

主論文の要旨

**Cross-sectional survey on disease severity in
Japanese patients with harlequin ichthyosis/ichthyosis:
Syndromic forms and quality-of-life analysis in a subgroup**

〔 日本人の道化師様魚鱗癬/魚鱗癬症候群患者における
重症度の横断調査と生活の質に関するサブグループ分析 〕

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻
運動・形態外科学講座 皮膚病態学分野

(指導：秋山 真志 教授)

村瀬 千晶

【緒言】

魚鱗癬とは、角層の形成・剥脱機構に異常が生じた結果、全身の皮膚が乾燥および粗糙化して落屑を生じる状態のことをいう。先天性魚鱗癬として遺伝性角化症に分類されるものが大部分であり、皮膚症状のみを呈する先天性魚鱗癬のなかで、最重症の病型は道化師様魚鱗癬である。また、魚鱗癬の皮膚症状に加えて、一定の他臓器の異常を伴う稀な遺伝性疾患を総称して魚鱗癬症候群と呼ぶ。

先天性魚鱗癬における皮膚症状は、身体的、また心理的な負担となり、患者の生活の質（quality of life: QOL）を低下させていると考えられる。しかし、極めて稀な疾患であるため、先天性魚鱗癬が患者 QOL に与える影響は十分に調査されていない。我々はこの度、先天性魚鱗癬のうち、道化師様魚鱗癬と、魚鱗癬症候群（Netherton 症候群、Sjögren-Larsson 症候群、Dorfman-Chanarin 症候群、keratitis-ichthyosis-deafness (KID) 症候群、trichothiodystrophy）の患者における、臨床重症度と、患者 QOL の相関を調べた。

【方法】

国内のすべての大学病院皮膚科、および過去に先天性魚鱗癬の症例が報告されている施設を対象として、計 100 施設に対して、アンケート形式で二段階に分けて臨床疫学調査を行った。第一次調査としては、道化師様魚鱗癬と魚鱗癬症候群の症例の有無と、簡単な質問項目からなるハガキ調査を行った。第二次調査としては、臨床重症度と患者 QOL の評価を行った。臨床重症度と患者 QOL の評価には、皮膚の状態に関する質問票（dermatology life quality index: DLQI）（範囲：0-30、高得点で QOL 低下が高度）と、魚鱗癬重症度スコア（clinical ichthyosis score）（範囲：0-100、高得点で重症）を用いた。また、第二次調査の際に、対象症例における、食物・環境アレルゲンに対するアレルギー歴と、皮膚軟部組織感染症の既往を調べた。

DLQI のデータが得られなかった症例は、臨床重症度と患者 QOL の相関の解析対象から除外した。また、幼児（<4 歳）は DLQI を用いた QOL の評価が困難であるため、除外した。

【結果】

第一次調査として、基本的な患者情報と、2010 年から 2015 年間の受療状況を調査し、国内の 100 施設中 77 施設（77.0 %）より回答を得た。該当症例ありと回答があった 27 施設（27.0 %）のうち、3 施設は報告された病型がそれぞれ葉状魚鱗癬、変動性紅斑角皮症、表皮融解性魚鱗癬と、非対象病型であったため除外した。24 施設に対して、第二次調査として調査票を送付し、詳細な疫学調査を行った。第二次調査の結果、21 施設（87.5 %）より回答が得られ、計 36 症例に関する情報を得た。6 症例は非対象病型であったため、解析対象から除外し、計 30 症例の道化師様魚鱗癬・魚鱗癬症候群患者の情報を得た（Table 1）。魚鱗癬の臨床重症度は、病型の違いによる有意な差を認めなかった（Table 2）。

計 30 症例のうち、6 症例に食物・環境アレルゲンに対するアレルギー歴を認めたが、6 症例はすべて Netherton 症候群患者であった。Netherton 症候群患者は、他の病型の患者よりも、食物・環境アレルゲンに対する感作のリスクが有意に高いことが示された (Table 3)。

計 30 症例のうち、6 症例に皮膚軟部組織感染症を認めた。6 症例中、4 症例が KID 症候群であり、KID 症候群患者は、他の病型の患者よりも、皮膚軟部組織感染症の罹患リスクが有意に高いことが示された (Table 4)。

また、DLQI と魚鱗癬重症度スコアとの相関を検討するため、幼児であった 3 症例と、DLQI の完全なデータが得られなかった 14 症例を除外し、残る 13 症例に対してサブグループ解析を行った (Figure 1)。13 症例の年齢の中央値は 21 (8-71) 歳であった。9 症例 (69.2%) は男性、4 症例 (30.8%) は女性であった。すべての症例 (100%) で生存を認め、原因遺伝子が特定され遺伝学的に診断されていた。2 症例 (15.4%) にエトレチナートの全身投与が行われており、それらはともに道化師様魚鱗癬の症例であった (Table 1)。魚鱗癬の臨床重症度と患者 QOL 低下の程度には、正の相関が認められた (Spearman's correlation coefficient 0.611 (P<0.05)) (Figure 2)。

【考察】

近年、環境アレルゲンのみならず、食物アレルゲンに対する感作は、主に経皮的に起こると考えられており、特に表皮角層のバリア障害はアレルギー疾患発症の重要なリスクとなる。Netherton 症候群患者では、角層中のセリンプロテアーゼ阻害蛋白である LEKTI (lymphoepithelial Kazal-type-related inhibitor) の発現低下により、角層剥離酵素の阻害作用を有する LEKTI の機能が失われている。角層の早期剥離・過剰剥離を生じ、重症の角層バリア機能障害がみられ、皮膚内部に高分子量抗原の侵入が容易になることで、経皮感作を受けやすくなる。

KID 症候群では、ギャップジャンクションの異常が表皮ケラチノサイトの異常な分化と増殖を起こす。このことにより、表皮ケラチノサイトから産生される抗菌ペプチドや、サイトカインの減少が、皮膚軟部組織感染症に対する易感染性につながる可能性が示唆される。

これらの情報より、Netherton 症候群患者と KID 症候群患者を診療する際は、それぞれ経皮感作と皮膚軟部組織感染症に特に注意をする必要があると考えられる。

また、我々は臨床的に重症な表現型を呈する先天性魚鱗癬患者において、より強く患者 QOL が低下することを明らかにしたが、年齢や性別による影響は受けずに評価できたため、現行の魚鱗癬重症度スコアは、普遍的に臨床重症度を評価できると考えた。

道化師様魚鱗癬は最重症の病型であり、敗血症や脱水による新生児死亡も多い。本調査での生存率の高さ (100%) は、日本における新生児期からのエトレチナートの使用や、新生児集中治療室 (neonatal intensive care unit: NICU) での質の高い治療が奏功していると考えられる。

【結語】

Netherton 症候群患者と KID 症候群患者は、他の病型の患者よりも、それぞれ食物・環境アレルゲンに対する感作のリスクと皮膚感染症の罹患リスクが有意に高かった。道化師様魚鱗癬・魚鱗癬症候群患者において、臨床重症度と患者の QOL の低下は正の相関を示した。