

先天性魚鱗癬の横断的臨床実態疫学調査

研究分担者 秋山真志 名古屋大学大学院医学系研究科皮膚科学分野 教授

研究要旨

研究分担者らは、年余にわたり、本邦における先天性魚鱗癬の疫学調査を行い、皮膚病変の重症度、皮膚外臓器症状の重症度、および、患者 QOL を評価、検証してきた。本年度は、昨年度までに施行した、薬剤の治療効果と安全性に焦点をあてた臨床実態調査の結果を集計、統計学的に解析した。本研究により、我が国の先天性魚鱗癬の診療実態を明らかにすることができた。本研究から得られた成果は、先天性魚鱗癬の診療に携わる全ての医師にとって有意義な内容であり、診療ガイドライン策定のための礎となる重要なデータである。

研究協力者

鈴木由以佳、棚橋華奈、村瀬千晶、武市拓也
名古屋大学大学院医学系研究科皮膚科学分野

A. 研究目的

本研究では、本邦における先天性魚鱗癬患者の重症度、疾患が QOL に与える影響、治療選択の実態とその効果を明らかにすることを目的として、疫学調査を実施した。さらに、医療情報提供と社会啓発活動を通して医療の質の向上を図り、国民、患者、医師へ、研究成果を還元することを目標とした。

B. 研究方法

1) 本研究では、日本全国の主な医療機関に対して、2021 年 2 月から 2022 年 12 月にかけて横断的疫学調査を実施した。一次調査と二次調査で構成される郵送調査を行った。まず、一次調査では、2016 年 1 月 1 日から 2020 年 12 月 31 日までに診療実績のある先天性魚鱗癬の患者数と病型を調べた。対象とした医療機関は、大学病院を含む日本の主要な医療機関 201 施設の皮膚科など計 204 の診療科/部門で、全国偏りなく調査票を送付した。二次調査は、一次調査で回答を得られた診療科/部門を対象とし、主治医からは臨床的重症度と治療内容および有効性を調べ、患者に対しては、QOL 調査票と作成した質問票を配布した。

2) 本研究で調査対象とした病型は、ケラチン症性魚鱗癬(表皮融解性魚鱗癬(epidermolytic ichthyosis: EI)、表在性表皮融解性魚鱗癬(superficial epidermolytic ichthyosis: SEI)、congenital reticular ichthyosiform erythroderma(CRIE))、常染色体潜性(劣性)魚鱗癬(autosomal recessive congenital

ichthyosis: ARCI)(道化師様魚鱗癬(harlequin ichthyosis: HI)、葉状魚鱗癬(lamellar ichthyosis: LI)、先天性魚鱗癬様紅皮症(congenital ichthyosiform erythroderma: CIE)、pleomorphic ichthyosis including self-improving collodion ichthyosis(SICI))、魚鱗癬症候群(ネザートン症候群(Netherton syndrome: NS)、シェーグレン・ラルソン症候群(Sjögren-Larsson syndrome: SLS)、keratitis-ichthyosis-deafness(KID)症候群、ドルフマン・シャナリン症候群(Chanarin-Dorfman syndrome: CDS)、多発性スルファターゼ欠損症、ichthyosis, brittle hair, impaired intelligence, decreased fertility and short stature、ichthyosis hypotrichosis syndrome、trichothiodystrophy、congenital hemidysplasia、ichthyosiform erythroderma or nevus, and limb defects(CHILD)症候群、ichthyosis follicularis-atrichia-photophobia(IFAP)症候群、Conradi-Hünemann-Happle syndrome(CHH))である。病因遺伝子が未同定の症例は臨床情報や皮膚生検などの検査所見に基づいて病型を確定した。表現型を確認するための十分なデータが得られなかった症例は本研究から除外した。

3) 重症度の評価には clinical ichthyosis score(CIS)、QOL の評価には年齢層別に Dermatology Life Quality Index(DLQI: 16 歳以上)、Children's Dermatology Life Quality Index(CDLQI: 4-15 歳)、the Infants' Dermatitis Quality of Life Index(IDQOL: 3 歳以下)を用いた。各治療薬の効果判定は、症例毎に主治医が「著効」・「有効」・「無効」のいずれかで行った。治療意欲については 5 段階のリッカート尺度で評価し、「全く意欲がない」・「ほとんど意欲がない」・「どちらで

もない」・「やや意欲がある」・「非常に意欲がある」をそれぞれスコア 0、1、2、3、4 と定めた。

(倫理面への配慮)

