

マルホ皮膚科セミナー

2014年10月9日放送

「第77回日本皮膚科学会東京支部学術大会③ チャレンジレクチャー6

もっと知りたい！ 遺伝性角化症のこと」

順天堂大学浦安病院 皮膚科
教授 須賀 康

本日は、東京都の有楽町フォーラムで先日、開催されました第77回日本皮膚科学会東京支部学術大会、チャレンジレクチャー6の『もっと知りたい！遺伝性角化症』の中から、とくに重要な点についてお話をさせていただきます。皆様が角化症について、日頃からもっと知りたい！と思っている点に少しでも多くお応えが出来れば幸いです。

遺伝性角化症の臨床像からみた病型分類

まず、はじめに『遺伝性角化症の臨床像からみた病型分類』について述べてみたいと思います。

遺伝性角化症はその疾患名が示す如く、「遺伝性」=多くは遺伝子の異常によって、幼小児期から発症する「角化症」=全身、もしくは体の一部に鱗屑や角質増殖を生じる疾患であります。

そして、その「鱗屑や角質増殖」などの『皮疹の分布』が全身性であれば 1)遺伝性魚鱗癬となります。2)体の一部、とくに掌蹠に限局すれ

『遺伝性角化症の臨床像からみた病型分類』

全身・体の一部に生下時・幼小児期から鱗屑や角質増殖を生じる。

皮疹の分布 {
I. 遺伝性 魚鱗癬
II. 遺伝性 掌蹠角化症
III. 遺伝性 点状・斑状角化症



I. 魚鱗癬群
全身性、びまん性の
鱗屑、過角化



II. 掌蹠角化症群
掌蹠中心の鱗屑、
過角化



III. 点状・斑状角化症群
タリ工癬や縁状の角化症、
紅斑角皮症も含む

ば、遺伝性掌蹠角化症です。そして、3)もし、その皮疹が点状・斑状に「丘疹や局面」を形成する様であれば、ダリエ病や紅斑角皮症などの「その他の遺伝性角化症」の仲間と病型分類ができます。

なお、これとは別に「先天性」魚鱗癬や「先天性」角化症などという言葉もありますが、角化症の中にはダリエ病のように成人になってからはじめて皮疹が生じる疾患もあるため、本日は「遺伝性魚鱗癬」「遺伝性角化症」という言葉を使用します。

遺伝性魚鱗癬の臨床像からみた病型分類

次に本日のお話の中心となる遺伝性魚鱗癬の『臨床像からみた病型分類』についてもお話ししてみたいと思います。遺伝性魚鱗癬は「全身性に紅斑・潮紅が出現する、いわゆる『紅皮症』の皮膚症状があるのか？ないのか？」や「鱗屑・過角化」の程度、そして「水疱形成があるのか？ないのか？」などに着目して診断を行います。

従来からの臨床病型分類は、このような皮疹の性状を観察することにより、既知の病型のなかにあてはまるモノがないかを探ことになります。

すなわち、スライドにお示しした如く、例えば「紅斑・潮紅」がなく「鱗屑・過角化」の皮疹の成分が軽症とすることであれば、尋常性魚鱗癬、伴性劣性魚鱗癬などの所謂 **common ichthyosis** の仲間となりますし、逆に「紅斑・潮紅」「鱗屑・過角化」のいずれの皮疹の成分とも重症とすることであれば、水疱形成の有無により水疱型と非水疱型の先天性魚鱗癬様紅皮症に分類されます。



とくにこのうち、『非水疱型であり、過角化の程度が最重症』『眼瞼外反や口唇突出などを伴う症例』ということであれば、これらは道化師様魚鱗癬の可能性が高くなります。

ここで一点、注意して頂きたいのは、近年では電子顕微鏡や遺伝子解析による診断技術が向上したことにより、水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症は「表皮融解性魚鱗癬」、非水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症は「常染色体劣性先天性魚鱗癬」などとソレーゼの新分類(※)では呼びかえられていると言う点です。しかしながら、現時点では全例で『分子生物学的な解析による確定診断』が可能な状況ではないため、とりあえず本日は、従来通りの臨床像からの病型分類を使用させて頂きたいと思います。

