

## 疾患別移行支援ガイド 皮膚疾患群

### 目次

はじめに	2
眼皮膚白皮膚症	3
先天性魚鱗癬	
ケラチン症性魚鱗癬	7
常染色体劣性遺伝性魚鱗癬	11
道化師様魚鱗癬	15
ネザートン症候群	19
シェーグレン・ラルソン症候群	23
そのほかの先天性魚鱗癬	28
表皮水疱症	33
膿疱性乾癬（汎発型）	37
色素性乾皮症	40
レックリングハウゼン病	43
肥厚性皮膚骨膜炎	47
無汗性外胚葉不全症	52
スティーヴンス・ジョンソン症候群（中毒性表皮壊死症を含む。）	56
限局性強皮症	61
先天性ポルフィリン症	66

All rights reserved.

Edit date 2024203

はじめに

「移行」とは、小児中心とした医療から成人を対象とする医療に切り替えていくプロセスをいいます。小児患者がその成長に伴い、自らの健康情報や健康管理スキルを身につけ、成人期医療を受けるための心構えを習得するためには様々な支援が必要です。

厚生労働省では平成27年度より小児慢性特定疾病児童のための成人移行期医療支援モデルの構築がなされ、並行して日本小児科学会の主導で、移行支援ガイド（疾患別）の作成がすすんで参りました。

日本小児皮膚科学会においても日本小児科学会移行支援ワーキンググループ（現・移行支援委員会）に参加し、疾患別移行支援ガイド[皮膚疾患]が完成致しました。令和5年11月現在11疾患が登録されている皮膚疾患群の移行支援ガイドをお届け致します。

日本小児皮膚科学会小児慢性特定疾病委員会

# 眼皮膚白皮症（ヘルマンスキー・パドラック症候群を含む）

## 1. 疾患名ならびに病態

眼皮膚白皮症（ヘルマンスキー・パドラック症候群を含む）

小児慢性特定疾病；大分類、細分類とも疾患名は上に同じ。非症候性の全てと症候性はヘルマンスキー・パドラック症候群のみ。ちなみに指定難病では非症候性、症候性を含む。

[小慢] [https://www.shouman.jp/disease/details/14\\_01\\_001/](https://www.shouman.jp/disease/details/14_01_001/)

[難病] <https://www.nanbyou.or.jp/entry/4492>

## 2. 小児期における一般的な診療

### ◇ 主な症状

出生時、あるいは出生直後より白色の皮膚、白～茶色までの頭髪、虹彩の色が薄い(青色、灰色等)が指摘される。その後に弱視、眼振、光線過敏症が明らかとなる。

症候型であるヘルマンスキー・パドラック症候群は出血傾向を伴う。さらにサブタイプによっては神経症状、貧血、免疫不全等の合併症を伴うことがある。

### ◇ 診断の時期と検査法

多くの場合、出生直後より白色の皮膚、白～茶色までの頭髪、虹彩の色が薄い(青色、灰色等)が指摘される。その後に弱視、眼振出生時、あるいは乳児期に診断される。

### ◇ 経過観察のための検査法

眼底検査や視力検査を含めた眼科的検査。

皮膚科における全身の皮膚の皮疹の有無を観察し、必要に応じて皮膚生検を行う。

### ◇ 治療法

根治的治療はない。生活指導として、紫外線防止対策の指導や生活環境の照度をやや落とす等の指導を行う。中高年以降の年齢では皮膚癌の発症を念頭に置いた皮膚科医による定期的な健診が必要である。症候型においては、予想される合併症を念頭に置いた定期的な健診が必要であり、合併症に関する有意な所見が認められた場合は早期医療介入が求められる。

### ◇ 合併症および障がいとその対応

色素沈着については、OCA1A 型を除いて、加齢と共に軽度の色素沈着を認める症例がある。中高年以降に日光角化症や皮膚癌を発生しやすく、特に露出部位にその傾向が強いが、露出部以外でも発症頻度は健常人に比べ高い。

症候型においては合併症が生命予後に関係する。最も生命予後に関係する進行性間質性肺炎は、HPS1 と HPS4 において高頻度に発症し、HPS2 と HPS10 においても合併例の報告があ

る。多くは40歳以降に発症するが、20歳代で発症した例も報告されている。進行性間質性肺炎に次いで頻度が高い大腸炎については、HPS1とHPS4に加えてHPS3、HPS5、HPS6で発症する。その他の合併症として、低頻度ながら、HPS2とHPS10では好中球減少による免疫不全と血球貪食症候群、HPS9では血小板減少症と好中球減少症、HPS10では神経症状がある。

小児期の障害として弱視、羞明、眼振等の眼症状や光線過敏症状が障害となる。

紫外線による早期の皮膚老化と中高年期における皮膚癌の発症率が高くなるため、紫外線防止対策を幼少時期より行う。

### 3. 成人期以降も継続すべき診療

#### ◇ 移行・転科の時期のポイント

皮膚科、眼科

ヘルマンスキー・パドラック症候群(1型と4型)では、上記に加えて呼吸器内科、消化器内科

小児科が主治医となっている場合でも、幼少時期から皮膚科の介入が望ましく、成人期まで対応可能である。必要に応じて、内科介入も検討される。移行期を担当する皮膚科医は皮膚科から他科へ疾患全般についての情報提供を惜しまず、小児科医の移行医療を支援するため積極的に関わることが望ましい。

#### ◇ 成人期の診療の概要

数万人に1人の頻度、患者数：5,000人程度

小児期の生命予後は一般と比べ同様である。したがって、成人期以降も小児期と同頻度であると推定される。日本人では希少疾患のため、間質性肺炎の合併頻度は不明である。

・非症候型：弱視は生涯続く。皮膚癌が発症しても早期に適切に対処できれば、生命予後は健常人との差はない。

・症候型：ヘルマンスキー・パドラック症候群の1型と4型は中高年時に間質性肺炎が発症する確率が高く、間質性肺炎の進行により予後が決まる。欧米では、ヘルマンスキー・パドラック症候群の75%の症例は間質性肺炎、血液系の疾患、肉下腫性大腸炎のいずれかで、40歳～50歳代で死亡するとの報告がある。

### 4. 成人期の課題

#### ◇ 医学的問題

移行期と成人期前半では視力障害が最も大きな問題であり、中高年期においては紫外線障害による皮膚老化と皮膚悪性腫瘍発症が問題となる。

#### ◇ 生殖の問題

ヘルマンスキー・パドラック症候群では、出血傾向を伴うため、出産に際して多量の出血に対応できる施設が望ましい。

#### ◇ 社会的問題

移行期では視力障害が問題であり、進学や就労に影響することもある。成人期における就労では、戸外の仕事は避けることが望ましい。

### 5. 社会支援

#### ◇ 医療費助成

医療費については、移行期は特に問題ないことが多い。成人期では、中高年期における皮膚悪性腫瘍発生時と、ヘルマンスキー・パドラック症候群の1型と4型の患者で中高年に間質性肺炎を合併した場合、その治療費が発生する可能性がある。

小慢から指定難病への登録切り替えが必要である。

[小児慢性疾病]

眼皮膚白皮症であり、症候型眼皮膚白皮症(チェディアック・東症候群及びグリセリ症候群)でないこと。症候型については「免疫疾患」「血液疾患」群で対象となっている。

【指定難病】

症候型も含めて一括して眼皮膚白皮症に分類されている。症候型では合併症を伴っている場合、非症候型では良好な眼の矯正視力が0.3未満である場合が助成範囲となっている。症候型、非症候型のいずれの場合でも指定難病への書き換えには視力の記録が必要である。

#### ◇ 生活支援

乳幼児から生涯にわたる紫外線対策が必要であり、サンスクリーンクリーム、紫外線遮断衣料の購入、視力障害に対する眼鏡やサングラスの購入等により、多くの生活費の負担がある。

#### ◇ 社会支援

乳幼児から生涯にわたる紫外線対策が必要であり、サンスクリーンクリーム、紫外線遮断衣料の購入、視力障害に対する眼鏡やサングラスの購入等が必要であるが、社会的支援制度がなく、全て自費・個人負担となっている。

### [参考文献]

日本皮膚科学会ガイドライン 眼皮膚白皮症診療ガイドライン 2014<sup>1)</sup>, 2017<sup>2)</sup>

<<引用文献>>

1. 深井和吉、大磯直毅、川口雅一、佐藤美保、堀田喜裕、種村篤、金田眞理、川上民裕、西村栄美、河野通浩、林思音、山下英俊、錦織千佳子、佐野栄紀、片山一朗、鈴木民夫：眼皮膚白皮症診療ガイドライン作成委員会 日本皮膚科学会ガイドライン 眼皮膚白皮症診療ガイドライン、日本皮膚会誌、2014；124:1897-1911
2. 深井和吉、大磯直毅、川口雅一、佐藤美保、堀田喜裕、種村篤、金田眞理、川上民裕、西村栄美、林思音、山下英俊、錦織千佳子、佐野栄紀、片山一朗、鈴木民夫、眼皮膚白皮症診断ガイドライン作成委員会：眼皮膚白皮症診療ガイドライン補遺、日本皮膚会誌 2017；

127:133-135

# ケラチン症性魚鱗癬（表皮融解性魚鱗癬(顕性遺伝・潜性遺伝（優性遺伝／劣性遺伝））及び表在性表皮融解性魚鱗癬を含む）

## 1. 疾患名ならびに病態（小慢対策での疾病名を含む）

ケラチン症性魚鱗癬（表皮融解性魚鱗癬(顕性遺伝・潜性遺伝（優性遺伝／劣性遺伝））及び表在性表皮融解性魚鱗癬を含む）

先天性魚鱗癬（大分類）、細分類 2-2 に相当する。旧病名では水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症および Siemens 水疱性魚鱗癬が含まれる。

[小慢] [https://www.shouman.jp/disease/details/14\\_02\\_002/](https://www.shouman.jp/disease/details/14_02_002/)

[難病] <https://www.nanbyou.or.jp/entry/139>

## 2. 小児期における一般的な診療（概略）

### ◇ 主な症状

出生時より全身に水疱形成、表皮剥離、紅皮症が見られる。その後も機械的刺激を受ける部位には弛緩性水疱と浅いびらんの形成が反復して、細菌・ウイルス・真菌などによる二次感染の温床となる。幼児期には体表の広範囲にわたり徐々に鱗屑、角質増殖が生じて皮膚乾燥、掻痒などを生じる。

### ◇ 診断の時期と検査法

代表的な経過をとる症例では、特徴的な皮膚所見と病理組織所見を合わせて、出生時～乳児期までには診断が可能である。ただし、軽症例や非定型的な臨床所見や病理所見を呈する症例の場合は、特徴的な皮膚所見や病理組織所見が現れるまで当該病名の確定診断は保留となるが、経過観察中に再度皮膚生検を行ない、診断を確定することが推奨される。もしくは、遺伝子解析を行って、本症の原因となるケラチン遺伝子に変異が同定された時点で確定診断となる。

### ◇ 経過観察のための検査法

本症では、細菌、真菌、ウイルスなどの二次感染を合併しやすいため、特に水疱、びらんを形成する部位では、細菌培養検査、真菌鏡検・培養検査を繰り返し施行し、血清ウイルス抗体価の測定などもあわせておこなう。

身体計測や血清総タンパク値、アルブミン値などで成長や栄養の評価を定期的に行なう。

### ◇ 治療法（外科的治療、内科的治療）

水疱やびらんで二次感染を生じた部位には抗生剤、抗真菌剤、抗ウイルス剤の内服や外用をおこなう。関節屈曲部位や掌蹠には厚い鱗屑、過角化を合併するため、保湿剤や角質溶解剤を使用して治療を行う。皮疹の痒みが強い場合には抗ヒスタミン薬、抗アレルギー薬の内服やステロイド薬の外用を用いる。

抗角化薬(エトレチナート)は、本症の角質増殖、鱗屑、掌蹠角化の改善に有効であるが、却って水疱、びらんの形成が悪化することもある。

#### ◇ 合併症および障がいとその対応

重症のケラチン1 遺伝子変異例においては、掌蹠角化症、手指の拘縮などが見られる。また、重症例では、ときに成長遅延が見られる。

外出や屋外作業で生じた、うつ熱や熱中症には、できる限りのすみやかな休息や補液が必要となる。本症ではしばしば摂食不良、体調不良となるため、必要があれば栄養剤などを投与する。

ケラチン 1 遺伝子の変異による症例では掌蹠の過角化も伴うことが多く、手指・足趾の変形が高度な症例もみられる。過度な角質増殖により、手指や足趾が拘縮する後遺症に対しては、形成外科、整形外科などで外科的な対応も考慮する。

日常生活で衣類などが擦れて機械的な刺激がある部位には、水疱やびらんが形成され、感染症状、疼痛などにより日常生活が制限される。一方、関節屈曲部位や掌蹠には厚い鱗屑、角質増殖を合併し、亀裂を形成するため、感染症状、疼痛などにより日常生活が制限される。気候、天候により、うつ熱や倦怠感を生じて外出が負担になる。

### 3. 成人期以降も継続すべき診療（長期フォローアップ計画等を含む）

#### ◇ 移行・転科の時期のポイント（各症状とその診療およびそのような診療を担当すべき診療科等の情報を含む）

皮膚科(皮膚症状)を主体として、形成外科・整形外科(手足指、関節などの変形)、耳鼻科(耳垢塞栓、外耳炎)、眼科(鱗屑による角膜炎)、メンタルクリニック(醜形差別などのストレス)などで併発症に対応する。

必要な診療科がみつからない場合は、近くの内科診療所が病診連携により治療を引き継ぐ方法がある。脱水や発熱、皮膚表面への細菌・ウイルス感染などによる全身状態の悪化への対応は内科診療所に協力していただく。外用薬の選択などで迷う場合には該当する内科診療所から地域の基幹病院の皮膚科に連絡を取って頂く。受け入れ先の成人診療科にとっては疾患情報を十分に得られることで引き受けやすくなることを鑑み、小児科より成人科への移行の際にも皮膚科医が積極的に関わることが望ましい。

#### ◇ 成人期の診療の概要（成人期の合併症、障がいならびにその対応、長期的予後等を含む）

罹患率は約 10-20 万人に 1 人と言われている。常染色体顕性遺伝(優性遺伝)であるが、稀に潜性遺伝(劣性遺伝)の家系も知られる。突然変異の孤発例も多い。本邦では稀少難治性皮膚疾患に関する研究班(研究代表者：北島康雄)が中心となっておこなわれた水疱型先天



性魚鱗癬様紅皮症(BCIE、当該疾患の旧病名)の全国疫学調査があり、一次調査では患者数合計42名(男23名、女19名)であった4)。

水疱形成と高度な角質増殖は生涯にわたって継続する。小児期は水疱形成、表皮剥離を生じた部位に、成人期になれば角質増殖が重症な部位に亀裂形成を生じる機会が増えるため、皮膚の細菌、真菌、ウイルス感染症などを生じやすく、敗血症などに移行した場合は生命予後に影響を与える。全身性の皮疹のため体温調節が困難であり、暑い環境下では高度の熱中症、脱水症状などが生命予後に影響を与える。

#### 4. 成人期の課題

##### ◇ 医学的問題(年齢変化や治療の集積に伴う問題等)

移行前には、小児科医と今後の診療科の中心となる皮膚科医が疾患情報の提供などを通して緊密な連携をとる必要がある。角化と感染症のコントロールが主体であるが、移行期は思春期にも当たるため、患者本人にもいろいろなメンタル的な葛藤が生まれるため、メンタルクリニックやこれに所属する心理カウンセラーにはこの時期は継続的に関わる必要がある。

##### ◇ 生殖の問題(妊娠・出産、遺伝の問題等)

性器に病変がなければ、性交渉は可能。ただし、抗角化症薬のエトレチナートは催奇形性がある薬である。このため、現在内服中の患者。並びに内服を行っていた患者(男性は6ヶ月以内、女性は2年以内)では必ず避妊を行う。妊娠時には抗角化症薬が使用できないため、産婦人科などと連携しながらより厳重な管理が必要である。常染色体顕性遺伝(優性遺伝)のため、50%の確率で子にも同症状が現れる。

##### ◇ 社会的問題(就学・就労等での課題)

手足指、関節などの変形による学習、作業効率の低下。醜形差別などによる人間関係のストレスなどがあり、程度により通常学級で良いか特殊学級が良いか検討が必要である。就労では職場での理解も得て、社会支援が必要である。極めて重症の場合、進学、就労は困難になることがある。

#### 5. 社会支援(小児期、成人期)

##### ◇ 医療費助成(指定難病の対象ではその疾病名とできれば重症度の説明等を含む)

###### 【小児慢性疾病】

水疱形成、もしくは高度な角質増殖が見られ、皮膚の細菌、真菌、ウイルス感染症などを生じやすい状態。表皮融解性魚鱗癬以外に表在型表皮融解性魚鱗癬も対象となる病型である。

###### 【指定難病】

小児慢性疾患と異なり、成人ではケラチン症性魚鱗癬、道化師様魚鱗癬、道化師様魚鱗癬以外の常染色体潜性遺伝(劣性遺伝)性魚鱗癬、魚鱗癬症候群のすべての病型が先天性魚鱗癬(指定難病160)として1つの病名でカバーされている。病勢の評価である魚鱗癬重症度スコアシステムを用いて最終スコアで36点以上(重症)と診断された場合のみが、助成の対象で

ある。ただし、最終スコアが 36 点以下でも、ケラチン症性魚鱗癬で、水疱形成が著しく、水疱、びらんが体表面積の 5%以上を占める症例では重症例と見なされ、助成対象となる。

#### ◇ 生活支援

外用剤、内服薬などの投薬量は移行期、成人期と体のサイズが大きくなるため、医療費も増えるようになる。

小児慢性特定疾患認定者、指定難病認定者、身体障害者手帳交付者には、助成がある。

#### ◇ 社会支援

手足指、関節などの変形が高度な場合には、作業や生活に支障が生じるため、申請を行えば該当する重症度の等級の身体障害者手帳、生活用具支給補助がある。また、水疱形成部位に対しては、先天性表皮水疱症に準じる特定保険医療材料の支援が必要であるが、すでに保険診療でカバーされている。

### **[参考文献]**

日本皮膚科学会診療ガイドライン:水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症<sup>1)</sup>

<<引用文献>>

1. 池田志孝、黒沢美智子、山本明美ほか: 日本皮膚科学会診療ガイドライン:水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症. 日皮会誌 118: 343-346、2008.

2. 稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班による 2011 年最新版. 先天性魚鱗癬様紅皮症とその類縁疾患. [医療者向けパンフレット].

[http://knh.mond.jp/kinanwp/wp-content/uploads/gyorinsen\\_info\\_m.pdf](http://knh.mond.jp/kinanwp/wp-content/uploads/gyorinsen_info_m.pdf) [一般・患者さん向けパンフレット]

[http://knh.mond.jp/kinanwp/wp-content/uploads/gyorinsen\\_info\\_q\\_a.pdf](http://knh.mond.jp/kinanwp/wp-content/uploads/gyorinsen_info_q_a.pdf) [診断の手引きアトラス集]

[http://knh.mond.jp/kinanwp/wp-content/uploads/gyorinsen\\_atlas2-4.pdf](http://knh.mond.jp/kinanwp/wp-content/uploads/gyorinsen_atlas2-4.pdf)

3. 調査票の策定.

厚生労働科学研究費補助金. 難治性疾患克服研究事業(代表研究者 岩月啓氏). 稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究. 平成 20 年度総括・分担研究報告書、2009; 100-102.

