルーンカテーテルによる狭窄拡張術を実施する。尚、重症劣性栄養障害型の診断が確定した乳幼児の場合、離乳後は比較的やわらかい食事を選択して食道瘢痕の進行を防ぐことが予後の改善につながる。

(6) 心肥大、肥大型心筋症

劣性栄養障害型では重度の貧血による頻脈が持続し、心肥大を合併する場合がある。また、低栄養に伴うセレン欠乏も心異常の誘因であり、時に拡張型心筋症を合併することがある。小児科、循環器内科と連携して定期検査、治療を進める。

(7) 貧血

慢性炎症による鉄の消費により鉄欠乏貧血を合併することがあり、鉄剤の経口投与で症状が改善しない場合は鉄剤の静脈内投与が必要である。血液内科医との連携による治療が必要である。

(8) 低栄養

潰瘍面からの浸出液漏出により低アルブミン血症やセレン欠乏症を合併する。栄養状態は皮膚症状のみならず生命予後にも影響を与えるため、小児科や内科と連携して適切に栄養管理することは極めて重要である。

(9) 糸球体腎炎、アミロイド腎症

劣性栄養障害型では血中免疫グロブリンやアミロイドが高値となるため、糸球体への免疫グロブリン沈着による糸球体腎炎やアミロイド腎症を合併することがある。尿検査を定期的の実施し、尿潜血や尿蛋白が陽性の場合は小児科、腎臓内科と連携してし早期に治療を開始し、重症化を防ぐ必要がある。

(10) 敗血症

劣性栄養障害型、重症接合部型では潰瘍面の感染から敗血症となることがあり、特に後者では致死の原因となるため、高熱が持続する場合には敗血症を疑って血液培養を実施し、小児科や内科と連携して適切な抗生剤の全身投与による治療が必要である。

(11) 筋ジストロフィー

プレクチン遺伝子異常による劣性単純型では筋ジストロフィー症状を合併する。神経内科と連携して治療を進める。

(12) 幽門閉鎖

$\alpha 6 \beta 4$ インテグリン遺伝子異常による幽門閉鎖型では小児外科と連携して治療する。

D. 考 察

表皮水疱症の重症度判定基準とリンクした治療ガイドライン（案）を作成した。皮膚症状についてはあくまで対症療法であり、皮膚外症状については対象臓器に応じた他科との連携が必要不可欠である。皮膚および基底膜の構造維持装置、接着装置の破綻が原因である表皮水疱症は、いかなる治療も対象療法に過ぎず、根治的な治療としては遺伝子治療法の開発が求められる。

近年、骨髄由来細胞による皮膚再生機序の解明が進み、骨髄間葉系細胞が VII 型コラーゲンを産生すると共に、強い抗炎症効果、組織再生誘導効果を持つことが明らかとなった結果、表皮水疱症に対する骨髄移植治療、骨髄間葉系細胞移植治療が開発されつつある。中でも骨髄移植による表皮水疱症治療は米国ミネソタ大学のグループが推進している。一方我々は、劣性栄養障害型表皮水疱症患者 4 例に対して、健常家族骨髄由来培養間葉系幹細胞移植治療を実施し、その安全性、有効性を確認した。今後、これら再生医療、あるいは遺伝子治療の開発が進展し、有効かつ安全で、根治的な治療法が開発されることを期待したい。

E. 結 論

表皮水疱症の治療法ガイドライン（案）を作成した。平成 28 年度は、診断基準、重症度判定基準、治療法ガイドラインを統合し、表皮水疱症診療ガイドラインを完成する予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表（平成 27 年度）

論文発表

1. Rokunohe A, Matsuzaki Y, Rokunohe D, Sakuraba Y, Fukui T, Nakano H, Sawamura D, Shimizu Y, Ogawa Y, Sugiura K, Takeda J, Sakai-Sawada K, Yanagi T, Kon A, Sawamura D, Immunosuppressive effect of adipose-derived stromal cells on imiquimod-induced psoriasis in mice. J Dermatol Sci, in press
2. Han C, Tomita H, Ohba T, Nishizaki K, Ogata Y, Matsuzaki Y, Sawamura D, Yanagisawa T, Osanai T, Imaizumi T, Matsubara A, Adachi T, Ono K, Okumura K, Murakami M. Modified sympathetic nerve regulation in AKAP5-null mice. Biochem Biophys Res Commun. 2016 Jan 22;469(4):897-902
3. Nakagawa K, Minakawa S, Sawamura D, Hara H. Skin surface imaging of psoriasis vulgaris by using an electron paramagnetic resonance spin probe. J Dermatol Sci. 2016