また、このスライドの一番下にお示したように、魚鱗癬の皮膚症状に加えて、神経、眼

の症状や骨病変などを合併する疾患群は「魚鱗癬症候群」として、これらの非症候性の魚鱗癬とはまた別枠の設定がなされています。

(※ 2009年1月にフランスのソーレーゼで第1回魚鱗癬コンセンサスカンファレンスが開催された。)

遺伝性角化症の代表的な3つの病態

① 機能喪失型

次に遺伝性角化症の発生機序についても言及させていただきます。本日は時間も限られているため、「代表的な3つの病態」に絞ってご説明します。

まず、遺伝性角化症の1つ目の病態は、機能の喪失(Loss of function)と言われるものです。これは、表皮内にある「ある遺伝子がコードする機能性タンパク質や酵素が欠損して、その役割を果たせなく

なり」遺伝性角化症を生じるものです。例えば、遺伝性魚鱗癬では TGase I という表皮酵素の活性を欠損する葉状魚鱗癬、 ABCA12 という酵素の活性を欠損する道化師様魚鱗癬、また、LEKTI と呼ばれる酵素阻害蛋白を欠損するネザートン症候群がすでに知られています。基本的にはこれらの家系では、両親の双方が遺伝的な保因者であり、常染色体劣性遺伝で生じる疾患群であります。

遺伝性角化症の代表的な3つの病態

① Loss of function
(機能喪失型)
常染色体劣性遺伝

両親双方のアレルの遺伝子変異のために、正常タンパク質や酵素が欠如して発症する。
例えば 葉状魚鱗癬: TGM1
道化師様魚鱗癬: ABCA12
ネザートン症候群: SPINK5 (LEKTI)

葉状魚鱗癬

ネザートン症候群



② Haploinsufficiency ハプロ不全型

そして、遺伝性角化症の2つ目の病態としてあげたいのは Haploinsufficiency ハプロ不全と言う病態です。

ヒトという生物は、両親から1本ずつそれぞれのクロモゾームをもらってくる2倍体の生物ですが、この両親2つのアレルの遺伝子コピーのうち「片方だけでも正常に働いていれば」、機能が果たせるタンパク質、酵素が数多くある一方で、中には両親「双方からの遺伝子コピーが正常に働く事」によって「初めて機能が果たせるタンパク質、酵素」というものもあります。

その1つが細胞内の小胞体からカルシウムを汲み出す SERCA2 という酵素です。この酵素をコードする遺伝子である ATP2A2 の、両親どちらか片方の遺伝子に変異が生じた場合、

Haploinsufficiency ハプロ不全を生じ、ダリエ病を「常染色体優性遺伝形式」で発症することになります。すなわち、ハプロ不全の病態は「季節の影響」や「紫外線への曝露、二次感染、機械的な刺激」などをきっかけに生じることが知られています。

遺伝性角化症の代表的な3つの病態

② Haploinsufficiency (ハプロ不全) (半数体不十分) 常染色体優性遺伝

2倍体生物において、2つの遺伝子コピーの両方が働いてはじめて機能的に十分な発現となること。片方のアレルの遺伝子変異のため、総量が一定の閾値以下になると症状が発現する。

例えば 線状角化症: desmoglein 1, desmoplakin
ダリエ病: ATP2A2 (SERCA2)