4. 池田志孝、春名邦隆、黛暢恭、高木敦、須賀康、黒沢美智子、松葉剛、稲葉裕、北島康雄: 水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症(BCIE)の全国疫学調査. 角化症研究会記録集 22 128-133, 2008

5. 小児慢性特定疾病情報センター: 皮膚疾患群: 先天性魚鱗癬

[http://www.shouman.jp/search/group/list/14/皮膚疾患群\\_](http://www.shouman.jp/search/group/list/14/皮膚疾患群_)

# 常染色体潜性遺伝(劣性遺伝)性魚鱗癬(道化師様魚鱗癬を除く)

## 1. 疾患名ならびに病態 (小慢対策での疾病名を含む)

常染色体潜性遺伝(劣性遺伝)性魚鱗癬 (道化師様魚鱗癬を除く)

先天性魚鱗癬 (大分類)、細分類 2-3。旧病名では非水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症、葉状魚鱗癬が含まれる。

[小慢] [https://www.shouman.jp/disease/details/14\\_02\\_003/](https://www.shouman.jp/disease/details/14_02_003/)

[指定難病] <https://www.nanbyou.or.jp/entry/139>

## 2. 小児期における一般的な診療 (概略)

### ◇ 主な症状

潮紅、紅皮症を伴う重症の先天性魚鱗癬の1つであるが、水疱形成、表皮剥離は伴わない。出生時にはしばしば膜様の厚い角化物質(コロジオン膜)に覆われており、コロジオン児の状態であることが多い。コロジオン膜は1～2日で自然脱落し、全身が細かい白色鱗屑で被われるようになり、びまん性潮紅を呈し、眼瞼や口唇の外反、さらに掌蹠の過角化などを生じるようになる。

幼児期には体表の広範囲にわたり、全身性にびまん性潮紅を呈する様になり、鱗屑、過角化が生じて皮膚乾燥、癢痒などを生じる。さらに角質増殖により手足を中心に亀裂を形成して、疼痛が強く、細菌・ウイルス・真菌などによる二次感染を生じる。

### ◇ 診断の時期と検査法

本症に特徴的とされる皮膚所見と病理組織所見を有する症例であっても、出生時～乳児期においては未だ合併する他臓器の症状が現れていない魚鱗癬症候群(皮膚疾患群細分類 2-5、2-6、2-7)である可能性があり、確実に鑑別することは困難である。このため、確定診断は遺伝子解析を行って、本症の原因となる遺伝子に変異が同定された時点や、一般的に魚鱗癬症候群で他臓器の症状が現れてくるとされる小児期になってはじめて可能となる。

### ◇ 経過観察のための検査法

特徴的な病理組織所見が見られず、本症の候補となる遺伝子に変異が同定できなかった場合には、経過観察として病理検査を繰り返し行うことがある。

本症では、細菌、真菌、ウイルスなどの二次感染を合併しやすいため、細菌培養検査、真菌鏡検・培養検査を繰り返し施行し、血清ウイルス抗体価の測定などもあわせておこなう。身体計測や血清総タンパク値、アルブミン値などで成長や栄養の評価を定期的に行なう。

◇ 治療法（外科的治療、内科的治療）

保湿剤や角質溶解剤を使用して外用治療を行う。関節屈曲部位や掌蹠の厚い鱗屑、角質増殖、亀裂に対しては、抗角化薬(エトレチナート)の内服で対応する。亀裂部などの二次感染には、抗生剤、抗真菌剤、抗ウイルス剤の内服・外用・点滴をおこなう。皮疹の痒みには抗ヒスタミン薬、抗アレルギー薬の内服やステロイド薬の外用を用いる。

◇ 合併症および障がいとその対応

重症例、とくに葉状魚鱗癬の臨床像を呈するものでは、眼瞼外反、口唇外反、耳介の変形、癩痕性禿頭、掌蹠角化症による手指の拘縮などが見られることがある。

外出や屋外作業で生じた、うつ熱や熱中症には、できる限りすみやかな休息や補液が必要で、摂食不良、体調不良となれば栄養剤などを投与する。

過度な角質増殖により、手指や足趾が拘縮する後遺症に対しては、形成外科、整形外科などで外科的な対応も考慮する。

日常生活で衣類などが擦れて機械的な刺激がある部位には、痒みや疼痛を生じて日常生活が制限される。関節屈曲部位や掌蹠には厚い鱗屑、角質増殖を合併し、亀裂を形成するため、感染症状、疼痛などにより日常生活が制限される。気候、天候により、うつ熱や倦怠感を生じて外出が負担になる。眼瞼外反が継続する症例では両眼の結膜炎を生じることがあり、外耳道の鱗屑による閉塞により、難聴や二次感染もしばしば生じるため、日常生活に障害を来す。

### 3. 成人期以降も継続すべき診療（長期フォローアップ計画等を含む）

◇ 移行・転科の時期のポイント（各症状とその診療およびそのような診療を担当すべき診療科等の情報を含む）

皮膚科(皮膚症状)を主体として、形成外科・整形外科(眼瞼外反や手足指、関節などの変形)、耳鼻科(耳垢塞栓、外耳炎)、眼科(鱗屑による角膜炎)、メンタルクリニック(醜形差別などのストレス)などで併発症に対応する。

必要な診療科が見つからない場合は、近くの内科診療所が病診連携により治療を引き継ぐ方法がある。脱水や発熱、皮膚表面への細菌・ウイルス感染などによる全身状態の悪化への対応は内科診療所にも支援していただく。一方、外用薬の選択などで迷う場合には該当する内科診療所から基幹病院の皮膚科に連携する。

疾患情報の提供が足りないと成人診療側に過剰な不安を引き起こす可能性を鑑み、診断に関わった皮膚科医が疾患情報提供に積極的に関わることを望ましい。

◇ 成人期の診療の概要（成人期の合併症、障がいならびにその対応、長期的予後等を含む）

本疾患では常染色体潜性遺伝(劣性遺伝)形式であり、罹患率は約 20-30 万人に 1 人。

本邦では稀少難治性皮膚疾患に関する研究班(研究代表者：岩月啓氏)が中心となっておこなわれた先天性魚鱗癬様紅皮症(水疱型を除く)及び魚鱗癬症候群の全国疫学調査が行われ、一次調査では患者数が合計で 90 例以上（非水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症 71 例、葉状魚鱗

癬 20 例) であった 1)。

全身の高度な角質増殖と潮紅は生涯にわたって継続する。出生時～乳児期には細かい白色鱗屑の皮疹であっても、幼少期以降には手足や関節屈曲部に顕著な角質増殖を伴うようになる症例もあり、角質増殖が重症な部位には亀裂形成を生じる機会が増えるため、皮膚の細菌、真菌、ウイルス感染症などを生じやすく、敗血症などに移行した場合は生命予後に影響を与える。全身性の皮疹のため体温調節が困難であり、暑い環境下では高度の熱中症、脱水症状などが生命予後に影響を与える。

#### 4. 成人期の課題

##### ◇ 医学的問題（年齢変化や治療の集積に伴う問題等）

移行前には、小児科医と今後の診療科の中心となる皮膚科医とは疾患情報の提供などを通して緊密な連携が必要である。角化と感染症のコントロールが主体であるが、移行期は思春期にも当たるため、患者本人にもいろいろなメンタル的な葛藤が生まれるため、メンタルクリニックやこれに所属する心理カウンセラーにはこの時期は継続的に関わる必要がある。

##### ◇ 生殖の問題（妊娠・出産、遺伝の問題等）

性器に病変がなければ、性交渉・妊娠は可能。ただし、抗角化症薬のエトレチナートは催奇形性がある薬である。このため、現在内服中の患者。並びに内服を行っていた患者(男性は 6 ヶ月以内、女性は 2 年以内)では必ず避妊を行う。妊娠時には抗角化症薬が使用できないため、産婦人科などと連携しながらより厳重な管理が必要である。常染色体潜性遺伝(劣性遺伝)形式のため、特殊な場合を除けば子に同症状は現れない。

##### ◇ 社会的問題（就学・就労等での課題）

手足指、関節などの変形による学習、作業効率の低下。醜形差別などによる人間関係のストレスなどがあり、程度により通常学級で良いか特殊学級が良いか検討が必要である。就労では職場での福祉環境、社会支援への理解が必要である。極めて重症の場合、進学、就労は困難になることがある。

#### 5. 社会支援（小児期、成人期）

##### ◇ 医療費助成（指定難病の対象ではその疾病名とできれば重症度の説明等を含む）

###### 【指定難病】

小児慢性疾患対策と異なり、成人ではケラチン症性魚鱗癬、道化師様魚鱗癬、道化師様魚鱗癬以外の常染色体潜性遺伝(劣性遺伝)性魚鱗癬、魚鱗癬症候群のすべての病型が先天性魚鱗癬(指定難病 160)として 1 つの病名でカバーされている。病勢の評価である魚鱗癬重症度スコアシステムを用いて最終スコアで 36 点以上(重症)と診断された場合のみが、助成の対象である。重症のため小児慢性特定疾患認定者のほとんどが、指定難病認定者として助成対象になると考えられる。

##### ◇ 生活支援

外用剤、内服薬などの投薬量は移行期、成人期と体のサイズが大きくなるため、医療費も増えるようになる。

小児慢性特定疾患認定者、指定難病認定者、身体障害者手帳交付者には、医療費助成がある。

#### ◇ 社会支援

手足指、関節などの変形が高度な場合には、作業や生活に支障が生じるため、申請を行えば該当する重症度の等級の身体障害者手帳、生活用具支給補助がある。

#### [参考文献]

[医療者向けパンフレット].

[http://knh.mond.jp/kinanwp/wp-content/uploads/gyorinsen\\_info\\_m.pdf](http://knh.mond.jp/kinanwp/wp-content/uploads/gyorinsen_info_m.pdf) [一般・患者さん向けパンフレット]

[http://knh.mond.jp/kinanwp/wp-content/uploads/gyorinsen\\_info\\_q\\_a.pdf](http://knh.mond.jp/kinanwp/wp-content/uploads/gyorinsen_info_q_a.pdf) [診断の手引きアトラス集]

[http://knh.mond.jp/kinanwp/wp-content/uploads/gyorinsen\\_atlas2-4.pdf](http://knh.mond.jp/kinanwp/wp-content/uploads/gyorinsen_atlas2-4.pdf)

<<引用文献>>

1. 黒沢美智子、池田志孝、上原里程、中村好一、岩月啓氏、大野貴司、清水宏、山本明美、山西清文、小宮根真弓、青山裕美、永井正規、太田明子、稲葉裕：稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究 先天性魚鱗癬様紅皮症(水疱型を除く)及び魚鱗癬症候群の全国疫学調査結果：臨床疫学像、厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究、平成 24 年度総括・分担研究報告書，27-37，2013.
2. 稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班による 2011 年最新版. 先天性魚鱗癬様紅皮症とその類縁疾患.
3. 池田志孝：先天性魚鱗癬様紅皮症(CIE)の臨床疫学研究. 診断書と調査票の策定. 厚生労働科学研究費補助金. 難治性疾患克服研究事業(代表研究者 岩月啓氏). 稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究. 平成 20 年度総括・分担研究報告書，100-102，2009.

# 道化師様魚鱗癬

## 1. 疾患名ならびに病態

道化師様魚鱗癬

小児慢性特定疾病では先天性魚鱗癬（大分類）、細分類 2-4

[小慢] [https://www.shouman.jp/disease/details/14\\_02\\_004/](https://www.shouman.jp/disease/details/14_02_004/)

[指定難病] <https://www.nanbyou.or.jp/entry/139>

## 2. 小児期における一般的な診療

### ◇ 主な症状

出生時に既に全身に高度な過角化、板状の厚い角質増殖が認められ、乾燥とともに鮮紅色を呈した粗大な亀裂を生じるようになる。重篤な眼瞼外反と口唇の突出開口も特徴的で、耳介変形も顕著である。

新生児期には皮膚の高度のバリア機能障害により、水分、蛋白質の喪失、体温の調節異常や種々の感染症を生じる。呼吸不全が認められることはあるが、一般的に他臓器の合併障害は認めない。

新生児期に救命された症例では、その後は重症の常染色体潜性（劣性）魚鱗癬の臨床症状を呈するようになる。高度な角質増殖により形成された粗大な亀裂は細菌・ウイルス・真菌などによる二次感染の温床となる。

### ◇ 診断の時期と検査法

出生直後から本症に特徴的な皮膚所見である、①出生時からほぼ全身に板状の厚い鱗屑を認め、②重篤な眼瞼の外反、③口唇の突出開口がみられることで確定診断が可能である。この特徴的な皮膚症状は、妊娠後期には胎児超音波検査(3D エコーなど)でも同定できることがあり、羊水中の角化物とともに出生前の診断として有用である。

### ◇ 経過観察のための検査法

レチノイドの投与と集中治療で新生児期の救命に成功した場合には、その後の皮膚の状態を観察し、治療方針を決定するため、病理検査を繰り返し行うことがある。

細菌、真菌、ウイルスなどの二次感染を合併しやすいため、細菌培養検査、真菌鏡検・培養検査を繰り返し施行し、血清ウイルス抗体価の測定などもあわせて行う。

身体計測や血清総タンパク値、アルブミン値などで成長や栄養の評価を定期的に行う。

### ◇ 治療法

出生直後から新生児集中治療室における輸液、栄養、呼吸、温度・湿度の管理下に置く。なるべく早期からの胃管からのレチノイド内服投与を行うことが大切で、呼吸障害がある場

合には酸素投与も行う。

鮮紅色の深い亀裂をともなった全身性の角質増殖に対しては、保育器内の湿度を高めを保ち、プロペト軟膏などを使用して、徹底的な保湿治療を行ない、水分の消失と二次感染予防を行う。剥離が可能な厚い角質はその度に用手的に剥がす。細菌・真菌・ウイルスなどの二次感染を生じた部位には、抗生剤、抗真菌剤、抗ウイルス剤の内服・外用・点滴を行う。

#### ◇ 合併症および障がいとその対応

主な合併症として、新生児呼吸窮迫、反復性呼吸器感染が見られる。手足の関節部の著明な角質増殖による関節運動制限、ミトン様手、多指症などが見られる。また、角質増殖による聴覚異常も見られることがある。

外出や屋外作業で生じた、うつ熱や熱中症には、できる限りすみやかな休息や補液が必要で、摂食不良、体調不良となれば栄養剤などを投与する。

過度な角質増殖により、手指や足趾が拘縮する後遺症に対しては、形成外科、整形外科などで外科的な対応も考慮する。

日常生活で衣類などが擦れて機械的な刺激がある部位には、痒みや疼痛を生じて日常生活が制限される。関節屈曲部位や掌蹠には厚い鱗屑、角質増殖を合併し、亀裂を形成するため、感染症状、疼痛などにより日常生活が制限される。気候、天候により、うつ熱や倦怠感を生じて外出が出来なくなる。眼瞼外反が継続する症例では両眼の結膜炎を生じることがあり、外耳道の鱗屑による閉塞により、難聴や二次感染もしばしば生じるため、日常生活に支障を来す。

### 3. 成人期以降も継続すべき診療

#### ◇ 移行・転科の時期のポイント

皮膚科(皮膚症状)を主体として、形成外科・整形外科(眼瞼外反や手足指、関節などの変形)、耳鼻科(耳垢塞栓、外耳炎)、眼科(鱗屑による角膜炎)、メンタルクリニック(醜形差別などのストレス)などで個々の併発症に対応する。

必要な診療科が見つからない場合は、近くの内科診療所が病診連携により治療を引き継ぐ方法がある。レチノイン酸の内服継続や、脱水や発熱への対応、皮膚表面への細菌・ウイルス感染などによる全身状態の悪化などに際し内科診療所に対応していただく。レチノイン酸の内服量や外用薬の選択などで迷う場合には該当する内科診療所からの要請に対し地域の基幹病院の皮膚科が積極的に関わることが望ましい。

#### ◇ 成人期の診療の概要

本症では常染色体潜性(劣性)遺伝形式であり、正確な患者数の統計はないが罹患率は約30万人に1人と言われている。本邦の稀少難治性皮膚疾患に関する研究班(研究代表者:岩月啓氏)による平成24年度全国疫学調査では男女合わせて11例の報告があった。



#### 4. 成人期の課題

##### ◇ 医学的問題

小児科医と移行後に診療科の中心となる皮膚科医とは疾患情報の提供などを通して緊密な連携が必要である。

角化と感染症のコントロールが主体であるが、移行期は思春期にも当たるため、患者本人にもいろいろなメンタル的な葛藤が生まれるため、メンタルクリニックやこれに所属する心理カウンセラーにはこの時期は継続的に関わる必要がある。

##### ◇ 生殖の問題

性器に病変がなければ、性交渉は可能。ただし、催奇形性がある抗角化症薬のエトレチナートは生涯に渡って投与が必要となることがほとんどであるため、必ず避妊を行う。

##### ◇ 社会的問題

手足指、関節などの変形による学習、作業効率の低下。醜形差別などによる人間関係のストレスなどがあり、程度により通常学級で良いか特殊学級が良いか検討が必要である。就労では職場での理解も得て、社会支援が必要である。極めて重症のため、進学、就労が困難になることがある。

#### 5. 社会支援

##### ◇ 医療費助成

###### 【小児慢性疾病】

感染の治療で抗菌薬、抗ウイルス薬、抗真菌薬等の投与が必要となる場合。

###### 【指定難病】

指定難病診断基準 Definite、Probable を対象とする。本症と診断された症例のすべてが指定難病重症度分類で重症とみなされるため、本症患者全員が指定難病認定者として助成対象となる。

##### ◇ 生活支援

外用剤、内服薬などの投薬量は移行期、成人期と体のサイズが大きくなるため、医療費も増えるようになる。

小児慢性特定疾患認定者、指定難病認定者、身体障害者手帳交付者には、助成がある。

##### ◇ 社会支援

手足指、関節などの変形が高度な場合には、作業や生活に支障が生じるため、申請を行えば該当する重症度の等級の身体障害者手帳、生活用具支給補助がある。

#### 【参考文献】

難病情報センター 先天性魚鱗癬 <http://www.nanbyou.or.jp/entry/288>

<<引用文献>>

1. 黒沢美智子、池田志孝、上原里程、中村好一、岩月啓氏、大野貴司、清水宏、山本明美、

山西清文、小宮根真弓、青山裕美、永井正規、太田明子、稲葉裕：稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究 先天性魚鱗癬様紅皮症(水疱型を除く)及び魚鱗癬症候群の全国疫学調査結果：臨床疫学像、厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究、平成 24 年度総括・分担研究報告書, 27-37, 2013.

2. 難病情報センター <http://www.nanbyou.or.jp/entry/589>

3. 秋山真志：道化師様魚鱗癬の治療のための指針の作成と新規治療戦略の開発. 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)平成 22-23 年度 総合研究報告書, 2012.

