

14) 皮膚疾患

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 (acantholysis) 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、デスモグレインである。

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

約 5300 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、IgG 自己抗体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モグレインに結合し、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モグレイン3 (Dsg3)、落葉状天疱瘡抗原はデスモグレイン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)、閉塞性再気管支炎。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

14) 皮膚疾患

類天疱瘡

1. 概要

類天疱瘡は、表皮真皮間接合を担う各種タンパクに対する自己抗体によって水疱を形成する疾患群である。類天疱瘡では、全身の皮膚や粘膜に水疱が生じ組織学的に表皮下水疱を示し、抗表皮基底膜部抗体を検出する。代表疾患である水疱性類天疱瘡のほか、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、異なる抗原に反応する多数の亜型が存在する。

2. 疫学

約 15,000–20,000 人（正確な統計はないが天疱瘡の約 3–5 倍と推定される）

3. 原因

類天疱瘡は、血中の抗表皮基底膜部自己抗体が各種抗原タンパクに結合することで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 XVII 型コラーゲン (BP180) であり、妊娠性疱疹も自己抗原は 17 型コラーゲンである。後天性表皮水疱症の抗原は VII 型コラーゲンである。粘膜類天疱瘡では、XVII 型コラーゲンあるいはラミニン 332 が自己抗原である。抗ラミニン ガンマ 1 類天疱瘡では、ラミニンガンマ 1 に反応する自己抗体を認める。

4. 症状

水疱性類天疱瘡は高齢者に好発し、全身に掻痒を伴う浮腫性紅斑と緊満性水疱が生じ、時に粘膜病変を認める。粘膜類天疱瘡では、口腔内、眼粘膜にびらんに伴う瘢痕を生じ、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ことがある。ジューリング疱疹状皮膚炎では、環状配列する小水疱が肘、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瘢痕と稗粒腫の形成をみる。抗ラミニンガンマ 1 類天疱瘡では小水疱を生じる例が多く、時に尋常性乾癬に合併する。

5. 合併症

全身のびらんに細菌感染を起こして、敗血症から DIC をおこすことがある。口腔内の疼痛のため食事の摂取困難をきたすことも稀でない。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胃潰瘍、糖尿病、高血圧、骨粗鬆症、高コレステロール血症、高血圧などがある。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、DDS 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

類天疱瘡の治療は中等量のステロイド内服が中心である。軽症例では、強力なステロイド外用や、DDS、ミノマイシン内服が奏功することもある。重症例では PSL 1 mg/体重 kg/日 を要する例もあり、併用療法としては血漿交換療法とステロイドパルス療法がある。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注意を要する。近年、大量ガンマグロブリン静注療法の有効性が報告されている。

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

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。全身性炎症や関節炎に伴う検査異常、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

約 1850 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。

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 α 阻害剤が多くの患者で効果を示す。
8. 顆粒球吸着療法が多くの患者に効果を示す。

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

表皮水疱症（単純型、接合部型、栄養障害型）

1. 概要

単純型表皮水疱症は常染色体優性遺伝型と常染色体劣性遺伝型があり、いずれも日常生活の外力による表皮基底細胞の断裂を主症状とする。優性型はケラチン5またはケラチン14遺伝子の変異で発症し、劣性型は筋ジストロフィーを合併し、プレクチン遺伝子の異常で発症する。接合部型表皮水疱症は常染色体劣性遺伝疾患で、表皮 - 基底膜間での水疱形成を主症状とする。本疾患はHerlitz型、非Herlitz型、幽門閉鎖症合併型の3つに分類され、非Herlitz型以外は予後不良である。栄養障害型表皮水疱症はVII型コラーゲン遺伝子の変異によって発症し、遺伝子変異のパターンにより常染色体性劣性遺伝形式と常染色体性優性遺伝形式のいずれかをとる。水疱は基底膜直下（真皮内）に生じる。

2. 疫学

約350人

3. 原因

表皮基底細胞の細胞骨格タンパク、および表皮-基底膜間、基底膜-真皮間の接着を担うタンパクをコードする遺伝子の異常により発症する。具体的には、単純型はケラチン5、ケラチン14、プレクチンの遺伝子異常、接合部型ではラミニン5、XVII型コラーゲン、 $\alpha6\beta4$ インテグリンの遺伝子異常、栄養障害型ではVII型コラーゲンの遺伝子異常が原因である。

