

皮膚疾患分野

コケイン症候群

1. 概要

紫外線性DNA損傷の主要な修復システムであるヌクレオチド除去修復 (nucleotide excision repair ; NER)、その中で特に転写領域のDNA損傷がうまく修復できないことにより発症する極めて稀な常染色体劣性遺伝形式で遺伝する早老症である。老人様顔貌、日光過敏に加え、著明な発育障害、発達障害、感音性難聴、網膜色素変性がみられ、肝腎機能の低下、糖尿病、肺炎、外傷後の脳内出血などを合併しやすくほとんどの症例は20歳までに死亡する。

臨床的には思春期頃まで生存する古典型 (タイプ1)、乳幼児期で死亡する重症型 (タイプ2)、遅発型 (成人発症型、タイプ3) の3型があるがタイプ2、タイプ3は稀である。

2. 疫学

2名/100万出生

これまでの推定本邦患者数 約80名 (うち現在の生存例約40名)

3. 原因

紫外線性DNA損傷の主要な修復システムであるヌクレオチド除去修復 (nucleotide excision repair ; NER) の中の転写共益修復系に関わる因子 (CSA, CSB) の欠損により発症する。稀に本疾患 (CS) の類縁疾患である色素性乾皮症 (XP) の原因遺伝子である *XPB*, *XPD*, *XPG* 遺伝子の転写に深く関連する部位での変異でも発症する。

4. 症状

生後半年頃より光線過敏症状がみられる。その後徐々に小頭症、特有の老人様顔貌 (皮下脂肪萎縮、落ちくぼんだ目、鳥の嘴状の鼻、大きな耳、上顎突出など)、低身長、低栄養、著明な発育低下、視力障害、聴力障害、重度の精神運動発達障害など多彩な症状が出現してくる。

5. 合併症

肝機能障害、腎機能障害、糖尿病、高血圧、白内障、睡眠・体温調節障害、齲歯など。

腎機能の低下、肝機能障害、糖尿病、肺炎、外傷後の脳内出血などの合併が予後に深く関与する。

6. 治療法

本症は重篤な遺伝性疾患であり、根本的な治療法はない。また必発する早老症、重度の精神運動発達障害の発症機序はいまだ不明であり進行を止める有用な手段はなく、肺炎に対する抗生物質投与など各症状に対する対症療法のみが行われている。日光過敏症の予防にはサンスクリーンが有効である。

7. 研究班

皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究

皮膚疾患分野

家族性良性慢性天疱瘡

1. 概要

常染色体優性遺伝を示す皮膚疾患。青壮年期に発症し、間擦部を中心とした小水疱・びらんを特徴的皮疹とする。通常、予後良好な疾患である。

2. 疫学

正確な患者数は不明であるが、男女とも同程度に罹患するとされる。

3. 原因

ゴルジ体の膜上に局在するカルシウムポンプをコードする遺伝子 ATP2C1 の変異により生じる。本カルシウムポンプにより、表皮細胞内に水疱を形成する機序などについては明らかにされていない。

4. 症状

青壮年期になると発症する。腋窩・鼠径・頸部・肛門周囲などに小水疱やびらんを生じ、症状は慢性に経過する。温熱・紫外線・機械的刺激・感染などが増悪因子となる。

5. 合併症

皮膚症状に細菌・真菌・ウイルスなどの感染症を併発することがある。他臓器病変は一般的に認められない。

6. 治療法

局所のステロイド軟膏や活性型ビタミン D3 軟膏外用やレチノイド、免疫抑制剤などの全身療法が文献的に使用されているが、その効果に一定の知見はない。対症療法が主体であり、根治療法は見出されていない。

7. 研究班

皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究

皮膚疾患分野

掌蹠角化症

1. 概要

掌蹠（手掌と足底）の過角化を主症状とする疾患群。掌蹠角化症には先天性素因によって生じる先天性掌蹠角化症と後天性掌蹠角化症がある。しかし、この両者を臨床所見のみで区別することは困難なことが多く、鑑別には発症年齢、家族歴、職業歴、詳細な臨床所見の観察などが必要となる。一般に掌蹠角化症という場合は先天性のものをさす。