- Jan;81(1):71-3
4. Mizawa M, Makino T, Nakano H, Sawamura D, Shimizu T. Incomplete erythropoietic protoporphyria caused by a splice site modulator homozygous IVS3-48C polymorphism in the ferrochelatase gene. Br J Dermatol. 2016 Jan;174(1):172-5
 5. Makino T, Shimizu K, Mizawa M, Nakano H, Sawamura D, Shimizu T. A novel deletion mutation of the ATP2C1 gene in a family with Hailey-Hailey disease. Eur J Dermatol. in press
 6. Korekawa A, Kaneko T, Nakajima K, Rokunohe D, Akasaka E, Nakano H, Sawamura D, Fukui T, Takiyoshi N, Kitamura H, Harada K. Mycosis fungoides bullosa associated with bullous pemphigoid. Int J Dermatol. 2015 Sep;54(9):e366-8.
 7. Akasaka E, Minakawa S, Rokunohe D, Toyomaki Y, Matsuzaki Y, Sawamura D, Nakano H. Superficial epidermolytic ichthyosis caused by a novel KRT2 mutation. J Dermatol Sci. 2015 Jul;79(1):86-8.
 8. Akasaka E, Nakano H, Korekawa A, Fukui T, Kaneko T, Koga H, Hashimoto T, Sawamura D. Anti-laminin γ 1 pemphigoid associated with ulcerative colitis and psoriasis vulgaris showing autoantibodies to laminin γ 1, type XVII collagen and laminin-332. Eur J Dermatol. 2015 Apr;25(2):198-9.
 9. Akasaka E, Okawa Y, Nakano H, Takiyoshi N, Rokunohe D, Toyomaki Y, Sawamura D, Sueki H. Two Japanese familial cases of punctate palmoplantar keratoderma caused by a novel AAGAB mutation, c.191_194delCAA. J Dermatol Sci. 2015 May;78(2):156-8
 10. Takahashi K, Endo M, Miyoshi T, Tsuritani M, Shimazu Y, Hosoda H, Saga K, Tamai K, Flake AW, Yoshimatsu J, Kimura T. Immune tolerance induction using fetal directed placental injection in rodent models: a murine model. PLoS One. 2015 Apr 13;10(4):e0123712. doi: 10.1371/journal.pone.0123712. eCollection, 2015.
 11. Aikawa E, Fujita R, Kikuchi Y, Kaneda Y, Tamai K. Systemic high-mobility group box 1 administration suppresses skin inflammation by inducing an accumulation of PDGFR α (+) mesenchymal cells from bone marrow. Sci Rep. 2015 Jun 5;5:11008. doi: 10.1038/srep11008.
- 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

先天性魚鱗癬の重症度と QOL 調査：表皮融解性魚鱗癬に対する中間解析

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】

先天性魚鱗癬（表皮融解性魚鱗癬）患者の重症度分類を確立することと、患者の QOL に重症度や症状がどのように影響しているのか明らかにするために調査を開始した。対象は当班が 2003、2010 年に実施した先天性魚鱗癬全国疫学調査の協力施設、当班疾病登録の協力施設、医中誌の検索で表皮融解性魚鱗癬の症例報告があった施設の 46 施設 56 例とした。平成 27 年 1 月順天堂大医学部倫理審査の承認が得られ、2 月に調査を開始した。現在まで 8 施設（重症度調査票 9 例、QOL 調査票 7 例）から回収され、今回中間解析結果を報告したが、回収された症例数が少ないため、未報告施設に再依頼を行い、調査を継続する。また、指定難病となった先天性魚鱗癬の平成 27 年臨床調査個人票データについても、今後厚労省と検討したい。

A. 研究目的

平成 26 年 5 月「難病の患者に対する医療等に関する法律（難病法）」が成立し、平成 27 年 1 月 1 日に施行された。それまで 56 疾患の難病が対象であった医療費の自己負担額軽減のための公費助成が、平成 27 年に「指定難病」として約 300 疾患に拡大された。

それまで先天性魚鱗癬は医療費の公費助成対象ではなかったが、当研究班で作成された先天性魚鱗癬の診断（認定）基準が厚労省に提出され、平成 27 年 7 月 1 日に指定難病となった。

当研究班では先天性魚鱗癬が指定難病となる前から、本疾患の重症度分類の確立を目標に掲げていた。

本研究の目的は表皮融解性魚鱗癬患者の重症度分類を確立すること、そして患者の QOL に重症度や症状がどのように

影響しているのか定量的に把握することである。

B. 研究方法

対象は当班が 2003、2010 年に実施した先天性魚鱗癬全国疫学調査の協力施設、当班疾病登録の協力施設、医中誌の検索で表皮融解性魚鱗癬の症例報告があった施設の 46 施設 56 例とした。

H27 年 1 月順天堂大医学部倫理審査の承認が得られ、2 月に調査を開始した。対象施設に依頼状と調査流れ図（資料 1）、重症度調査票（資料 2）、QOL 調査票（DLQI）¹⁾、調査説明書と同意書を送付し、記載された調査票の返信を依頼した。自記式の QOL 調査票の対象は 16 歳以上であるため、16 歳未満の対象者は重症度調査票のみ担当医に記入を依頼した。

(倫理面への配慮)

本調査の実施計画は H27 年 1 月順天堂大医学部倫理審査の承認を得た。

C. 研究結果 および D. 考 察

現在まで 8 施設（重症度調査票 9 例、QOL 調査票 7 例）から回収された。該当症例なしの連絡は(5 施設 7 例)からあった。回収された重症度調査票 9 例の年齢は 20 歳未満 4 例、30～40 歳代 3 例、60 歳代 2 例であった。