研究課題名: 遺伝性皮膚疾患の網羅的遺伝子解析 (2016-0412)、先天性魚鱗癬の診療実態に関する全国調査 (2020-0573)

名古屋大学大学院医学系研究科・医学部附属病院において、上記課題名で倫理審査を受け、承認を得た。さらに、必要に応じて各施設での個別審査を行った。小児例への配慮として、インフォームドアセント文書を用いた。

C. 研究結果

1) 二次調査の後に、最終的に解析を行った 100 例の年齢は 1 歳から 84 歳と幅があり、平均年齢は 28.0 歳であり、47%が男性、53%が女性であった。本研究で解析した症例の病型を下の表 1 に示す。

表 1. 各病型と症例数 (施設間の重複を除いた病型別の症例数)	
病型・疾患名	症例数
表皮融解性魚鱗癬	28
表在性表皮融解性魚鱗癬	2
CRIE	3
道化師様魚鱗癬	11
葉状魚鱗癬	9
先天性魚鱗癬様紅皮症	23
SICI	3
ネザートン症候群	12
シェーグレン・ラルソン症候群	1
KID 症候群	1
ドルフマン・シャナリン症候群	1
MEDNIK-like 症候群	1
IFAP 症候群	2
CHH	3
合計	100

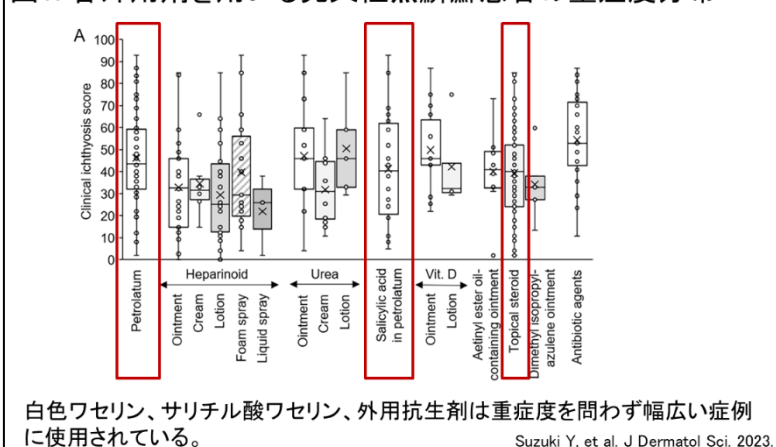
2) 重症度評価の結果から、*ABCA12* 変異および *KRT1* 変異を持つ患者の重症度は著しく高かった。

3) 患者 QOL 調査結果の解析から、IDQOL と CDLQI は CIS と正の相関を示した (IDQOL、 $rs=0.80$, $p=0.104$; CDLQI、 $rs=0.59$, $p=0.004$)。一方で、DLQI では有意な相関を認めなかった

($rs=0.13$, $p=0.33$)。

4) 治療とその有効性に関する調査結果から、局所外用療法では、白色ワセリン、ヘパリン類似物質含有製剤、尿素製剤、活性型ビタミン D3 製剤、ステロイド含有外用剤、抗生物質含有外用剤が多く使われていた。白色ワセリンとステロイド含有外用剤は、幅広い病型の症例に使われていた (図 1)。

図1. 各外用剤を用いる先天性魚鱗癬患者の重症度分布



白色ワセリン、サリチル酸ワセリン、外用抗生剤は重症度を問わず幅広い症例に使用されている。

Suzuki Y, et al. J Dermatol Sci. 2023.

全身療法では、エトレチナートとヒスタミン H1 受容体拮抗薬が最も多く処方され、一部の症例では生物学的製剤やヤヌスキナーゼ (JAK) 阻害薬が使用されていた (表 2)。エトレチナートは全般的に高い有効性を示したが、副作用として、肝障害、口唇炎、脱毛、骨成長の遅延、皮膚の菲薄化に伴う糜爛・水疱や発汗増加によるそう痒の増悪が報告された。15 歳以下のエトレチナート中止症例では、全症例で骨の成長遅延が中止の理由であった。ヒスタミン H1 受容体拮抗薬は、主に EI、ARCI、NS で使用され、JAK 阻害薬と生物学的製剤は NS の症例に使用されていた。

D. 考察

本邦における先天性魚鱗癬患者の表現型とその病因遺伝子は、全ての HI 患者が *ABCA12* 変異を有し、CIE でも *ABCA12* 変異を有する患者が最も多かった。一方 LI では、*TGM1* が最も頻度の高い病因遺伝子であった。この傾向は過去の報告を支持する結果である (Sakai et al. JID 2009)。

