

# 14 皮膚疾患

## 概 要

皮膚疾患群は今回の制度改正において、新たに設けられた疾患群である。制度改正前から対象であった大分類4疾病（眼皮白皮症、先天性魚鱗癬、表皮水疱症、色素性乾皮症）と、新規追加2疾病（後述膿疱性乾癬、レックリングハウゼン病）がある。細分類は11疾患となった。

皮膚症状を呈する疾患は数多く当該助成の対象疾患になっているが、その中でも皮膚症状のみの疾患、もしくは皮膚症状がメインの疾患が中心となっている。今回の改訂にて先天性魚鱗癬の細分類の名称が（国際分類に合わせて）変更になり、表皮水疱症の助成範囲が変更（拡大）された。新規疾患分野であるためすべての細分類で新たに診断の手引きが作成されている。新たな基準に沿って診断いただくようにご留意のこと。

## 新規追加疾病

番号	疾病名
1	膿疱性乾癬（汎発型）
2	レックリングハウゼン病（神経線維腫症Ⅰ型）

### 1. 膿疱性乾癬（汎発型）

膿疱性乾癬（汎発型）は、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希な疾患である。病理組織学的に Kogoj（コゴイ）海綿状膿疱を特徴とする角層下膿疱を形成する。再発を繰り返すことが本症の特徴である。経過中に全身性炎症反応に伴う臨床検査異常を示し、しばしば粘膜症状、関節炎を合併するほか、希に眼症状、二次性アミロイドーシスを合併することがある。

2013年、日本人膿疱性乾癬（汎発型）の *IL36RN* 遺伝子変異の解析が行われ、尋常性乾癬の先行がない患者の8割から当該遺伝子変異が発見された。しかし、この遺伝子が唯一の原因遺伝子であることは結論できなかった。

本症には感染症（特に上気道感染）、紫外線暴露、薬剤の使用等の誘因が存在し、かつ膿疱型薬疹との鑑別が必要である。ちなみに膿疱形成が一過性の場合には膿疱性乾癬（汎発型）と診断されない。

医療意見書は概ね指定難病の臨床調査個人票と共通の項目で構成されている。反復性が診断、対象の基準となっているので十分な検査を行った上での申請が要求されるので注意されたい。なお、遺伝子検査は必須ではないが、症状、検査値が十分に異常を示さない場合には十分参考となる所見であるので考慮されたい。治療については、診療ガイドラインが公表されているので参考にされたい。

## 2. レックリングハウゼン病（神経線維腫症Ⅰ型）

カフェ・オ・レ斑と、神経線維腫を主徴とし、その他、骨、眼、神経等に多彩な症候を呈する母斑症である。常染色体優性の遺伝形式をとるが日本人患者の7割は孤発例である。患者数は約36,000～47,000人と概算されている。

*NFI* 遺伝子の異常が先天性に存在し、いわゆるセカンドヒットが起きることにより、カフェ・オ・レ斑、神経線維腫をはじめ様々な臨床症状が出現する。

生下時からカフェ・オ・レ斑、思春期頃から皮膚、神経に多発する神経線維腫またはびまん性神経線維腫がみられる。腫瘍の増大により隣接臓器への圧迫に伴う種々の症状が生じたり、腫瘍内に出血をきたしたりすることがある。患者（主に思春期以降）の数%程度に悪性末梢神経鞘腫瘍が生じ、予後が悪い。下腿骨の変形による骨折は歩行開始時期（1歳前後）に生じることがある。このような症状による生活障害を支援するため、対象基準として「顔面を含めて多数の神経線維腫または大きなびまん性神経線維腫の存在、麻痺や痛み等の神経症状、高度の骨病変（四肢骨の変形、骨折、頭蓋骨・顔面骨の欠損、脊柱・胸郭の変形等）のいずれかが認められる場合」となっている。

重症例では症状が多臓器に渡るため、皮膚科、小児科、神経内科、眼科、耳鼻科、整形外科、脳神経外科、形成外科等、複数診療科の医師がチームを組んで、患者ケアにあたる。個々の神経線維腫に対する外科的切除、下腿骨骨折や骨変形に対する外科的治療、脳脊髄腫瘍の手術治療等が行われている。