重症度調査票の重症度分類は MAGEC (France) の魚鱗癬重症度スコアが用いられている。重症度スコアシステム：鱗屑を認める範囲 (0～100%) の平均は 78.8%(± 33.9) (図 1)、同じく紅斑を認める範囲は 77.2%(± 32.8)であった(図 2)。

そう痒 VAS スコアは 0 点(かゆみなし)から 10 点(想像できる最高のかゆみ)までであり、本調査では最近 3 日間の平均は 3.4 点(± 2.8)であった。皮膚の痛み VAS スコアは 0 点(痛みなし)から 10 点(想像できる最高の痛み)までであり、平均点は 2.9 点(± 2.6)であった。

10 種類の重症度スコアは鱗屑：体、鱗屑：頭、掌蹠の角化、紅斑、皮膚の亀裂(掌蹠を除く)、硬直：手、硬直：足、機能障害、眼瞼、口(口角の亀裂は除く)について、各々症状なし 0 点、軽度 1 点、中等度 3 点、重度 6 点となっており、合計は 0～60 点となる。図 3 に各症状のスコアの分布を示す。重度の割合が最も多かったのは掌蹠の角化であった。眼瞼と口の症状に重度の症例はなかった。10 症状の合計点の平均は 21.3(± 14.8)であった。

魚鱗癬重症度最終スコア (0 点～100 点) は $A(\text{鱗屑を認める範囲})/10 + B(\text{紅斑を認める範囲})/10 + C(\text{そう痒 VAS スコア}) + D(\text{皮膚の痛み VAS スコア}) + E(10 \text{ 種の症状の重症度スコア合計点})$ で計算される。本調査の平均は 45.0 点(± 20.4)であった。

QOL 調査票の分析対象 6 例について図 4 に QOL (DLQI) 得点結果を示す。DLQI¹⁾は

10 項目からなる調査票で皮膚疾患の QOL を客観的に評価する調査票である。DLQI は「症状・感情」、「日常活動」、「レジャー」、「仕事・学校」、「人間関係」、「治療」の 6 尺度から構成され、得点が高いほど QOL の状態が良くないことを示す¹⁾。DLQI の検証に用いられたニキビ患者 204 例の結果¹⁾と比較すると本調査対象者は「症状・感情」、「日常生活」、「レジャー」、「治療」の尺度と総合得点がニキビ患者の得点より高く、QOL が良くないことがうかがえた。

しかし、今回検討した症例数は少なく、未報告施設に再依頼を行い、症例数を増やし、重症度分布の確認、および重症度と QOL との関連を分析したい。

また、指定難病先天性魚鱗癬の平成 27 年臨床調査個人票データについて、厚労省と検討したいと考えている。

E. 結 論

先天性魚鱗癬(表皮融解性魚鱗癬)患者の重症度分類を確立すること、患者の QOL に重症度や症状がどのように影響しているのか明らかにするために調査を開始した。

対象は当班が 2003、2010 年に実施した先天性魚鱗癬全国疫学調査の協力施設、当班疾病登録の協力施設、医中誌の検索で表皮融解性魚鱗癬の症例報告があった施設の 46 施設 56 例とした。H27 年 1 月順天堂大医学部倫理審査の承認が得られ、2 月に調査を開始した。現在まで 8 施設（重症度調査票 9 例、QOL 調査票 7 例）から回収され、今回中間解析結果を報告したが、回収された症例数が少ないため、未報告施設に再依頼を行い、調査を継続する。また、指定難病となった先天性魚鱗癬の平成 27 年臨床調査個人票データについても、今後厚労省と検討したい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表（平成 27 年度）

