

マルホ皮膚科セミナー

2017年8月31日放送

「第80回日本皮膚科学会東京支部学術大会 ⑤ シンポジウム5-2

片側性やブラシュコ線に沿った分布を示す小児皮膚疾患

～診断と遺伝子検査のポイント～

慶應義塾大学 皮膚科
准教授 久保 亮治

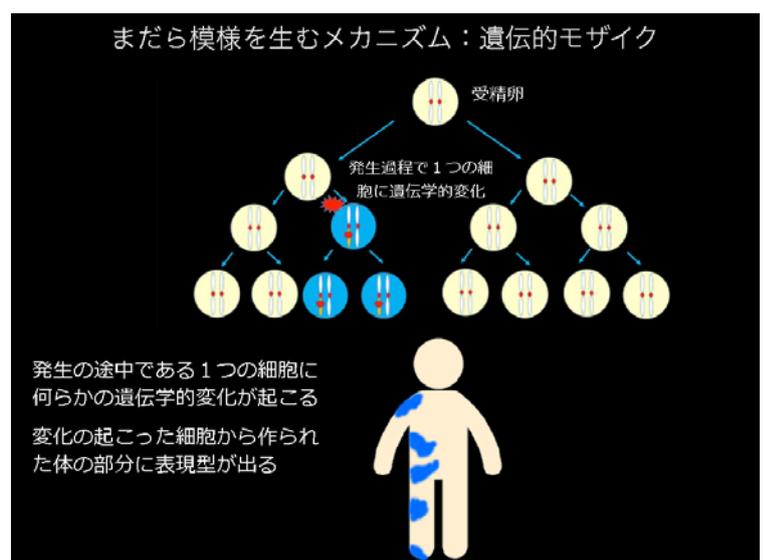
はじめに

日常の診療では時々、線状に配列する皮疹や、縞々模様を呈する皮疹、体の片側にだけ分布する皮疹に出会うことがあります。このような皮疹をみたときにどう考えれば良いのか、今日はその考え方を解説したいと思います。

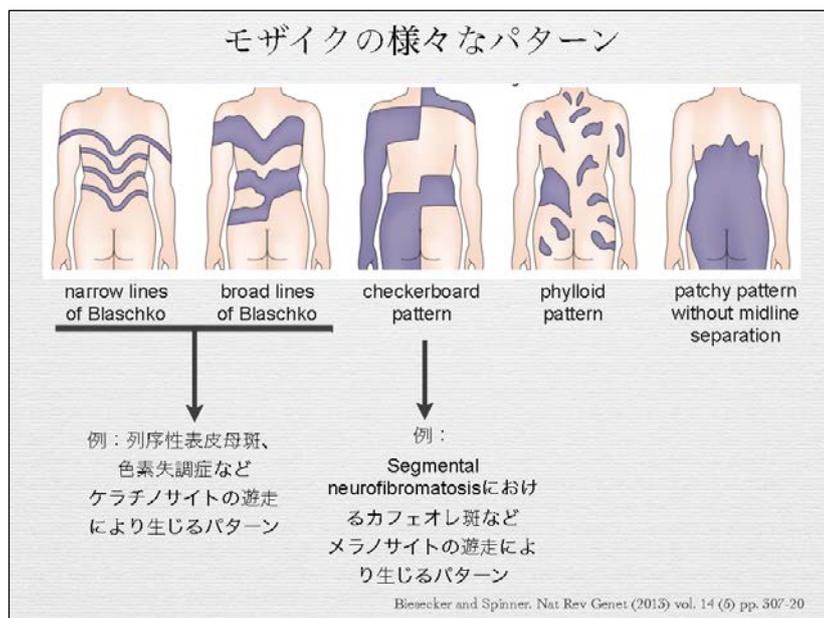
遺伝的モザイク

基本的な考え方はとてもシンプルです。症状のある皮膚にだけ、何らかの遺伝学的な変化を持った細胞が分布していて、症状のない皮膚にはほとんど分布していない。そのために、変化を持った細胞の分布が、皮膚の模様として見えるのです。このように、正常な細胞と何らかの変化が生じた細胞の2種類の細胞が混ざり合って、体が作られている状態のことを、遺伝的モザイクと呼びます。