2. 疫学

約 4000 人。

3. 原因

原因遺伝子が判明しているものもある。ウンナ・トスト型掌蹠角化症の一部はケラチン 1 遺伝子に変異がある。フェルネル型掌蹠角化症はケラチン 9 遺伝子に変異がある。先天性爪甲厚硬症は、ケラチン 6a, b, 16, 17 遺伝子に変異がある。パピヨン・ルフェーブル症候群は、カテプシン C 遺伝子に変異がある。指端断節性掌蹠角化症では、ロリクリン遺伝子あるいはコネキシン 26 遺伝子に変異が存在する。線状掌蹠角化症では、デスマグレイン 1 遺伝子あるいはデスマプラキン遺伝子に変異が存在する。ナクソス病ではプラコグロビンに変異が存在する。他方、長島型掌蹠角化症や点状掌蹠角化症などでは原因遺伝子は現在なお不明である。

4. 症状

掌蹠の角質が肥厚する。

5. 合併症

パピヨン・ルフェーブル症候群では、歯周病、易感染性を合併する。点状掌蹠角化症では悪性腫瘍を合併することがある。指端断節性掌蹠角化症や線状掌蹠角化症では、難聴を合併する例もある。ナクソス病では心筋症、心肥大を合併し、突然死を来すこともある。

6. 治療法

一般的な治療法として、10%サリチル酸ワセリンを、1日2 - 3回患部に塗り鱗屑の除去につとめる。重症例ではレチノイド（チガソン）（10mg）4カプセルを2回に分服する。角質を物理的に削ることも行う。手指の絞扼輪や掌蹠の角質肥厚に対しては外科的治療（植皮）を考慮する。

7. 研究班

皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究

皮膚疾患分野

中條-西村症候群

1. 概要

慢性反復性の炎症と進行性のやせ・消耗を特徴とする、特異な遺伝性自己炎症疾患であり、1939年の中條、1950年の西村の報告以来、和歌山・泉南を中心とした関西と関東・東北から、これまでに40例近い報告がある。幼小児期に凍瘡様皮疹にて発症し、結節性紅斑様皮疹や周期性発熱を繰り返しながら、次第に長く節くれ立った指、顔面と上肢を主体とする部分的脂肪筋肉萎縮が進行する。本邦特有とされたが、2010年に欧米・中東から報告されたJMP症候群・CANDLE症候群と臨床的に酷似し、2010年から2011年にかけて報告された遺伝子変異の発見により、いずれもプロテアソーム機能不全症であることが明らかとなった。

2. 疫学

国内に10例程度。大半が30-40歳代だが、幼児例も存在する。

3. 原因

免疫プロテアソームの20Sサブユニットをコードする*PSMB8*遺伝子のG201Vホモ変異による。この変異によってプロテアソーム複合体による細胞内蛋白質分解機能が低下し、細胞内にユビキチン化・酸化蛋白質が蓄積する結果、炎症や組織変性が起こると考えられる。検索し得た本邦患者全てに同じ変異を認め、強い創始者効果を伴った。なおJMP症候群のすべてとCANDLE症候群の多くの症例に*PSMB8*遺伝子のT75Mホモ変異が見出された一方、CANDLE症候群では2症例にT75Mヘテロ変異、ユダヤ人の1症例にC135Xホモ変異を認め、変異のない症例も1例あった。

4. 症状

幼小児期に手足の凍瘡様皮疹にて発症し、その後結節性紅斑様皮疹が全身に出没したり、周期性発熱や筋炎症状を繰り返すようになる。早期より大脳基底核の石灰化を伴うが、成長発達障害ははっきりしない。次第に特徴的な長く節くれ立った指と、顔面と上肢を主体とする部分的脂肪筋肉萎縮、やせが進行し、手指や肘関節の屈曲拘縮を来す場合がある。LDH、CPK、CRPやAAアミロイドが高値で、抗核抗体が陽性になることがある。一方ステロイド内服により逆に腹部や下半身の肥満を来す場合もある。脂質代謝異常ははっきりしないが、恐らく呼吸障害や心機能低下のために早世する症例が多い。

5. 合併症

手指や肘関節の屈曲拘縮、やせ、筋力低下、肺・心臓・肝臓機能低下など。

6. 治療法

標準的治療法はない。ステロイド内服が行われ、発熱、皮疹などの炎症の軽減には有効だが、萎縮ややせには無効である。むしろ長期内服による成長障害、代償性肥満、緑内障、骨粗鬆症など弊害も多い。

