

マルホ皮膚科セミナー

2016年8月18日放送

「第79回日本皮膚科学会東京・東部支部合同学術大会 ⑤

シンポジウム6-5

顔面・四肢末梢に生じる色素異常症とその鑑別」

東邦大学 皮膚科
教授 石河 晃

はじめに

色素異常症には先天性のもの、後天性のもの、体の一部にとどまるもの、全身におよぶもの、重篤な合併症を有するものなど様々な疾患が含まれ、専門医試験においても色素異常症が苦手な領域であると感じている受験生は多いようです。本日は四肢末梢に見られる色素異常症に的を絞って解説し、臨床的な鑑別の手順についてお話ししたいと思います。

鑑別のチェックポイント

四肢末梢に対称性に色素異常を生じる疾患には遺伝性対側性色素異常症（遠山）、網状肢端色素沈着症（北村）、後天性真皮メラノサイトーシス、色素性乾皮症（バリエント）、Kindler症候群などがあります。これらを鑑別してゆくために診察時におけるチェックポイントを6項目挙げたいと思います。1. 皮膚

(顔面)・四肢末梢に対称性に色素異常を生じる疾患

	1	2	3	4	5	6
網状肢端色素沈着症(北村)	○					○
遺伝性対側性色素異常症(遠山)		○				○
色素性乾皮症(バリエント)		○	○			
Kindler症候群		○	○	○		
色素異常型表皮水疱症		○		○		○
遺伝性角化異常症		○			○	△
後天性真皮メラノサイトーシス						△

1. 陥凹があるか
2. 色素脱失を伴っているか
3. 皮膚萎縮があるか
4. 既往に水疱形成があるか
5. 他に合併症があるか
6. 家族歴があるか

に陥凹を伴うかどうか、2. 色素脱失を伴うかどうか、3. 皮膚萎縮があるかどうか、4. 水疱形成があるかどうか、5. 他に合併症があるかどうか、6. 家族歴があるかどうか、以上の6項目に着目すると良いと考えます。これからご紹介する7つの疾患はこれらの6項目の有無により振り分けることが可能です。

網状肢端色素沈着症

網状肢端色素沈着症は1943年に北村により命名されたまれな疾患です。思春期頃までに手足の色素斑が出現し、中枢に向かって拡大します。臨床像は四肢伸側を中心とした米粒大の点状ないし網状の色素斑で色素斑部が軽度に陥凹しているのが特徴です。手掌にも点状の陥凹がみられます。Dowling Degos病との異動が議論されてきましたが、2013年に河野らにより原因遺伝子がADAM10遺伝子に同定され、ケラチン5の遺伝子異常であるDowling Degos病とは別症であることが確認されました。前述の鑑別6項目のうち陥凹を伴うことと家族歴があることにより臨床的に他の疾患と鑑別が可能です。

遺伝性対側性色素異常症

遺伝性対側性色素異常症は遠山らにより命名された常染色体優性遺伝性疾患です。皮疹は幼少時期に顔面の雀卵斑様色素斑、四肢伸側の網状色素斑、脱色素斑が出現し、次第に拡大、思春期頃に症状が固定し生涯持続します。臨床の特徴は手背や足背の点状あるいは網状の色素斑に加え、脱色素斑があることです。色素斑の病理組織は基底細胞のメラニンの増加、脱色素斑は基底細胞のメラニンの減少によって起こります。原因遺伝子は2003年にADAR1遺伝子と同定されています。家族歴があること、脱色素斑を伴うことから他疾患を鑑別します。

色素性乾皮症

色素性乾皮症は紫外線によって生じるDNA損傷の修復機構に異常をきたす常染色体劣性遺伝性疾患です。A群からG群、バリエント群の8つの病型が



知られています。C群E群バリエーション群では露光部に一致した色素斑が特徴で種々の程度に皮膚萎縮、毛細血管拡張を伴います。これらの群では光線過敏症状や神経症状はほとんどなく、皮膚癌を生じるまで気づかれないことも多いため、皮膚萎縮を伴う色素斑をみた際にはまず疑うべき疾患です。診断は不定期DNA合成能低下やカフェイン添加による紫外線致死感受性の増加、遺伝子検査により確定します。

Kindler 症候群

色素性乾皮症と非常によく似た臨床像を呈する疾患として Kindler 症候群があります。乳幼児期に四肢の外力に加わる部位にくり返し水疱の形成がみられ、四肢末梢から網状紅斑、色素斑が出現、年齢とともに中枢側へ拡大してゆく疾患です。現在、表皮水疱症の一型に分類されていますが、成長に伴い水疱形成は目立たなくなり、四肢を中心とした多型皮膚萎縮を呈するようになります。皮膚生検組織の免疫染色