# ネザートン (Netherton) 症候群

## 1. 疾患名ならびに病態

ネザートン (Netherton) 症候群

小児慢性特定疾病では先天性魚鱗癬 (大分類)、細分類 2-5

[小慢] [https://www.shouman.jp/disease/details/14\\_02\\_005/](https://www.shouman.jp/disease/details/14_02_005/)

[指定難病] <https://www.nanbyou.or.jp/entry/139>

## 2. 小児期における一般的な診療

### ◇ 主な症状

出生時には全身にびまん性潮紅を呈し、重症の脂漏性皮膚炎様であることが多い。主に頭部・顔面に角層剥離の症状が顕著であり、このため鱗屑に覆われている。

その後は乳児期になると先天性魚鱗癬様紅皮症の臨床像を呈するようになるが、幼少期になると二重鱗屑縁を呈する曲折線状魚鱗癬となる例もある。さらに免疫異常としてアトピー性皮膚炎などのアレルギー性疾患をほぼ全例で発症する様になり、血中では好酸球増多、血清 IgE 値の上昇などが見られる。このため、皮膚には掻痒が強く、掻破により容易に角質剥離、びらんを形成して、細菌・ウイルス・真菌などによる二次感染の温床となる。

新生児期にはみられないことも多いが、乳児期～幼少期には毛髪異常として陥入性裂毛症、捻転毛または結節性裂毛などがみられる。

また、それ以外にも成長障害、アミノ酸尿、易感染性(再発性感染)、体温調節不良、脱水などの全身症状も合併する。

### ◇ 診断の時期と検査法

本症は魚鱗癬症候群のため、先天性魚鱗癬にアトピー性皮膚炎などのアレルギー症状と毛髪異常を合併し、三徴候のすべてが揃った時点ではじめて確定診断がなされる。

### ◇ 経過観察のための検査法

本症では、重症のアトピー性皮膚炎を合併するため、好酸球数、血清 IgE 値、TARC 値の測定などを行う。

毛髪異常の評価はダーモスコープや直接鏡検などで行う。

代表的な経過をとる症例では、新生児期から先天性魚鱗癬様紅皮症の臨床像を呈するが、アトピー性皮膚炎などのアレルギー症状や、毛髪異常の症状が揃うのは、乳児期であることも多いため、それ以前は確定診断をすることができない。その間は本症が常染色体潜性(劣性)遺伝性魚鱗癬(細分類 2-3 参照)と診断されている可能性がある。この場合でも、SPINK5 遺伝子に変異が検出されれば、本症と診断される。

特徴的な病理組織所見が見られず、本症の候補となる遺伝子に変異が同定できなかった場

合には、経過観察中に病理検査を繰り返し行うことがある。

本症では、細菌、真菌、ウイルスなどの二次感染を合併しやすいため、細菌培養検査、真菌鏡検・培養検査を繰り返し施行し、血清ウイルス抗体価の測定などもあわせておこなう。身体計測や血清総タンパク値、アルブミン値などで成長や栄養の評価を定期的に行なう。

#### ◇ 治療法

乾燥部位には保湿剤や角質溶解剤を主に使用し、痒みによる掻破などで二次感染を生じた場合には、抗生剤、抗真菌剤、抗ウイルス剤の外用、内服、点滴を行う。本症ではしばしば摂食不良、体調不良となるため、必要があれば栄養剤などを投与する。アトピー性皮膚炎や喘息などのアレルギー症状は必発のため、必要に応じて、抗ヒスタミン薬、抗アレルギー薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬、ステロイド薬の外用や内服を使用する。

#### ◇ 合併症および障がいとその対応

主な合併症としては下記がある。

- 免疫異常としてアトピー性皮膚炎などのアレルギー性疾患、血中では好酸球増多、血清 IgE 値の上昇など。
- 皮膚には掻痒が強く、掻破により容易に角質剥離、びらんを形成。
- 細菌・ウイルス・真菌などによる二次感染。
- 乳児期～幼少期には毛髪異常として陥入性裂毛症、捻転毛または結節性裂毛など。
- 成長障害、アミノ酸尿、易感染性(再発性感染)、体温調節不良、脱水などの全身症状。

本疾患では角層剥離が著しく、薬剤浸透性も亢進しているため、ステロイド外用薬の全身性副作用(高血圧、中心性肥満、糖尿病、骨粗鬆症、胃潰瘍など)やタクロリムス外用薬の全身性副作用(腎機能障害や高血圧)なども生命予後に影響を与える可能性がある。

外出や屋外作業で生じた、うつ熱や熱中症には、すみやかな休息や補液が必要となる。成長障害、アミノ酸尿、易感染性(再発性感染)、体温調節不良、脱水などの全身症状に対しても対症療法を行う。

角層のバリアー障害が重症であるため、容易にアトピー性皮膚炎、接触皮膚炎、刺激性皮膚炎などを生じ、刺激感や掻痒、疼痛を生じて日常生活が制限される。外部刺激や発汗などで容易に痒みを生じ、掻破などにより感染症状が合併して、日常生活が制限される。気候、天候により、うつ熱や倦怠感を生じて外出が負担となるなど日常生活に支障を来す。

### 3. 成人期以降も継続すべき診療

#### ◇ 移行・転科の時期のポイント

皮膚科(皮膚症状)を主体として、耳鼻科(耳垢塞栓、外耳炎)、眼科(角膜炎、結膜炎)、呼吸器内科(喘息)、メンタルクリニック(醜形差別などのストレス)などで併発症に対応する。必要な診療科が見つからない場合は、近くの内科診療所が病診連携により治療を引き継ぐ方法がある。アトピー性皮膚炎のコントロール、脱水や発熱、皮膚表面への細菌・ウイルス感染などによる全身状態の悪化の際に内科診療所に対応していただく。

前述の内科診療所で外用薬の選択やアトピー性皮膚炎、脱毛症の悪化などで、迷う事態が生じた場合には、該当する内科診療所からの要請に対し地域の基幹病院の皮膚科が積極的に関わることが望ましい。

#### ◇ 成人期の診療の概要

本症では常染色体潜性（劣性）遺伝形式であり、罹患率は約 100 万人に 1 人とされている。

従来は脱水、感染症、呼吸困難などにより出生後、数日以内に死亡していた。近年、新生児集中治療室の管理技術の進歩により予後が大きく改善されているが、全身性の剥脱性鱗屑と潮紅・紅斑は生涯にわたって継続する。

剥脱性の鱗屑やびらんのため、皮膚の細菌、真菌、ウイルス感染症などを生じやすく、敗血症などに移行した場合は余命に影響を与える。全身性の皮疹のため体温調節が困難であり、暑い環境下では高度の熱中症、脱水症状などを生じて余命に影響を与える。

さらにアトピー性のアレルギー反応については、通常の重症アトピー性皮膚炎としての皮膚症状だけではなく、喘息や蕁麻疹、食物アレルギーなども合併する可能性があり、アナフィラキシーなども生じ得るため、アトピー性皮膚炎全般と比較して予後が悪くなる。

紫外線誘発性の皮膚癌も生じやすいため、サンケアには十分に留意する。

## 4. 成人期の課題

#### ◇ 医学的問題

角化と感染症以外にも、アレルギー症状のコントロールが必要である。

小児期に主治医であった小児科医から成人診療科として皮膚科医が診療科の中心となる。皮膚科医は移行期になる以前から疾患情報の提供などを通して積極的に関わることが望ましい。移行期に小児科医から引き継ぐ呼吸器内科医（喘息の管理）との連携にも同じく疾患情報などを通して積極的に関わる。

その他移行期は脱毛などの整容的な葛藤が生まれるため、メンタルクリニック（心理カウンセラーを含む）の支援も考慮する。

#### ◇ 生殖の問題

性器に病変がなければ、性交渉は可能。ただし、抗角化症薬のエトレチナートは催奇形性がある薬であるため、現在内服中の患者並びに内服を行っていた患者（男性は 6 ヶ月以内、女性は 2 年以内）では必ず避妊を行う。

産婦人科などと連携しながら厳重な管理が必要である。

常染色体潜性（劣性）遺伝形式のため、特殊な場合を除けば子に発症しない。

#### ◇ 社会的問題

重症アトピー性皮膚炎を合併しており、喘息や食物アレルギーなども合併していることも多いため、学習、作業効率の低下が生じる。

アトピー性紅皮症が生じると全身性に皮疹が生じるため体温調節が低下し、暑い環境下で

は高度の熱中症、脱水症状などを生じる。また寒い環境では低体温を生じて体力を消耗する。

醜形差別などによる人間関係のストレスなどがあり、程度により特殊学級への入学の検討が必要である。就労では職場での福祉環境、社会支援への理解が必要である。極めて重症の場合、進学、就労は困難になることがある。

## 5. 社会支援

### ◇ 医療費助成

#### 【小児慢性疾病】

先天性魚鱗癬、毛髪異常症、アトピー性疾患の3徴候が揃った場合に、本症と診断され、そのうち皮膚の細菌、真菌、ウイルス感染症などを生じ治療を行った際には助成対象となる。

#### 【指定難病】

本症は指定難病では細分類4の魚鱗癬症候群に属するが、成人ではケラチン症性魚鱗癬、道化師様魚鱗癬、道化師様魚鱗癬以外の常染色体潜性(劣性)遺伝性魚鱗癬、魚鱗癬症候群のすべての病型が先天性魚鱗癬(指定難病160)として1つの病名として取り扱われている。魚鱗癬重症度スコアシステムを用いて最終スコアで36点以上(重症)と診断された場合のみが、助成の対象である。ただし、皮膚以外の臓器にも日常生活に支障をきたすレベルの異常があった場合には助成対象となる。

### ◇ 生活支援

外用剤、内服薬などの投薬量は移行期、成人期と体のサイズが大きくなるため、医療費も増えるようになる。

小児慢性特定疾病認定患者においては、日常生活に支障をきたすレベルのアトピー性疾患の異常が合併すれば、引き続き指定難病の認定者となる。

### ◇ 社会支援

鱗屑の剥脱が顕著な時には皮膚がビラン様となるため、特定保険医療材料の支援が必要であるが、これは保険診療でカバーされていない。喘息を合併している症例の場合は、喘息患者の助成制度の対象となることがある。

## 【参考文献】

須賀 康、水野優起：1. 「Netherton(ネザートン)症候群」皮膚科セミナー 第47回角化症 日皮会誌 119: 301-308, 2009.

[医療者向けパンフレット]

[http://knh.mond.jp/kinanwp/wp-content/uploads/gyorinsen\\_info\\_m.pdf](http://knh.mond.jp/kinanwp/wp-content/uploads/gyorinsen_info_m.pdf) [一般・患者さん向けパンフレット]

[http://knh.mond.jp/kinanwp/wp-content/uploads/gyorinsen\\_info\\_q\\_a.pdf](http://knh.mond.jp/kinanwp/wp-content/uploads/gyorinsen_info_q_a.pdf) [診断の手引きアトラス集]

[http://knh.mond.jp/kinanwp/wp-content/uploads/gyorinsen\\_atlas2-4.pdf](http://knh.mond.jp/kinanwp/wp-content/uploads/gyorinsen_atlas2-4.pdf)

<<引用文献>>

1. 池田志孝：先天性魚鱗癬様紅皮症(CIE)の臨床疫学研究. 診断書と調査票の策定. 厚生労働科学研究費補助金. 難治性疾患克服研究事業(代表研究者 岩月啓氏). 稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究. 平成 20 年度総括・分担研究報告書; 100-102, 2009.
2. 澤村大輔、池田志孝、鈴木民夫ほか.:皮膚疾患遺伝子診断ガイドライン(第1版). 日皮会誌: 122: 561-573, 2012.
3. 稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班による 2011 年最新版. 先天性魚鱗癬様紅皮症とその類縁疾患.

# シェーグレン・ラルソン (Sjögren-Larsson) 症候群

## 1. 疾患名ならびに病態

シェーグレン・ラルソン (Sjögren-Larsson) 症候群  
小児慢性特定疾病では先天性魚鱗癬 (大分類)、細分類 2-6。

[小慢] [https://www.shouman.jp/disease/details/14\\_02\\_006/](https://www.shouman.jp/disease/details/14_02_006/)

[指定難病] <https://www.nanbyou.or.jp/entry/139>

## 2. 小児期における一般的な診療

### ◇ 主な症状

先天性魚鱗癬の皮疹は、神経症状よりも早く新生児～乳児期には明らかとなる。先天性魚鱗癬様紅皮症、もしくは黒色表皮腫様の臨床症状を呈する。頸部、腹部、間擦部、四肢で顕著にみられる。

乾燥のため、皮膚には掻痒が強く、掻破により容易に角質剥離、びらんを形成して、細菌・ウイルス・真菌などによる二次感染の温床となる。

さらに神経症状として、乳児期以降になって下肢に優位な痙性四肢麻痺を伴う様になり、精神遅滞は高度であることが多い。これらは小児神経内科医の診療が必要がある。

### ◇ 診断の時期と検査法

魚鱗癬症候群のため、先天性魚鱗癬に四肢の痙性麻痺を伴い、精神遅滞は高度であることで三徴候のすべてが揃った時に本疾患とはじめて診断される。

代表的な経過をとる症例であっても、皮膚所見と病理組織所見から、他の魚鱗癬症候群と確実に鑑別することは困難である。しかしながら、本症に特徴的とされる四肢の痙性麻痺や精神遅滞が明らかとなる幼小児期以前は確定診断をすることができない。その間には本症が常染色体潜性 (劣性) 遺伝性魚鱗癬と診断されている可能性がある。この場合でも、ALDH3A2 遺伝子変異が検出されれば、本症と診断される。

### ◇ 経過観察のための検査法

本症では、細菌、真菌、ウイルスなどの二次感染を合併しやすいため、細菌培養検査、真菌鏡検・培養検査を繰り返し施行し、血清ウイルス抗体価の測定などもあわせて行う。

身体計測や血清総タンパク値、アルブミン値などで成長や栄養の評価を定期的に行う。

### ◇ 治療法

乾燥部位には保湿剤や角質溶解剤を主に使用し、痒みによる掻破などで二次感染を生じた場合には、抗生剤、抗真菌剤、抗ウイルス剤の内服や外用を行う。本症ではしばしば摂食不良、体調不良となるため、必要があれば栄養剤などを投与する。

痒みによる掻破などで二次感染を生じた場合には、抗生剤、抗真菌剤、抗ウイルス剤の内服



や外用を行う。本症における皮膚外症状として痙性麻痺や精神遅滞などの神経症状については小児神経内科医の対応が必要となる。

#### ◇ 合併症および障がいとその対応

下肢に優位な痙性四肢麻痺を乳児期以降に認めることがある。また、精神遅滞は高度であることが多い。これらは小児神経内科医の診療が必要がある

四肢の痙性麻痺を伴い、精神遅滞は高度であることが多いため日常生活も大きく制限される。視力障害がみられる症例もあり、日常生活が大きく制限される。全身の過角化、発汗の低下により、外出や屋外の作業で容易にうつ熱や熱中症を生じるため、気候や天候などには十分に留意し、できる限りのすみやかな休息や補液が必要となる。

上記以外に眼科所見として眼底網膜の光輝性小斑点(glistening dots)がみられ、視力障害もみられる。また、歯牙形成異常もみられる。

### 3. 成人期以降も継続すべき診療

#### ◇ 移行・転科の時期のポイント

四肢の痙性麻痺を伴い、精神遅滞は高度であることが多いため日常生活も大きく制限される。視力障害がみられる症例もあり、日常生活が大きく制限される。全身の過角化、発汗の低下により、外出や屋外の作業で容易にうつ熱や熱中症を生じるため、気候や天候などには十分に留意し、できる限りのすみやかな休息や補液が必要となる。

上記以外に眼科所見として眼底網膜の光輝性小斑点(glistening dots)がみられ、視力障害もみられる。また、歯牙形成異常もみられる。

#### ◇ 成人期の診療の概要

本症では常染色体潜性（劣性）遺伝形式で、罹患率は約 10-20 万人に 1 人程度である。

全身性の角質増殖、鱗屑、落屑は生涯にわたって継続する。皮膚の細菌、真菌、ウイルス感染症などを生じやすく、敗血症などに移行した場合は余命に影響を与える。全身性の皮疹のため体温調節が困難であり、暑い環境下では高度の熱中症、脱水症状などを生じて生命予後に影響を与える。

痙性麻痺、精神遅滞、視力障害により日常生活が制限される状況は継続する。

### 4. 成人期の課題

#### ◇ 医学的問題

精神発達遅滞と身体障害を併発しているため、移行期の前後を通じて皮膚科医が診療科の中心となることは困難である。その場合でも疾患情報の提供などを通して小児科（小児神経内科）、神経内科、リハビリテーション科などとの緊密な連携を図る。

#### ◇ 生殖の問題

症例によって産婦人科との連携が必要であるが、痙性麻痺、精神発達遅滞を合併するため、一般的に妊娠、出産は困難と考えられる。

#### ◇ 社会的問題

精神発達遅滞と身体障害を併発しているため、学習、作業効率の低下が生じる。体温調節も困難であり、暑い環境下では高度の熱中症、脱水症状などを生じる。また寒い環境では低体温を生じて体力を消耗する。

神経症状の程度にもよるが養護学級への通学を検討する。就労では社会支援が必要である。極めて重症の場合、進学、就労は困難である。

### 5. 社会支援

#### ◇ 医療費助成

##### 【小児慢性疾病】

感染の治療で抗菌薬、抗ウイルス薬、抗真菌薬等の投与が必要となる場合。

##### 【指定難病】

魚鱗癬症候群のすべての病型が先天性魚鱗癬(指定難病 160)として1つの病名でカバーされている。皮膚以外の臓器にも日常生活に支障をきたすレベルの異常があった場合には、魚鱗癬皮疹が軽症でも指定難病認定者として助成対象になり得る。

#### ◇ 生活支援

外用剤、内服薬などの投薬量は移行期、成人期と体のサイズが大きくなるため、医療費も増えるようになる。

精神発達遅滞と身体障害を併発しているため、小児慢性特定疾患認定者は引き続き指定難病と身体障害の認定者となり得る。

#### ◇ 社会支援

痙性麻痺を伴うため、日常の作業や生活に支障が生じるため肢体不自由となり、身体障害者手帳、生活用具支給補助が必要である。

### 【参考文献】

[医療者向けパンフレット].

[http://knh.mond.jp/kinanwp/wp-content/uploads/gyorinsen\\_info\\_m.pdf](http://knh.mond.jp/kinanwp/wp-content/uploads/gyorinsen_info_m.pdf) [一般・患者さん向けパンフレット]

[http://knh.mond.jp/kinanwp/wp-content/uploads/gyorinsen\\_info\\_q\\_a.pdf](http://knh.mond.jp/kinanwp/wp-content/uploads/gyorinsen_info_q_a.pdf) [診断の手引きアトラス集]

[http://knh.mond.jp/kinanwp/wp-content/uploads/gyorinsen\\_atlas2-4.pdf](http://knh.mond.jp/kinanwp/wp-content/uploads/gyorinsen_atlas2-4.pdf)

<<引用文献>>

1. 池田志孝：先天性魚鱗癬様紅皮症(CIE)の臨床疫学研究. 診断書と調査票の策定. 厚生労働科学研究費補助金. 難治性疾患克服研究事業(代表研究者 岩月啓氏). 稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究. 平成 20 年度総括・分担研究報告書; 100-102, 2009.
2. 澤村大輔, 池田志孝, 鈴木民夫ほか.: 皮膚疾患遺伝子診断ガイドライン(第1版).

日皮会誌：122： 561-573, 2012.

3. 稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班による 2011 年最新版. 先天性魚鱗癬様紅皮症とその類縁疾患.

