

## 皮膚疾患分野

### コケイン症候群（Cockayne syndrome ; CS）

#### 1. 概要

紫外線の直接曝露により生じる DNA の傷（DNA 損傷）を治すシステム（DNA 修復）がうまく働かないことにより発症する稀な遺伝性早老症である。老人様の顔貌、日光過敏に加え、著明な発育・発達障害、難聴、視力障害がみられ、肝臓や腎臓の機能が低下しやすく、糖尿病、感染症、外傷後の脳内出血などを合併しやすく、ほとんどの患者で予後はきわめて不良である。

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型に分類されるが、タイプ2、タイプ3は非常に稀である。

#### 2. 疫学

2名/100万出生

これまでの本邦推定患者数 約100名（うち現在の生存例約40名）でほとんどは前述のタイプ1である。

#### 3. 原因

紫外線によって生じた DNA 損傷に対して主として関わる「ヌクレオチド除去修復」と呼ばれるシステムの中で、特に生命活動の維持に重要な「転写」という反応が活発な DNA 領域を優先的に修復する因子（CSA、CSB）の先天的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（xeroderma pigmentosum ; XP）の発症に関わる XPB、XPD、XPG、ERCC1-XPF 遺伝子の異常でも発症する。

#### 4. 症状

出生直後から激しい日光過敏症状（日にあたるとすぐに赤くなり腫れてくる）がみられる。その後、身長が伸びない、体重が増えない、頭が小さいなど高度の発育障害が認められるようになり、徐々に顔貌が老人様（落ちくぼんだ目と頬、鳥の嘴状の鼻、大きな耳、上顎突出など）になり、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

肝機能の低下、腎機能の低下、糖尿病、高血圧、白内障、睡眠の障害、体温調節がうまくできない、虫歯がしやすいなどの所見が生じやすい。腎機能や肝機能の障害、糖尿病、肺炎などの感染症、運動障害に伴う外傷後の脳内出血などの出現は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、視力障害、難聴、重度の精神運動発達障害など多彩な症状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、感染症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。日光過敏症出現の予防にはサンスクリーン剤が有効である。

#### 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

# 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

### 6. 治療法

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。

レチノイド（チガソン）（10mg）4カプセルを2回に分服する。

角質を物理的に削ります。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

### 類天疱瘡

#### 1. 概要

各種の自己免疫性水疱症は、皮膚構成蛋白に対する自己抗体により、皮膚の細胞接着が傷害されて水疱を形成する疾患である。これら疾患の多くは難治性であり致死性であるものも多い。類天疱瘡群の疾患は、表皮真皮間接合を担う各種タンパクに対する後天的な自己免疫反応により水疱を形成する皮膚疾患の一群であり、全身に水疱形成し、組織学的に表皮下水疱を示す皮膚疾患である。代表的疾患である水疱性類天疱瘡のほかに、多数の亜型（粘膜類天疱瘡、後天性表皮水疱症、妊娠性疱疹、ジューリング疱疹状皮膚炎、線状 IgA 水疱性皮膚症、抗ラミニンガンマ 1 類天疱瘡など）があり、それぞれ基底膜領域の異なった抗原に反応することが明らかとなっている。それぞれの疾患に特異的に有効な治療法が開発されつつある。

#### 2. 疫学

水疱性類天疱瘡は自己免疫性水疱症の中で最も頻度が高く、比較的高齢者に好発する疾患である。本邦では高齢化社会に伴い患者数の増加が予想される。まれに小児例もある。

#### 3. 原因

類天疱瘡の疾患群は、その血中の抗表皮基底膜部自己抗体が、各種の抗原蛋白に結合することにより、皮膚の表皮と真皮間の細胞接着を傷害し、水疱を形成する疾患である。水疱性類天疱瘡の抗原は BP230 と BP180 であり、後天性表皮水疱症の抗原は VII 型コラーゲンである。粘膜類天疱瘡の主な抗原は BP180 とラミニン 332 である。抗ラミニンガンマ 1 類天疱瘡は、抗 p200 類天疱瘡と表記されていたが、最近、その抗原がラミニン $\gamma$ 1 であることが判った。

#### 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。粘膜類天疱瘡では、口腔内、眼粘膜にびらんを生じ、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、治癒後に癬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面が多発して、分泌液と血清蛋白の持続的漏出を伴い低蛋白血症に陥り、広汎な熱傷のような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、全身のびらんに細菌感染を起こして、敗血症から、DIC（播種性血管内凝固症候群）をおこし、死に至ることも少なくない。口腔粘膜や食道病変を伴ったときは、疼痛のため食事の摂取困難をきたし、時に流動食・高カロリー輸液などの栄養補給が必要である。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。ステロイド内服の副作用として糖尿病、高血圧、骨粗鬆症、高コレステロール血症、胃潰瘍などがある。免疫抑制剤の副作用としての合併症に、骨髄抑制、感染症、肝障害などがある。また、ミノマイシン、アクロマイシン、ロキシスロマイシン、DDS（ジアフェニルスルホン）などの副作用としての合併症に、肝障害、腎障害、貧血、色素沈着などがある。