遺伝的モザイクにより生じる皮膚の模



様は、どんな細胞が模様を作っているかによって異なります。なぜなら細胞の種類によって、皮膚にどのように分布するかが異なるからです。個体発生の途中に、ある1つの細胞で、遺伝子の突然変異や染色体異常など、何らかの遺伝学的な変化が起こります。その細胞が分裂して増殖し、あるパターンで皮膚に分布することにより、模様が作られます。遺伝的モザイクにより皮膚に現れる代表的な模様として、表皮細胞が作るブラシュコ線や、メラノサイトが作るチェッカーボードパターンがあげられます。



ブラシュコ線とは

ブラシュコ線は、1901年にこの模様を報告した、ドイツ人皮膚科医の Alfred Blaschko の名前に由来します。ブラシュコ線は、発生の過程で、胚細胞が体表を遊走した痕跡と考えられています。細胞が分裂を繰り返し、娘細胞を足跡のように残しながら移動した痕跡が、模様となって残ります。この模様は、神経、筋肉、血管、リンパ管の走行とは関連しません。ケラチノサイトに遺伝的なモザイクがあるとき、性質の異なる2種類のケラチノサイトの分布パターンが、ブラシュコ線という模様となって現れます。ブラシュコ線は、上背部ではV字、胸やおなか、腰ではS字や渦巻き、四肢では縦縞模様になります。

一方、メラノサイトは、背中を縦に走る神経管から発生し、ある細胞からは右側、ある細胞からは左側の皮膚に分布するメラノサイトが作られます。そのため、メラノサイトに原因があって生じる模様は、体の右側や左側にブロック状に現れます。これはチェッカーボードパターンと呼ばれ、レックリングハウゼン病のモザイクでは、カフェオレ斑がチェッカーボードパターンで分布します。

列序性表皮母斑

ブラシュコ線に沿った模様がうまれる疾患の代表例としては、列序性の表皮母斑があります。KRT1 や KRT10 の変異が、胚発生中にある1つの細胞で生じた場合、その変異を持った細胞は増殖して、ブラシュコ線に沿って分布し、その範囲にのみ、表皮母斑が生じます。このタイプの表皮母斑では、生検して病理組織をみると、顆粒変性と過角化がみられます。その病理所見は、同じ変異を生まれつき全身の細胞で持っていた場合、すなわち表皮融解性魚鱗癬の病理所見と全く同じ所見になります。わかりやすくいうと、表皮融

解性魚鱗癬の症状が、ブラシュコ線に沿って線状に分布すると、表皮母斑になるのです。

ブラシュコ線に沿う列序性の表皮母斑にはもう1つ、病理所見で顆粒変性を伴わず、疣状の細胞増殖と過角化を示すタイプのもがあります。これは HRAS や KRAS、FGFR2 や FGFR3 などの、RAS/MAPK 系の分子に突然変異が生じたときに起こります。

珍しいタイプの表皮母斑として、ブラシュコ線に沿って生じ、強い炎症と痒みを伴う、Inflammatory Linear Verrucous

Epidermal Nevus (ILVEN) と呼ばれる表皮母斑があります。ILVEN の原因遺伝子は長らく不明でしたが、我々は 2016 年に、初めて原因遺伝子を1つ、同定しました。それは、Erythrokeratoderma variabilis et progressiva という、非常に珍しい炎症性の角化症の原因遺伝子、GJA1 でした。この遺伝子にコードされているのは、ギャップジャンクションの構成蛋白、コネキシン 43 です。我々の経験した症例では、発生過程で GJA1 に突然変異が生じ、その変異を持った細胞が、ブラシュコ線に沿って分布したために、ILVEN の臨床症状が生じたと考えられました。

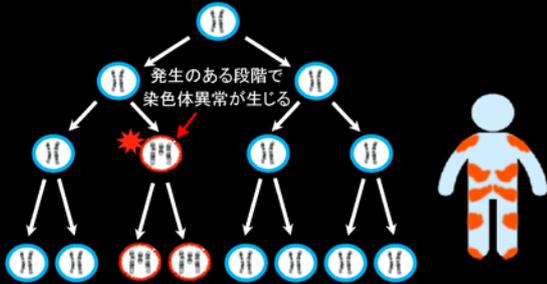


伊藤白斑

ブラシュコ線に沿った模様は、染色体の異常によっても生じます。その代表的な例として、伊藤白斑があげられます。伊藤白斑とは、発生過程において生じた染色体異常を持った細胞が、脳と皮膚に分布することにより、脳では精神発達遅滞を、皮膚ではブラシュコ線に沿った色素異常パターンを示す疾患の総称です。伊藤白斑の原因となる染色体異常にはさまざまなものが知られています。その一部は非常に特徴的な症状を示すため、特異的な診断名がつけられています。例えば第12番染色体の短腕が4つある細胞、12p tetrasomy のモザイクは、精神発達遅滞とブラシュコ線に沿った低色素の縞模様に加えて、さまざまな特徴的な病態を示し、Pallister Killian 症候群と呼ばれています。



