

皮膚科疾患

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担う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

平成 26 年度の特定疾患医療受給者証所持者数から、国内の患者は約 6,000 名と推定される。発症年齢は 40 から 60 歳代に多く、女性にやや多い傾向がある。世界的には、年間発生率が 100 万人あたり 1 人から 100 人で、人種と地域による差が大きい。ブラジル、チュニジアの一部などに、落葉状天疱瘡を風土病として持つ地域があることも知られている。

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 型自己抗体が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 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 抗体および抗 Dsg1 抗体の両方を認める。落葉状天疱瘡では、抗 Dsg1 抗体のみを認める。自己抗体が産生される機序は不明である。

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(粘膜皮膚型)。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

長期にわたる免疫抑制療法により、感染症、ステロイド性糖尿病、ステロイド性骨粗鬆症などの合併症

を起こしうる。腫瘍随伴性天疱瘡では、悪性腫瘍(リンパ腫等)を伴っており、閉塞性細気管支炎に注意が必要である。

6. 治療法

自己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、免疫グロブリン大量療法(IVIG)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状態(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

(研究代表者) 天谷雅行

(分担研究者) 天谷雅行、山上淳

皮膚科疾患

類天疱瘡(後天性表皮水疱症を含む。)

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、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

日本国内に約 7,100 人(類天疱瘡(水疱性類天疱瘡と粘膜類天疱瘡を含む):約 6,850 人、後天性表皮水疱症:約 250 人)(正確な統計がないため、過去の調査からの推定数である)

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 が主な自己抗原である。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。後天性表皮水疱症では、主として外力の加わ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おり、水疱性類天疱瘡に対しては保険適応となっている。

7. 研究班

稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班

（研究代表者） 天谷 雅行

（分担研究者） 清水 宏

皮膚科疾患

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である。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

日本国内の患者数は約 2,000 人(特定疾患医療受給者証所持者数より)

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。一部の患者で IL-36 受容体アンタゴニストをコードする遺伝子の変異が確認されている。

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. ダプ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 阻害剤及び IL-17 阻害薬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

(研究代表者) 天谷 雅行

(分担研究者) 岩月 啓氏・照井 正

皮膚科疾患

表皮水疱症

1. 概要

表皮水疱症は日常生活の軽微な外力で皮膚に水疱、潰瘍を形成する遺伝性水疱性皮膚疾患で、水疱形成レベルにより単純型(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)の主要3病型とキンドラー症候群(いずれのレベルでも水疱が生じる可能性がある)に分類される。単純型表皮水疱症の多くは常染色体優性遺伝型(優性単純型)で、まれに常染色体劣性遺伝型(劣性単純型)がある。接合部型表皮水疱症は常染色体劣性遺伝疾患で、臨床症状から重症汎発型、中等症汎発型、幽門閉鎖合併型に分けられる。栄養障害型表皮水疱症は常染色体性劣性遺伝型(劣性型)と常染色体性優性遺伝型(優性型)に大別される。キンドラー症候群は水疱形成に加えて光線過敏症や多型皮膚萎縮の合併を特徴とする表皮水疱症の亜型である。

2. 疫学

日本国内に約1,000人(正確な統計はないが、およそ100,000人に1人と推定される。)

3. 原因

単純型は、優性型はいずれもケラチン5またはケラチン14の遺伝子異常、劣性型はプレクチンまたはBP230の遺伝子異常が原因である。接合部型は、重症汎発型はラミニン332、中等症汎発型はXVII型コラーゲン、幽門閉鎖型は $\alpha 6 \beta 4$ インテグリンの遺伝子にそれぞれ異常を持つ。栄養障害型は優性型、劣性型いずれもVII型コラーゲンの遺伝子異常が原因である。キンドラー症候群はキンドリン1遺伝子異常による。

4. 症状

日常生活の軽微な外力により皮膚および口腔粘膜に水疱、潰瘍形成を繰り返す。単純型は表皮内水疱で、萎縮、瘢痕を残さずに上皮化することを特徴とする。殆どが優性型で、重症汎発型は手掌および足底に著明な角化を伴うことがあり、歩行障害をきたすことがある。中等症汎発型、限局型では経過とともに症状が軽減することが多い。接合部型は、表皮・基底膜間水疱で、潰瘍治癒後に表皮萎縮が生じることを特徴とする。重症汎発型は極めて予後不良で、殆どの症例は生後1年以内に死亡する。中等症汎発型は、生命予後は良好であるが、経過中に頭頂部の脱毛と脱色素斑が生じる。栄養障害型は真皮内水疱で、潰瘍治癒後の瘢痕形成を特徴とする。劣性栄養障害型のうち、重症汎発型では手指は瘢痕癒着して棍棒状になり、また成人後に皮膚有棘細胞癌を繰り返す。中等症汎発型や優性栄養障害型は瘢痕による皮膚症状は比較的軽度で、特に後者では指の癒着は生じない。

5. 合併症

皮膚外組織・臓器の合併症としては、プレクチン遺伝子異常による劣性単純型は経過とともに筋ジストロ

フィー症状を合併する。 $\alpha 6 \beta 4$ インテグリン遺伝子異常による幽門閉鎖合併型は生下時に胃の幽門閉鎖を合併し、XVII 型コラーゲン遺伝子変異による中等症汎発型は歯のエナメル形成不全を合併する。VII 型コラーゲン遺伝子変異による重症劣性栄養障害型は、食道粘膜剥離に伴う食道瘢痕狭窄、慢性炎症反応に伴う鉄欠乏性貧血を高率に合併し、さらに IgA またはアミロイド腎炎、低栄養による骨粗鬆症、低身長、拡張型心筋症、翼状片、角膜びらんを合併することがある。

