

## (14) 皮膚疾患分野

### 先天性魚鱗癬様紅皮症

#### 1. 概要

全身皮膚にさまざまな厚さのうろこ状ないし鮫肌状の皮膚（鱗屑、魚鱗癬症状）を生じ、さまざまな程度に全身皮膚の赤み（紅皮症）を伴う遺伝性角化異常症。水疱を伴う群（水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症）、水疱を伴わない群（非水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症）、紅斑が無く大型の鱗屑を生じる群（葉状魚鱗癬）、よろい状の非常に硬い皮膚をもつ群（道化師様魚鱗癬）、皮膚以外の症状を持つ群（魚鱗癬症候群）がある。

#### 2. 疫学

患者数 100~300人

#### 3. 原因

表皮角化細胞の細胞骨格、角化細胞の細胞膜とその内側の裏打ち構造あるいは角質細胞間脂質構造に関与している、多くのタンパク質の遺伝子の異常（変異）により生じる。それらのタンパク質として、ケラチン1、ケラチン10、ケラチン2e、transglutaminase 1（トランスグルタミナーゼ）、ATP-binding cassette subfamily A member 12 (ABCA12)、ichthyin、arachidonate 12-lipoxygenase R type (ALOX 12B)、arachidonate lipoxygenase 3 (ALOXE3)、CYP4F22、SPINK5、FALDH、PHYH、connexin 26、ABHD5 などがある。

#### 4. 症状

多くは出生時より全身皮膚の潮紅と鱗屑が見られる。水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症ではそれに加えびらんや水疱が生じる。非水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症や道化師様魚鱗癬では、眼瞼外反、口唇突出、手足の角化などを生じることが有る。道化師様魚鱗癬は最重症型であり、固くて厚いよろい状角化となり死亡することもある。魚鱗癬症候群では皮膚症状に加え、様々な臓器の合併症がみられる。

#### 5. 合併症

精神発達遅滞、難聴、眼症状、骨異常等の合併が報告されている。

#### 6. 治療法

特効的治療法はなく、対症療法が行われている。保湿剤やビタミンD3軟膏の外用、ビタミンA誘導体（レチノイド）内服が行われることがあるが、それぞれの特有の副作用に注意が必要である。

#### 7. 研究班

稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班

## (14) 皮膚疾患分野

### 膿疱性乾癬

#### 1. 概要

本疾患は、通常、発熱と全身潮紅皮膚上に多発する無菌性膿疱で発症し、再発を繰り返す全身性炎症性疾患。全身性炎症に伴う検査異常、稀に呼吸器不全、眼症状、二次性アミロイドーシスを合併することがある。

#### 2. 疫学

患者数 約 1000 人

#### 3. 原因

膿疱性乾癬患者の流血中と病変部に炎症性サイトカインの増加が認められることから、全身性炎症性疾患として捉えられているが、原因や発病の機序は未解明である。しかし、最近、炎症性サイトカインである IL-36 の受容体アンタゴニスト遺伝子変異が発症に関与することがされており、日本の症例においても報告がある。

#### 4. 症状

悪寒戦慄を伴って発熱し、同時に広範囲に皮膚潮紅を生じる。同部位に圧痛を伴う小膿疱が多発し、急速に拡大し、時に融合して膿海を形成する。後に、膿疱は乾燥し落屑を生じる。爪甲の変形や粘膜病変を伴うことがある。

#### 5. 合併症

関節痛が全体の約 30%でみられる。眼症状として、結膜炎、ぶどう膜炎、虹彩炎の報告がある。その他の合併症として全身の浮腫、肺水腫 (capillary leak syndrome) がある。稀に二次性アミロイドーシス、腎不全、胆汁うっ滞型肝障害を合併することがある。

#### 6. 治療法

1. エトレチナートが大半の患者に効果を示す。2. シクロスポリンが大半の患者に効果を示す。3. メソトレキサートが一部の患者に効果を示す。4. ステロイド内服が一部の患者に効果を示す。5. ダブソンが一部の患者に効果を示す。6. コルヒチンが一部の患者に効果を示す。7. TNF $\alpha$ 阻害剤がH22 年度より保険適用となり使用可能となった。8. 顆粒球 (単球) 吸着除去療法の適応が承認され使用可能となった。

#### 7. 研究班

稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班

## (14) 皮膚疾患分野

### 先天性表皮水疱症（接合部型及び栄養障害型）

#### 1. 概要

表皮水疱症は、日常生活の軽微な外力で表皮剥離を生じる遺伝性水疱性皮膚疾患である。水疱形成部位により単純型（表皮内水疱）、接合部型（表皮-基底膜間水疱）、栄養障害型（真皮内水疱）に分類され、特定疾患の認定対象は接合部型と栄養障害型である。

接合部型表皮水疱症は表皮 - 真皮接合部での水疱、皮膚潰瘍を主症状とする。Herlitz 型（ヘルリッツ型）、非 Herlitz 型（非ヘルリッツ型）、幽門閉鎖型に分類され、非 Herlitz 型以外は予後不良である。いずれも常染色体性劣性遺伝形式をとる。

栄養障害型表皮水疱症は真皮内水疱、潰瘍形成を主症状とし、治癒後の著明な瘢痕形成を特徴とする。常染色体優性遺伝（優性型）または常染色体劣性遺伝（劣性型）のいずれかの遺伝形式をとり、劣性型は優性型に比べて重症例が多い。