4. 症状

いずれの病型も外的刺激部位に水疱、潰瘍形成を繰り返す。優性単純型の重症例は手掌および足底に重度の角化性変化を伴うことがある。筋ジストロフィー合併型は、経過中に筋ジストロフィーを合併する。接合部型のうち、Herlitz型は極めて予後不良で、生後1年以内に死亡することが多い。栄養障害型は潰瘍治癒後に瘢痕が生じることを特徴とする。重症劣性栄養障害型では手指は瘢痕癒着してこん棒状になる。また食道粘膜剥離による食道瘢痕性狭窄、嚥下障害をきたすことがある。

5. 合併症

重症単純型は著明な足底の角化に伴い歩行障害が生じることもある。接合部型では、非Herlitz型は頭頂部の脱毛、歯のエナメル形成不全を合併し、幽門閉鎖型では生下時に胃の幽門閉鎖を合併する。重症劣性栄養障害型では瘢痕部位より有棘細胞癌が高率に発症するので注意が必要である。

6. 治療法

現在のところ有効な治療法はなく、対症療法が主である。

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

道化師様魚鱗癬

1. 概要

先天的異常により胎児の時から皮膚の表面の角層が非常に厚くなり、皮膚のバリア機能が障害される疾患。出生時には、全身が厚い板状の角質に覆われ、亀裂を生じる。

2. 疫学

出生数、約30万人に一人の割合（正確な患者数の統計はない）

3. 原因

皮膚最表面の表皮を作っている細胞（表皮細胞）の持つ ABCA12 という脂質輸送蛋白質の遺伝子変異が病因である。遺伝子変異により ABCA12 が働かなくなると、皮膚表面のバリア機能にとって重要な脂質が分泌されず、表皮細胞の中に脂質がたまり、その結果、皮膚のバリア機能障害と厚い角層を生じる。

4. 症状

胎児期から皮膚表面の角層が厚くなり、出生時には、全身の皮膚表面が非常に厚い板状の角質物質に覆われる。眼瞼、口唇がめくれ返り、耳介の変形も認められる。出生後、時間がたつにつれて、皮膚が乾燥し、皮膚表面の引きつれは亀裂を生じる。皮膚のバリア機能の障害により、水分、蛋白質の喪失、体温の調節異常や種々の感染症を来す。

5. 合併症

新生児期に呼吸不全を伴うことがある。

6. 治療法

新生児期は、輸液・呼吸管理、正常体温の維持、皮膚の感染のコントロール等の保存的治療が主体。皮膚には、保湿剤やワセリン等の外用による対症療法を行う。新生児期からのレチノイド全身投与療法の有効例も見られる。

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

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（表皮融解性魚鱗癬/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 NBCIE）、紅斑が無く大型の鱗屑を生じる群（葉状魚鱗癬 LI）、よろい状の非常に硬い皮膚をもつ群（道化師様魚鱗癬 HI）、皮膚以外の症状を持つ群（魚鱗癬症候群）がある。（NBCIE、LI、HI を併せて常染色体劣性先天性魚鱗癬と呼ぶことがある）

2. 疫学

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, 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。表皮融解性魚鱗癬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、各々特有の副作用に注意が必要。

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

表皮融解性魚鱗癬（水疱型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で水疱を伴う。表皮顆粒層レベルで浅い水疱を生じる型を表在性表皮融解性魚鱗癬（Siemens 水疱性魚鱗癬）と称する。

2. 疫学

35～75 人

3. 原因

表皮角化細胞の細胞骨格のタンパク質に対する遺伝子の異常（変異）により生る（ケラチン 1、ケラチン 10、ケラチン 2e）。

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。それに加えびらんや水疱が生じる。加齢により症状は軽快することが多い。ほぼ常染色体優性遺伝であり、ごく一部は常染色体劣性遺伝。

5. 合併症

掌蹠角化と指趾変形、歩行障害、皮膚の二次感染。

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、各々特有の副作用に注意が必要。

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

重症型魚鱗癬症候群

1. 概要

遺伝性の魚鱗癬に、他臓器症状を伴う症候群を、魚鱗癬症候群と呼ぶ。非常にまれな症候群まで含めると、この範疇にはいる疾患は多数あるが、主なものは、Sjögren-Larsson 症候群、KID 症候群、Netherton 症候群、Dorfman-Chanarin 症候群などである。

2. 疫学

魚鱗癬症候群に含まれる症候群の中には、本邦での報告が1例もないものから、比較的、多数の報告例のあるものまで、様々な症候群があるが、全体としての正確な患者数の統計はない。