により表皮基底膜の重層化が見られます。Kindlin1 遺伝子変異によって生じる常染色体劣性遺伝性疾患です。actin 骨格と細胞外基質との接着機構が破綻するため水疱ができると考えられています。成長してからは、四肢末梢に、色素脱失、皮膚萎縮を伴う多型皮膚萎縮がみられるため、色素性乾皮症との鑑別が必要になりますが、水疱形成の有無が臨床の手がかりになります。皮膚生検病理組織像、線維芽細胞培養による精査が必要です。



色素異常型単純型表皮水疱症

Kindler 症候群と同様に水疱を形成し色素異常を呈する疾患に色素異常型単純型表皮水疱症があります。水疱形成は通常単純型表皮水疱症と同様ですが、成長とともに四肢を中心として2mm～5mmの色素斑、脱色素斑が生じます。ケラチン5をコードする遺伝子のV1領域のP25Lという変異により起こる極めてまれな疾患ですが、臨床的には遺伝性対側性色素異常症や Kindler



症候群との鑑別が容易ではありません。水疱形成があり、皮膚萎縮がないことが参考になりますが、遺伝子検査によって確定します。

先天性角化異常症

先天性角化異常症は皮膚の網状色素沈着、爪甲変形、口腔粘膜の白板症を3主徴とする疾患で、再生不良性貧血を合併する疾患です。網状色素沈着は頸部に始まり、四肢に拡大してゆきます。頸部は一見成人アトピー性皮膚炎に見られる色素沈着を思わせますが、四肢末梢にも対称性に色素斑があることから臨床的に鑑別が可能です。舌は白色の角化局面がみられ、時に潰瘍化します。有棘細胞癌の発症母地となり得るため経過観察が必要です。爪は

種々の程度に萎縮がみられますが、この疾患に特異な爪変形というわけではありません。染色体には細胞分裂時に短縮し、細胞寿命を規定するテロメアというものがありますが、本疾患の原因はその長さの制御に重要な DKC1 などの遺伝子に変異が見られることにより細胞寿命が維持できないことによります。再生不良性貧血は骨髄の幹細胞がテロメア長を維持できないことにより発症すると考えられています。重篤な骨髄不全に対しては骨髄移植が唯一の治療となります。皮膚症状は初発症状であることが多く、皮膚科専門医として本症の3主徴を知り、早期診断確定に寄与することが重要です。



顔面四肢型後天性真皮メラノサイトーシス

四肢末梢に色素沈着があり、皮膚陥凹も脱色素斑も皮膚萎縮もないものとして顔面四肢型後天性真皮メラノサイトーシスがあります。通常型の後天性真皮メラノサイトーシスは思春期以降に両頬に対称性に生じる灰褐色の点状色素斑の集簇で、比較的好くみられる疾患です。一方、1991年、肥田野らは四肢伸側の色素斑を主症状とする亜型があることを報告しました。これまで20例程度の報告例しかなくまれな疾患



ではありますが、私自身、1例を経験した後、2施設で合計6例の患者を診断しましたので、実際には見逃されている症例が多いのだろうと思っています。経験した6例では四肢に加え、鼻翼部の色素斑が全例にみられ、極めて特徴的です。頬骨部の色素斑は半数の症例で見られました。通常型の真皮メラノサイトーシスと異なり、家族内に同症状を有する患者が多いのが特徴で、何らかの遺伝的背景が関与しているものと推測されます。皮膚生検で真皮内にメラノサイトとメラノフェージの両者がみられることにより確定診断されます。治療はQスイッチルビーレーザー照射が著効します。

まとめ

さて、少し込み入ったお話になってしまいましたので、冒頭でお話しした鑑別のポイント6項目にそって、これまでの疾患の特徴をきわめて単純化してまとめてみたいと思います。網状肢端色素沈着症は皮膚陥凹があること、遺伝性対側性色素異常症では色素脱失を伴うこと、色素性乾皮症では皮膚萎縮があること、Kindler症候群では皮膚萎縮があることに加え水疱形成があること、色素異常型表皮水疱症では水疱形成があるものの皮膚萎縮がないこと、先天性角化異常症では舌の白板症、爪の萎縮という特徴的な合併症状があることを想起するのがよいと思います。一方で最後にご紹介した顔面四肢型後天性真皮メラノサイトーシスはこのような特徴を欠くものである、と言えます。

臨床診断をつけた後の診断確定に必要な検査は採血、皮膚生検、遺伝子検査があります。皮膚生検は疾患により、蛍光抗体法による基底膜の染色、電顕法による水疱形成部位の確認、線維芽細胞培養などが必要になってきますので、皮膚生検前にどの検査を施行すべきかしっかり考えておくことは大変重要です。その際に6項目の鑑別のポイントがお役に立てば幸いです。