

マルホ皮膚科セミナー

2009年11月12日放送

第108回日本皮膚科学会総会⑦ 教育講演4より

「症候群に伴う魚鱗癬」

香川大学 皮膚科 准教授
米田 耕造

魚鱗癬とは、全身性に皮膚が乾燥し、魚のうろこ状の鱗屑（皮膚の表面から剥離しつつある角質のこと）形成を示す角化症を言います。遺伝的素因で発症する遺伝性魚鱗癬、症候群に伴う魚鱗癬（魚鱗癬症候群）と、内臓悪性腫瘍などに合併してみられる後天性魚鱗癬に大別されます。症候群に伴う魚鱗癬とは、魚鱗癬に加えて、一定の他臓器の先天異常を伴う遺伝性疾患です。発生頻度はいずれも極めて稀です。表には代表的な症候群に伴う魚鱗癬の分類をあげています。以下、代表的なものについて述べたいと思います。

症候群に伴う魚鱗癬(魚鱗癬症候群)
Netherton症候群
Sjogren-Larsson症候群
KID症候群
Rud症候群
Refsum症候群
Multiple Sulfatase Deficiency (MSD)
CHILD症候群
IBIDS
Dorfman-Chanarin症候群
Conradi症候群
豪猪皮状魚鱗癬
魚鱗癬を伴うVohwinkel症候群

表. 症候群に伴う魚鱗癬の分類

Netherton 症候群

1) 原因

セリンプロテアーゼインヒビターの Kazal-type 5 (SPINK5) 遺伝子の変異により生じます。SPINK5 遺伝子は染色体 5q32 上に存在します。SPINK5 は、皮膚の角化異常と毛髪の形成異常に関与することが判明した最初のセリンプロテアーゼインヒビターです。この症候群では、遺伝子型・生物表現型相関が存在します。

2) 臨床症状

Netherton 症候群は、①曲折線状魚鱗癬 (ichthyosis linearis circumflexa; ILC) または先天性魚鱗癬様紅皮症 (congenital ichthyosiform erythroderma; CIE) などの先天

性魚鱗癬、②結節性裂毛 (bamboo hair)
③アトピー素因を三主徴とする症候群です。

典型例では出生時は鱗屑の付着した紅皮症の症状を呈します。コロジオン児で生まれることは稀です。曲折線状魚鱗癬の症状は出生時ないしは生後まもなくに出現します。体幹、四肢をはじめとして全身の皮膚に、CIE、アトピー性皮膚炎のようなびまん性の紅斑、鱗屑を生じます。この紅斑は遠心性に拡大します。辺縁が堤防状に隆起しており、隆起部に鱗屑、痂皮が付着しているため、二重鱗屑縁 (double edged scale) と形容されます (図 1)。

毛髪異常は本症の特徴的な臨床所見であり、すべての毛髪にみられます。毛髪は短く、疎で、乾性で、光沢や艶に乏しいです。光学顕微鏡で観察すると結節が観察されます (図 2)。これは陥入性裂毛 (trichorrhexis invaginata)、結節性裂毛と形容されます。

アトピー素因は Netherton 症候群患者の大部分で出現します。慢性蕁麻疹、気管支喘息、アレルギー性鼻炎、枯草熱、血清免疫グロブリン E 高値、血中好酸球増多症などが症状として報告されています。

3) 病理組織所見

紅斑および鱗屑付着部位は特徴的な所見はなく乾癬様の変化 (表皮索の延長、過角化、不全角化など) を示します。二重鱗屑縁部では、有棘層の細胞内に細胞内浮腫が認められ、部位によっては海綿状態を示すところも存在します。角質細胞に多房性水疱や微小膿疱がみられることもあります。

4) 治療

新生児期においては、水分および電解質の管理を綿密に行う必要があります。乳酸アンモニウムローション、レチノイド内服、PUVA 療法が奏功したとの報告もあります。Netherton 症候群患者にはタクロリムス軟膏の使用は禁止されています。乳幼児期に重症アトピー性皮膚炎と誤診され、タクロリムス軟膏の投与を受け、血中タクロリムス値が上昇した例も報告されています。



図1. Netherton症候群
下肢にアトピー性皮膚炎のようなびまん性の紅斑、鱗屑がみられる。この紅斑は遠心性に拡大する。辺縁が堤防状に隆起しており、隆起部に鱗屑、痂皮が付着しているため、二重鱗屑縁 (double edged scale) と形容される。
(東京医科大学三橋善比古教授の症例)



図2. Netherton症候群
毛髪を光学顕微鏡で観察すると結節が観察される。
陥入性裂毛 (trichorrhexis invaginata)、結節性裂毛と形容される。
(東京医科大学三橋善比古教授の症例)