# そのほかの先天性魚鱗癬

## 1. 疾患名ならびに病態

そのほかの先天性魚鱗癬

小児慢性特定疾病厚労省告示大分類「先天性魚鱗癬」の小分類区分番号10の「5から9まで掲げるもののほか、先天性魚鱗癬」をいう。すなわち、ケラチン症性魚鱗癬、常染色体潜性（劣性）遺伝性魚鱗癬、道化師様魚鱗癬、ネザートン症候群、シェーグレン・ラルソン症候群を除く先天性魚鱗癬をさす。実際にはネザートン症候群、シェーグレン・ラルソン症候群を除く魚鱗癬症候群のすべてが含まれる。

魚鱗癬症候群は、重症の表皮バリア機能障害に加えて、様々な他臓器症状を伴うものであり、皮膚科的な治療に加え、合併する臓器症状に応じて小児科、眼科、整形外科、精神科などの専門領域での対応も必要となる。代表的なものとして、KID症候群、Dorfman-Chanarin症候群、CHILD症候群、IFAP症候群などの稀な病態の疾患が含まれる。

[小慢] [https://www.shouman.jp/disease/details/14\\_02\\_006/](https://www.shouman.jp/disease/details/14_02_006/)

[指定難病] <https://www.nanbyou.or.jp/entry/139>

## 2. 小児期における一般的な診療

### ◇ 主な症状

重症の先天性魚鱗癬に加えて様々な他臓器症状を伴う。主なものとして、

①KID症候群：角化症の皮膚所見は多彩であり、乳頭腫状角化、もしくは先天性魚鱗癬様紅皮症を呈する。皮膚の易感染性は重度であり、重症の細菌、真菌、ウイルス感染を生じ、感染症状や疼痛などにより日常生活が大きく障害される。感音性難聴、血管増殖性角膜炎により日常生活が大きく障害される。

②Dorfman-Chanarin症候群：先天性魚鱗癬による全身性の鱗屑、過角化、乾燥症状以外にも、眼、耳、中枢神経などに中性脂肪が蓄積して様々な障害をおよぼす。とくに精神発達遅滞、運動失調、難聴、白内障などにより、日常生活が大きく障害される。皮膚バリア機能障害のため細菌、真菌、ウイルス感染を生じ、感染症状や疼痛などによりしばしば日常生活が障害される。

③CHILD症候群：生後数週より左右の片側だけ、紅斑、角化、落屑を伴う魚鱗癬様ないし乾癬様の皮疹がブラシコ線に一致して生じる。患側の上下肢には短縮・欠損などの骨格異常を生じ、患側では臓器障害、形成異常などの症状も生じることがあり、日常生活が大きく障害される。皮膚バリア機能障害のため細菌、真菌、ウイルス感染を生じ、感染症状や疼痛などによりしばしば日常生活が障害される。

④IFAP 症候群：毛包性魚鱗癬と無毛症(非瘢痕性の脱毛)以外にも表層角膜炎などによる羞明を合併する場合は日常生活が大きく障害される。皮膚バリア機能障害のため細菌、真菌、ウイルス感染を生じ、感染症状や疼痛などによりしばしば日常生活が障害される。

#### ◇ 診断の時期と検査法

特徴的とされる臨床症状、特に臓器症状がそろっていない魚鱗癬症候群では、皮膚所見と病理組織所見、血液検査所見などでは、確定診断をすることができず、先天性魚鱗癬という診断となる。本病名「2 から 6 までに掲げるもののほか、先天性魚鱗癬」は、出生時～小児期においては未だ合併する他臓器の症状が現れていない魚鱗癬症候群である可能性があり、確定診断をすることができない重症症例に対してなされる。

#### ◇ 経過観察のための検査法

小児においては、成人となって初めて遅発性に、他臓器の症状が現れて診断がつく症例が少なからず存在していると予想されるため、重症の角化異常症で出生時～小児期であれば、未確定診断の患者を広く救済するためいずれの時期でも診断可能である。その後、診断を確定する様な皮膚症状や他臓器の症状が現れた場合には、該当する細分類病名に変更する。指定難病への移行の際には確定診断が必要なため、経過観察中に病理検査を繰り返し行うことがある。本症では、細菌、真菌、ウイルスなどの二次感染を合併しやすいため、細菌培養検査、真菌鏡検・培養検査を繰り返し施行し、血清ウイルス抗体価の測定などもあわせて行う。

身体計測や血清総タンパク値、アルブミン値などで成長や栄養の評価を定期的に行う。

本症では、細菌、真菌、ウイルスなどの二次感染を合併しやすいため、細菌培養検査、真菌鏡検・培養検査を繰り返し施行し、血清ウイルス抗体価の測定などもあわせて行う。

身体計測や血清総タンパク値、アルブミン値などで成長や栄養の評価を定期的に行う。

#### ◇ 治療法

乾燥部位には、保湿剤や角質溶解剤を使用して治療を行う。角質増殖が極めて高度な場合には、副作用に注意して抗角化症薬であるエトレチナートの内服治療を検討する。

関節屈曲部位や掌蹠には厚い鱗屑、角質増殖を合併してしばしば亀裂を形成するので、細菌・真菌・ウイルスなどの二次感染を生じた部位には、抗生剤、抗真菌剤、抗ウイルス剤の外用、内服、点滴を行う。本症ではしばしば摂食不良、体調不良となるため、必要があれば栄養剤などを投与する。皮疹の痒みが強い場合には抗ヒスタミン薬、抗アレルギー薬の内服やステロイド薬の外用を用いる。

#### ◇ 合併症および障がいとその対応

主な合併症としては下記がある。

①KID 症候群：皮膚の易感染性、感音性難聴、血管増殖性角膜炎

②Dorfman-Chanarin 症候群：精神発達遅滞、運動失調、難聴、白内障など。皮膚バリア機能障害のため細菌、真菌、ウイルス感染を生じる。

③CHILD 症候群：患側の上下肢には短縮・欠損などの骨格異常。患側では臓器障害、形成異

常などの症状も生じる。皮膚バリア機能障害のため細菌、真菌、ウイルス感染を生じる。

④IFAP 症候群：表層角膜炎などによる羞明を合併する。皮膚バリア機能障害のため細菌、真菌、ウイルス感染を生じる。

外出や屋外作業で生じた、うつ熱や熱中症には、できる限りのすみやかな休息や補液が必要となる。過度な角質増殖により、手指や足趾が拘縮する後遺症に対しては、形成外科、整形外科などで外科的な対応も考慮する。

一般的な特徴として、日常生活で衣類などが擦れて機械的な刺激がある部位には、痒みや疼痛を生じて日常生活が制限される。一方、関節屈曲部位や掌蹠には厚い鱗屑、角質増殖を合併し、亀裂を形成するため、感染症状、疼痛などにより日常生活が制限される。気候、天候により、うつ熱や倦怠感を生じて外出が出来なくなる。

①KID 症候群：細菌、真菌、ウイルスなどの二次感染を繰り返して皮疹の一部が肉芽腫様に隆起して悪化する傾向があり、感染症状や疼痛などをともなって日常生活が大きく障害される。感音性難聴はほとんどの症例で重度であり、血管増殖性角膜炎は羞明を伴い失明に至る例もあるため、これらの聴力、視力障害により、日常生活が大きく障害される。

②Dorfman-Chanarin 症候群：多臓器に中性脂肪が蓄積するため、先天性魚鱗癬以外にも肝障害(肝硬変)、難聴、白内障、斜視、眼振、精神発達遅滞、成長障害、筋力低下、運動失調などを合併する場合、日常生活が大きく障害される。

③CHILD 症候群：片側性の皮疹や患側の上下肢の形成異常においては、その後も明らかな改善はみられないため、日常生活が大きく障害される。

④IFAP 症候群：毛包性魚鱗癬、無毛症、羞明の三徴のほか成長障害、神経症状、アトピー性皮膚炎なども合併する。羞明を合併する場合は日常生活が大きく障害される。

### 3. 成人期以降も継続すべき診療

#### ◇ 移行・転科の時期のポイント

皮膚科(皮膚症状)、脳神経内科(神経症状)、消化器内科(肝機能障害)、形成外科・整形外科(片側性の上・下肢の欠損や手足指・関節などの変形、眼瞼外反)、耳鼻科(聴力障害)、眼科(視力障害)、メンタルクリニック(精神発達遅滞)などがかわるべき診療科と考えられる。様々な臓器の合併症がありうるので皮膚科が主治医でないことも多い。その場合でも確定診断や皮膚症状、皮膚外症状などの疾患情報の提供などを通して(移行期、移行期前後を問わず)皮膚科医も積極的に関わることが望ましい。

#### ◇ 成人期の診療の概要

全身皮膚に様々な厚さの鱗屑、魚鱗癬を生じる遺伝性角化異常症の包括病名であり、【5. Netherton 症候群】、【6. Sjögren-Larsson 症候群】以外の魚鱗癬症候群が含まれるため、罹患者数の詳細は不明である。主なものとして、

①KID 症候群：多くは孤発例で極めて稀である。常染色体優性遺伝形式。皮膚の重度の易感染性のため、細菌、真菌、ウイルスなどの二次感染を繰り返すようになり、敗血症を生じや

すく余命に影響を与える。皮膚癌、舌癌の合併例も報告されており、本疾患の予後と関連することがある。

②Dorfman-Chanarin 症候群：極めて稀である。常染色体潜性（劣性）遺伝形式。全身の組織に脂質が沈着するにもかかわらず、生命予後は比較的良好である。

③CHILD 症候群：極めて稀で本邦報告例は 10 症例に満たない。伴性顕性（優性）遺伝性でほとんどが女性。患側の臓器障害、形成異常が重症でなければ、生命予後は比較的良好である。

④IFAP 症候群：極めて稀な疾患。伴性潜性（劣性）遺伝。多くは男性例でアジア人での報告はほとんどみられない。繰り返す皮膚感染症や呼吸器感染。脳神経症状や臓器症状は予後を左右することがあるため、十分なコントロールが必要である。

#### 4. 成人期の課題

##### ◇ 医学的問題

小児科医と移行後に診療科の中心となる皮膚科医とは疾患情報の提供などを通して緊密な連携が必要である。さまざまな他臓器に合併症を有していることが多いため、皮膚科医のみが中心となって疾患の管理を行うことは困難なことがある。

角化と感染症のコントロールが主体であるが、移行期は思春期にも当たるため、患者本人にもいろいろなメンタル的な葛藤が生まれるため、メンタルクリニックやこれに所属する心理カウンセラーにはこの時期は継続的に関わる必要がある。

性器に病変がなければ、性交渉は可能。ただし、抗角化症薬のエトレチナートは催奇形性がある薬である。このため、現在内服中の患者。並びに内服を行っていた患者（男性は 6 ヶ月以内、女性は 2 年以内）では必ず避妊を行う。

角化異常により、妊娠時にはうつ熱や体表の二次感染を生じやすくなる。妊娠・分娩に際しては、産婦人科などと連携しながら厳重な管理が必要である。

##### ◇ 生殖の問題

性器に病変がなければ、性交渉は可能。ただし、抗角化症薬のエトレチナートは催奇形性がある薬である。このため、現在内服中の患者。並びに内服を行っていた患者（男性は 6 ヶ月以内、女性は 2 年以内）では必ず避妊を行う。

角化異常により、妊娠時にはうつ熱や体表の二次感染を生じやすくなる。妊娠・分娩に際しては、産婦人科などと連携しながら厳重な管理が必要である。

##### ◇ 社会的問題

片側性の上・下肢の欠損や手足指、関節などの変形による学習、作業効率の低下。醜形差別などによる人間関係のストレスなどがあり、程度により通常学級で良いか特殊学級が良いか検討が必要である。就労では職場での理解も得て、社会支援が必要である。極めて重症の場合、進学、就労は困難になることがある。

## 5. 社会支援

### ◇ 医療費助成

#### 【小児慢性疾病】

感染の治療で抗菌薬、抗ウイルス薬、抗真菌薬等の投与が必要となる場合

#### 【指定難病】

小児慢性疾患と異なり、成人ではすべての病型が先天性魚鱗癬(指定難病 160)として1つの病名でカバーされている。魚鱗癬重症度スコアシステムを用いて最終スコアで 36 点以上(重症)と診断された場合が、助成の対象である。ただし皮膚以外の臓器に日常生活に支障をきたすレベルの異常がある場合(感音性難聴、視覚障害、痙性四肢麻痺、四肢の短縮、骨格異常、精神発達遅滞、重症肝障害、肝硬変)も、重症例とする。成人期になると、小児期に確定診断が困難であった患者でも他臓器症状がそろっている場合には助成対象となりうる。

### ◇ 生活支援

外用剤、内服薬などの投薬量は移行期、成人期と体のサイズが大きくなるため、医療費も増えるようになる。小児慢性特定疾患認定者、指定難病認定者では助成対象となる医療費の上限を超えるようになる。

### ◇ 社会支援

片側性の上・下肢の欠損や手足指、関節などの変形が高度な場合には、作業や生活に支障が生じるため、申請を行えば該当する重症度の等級の身体障害者手帳、生活用具支給補助がある。

## 【参考文献】

[医療者向けパンフレット]

[http://knh.mond.jp/kinanwp/wpcontent/uploads/gyorinsen\\_info\\_m.pdf](http://knh.mond.jp/kinanwp/wpcontent/uploads/gyorinsen_info_m.pdf) [一般・患者さん向けパンフレット]

[http://knh.mond.jp/kinanwp/wp-content/uploads/gyorinsen\\_info\\_q\\_a.pdf](http://knh.mond.jp/kinanwp/wp-content/uploads/gyorinsen_info_q_a.pdf) [診断の手引きアトラス]

[http://knh.mond.jp/kinanwp/wp-content/uploads/gyorinsen\\_atlas2-4.pdf](http://knh.mond.jp/kinanwp/wp-content/uploads/gyorinsen_atlas2-4.pdf)

<<引用文献>>

1. 池田志孝：先天性魚鱗癬様紅皮症(CIE)の臨床疫学研究. 診断書と調査票の策定. 厚生労働科学研究費補助金. 難治性疾患克服研究事業(代表研究者 岩月啓氏). 稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究. 平成 20 年度総括・分担研究報告書; 100-102, 2009.
2. 澤村大輔、池田志孝、鈴木民夫ほか.: 皮膚疾患遺伝子診断ガイドライン(第1版). 日皮会誌: 122: 561-573, 2012.
3. 稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班による 2011 年最新版. 先天性魚鱗癬様紅皮症とその類縁疾患.



# 表皮水疱症

## 1. 疾患名ならびに病態

### 表皮水疱症

表皮真皮接着に関与する蛋白をコードする遺伝子の異常により、表皮真皮接着が脆弱となり、軽微な外力で水疱形成、表皮剥離、潰瘍を形成する先天性の疾患である。かつて「先天性表皮水疱症」と呼ばれていたが、現在では先天性を省略し、「表皮水疱症」(epidermolysis bullosa) が国際的にも正式名称となっている。

原因遺伝子は 20 種以上報告があるが、主要な責任蛋白はケラチン 5/14、インテグリン  $\alpha 6/\beta 4$ 、プレクチン、ラミニン 332、17 型コラーゲン、7 型コラーゲンである。病型分類として表皮内に水疱が形成される単純型、表皮真皮境界部透明層で水疱が形成される接合部型、真皮内に水疱が形成される栄養障害型、および Kindler 症候群の 4 群に大別される。

国際的には有病率は 1/10~20 万人と言われている。本邦では平成 6 年に実施した全国疫学調査によると、全国推定患者数は 500~640 人、各病型の割合は、単純型と潜性(劣性)栄養障害型が最も多くそれぞれ 32%、33%で、顕性(優性)栄養障害型が 21%、接合部型が 7%、その他 7%となっている。未登録者、未受診者を含めると 1000 人程度と思われる。

[小慢] [https://www.shouman.jp/disease/details/14\\_03\\_008/](https://www.shouman.jp/disease/details/14_03_008/)

[指定難病] <https://www.nanbyou.or.jp/entry/5338>

## 2. 小児期における一般的な診療

### ◇ 主な症状

出生時あるいは乳児期から四肢を中心に外力を受ける部位に水疱を形成し、びらん、上皮化を繰り返す。責任遺伝子の種類および変異の様式の違いにより、手掌、足底に水疱が限局する軽症のものから、全身に水疱、びらんが拡大してくる重症型、幽門閉鎖症を合併する型、遅発性に筋ジストロフィーを発症する型などの亜型がある。表皮水疱症の約半数を占める栄養障害型では種々の程度に瘢痕拘縮、歩行障害、偽合指症、食道狭窄、成長障害、栄養障害、貧血、心不全、腎不全等を併発する。

### ◇ 診断の時期と検査法

出生直後、あるいは新生児期に繰り返し水疱形成が見られた際には新生児ヘルペスや色素失調症の水疱などとの鑑別を要するため皮膚生検を行い、診断確定と病型診断を行う。手足に限局する単純型では発症はやや遅く乳児期以降に診断されることもある。

皮膚生検では通常ホルマリン固定 HE 染色標本のほかに、凍結切片に対して各種抗基底膜蛋白抗体を使用した蛍光抗体法による免疫染色を行い、基底膜蛋白の発現異常を検討するとともに、水疱形成部位が表皮内、接合部、真皮内のいずれであるか判定する。また、可能な限り電子顕微鏡検査を行い、水疱形成部位を判定するとともに、ケラチン線維の異常、ヘミデスモソームの形成異常、係留線維の形成異常などを観察し、責任蛋白を推定し、病型診断を行う。

また、必要に応じて遺伝子検査を行い、診断を確定する。

#### ◇ 経過観察のための検査法

栄養障害型では低栄養、貧血を合併し、心不全、アミロイド腎症などを続発してくる可能性があるため、定期的に血液一般検査と尿検査を行う。また、有棘細胞癌の続発が疑われるときには皮膚生検を行う。

#### ◇ 治療法

シャワー浴などを行い清潔にしたのち、水疱は注射針や清潔なはさみなどを用いて穿刺し水疱内容を排出し、軟膏塗布ガーゼあるいは創傷被覆材の貼付を行う。細菌感染を来しリンパ管炎や蜂窩織炎を併発することがあり、その場合は抗菌薬の外用あるいは全身投与を行う。連日の創傷処置が必要であり、重症病型では処置に 1-2 時間を要することも希ではなく、家族の負担軽減のため、訪問看護などの支援も必要である。

#### ◇ 合併症および障がいとその対応

主な合併症としては下記がある。

- ・栄養障害型(約半数)；種々の程度に瘢痕拘縮、歩行障害、偽合指症、食道狭窄、涙道狭窄、翼状片、成長障害、栄養障害、貧血、心不全、腎不全、有棘細胞癌等。

- ・幽門閉鎖症合併型、生下時に幽門狭窄を合併

- ・筋ジストロフィー合併型：思春期以降に筋ジストロフィーを合併

病型により、また、年代により水疱形成の程度は異なる。水疱びらんによる疼痛のため、歩行などの身体機能の発達が遅れることがある。また、手指の癒着や爪の萎縮・欠損、関節の拘縮が学童期から成人期にかけて進行することがあり、手の精緻な機能が損なわれたり、下肢の拘縮により歩行障害を来すことがある。また開口障害、眼瞼癒着などを来すこともある。栄養障害型では食道狭窄により固形物の飲み込みにくくなり、食事管理が重要であり、外科的処置が必要なこともある。

以下に病型別の主な合併症を記載する。

単純型：①筋ジストロフィー（プレクチン遺伝子変異）学童期以降遅発性に筋ジストロフィーを発症し、進行性の筋力低下を来す。②幽門狭窄（プレクチン遺伝子変異）生下時より幽門狭窄を合併することがあり、手術による治療が不可欠である。

接合部型：①幽門狭窄（インテグリン  $\beta 4$  あるいはインテグリン  $\alpha$  遺伝子変異）生下時より幽門狭窄を合併することがあり、手術による治療が不可欠である。②脱毛、歯牙異常（エナメル質形成不全）（17 型コラーゲン遺伝子変異）

栄養障害型（7型コラーゲン遺伝子変異）：①爪甲萎縮・欠損、②皮膚瘢痕形成、③関節の瘢痕拘縮、④偽合指症、⑤貧血、⑥低体重、⑦心不全、⑧食道狭窄、⑨開口障害、⑩糸球体腎炎、⑪有棘細胞癌。必要に応じて外科的治療、内科的対症療法を行う。

### 3. 成人期以降も継続すべき診療

#### ◇ 移行・転科の時期のポイント

基本的には診断から皮膚科が主体となり、診療を継続する。小児期に生じた合併症について小児科から内科への移行が必要になってくる。表皮水疱症は稀少疾患であり診療経験のある医師は殆どいないといえる。成人診療側に未経験による診療拒否などが起こらないよう、皮膚科医による十分な情報提供等の協力の下、移行することが望ましい。

腎臓内科(腎不全)、循環器内科(心不全)、形成・整形外科(合指症、四肢瘢痕拘縮)、消化器外科(食道狭窄)、眼科(眼瞼癒着、涙道狭窄)、口腔外科(口腔ケア)、リハビリテーション科(歩行障害)など併発症に応じて対応が必要である。

#### ◇ 成人期の診療の概要

単純型や顕性(優性)栄養障害型など、比較的症状が軽い病型では成長に伴って皮膚症状は軽くなる傾向が見られることが多い。しかし、皮膚症状は生涯持続し、皮膚の処置を毎日続ける必要がある。中等症から重症では毎日の皮膚に対する創傷処置は1-2時間を要することも希ではなく、訪問看護などの支援も必要である。

予後について、最重症のHerlitz型接合部型は生後1年以内に主に敗血症で死亡する。幽門閉鎖症合併型も致死的多い。重症汎発型の栄養障害型は有棘細胞癌の合併により20歳~50歳で死亡することがある。軽症型では生命予後に問題はない。

### 4. 成人期の課題

#### ◇ 医学的問題

栄養障害型では有棘細胞癌が頻発することが多いため、定期的に皮膚科専門医を受診し、皮膚癌の発生の有無に関して診察を受けるべきである。

#### ◇ 生殖の問題

症状が比較的軽症であれば妊娠、出産は可能であるが、分娩時には皮膚の脆弱性に注意が必要である。

#### ◇ 社会的問題

皮膚症状、合併症の程度により通常学級で良いか特殊学級が良いか検討が必要である。重症の場合、進学、就労は困難になることがある。

### 5. 社会支援

#### ◇ 医療費助成

【小児慢性疾患】

表皮水疱症であって、常に水疱びらんがあり、在宅処置として創傷被覆材（特定保険医療材料）を使用する必要がある患者が助成対象となる。

【特定疾患研究事業】

表皮水疱症であって、11 個の皮膚症状(0~3 点)、11 個の合併症状(0~3 点)に関して重症度スコアを合計し、4 点以上(中等症以上)の場合助成対象となる。常に水疱びらんがあれば殆どの場合、重症度は 4 点以上となるため、小児慢性特定疾病の助成対象者の殆どは助成対象となる。