#### 2. 疫学

患者数 600 人程度

#### 3. 原因

表皮真皮境界部接合を担うタンパクをコードする遺伝子異常が原因。接合部型ではラミニン 332（ヘルリッツ型）、XVII 型コラーゲン（非ヘルリッツ型）、 $\alpha 6 \beta 4$  インテグリン（幽門閉鎖型）、栄養障害型では VII 型コラーゲンの遺伝子異常で発症する。

#### 4. 症状

いずれの病型も、日常生活で外力が加わる部位に生じる水疱、皮膚潰瘍を主症状とする。ヘルリッツ型は生後数ヶ月以内に致死となることが多い。非ヘルリッツ型は水疱、潰瘍形成に加えて頭頂部の脱毛を伴う。幽門閉鎖型は胃幽門の閉鎖により致死性となることも少なく無い。栄養障害型は、皮膚潰瘍の治癒後に著明な瘢痕を形成する。

#### 5. 合併症

接合部型では、頭頂部脱毛や歯のエナメル質形成不全（非ヘルリッツ型）、胃の幽門閉鎖（幽門閉鎖型）を合併し、栄養障害型は爪甲の変形・脱落、稗粒腫を高率に合併し、重症劣性型では手指の棍棒状癒着、皮膚瘢痕癌、食道瘢痕狭窄、内臓アミロイドーシスを合併することがある。また接合部型、栄養障害型共に鉄欠乏性貧血を高頻度に合併する。

#### 6. 治療法

遺伝子異常が原因のため根治的治療法はなく、対症療法（創処置）が主体である。連日の水疱内容液除去、皮膚潰瘍に対する外用、非固着性創傷被覆材を用いたドレッシングが治療の主体である。必要に応じて止痒剤、抗生剤を内服する。今後期待される新しい治療法として、骨髄細胞を用いた幹細胞移植や遺伝子治療の開発が進められつつある。

#### 7. 研究班

稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班

## (14) 皮膚疾患分野

# 天疱瘡

### 1. 概要

天疱瘡は、皮膚・粘膜に病変が認められる自己免疫性水疱性疾患であり、病理組織学的に表皮細胞間の接着が障害される結果生じる棘融解(表皮細胞の接着低下現象)による表皮内水疱形成を認め、免疫病理学的に表皮細胞膜表面に対する自己抗体が皮膚組織(表皮角化細胞表面)に沈着するあるいは循環血中に認められることを特徴とする疾患と定義される。天疱瘡抗原蛋白は、表皮細胞間接着に重要な役割をしているカドヘリン型細胞間接着因子、デスマogleインである。

天疱瘡は、尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡、その他の3型に大別される。その他として、腫瘍随伴性天疱瘡、尋常性天疱瘡の亜型である増殖性天疱瘡、落葉状天疱瘡の亜型である紅斑性天疱瘡、疱疹状天疱瘡、薬剤誘発性天疱瘡などが知られている。

### 2. 疫学

患者数 約4000人

### 3. 原因

天疱瘡の水疱形成における基本的な病態生理は、自己抗(IgG免疫グロブリン)が表皮細胞間接着において重要な役割をしているカドヘリン型の細胞間接着因子デスマogleインに結合し、その接着機能を阻害するために水疱が誘導されると考えられる。尋常性天疱瘡抗原はデスマogleイン3(Dsg3)、落葉状天疱瘡抗原はデスマogleイン1(Dsg1)である。尋常性天疱瘡は、さらに粘膜優位型と粘膜皮膚型に分類される。一般的に粘膜優位型尋常性天疱瘡では抗Dsg3 IgG抗体のみを認めるのに対し、粘膜皮膚型尋常性天疱瘡では、抗Dsg3 IgG抗体および抗Dsg1 IgG抗体の両抗体を認める。落葉状天疱瘡では、抗Dsg1 IgG抗体のみを認める。

### 4. 症状

尋常性天疱瘡では、口腔粘膜に認められる疼痛を伴う難治性のびらん、潰瘍を認める。口腔粘膜以外に、口唇、咽頭、喉頭、食道、眼瞼結膜、膺などの重層扁平上皮が侵される。約半数の症例で、口腔粘膜のみならず皮膚にも、弛緩性水疱、びらんを生じる。水疱は破れやすく、辺縁に疱膜を付着したびらんとなる。びらんはしばしば有痛性で、隣接したびらんが融合し大きな局面を形成することがある。落葉状天疱瘡では、粘膜疹を認めず、皮膚に生じる薄い鱗屑、痂皮を伴った紅斑、弛緩性水疱、びらんを認める。紅斑は、爪甲大までの小紅斑が多いが、まれに広範囲な局面となり、紅皮症様となることがある。腫瘍随伴性天疱瘡では、難治性の口腔内病変に加えて、多彩な皮膚病変を認める。

### 5. 合併症

腫瘍随伴性天疱瘡：悪性腫瘍(リンパ腫、白血病等)、閉塞性細気管支炎。治療による二次性合併症：長期免疫抑制療法に伴う合併症として感染症、ステロイド性糖尿病、ステロイド性骨粗鬆症などが挙げられる。

### 6. 治療法

天疱瘡は自己免疫性疾患であることより、抗体産生を抑制するためのステロイド内服療法が主体となり、これに感染予防とびらん面の保護、上皮化促進のため外用療法を併用する。ステロイド内服療法の併用療法として、免疫抑制剤、血漿交換療法、γグロブリン大量静注(IVIg)療法などがある。初期治療が重要であり、治療の目標は、プレドニゾロン0.2mg/kg/日または10mg/日以下で

臨床的に症状を認めない寛解が維持されることを目指す。

## 7. 研究班

稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班