

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

ガイドライン作成委員会

池田 志孝¹⁾ 黒沢美智子²⁾ 山本 明美³⁾ 玉井 克人⁴⁾
米田 耕造⁵⁾ 青山 裕美⁶⁾ 北島 康雄⁷⁾

日本皮膚科学会においては皮膚科医が取り扱うべき各疾患に対する診療ガイドラインを作成中である。水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症に関しては、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研究班（北島康雄班長）において、

診断・診療ガイドラインが作成された。今後3年毎にこの診療ガイドラインは更新される予定である。

2008年1月

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研究班
分班研究者 池田 志孝

水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症 (Bullous Congenital Ichthyosiform Erythroderma, BCIE) 診断書と治療指針 (案：平成20年1月) (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研究班版)	
臨床的項目	a) 生下時あるいは稀に生後3歳までに生じる、全身性潮紅・または四肢の対称性掌蹠外限局性潮紅*1 b) 機械的刺激を受ける部位の弛緩性水疱と浅いびらん*1 c) 全身性角質増殖、鱗屑、または四肢の対称性掌蹠外限局性角質増殖、鱗屑*1 (参考) 常染色体優性遺伝*1、劣性遺伝性のものの報告あり。*2
組織学的項目	a) 光顕でみられる過角化と表皮肥厚、顆粒変性 (有棘層上層から顆粒層にかけての表皮細胞の核周囲の空胞と粗大なケラトヒアリン顆粒、細胞内浮腫)*1
診断	a) 組織学的項目を満たし、かつ臨床的項目のいずれかに該当する症例を BCIE と診断する
注意	a) ケラチン 1, 10 または 2e の遺伝子変異を検出するのが望ましい*3 b) 以下の疾患を除外出来る 葉状魚鱗癬、非水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症、表皮水疱症、ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群、掌蹠角化症*4、線状表皮母斑*5
治療	1) 尿素剤、サリチル酸ワセリン、保湿剤などの外用 (刺激性、中毒などに注意)*6 2) 活性型 Vitamin D3 外用 (高カルシウム血症に注意)*7 3) レチノイド薬 (催奇性、成長障害、皮膚脆弱性惹起などに注意)*8 4) 栄養管理*9 5) その他 (二次感染に対する抗生剤軟膏、アトピー性皮膚炎様皮疹に対する外用など)*10

*ガイドラインの作成に当って種々調査を行ったが、医学専門家報告あるいは症例報告といった資料しか検出されなかった。従って本ガイドラインにはエビデンスが無いことを付記する。

¹⁾ 順天堂大 (委員長)

²⁾ 順天堂大衛生学

³⁾ 旭川医大

⁴⁾ 大阪大遺伝子治療

⁵⁾ 香川大

⁶⁾ 岐阜大、稀少難治性皮膚疾患に関する研究班(事務局長)

⁷⁾ 岐阜大 (同班長)

診断書 (案：平成19年11月)

水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症 (Bullous Congenital Ichthyosiform Erythroderma, BCIE)

(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研究班版)

臨床的項目

- a) ほとんどは生下時に全身性の潮紅を生じる. 極めて稀に生後3歳までに四肢の対称性掌蹠外限局性潮紅を生じる. *1
- b) 機械的刺激を受ける部位に弛緩性水疱と浅いびらんが形成される. *1
- c) 全身性に角質増殖・鱗屑が見られる. また極めて稀に四肢の対称性掌蹠外限局性角質増殖・鱗屑を生じる. *1

(参考) 常染色体優性遺伝*1, 劣性遺伝性のものの報告あり. *2

組織学的項目

- a) 光顕にて, 過角化と表皮肥厚, 顆粒変性(有棘層上層から顆粒層にかけての表皮細胞の核周囲の空胞と粗大なケラトヒアリン顆粒, 細胞内浮腫)が見られる. *1

診断

- a) 組織学的項目を満たし, かつ臨床的項目のいずれかに該当する症例をBCIEと診断する.

遺伝子診断

ケラチン1, 10または2eの遺伝子変異が検出される. *3

除外診断

葉状魚鱗癬, 非水疱型魚鱗癬様紅皮症, 表皮水疱症, ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群, 掌蹠角化症*4, 線状表皮母斑*5を否定できる.