病因遺伝子と重症度との間にも相関がみ

表2. 全身療法と医師が評価するその有効性(保険適用外の治療法を含む)

薬剤名	魚鱗癬の病型	患者数	No. of patients treated (% of all patients)		No. of responders (% of all treated patients)		No. of non-responders (% of all treated patients)	
エトレチナート	EI	28	12	(42.9%)	10	(83.3%)	2	(16.7%)
	CRIE	3	3	(100%)	3	(100%)	0	
	HI	11	11	(100%)	11	(100%)	0	
	LI	9	8	(88.9%)	6	(75.0%)	2	(25.0%)
	CIE	23	10	(43.5%)	10	(100%)	0	
	NS	12	1	(8.3%)	1	(100%)	0	
	CDS	1	1	(100%)	1	(100%)	0	
	All phenotypes	87	46	(51.7%)	42	(91.3%)	4	(8.7%)
抗ヒスタミン剤	EI	28	9	(32.1%)	7	(77.8%)	2	(22.2%)
	SEI	2	1	(50%)	1	(100%)	0	
	HI	11	3	(27.3%)	3	(100%)	0	
	LI	9	2	(22.2%)	2	(100%)	0	
	CIE	23	5	(21.7%)	2	(40.0%)	3	(60.0%)
	NS	12	9	(75.0%)	8	(88.9%)	1	(11.1%)
	CHH	3	1	(33.3%)	1	(100%)	0	
	All phenotypes	88	30	(34.1%)	24	(80.0%)	6	(20.0%)
抗菌剤	EI	28	2	(7.1%)	2	(100%)	0	
生物学的製剤								
デュピルマブ	NS	12	3	(25.0%)	3	(100%)	0	
オマリズマブ	NS	12	0		0		1	(100%)
JAK阻害剤								
バリシチニブ	NS	12	1	(8.3%)	1	(100%)	0	
ウバダシチニブ	NS	12	1	(8.3%)	0		1	(100%)

Suzuki Y, et al. J Dermatol Sci. 2023.

られた。特に、*ABCA12*変異を持つ患者は最重症型であり、*KRT1*変異を持つ患者が2番目に高い重症度を示した。

QOLについては、4-15歳の児ではEIが最も深刻な影響を及ぼし、次にHIとCIEが続いた。16歳以上の成人ではEI、CRIE、HI、LI、CIE、NSの間でQOLに有意な差は認められなかった。本研究では16歳以上の成人においてDLQIスコアとCISの間に相関が認められず、難治性皮膚疾患においては患者自身のQOLの捉え方が変化する可能性が考えられた。

外用剤では、白色ワセリンが最も多く使用されており、同剤は治療意欲が低い患者においても最も多く使用されている薬剤であった。全身治療について、解析を行った100例の中で46例がエトレチナートによる治療歴を有し(表4)、エトレチナートを継続的に内服している成人は、使用歴のない群と比較してQOLが高かった。同剤は、小児患者においては、QOLを向上させるのみならず重症度の改善にも寄与していた。また、多くの症例でヒスタミンH1受容体拮抗薬が有効と評価されていたが、魚鱗癬の痒みのメカニズムにおけるヒスタミンの関与を裏付ける根拠はない。したがって、魚鱗癬の痒みが、どの程度ヒスタミンH1受容体に依存しているか、本研究結果のみからは考察ができなかった。

E. 結論

小児の先天性魚鱗癬患者では、QOLとCISの間に正の相関が見られたが、成人患者には相関を認めなかった。白色ワセリンは、治療に積極的ではない患者にも多く使用されており、幅広い症例に対して有効性が高いことが示された。エトレチナートの効果と副作用があらためて評価されたが、エトレチナートによる有害事象を考慮すると、同剤は軽症の小児例には適さないと考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Fukaura R, Takeichi T, Ebata A, Murase C, Muro Y, **Akiyama M**. Ichthyotic skin lesions of Conradi-Hünemann-Happle syndrome successfully treated with dupilumab. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023 Jun;37(6):e732-e734. doi: 10.1111/jdv.18894.
2. Takeichi T, Ito Y, Lee JYW, Murase C, Okuno Y, Muro Y, McGrath JA, **Akiyama M**. *KLK11* ichthyosis: large truncal hyperkeratotic pigmented plaques underscore a distinct autosomal dominant disorder of cornification. *Br J Dermatol*. 2023 Jul 7;189(1):134-136. doi: 10.1093/bjd/ljad082.