3. 原因

症候群ごとに、病因分子は異なる。Sjögren-Larsson 症候群は脂肪アルデヒド脱水素酵素 (fatty aldehyde dehydrogenase: FALDH) の遺伝子 ALDH3A2 の変異による。KID 症候群の病因は細胞間チャンネルであるギャップ結合の構成成分であるコネキシンをコードする遺伝子 GJB2 (または GJB6) の遺伝子変異である、Netherton 症候群はセリンプロテアーゼインヒビターである lympho-epithelial Kazal-type related inhibitor (LEKTI) の一種で、セリンプロテアーゼインヒビターの Kazal-type 5 をコードする遺伝子 SPINK5 の変異による。Dorfman-Chanarin 症候群の病因は esterase/lipase/thioesterase subfamily に属する蛋白をコードする遺伝子 CGI-58 (ABHD5) の変異である。

4. 症状

全ての症候群に比較的重症の遺伝性魚鱗癬を認める。魚鱗癬としての皮疹は、先天性魚鱗癬様紅皮症様、あるいは、葉状魚鱗癬様である。

5. 合併症

魚鱗癬症候群の他臓器症状としては、精神遅滞、四肢麻痺、運動失調、筋力低下、骨格異常、難聴、角膜炎、肝機能障害、肝硬変など様々な症状がみられる。

6. 治療法

皮膚症状に対して対症療法がおこなわれる。保湿剤、ワセリンやビタミン D3 軟膏の外用による対症療法を行う。ビタミン A 誘導体 (レチノイド) 内服が行われることもある。他臓器症状についてもそれぞれ対症療法が行われる。

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

弾性線維性仮性黄色腫

1. 概要

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、皮膚変形、視力障害、虚血障害などをもたらす。その分子機構はいまだ不明のままであり、さらに本疾患は重症度が個人で大きく異なり、臨床症状の把握、予後の正確な予測は困難である。そのため、全国的実態調査、さらにそれに基づいたガイドラインの作成が必要である。

2. 疫学

300-1,000人

3. 原因

我々は責任遺伝子である ABCC6 変異を本邦患者の 70%に変異を同定した。しかし ABCC6 のコードする物質輸送タンパク質の機能異常がどのような機構で弾性線維に変性・石灰化をもたらすかは全く不明である。

4. 症状

皮膚： 仮性黄色腫といわれる黄色丘疹、太くて大きな皺が関節、頸部などに出現する。

眼： 網膜に亀裂（血管用線条）が入り出血、血管新生が続く。

心血管： 動脈硬化病変による虚血性症状。

5. 合併症

色調、質の変化、また太い皺を形成し垂れ下がるなど醜形を呈する。

視力障害、重症では失明する。

高血圧、狭心症、脳梗塞、間歇跛行、消化管出血など。

6. 治療法

皮膚： 皺形成的手術。

眼： レーザー治療を試みるも、効果は一定せず。

心、血管： 薬物治療、ステント留置、血管置換術など。

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

眼皮膚白皮症

1. 概要

眼皮膚白皮症は、主に眼と皮膚の色素細胞内におけるメラニン色素合成の低下あるいは消失により、皮膚・毛髪・眼の色素が欠乏または欠損する常染色体劣性遺伝性疾患群である。メラニン合成障害による症状のみを呈する非症候型と出血傾向や神経症状等の全身症状を合併する症候型の2種類に分類される。

2. 疫学

およそ 4,000 人

3. 原因

非症候型として 7 種類、症候型ではヘルマンスキー・パドラック症候群をはじめ 13 種類のサブタイプとそれぞれの原因遺伝子・遺伝子座が報告されている。これらの原因遺伝子の機能は、メラニン合成に直接関わる、あるいは細胞内膜輸送を介してメラノソームの合成に関わっているとされている。現在では、眼皮膚白皮症の分類は原因遺伝子別になされるようになり、診断には遺伝子解析による原因遺伝子の同定が確実に有用な検査となっている。各疾患、特に症候性白皮症の病態についてはいまだ未知の点が多い。

4. 症状

全身のメラニン沈着欠損、あるいは減少による症状、つまり、皮膚は白色～ピンク色を示し、頭髪は白毛、金色、褐色を呈し、眼症状としては青色から薄茶の虹彩、羞明、さらには視力障害を生じ、眼振を伴う。幼少児期の場合、蒙古斑を認めないのも特徴の一つである。症候型の代表的疾患であるヘルマンスキー・パドラック症候群では、上記症状の他に出血傾向やサブタイプによっては免疫不全を呈する。また、チェデアック・東症候群では好中球の機能不全による免疫不全がみられる。