ブラシュコ線に沿った低色素と発達遅滞の組み合わせは
様々な染色体異常のモザイクにより起こり得る

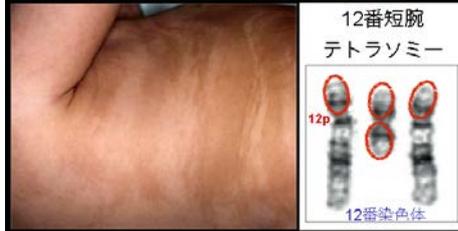


伊藤白斑とはそのような疾患の総称である

特異的な疾患の例：Pallister-Killian症候群



- ・精神発達遅滞
- ・ブラシュコ線に沿った低色素斑
- ・巻き毛
- ・前頭部両側の乏毛
- ・運動発達遅滞
- ・過成長
- ・筋緊張低下



色素失調症

さて、ブラシュコ線に沿った模様の原因は、発生過程で生じた突然変異だけではなく、受精卵の時点で存在する変異によって生じる場合もあります。その代表的な例が、色素失調症です。色素失調症では、その原因遺伝子である NEMO が、X 染色体上に存在するために、ブラシュコ線に沿った皮疹が生じます。女性では、発生初期の胚盤胞と呼ばれる時期に、2 つある X 染色体のうち 1 つが、それぞれの細胞でランダムに不活化されます。その後は、何回細胞分裂を繰り返しても、常に同じ側の X 染色体が不活化され続けます。色素失調症患者では、X 染色体にある NEMO の片方に病原性の変異が入っています。変異した NEMO を含む X 染色体が不活化された細胞は、もう 1 つの X 染色体の正常な NEMO が働いているので、何の問題もありません。一方、正常な NEMO を含む X 染色体が不活化された細胞では、変異した NEMO しか発現しないため、色素失調症を引き起こします。変異した NEMO を発現する細胞が、ブラシュコ線に沿って分布するために、ブラシュコ線に沿って水疱、痂皮、色素沈着が生じます。