歩行障害や上肢の障害の程度により身体障害者手帳が申請可能な場合がある。歩行障害により、車いす使用が必要になる場合、支給補助に関しては地方自治体に相談

◇ 生活支援

身体能力の発達 の程度により特殊学級や特別支援学校への進学を考慮する。

◇ 社会支援

重症者において連日の皮膚処置は本人、家族の大きな負担であり、QOL は著しく低いことが多い。訪問看護を積極的に取り入れ、負担軽減に努めるべきである。

また、患者家族会（Debra Japan）があり、最新情報共有のための講演会や皮膚ケア勉強会などを定期的を開催している。

【参考文献】

石河 晃：特集「小児の皮膚疾患」先天性表皮水疱症 小児科診療 72：2089-2095, 2009<sup>2)</sup>

<<引用文献>>

1. 難病情報センターホームページ、表皮水疱症、

<http://www.nanbyou.or.jp/entry/5338>。2018 年 9 月 28 日アクセス

2. 石河 晃：特集「小児の皮膚疾患」先天性表皮水疱症 小児科診療 72 (11)：2089-

2095, 2009

3. 石河 晃：表皮水疱症と創傷被覆材 What' s new in 皮膚科学 2012-2013 宮地良樹編 pp124-125, メディカルレビュー 2012

4. 石河晃：新しい知識をチェックしよう！医療・看護のフロントライン 「遺伝性疾患 “表皮水疱症” から学ぶ脆弱な皮膚への治療・ケア」 エキスパートナース（照林社）29(13):10-15, 2013

# 膿疱性乾癬（汎発型）

## 1. 疾患名ならびに病態

膿疱性乾癬（汎発型）

小児慢性特定疾病では大分類、細分類とも上に同じ

[小慢] [https://www.shouman.jp/disease/details/14\\_04\\_009/](https://www.shouman.jp/disease/details/14_04_009/)

[指定難病] <https://www.nanbyou.or.jp/entry/168>

## 2. 小児期における一般的な診療

### ◇ 主な症状

急激な発熱とともに全身の皮膚が潮紅し、無菌性膿疱が多発する。無菌性膿疱はときに癒合し膿海を形成する。全身性炎症反応に伴う臨床検査異常を示し、急性呼吸窮迫症候群(ARDS)に至ることがある。しばしば粘膜症状、関節炎を合併する。また、まれに眼症状、二次性アミロイドーシスを合併することがある。

### ◇ 診断の時期と検査法

発症のピークは小児期と30代であり、小児では女兒に多い。診断基準は成人と同様である。欧米では膿疱性乾癬に含まれる circinate annular form は小児に多いタイプだが、本邦のガイドラインでは膿疱性乾癬に含まれない。

### ◇ 経過観察のための検査法

経過観察のための検査項目としては血算、赤沈、CRP、IgG(またはIgA)、総蛋白、血清アルブミン、血清Caなどがある。白血球数、血清アルブミン値、CRPは重症度判定に必要な項目である。また、生物学的製剤を使用している場合は添付文書や使用ガイドラインに従った検査をする必要がある。

### ◇ 治療法

膿疱性乾癬（汎発型）の小児例は成人例に比べ難治である症例も少なからず存在し、長期治療を要する症例も多く存在する。本邦のガイドライン(2014年版)ではシクロスポリン、エトレチナート、副腎皮質ステロイド、TNF阻害薬、顆粒球単球吸着除去療法が推奨されている。一方で、2021年にIL-17阻害薬のセクキヌマブが6歳以上の小児に対しても保険適用となった。一般にエトレチナートは内服治療薬の第一選択となりえるが、骨端の早期閉鎖に伴う成長障害、催奇形性などの副作用に留意する必要がある。本疾患は難治であり、患児のQoLを大きく障害する可能性があるため生物学的製剤の使用も考慮されるが、現時点で小児に保険適用を有するのはセクキヌマブのみである。また、顆粒球単球吸着除去療法は体重25kg以上の小児にのみ使用可能である。

#### ◇ 合併症および障がいとその対応

主な合併症としては下記がある。

- ・急性呼吸窮迫症候群(ARDS)。
- ・粘膜症状、関節炎(しばしば)。
- ・眼症状、二次性アミロイドーシス(まれ)

また、急性期に全身性炎症による心血管障害、呼吸不全などが合併することがある。粘膜症状、関節炎、眼症状、二次性アミロイドーシスは、いずれも早期の治療により予防できる。発熱、全身の膿疱のため入院を繰り返すことが多くなる。治療に伴う成長障害に留意する必要がある。

### 3. 成人期以降も継続すべき診療

#### ◇ 移行・転科の時期のポイント

急性期には循環器症状、呼吸器症状が合併することがあるため、内科を併診する必要がある。

小児科が主治医となっている場合でも、幼少時期から皮膚科の介入が望ましく、成人期以降も対応可能である。移行期に小児科から内科への引き継ぎの際には、皮膚科が情報提供を行うなどにより積極的に関わることが望ましい。

#### ◇ 成人期の診療の概要

患者数は数万人に1人以下の頻度、患者数：2000人程度

発症のピークは小児期と30代であり、小児では女兒に多い。小児期の生命予後は症例数が少ないため不明である。

稀な疾患であり、小児例を成人まで追跡調査した研究はなく、長期予後は不明である。しかしながら多くの例で再発を繰り返す。

### 4. 成人期の課題

#### ◇ 医学的問題

再発を繰り返す疾患であるため、症状が安定していても専門医のいる施設に受診する必要がある。

#### ◇ 生殖の問題

妊娠を契機に再発、症状の増悪がみられることがある。

#### ◇ 社会的問題

再発による全身性の炎症、膿疱のため入院を繰り返すことがある。入院や定期的な通院により欠席が多くなるため進学や就労に影響することが危惧される。また、成人期における就労でも上記の理由で就職に影響すること予想される。都道府県に設置が進められている難病相談・支援センターではハローワークとの連絡・連携により就労支援に取り組んでいるので、支援を求めることもできる。

## 5. 社会支援

### ◇ 医療費助成

#### 【小児慢性疾病】

治療が必要な場合。ただし、軽症型又は一過性の場合の対象とならない

#### 【指定難病】

診断基準において所定の主要項目2つ以上を満たし、かつ皮膚症状評価項目、全身症状、検査所見評価項目からなる重症度分類で中等度以上であれば助成される。小児慢性疾病助成と基準が異なるので注意する。

### ◇ 生活支援

医療費については、小児慢性疾病は18歳まで（20歳まで延長可能）。19歳以降で指定難病で切り替える。指定難病では軽症と判定された年度は医療補助が受けられない。

### ◇ 社会支援

障害者総合支援法の対象疾患となっており、身体障害者手帳がなくとも、一定の条件を満たしていれば障害福祉サービス等を利用することができる。

## 〔参考文献〕

日本皮膚科学会 日本皮膚科学会ガイドライン 膿疱性乾癬（汎発型）診療ガイドライン 2014 年度版<sup>1)</sup>

<<引用文献>>

1. 照井 正、秋山真志、池田志孝、小澤 明、金蔵拓郎、黒澤美智子、小宮根真弓、佐野栄紀、根本 治、武藤正彦、山西清文、岩月啓氏：日本皮膚科学会膿疱性乾癬（汎発型）診療ガイドライン作成委員会 日本皮膚科学会ガイドライン 膿疱性乾癬（汎発型）診療ガイドライン 2014 年度版、日本皮膚科学会雑誌. 2015; 125:2211-57.
2. Fujita H, Terui T, Hayama K, Akiyama M, Ikeda S, Mabuchi T, Ozawa A, Kanekura T, Kurosawa M, Komine M, Nakajima K, Sano S, Nemoto O, Muto M, Imai Y, Yamanishi K, Aoyama Y, Iwatsuki K; Japanese Dermatological Association Guidelines Development Committee for the Guidelines for the Management and Treatment of Generalized Pustular Psoriasis: Japanese guidelines for the management and treatment of generalized pustular psoriasis: The new pathogenesis and treatment of GPP. J Dermatol. 2018;45:1235-1270.
3. Ito T, Takahashi H, Kawada A, Iizuka H, Nakagawa H; Japanese Society For Psoriasis Research: Epidemiological survey from 2009 to 2012 of psoriatic patients in Japanese Society for Psoriasis Research. J Dermatol. 2018;45:293-301.

# 色素性乾皮症

## 1. 疾患名ならびに病態

色素性乾皮症

小児慢性特定疾病では大分類、細分類とも上に同じ

[小慢] [https://www.shouman.jp/disease/details/14\\_05\\_010/](https://www.shouman.jp/disease/details/14_05_010/)

[指定難病] <https://www.nanbyou.or.jp/entry/112>

## 2. 小児期における一般的な診療

### ◇ 主な症状

正常から逸脱した激しい日焼け症状、年齢に不相応な若い時期での光老化の症状（露光部を中心とした広範囲の色素斑や皮膚の乾燥、皮膚がん）

転倒しやすいなどの神経症状、聴力レベルの低下、神経症状を合併するタイプでは半数以上の症例では6歳くらいから徐々に症状が進行し、小学校の中-高学年から歩行障害、失調。知的発達が進む。聴力レベルの低下も徐々に進行し、知能発達遅滞と合わさって、コミュニケーションをとるのも難しくなってくる。

### ◇ 診断の時期と検査法

サンバーン増強型では生後間もなくの日光曝露時に気が付かれることも多いが、サンバーンの増強がなく、色素異常のみ起こる色素増強型では、却って診断が遅れることが多く、小学校に上がる頃になって色素斑の増強から本疾患を疑われ、診断されることもあるが、そういう例ではむしろ小児期から多数の皮膚がんが生じるケースが多い。

検査法は光線テスト、遺伝学的検査、線維芽細胞を用いたDNA修復テストなど。

### ◇ 経過観察のための検査法

サンバーン増強型では、生後間もなくの日光曝露の（多くの症例でお宮参り）の際に異常に激しい日焼けの反応をきたし、1週間程度で色素沈着を残して消退する。遮光が全く施されない症例では10歳になるまでに皮膚がんが生じる。色素増強型では、3歳頃から露光部に限局した雀卵斑様の小色素斑が異様に、年齢不相応に目立つようになる。

皮膚がんの診断のための皮膚生検、聴力テスト、神経学的検査ならびに診察

### ◇ 治療法

高度の日焼けに対する消炎治療と、皮膚がんが生じればその切除と早期発見。神経症状の中で比較的早期に現れる症状として感音性難聴があり、5-6歳で症状がで始めるので、難聴が疑われた場合には補聴器装着などの介入のタイミングを図る。神経症状に伴う関節の拘縮等をとるためのリハビリ等も指導し、日常生活の中で訓練する。



#### ◇ 合併症および障がいとその対応

主な合併症としては下記がある。

- ・聴力障害、神経症状
- ・関節の屈曲拘縮
- ・誤嚥による肺炎

生活上の障害としては、遮光を厳格にしなければならないこと、聴力障害、神経障害に対応して対症療法、リハビリによる関節の屈曲拘縮への予防、装具による足の変形の予防を行う。失調は6歳頃からおこり、転倒しやすくなるので学校でも注意が必要である。聴力障害も5-6歳から起こるので、難聴の進行について学校でも注意深く観察する必要がある。

神経症状は進行性であり、最終的には喉頭分離術、気管切開を行うことが多い。

最終的には車椅子あるいは、ベッド上での安静となる。

### 3. 成人期以降も継続すべき診療

#### ◇ 移行・転科の時期のポイント

症状によっては全ての患者には出現しないものも有るが、皮膚の症状は全ての患者に出現し、しかも、比較的発症時期も早いことから、皮膚科で診断されることが多い。その後も皮膚科は全年齢を通して関わることになるので、皮膚科医が中心となり、症状の範囲とその程度に応じて神経内科、耳鼻科、整形外科、リハビリテーション科、眼科が関わり診療科横断的なチーム医療体制をとることが重要である。

#### ◇ 成人期の診療の概要

300~600人／成人期以降：200~400人

病型にもよるが、多くの症例で経過は進行性、予後は不良である。A群では就学前に神経症状の出現があり、学童期は療育の対象となり、歩行困難から車いす生活となり20歳までに呼吸障害を生じることがある。

神経症状の出現しないC群、E群、バリエーション型では、徹底した遮光により皮膚がんを予防できればおおむね生命予後は良好である。

### 4. 成人期の課題

#### ◇ 医学的問題

進行する神経症状を見越して、小児期のうちにできる限り知力、身体能力ともにベースを上げておくことが望まれる。移行期には獲得した能力をできるだけ維持できるようリハビリ、言語指導などを行うことが求められる。聴力低下に備えて時期を見て余力があるうちに補聴器装着などにより聴覚刺激も続けるように務める。

#### ◇ 生殖の問題

皮膚型の場合には日常生活で遮光ができれば結婚が可能となるケースもあると思われるが、配偶者の理解、職場での理解、就労環境の整備（特に生活空間の厳重な遮光の整備）が必要

である。遺伝のことから実際にはかなり制限がある。適切な遺伝カウンセリングなどが必要と思われる。

#### ◇ 社会的問題

皮膚症状、稀に遅発性の神経症状から思春期になって遺伝学的検査により診断がつく例が増えている。突然、生涯遮光を余儀なくされ、生活が一変し、就労にも大きな影響がでることより、日常の不便だけでなく精神的なダメージも大きい。遺伝カウンセリングが必要となるケースも多い。就労に関しては就職時には遮光に配慮してもらえることも多いが、転勤では一切考慮されず、結局離職している例も多い。一般の人の“遮光を余儀なくされること”への理解が乏しいことも就労を難しくしている。

### 5. 社会支援

#### ◇ 医療費助成

##### 【小児慢性疾病】

疾患名に該当する場合。

##### 【指定難病】

指定難病では“疾患名に該当する場合”であっても、重症度分類でステージ2未満：神経症状がなく、皮膚症状がで軽微な場合には顔面の狭い範囲（鼻梁、頬部のみ）の場合では助成の対象とはならない。

#### ◇ 生活支援

皮膚がんが多発する場合の医療費の助成はされているが、皮膚がん発症の予防のためのサンスクリーン剤、窓ガラスへの遮光フィルム、遮光頭巾などへの支援は地方自治体に委ねられており、患者間にも不公平感がある。

#### ◇ 社会支援

車椅子生活となると、身体障害での障害者手帳による補助を受ける例もある。また、聴力障害での障害者手帳の適応例もある。

### 【参考文献】

日本皮膚科学会 色素性乾皮症診療ガイドライン<sup>1)</sup>

<<引用文献>>

1. 森脇真一、苅田典生、林雅晴。山下大介、酒井良忠、錦織千佳子  
色素性乾皮症診療ガイドライン：日皮会誌：125，2013-2022，2015.

# レックリングハウゼン病

## 1. 疾患名ならびに病態

レックリングハウゼン病（神経線維腫症 I 型）

小児慢性特定疾病では大分類、細分類とも上に同じ

[小慢] [https://www.shouman.jp/disease/details/14\\_06\\_011/](https://www.shouman.jp/disease/details/14_06_011/)

[指定難病] <https://www.nanbyou.or.jp/entry/3991>

## 2. 小児期における一般的な診療

### ◇ 主な症状

出生時にはカフェオレ斑が高い頻度で見られる。乳児期には雀卵斑様色素斑が出現してくる例が多い。幼児期にも皮膚症状には大きな変化はないが、時に神経の神経線維腫、びまん性（叢状）神経線維腫が発生し、また下腿骨の骨折や骨変形（偽関節）、四肢長の差がみられはじめる場合もある。稀に視神経膠腫がみられるため、視力に異常が見られる場合には精査が必要となる。貧血母斑や若年性黄色肉芽腫がみられることがあるが、特に治療の必要はない。幼児期から学童期にかけては知的障害、注意欠如多動症、限局性学習症（学習障害）、自閉スペクトラム症、偏頭痛などがみられる場合がある。思春期からは脊椎の側彎、少数の神経線維腫がみられる場合がある。

### ◇ 診断の時期と検査法

新生児期にカフェオレ斑が6個以上あれば、のちに95%以上はレックリングハウゼン病と診断される。ただし、家族歴がなければ1歳時には半数近くで診断基準は満たさない。診断基準を用いることにより、3歳までに60%、8歳までに90%、20歳にはほぼ全例で診断基準を満たすようになる（平均4.6歳で診断される）。

### ◇ 経過観察のための検査法

診察時に何らかの異常所見が見られれば必要に応じて検査（X線撮影、CT、MRI）を行い、各専門分野の医師に相談することが望ましい。

### ◇ 治療法

全て対症的な治療となる。色素斑には効果のある治療がない。側彎、骨症状は整形外科的な治療となり、装具や足底板、手術などがある。皮膚の神経線維腫は希望があれば切除を考慮する。根治切除不能な叢状神経線維腫（3歳以上18歳以下の小児）については2022年9月に本邦でMEK阻害薬が承認を受けたが、その使用についてはNF1診療について十分な知識・経験を持つ医師による治療が望ましい。さらに、必要に応じて皮膚科、形成外科などで切除を検討する。注意欠如多動症などは主に小児科にて支援、指導、薬物療法などを行う。

#### ◇ 合併症および障がいとその対応

主な合併症としては、脳腫瘍、悪性末梢神経鞘腫瘍、乳がん、グロムス腫瘍、褐色細胞腫、消化管間質腫瘍（GIST）がある。

色素斑は外観上目立つ場合は小児の集団社会生活上問題となる。びまん性（叢状）神経線維腫は顔面に生じた場合には視力障害や整容的な問題、四肢で増大する際には生活上の問題となる。神経の神経線維腫は自発痛や圧痛の原因となる。骨病変は特に下肢長の差は歩行や運動機能の低下につながりやすく、転倒しやすいなどの問題もある。脊椎の側彎は時に痛みがある。限局性学習症や注意欠如多動症は学校生活で問題となる。

上記の疾患以外に、軽度のアトピー性皮膚炎や喘息などのアレルギー疾患、甲状腺疾患、心奇形や弁の疾患、血管奇形、頭蓋・顔面骨欠損、などの頻度が健常者より高い。思春期以後は神経線維腫が皮膚に生じ、整容的な問題となる。神経に腫瘍が生じると、痛みがあり時に悪性化する。悪性化した場合には生命予後に危険がおよぶ場合がある。時に骨変形、異常骨折が生じる。

### 3. 成人期以降も継続すべき診療

#### ◇ 移行・転科の時期のポイント

可能性のある診療科は下記のごとくである：耳鼻咽喉科、外科、形成外科、精神神経科、脳神経外科、眼科、婦人科、泌尿器科など

皮膚の神経線維腫は必発であるので皮膚科は主科としてかかわる。骨の異常を伴う場合には整形外科も関わる。びまん性（叢状）神経線維腫は形成外科的な治療が必要となる場合が多い。多臓器に様々な病変を生じる可能性があるため、診療科横断的に治療を行う事が望ましい。

皮膚、骨、神経症状、腫瘍など臓器別の症状で小児期からフォローされている場合が多く、それらの診療科では小児から成人まで継続的に診療できている。小児期には主としてびまん性（叢状）神経線維腫や骨病変の治療が助成の対象となる。成人では加えて皮膚の神経線維腫（極めて多数の場合）や悪性末梢神経線維腫に留意する必要がある。しかしながら、小児慢性疾患対策と難病認定の基準は同一ではないため、認定基準を満たしているかどうかの確認が移行期より以前に必要である。もし指定難病の助成が期待できない場合はそれに代わる支援、教育支援、収入源としての職業訓練などについて移行期のうちに検討していく。主に小児科で診ている限局性学習症などを持った移行期の患者の受け皿をどの診療科にするかが問題となるが、今後は移行期からの神経内科、精神神経科などとの連携が必要となるだろう。

#### ◇ 成人期の診療の概要

患者数 36000～47000 人／成人期以降：略同数

殆どの症例で経過は進行性で、予後は症例により大きく異なる。小児期に生じる上記の症状に加えて、青年期からは皮膚の神経線維腫が徐々に増加する。通常、その数は増え続けるの

で、患者によっては数百にもなり外観上や機能上の問題となる。びまん性（叢状）神経線維腫は小児期よりさらに大型になり、体型に変形を来たした時などに懸垂するようになり、治療が困難になる場合がある。病的骨折で偽関節を生じ治癒しにくい場合がある。全般的に悪性腫瘍を合併する頻度が健常者より高く、悪性末梢神経鞘腫と消化管の gastrointestinal stromal tumor は特に頻度が高い。