5) 経過、予後

再発性感染症を伴う症例では、乳幼児期に死亡することもあるので、注意が肝要です。症状は加齢と共に軽快することが多いです。

Sjogren-Larsson 症候群

1) 原因

脂肪アルデヒド脱水素酵素 (fatty aldehyde dehydrogenase; FALDH) 遺伝子の変異により生じます。常染色体劣性遺伝性疾患です。FALDH 遺伝子は、染色体 17p11.2 上に存在します。

2) 臨床症状

Sjogren-Larsson 症候群は、①先天性魚鱗癬、②四肢の痙性麻痺、③精神薄弱を三主徴とする症候群です。ほとんどの症例において魚鱗癬は出生時から認められ、遅くとも 1 歳くらいまでには、典型的な皮疹を呈してきます。欧米では、葉状魚鱗癬あるいは先天性魚鱗癬様紅皮症と報告されていることが多いですが、我が国においては、黒色表皮腫様と報告されているものが多いという特徴があります。これらの皮疹は頸部、腹部、四肢屈側などに顕著です。色調は褐色ないし、肌色であり、辺縁部に紅斑を伴うこともあります。秕糠様落屑を伴います(図 3)。顔面、掌蹠は相対的に侵されない傾向があります。痙性麻痺は下肢に強い傾向があります。これは左右対称性です。歩行障害が認められることもしばしばあります。約 40%の患者に痙攣が認められます。精神薄弱(精神遅滞)はかなり高度で、過半数の症例で、IQ が 50 以下です。



図3. Sjogren-Larsson症候群
上胸部、腋窩に、褐色ないし、肌色の乾燥性局面が存在し秕糠様落屑を伴う。
(東京医科大学三橋善比古教授の症例)

3) 病理組織所見

基本的には魚鱗癬の組織像です。角質増殖、乳頭腫症、不全角化、表皮肥厚、顆粒層肥厚などが観察されます。皮膚凍結切片を用いた酵素組織学的方法で診断が可能だという報告もあります。

4) 治療

皮膚軟化剤、角質融解剤、ビタミン D3 軟膏などを外用します。レチノイド内服が有効だったという報告もあります。四肢の骨格変形、筋萎縮、拘縮には整形外科的手術を行いません。中鎖脂肪酸を投与し腸症状と魚鱗癬が改善したという報告もあります。

5) 経過、予後

患者の大部分は呼吸器疾患により亡くなることが多いです。平均寿命は 22 歳(男性 15 歳、女性 26 歳)という報告があります。

KID (keratitis-ichthyosis-deafness) 症候群

1) 原因

コネキシン 26 遺伝子の変異により生じます。常染色体優性遺伝性の疾患です。

2) 臨床症状

KID 症候群は、①角膜炎 (keratitis) ②魚鱗癬 (ichthyosis) ③聴覚障害を三主徴とする症候群です。皮膚病変は、白色の棘状鱗屑が特徴です。この所見は特に手掌と足底において顕著です。手掌足底は敷石状角化を呈することもあります。爪の変形もしばしば認められます。口腔内に角化性病変、紅斑性病変、歯の異常を認めることもあります。角膜炎、羞明、視力低下などが幼少の頃から現れます。聴力検査で感音性難聴を認めることもあります。病変部から有棘細胞癌が生じたという報告があります。

3) 病理組織所見

表皮角層の過角化、表皮肥厚、毛孔の拡大と角栓形成を認めます。部位によっては表皮が鋸歯状の形態を示す部位もあります (図 4)。

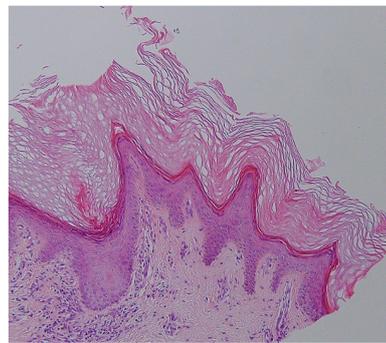


図4. KID症候群の病理組織像
過角化、表皮肥厚、毛孔の拡大、角栓形成を認める。表皮は鋸歯状の形態を示す。
(鳥取大学山田七子先生の症例)

4) 治療

レチノイド内服が有効だったとの報告もあります。角質融解剤の外用も行います。聴覚障害に対しては、補聴器や人工内耳を用います。皮膚に悪性腫瘍が生じた時は外科的に切除します。

5) 経過、予後

生命予後は良好ですが、皮疹は生涯持続します。

おわりに

以上代表的な症候群に伴う魚鱗癬について概説しました。症候群に伴う魚鱗癬は、原因遺伝子が明らかになっている疾患も多く、皮膚と皮膚以外の臓器との関わり合いが一元的に理解出来るようになってきています。今後は、得られた知見をもとにして、これらの疾患に対する根本的治療法を確立することが、大事でしょう。

なお、このテーマにつきましては、香川大学皮膚科教授 窪田 康夫先生との共同作業であることを申し添えます。