

学位論文題名

Stratum corneum hydration and flexibility are useful parameters to indicate clinical severity of congenital ichthyosis.

(角層水分量と角層柔軟性は先天性魚鱗癬の臨床的重症度を推察するための有用なパラメータである。)

学位論文内容の要旨

先天性魚鱗癬において、角層バリア機能の欠陥が密接に魚鱗癬の臨床像と関連していると考えられている。しかし、具体的な原因となる遺伝子異常は各々の疾患、サブタイプ、家系間で異なる。重症の先天性魚鱗癬での角層バリア機能を評価して、バリア機能の欠陥と魚鱗癬の臨床的重症度の相互関係を知るために、我々は先天性魚鱗癬患者の角層水分量、角層柔軟性、角層厚と経表皮的水分蒸散量 (TEWL) を調べた。

対象とした魚鱗癬病型は以下の3病型である。

非水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症 (non-bullous congenital ichthyosiform erythroderma (NBCIE)) は常染色体劣性の先天性魚鱗癬の主要な病型で、水疱形成のない、鱗屑を伴う重度の全身性の紅皮症である。水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症 (bullous congenital ichthyosiform erythroderma (BCIE)) は keratin 1 または keratin 10 の遺伝子変異によっておこる疾患で、ケラチンネットワーク異常により角化細胞の脆弱化がおこり有棘細胞層から顆粒層にかけて水疱形成がおこる。シーメンス型水疱性魚鱗癬 (ichthyosis bullosa of Siemens (IBS)) は cytokeratin 2e の遺伝子変異によって生じる疾患で、臨床像は四肢の屈曲部に限られている、比較的軽度の過角化で BCIE より軽症である。

結果を解析する際に、我々は2歳から46歳の男性4名、女性3名、計7名の先天性魚鱗癬患者を2つのグループ (non bullous type (非水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症) (NBCIE) と bullous type の先天性魚鱗癬 (水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症 (BCIE) 及びシーメンス型水疱性魚鱗癬 (IBS)) に分けた。3歳から46歳の男性6名、女性7名計13名の健常人をコントロールとした。

角層水分量と角層厚は、Comeometer ASA-M2 (ASAHI BIOMED 社) を使用して測定した。また、角層厚は皮膚生検を行い病理組織学的にも評価した。角層柔軟性は、(角層水分量) / (角層厚)<sup>2</sup> の計算式でもとめた。TEWL は、Evaporimeter AS-TW1 (ASAHI BIOMED 社) を使用して測定した。

測定は季節変動を除外するために冬期に施行、自然発汗の起りにくい室温 21℃~23℃、湿度 25%~30% の環境下で順応時間 15 分とし、1 人の調査者によって測定した。検査の前の 24 時間、測定する皮膚領域は洗わず、何も外用しなかった。

魚鱗癬の臨床的重症度は、視覚的アナログ尺度 (VAS) を使用して評価した。鱗屑、乾燥、紅斑をそれぞれ、0 (なし)、1 (わずか)、2 (中等度)、3 (重度)、4 (非常に重度) で評価し、それら 3 項目の合計を VAS score とした。統計分析は、両側 t 検定を使用し、P 値 0.05 未満で有意差ありとした。相互関係は、

ピアソンの相関係数よりもとめた。

測定結果では、角層水分量と角層柔軟性は、コントロール群と比較して先天性魚鱗癬患者の両方のグループとも有意に減少していた。角層厚と TEWL は、コントロール群と比較して先天性魚鱗癬患者の両方のグループとも増加していた。NBCIE 患者のグループにおいて、VAS score と角層水分量および VAS score と柔軟性の間で強い負の相関性が確かめられた。また VAS score と角層厚の間で強い正の相関性が観察された。前腕においては VAS score と TEWL の間に正の相関性が認められたが、額部においては相関が認められなかった。この理由としては、TEWL は汗や皮脂の影響を受け易く、顔面は洗顔の習慣によって左右されることや、健常人でも比較的高値であるためかもしれない。

今回我々の研究で、角層水分量、角層柔軟性、角層厚は先天性魚鱗癬の臨床的重症度に密接に関係していることが示され、角層水分量、角層柔軟性、角層厚の測定値が先天性魚鱗癬の臨床的重症度の判定に役立つ指標であると結論する。TEWL については前腕においては臨床的重症度の判定に役立つと思われるが、額部においては重症度を評価することが難しいと考えられた。

# 学位論文審査の要旨

主査 教授 有賀 正  
副査 教授 吉岡 充弘  
副査 教授 清水 宏

## 学位論文題名

Stratum corneum hydration and flexibility are useful parameters to indicate clinical severity of congenital ichthyosis.