論文発表

1. 池田志孝：天疱瘡、渡辺晋一、古川福美、皮膚疾患再診の治療、2015-2016、南江堂、115-118、2015
2. 池田志孝：皮膚カンジダ症、金澤一郎、永井良三、今日の診断指針第 7 版、医学書院、1634-1635、2015
3. Arima K, Ohta S, Takagi A, Shiraishi H, Masuoka M, Ontsuka K, Suto H, Suzuki S, Yamamoto K, Ogawa M, Simmons O, Yamaguchi Y, Toda S, Aihara M, Conway SJ, Ikeda S, Izuhara K. Periostin contributes to epidermal hyperplasia in psoriasis common to atopic dermatitis *Allergology International* 64:41-48, 2015
4. Smithrithee R, Niyonsaba F, Kiatsurayanon C, Ushio H, Ikeda S, Okumura K, Ogawa H. Human β -defensin-3 increases the expression of interleukin-37 through CCR6 in human keratinocytes *J Dermatol Sci.* Jan;77(1):46-53, 2015
5. Tsutsui-Takeuchi M, Ushio H, Fukuda M, Yamada T, Niyonsaba F, Okumura K, Ogawa H, Ikeda S. Roles of retinoic acid-inducible gene-like receptors (RLRs), Toll-like receptors (TLR)3 and 2'-5' oligoadenylate synthetase as viral recognition receptors on human mast cells in response to viral infection *Immunol Res* 61(3) : 240-249, 2015
6. Smithrithee R, Niyonsaba F, Kiatsurayanon C, Ushio H, Ikeda S, Okumura K, Ogawa H. Human β -defensin-3 increases the expression of interleukin-37 through CCR6 in human keratinocytes. *J Dermatol Sci*, 2015 ; 77(1):46-53, 2015
7. Kamijo M, Wada A, Mineki R, Sakanishi T, Ikeda S. Prostaglandin E receptor 4 inhibition restores UVB-induced downregulation of ATP2A2/SERCA2 in cultured normal human keratinocytes. *J Dermatol Sci.* Oct 28. pii: S0923-1811(15)30062-1. 2015
8. Furusawa K, Hasegawa T, Hirasawa Y, Ikeda S, Mucous membrane pemphigoid with esophageal stricture treated with balloon dilatation *J. Dermatol* 42(3):325-326, 2015
9. 中原とも子、高木敦、住吉孝二、山上淳、神谷浩二、青山裕美、岩月啓氏、池田志孝 抗デスモグレイン 3 抗体価が高値・蛍光抗体間接法が陰性を示す尋常性天疱瘡寛解例 2 例の血清解析 *日本皮膚科学会誌* 125 (8) : : 1593-1599, 2015
10. 日本皮膚科学会膿疱性乾癬（汎発型）診療ガイドライン作成委員会 照井正、秋山真志、池田志孝、小澤明、金蔵拓郎、黒澤美智子、小宮根真弓、佐野栄紀、根本治、武藤正彦、山西清文、岩月啓氏 膿疱性乾癬（汎発型）診療ガイドライン 2014 年度版 *日本皮膚科学会誌* (12) : 2211-2257, 2015
11. 坂本淳、植木理恵、池田志孝 限局性 Darier 病の 1 例 *皮膚科の臨床* (57) : 1536-1539, 2015
12. 本間由希子、平澤祐輔、石井智子、池田志孝、赤池慶裕、末原義之、高木辰哉、金子和夫、荒川敦、斉藤剛 粘液型脂肪肉腫の 1 例 *Skin Cancer* 29 (3) : 285-288, 2015
13. 貞政裕子、廣瀬伸良、比留間政太郎、池田志孝 東京学生柔道連盟登録選手における *Trichophyton tonsurans* 感染症の感染対策（2008 年-2013 年）に関する研究 *Study of the Management of Trichophyton tonsurans Infection in University Judo Federation of Tokyo Athletes* (2008-2013) *皮膚の科学* 14 (2) : 57-61, 2015
14. 大熊慶湖、池田志孝 難治性皮膚疾患とアフエレスス *腎臓内科・泌尿器科* 1 (6) : 607-615, 2015

15. 山田 貴彦, 長谷川 敏男, 池田 志
 幸 最近話題の皮膚疾患 酢酸リ
 ュープロレリン皮下注射による肉芽腫
 形成 臨床皮膚科 69(5): 17-20,
 2015

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. 参考文献

- 1) 福原俊一 監修. 皮膚疾患の QOL 調
 査. DLQI, Skindex29, 日本語マニユ
 アル. NPO 健康医療評価機構, 2004.

図 1. 魚鱗癬重症度スコア：鱗屑を認める範囲(0～100%)

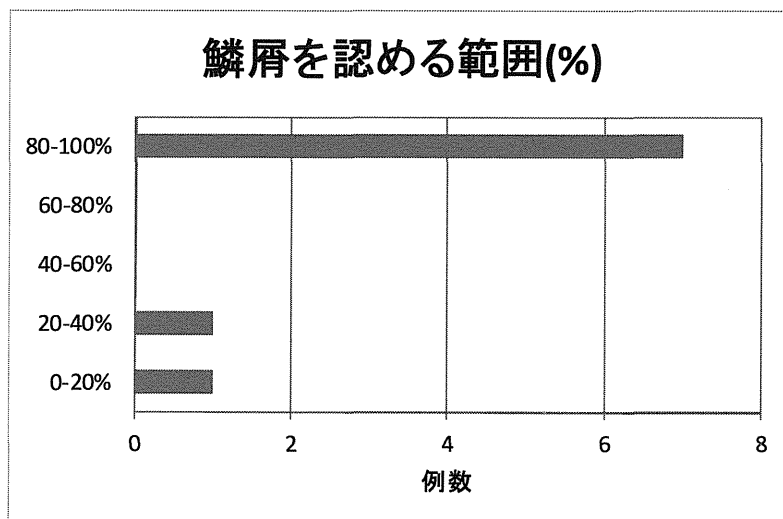


図 2. 魚鱗癬重症度スコア：紅斑を認める範囲(0～100%)

