

小児科診療 UP-to-DATE

2015年2月18日放送

アトピー性皮膚炎と診断する前に～アトピー性皮膚炎の鑑別診断～

国立成育医療研究センター 皮膚科
医長 新関 寛徳

今や国民病とさえも呼ばれるほどありふれた皮膚病であるアトピー性皮膚炎ですが、疾患の定義や除外診断があるのを御存じでしょうか？日本皮膚科学会の診療ガイドラインによれば、アトピー性皮膚炎とは、「増悪、寛解を繰り返す、掻痒のある湿疹を主病変とする疾患であり、患者の多くはアトピー素因を持つ」とされています。アトピー素因とは：(1)家族歴、既往歴（気管支喘息、アレルギー性鼻炎、結膜炎、アトピー性皮膚炎のうちのいずれか、あるいは複数の疾患）、または(2)IgE抗体を産生し易い素因のことです。以上をざっくりまとめますとアトピー性皮膚炎は、「アレルギーになりやすい体質の人に生じた長い経過をたどるかゆい湿疹」ということとなります。以前より提唱されていた「皮膚バリア機能の弱い」ひとに発症しやすいというのも最近注目されており、フィラグリン蛋白欠損などの皮膚バリア機能蛋白異常が原因として注目されています。

アトピー性皮膚炎とは？

アトピー性皮膚炎診療ガイドライン(日本皮膚科学会)より

- アトピー性皮膚炎は、増悪・寛解を繰り返す、掻痒のある湿疹を主病変とする疾患であり、患者の多くはアトピー素因を持つ。
- アトピー素因：
 - ①家族歴・既往歴(気管支喘息, アレルギー性鼻炎・結膜炎, アトピー性皮膚炎のうちのいずれか, あるいは複数の疾患), または
 - ②IgE抗体を産生し易い素因。

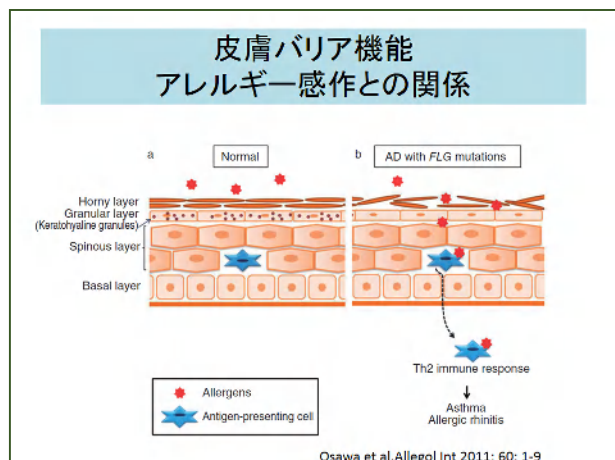
診断の定義がシンプルなことは日常診療にとって実用的で良いのですが、逆に鑑別診断に注意しないといけないということです。つまり、シンプルな定義にあてはまる他の皮膚病が存在するので除外診断が必要だということです。そこで同じく診療ガイドラインより除外診断のリストが示されています。多岐にわたる疾患が挙げられていますが、これもまたざっくりご説明しますと、まず、「接触皮膚炎」、「手湿疹」のように、必ずしも「アトピー素因」がなくとも生活環境・生活習慣、職業などにより後天性に生じうる疾患があります。次にアトピー素因に基づく本症においてリンパ球の過剰または異常な働きを共通機序とする疾患として「皮膚リンパ腫」、「乾癬」、「免疫不全による疾患」、「膠原病」が挙げられています。さらに近年注目されている分野としては「魚鱗癬」があります。すなわち皮膚細胞のターンオーバーすなわち keratinization 角化の異常によ