#### 4. 成人期の課題

##### ◇ 医学的問題

小児期から各専門家に受診している場合も多く、移行期以後もそのまま専門診療科で診療を継続するのが望ましい。整形外科的症状は治療を継続する必要がある。アトピー性皮膚炎や喘息などの合併症も皮膚科、内科で継続して治療をする。診療できる医師、医療機関が限られることが問題である。

##### ◇ 生殖の問題

日常生活に問題ない場合は妊娠、出産に問題は無い。優性（顕性）遺伝するので子どもには50%の確率で遺伝する。

##### ◇ 社会的問題

社会生活上、整容面と学習障害の問題が中心となる。整容面では色素斑、皮膚の腫瘍などが問題となり、限局性学習症や注意欠如多動症などが進学や就職の妨げになりやすい。本疾患に対する社会的認識が低い。

#### 5. 社会支援

##### ◇ 医療費助成

###### 【小児慢性疾病】

次の1又は2に該当する場合

1. 顔面を含め、多数（乳幼児で250個、未就学児で500個、12歳以上で700個程度）の神経線維腫症若しくは大きな（腫瘍切除を全身麻酔下で行う程度の）びまん性神経線維腫がある場合

2. 顔面を含め、麻痺や痛み等の神経症状若しくは高度の骨病変（歩行障害を来す下肢長の左右差、頭蓋骨・顔面骨の欠損、脊椎の Cobb 角 20 度以上の側弯、四肢の麻痺を伴う頸椎の変形、四肢長管骨の彎曲、病的骨折、偽関節がある場合）のいずれかが認められる場合

###### 【指定難病】

皮膚、神経、骨病変による重症度分類により規定される。重症度 stage 3 以上が対象となる。Stage 3 は神経症状と骨症状のいずれもなく、且つ皮膚症状が、顔面を含めて極めて多数の神経線維腫が存在する(1cm 程度以上のものか概ね 1,000 個以上、体の一部から全体数を推定して評価してもよい)とされるレベルである。Stage 4 は stage 3 に軽度の神経系の異常や軽度ないし中程度の骨病変を伴うもの、stage 5 はびまん性神経線維腫や悪性末梢

神経鞘腫瘍、高度の中樞神経系の病変、手術を必要とする骨病変を合併し、日常生活に支障が大きいものと規定されている。

◇ 生活支援

本疾患の診療経験がある医師、医療機関が少なく、治療を受けられる機関に制限がある。腫瘤が大きな例、病的骨折、脳脊髄神経系の腫瘍、悪性腫瘍などで特に問題となりやすい。

◇ 社会支援

重症の骨病変では車椅子生活となる場合があり、身体障害での障害者手帳による補助を受ける例もある。

**[参考文献]**

日本皮膚科学会ガイドライン 神経線維腫症 1 型（レックリングハウゼン病）診療ガイドライン 2018<sup>1)</sup>

研究班ホームページ <http://square.umin.ac.jp/nf1guideline/guideline.html>

<<引用文献>>

1. 吉田雄一、倉持 朗、太田有史、古村南夫、今福信一、松尾宗明 6、筑田博隆、舟崎裕記、齋藤 清、佐谷秀行、錦織千佳子：日本皮膚会誌；128:17-34, 2018

# 肥厚性皮膚骨膜炎

## 1. 疾患名ならびに病態

### 肥厚性皮膚骨膜炎

小児慢性特定疾病では大分類、細分類とも上に同じ。

太鼓ばち状指（ばち指）、長官骨骨膜炎性骨肥厚、皮膚肥厚を3主徴とする遺伝性疾患である。原因として HPGD、SLC02A1 遺伝子が知られており、これら2つの遺伝子がプロスタグランジン E2(PGE2)の分解に関わることより PGE2 過剰症が本態と考えられる。症状のピークは10代前半から20代全般にあるので、小児期、成人期医療の移行期に相当する。本症に合併する非特異性多発性小腸潰瘍症も小慢対策、指定難病に登録されている。

当該疾患の日本における有病率、成人期以降の患者数（推計）に関する全国調査（2011年）では100人未満（推計、成人期以降の患者を含む）だった（1）。成人期以降に通院をしなくなっている患者が想定されており潜在的には患者数はもっと多いと予想される。

[小慢] [https://www.shouman.jp/disease/details/14\\_07\\_012/](https://www.shouman.jp/disease/details/14_07_012/)

[指定難病] <https://www.nanbyou.or.jp/entry/4603>

## 2. 小児期における一般的な診療

### ◇ 主な症状

当該疾患の日本における有病率、成人期以降の患者数（推計）

全国調査（2011年）では100人未満（推計、成人期以降の患者を含む）だった（1）。成人期以降に通院をしなくなっている患者が想定されており潜在的には患者数はもっと多いと予想される。通常、10代初期よりばち指で症状が現れ、手掌の多汗や前額のしわが進行する（2）。前額のしわに加え、顔面の油性光沢、脂腺増成（白色の丘疹）がみられる。自覚症状はあまりないが単純レントゲン像では長管骨骨膜炎性骨肥厚がみられる。下腿の腫脹により下腿から足関節にかけて混紡状となり、正座が困難となる。皮膚肥厚に含まれる頭部脳回転状皮膚は頭髪が長いと見えにくい丸刈りにすると虎の縞模様のようにみえる（しわのみぞの頭髪が長めに残るため）。

頻度不明であるが非特異性多発性小腸潰瘍症がばち指に先行する症例がある。

その他 HPGD 遺伝子変異例では、新生時期の動脈管開存が知られている（3）。

### ◇ 診断の時期と検査法

10代前半にばち指で医療機関を受診する（主に小児科）。この時点で本症を疑うことは困難

であり、内分泌ホルモン異常を否定するにとどまることが多い。

次に受診するのが皮膚肥厚や関節痛などを機会に受診し、小児科より紹介された皮膚科（視診、皮膚生検、時に頭部 MRI）や整形外科（単純レントゲン撮影）にて診断される。

#### ◇ 経過観察のための検査法

20 歳頃までには 3 つの主要症状（ばち指、長管骨骨膜性骨肥厚、皮膚肥厚）がそろって患者が多いようである。皮膚肥厚に含まれる頭部脳回転状皮膚は 20 歳までに出現する症例と、20 歳代に出現してくる症例がある（4）。3 主徴に加え頭部脳回転状皮膚も出現すると完全型と呼ばれ、他に鑑別診断がないために確定診断にいたる。以上のごとく思春期を含む移行期に症状が進行してくるが、小児期に遺伝子診断により診断は可能である。

#### ◇ 治療法

特効的な治療は未だ開発されていない。関節痛が出現すると非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）の適応となる。

#### ◇ 合併症および障がいとその対応

主な合併症として、非特異性多発性小腸潰瘍症、眼瞼下垂、関節症状、リンパ浮腫、低カリウム血症、骨髄線維腫症など、多彩な合併症が知られている

ばち指や前額部の深いしわなどの整容上の問題に加え、多汗や易疲労感などの QOL を低下させる要因が出現する。

前額部皮膚肥厚が進行すると、眼瞼下垂を生じ視力障害を招く。前額部だけでなく顔面全体のしわが深くなり獅子様顔貌となり就労などで支障を来す。頭部脳回転状皮膚が進行すると脱毛を生じる。

下肢の腫脹が強くなるとリンパ管循環不全を生じ下腿潰瘍を生じる。

非特異性多発性小腸潰瘍症では低アルブミン血症や貧血を生じる。大量消化管出血により腸管の切除術を要することもある。なお、非特異性多発性小腸潰瘍症は現在では Chronic enteropathy associated with SLC02A1 gene (CEAS)と呼ばれるようになった（5）。

### 3. 成人期以降も継続すべき診療

#### ◇ 移行・転科の時期のポイント

皮膚科、整形外科、形成外科（3 主徴に関して）

消化器内科、腎臓内科、血液内科（合併症）

3 主徴が移行期から 20 代にかけて進行していくのでチーム医療の体制が望ましい。皮膚科では、皮膚肥厚や多汗症、整形外科では関節炎の定期フォローを軸とする。

その他の診療科は必要に応じて依頼していく。眼瞼下垂は形成外科、CEAS は消化器内科、低カリウム血症(Bartter 症候群)は腎臓内科（7）、骨髄線維症（8）は血液内科との連携がありうる。

<<消化器内科との連携について>>

本症では頻度不明であるが、CEAS の合併があることがわかった（5）。CEAS と肥厚性皮膚骨



膜症を両方生じる症例もあれば片方だけ生じる症例もある。小児期より CEAS が生じれば移行期には成人診療科として消化器内科への転科が必要となる。消化器の移行と考えず、皮膚科は小児科と成人診療科の間に入り、積極的に（成人診療科側の）疾患の理解に努める。

<成人期診療体制の移行期の留意点>

前述のごとく移行期がちょうど疾患の活動期にあたるので常に移行支援を念頭において診療にあたる。

逆に転院の際に班会議名簿を参考にして受診するケースがある。

いずれにしても当該疾患では 3 主徴以外の合併症の有無が予後決定因子となることが多いのでできるだけ確定診断にいたるよう努め予想される合併症のスクリーニングを行うことが肝要である。

まさに移行期が支援の機会となっている疾患といえるかもしれない。

#### ◇ 成人期の診療の概要

文献的には 30 代になると症状の進行が止まると記述されているが、40 代に症状が顕在化した患者も存在する。特に女性では 10 代においてばち指や皮膚肥厚は明らかではなく 40 代から発症した患者も報告されている（6）。

責任遺伝子 SLC02A1 遺伝子変異は肥厚性皮膚骨膜炎だけでなく CEAS を発症する。肥厚性皮膚骨膜炎は男性例が多いが、CEAS は女性例が多い。CEAS 男性例では、肥厚性皮膚骨膜炎は軽症のことが多いとの報告もある（9）。

## 4. 成人期の課題

#### ◇ 医学的問題

選択的 COX-2 阻害薬の皮膚肥厚への効能が報告されている。長期投与試験（1 年以上）は未だない。今後選択的 COX-2 阻害薬の多施設共同臨床試験が期待される。

#### ◇ 生殖の問題

本症では自然妊娠が可能な時期での発症はまれであるが、逆にこの時期の女性では CEAS が発症することがあるので肥厚性皮膚骨膜炎患者家族への説明には注意を要する。

#### ◇ 社会的問題

易疲労性や突然の発熱があるため、これらを引き起こす疲労やストレスにより進学や就労に支障を来すことがある。

## 5. 社会支援

#### ◇ 医療費助成

移行期に進行するため、小慢から指定難病への登録切り替えが必要である。

[小児慢性疾病]

3 主徴が揃った症例を確定診断とする。対象となる状態としては、そのうち治療が必要な状態を対象とする。

### 【指定難病】

小児慢性疾患事業と異なり重症度分類があり、中等症以上が対象となる。ただし、合併症のうち、リンパ浮腫、低カリウム血症（Bartter 症候群）、CEAS を合併した場合には助成される。

もう一つの大きな違いは指定難病で助成されるのは完全型のみである。移行期には頭部 MRI で頭部脳回転状皮膚（完全型にみられ、不全型にない）を確認しておくといよい。

#### ◇ 生活支援

発症が丁度高校受験の頃であり、滞りなく高校時代に確定診断に至った場合、学校生活（運動の範囲、過労などの負荷）、さらには進路選択（整容的な問題、どの程度過労に耐えうるか、など）の問題がある。

症例によっては進行が緩慢であり高校卒業後に確定診断にいたる症例もある。その場合進路選択に修正が必要な場合もある。

進学、就職時期により転居が必要になり、転院が必要になることが多い。

#### ◇ 社会支援

リンパ浮腫が進行すると歩行困難となり身体障害者手帳の受給となることがある。生活用具支給補助も考慮する。

### 【参考文献】

新関寛徳：【押さえておきたい新しい指定難病】 肥厚性皮膚骨膜炎(疾病番号 165)。

Derma 2017; 257:63-72

<<引用文献>>

1. 難病情報センターホームページ、肥厚性皮膚骨膜炎、

<http://www.nanbyou.or.jp/entry/4604>、2018年9月22日アクセス

2. 新関寛徳：【押さえておきたい新しい指定難病】 肥厚性皮膚骨膜炎(疾病番号 165)。

Derma 2017; 257:63-72.

3. Uppal S, Diggle CP, Carr IM, et al: Mutations in 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase cause primary hypertrophic osteoarthropathy. Nat Genet 2008; 40:789-93.

4. 新関寛徳、関 敦仁、石河 晃、ほか：分担研究課題：肥厚性皮膚骨膜炎の全国疫学調査 2次調査結果、平成 23 年度厚生労働省難治性疾患克服研究事業「肥大性皮膚骨膜炎における遺伝形式と生化学的検査を踏まえた新しい病型分類の提言と既存治療法の再評価」研究班、平成 23 年度総括・分担研究報告書、2012.03

5. Umeno J, Hisamatsu T, Esaki M, et al: A Hereditary Enteropathy Caused by Mutations in the SLC02A1 Gene, Encoding a Prostaglandin Transporter. PLoS Genet. 2015; 11:e1005581.

6. Niizeki H, Shiohama A, Sasaki T, et al: The novel SLC02A1 heterozygous

missense mutation p.E427K and nonsense mutation p.R603\* in a female patient with pachydermoperiostosis with an atypical phenotype. *Br J Dermatol* 2014;170(5):1187-9.

7. 金子 健蔵、植村 淳子、岡田 耕治、他：Bartter 症候群を合併した pachydermoperiostosis の 1 例. *日本内科学会雑誌* 1988; 77:63-68.

8. Tanaka H, Maehama S, Imanaka F, et al: Pachydermoperiostosis with myelofibrosis and anemia: report of a case of anemia of multifactorial causes and its improvement with steroid pulse and iron therapy. *Jpn J Med* 1991;30:73-80.

9. Sun X, Hosoe N, Miyanaga R, et al: A male Korean who was diagnosed with chronic enteropathy associated with SLC02A1 (CEAS): case report with literature review. *BMJ Open Gastroenterol*. 2018;5:e000223.

# 無汗（低汗）性外胚葉形成不全症

## 1. 疾患名ならびに病態

無汗（低汗）性外胚葉形成不全症

小児慢性特定疾病では大分類、細分類とも上に同じ。

無汗（低汗）・疎毛・歯牙の低形成の3主徴を呈し、汗に関連する症状としては汗腺の欠如ないし低形成のため発汗の欠如または著しい低下をおこす疾患。無汗（低汗）のため体温調節障害が起こり高熱下でのうつ熱症状、熱中症などが繰り返し起き、知能発達遅延をきたす場合や、乳幼児などは死亡に至る場合もある。また唾液腺など粘膜分泌腺の低形成もあるため、肺炎などの易感染性、萎縮性鼻炎、角膜びらんなどの症状がみられる。

[小慢] [https://www.shouman.jp/disease/details/14\\_08\\_013/](https://www.shouman.jp/disease/details/14_08_013/)

## 2. 小児期における一般的な診療

### ◇ 主な症状

無汗（低汗）・疎毛・歯牙の低形成の3主徴を呈し、汗に関連する症状としては汗腺の欠如ないし低形成のため発汗の欠如または著しい低下をおこす 1)。そのため体温調節障害が起こり高熱下でのうつ熱症状、熱中症などが繰り返し起き、知能発達遅延をきたす場合や、乳幼児などは死亡に至る場合もある。発汗の低下により皮膚は乾燥が強くアトピー性皮膚炎様を呈する 2)。皮膚の乾燥から眼周囲の色素沈着や雑壁が幼少期からみられるなどの特徴的な顔貌を呈する 1)。また唾液腺など粘膜分泌腺の低形成もあるため、肺炎などの易感染性、萎縮性鼻炎、角膜びらんなどの症状がみられる。頭髮・腋毛・眉毛・睫毛・陰毛などの体毛は欠如または細く疎であり、歯牙は円錐状、杭状の切歯を伴う低形成や欠如などを認め、義歯の装着などが必要になることがしばしばである 2)3)。広く突出した額、鼻が低く鞍鼻、耳介低位、口唇は厚く外反し下顎が突出する。病理組織学的には、表皮および真皮に著変はないが汗腺や脂腺を認めない所見がみられる。

### ◇ 診断の時期と検査法

乳幼児期に特徴的な顔貌、疎毛、歯牙の低形成がみられ、汗に関連する症状としては汗腺の欠如ないし低形成のため発汗の欠如または著しい低下をおこす。そのため体温調節障害が起こり高熱下でのうつ熱症状、熱中症などが繰り返し起こすため診断されることが多い。本症の診断は、2 峰性で就学後に基幹病院で診断されるケースの他に、新生児期より不明熱の診断として確定診断にいたることもある。同胞に本症の患者である場合には新生児期に診断される可能性が高くなる。

#### ◇ 経過観察のための検査法

経過中出现してくるアトピー性疾患(喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎)の診断、病勢把握のため時に検査が必要なときがある。

#### ◇ 治療法

特効的な治療は未だ開発されていない。無汗に伴う熱中症、肺炎、萎縮性鼻炎に対する対症療法、歯牙低形成のため義歯の装着などが必要である。

#### ◇ 合併症および障がいとその対応

主な合併症としては下記がある。

- ・歯芽の低形成
- ・経過中出现してくるアトピー性疾患(喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎)
- ・唾液腺など粘膜分泌腺の低形成もあるため、肺炎などの易感染性、萎縮性鼻炎、角膜びらんなどの症状

発汗の欠如または著しい低下のため体温調節障害が起こり高熱下でのうつ熱症状、熱中症などが繰り返し起き、知能発達遅延をきたす場合や、乳幼児などは死亡に至る場合もある。

発汗の低下により皮膚は乾燥が強くなりアトピー性皮膚炎様を呈する。

唾液腺など粘膜分泌腺の低形成もあるため、肺炎などの易感染性、萎縮性鼻炎、角膜びらんなどの合併症状がみられる。

歯牙は円錐状、杭状の切歯を伴う低形成や欠如などを認め、義歯の装着などが必要になることがしばしばである。

夏など高温の環境での仕事、運動などは避ける必要があり生活に支障をきたす。体温調節のため冷やしたペットボトルなどで対応する。

### 3. 成人期以降も継続すべき診療

#### ◇ 移行・転科の時期のポイント

皮膚科、形成外科、歯科(3主徴に関して)

呼吸器内科、耳鼻咽喉科、眼科、内科(そのほかの合併症について)

無汗(低汗)・疎毛・歯牙の低形成の3主徴が問題になるので小児期からのチーム医療の体制が望ましい。皮膚科では、無汗症、乾燥肌、アトピー性皮膚炎、疎毛は皮膚科、形成外科で、歯牙の異常は歯科での定期フォローを軸とする。

その他の診療科は必要に応じて依頼していく。広く突出した額、鼻が低く鞍鼻、耳介低位、口唇は厚く外反し下顎が突出するなどの異常顔貌は形成外科、萎縮性鼻炎は耳鼻科、角膜糜爛は眼科といった具合である。これらの科は小児期から移行期を通じて成人期まで診療可能である(全期間診療が必要とは限らない)。

熱中症、喘息、肺炎などは小児科から内科、呼吸器内科へ移行する。

移行期に学校、仕事など暑い環境での活動も多くなり熱中症になりやすくなるので体温の調節の対策、学校、職場での環境の対策が重要になる。つまり移行期に症状が強くなるので、

その時期に診療科の移行もありうる。

小児期より小児科通院をしていた場合も、移行期に内科を受診する場合でも、成人診療科への受診に際しては皮膚科が疾患情報の提供などを通じて積極的に関わることが望ましい。

#### ◇ 成人期の診療の概要

全国に約 50–100 人(全国大学病院アンケート調査では最低 25 家系が明らかになっている)。

基本的に乳児期を除き予後は悪くない。しかし一生を通じて体温管理、歯の管理、頭髮の管理、アトピー性皮膚炎様病変のスキンケア、肺炎予防などの管理が必要となる。

患者は身体的機能の問題を持つと同時に、外観上・整容的な問題、社会的な活動の制限をもつため、心理的ケアを含めた診療体制や社会的な環境の整備の理解が求められる。

### 4. 成人期の課題

#### ◇ 医学的問題

無汗症、頭髮異常、歯芽異常以外、合併症としてアトピー性皮膚炎、喘息肺炎、萎縮性鼻炎があり継続して治療する必要がある。一生を通じて体温管理、歯の管理、頭髮の管理、アトピー性皮膚炎様病変のスキンケアなどの管理が必要となる。