3. Takeichi T, Muro Y, Akiyama M. Ichthyotic skin phenotype induced by the chronic activation of Toll-like receptor 2, and autoinflammation. *Br J Dermatol*. 2023 Jul 17;189(2):252. doi: 10.1093/bjd/ljad122.
4. Takeuchi S, Takeichi T, Muro Y, Shimamura T, Akiyama M. Plucked scalp hair follicle samples are useful RNA sources for mRNA analysis of most genodermatosis-associated genes. *J Dermatol Sci*. 2023 Aug;111(2):68-70. doi: 10.1016/j.jdermsci.2023.06.004.
5. Sawa M, Murase C, Yamada N, Fukaura R, Tetsuka N, Sato Y, Takeichi T, Akiyama M. Giant condyloma of Buschke-Löwenstein in a Netherton syndrome patient, successfully treated with cryotherapy and intravenous immunoglobulin. *J Dermatol*. 2023 Sep;50(9):e289-e291. doi: 10.1111/1346-8138.16798.
6. Takeichi T, Hamada T, Yamamoto M, Ito Y, Kawaguchi A, Kobashi H, Yoshikawa T, Koga H, Ishii N, Nakama T, Muro Y, Ogi T, Akiyama M. Patients with keratinization disorders due to *ABCA12* variants showing pityriasis rubra pilaris phenotypes. *J Dermatol*. 2024 Jan;51(1):101-105. doi: 10.1111/1346-8138.16967.
7. Suzuki Y, Tanahashi K, Terashima-Murase C, Takeichi T, Kobayashi Y, Kinoshita F, Akiyama M. Cross-sectional nationwide epidemiologic survey on quality of life and treatment efficacy in Japanese patients with congenital ichthyoses. *J Dermatol Sci*. 2024 Jan;113(1):2-9. doi: 10.1016/j.jdermsci.2023.11.002.
8. Nakane Y, Yoshikawa T, Takeichi T, Kono M, Akiyama M. Dual clinical features of fine and rough scales seen in a combined ichthyosis vulgaris and X-linked recessive ichthyosis patient with atopic dermatitis. *J Dermatol*. 2024 Feb;51(2):e49-e50. doi: 10.1111/1346-8138.16968.
9. 伊藤 靖敏, 武市 拓也, 竹内 想, 室 慶直, 猪狩 翔平, 森 龍彦, 山本 俊幸, 小野 敦史, 陶山 和秀, 細矢 光亮, 荻 朋男, 秋山 真志. *AP1B1* の複合ヘテロ接合性変異による MEDNIK-like syndrome. 角化症研究会記録集. 37 巻 Page22-25 (2023. 07)

2. 学会発表

1. Takuya Takeichi, Yusuke Ohno, Kana Tanahashi, Yasutoshi Ito, Ken Shiraishi, Ryo Utsunomiya, Satoshi Yoshida, Kenta Ikeda, Hayato Nomura, Shin Morizane, Koji Sayama, Tomoo Ogi, Yoshinao Muro, Akio Kihara, and Masashi Akiyama. Ceramide analysis in combination with genetic testing is useful in diagnosing self-healing collodion babies. International Societies for Investigative Dermatology Meeting, 2023/5/10-13
2. 鈴木 謙仁, 中澤 慎介, 滝 奉樹, 武市 拓也, 船井 尚子, 谷口 章雄, 藤山 俊晴, 伊藤 泰介, 秋山 真志, 本田 哲也. Conradi-Huenermann-Happle 症候群の 1 例. 第 122 回日本皮膚科学会総会, 2023/6/1-4
3. 秋山 真志, 武市 拓也, 棚橋 華奈, 滝 奉樹. 魚鱗癬の病態における表皮脂質異常・バリア障害と炎症との相互作用の解明. 第 122 回日本皮膚科学会総会, 2023/6/1-4
4. 水野 佑香, 城島 啓佑, 滝 奉樹, 武市 拓也, 秋山 真志, 木原 章雄. *SREBF1* 変異を有する先天性魚鱗癬 IFAP 症候群患者の角質層脂質組成解析. 第 96 回日本生化学会大会, 2023/10/31-11/2
5. 勅使河原 眞子, 武市 拓也, 棚橋 華奈, 室 慶直, 伊藤 靖敏, 中川 浩一, 荻 朋男, 秋山 真志. 悪性黒色腫が多発した *KRT10* 変異による ichthyosis with confetti の 1 例. 第 38 回角化症研究会, 2023/7/22
(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H. 知的財産権の出願・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