## 申請で注意を要する点

新規疾患分野であるため、すべての疾患で診断の手引き、または対象基準が変更になっており、助成の継続を希望される場合には、注意が必要である。

制度改正前から対象であった4疾病のうち先天性魚鱗癬（大分類）は、国際分類の変更に伴い、細分類の名称が変更になった（細分類2：ケラチン症性魚鱗癬（表皮融解性魚鱗癬（優性／劣性）及び表在性表皮融解性魚鱗癬を含む。）、細分類3：常染色体劣性遺伝性魚鱗癬（道化師様魚鱗癬を除く。））。また、制度改正前では異なる疾患群より組み入れた疾病としてネザートン症候群がある。同様に表皮水疱症についても診断法の進歩に伴い、医療費助成の対象となる範囲は、病型によるものではなく治療の実態に合わせたものになっている。眼皮膚白皮症、色素性乾皮症についても制度改正後では新たな医療意見書の様式となった。

## 1. 眼皮膚白皮症

眼皮膚白皮症（oculocutaneous albinism; OCA）は、出生時より皮膚、毛髪、眼のメラニン合成が低下ないしは消失することにより、全身皮膚が白色調であり、青～灰色調の虹彩、白～茶褐色あるいは銀色の頭髪を呈する。眼の症状を伴うことが多い。皮膚症状が判然とせず、眼の症状のみのは眼白皮症（ocular albinism ; OA）という。全てのOCAは常染色体劣性遺伝であり小慢登録疾患であるが、眼症状、皮膚症状が確認できる症例が対象となる。OAは伴性劣性遺伝性疾患であり、新旧を通じて小児慢性特定疾病の医療費助成対象となっていない。

全身症状を伴う眼皮膚白皮症を症候型（syndromic albinism）としてまとめられることがある。この症候型には、出血傾向を示すヘルマンスキー・パドラック（Hermansky-Pudlak syndrome; HPS）、白血球巨大顆粒と免疫不全を伴うチェディアック・東（Chédiak-Higashi syndrome; CHS）、CHSに臨床症状は類似するが白血球巨大顆粒を持たないグリセリ（Griscelli syndrome; GS）が含まれる。一方、全身症状をとまなわないタイプを非症候型（non-syndromic albinism）と呼ぶ。非症候型眼皮膚白皮症としては7種類、症候型眼皮膚白皮症としては13種類、計20種類の原因遺伝子（遺伝子座を含む）が報告されている。

小児慢性特定疾病対策では、症候型眼皮膚白皮症のうち、チェディアック・東症候群は免疫疾患群に、ヘルマンスキー・パドラック症候群は血小板機能異常があることから血液疾患群の「33から36までに掲げるもののほか、血小板機能異常症」に整理される。

## 2. 色素性乾皮症

日光過敏症状を呈し、露出部皮膚の乾燥、色素沈着を呈し、皮膚癌を高率に発生する高発癌性遺伝疾患である。A～G群、V（バリエーション）型の8つの病型に分けられる。すべて遺伝形式は常染色体劣性である。患者数は300～600人と推定される。日本では、XP患者の約半数がA群、約1/4がV型である。

各病型によって症状は異なる。本邦で最も多いA群では、乳児期より異常に激しい日焼けの症状があり、成長に伴い露光部皮膚の乾燥、雀卵斑様色素斑が目立ち、早い例では10歳頃から皮膚がんの発生がみられる。神経症状を伴う多くの症例で患児の発達は、定型発達よりも遅れる傾向があるが、略年齢相応の機能は獲得出来ている。運動機能は6歳頃がピークであり、12歳頃に歩行困難が出現し、15歳頃に起立不能となる。言語機能に関しては、言語のピークを5～6歳時で迎え、小学生期に難聴は進行するが、一旦獲得した言語は保持される。しかし、知的障害の進行と聴力の低下に伴い、発語が困難となり、15歳頃に言語機能は消失する。四肢の腱反射は徐々に消失し、むせや嚥下困難は中学校入学前後から生じ、声帯麻痺や喉頭シストニアのために20歳頃に気管切開が必要となる。いずれのタイプも放置すると小児期から青年期に皮膚がんを発症する。