る種々の皮膚バリア機能障害です。現在の仮説は、我々の身体を外界から隔てる皮膚バリア機能の異常により、アレルゲンの侵入機会が通常よりふえるために感作の機会がふえることがアレルギー疾患の発症と関連しているというコンセプトです。この仮説では、アトピー性皮膚炎以外のアレルギー疾患も皮膚バリア機能異常と関連することが想定されます。実際には、喘息やピーナッツアレルギーのごとく食物アレルギーの発症率にも関連していることが報告されています。また、免疫異常と皮膚バリア機能異常の両方が合併する疾患として、ネザートン症候群が同じくアトピー性皮膚炎の鑑別疾患としてあがっています。また、機序は未だ不明ですが、発汗異常症である「無汗性外胚葉形成異常症」では、それ自体がアトピー性皮膚炎と鑑別を要する皮疹を生じるわけではないのですが、合併頻度が高いことがわかってきました。本日は、乳幼児アトピー性皮膚炎との鑑別疾患という観点より、尋常性魚鱗癬、ネザートン症候群、無汗性外胚葉形成異常症をご紹介します。

尋常性魚鱗癬は、最も軽症かつ頻度の多い先天性魚鱗癬の1つです。角層の天然保湿因子が減少することにより皮膚バリア機能が低下する。原因遺伝子としてフィラグリン遺伝子が報告され、ついでアトピー性皮膚炎患者にこの遺伝子変異を持つ患者が多いことが報告されました。遺伝子変異の部位にはっきりとした人種差があります。欧州人では約50%、日本人では20~30%のAD患者が変異を有しており、いちやくアトピー性皮膚炎原因遺伝子として脚光を浴びました。しかし変異の頻度が欧米人とアジア人では大きく異なること、さらにはアジア人型と呼ばれる欧米人とは異なる部位、に変異が存在することより、白人でみつかったこの遺伝子変異の意義を我々日本人でそのまま適応するには慎重にならねばなりません。とはいえ、他のアレルギー疾患の合併率が高いことや成人型への移行が多いことなど、治療、管理をする上で把握しておいた方がよい病態といえそうです。2つの特徴があります。1つ目は、掌の深いしわ、palmar hyperlinearity といわれています。Palmoplantar markings とも言います。英国児童778人の集計ではフィラグリン遺伝子変異の特異度90%以上と報告されています。2番目はすねの魚鱗癬です。1年のうち冬にしか出現しませんが、特徴的なので診断に有用です。X連鎖性劣性魚鱗癬との鑑別は腓腹部や体幹にまで病変がないこと、夏にはみられないこと、鱗屑の大きさが小さいことなどです。生か時には症状がはっきりしない点など

アトピー性皮膚炎 除外すべき診断(合併することはある)

- 接触皮膚炎
- 脂漏性皮膚炎
- 単純性痒疹
- 疥癬
- 汗疹
- 魚鱗癬
- 皮脂欠乏性湿疹
- 手湿疹(アトピー性皮膚炎以外の手湿疹を除外するため)
- 皮膚リンパ腫
- 乾癬
- 免疫不全による疾患
- 膠原病(SLE, 皮膚筋炎)
- **ネザートン症候群**



尋常性魚鱗癬

ichthyosis vulgaris with FLG mutations, S2554* and S2889*

Two clinical photographs are shown. The left image shows the palm of a hand with '掌の深いしわ' (deep palm creases). The right image shows the lower leg with 'すねの魚鱗癬' (ichthyosis on the lower leg).