## 6. 治療法

類天疱瘡の治療ではステロイド内服が中心であるが、他の治療法が有効なことがある。軽症例では、ロキシシ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（ジアフェニルスルホン）が奏功することがある。中等症または重症では、プレドニン初回投与量 0.3~0.5mg/kg/日、また重症のなかでさらに治療抵抗のときには、プレドニンの投与量を 0.5~1.0 mg/kg/日を要する。難治の場合の併用療法としてはステロイドパルス療法、血漿交換療法、免疫抑制薬内服が行われる。併用する免疫抑制剤としては、アザチオプリン、シクロスポリン、シクロフォスファミド、ミゾリビンが用いられるが、重篤な副作用の発現に厳重な注意を要する。大量ガンマグロブリン静注療法（IVIg 療法）、リツキシマブ（抗 CD20 抗体）の臨床効果について症例を集積して検討する必要がある。

## 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

# 弾性線維性仮性黄色腫

### 1. 概要

弾性線維性仮性黄色腫は、弾性線維の変性・石灰化を起こし、皮膚、眼、心血管に障害を生じる遺伝性疾患である。2012年度までに行った全国調査の結果を基に、皮膚、眼、心血管障害の有病率、その予後、重症度等を検討することで適正な治療・検査手順の参考にする。遺伝子診断のセンターとして全国からの依頼に応じて解析を続行する。さらに本研究は、弾性線維変性の機序解明を目指し、治療方法の開発に役立てることを目指す。

### 2. 疫学

全国調査により、医療機関にかかった弾性線維性仮性黄色腫患者数は300人弱である。このほかにも、軽症の患者は医療機関を受診していない可能性もあるため、300人より多く存在していると考えられる。

### 3. 原因

物質輸送タンパク質であるMRP6の分子異常で発症する劣性遺伝形式をとる疾患である。本邦患者で遺伝子診断を施行した症例ではこれまでのところ変異を有する患者が70%弱を占めている。しかし物質輸送タンパク質の異常が、如何にして弾性線維変性・石灰化をもたらすかは不明である。

### 4. 症状

皮膚：黄色丘疹、太い皺が関節屈側部位に生じる。  
眼：網膜に亀裂が入り（血管様線条）、出血・血管新生が発生する。  
心血管：いわゆる動脈硬化病変による虚血性症状を呈する。

### 5. 合併症

皮膚：外見が醜形を呈する。  
眼：視力障害  
心血管：脳梗塞、心筋梗塞

### 6. 治療法

皮膚では、形成的手術。  
眼ではレーザー治療を試みるも、効果は一定せず。  
心、血管は薬物治療、ステント留置、血管置換術など。

### 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班

## 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26S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

# 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。生下時には皮膚病変はなく、青壮年期に発症する。鼠径部、腋窩などの間擦部を中心とした小水疱・びらんを特徴的皮疹とするが、ときに、より広範囲に皮膚病変が広がる。ステロイド内服やビタミンA誘導体の内服が奏功することがあるが、難治の症例もある。さまざまな皮膚感染症を併発することがあるが、通常、予後良好な疾患である。ダリエー病と並んで、カルシウムポンプ蛋白の遺伝子異常によって生じる疾患であるが、細胞内カルシウム濃度の変化と皮膚病変の関係は明らかではない。

### 2. 疫学

約 300 の本邦報告例がみられるが、正確な患者数の統計はない。

### 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。一方の対立遺伝子の変異で蛋白生成が低下することによる haploinsufficiency が病因と考えられている。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。ウイルスや細菌感染に易感染性を示すが、その機序も不明である。

### 4. 症状

生下時には皮膚病変はなく、青壮年期になると発症する。腋窩・鼠径・頸部・肛門周囲などの間擦部を中心に、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。ときに、より広範囲に皮膚病変が広がることもあり、胸部・腹部・背部などに拡大する。また、夏季に増悪し、冬季に軽快する傾向がある。発汗時に増悪する。広範囲・重篤になったときは著明な疼痛を示し QOL が低下する。

### 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。皮膚病変の癌化は認められない。全身の細胞の細胞内カルシウムの上昇が存在する可能性があるが、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、レチノイドや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。二次的な感染症を生じたときは、抗真菌薬、抗菌薬、抗ウイルス薬を使用する。

### 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