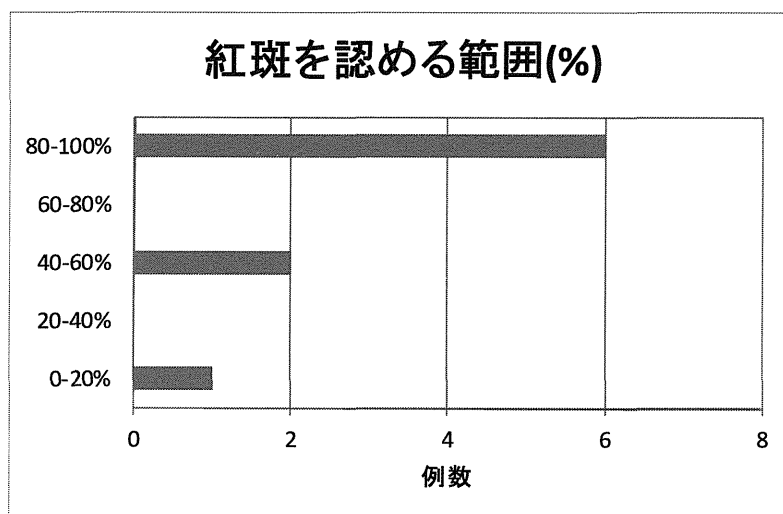


図3. 10種の症状の重症度スコア

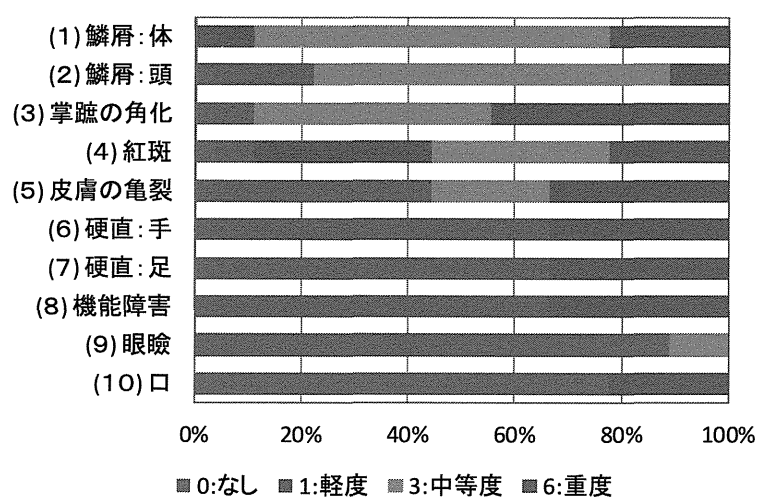
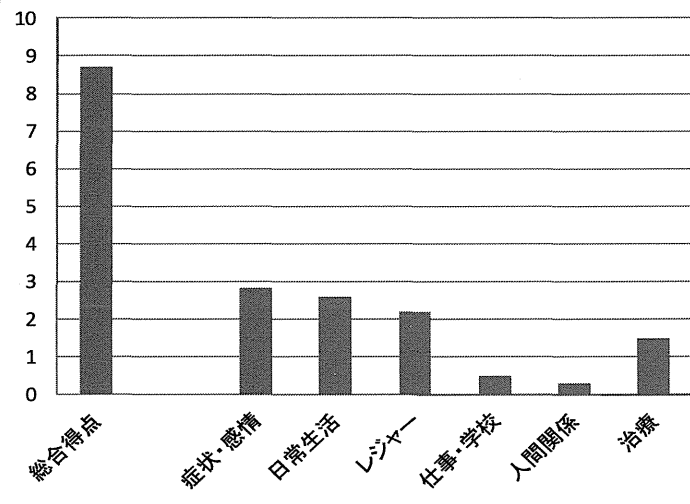