ダリエ病

優性阻害型 dominant negative effect

そして、最後に3番目の『優性阻害 dominant negative effect による遺伝性角化症』の病態についても述べていきたいと思います。

まず、優性阻害とは「両親のいずれか片方」のアレルに生じた遺伝子変異により、発現した変異タンパク質が、もう片方の「正常アレルによって発現された」正常タンパク質が形成する「立体構造や全体機能」に対しても支障を与えてしまう病態です。代表的な疾患としてはケラチンフィラメントの脆弱病である水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症(表皮融解性魚鱗癬)や Siemens 水疱性魚鱗癬(表在型 表皮融解性魚鱗癬)などがあげられます。ソレーゼの新分類では、この2つはまとめてケラチン症性魚鱗癬(keratinopathic ichthyosis)とも呼ばれるようになりました。

遺伝性角化症の代表的な3つの病態

③ Dominant negative (優性阻害) 常染色体優性遺伝

遺伝子変異のために中途半端に出来上がった変異タンパク質がもう片方のアレルの正常タンパク質に支障をきたし、全体の機能が妨げられている。

例えば 水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症: ケラチン1, 10
Siemens水疱性魚鱗癬: ケラチン2e
フェルナー型掌蹠角化症: ケラチン9

水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症(表皮融解性魚鱗癬)

以上、これまで述べてきたように、遺伝性角化症の病態生理を理解することにより、それぞれの疾患の本質をとらえ、患者さんとの遺伝相談やインフォームドコンセント、そして病気のより良いコントロールにも役立つことが期待されます。

遺伝性角化症と保険診療について

最後に「遺伝性角化症とその保険診療」について、少しだけ言及させていただきます。ご存知のように「診療報酬点数表」によれば先天性魚鱗癬の患者さんを診察する際には、医学管理として月1回の皮膚科特定疾患指導管理料(I) (250点)を加算することができます。

また、その他では表皮水疱症の患者さんと同様に、水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症の患者

者においては、『水疱、びらん、又は潰瘍などの難治性の皮膚病変に応じた薬剤、被覆材の選択など療養上の指導を行った場合』に、在宅難治性皮膚疾患処置指導管理料を月1回(1,000点)算定することができます。

ただし、これらの被覆材などの医療材料は、メロリンガーゼのように1,000点以内で「まるめ」医療になるものと、ハイドロサイトADジェントルのように医療施設から処方した分を保険請求できる(患者さんの一般的には3割負担になる)ものと2種類がありますので、これらは各メーカーにも問い合わせしてから処方して下さい。

一方、小児慢性特定疾患治療研究事業では、患者家庭の医療費の負担軽減を目的として、医療費の自己負担分を所得状況に応じて一部補助してくれています。すなわち、「感染症を起こして、抗生物質など」による加療を必要としている『水疱型と非水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症、道化師様魚鱗癬、シェーグレン・ラーソン症候群』の4つの先天性魚鱗癬においては、18歳未満(治療継続の場合は20歳未満)まで、医療助成を受けることができます。ただし、これらを受給するためには担当医からの医療意見書の提出が必要となります。

なお、ニュースなどでも取り上げられていますように、患者助成制度については、来年度にも制度改正が予定されています。遺伝性魚鱗癬似ても関しても『新制度に準じた受給申請』が必要となって参ります。従って、詳細につきましては、患者さんが所属する地域の窓口や保健所などに直接お問い合わせを頂ければ幸いです。

それでは、本日は皆様、ご清聴ありがとうございました。

■ 遺伝性角化症と保険診療について

● 医学管理:

先天性魚鱗癬は皮膚科特定疾患指導管理料(I)
月1回、250点の算定対象疾患である。

● 在宅医療:

水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症は在宅難治性皮膚疾患処置指導管理料
月1回、1000点の算定対象疾患である(平成24年度診療報酬改定)。

● 厚労省 特定疾患治療研究事業:

先天性魚鱗癬の4疾患(水疱型・非水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症、道化師様魚鱗癬、シェーグレンラッソン症候群)は、国の小児慢性特定疾患研究事業に認定されており(先天性代謝異常)、18歳未満、治療継続の場合は20歳未満まで、医療費助成を受けることができる(自己負担限度額)。担当医からの医療意見書の提出が必要。