#### ◇ 生殖の問題

妊娠、出産では特に問題はないが、最も多い病型である X 連鎖潜性(劣性)遺伝性の病型の時には女性が患者のときは子供に 2 分の 1 の可能性で発症することが問題になる。

#### ◇ 社会的問題

高温時、運動時の体温調節が十分でなく高温化での仕事ができないなど社会的な活動の制限をもち熱中症になる危険が常時ある。そのため空冷など温度調整が可能な環境での就労が必要である。頭髮異常、歯牙異常、独特な顔貌のため、患者は身体的機能の問題を持つと同時に、外観上・整容的な問題、心理的ケアを含めた診療体制や社会的な環境の整備の理解が求められる。

### 5. 社会支援

#### ◇ 医療費助成

【小児慢性疾患】

診断 (definite, possible) を満たし、全身の 75%以上が無汗(低汗)である場合。

【指定難病】(申請中)

小児慢性疾患事業と異なり重症度分類があり、全身の 75%の領域の発汗が減汗、無汗になると重症と診断され補助が必要となる。

#### ◇ 生活支援

移行期に進行するため、将来この疾患が指定難病に指定された後には小慢から指定難病への登録切り替えが必要である。

◇ 社会支援

身体障害者手帳では該当なし。

**[参考文献]**

日本皮膚科学会 日本皮膚科学会ガイドライン 無汗(低汗)性外胚葉形成不全症の診療手引き(解説)1)

<<引用文献>>

- 1.宗次 太吉, 中里 良彦, 室田 浩之, 佐藤 貴浩, 朝比奈 正人, 下村 裕, 新関 寛徳, 藤本 智子, 横関 博雄, 日本皮膚科学会「無汗(低汗)性外胚葉形成不全症診療手引き」作成委員会: 日本皮膚科学会ガイドライン 無汗(低汗)性外胚葉形成不全症の診療手引き(解説) 日本皮膚科学会雑誌 2018;128:163-167.
- 2.馬場直子: 乾燥皮膚で見つかった減汗性外胚葉異形成症, 皮膚病診療, 36:729-732, 2014
- 3.Joseph S, et al: Multidisciplinary management of hypohidrotic ectodermal dysplasia- a case report. Clin Case Rep. 2015;3:280-286.
- 4.Fete M, et al. X-linked hypohidrotic Ectodermal Dysplasia [XLHED]: Clinical and diagnostic insights from an international patient registry. Am J Med Genet PART A 2014;164A:2437-2442

# スティーヴンス・ジョンソン症候群・中毒性表皮壊死症

## 1. 疾患名ならびに病態

スティーヴンス・ジョンソン症候群・中毒性表皮壊死症(TEN: toxic epidermal necrolysis)

38℃以上の高熱を伴い全身の皮膚に紅斑や水疱・びらんを生じる疾患で、眼結膜や角膜、口唇・口腔粘膜、陰部などにびらんや出血といった重篤な粘膜疹を認めるのが特徴である。皮膚粘膜眼症候群とも呼ばれる。中毒性表皮壊死症は皮膚のびらん面積が10%以上に拡大したものをさす。眼症状が強い場合には、治療が遅れると視力の低下や失明などの後遺症が残ることがある。早期に診断して適切な治療を開始しないと生命に関わる場合がある。

多くは、医薬品が原因と考えられている。小児では単純ヘルペスウイルスなどのウイルス感染やマイコプラズマ感染、ワクチン接種などにより発症することが知られている。原因となる医薬品には抗菌薬、鎮痛・解熱薬、感冒薬、抗てんかん薬、消化性潰瘍薬などがある。

スティーヴンス・ジョンソン症候群(中毒性表皮壊死症を含む)の発症頻度は人口100万人あたり年間5-13人と報告されている。

[小慢] [https://www.shouman.jp/disease/details/14\\_09\\_014/](https://www.shouman.jp/disease/details/14_09_014/)

[指定難病] <https://www.nanbyou.or.jp/entry/4073> (スティーヴンス・ジョンソン症候群)、

<https://www.nanbyou.or.jp/entry/4036> (中毒性表皮壊死症)

## 2. 小児期における一般的な診療

### ◇ 主な症状

急性期の主要所見として以下がみられる。

①皮膚：全身の多形紅斑・水疱・びらん・潰瘍・表皮の剥離。②粘膜：口唇・口腔・鼻腔・外陰部のびらん③眼：結膜充血、眼脂、角膜びらん、偽膜形成。④その他：発熱(38℃以上)、全身倦怠感、咽頭痛、排尿排便時痛。

薬剤性の場合、原因薬剤を開始後、約2週間以内に発症をすることが多いが、2、3日以内の発症や、1か月以上経過してから発症することもありうる。眼症状は両眼にみられ、皮膚粘膜の症状発現より1日ほど早いか、ほぼ同時に現れる。

### ◇ 診断の時期と検査法

本疾患は薬剤性の場合、薬剤摂取するあらゆる年齢で生じうる。一方、小児ではマイコプラ



ズマをはじめとした感染が本疾患の原因の頻度が高く、薬剤を原因とする症例と比較すると小児例が多く見られる。この疾患を診断する上での特徴的な血液検査所見はない。皮膚生検所見として、病理組織学的に表皮の壊死性変化を認める。完成した病像では表皮の全層性壊死を呈するが、臨床的にびらんを呈していない病変で少なくとも 200 倍視野で 10 個以上の表皮細胞(壊)死を確認することが望ましい(「診断の手引き」より)。経過中または治癒後に、被疑医薬品によるリンパ球刺激試験(DLST)や皮膚パッチテストで原因医薬品の特定ができる場合がある。

#### ◇ 経過観察のための検査法

病像の改善、悪化は臨床的なびらん・潰瘍の進展や上皮化の判断で行う。加えて皮膚症状と眼症状の経過が乖離することもあり、眼科医による密な経過診断が必要である。

#### ◇ 治療法

原則、入院して治療を行う。まず、原因となった医薬品を中止することが第一であるが、急性期に原因を特定することは困難なことも多く、使用中の医薬品は可能な限りすべて中止する。皮膚や口唇・外陰部の病変に対しては感染に注意して洗浄し、軟膏を塗布または貼布する。特に眼症状は重症化すると後遺症を残すため、眼科医による厳格な管理のもとに抗菌薬とステロイドの点眼と眼軟膏の塗布および偽膜除去が必要である。また外陰部の粘膜癒着が月経を契機に出現することもあり、その際には婦人科の診察も求められる。

全身療法としては中用量～高用量のステロイド全身投与が一般的である。数日の経過で改善がみられない場合や病勢が進行する場合は、ステロイドパルス療法、血漿交換療法、大量免疫グロブリン静注療法を併用する。

#### ◇ 合併症および障がいとその対応

主な合併症としては下記がある。

- ・肝機能障害、消化管障害(下痢、血便、小腸潰瘍、大腸穿孔、腸重積)、
- ・肺炎、閉塞性汎細気管支炎、間質性肺炎
- ・腎前性腎不全
- ・白血球や血小板減少
- ・皮膚や粘膜のびらんに伴う二次的な細菌性感染症・敗血症など

特に急性期に肺症状が合併する場合は重篤になる。

皮膚の後遺症においては、爪の脱落・形成障害に加え、まれながら癒痕形成を来すこともある。粘膜においては外陰部の粘膜癒着(包茎・陰唇癒着・腔口狭窄)に加え、口角の癒着による開口障害が見られることもあり、癒着剥離の対応が必要となる。非常にまれながら口腔・食道・気管粘膜潰瘍と狭窄が生じることもある。眼症状が最も注意すべき合併症で、角膜潰瘍、視力障害・失明、眼瞼癒着、眼瞼内反、睫毛乱生、乾燥性角結膜炎がみられる。精神症状が遷延した場合は精神科での引き続きの対応が必要である。このうち眼障がいは移行期を経て成人に持ち越してしまう可能性が高く、継続した支援が必要である。近年、不安症状などの精神症状の合併症も見られることが認識されている。

### 3. 成人期以降も継続すべき診療

#### ◇ 移行・転科の時期のポイント

・皮膚病変のみでも症状が固定化していない場合は、成人期になっても引き続き診療を継続する。皮膚科は成人期医療も行っているが、患児の成長や家庭の都合により転科する可能性がある。皮膚外病変がみられる場合に関しては、各々の成人診療の関係する科へ紹介して、引き続き診療を継続する必要がある。

・本症で成人期以降に通院する可能性のある診療科は皮膚科以外では、眼科と精神科である。

・眼科も精神科も小児患者を受け入れる医療機関は特定の医療機関であることが多い。そのため、就学、就労などを機会に一般成人向けの眼科、精神科に転科することとなる（同様に皮膚科に関しても転科となり小児皮膚科から一般成人診療皮膚科へ転科する可能性がある）。

・移行に当たっては患者さん自身の理解、了承が得られた上で、必要な成人診療各科へ紹介を行う。成人診療科への紹介の際にも皮膚科が積極的に介入し、患児の詳細な病歴および疾患概念や、成人期で起こりうる症状、合併症について情報提供するなどを通して連絡を取り合うことで、移行先の医師が十分に患児の状態を把握し、疾患の理解を深めることで、移行がスムーズに行えるように配慮する。

#### ◇ 成人期の診療の概要

成人期にまで治療を引き継ぐ可能性がある診療科としては、眼科と精神科が挙げられる。小児科（小児内科）から（成人）内科への移行だけでなく、これらの診療科のように小児と成人の専門医が別れている分野にあっては、主治医の交替の際に皮膚科も疾患の知識の情報提供などを通じて移行支援に関わることが望ましい。眼科においては、ドライアイが後遺症とした場合は、人工涙液等の点眼、涙点プラグを用いる。慢性期に軽度の炎症が持続、あるいは再燃を繰り返す場合は、低濃度のステロイド点眼により炎症を抑制する。視力障害に対しては、培養自家口腔粘膜上皮シート移植や輪部支持型ハードコンタクトレンズの治療が考慮される。精神科においては症状の程度によりカウンセリングと薬物療法が行われる。さらには薬剤が原因として特定できた症例および、特定できずに被疑薬に留まった症例については、医療で使用できる薬品について皮膚科へのコンサルトがありえる。例えば、サルファ剤のように交差反応が生じる薬剤では使用できる範囲について皮膚科が助言を行う。

### 4. 成人期の課題

#### ◇ 医学的問題

眼症状においては高度の視力障害を来した場合、速やかに改善しないことが多く長期の眼科診察治療の継続が必要である。

#### ◇ 生殖の問題

妊娠・出産に関しては、本疾患の既往は影響がない。遺伝に関しては特に HLA と特定の薬剤

による本疾患との関連性が証明されている。

◇ 社会的問題

高度の視力障害がある場合には就学・就労の制限がでてくる場合がある。

## 5. 社会支援

◇ 医療費助成

【特定疾患研究事業】

スティーヴンス・ジョンソン症候群（SJS）および中毒性表皮壊死症（TEN）の重症度分類を用いて、中等症以上を対象とする。

粘膜、皮膚症状におよび、発熱、呼吸器障害、病理所見、肝機能障害の程度に基づくスコアから、2点以上を中等症とする。

【医薬品副作用救済制度】

医薬品を適正に使用したにもかかわらず、入院治療が必要な程度の副作用が生じた場合に、医療費や障害年金などの健康被害について救済給付を行う公的な制度である。医療費等の給付の請求は、健康被害を受けた本人（又は遺族）等が、請求書と添付資料（医師の診断書等）を医薬品医療機器総合機構（PMDA）に送付することにより行われる。

◇ 生活支援

小児慢性特定疾病に認定され、上記に該当すると判断された場合には、世帯の年間収入額に応じて医療費助成（自己負担額 月額 0 円～15000 円）が定められている。

本疾患は難病指定されており、眼の後遺症など継続的治療が必要な場合は助成が受けられる。

◇ 社会支援

眼後遺症が高度の場合は、身体障害者手帳の交付申請、生活用具支給補助の申請を行うことができる。

### 〔参考文献〕

重症多形滲出性紅斑診療ガイドライン作成委員会：重症多形滲出性紅斑ガイドライン作成委員会：重症多形滲出性紅斑スティーヴンス・ジョンソン症候群・中毒性表皮壊死症診療ガイドライン。日皮会誌 2016；126:1637- 1685.

<<引用文献>>

1. 北見 周ほか：Stevens-Johnson 症候群ならびに中毒性表皮壊死症の全国疫学調査-平成 20 年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）重症多形滲出性紅斑に関する調査研究-日皮会誌，2011；121：2467-82.

2. Sunaga Y et al: The nationwide epidemiological survey of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japan, 2016-2018. J Dermatol Sci. 2020; 100:175-182.

- 3.Chang WC, et al: SJS/TEN 2019: From science to translation. *J Dermatol Sci.* 2020; 98:2-12.
- 4.Hefez L, et al: Post-traumatic stress disorder in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: prevalence and risk factors. A prospective study of 31 patients. *Br J Dermatol.* 2019; 180:1206-1213.

# 限局性強皮症

## 1. 疾患名ならびに病態

### 限局性強皮症

小児慢性特定疾病では大分類、細分類とも上に同じ。

限局性強皮症は皮膚及びその下床に限局した組織傷害とそれに続発する皮膚硬化・線維化を呈する疾患である。時に組織傷害が脂肪織・筋・骨などの深部に及ぶことにより患部の萎縮・変形・成長障害を引き起こす。全身性強皮症と異なり、手指硬化、レイノー現象や内臓病変は伴わない。皮疹の性状や分布・障害の程度は多彩であるが、近年、臨床的特徴と組織学的分類により、①Circumscribed morphea (斑状強皮症)、②Linear scleroderma (線状強皮症)、③Generalized morphea (汎発性限局性強皮症)、④Pansclerotic morphea、⑤Mixed morphea の5型に分類されている。

[小慢] [https://www.shouman.jp/disease/details/14\\_10\\_015/](https://www.shouman.jp/disease/details/14_10_015/)

## 2. 小児期における一般的な診療

### ◇ 主な症状

主に臨床症状として、A. 類円形から楕円形の境界明瞭な紅斑局面からはじまり、硬化性局面を形成するタイプと、B. 片側性の線状ないし帯状の色素の変化を伴う硬化局面がみられるタイプの2つがあり、これらの組み合わせにより、以下の5つのタイプに分類される。

#### ① Circumscribed morphea (斑状強皮症)

1～数個までの類円形から楕円形の境界明瞭な局面が軀幹ないし四肢に散在性に生じる。紅斑局面から硬化局面まで様々な様態を呈するが、初期の皮疹は中央が象牙様光沢を有し、辺縁にはライラック輪と呼ばれる炎症を反映した発赤を伴う。

#### ② Linear scleroderma (線状強皮症)

四肢、顔面、頭部に陥凹した片側性の線状ないし帯状の色素の変化を伴う硬化局面として分布する。頭頸部にみられる場合、Morphea en coup de sabre (剣創状強皮症) とよばれる。

#### ③ Generalized morphea (汎発型限局性強皮症)

以下の2項目の両方を満たした場合、generalized morphea と分類する。

1. 直径 3cm 以上の皮疹が4つ以上ある (皮疹のタイプは斑状型でも線状型のどちらでもよい)

2. 体を7つの領域 (頭頸部、右上肢、左上肢、右下肢、左下肢、体幹前面、体幹後面) に分類したとき、皮疹が2つ以上の領域に分布している

#### ④ Pansclerotic morphea

Generalized morphea (汎発型限局性強皮症)のうち、高度にかつ進行性に病変が深部に及び、筋、腱、骨を侵すもの

#### ⑤ Mixed morphea

Circumscribed morphea (斑状強皮症)、Linear scleroderma (線状強皮症)、Generalized morphea (汎発型限局性強皮症)、Pansclerotic morpheaのうち2つ以上の病型が共存するもの

#### ◇ 診断の時期と検査法

幼小児期からみられる。上記の臨床所見のように、境界明瞭な皮膚硬化局面や陥凹をともなう病変が診られた場合に、皮膚生検を行い、病理組織学的に真皮の膠原線維の膨化・増生があることを確認して診断を確定する。その際に、全身性強皮症、好酸球性筋膜炎、硬化性萎縮性苔癬、ケロイド、(肥厚性)癬痕、硬化性脂肪織炎と鑑別を要する場合もある。

#### ◇ 経過観察のための検査法

定期的に病変の皮膚症状の変化や拡大傾向がないか診察が必要である。また、疾患特異的な血液検査所見はないが、約50%程度に抗ssDNA抗体が陽性となり、抗体価と疾患活動性が相関する場合が多いため、相関があると認められた場合には定期的に血液検査を行って確認することが必要である。さらに、造影MRIやドップラー超音波検査なども病変の広がりや評価するのに有用である。また頭蓋内病変や脳の機能的評価が必要な剣創状強皮症においては、CTやMRI、脳波やSPECTなどの検査も必要に応じて行う。

#### ◇ 治療法

限局性強皮症の治療は、①疾患活動性を抑えるための治療と、②完成された病変における機能障害・整容的問題を改善するための治療が行われる。

##### ① 活動性病変に対する治療

皮膚症状が主体の場合は主に局所療法(ステロイド外用薬、タクロリムス外用薬、光線療法など)が行われる。皮膚外症状を来す場合、機能障害・合併症が懸念される場合、活動性が高く、急速拡大・広範囲に及ぶ場合などには全身療法(ステロイド内服や免疫抑制薬内服など)も検討する必要がある。

##### ② 完成された病変に対する治療

疾患活動性がなく完成された病変において、機能障害や整容的問題がある場合は、個々の症例の必要性に応じて、理学療法や外科的治療を検討する。

#### ◇ 合併症および障がいとその対応

主な合併症としては下記がある。

- ・四肢関節の拘縮
- ・四肢の萎縮・短縮
- ・てんかんや中枢神経障害などの脳病変
- ・眼合併症(ぶどう膜炎、眼球陥凹、眼輪筋麻痺、眼瞼下垂など)
- ・顔面変形

・他の自己免疫疾患

症状が皮膚病変のみに限局する場合と皮膚外症状がみられる場合がある。病変が四肢関節や筋に及ぶ場合は関節拘縮による機能障害や患肢の萎縮・短縮などの成長障害を残す。関節の屈曲拘縮・可動域制限には症状の改善、予防のための理学療法が推奨される。また患肢の短縮や変形などに対しては、装具療法も行われる。頭頸部に病変がみられる場合にはてんかんや中枢神経障害などの脳病変の合併や顔面の変形による著しい整容的問題を残すことがある。中枢神経障害として頻度の高いてんかん発作などに対しては、神経内科等に紹介し、抗てんかん薬投与などが行われる。また、顔面の変形などに対しては疾患活動性が落ちついていることを確認した上で、主に整容面の修復を目的として美容外科的手術が行われる場合もある。

### 3. 成人期以降も継続すべき診療

#### ◇ 移行・転科の時期のポイント

皮膚病変のみで症状が固定化していない場合は、引き続き一般の皮膚科へ紹介し、診療を継続する。皮膚外病変がみられる場合に関しては、各々の成人診療の関係する科へ紹介して、引き続き診療を継続する必要がある。具体的には必要に応じて、四肢病変による関節拘縮などの機能障害や患肢の萎縮・短縮などの成長障害に対しては整形外科、形成外科への紹介、てんかんや中枢神経障害などの脳病変の合併がみられる場合には神経内科、脳神経外科、精神科などへの紹介、顔面の変形に対しては、形成外科、眼科、口腔外科などへの紹介が必要となる。また、眼合併症においては、しばしば無症候性のぶどう膜炎がみられることから眼科の定期検診を推奨する。移行に当たっては患者さん自身の理解、了承が得られた上で、皮膚外症状に関連する成人診療各科へ紹介を行う。皮膚症状以外の成人診療科への紹介の際にも皮膚科が積極的に介入し、患児の詳細な病歴および疾患概念や成人期で起こりうる症状、合併症について情報提供するなどを通して連絡を取り合うことで、移行先の医師が十分に患児の状態を把握し、疾患の理解を深めることで、移行がスムーズに行えるようにすることが重要である。

#### ◇ 成人期の診療の概要

多くの場合にはある程度の期間で症状が固定する。斑状強皮症の場合などは、皮膚硬化も改善し、瘢痕も軽度である場合も多い。しかし、線状強皮症のうち深部に病変が波及するタイプ（deep morphea や剣創状強皮症）や pansclerotic morphea は、陥凹や変形が強く残存し、関節拘縮などの機能障害や患肢の萎縮・短縮などの成長障害、てんかんや中枢神経障害などの脳病変、顔面の変形などの後遺症は永続的にみられるため、それらの治療は継続する必要がある。

### 4. 成人期の課題

#### ◇ 医学的問題

病勢を評価しつつ、投与薬による副作用を可能な限り抑えるために、副腎皮質ステロイド薬や他の免疫抑制薬などの服用量を必要最小限に抑える。また、機能障害や成長障害、中枢神経障害や顔面の変形などに対しては、関連各科と連携して診療を継続して行う。

#### ◇ 生殖の問題

妊娠・出産に関しては、限局性強皮症の病勢に影響がないという報告がある一方で、稀ながら妊娠が限局性強皮症の発症の契機となりうることが示唆されている。妊娠を制限する必要はないが、妊娠～周産期にかけて増悪がないか定期的にフォローする必要がある。副腎皮質ステロイド薬や他の免疫抑制薬などの全身治療を行っている場合には、疾患活動性が落ち着いた状態で妊娠に臨むこと、催奇形性や胎児毒性のない薬剤に変更する必要があるため、リウマチ膠原病内科や産婦人科との連携が重要である。遺伝に関しては、家族例が散見される程度で、限局性強皮症では全身強皮症のように免疫遺伝学的な検討は行われておらず詳細は不明である。

#### ◇ 社会的問題

基本的には就学・就労等には支障がないことが多い。ただし、四肢の機能障害や成長障害などによる歩行困難の問題やてんかんなどの脳病変などを伴う場合には、周囲の人々の理解及び就学支援や就労支援など社会的支援が必要となる。

## 5. 社会支援

#### ◇ 医療費助成

【小児慢性疾病】

以下の2つに該当する場合に助成が得られる

1. 四肢又は頭部に变形があり継続的な治療を要する場合
2. 運動障害、知的障害、意識障害、自閉傾向、行動障害（自傷行為又は多動）、けいれん発作、呼吸異常、体温調節異常、温痛覚低下のうち一つ以上の症状が続く場合

#### ◇ 生活支援

小児慢性疾病に認定され、上記に該当すると判断された場合には、世帯の年間収入額に応じて医療費助成（自己負担額 月額0円～15000円）が定められている。

難病指定に関しては、令和4年8月現在では登録されていない。

#### ◇ 社会支援

手足指、関節などの変形が高度であり、作業や生活に支障がある場合には、身体障害者手帳の交付申請、生活用具支給補助の申請を行うことができる。また、てんかんなどの症状がある場合には、精神障害者保健福祉手帳の交付申請を行うことができる。

### 【参考文献】

1. 浅野善英・他：「限局性強皮症 診断基準・重症度分類・診療ガイドライン」日皮会誌 126：2039－2067，2016.