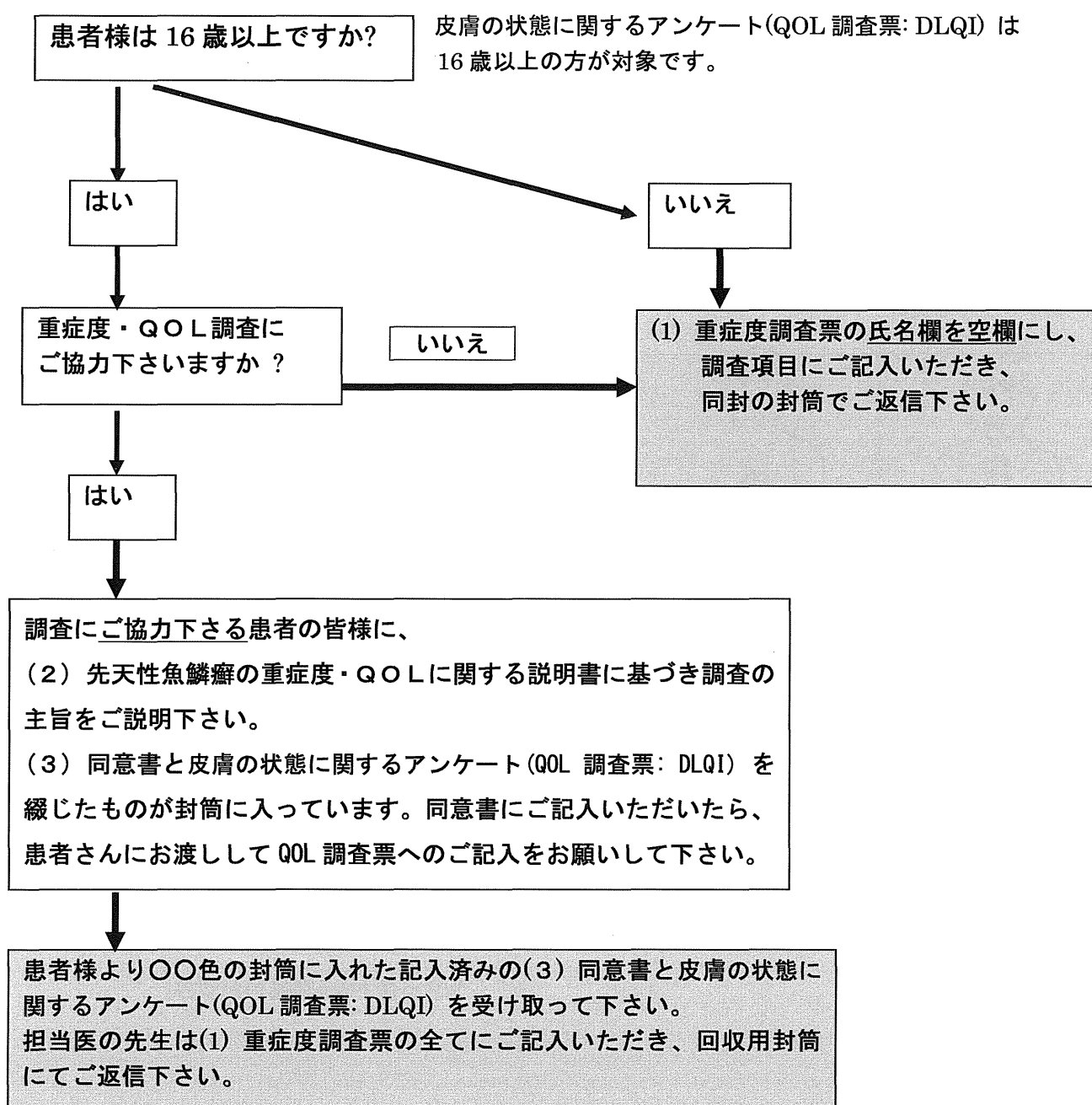
図4. 表皮融解性魚鱗癬6名のQOL(DLQI)



先天性魚鱗癬の重症度・QOL 調査流れ図

封筒の中には下記の調査票一式が入っています。

- (1) 重症度調査票
- (2) 先天性魚鱗癬の重症度・QOL に関する説明書
- (3) 同意書 + 皮膚の状態に関するアンケート(QOL 調査票 : DLQI)
綴じたものが ○○ 色の封筒に入っています
- (4) 上記 1~3 の返信用封筒



先天性魚鱗癬重症度調査票

記載日 平成 _____ 年 _____ 月 _____ 日

病院名 _____

担当医名 _____

患者氏名 _____ (重症度調査のみの場合は空欄)

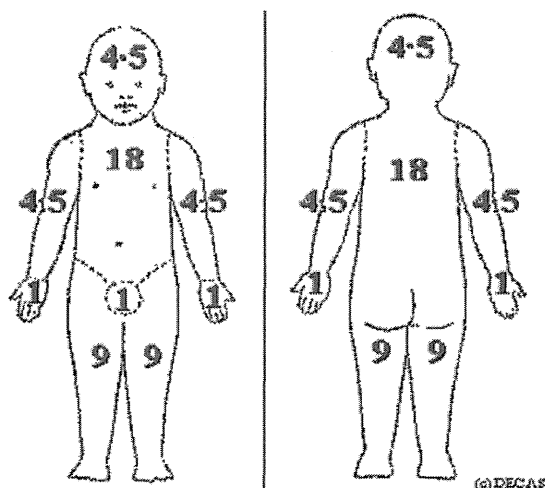
患者生年月日 昭和/平成 _____ 年 _____ 月 _____ 日 (_____ 歳)

<重症度分類> 以下の MAGEC (France) の魚鱗癬重症度スコアを用いて最終スコアを用いて、重症度を判定する。

(a)～(e)にご記入下さい。

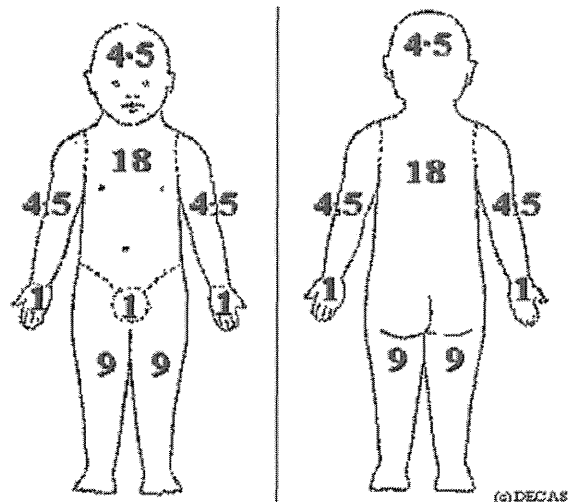
魚鱗癬重症度スコアシステム

(a) 鱗屑を認める範囲



範囲: A= _____ % (0～100%)