5. 合併症

眼皮膚白皮症の全てのタイプに共通して、中年以降に皮膚癌の発生率が高い。症候型の代表的疾患であるヘルマンスキー・パドラック症候群では、中年以降に間質性肺炎、肉芽腫性大腸炎を合併する頻度が高い。

6. 治療法

根本的な治療法は確立されていない。化粧品によるカモフラージュ等が時に行われる。現在のところは、幼少児期からの主に遮光、および生活空間における照度に関する生活指導が重要である。ヘルマンスキー・パドラック症候群では、中年以降に間質性肺炎に対してはピリフェリドンが有効との報告がある。

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

特発性後天性全身性無汗症

1. 概要

発汗を促す環境下(高温、多湿)においても、発汗がみられない疾患を無汗症という。まれな疾患で発症率は明らかでない。無汗のため、皮膚は乾燥し、時にはコリン性蕁麻疹を合併することもある。また、高温の環境下において体温調節ができず熱中症を容易に発症し発熱、脱力感、疲労感、めまい、動悸さらには意識障害など重篤な症状が出現することもある。このため、夏には外出できなくなるなどの生活の制限がありQOLが著しく損なわれる疾患である。無汗症は先天性と後天性に分類され先天性無汗症は先天性無痛汗症、Fabry 病などがある。一方、後天性全身性無汗症の原因はエクリン汗腺の異常、交感神経の異常、自己免疫性疾患、薬剤などによる続発性の発汗障害と原因不明の特発性後天性全身性無汗症に分類されている。特に、特発性後天性全身性無汗症は現在、診断基準、治療法も確立されてなく治療に苦慮する疾患である。特発性後天性全身性無汗症は、特発性分節型無汗症と idiopathic pure sudomotor failure (IPSF)などに分類されているが、その病態は明らかにされていない。

2. 疫学

145 人

3. 原因

idiopathic pure sudomotor failure (IPSF)は血中の IgE が高値で全身性ステロイド投与により軽快することが知られているため、エクリン汗腺のアセチルコリン受容体に対する自己免疫疾患である可能性が推測されている。今回、特発性後天性全身性無汗症の病態を解明するためエクリン汗腺における水チャネルのアクアポリン5 (AP5)の動態、発現を分子生物学的に解析する。さらに、AP5の発現レベルの解析、AP5、アセチルコリン受容体に対する自己抗体を免疫ブロット法で解析、電気生理学的手法によっても病態を解明する。

4. 症状

発汗の欠如のため、皮膚は常時乾燥し、時には痛みを伴いコリン性蕁麻疹を発症することもある。無汗症の最も大きな問題点は無汗のため、高温の環境下において容易に熱中症を発症し発熱、脱力感、疲労感、めまい、動悸さらには意識障害など重篤な症状が出現することもあるため、夏には外出できなくなるなどの生活の制限がありQOLが著しく損なわれる疾患である。

5. 合併症

熱中症、コリン性蕁麻疹

6. 治療法

ステロイドパルス療法、ステロイド内服療法、免疫抑制剤

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

遺伝性血管性浮腫 (HAE; hereditary angioedema)

1. 概要

HAE は、身体各所に繰り返し突発的な浮腫を生ずる疾患である。顔面や四肢の浮腫は数時間から数日で軽快することが多いが、強い腹痛や浮腫のための機能障害、著しい QOL の低下をもたらし、気道閉塞や腸閉塞などにより命を落とす症例がある。85%の症例が常染色体優性遺伝の遺伝形式をとる。古典的な HAE は C1 インヒビター (C1-INH) の欠損症のみであったが、HAE を呈する原因分子が多数報告されるに至り、HAE の疾患定義は「遺伝子異常に起因する血管性浮腫を呈する疾患群」に変貌し、病態全容の解明が急がれている。

2. 疫学

約 300 人 (欧米では 5-15 万人に 1 人と報告されており、我が国での理論値は約 2000 人)

3. 原因

従来より知られていた C1-INH の遺伝的異常による HAE は I 型・II 型と分類されているが、本邦では網羅的に症例が調査されたことはなく、欧米との差異は全く不明である。また、C1-INH に異常を認めず、エストロゲンや凝固系第 XII 因子の異常に関連するものや、最終的に浮腫を生じさせるブラジキニンの合成・分解にかかわる酵素群の異常によるものなどがあり、従来原因不明とされていた遺伝性のある血管性浮腫症例に対する原因解明が進められている。