***1に関する文献 (エビデンスレベル V)**

- 1) DiGiovanna JJ, Bale SJ: Clinical heterogeneity in epidermolytic hyperkeratosis. *Arch Dermatol.* 1994; **130**: 1026-35. (BCIEに臨床的多様性あり)
- 2) Hatsell SJ, Eady RA, Wennerstrand L, et al: Novel splice site mutation in keratin 1 underlies mild epidermolytic palmoplantar keratoderma in three kindreds. *J Invest Dermatol.* 2001; **116**: 606-9. (生後3歳ころに発症する例や, 一見掌蹠角化症に類似する所見を呈する症例がある)

***2に関する論文 (エビデンスレベル V)**

- 1) Müller FB, Huber M, Kinaciyan T, et al: A human keratin 10 knockout causes recessive epidermolytic hyperkeratosis. *Hum Mol Genet.* 2006; **15**: 1133-41.

***3に関する論文 (エビデンスレベル V)**

- 1) Rothnagel JA, Dominey AM, Dempsey LD, et al: Mutations in the rod domains of keratins 1 and 10 in epidermolytic hyperkeratosis. *Science.* 1992; **257**: 1128-30.
- 2) Arin MJ, Longley MA, Epstein EH Jr, et al: A novel mutation in the 1A domain of keratin 2e in ichthyosis bullosa of Siemens. *J Invest Dermatol.* 1999; **112**: 380-2.

***4に関する論文 (エビデンスレベル V)**

- 1) Terron-Kwiatkowski A, Terrinoni A, Didona B, et al: Atypical epidermolytic palmoplantar keratoderma presentation associated with a mutation in the keratin 1 gene *Br J Dermatol.* 2004; **150**: 1096-103. (一見掌蹠角化症に類似する所見を呈する症例がある)

***5に関する論文 (エビデンスレベル V)**

- 1) Chassaing N, Kanitakis J, Sportich S, et al: Generalized epidermolytic hyperkeratosis in two unrelated children from parents with localized linear form, and prenatal diagnosis. *J Invest Dermatol.* 2006; **126**: 2715-7. (顆粒変性を伴う線状表皮母斑症例の子にBCIEが生じることがある)

治療指針 (案：平成19年11月)

本症は生涯その症状が持続し, また現在のところ根治的治療法(遺伝子治療など)は無いため, 専ら対症的治療法が選択されている. また本症は極めて稀少な疾患であるため, 治療法としてはRCTなどの報告は検出されず, 医学専門家報告あるいは症例報告といった資料しか得られなかった. 従って本治療ガイドラインにはエビデンスが無いことをここに付記する.

治療法

- 1) 尿素剤, サリチル酸ワセリン, 保湿剤などの外用*6 (推奨度 C1)

α-hydroxy acid など, 一連の保湿剤外用が有効との報告がある. しかし特に尿素剤やサリチル酸ワセリンでは刺激性があるの報告が有り, また経皮吸収量

増加による中毒症状の発生に留意する。ワセリンなどの基材，ヘパリン類似物質含有軟膏などの保湿剤もある程度有効であるとの報告がある。

2) 活性型 Vitamin D3 外用 *7 (推奨度 C1)

欧米では calcipotriol が有効であったとの報告あり。本邦では，tacalcitol と maxacalcitol が「魚鱗癬」に保険適当がある。広範囲に外用する場合は高カルシウム血症に注意する。

3) レチノイド内服・外用 *8 (推奨度 C1)

内服としては，欧米では acitretin, tretinoin, isotretinoin など用いられているが，本邦では etretinate (チガゾン) だけが保険採用されている。角質増殖・鱗屑・掌蹠角化に有効であるが，返って水疱・びらん形成が顕著になることがあり，減量あるいは中断せざるを得ないこともある。0.5mg/kg/day 程から開始し，出来れば増量する。特に小児では骨成長障害，一般的には骨棘形成，口唇粘膜障害，催奇形性（妊娠可能な女性に注意，男女とも内服終了後一定期間の避妊が求められる）に対処する。

外用としては欧米では tarazotene が有効との報告が有るが，本邦では保険適応は無い。

4) 栄養障害 *9 (推奨度 C1)

掌蹠角化と手指・足趾の変形が高度で日常生活や歩行の障害，姿勢異常を生じている症例では，しばしば低身長・低体重を伴っている。適宜経腸栄養剤などの栄養補給を行う

5) その他 *10 (推奨度 C1)

水疱形成部に二次感染を併発することがある。適宜細菌培養などを行いつつ，抗生剤軟膏などを外用する。また時にアトピー性皮膚炎様皮疹を併発することがあるので，抗ヒスタミン・抗アレルギー薬内服やステロイド薬外用を用いる。

*6 に関する論文

- 1) Kempers S, Katz HI, Wildnauer R, et al : An evaluation of the effect of an alpha hydroxy acid-blend skin cream in the cosmetic improvement of symptoms of moderate to severe xerosis, epidermolytic hyperkeratosis, and ichthyosis. *Cutis*. 1998 ; **61** : 347-50.