(b) 紅班を認める範囲



範囲: B= _____ % (0～100%)

(c) そう痒 VAS スコア(最近3日間の平均) C= _____ (下の尺度で0～10の範囲でご記入下さい。)

0(かゆみなし) _____ 10(想像できる最高のかゆみ)

(d) 皮膚の痛み VAS スコア(最近3日間の平均) D=_____ (下の尺度で0~10の範囲でご記入下さい。)

0(痛みなし) _____ 10(想像できる最高の痛み)

(e) 以下の10種の症状の重症度スコアに○をつけ、Eにその合計をご記入下さい。

E=_____ (以下の10項目のスコアの合計点; 0~60)

(1) 鱗屑:体

0: なし

1: 軽度(薄い鱗屑)

3: 中等度(肉眼で見える鱗屑)

6: 重度(厚い鱗屑)

(2) 鱗屑:頭

0: なし

1: 軽度(薄い鱗屑)

3: 中等度(肉眼で見える鱗屑)

6: 重度(厚い鱗屑)

(3) 掌蹠の角化

0: なし

1: 軽度(あまりはっきりしない程度)

3: 中等度(はっきりと分かる程度)

6: 重度(亀裂を伴う)

(4) 紅班(最も代表的な部位)

0: なし

1: 軽度

3: 中等度

6: 重度

(5) 皮膚の亀裂(掌蹠は除く)

0: なし

1: 亀裂はあるが、痛みはない(1カ所のみ)

3: 亀裂はあるが、痛みはない(数カ所)

6: 痛みを伴う亀裂がある(1カ所、あるいは、数カ所)

(6) 硬直:手

0: なし

1: 片手の2本の指には硬直あり

3: 片手の全ての指に硬直あり

6: 両手に硬直あり

(7) 硬直:足

0: なし

1: 片足の2本の趾には硬直あり

3: 片足の全ての趾に硬直あり

6: 両足に硬直あり

(8) 機能障害

0: なし

1: 頸部の回旋、前屈の障害

3: 内側へ湾曲した肩

6: 上肢、あるいは、下肢の機能障害(部位はどこでも良い)

(9) 眼瞼

0: 眼瞼外反を認めない

1: 上眼瞼、あるいは、下眼瞼のみの眼瞼外反がみられる

3: 眼瞼閉鎖不全あり(瞼が閉じることができない):細い隙間が常にかいている。

6: 眼瞼閉鎖不全あり(瞼が閉じることができない):広い隙間が常にかいている。

(10) 口(口角の亀裂は除く)

0: 魚鱗癬の影響はない

1: 軽度の口唇の突出開口(口唇の外反)を認める

3: 特徴的な口唇の突出開口(口唇の外反)を認める

6: 開口制限がある(口を十分に開くことが出来ない)

魚鱗癬重症度スコアシステム: 最終スコア=A/10 + B/10 + C + D + E = _____ (0~100点)

参考文献: 1) Bodemer et al., Br J Dermatol 165: 1087, 2011. 2) Dufresne et al., Orphanet J Rare Diseases 8: 28, 2013.
3) Dreyfus et al., J Am Acad Dermatol 69: 82, 2013.

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

先天性魚鱗癬の皮膚重症度と患者 QOL の評価を含めた全国疫学調査

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。本年度は皮膚ならびに皮膚以外の臓器の重症度、加えて患者 QOL の調査を全国規模で進めた。その結果、昨年度、当班において策定した先天性魚鱗癬診断基準、ならびに、先天性魚鱗癬患者重症度分類は、先天性魚鱗癬各病型、各魚鱗癬症候群患者において、妥当な診断基準、重症度を正確に表す重症度分類であることが示されつつある。今後は、既に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 に関するさらに詳しい調査を進める。今後、当班の活動にて得られる全国疫学調査の結果と、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統合し、先天性魚鱗癬診療ガイドラインを策定する予定である。

共同研究者

高木 敦、込山悦子

順天堂大学医学部皮膚科

武市拓也、村瀬千晶、柴田章貴

名古屋大学大学院医学系研究科
皮膚病態学分野

A. 研究目的

先天性魚鱗癬の先天性魚鱗癬様紅皮症、表皮融解性魚鱗癬、道化師様魚鱗癬、魚鱗癬症候群の各病型の臨床疫学像、患者重症度、QOL, を明らかにする。

B. 研究方法

日本全国の大学皮膚科、約 100 施設に、先天性魚鱗癬一次疫学調査票を送付したところ、64%の施設から回答を得る事

ができた。その中で、21 施設からは、先天性魚鱗癬に該当する症例の診療実態があるとの回答を頂いた。これらの施設に、更に詳しく患者情報を得る目的で、先天性魚鱗癬二次臨床調査票を送付し、重症型先天性魚鱗癬、および、魚鱗癬症候群の患者につき、臨床症状、重症度、QOL、診療実態についての情報を得た。