4. 症状

多くは 10 歳代から身体各所に浮腫を生じ、通常数時間から数日で自然に消退する。精神的・肉体的ストレス (寒冷、外傷、圧迫、感染など) が誘因となることもある。浮腫の出現場所は、四肢、腹部 (腸管)、喉頭の順に多い。口唇や顔面に浮腫を生ずると、容貌は数十分単位で著しく変容する。喉頭の浮腫は気道閉塞を招き、嘔声や呼吸困難を呈する。このため、アレルギー反応や気管支喘息として不適切な治療を受けていることがある。一方、消化管粘膜の浮腫は、急性腹症と同等の痛みを訴えることがあるため、本来不要な開腹手術を受ける例がある。

5. 合併症

喉頭浮腫が進行すると、通常の経口あるいは経鼻的な気管挿管は困難で、気管切開などの緊急的処置が必要となる。迅速に気道確保が行われない場合は窒息により死に至る。消化管の浮腫は、腸閉塞を呈したり、膵液の排泄障害による急性膵炎を呈することがあり、不必要な外科手術を受けることがある。重篤な発作では、大量の水分が血管外へ漏出するため、ショック症状を呈する。また、妊娠分娩の経過中に重篤な発作が起こると、胎盤血流の減少により児の死亡に至ることがある。

6. 治療法

HAE の急性発作時には、我が国で唯一有効な治療法であるヒト血液製剤「乾燥濃縮ヒト C1-インアクチベーター」の静脈内投与が行われているが、国内の医療機関で常備している施設は少ない。また、血液製剤であるがゆえのデメリットもあり、他の治療薬や発作予防の治療法を確立していくことが重要である。欧米ではブラジキニン受容体拮抗薬やブラジキニン合成酵素阻害薬の使用、C1-INH の定期的補充療法などが行われている。

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

肥厚性皮膚骨膜炎

1. 概要

太鼓ばち指、長管骨を主とする骨膜性骨肥厚、皮膚肥厚性変化（脳回転状頭皮を含む）を3主徴とする遺伝性疾患である。2次性（続発性）として肺がんなどの胸腔内疾患によるものが知られている。

1868年、Friedreichが、3徴を有する症例を最初に記載した。その後、種々の名称で報告されてきた当該疾患は1935年Touraineらによって本症の概念が明らかにされ、Touraine-Solente-Gole症候群と呼ばれるようになった。現在ではVagueの提唱したpachydermoperiostosisの名称が一般によく用いられている。

2. 疫学

全国調査（1次）にて推定患者数42.9例。1989—2010年までの原著論文は44例。

3. 原因

Uppalら(2008)が、HPGD（PGE2分解酵素）遺伝子、Zhangら(2011)がSLC02A1（プロスタグランジン輸送蛋白）遺伝子の遺伝子異常を見出し、PGE2過剰症であることがあきらかになった。現在のところ、本邦にHPGD遺伝子変異例の報告はない。海外例では、HPGD遺伝子変異例は、先天性ばち指家系が報告されている一方、SLC02A1に比べ、乳幼児期から動脈管開存や、頭蓋骨癒合遅延といった特徴的な症状を示す。SLC02A1遺伝子変異男性例は、10代発症で、20代前半までに、完全型の症状がそろふことが我が国の調査で判明している。

4. 症状

Touraine(1935)により3型により分類され、この分類が現在も用いられている。

完全型 complete form: 皮膚肥厚、ばち状指、骨膜性骨肥厚、脳回転状頭皮などのすべての症状を有する

不完全型 incomplete form: 脳回転状頭皮を欠く

初期型: 骨変化が欠如または軽度で皮膚肥厚のみを有する

男性症例では思春期に発症し、10数年進行した後に症状がいったん安定する。女性例は40代に3主徴がすべてそろわずに発症する症例がある。

5. 合併症

多岐にわたるのが特徴である。

多汗症(96.6%)、四肢疼痛、関節痛(77.3%)、ざ瘡、湿疹、女性化乳房、粗毛症、易疲労性、思考力減退、自律神経症状、精神症状(3.9%)、貧血(22.7%)、胃粘膜巨大皺壁(9.2%)、胃・十二指腸潰瘍(54.8%)などが挙げられている。

1989—2009年発表の原著論文では、Bartter症候群（低カリウム血症）が3例あった。その後の調査では、炎症性腸炎合併例があった。

6. 治療法

対症療法が試みられている。一時期関節症にコルヒチンが用いられたが、効果は十分ではなかった。最近では1例報告でビスフォスフェートと関節滑膜除去術などが試みられている。顔面皮膚皺壁や脳回転様頭皮には形成外科的なアプローチが試みられている。今のところ発症を遅らせるような治療法はない。

7. 研究班

稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班