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

(研究代表者) 天谷 雅行

(分担研究者) 澤村 大輔・玉井 克人

皮膚科疾患

先天性魚鱗癬

1. 概要

先天性魚鱗癬は、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、あるいは、新生児期に、全身または広範囲の皮膚が厚い角質に覆われている。

先天性魚鱗癬は、以下の4細分類を含む概念である。

細分類 1: ケラチン症性魚鱗癬(表皮融解性魚鱗癬(優性・劣性)、表在性表皮融解性魚鱗癬を含む)

細分類 2: 道化師様魚鱗癬

細分類 3: 道化師様魚鱗癬以外の常染色体劣性遺伝性魚鱗癬(先天性魚鱗癬様紅皮症、葉状魚鱗癬を含む)

細分類 4: 魚鱗癬症候群(ネザートン症候群、シェーグレン・ラルソン症候群、KID (keratitis-ichthyosis-deafness)症候群、ドルフマン・シャナリン症候群、中性脂肪蓄積症、多発性スルファターゼ欠損症、X連鎖性劣性魚鱗癬症候群、IBID (ichthyosis, brittle hair, impaired intelligence, decreased fertility and short stature), Trichothiodystrophy, 毛包性魚鱗癬、CHILD (congenital hemidysplasia, ichthyosiform erythroderma or nevus, and limb defects)症候群、Conradi-Hünemann-Happle 症候群を含む)

2. 疫学

本邦に約200人の患者(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)の分化異常、脂質の産生、代謝、輸送の異常、皮膚バリアの形成障害により、皮膚表面の角層が著明に厚くなることによる。

4. 症状

胎児期から皮膚表面の角層が厚くなり、出生時から新生児期に、全身、または、広い範囲で皮膚表面が非常に厚い角質物質に覆われる。重症例では、眼瞼、口唇がめくれ返り、耳介の変形も認められる。皮膚に水疱形成がある例、新生児期に死亡する例、皮膚以外の臓器に異常を認める例もある。ごく一部の重症例で新生児期、乳幼児期の死亡例があるものの、基本的には生命予後は良好である。学童期に至るまでに症状が軽快する例もあるが、多くの症例で生涯にわたり症状は持続する。

5. 合併症

指趾変形、皮膚の二次感染、呼吸不全、難聴、痙性四肢麻痺、運動失調、精神発達遅滞、肝機能障害、肝硬変、アトピー性皮膚炎様症状、脱毛、乏毛、毛髪異常、角膜炎、羞明、骨格異常、歯牙の異常等を認める症例がある。

6. 治療法

根治療法はない。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。重症例では、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を行う。新生児期からのレチノイド全身投与療を行うこともある。

7. 研究班

稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班

（研究代表者） 天谷 雅行

（分担研究者） 池田 志孝・秋山 真志

皮膚科疾患

弾性線維性仮性黄色腫

1. 概要

弾性線維性仮性黄色腫(Pseudoxanthoma elasticum: PXE)は進行性に弾性線維の石灰化と変性・断裂が発生し、弾性線維の豊富な組織が障害される。その結果、結合組織の構築的損傷を起こし、皮膚の変色や変形、視力障害、虚血障害など多彩な症状をもたらす常染色体劣性の遺伝性疾患である。

2. 疫学

日本国内の患者数は、300～1,000人と推定される。(正確な統計はない)

3. 原因

原因遺伝子は16番染色体に位置する *ABCC6* という遺伝子であり、MRP6 という膜輸送タンパク質をコードする。しかし、MRP6 分子異常が弾性線維に変性・石灰化をもたらす詳しいメカニズムは未だ不明である。

4. 症状

皮膚：仮性黄色腫といわれる多発性の扁平な黄白色丘疹・局面が、頸部、大関節屈側部位に10代より生じ、徐々に増悪する。ときに皮膚の弾性が失われ太い皺、弛緩した皮膚となる。その他に、変性した弾性線維の経表皮排出により、ざ瘡様丘疹、蛇行性穿孔性弾性線維症などがみられる。

眼：網膜に亀裂が入り、オレンジ皮様変化(梨子地眼底)、血管様線条(色素線条)を呈する。引き続き同部位に出血・血管新生が発生し、視野欠損、視力障害を生じる。

心・血管：血管壁の中膜弾性板に変性・石灰化を生じ、血管内腔の狭小化による虚血障害を呈する。

5. 合併症

眼症状に伴い視力障害がみられ、重症化することもある。

心・血管症状に伴い、高血圧、狭心症、心筋梗塞、脳梗塞、間歇性跛行、消化管出血などを合併する。

6. 治療法

標準的治療法はないが、皮膚症状に対して美容的成形手術、眼症状に対してレーザー凝固、心血管症状に対して、血圧のコントロール、ステント留置、バイパス手術などが行われている。消化管出血に対しては内視鏡による止血術など対症療法を行う。

7. 研究班

稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班

(研究代表者) 天谷 雅行

(分担研究者) 宇谷 厚志

皮膚科疾患

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

日本国内におよそ 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、特に症候型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、眼振を伴う場合が多い。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

(研究代表者) 天谷 雅行

(分担研究者) 鈴木 民夫

皮膚科疾患

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。多くの症例が常染色体優性遺伝の遺伝形式をとるが、約20～25%の症例では家族歴のない孤発例である。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

日本国内の医師を対象とした 2014 年のアンケート調査では 171 人の患者情報が確認されている。(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 2,000 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(C1-INH の活性低下)・II 型(C1-INH の活性低下があるが、蛋白量は正常)と分類されている。また、C1-INH に異常を認めない III 型が欧米では報告されている。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るが、未だに遺伝子異常は明らかになっていない。また、III 型は本邦では報告されていない。

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

（研究代表者）天谷 雅行

（分担研究者）秀 道広