ブラシュコ線に沿った皮疹が全身に生じる伴性優性遺伝疾患

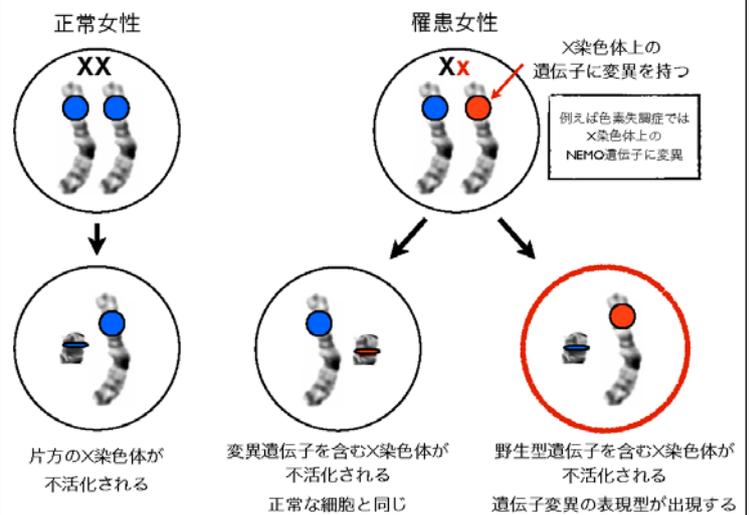
Goltz syndrome



色素失調症



伴性優性遺伝疾患における皮疹形成のメカニズム

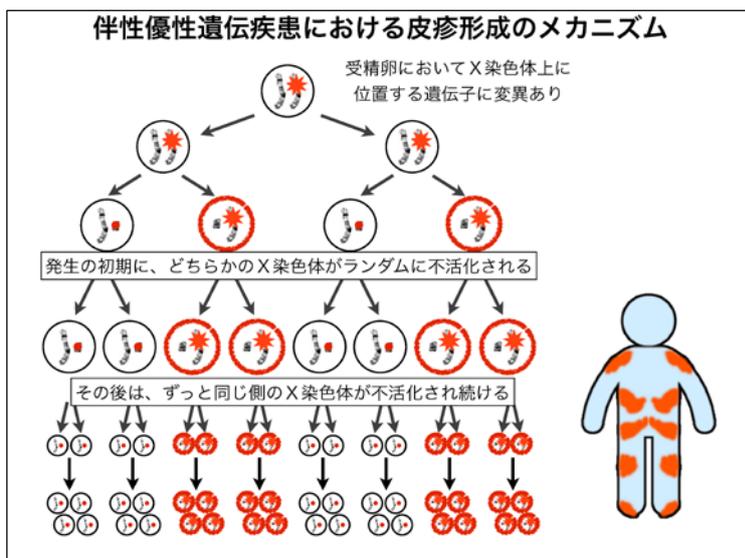


最終的には変異した NEMO を発現する細胞はほぼ死滅し、正常な NEMO を発現する細胞により皮膚が再生され、病変は自然に治癒します。

後年に現れるケース

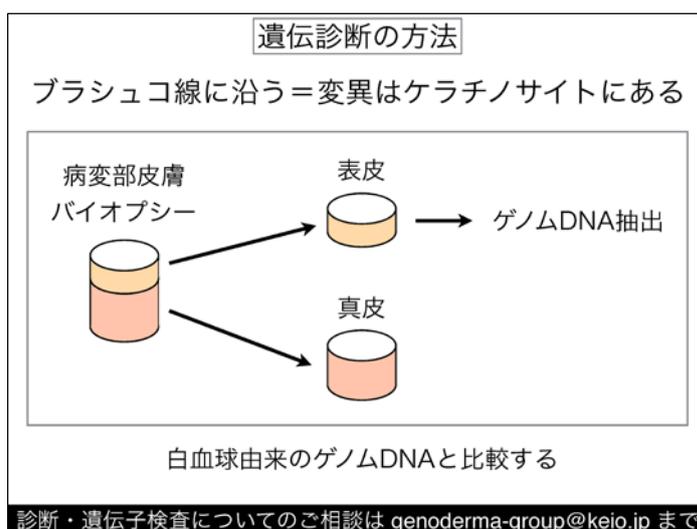
最後に、年齢が進んでから、ブラシュコ線に沿った模様が生じるケースについてお話します。ブラシュコ線に沿った模様は、生まれた時から見えているとは限りません。遺伝的なモザイクが存在していても、その変化によって皮膚の色や性状が変わらなければ、模様の存在に気付くことはできないからです。

後年になって、何らかの疾患を発症した時に、まるであぶり出しのように、ブラシュコ線に沿った模様が現れてくることがあります。扁平苔癬、尋常性乾癬、円板状エリテマトーデスといった疾患で、このような現象が知られており、“superimposed linear ○○”と呼ばれています。例えば、ブラシュコ線に沿って、乾癬の症状が強く現れる場合は、superimposed linear psoriasis、と呼ばれます。多因子が原因となって起こる疾患で、疾患感受性を高めるような何らかの遺伝的な変化が起こったケラチノサイトが、ブラシュコ線に沿って分布していて、周りの皮膚に比べてその部分では症状が強く出るために、ブラシュコ線に沿った模様が浮かび上がってくる、と考えられています。



おわりに

以上、ブラシュコ線に沿って分布する皮疹や、チェッカーボード様に分布する皮疹をみた時に、分子病態としてどのようなことを考えなければならないかについて、解説してきました。実際の診断には、遺伝学的な検査をおこなうことが大切です。例えば、ブラシュコ線に沿った模様を作るのはケラチノサイトです。その場合、病変部を生検し、プロテアーゼ処理により表皮と真皮に分離した後、表皮のケラチノサイトからゲノム DNA を抽出し、正常部のゲノム DNA と比較することで、病変部特異的に起こった変化を見つけ出すことができます。例えば RAS 変異による表皮母斑のように、内臓のモザイク、内臓での発癌性を考えなければならないようなケースもある



診断・遺伝子検査についてのご相談は genoderma-group@keio.jp まで

ため、検査をおこなう前に、遺伝カウンセリングを含めた診療体制の整備が大切です。例えば HRAS 変異であれば、膀胱ガンの発生に気を付けて、半年に一度のスクリーニングをおこなうなど、がんの早期発見に努めることも可能になります。線状に分布する皮疹をみた場合は、是非、専門施設に相談してください。慶應大学病院皮膚科でも、常に相談を受け付けておりますので、ホームページをみていただいて、是非ご連絡をいただければ幸いです。それでは、本日のお話をこれで終わります。最後までありがとうございました。