（倫理面への配慮）

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

名古屋大学医学系研究科、ヒトゲノムバイオ先端観察研究専門審査委員会、課題番号 1088-4 「遺伝性角化異常症の遺伝子診断」、研究代表者、秋山真志

C. 研究結果

当班での本年度の先天性魚鱗癬、全国疫学調査の結果、現在までに判明している範囲では、先天性魚鱗癬、魚鱗癬症候群について、以下に示す数の症例情報を集積することが出来ている。

- 1) 道化師様魚鱗癬（確診例 2 例、疑診例 1 例、合計 3 例）
- 2) Netherton 症候群（確診例 8 例、疑診例 1 例、合計 9 例）
- 3) CHILD 症候群（確診例 7 例、疑診例 0 例、合計 7 例）
- 4) Sjögren-Larsson 症候群（確診例 5 例、疑診例 0 例、合計 5 例）
- 5) Keratitis-ichthyosis-deafness (KID) 症候群（確診例 5 例、疑診例 0 例、合計 5 例）
- 6) Dorfman-Chanarin 症候群（確診例 1 例、疑診例 0 例、合計 1 例）
- 7) 病型不明例（3 例）

これらの症例につき、先天性魚鱗癬二次疫学調査票によって、詳細な臨床情報を入手することが出来つつある。現状までに集まっているデータからは、昨年度、当班において策定した、先天性魚鱗癬診

断基準、ならびに、重症度分類は、概ね妥当なものであったことが示されつつある。

D. 考 察

本年度の当班での疫学調査にて、全国から抽出された先天性魚鱗癬、魚鱗癬症候群症例は限られているものの、魚鱗癬病型間、魚鱗癬症候群間で臨床症状の多様性は存在するものの、いずれの魚鱗癬病型、魚鱗癬症候群であっても、昨年度、当班で策定した先天性魚鱗癬重症度分類は、比較的正確に患者重症度を反映するものであることが示されつつある。また、その重症度は、患者 QOL の低下度についても、相関を示すことが明らかになってきた。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）について、さらに多数の症例の情報を集積し、重症度と QOL につき調査を進め、最終目標である、先天性魚鱗癬診療ガイドラインの策定へと進む予定である。

E. 結 論

先天性魚鱗癬の臨床症状は多様であり、また魚鱗癬症候群においても多様性が明らかになったが、昨年度、当班で策定した先天性魚鱗癬診断基準、並び、重症度分類はこれまでのデータでは、概ね妥当なものと言える。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表（平成 27 年度）

論文発表

1. Kaibuchi-Noda K, Sugiura K, Takeichi T, Miura S, Kagami S, Takama H, Hino H, Akiyama M.
Darier's disease: a novel *ATP2A2* missense mutation at one of the calcium-binding residues.
Acta Dermato-Venereol 95(3): 362-363, 2015.
2. Shibata A, Tanahashi K, Sugiura K, Akiyama M.
TRPS1 haploinsufficiency results in increased *STAT3* and *SOX9* mRNA expression in hair follicles in trichorhinophalangeal syndrome.
Acta Dermato-Venereol 95(5): 620-621, 2015.
3. Sugiura K, Arima M, Matsunaga K, Akiyama M.
The novel GJB3 mutation p.Thr202Asn in the M4 transmembrane domain underlies erythrokeratoderma variabilis.
Br J Dermatol 173 (1): 309-311, 2015.
4. Sugiura K, Akiyama M.
Lamellar ichthyosis caused by a previously unreported homozygous *ALOXE3* mutation in East Asia.
Acta Dermato-Venereol 95 (7): 858-859, 2015.
5. Takeichi T, Sugiura K, Hsu C-K, Tanahashi K, Takama H, Simpson MA, McGrath JA, Akiyama M.
Novel indel mutation of STS underlies a new phenotype of self-healing recessive X-linked ichthyosis.
J Dermatol Sci 79 (3): 317-319, 2015.

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（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

本邦弾性線維性仮性黄色腫患者の重症度判定ならびにガイドライン作成

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。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、重症度判定基準を作成、本邦患者の重症度の解析と外国患者の症状を比較検討した。また診療ガイドラインの作成のため、委員を決め、クリニカルクエスションの収集を開始した。

共同研究者

岩永 聡 長崎大学病院皮膚科アレルギー科 医員
大久保佑美 九州大学病院油症ダイオキシン研究診療センター 助教

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い、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した。

2015年度は、1）調査結果をもとに診断基準2012を改訂し、2）重症度判定基準も作成した。

2016年度移行以降は、診療ガイドラインを作成する。

B. 研究方法

PXE患者の実態調査に基づいた診療ガイドライン作成を目指す。

2016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（10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したので、クリニカルクエスションの収集を開始した。