は共通ですので鑑別が難しい場合もあり、その場合には遺伝子検査、病理組織検査などが有用です。

魚鱗癬のなかでアトピー性皮膚炎が必発といわれているのが、ネザートン症候群です。結節性裂毛といわれる毛髪異常、先天性魚鱗癬に、アトピー素因を3主徴とする常染色体劣性遺伝形式をとる症候群で、セリンプロテアーゼインヒビターLEKTI(レクティ)蛋白の異常が原因です。多くは毛髪が折れて短く長く伸びることはありません。毛髪を数本切りとり、光学顕微鏡で観察可能です。先天性魚鱗癬は曲折線状魚鱗癬とよばれ、紅斑の辺縁に二重の鱗屑をつけるのが特徴的です。その後アトピー性皮膚炎を発症し難治性となっていきます。毛髪の異常に気付くことが診断において重要です。本症に対してタクロリムス外用は吸収されやすく、血中濃度の上昇をきたすため本症のアトピー性皮膚炎の治療では禁忌ですので正確な診断が必要です。

外胚葉形成異常症は先天的に外胚葉系組織である、毛髪、歯牙、爪、汗腺に形成異常をきたす疾患の総称です。そのなかで最も頻度が高いと考えられているのが無汗性外胚葉形成異常症です。多くはEDA遺伝子の変異によるX連鎖劣性遺伝形式です。EDA遺伝子のコードするectodysplasin蛋白の受容体蛋白遺伝子EDARの異常は常染色体劣性遺伝形式ですが、臨床症状はほぼ同じです。

鞍鼻、前頭部突出などの特徴的な顔貌、完全もしくは不完全な汗腺の消失、疎毛および歯牙形成不全を四主徴といいます。皮膚は発汗構造の欠如のため全体的に薄く、乾燥します。高温の環境に弱く熱射病になりやすく、乳児期、学童期のもっとも注意すべき症状のひとつです。ネザートン症候群のアトピー素因とは機序が異なりますが、喘息は必発、アトピー性皮膚炎も高率に合併するといわれており、幼児期の特徴的な所見として眼周囲の湿疹があります。病理組織学的には表皮、真皮には変化がなく、汗腺、脂腺および毛包の完全、不完全な欠損が認められます。

さて、一言で以上のような鑑別をすることが大事といっても、具体的にどうすればよいのでしょうか？まず、これらの疾患でアトピー性皮膚炎の治療は必要な場面は多いのですから、矛盾するようですがここにあげた疾患でアトピー性皮膚炎という診断をすることは誤診ではないのです。しかし、他に基礎疾患があるのかを確認していく気持ちが大事であり、除外診断にここに挙げた

ネザートン症候群Netherton syndrome
小慢診断の手引きより

A. 主要臨床症状

- ① 先天性魚鱗癬:乳児期より発症する。
- ② 毛髪異常:頭髪はまばらで短く、もろい。体毛も異常である。
- ③ アトピー体質




ネザートン症候群Netherton syndrome
毛髪異常bamboo hair



新潟大学皮膚科、
下村裕博士より提供

無汗性外胚葉形成異常症



5か月

疎毛
前頭部突出
眼周囲の湿疹
鞍鼻
突出した唇

腋窩、背部から皮膚生検
明らかな汗腺・脂腺組織
を認めなかった。

背部からの生検像

疾患を思い浮かべて欲しいというのが本日の take home message です。さらには客観的検査で確認していくことも大事であることはいうまでもありません。血液検査では、血清総 IgE 値に加え、血清 TARC 値など。皮膚科に紹介していただき皮膚生検で確認することも大事で、たとえば尋常性魚鱗癬の顆粒層の消失、外胚葉形成異常症の汗腺の減少、消失などが確認できます。また、外胚葉形成異常症、ネザートン症候群のように毛髪異常を伴う疾患では、光学顕微鏡による毛髪の観察は診断に有用です。専門とする医療機関に連絡する前に行える確定診断への近道です。遺伝子検査になりますと魚鱗癬や毛髪疾患を専門とする機関で研究費扱いで受付けていることが多いので御検討いただきたいと思います。

本日は、アトピー性皮膚炎の診断において特に乳幼児で鑑別すべき疾患を解説いたしました。日常診療のヒントになれば幸いです。

鑑別に有用な検査

- 血液検査 (総IgE値、TARC値)
- 皮膚生検 (皮膚病理検査)
- 毛髪の観察
- 遺伝子診断

「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>