2. Li SC: Scleroderma in Children and Adolescents: Localized Scleroderma and Systemic Sclerosis. *Pediatr Clin North Am*; 65:757-781, 2018.
3. Zulian F, et al: Localized scleroderma in childhood is not just a skin disease. *Arthritis Rheum*; 2873-81, 2005.
4. Laxer RM, Zulian F: Localized scleroderma. *Curr Opin Rheumatol*; 18: 606-613, 2006
5. Saxton-Daniels S, Jacobe HT: An Evaluation of Long-term Outcomes in Adults with Pediatric Onset Morphea. *Arch Dermatol*; 146:1044-1045, 2010.
6. 浅野善英：小児の全身性強皮症・限局性強皮症：皮膚病診療 43：196-203, 2021.
7. 佐藤伸一：限局性強皮症の診断と治療：皮膚科の臨床 52：1047-1056, 2010.
8. Wan J, Imadojemu S, Werth VP: Management of rheumatic and autoimmune blistering disease in pregnancy and postpartum. *Clin Dermatol*; 34: 344-352, 2016.
9. Ghersetich I, et al: Localized scleroderma. *Clin Dermatol*; 12: 237-242, 1994.
10. Pham CM, Browning JC: Morphea affecting a father and son. *Pediatr Dermatol*; 5:536-537, 2010

# 先天性ポルフィリン症

## 1. 疾患名ならびに病態

### 先天性ポルフィリン症

ヘム合成系に関わる9つの酵素のいずれかの活性異常により、生体内にポルフィリン体あるいはその前駆体が蓄積することによってさまざまな病的症状を呈する先天代謝異常であり、いずれの酵素が関与するかによって、9の病型に分類される(表1)。これら9病型は皮膚症状を主体とする皮膚型と神経精神症状や消化器症状を生じる急性型との2つに大別される。皮膚型には先天性赤芽球性ポルフィリン症、赤芽球性プロトポルフィリン症、X連鎖赤芽球性プロトポルフィリン症、晩発性皮膚ポルフィリン症、および肝性赤芽球性ポルフィリン症が含まれる。急性型には急性間欠性ポルフィリン症、アミノレブリン酸脱水素酵素欠損性ポルフィリン症、多様性ポルフィリン症(異型)、および遺伝性コプロポルフィリン症が含まれる。先天性ポルフィリン症の主要症状は皮膚症状、神経精神症状、および消化器症状といわれるが、実際には病型によってこれらの症状の発現の程度は異なる。特に、急性型は発作性に神経精神症状、および消化器症状を生じるが、発症には酵素の活性異常に加えて何らかの誘因(薬剤、飲酒、飢餓、月経などの性ホルモン変化、過労などのストレス等)が関与するのが特徴である。また、急性間欠性ポルフィリン症とアミノレブリン酸脱水素酵素欠損性ポルフィリン症は光線過敏症を含めた皮膚症状を発現しない。

表1 ポルフィリン症の病型と原因遺伝子

	病型	原因遺伝子	遺伝形式
皮膚型	1 先天性赤芽球性ポルフィリン症(CEP)	<i>UROS</i>	常潜
	2 赤芽球性プロトポルフィリン症(EPP)	<i>FECH, CLPX</i>	常顕
	3 X連鎖赤芽球性プロトポルフィリン症(XLEPP)	<i>ALAS2</i>	X連
	4 晩発性皮膚ポルフィリン症(PCT)	<i>UROD</i>	常顕
	5 肝性赤芽球性ポルフィリン症(HEP)	<i>UROD</i>	常潜
急性型	6 急性間欠性ポルフィリン症(AIP)	<i>HMBS</i>	常顕
	7 アミノレブリン酸脱水素酵素欠損性ポルフィリン症(ADP)	<i>ALAD</i>	常潜
	8 多様性ポルフィリン症(VP)	<i>PPOX</i>	常顕
	9 遺伝性コプロポルフィリン症(HCP)	<i>CPOX</i>	常顕

常潜, 常染色体潜性遺伝; 常顕, 常染色体顕性遺伝; X連, X染色体連鎖性遺伝.

[小慢] [https://www.shouman.jp/disease/details/14\\_11\\_016/](https://www.shouman.jp/disease/details/14_11_016/)

[指定難病] <https://www.nanbyou.or.jp/entry/5545> (ポルフィリン症)

## 2. 小児期における一般的な診療

### ◇ 主な症状

小児期に認められる症状で最初に現れるのは光線過敏症である。屋外で日光に曝露されたのちに露光部皮膚に紅斑、水疱が生じ、のちに痂皮化し色素沈着を残して治癒する。最も光線過敏症の程度が強い病型は先天性赤芽球性ポルフィリン症であり、紅斑、水疱、びらんを生じ、これらを反復すると治癒後に癬痕形成を生じ、鼻尖や耳介の欠損、短指症、指尖脱落、手指拘縮などの不可逆的变化を生じる。赤芽球性プロトポルフィリン症は強い光線過敏症状を呈するが、不可逆的な皮疹を残すことは少なく、頬部の陥凹性小癬痕にとどまることが多い。病型により注意すべき随伴症状があり、先天性赤芽球性ポルフィリン症では乳児のおむつが着色していることによって赤色尿に気づかれることがある。本病型では歯牙の着色、溶血性貧血、脾腫がみられる。赤芽球性プロトポルフィリン症や X 連鎖赤芽球性プロトポルフィリン症では肝障害がみられ、肝不全に至り肝移植が必要になる症例がある。急性型のポルフィリン症は、小児期に発症するのはまれであるが、発症するとすれば何らかの誘因で腹痛、嘔吐などの消化器症状、けいれん、末梢神経障害、うつ症状などの精神神経症状および高血圧などの諸症状が発作性に生じてくる。発作間欠期には無症状であり、病因遺伝子の保因者でも誘因がなければ発症しない場合が多い。

### ◇ 診断の時期と検査法

乳幼児期に光線過敏症状が生じたときに診断されることが多い。類似の症状を呈する色素性乾皮症や種痘様水疱症などほかの光線過敏症との鑑別が必要になる。ポルフィリン症と診断するためには、生体内にポルフィリン体あるいは前駆体が蓄積していることを確認する必要がある。通常、末梢血中の赤血球と尿を検体とする。赤血球中および尿中のポルフィリン体あるいは前駆体の定量パターンによっていずれの病型かは推測可能であるが、便中のポルフィリン体を調べるとより有用な知見が得られる。国内の臨床検査受託会社では取り扱いがなく、海外への発注になる。最終的に遺伝子診断が必要になる場合が多いが、急性型では誘因の回避により発症を予防することができるので、発症前の遺伝子診断を行う場合がある。

### ◇ 経過観察のための検査法

先天性赤芽球性プロトポルフィリン症では貧血や脾機能亢進による汎血球減少のモニタリングのために末梢血血算が必要である。赤芽球性プロトポルフィリン症と X 連鎖赤芽球性プロトポルフィリン症、急性型ポルフィリン症では肝障害のモニタリングが必要である。

### ◇ 治療法

主として予防的治療が主体となる。皮膚症状を呈する病型では遮光が重要である。先天性赤芽球性ポルフィリン症では光線防御によって指端脱落や拘縮などの不可逆的皮膚障害を予

防できると考えられる。赤芽球性プロトポルフィリン症と X 連鎖赤芽球性プロトポルフィリン症の場合、光線過敏性皮膚障害によって血中プロトポルフィリン濃度が上昇するために肝障害が生じると考えられていることから、遮光が重要である。日光照射を防ぐためのつば広の帽子、長袖であるが通気性の良好なシャツなどを着用する。中波長紫外線や可視光線の防御に効果的なサンスクリーンを露光部皮膚に塗布する。肝障害が生じた場合は利胆剤や肝庇護剤が用いられる。光線過敏が生じた場合の治療は日光皮膚炎、いわゆる日焼けに準じて、紅斑にはステロイド外用、びらんには抗菌剤や上皮化促進剤の外用を行う。急性型が小児期に発症することは多くないが、急性症状が生じた場合にはヘミン製剤が用いられる。

#### ◇ 合併症および障がいとその対応

先天性赤芽球性ポルフィリン症に皮膚の短指症や耳介欠損が生じた場合はそれぞれ整形外科や形成外科での治療が必要になる。脾腫が生じた場合は小児外科での治療を要する。輸血依存性の重症例に対しては骨髄移植が必要な場合もある。赤芽球性プロトポルフィリン症や X 連鎖赤芽球性プロトポルフィリン症で肝障害が生じた場合は小児科での治療が必要になる。急性症状が生じた場合は救急外来での対応が必要になる。また、ポルフィリン体の作用波長の最大のピークは 400 nm 付近にあり、さらに長波長側の 560-600 nm になだらかなより低いピークがある、この作用波長は無影灯その他の照明ランプに含まれる。従って、光線過敏を生じる病型のポルフィリン症の患児が外科手術を受ける場合は、手術時の照明によって術野の光線過敏を生じる可能性があるため、ライトにフィルターを装着するなどの対策を要するが、その目的で使用できるフィルターが入手可能である（カプトン® 200H ポリイミドフィルム、東レ・デュポン株式会社）。急性型のポルフィリン症は一般的に思春期以降に発症するため、小児での発症は稀であると認識されている。しかしながら、小児での発症例は報告されており、成人疾患としての認識や症状が腸炎や痙攣を伴う脳症などの一般的な小児疾患と誤診されることから、小児期に未診断であったり、診断が遅れたりしている可能性は否定できない。小児では発作時に痙攣を伴うことがあり、主要な抗痙攣薬は急性発作を増悪させるので、これらの薬剤の投与によって重篤化する場合がある。ポルフィリン症の急性発作は生命を脅かす可能性があり、未治療では永続的な神経障害、不可逆的な肝疾患の発症につながる可能性があるため、適切な認識と早期診断が重要である。また、急性症状が頻発する場合は、RNA 干渉治療薬のギボシランで発症を抑制することが可能になった。小児への投与は禁忌でないが、小児を対象とした臨床試験が実施されていないので、それを踏まえて投与は慎重に検討する必要がある。

### 3. 成人期以降も継続すべき診療

#### ◇ 移行・転科の時期のポイント

皮膚症状を呈する病型では引き続き皮膚科での診療を継続する。皮膚以外の病変がある場合には、各々の成人診療の関係する科へ紹介して引き続き診療を継続する必要がある。具体的には先天性赤芽球性ポルフィリン症に皮膚の短指症や耳介欠損が生じた場合はそれぞれ

整形外科や形成外科、脾腫が生じた場合は外科で脾摘も考慮すべきである。赤芽球性プロトポルフィリン症や X 連鎖赤芽球性プロトポルフィリン症で肝不全を生じた場合、肝移植や骨髄移植が必要となるため消化器外科および血液内科での対応を要する。一般にこれら移植術は成人期に行われる。急性型ポルフィリン症は、消化器内科、代謝内科、神経内科で経過観察されることが多いので小児期発症例では小児期診療科から転科が必要である。成人期移行とともに症状に応じて経過観察のために上記診療科へ紹介が望ましい。

#### ◇ 成人期の診療の概要

皮膚症状そのものの予後は概ね良好である。ただし、光線曝露の反復により鼻尖耳介欠損や指端の離断などが生じると不可逆である。先天性赤芽球性ポルフィリン症において脾機能亢進による汎血球減少が起こる可能性に留意し、末梢血血算をモニタリングする必要がある。脾腫が生じた場合は脾摘が考慮される。赤芽球性プロトポルフィリン症や X 連鎖赤芽球性プロトポルフィリン症では定期的な肝機能障害のモニタリングが必要であるが、肝不全を合併すると予後不良である。万一肝不全を生じた場合、救命のためには肝移植が必要である。ただし、根治的には骨髄移植を要する。急性型ポルフィリン症は、急性発作の予防が第一になる。特定の薬剤によって急性症状が誘発されることが明らかになっているので、禁忌薬剤のリストを患者に持参させ、何らかの別の疾患で医療機関を受診した際には自身がポルフィリン症であることを告げるよう指導する。遺伝子診断で未発症の病因遺伝子の保因者である場合は、発症の誘因回避を指導し、他疾患で受診する際は、必ず主治医に病因遺伝子の保因者であることを伝えるよう指導する。重篤な発作により慢性的な疼痛が生じると長期にオピオイドなどの鎮痛剤を使用する場合もある。

## 4. 成人期の課題

#### ◇ 医学的問題

皮膚型ポルフィリン症の場合、幼年期の経験に基づき、青年期以降は光線曝露を意識的に回避して、光線過敏症を生じないように行動する症例が多い。特に赤芽球性プロトポルフィリン症では成人期以降、ほとんど光線過敏症を発症せずに生活している患者が少なくない。ただし、光線過敏症状を繰り返すと、血中プロトポルフィリン値の上昇により、肝障害をきたして肝移植、骨髄移植を要する患者も少数ながら存在するため、遮光に努めることが予後に重要な因子である。一方、急性型ポルフィリン症は、女性の月経が誘因となって発症することが知られている。発症には個人差があるが、月経周期にともない腹痛などの急性症状が重篤化するならば、一時的にゴナドトロピン放出ホルモン(GnRH)類似体を用いて発作予防を含めた治療が必要になる。また、特定の薬剤投与が誘因となって急性症状を生じるので、ポルフィリン症以外の病気の治療にも常に注意が必要である。異型ポルフィリン症では肝癌の合併が多い。急性型では急性症状が発作性に生じるため、患者は不安を感じて生活していることが多い。

#### ◇ 生殖の問題

一般にポルフィリン症では妊娠出産に問題はないとされるが、急性型ポルフィリン症で、妊娠出産にともなうストレスが誘因となって急性症状を生じた例が一部報告されている。また、海外では妊娠高血圧症候群、妊娠糖尿病、在胎週数に対する低出生体重児のリスクが報告されており、妊娠、出産時は慎重な経過観察が必要である。加えて、分娩時などで投与される薬剤にも注意が必要である。病型の決定や遺伝形式の判別のために遺伝子診断で責任遺伝子の病的変異が同定できれば、遺伝カウンセリングの際に非常に有用な情報となる。

#### ◇ 社会的問題

皮膚型の場合、屋外での活動は限定されるが、どの程度の強さの光線に曝露されるかによって屋外活動の可否が決定される。基本的には屋外での就労は回避されるべきと考えられるが、遮光が適切であれば、ある程度の日光曝露は受容可能と考えられる。ポルフィリン症の光線過敏を引き起こす光線の波長は中波長紫外線から可視光線におよび、これらはガラスを透過するので、日中の長距離運転は避けるべきである。急性型は、誘因を回避して急性症状を生じないように管理できれば、健常人と変わらない生活も可能である。重篤な発作により不可逆性の神経障害が後遺症として残ると、慢性の疲労感や疼痛などで著しく生活が制限されることから、誘因の回避による発症予防が重要になる。

## 5. 社会支援

#### ◇ 医療費助成

【指定難病】重症度分類をもとにしたスコアリングにより重症と認定されれば医療費助成の対象となる。

<重症度分類>

以下の臨床症状のいずれか1項目以上を有するものを重症とする。

- ①患者の手掌大以上の大きさの水疱・びらんを伴う日光皮膚炎がある場合。
- ②手指の機能全廃又はそれに準じる障害。
- ③直近1年間で2回以上入院加療を要する程度の腹部疝痛発作がある場合。
- ④直近1年間で2回以上入院加療を要する程度の脱水症状を伴う下痢を認める場合。
- ⑤直近1年間で2回以上入院加療を要する程度の腸閉塞症状を呈する便秘を認める場合。
- ⑥CHILD分類でClass B以上の肝機能障害を認める場合。
- ⑦血中ヘモグロビン濃度が10.0g/dL未満となる溶血性貧血。
- ⑧急性間欠性ポルフィリン症、遺伝性コプロポルフィリン症、多様性ポルフィリン症については、脱力、意識障害、球麻痺症状、低ナトリウム血症を認める場合。

#### ◇ 生活支援

日光を避ける目的で、通学ではスクールバスが利用できるような配慮が必要である。主に先天性赤芽球性ポルフィリン症で手指の拘縮等により運動障害があれば、身体障害と認定される。

#### ◇ 社会支援

日光を避けて生活する患児が周囲から奇異な目でみられることが無いよう、社会にポルフィリン症を認知してもらえるように啓蒙する必要がある。患者家族とポルフィリン症を専門とする医師とが参加する“ポルフィリン症さくら友の会”が組織されており、定期刊行物などによってポルフィリン症に関する情報交換がなされている。

#### [参考文献]

1. 近藤政雄：指定難病 日本のポルフィリン症 2 臨床研究編. 東京, 2023
2. 近藤政雄：指定難病 日本のポルフィリン症 3 臨床医編. 東京, 2023
3. Chakraborty A, Muranjan M, Karande S, Kharkar V. Porphyrias: Uncommon disorders masquerading as common childhood diseases. J Postgrad Med. 69:164-171, 2023.
4. Mantel Å, Vassiliou D, Lissing M, et al. Maternal and fetal outcomes in acute hepatic porphyria: A Swedish National Cohort Study, J Inherit Metab Dis. 46:675-686, 2023.
5. Cassiman D, Kauppinen R, Monroy S, et al, EXPLORE B: A prospective, long-term natural history study of patients with acute hepatic porphyria with chronic symptoms, J Inherit Metab Dis. 45:1163-74, 2022.