(角層水分量と角層柔軟性は先天性魚鱗癬の臨床的重症度を推察するための有用なパラメータである。)

先天性魚鱗癬において、角層バリア機能の欠陥が密接に魚鱗癬の臨床像と関連していると考えられている。しかし、具体的な原因となる遺伝子異常は各々の疾患、サブタイプ、家系間で異なるため、臨床的重症度を客観的に評価することは容易ではない。今回我々は先天性魚鱗癬患者の角層水分量、角層柔軟性、角層厚と transepidermal water loss (TEWL) を測定し、これらの値が臨床的重症度の客観的指標になりえるか実験した。

対象とした魚鱗癬病型は、常染色体劣性の先天性魚鱗癬の主要な病型で、角化に必要な周辺帯の形成不全によっておこる、Non-bullous congenital ichthyosiform erythroderma (NBCIE)。Keratin 1 または keratin 10 の遺伝子変異による細胞骨格異常によっておこる、Bullous congenital ichthyosiform erythroderma (BCIE)。keratin 2e の遺伝子変異による細胞骨格異常によっておこる、Ichthyosis bullosa of Siemens (IBS) である。

結果を解析する際に、我々は 2 歳から 46 歳の男性 4 名、女性 3 名の先天性魚鱗癬患者を病態の異なる 2 つのグループ non bullous type (NBCIE 5 名) と bullous type (BCIE 1 名および IBS 1 名の計 2 名) に分けた。3 歳から 46 歳の健常人男性 6 名、女性 7 名をコントロールとした。

角層水分量と角層厚は、Corneometer、TEWL は Evaporimeter で測定した。角層厚は皮膚生検を行い病理組織学的にも評価した。角層柔軟性は、(角層水分量) / (角層厚)<sup>2</sup> の理論式でもとめた。

自然発汗の起りにくい一定の環境下で測定を行い、測定部位は前腕屈側および伸側、前額部、背部の 4 箇所であるが、TEWL については背部は除外した。

魚鱗癬の臨床的重症度は Visual analogue scale (VAS) を使用して評価した。鱗屑、乾燥、紅斑をそれぞれ、0 (なし) ~ 4 (非常に重度) で評価し、それら 3 項目の合計を VAS スコアとした。

結果は、角層水分量と角層柔軟性は、コントロール群と比較して先天性魚鱗癬患者の両方のグループとも有意に減少していた。角層厚と TEWL は、先天性魚鱗癬患者の両方のグループとも増加していた。NBCIE 患者のグループにおいて、VAS スコアとの相関性は、角層水分量および柔軟性には強い負の相関性が確かめられた。また、角層厚には強い正の相関性が観察された。TEWL では前腕においては正の相関性が認められたが、額部においては認められなかった。

以上の結果から、先天性魚鱗癬における角層バリア機能の欠陥が角層水分量と角層柔軟性の減少や角層肥厚をひき起こすことが示唆された。今回の研究で、角層水分量、角層柔軟性、角層厚は先天性魚鱗癬の臨床的重症度に密接に関係していることが示され、これらの測定値が臨床的重症度の判定に役立つ指標であると結論した。

公开发表に際し、副査の吉岡充弘教授からは、角層水分量を測定する際に、低周波と高周波を用いる利点に関する質問、先天性魚鱗癬における角層水分量、角層柔軟性、角層の厚さ、TEWL の測定が治療の選択や治療効果の判定に役立つかどうかについての質問、副査の清水宏教授からは今回の実験が実際の外来や入院の診察時に行うことができ、他疾患にも応用できるものであるかについての質問、主査の有賀正教授からは、Visual analogue scale (VAS)のパラメータとして紅斑、鱗屑、乾燥を用いた理由に関する質問があった。その他多くの質問があったが、申請者は測定理論や、予備実験、本実験のデータ、過去の報告例などを引用し、大概適切な解答をなし得た。

この論文は、客観的評価が困難である重症型魚鱗癬の臨床重症度を、角層水分量と角層柔軟性、角層の厚さというパラメータを用いて正確に評価した点、および魚鱗癬の発症のメカニズムの解明に貢献するデータである点が評価された。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。