皮膚がんに関しては生後早期からの遮光により予防効果がある。そのため患者および年少の同胞について遺伝子検査をする意義が高く、保険収載されている。日本では現在、神戸大学医学部附属病院、大阪医科大学附属病院皮膚科で受け付けている。疾病名に該当すれば医療費助成の対象となる。

## 制度改正に伴い対象外となった疾病

なし

## その他（個別疾病の詳細など）

### 1. 先天性魚鱗癬

当該疾患は大分類としては変更がなかったが細分類（疾病名）が最近の国際分類を取り入れ、変更になった。対象範囲に大きな変更はない。皮膚疾患群の新設に伴い、大項目「先天性魚鱗癬」共通の新たな医療意見書になっており、これまでの先天性代謝異常の意見書に記入していた症例で継続を希望する場合には、医療意見書の記入項目が設置され、自由記載欄が少なくなっているので留意されたい。

新旧の対象疾病の比較を表にまとめた。各疾病の特徴は、小児慢性特定疾病情報センターウェブサイトに掲載されている疾患概念を参照されたい。

疾病名	制度改正前	制度改正後
水疱型先天性魚鱗癬紅皮症	水疱型先天性魚鱗癬紅皮症	2.ケラチン症性魚鱗癬（表皮融解性魚鱗癬）
非水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症	非水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症	3.常染色体劣性遺伝性魚鱗癬
葉状魚鱗癬	その他の先天性魚鱗癬	3.常染色体劣性遺伝性魚鱗癬
道化師様魚鱗癬	道化師様魚鱗癬	4.道化師様魚鱗癬（変更なし）
ネザートン症候群	ネザートン症候群（血液疾患群）	5.ネザートン症候群（疾病群変更により対象基準が大幅変更）
シェーグレン・ラルソン症候群	シェーグレン・ラルソン症候群	6.シェーグレン・ラルソン症候群
KID 症候群	その他の先天性魚鱗癬	2から6までに掲げるもののほか、先天性魚鱗癬
Dorfman-Chanarin 症候群	その他の先天性魚鱗癬	2から6までに掲げるもののほか、先天性魚鱗癬
CHILD 症候群	その他の先天性魚鱗癬	2から6までに掲げるもののほか、先天性魚鱗癬
IFAP 症候群	その他の先天性魚鱗癬	2から6までに掲げるもののほか、先天性魚鱗癬
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、Trichothiodystrophy、Conradi-Hünemann-Happle 症候群	その他の先天性魚鱗癬	2から6までに掲げるもののほか、先天性魚鱗癬

KID keratitis-ichthyosis-deafness

CHILD congenital hemidysplasia, ichthyosiform erythroderma or nevus, and limb defects

IFAP ichthyosis follicularis, alopecia, and photophobia

IBID ichthyosis, brittle hair, impaired intelligence, decreased fertility and short stature

## 2. 表皮水疱症

一般に、四肢末梢や大関節部等の外力を受けやすい部位に、軽微な外力により水疱やびらんを生ずる疾患である。水疱・びらんは、単純型と優性栄養障害型では比較的速やかに治癒し、治癒後、単純型は瘢痕も皮膚萎縮も残さないが、優性栄養障害型は瘢痕を残す。病型に対応し

た責任遺伝子が複数知られている。①単純型は主に優性遺伝、②接合部型は劣性遺伝、③栄養障害型は優性、劣性遺伝形式が知られている。

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。性比は男女ほぼ同数、年齢別では5歳未満が最も多く22%。発症年齢は約9割が1歳未満。病型別では①単純型 32%、②接合部型 7%、③優性と劣性栄養障害型 それぞれ21%と33%、④その他 7%。このうち、制度改正前では最重症型である、Herlitz型を含む②接合部のみが助成対象であった。

制度改正後では①～③について、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を、病型とは関係なく医療費助成の対象とすることになった。そのため、診断方法は臨床的、病理学的に疾患特異性の高い項目を満たすことを要する。また、医療意見書では、病型分類の記載欄が設けられたので、医療意見書の作成にあたっては、専門施設を紹介する等して特異度の高い検査の実施が望まれる。