*7 に関する論文

- 1) Bogenrieder T, Landthaler M, Stolz W : Bullous

congenital ichthyosiform erythroderma : safe and effective topical treatment with calcipotriol ointment in a child. *Acta Derm Venereol*. 2003 ; **83** : 52-4.

*8 に関する論文

- 1) Rajiv S, Rakesh SV : Ichthyosis bullosa of Siemens : response to topical tazarotene. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2006 ; **72** : 43-6.
- 2) Steijlen PM, Reifenschweiler DO, Ramaekers FC, et al : Topical treatment of ichthyoses and Darier's disease with 13-cis-retinoic acid. A clinical and immunohistochemical study. *Arch Dermatol Res*. 1993 ; **285** : 221-6.
- 3) Nychay SG, Khorenian SD, Schwartz RA, et al : Epidermolytic hyperkeratosis treated with etretinate. *Cutis*. 1991 ; **47** : 277-80.
- 4) El-Ramly M, Zachariae H : Long-term oral treatment of two pronounced ichthyotic conditions : lamellar ichthyosis and epidermolytic hyperkeratosis with the aromatic retinoid, Tigason (RO 10-9359). *Acta Derm Venereol*. 1983 ; **63** : 452-6.
- 5) Milstone LM, McGuire J, Ablow RC : Premature epiphyseal closure in a child receiving oral 13-cis-retinoic acid. *J Am Acad Dermatol*. 1982 ; **7** : 663-6.

*9 に関する論文

- 1) Muramatsu S, Suga Y, Mizuno Y, et al : A novel threonine to proline mutation in the helix termination motif of keratin 1 in epidermolytic hyperkeratosis with severe palmoplantar hyperkeratosis and contractures of the digits. *Br J Dermatol*. 2005 ; **152** : 1087-9.

*10 に関する論文

- 1) ten Freyhaus K, Kaiser HW, Proelss J, et al : Successful treatment of bullous congenital ichthyosiform erythroderma with erythromycin. *Dermatology*. 2007 ; **215** : 81-3.
- 2) Cambiagli S, Ermacora E : Antibiotic therapy in a boy affected by generalized epidermolytic hyperkeratosis. *Dermatology*. 1992 ; **184** : 226.

別添

水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症 (Bullous Congenital Ichthyosiform Erythroderma, BCIE) 診断の手引き (平成 19 年 3 月)
(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研究班版)

1) 概念

常染色体優性遺伝性疾患であるが, 突然変異による孤発例も多い。出生時から全身の皮膚に潮紅と鱗屑を認め, 水疱形成も伴う。組織学的には顕著な角質増殖と顆粒変性が特徴的である。ケラチン 1 (K1) ないしケラチン 10 (K10) の遺伝子変異による。

2) 診断の手引き

- a) 生下時より生じる全身性びまん性潮紅。
- b) 機械的刺激を受ける部位に弛緩性水疱と浅いびらんを生じる。
- c) 小児期以後, 成長とともに水疱形成は減少する。
- d) 成長とともに全身の潮紅も減弱するが, 一方全身の角質増殖, 鱗屑が顕著になる。
- e) 関節屈側では角質肥厚が顕著で, 灰褐色調, 粗造, 疣状, 豪猪皮状になる。
- f) 掌蹠の角化は強い例 (多くは K1 変異例) から正常例 (多くは K10 変異例) まで, 様々である。掌蹠角化と手指・足趾の変形が高度な場合は, 日常生活や歩行の障害, 姿勢異常を来す。
- g) 組織学的には, 光顕では著明な過角化と表皮肥厚, 顆粒変性 (有棘層上層から顆粒層にかけて表皮細胞の核周囲の空胞と粗大なケラトヒアリン顆粒がみられ, 細胞内浮腫が顕著) がみられる。
- h) 電顕的には, 有棘細胞, 顆粒細胞の細胞質内にケラチン線維の大小の凝集塊が見られる。

3) 亜型

Siemens 型水疱性魚鱗癬は上記の症状が軽度な亜型であり, ケラチン 2e 遺伝子の変異により生じる。

4) 鑑別診断—以下の疾患を除外出来ること。

葉状魚鱗癬, 非水疱型魚鱗癬様紅皮症, 表皮水疱症, ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群, 掌蹠角化症, 線状表皮母斑