7. 研究班

皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究

皮膚疾患分野

水疱性類天疱瘡

1. 概要

水疱性類天疱瘡は表皮基底膜部抗原（ヘミデスモソーム構成蛋白である BP180 と BP230）に対する自己抗体（IgG）の関与により、表皮下水疱を生じる自己免疫性水疱症の代表的疾患である。臨床的には、皮膚に多発するそう痒性紅斑と緊満性水疱を特徴とする。通常、ニコルスキー現象は陰性で、口腔内病変を生じる場合もある。水疱性類天疱瘡の診断には、臨床症状、病理組織学的所見、蛍光抗体法、免疫プロット法、ELISA が用いられる。その他、特殊な病型として、限局性類天疱瘡、小水疱性類天疱瘡、結節型類天疱瘡、増殖性類天疱瘡などが知られている。またその他の類天疱瘡の疾患群として、粘膜類天疱瘡、後天性表皮水疱症、抗ラミニンガンマ 1 類天疱瘡などがある。

2. 疫学

最も頻度の高い自己免疫性水疱症で、年齢的には 60-90 歳の高齢者に多く、近年の高齢化に伴い増加している。まれに小児例もある。性差はない。（正確な統計はないが天疱瘡の約 3-5 倍と推定される。約 15,000-20,000 人）

3. 原因

IgG 抗表皮基底膜部抗体による自己免疫性疾患である。BP180 は膜通過蛋白、BP230 は細胞内接着板蛋白であり、抗 BP230 抗体には直接水疱を誘導する病原性はなく、抗 BP180 抗体が病原性を有すると考えられている。主に BP180 の NC16a 部位（基底細胞の下面細胞膜に最も近い細胞外部位）に存在するエピトープに対する抗体が病原性を有すると考えられている。活動期の患者の 85%-90% が BP180 の NC16a 部位のリコンビナント蛋白に反応する。その他の類天疱瘡の疾患群として、粘膜類天疱瘡では BP180C 末端部またはラミニン 332 に、後天性表皮水疱症では VII 型コラーゲンに対する自己抗体を有する。

4. 症状

水疱性類天疱瘡は高齢者に好発し、全身の皮膚に多発する 癢痒を伴う浮腫性紅斑や大型の緊満性水疱・びらんを特徴とし、時に粘膜病変を認めることがある。通常、ニコルスキー現象は陰性である。粘膜類天疱瘡では、口腔内、眼粘膜にびらんを生じ癒痕を残し、時に眼瞼粘膜や喉頭粘膜の癒着により失明や呼吸困難をきたす。抗ラミニン 332 型粘膜類天疱瘡では慢性に経過する眼瞼・口腔粘膜病変を呈するほか、胃癌を中心とした内臓癌を合併することがしばしば報告されており、その精査を要する。ジューリング疱疹状皮膚炎では、環状配列する小水疱を生じ、肘、膝、殿部に好発する。後天性表皮水疱症では、主として外力に当たる部位に難治性の水疱を形成し、治癒後に癒痕と稗粒腫の形成をみる。抗ラミニンガンマ 1 類天疱瘡は、尋常性乾癬に合併する場合と小水疱型類天疱瘡の臨床症状を呈することが多い。

5. 合併症

全身に水疱やびらんが多発して、分泌液と血清蛋白の持続的漏出を伴い低蛋白血症に陥る可能性があり、広範な熱傷に類似する臨床像を呈し嚴重な全身管理を要することがある。さらに、免疫抑制

療法もあいまって、全身のびらんより細菌感染を起こし、敗血症および DIC を併発することがある。高齢者に好発するため、ステロイド内服の副作用としての合併症がおきやすい。また水疱性類天疱瘡の患者では内臓悪性腫瘍の合併頻度が高いが、明確な関連性は不明である。

6. 治療法

治療はステロイド内服が主体であるが、軽症例では、ロキシスロマイシン内服療法またはテトラサイクリン（あるいはミノサイクリン）とニコチン酸アミドの併用内服療法や DDS が奏功することがある。中等症または重症例では、これらの併用内服と少量のステロイド内服（20～30mg/日程度）の追加でコントロールできることが多い。また難治例ではステロイドパルス療法、各種免疫抑制剤、血漿交換療法、大量ガンマグロブリン静注療法などを併用する。国外ではリツキシマブ（抗 CD20 抗体）も用いられている。

7. 研究班

皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究