

AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

角化症研究会記録集 (2000.02) 14巻:55～56.

掌蹠病変を伴ったgenodermatose en cocardes型変動性紅斑角皮症の1例

山本明美, 橋本喜夫, 飯塚一

14

掌蹠病変を伴った genodermatose en cocardes型変動性紅斑 角皮症の1例

山本明美, 橋本喜夫, 飯塚 一

旭川医科大学皮膚科

A case of erythrokeratodermia variabilis.
Genodermatose en cocardes

Yamamoto Y, Hashimoto Y, Iizuka H
(Department of Dermatology, Asahikawa Medical
College)

はじめに

erythrokeratodermia(EK)は紅斑性角化性局面の出現によって特徴づけられるまれな先天性皮膚疾患で、変動性の紅斑の出現がみられるEK variabilisと、これを欠くEK progressiva symmetricaの2大病型がよく知られている。現在までに原因が判明したのは掌蹠角化症を伴うEK progressiva symmetricaの1家系(loricrin遺伝子の変異による)と¹⁾, EK variabilisの4家系(connexin 31の変異による)のみである²⁾。最近われわれは、EKの範疇に含まれると考えられる1例を経験した。環状の紅斑性角化性局面の出没が特徴的で、Degosの報告したEK en cocardes(genodermatose en cocardes)³⁾が最も近いと思われた。

症 例

症 例：生後8ヵ月，女児。

初 診：平成10年5月13日。

現病歴：生後3ヵ月時に踵に鱗屑を伴う紅色皮疹が出現。その後、両足全体、下腿、さらに大腿、臀部、両手にも皮疹が新生してきた。

既往症：特記すべきことなし。

家族歴：家系内に同症はなく、血族結婚もない。

現 症：四肢、臀部と顔面の一部に境界明瞭な、地図状、環状あるいは弓状の紅斑性角化性局面がみられ、辺

写^①縁には膜様ないし小葉状の鱗屑が付着している(写真
p.105 ^②1, 2)。掌蹠には一面に小葉状の鱗屑を伴う紅斑性角化性
写^③局面を認め、これは手背、足背に連続している(写真3,
p.105 ^④4)。手足の爪甲は匙状であった。頭髮、歯牙に異常を認めない。

治療と経過

生後1年以上経過したが、頭髮に異常はなく、顕微鏡的にもbamboo hairなどの形態的異常を認めない。手足、膝の皮疹は存続しているが、その他の紅斑性角化性局面は日・週単位で形状を変え、新生、拡大、消失を繰り返

写^⑤している(写真5)。特に突発性発疹、感冒に罹患時に急激
p.106 に皮疹の拡大がみられた。尿素軟膏、タカルシトール軟膏の外用を試みるも明らかな臨床効果はみられていない。

検査成績

血液・生化学検査：特に異常なく、LDHアイソエンザイムのパターンも異常なし。神経学的、眼科的異常なし。

病理組織学的所見：紅斑性角化性局面の組織では、錯

角化を伴う角質肥厚、顆粒層の軽度肥厚、軽度の表皮肥厚および真皮上層の血管周囲にわずかなリンパ球の浸潤

が認められた(写真6)。epidermolysis hyperkeratosisの所見はなく、電顕的にもケラチン線維の異常凝集像は認められなかった。

免疫組織学的所見：皮疹部表皮ではinvolucrin, filaggrin陽性細胞層は正常に比べて肥厚していたが,loricrinの発現は消失ないし著しく減少していた。表皮内汗管細胞ではloricrinの発現は正常に認められた。

以上の所見から自験例はEK,特にその中では、皮疹の変動性が顕著であったことからEK variabilis(Mendes da Costa)か、その近縁疾患と考えられる。過去の報告の中では、EK en cocardes(genodermatose en cocardes, erythrokeratoderma variabilis Degos;以下Degos型EK)がその特徴的な環状皮疹が存在する点で本例に最も近い。中田らの報告⁴⁾にDegos型の臨床像がよく記載されているが、それによれば本症は乳幼児期に発症し、体幹、臀部、下肢を好発部位とする帽章ないし標的状の角化性紅斑が融合し、連環状落屑性紅斑局面を形成し、これらは変動性で出没を繰り返すという。鑑別診断としてはネザートン症候群(ichthyosis linearis circumflexa)、遺伝性乳酸脱水素酵素Mサブユニット欠損症、erythroker-

atoderma annularis migransがあげられるが、臨床症状、検査所見から鑑別される。

Degos型EKは、極めてまれなこともあってその疾患概念は十分に確立されてはいない。分類上は、EK variabilisをMendes da Costa型以外のものも含めて広義にとらえ、Degos型EKをこの一亜型とする立場と、EK variabilisを狭義にMendes da Costa型のみととらえて、これとDegos型を独立した疾患とする立場がある。治療はエトレチナート内服が奏効すると報告されているが⁴⁾、自験例は小児であるため本剤の投与はしていない。

文 献

- 1) Ishida-Yamamoto A et al: The molecular pathology of autosomal dominant erythrokeratoderma: a frameshift mutation in the loricrin gene and perturbations in the cornified cell envelope. *Am J Hum Genet* 61: 581-589, 1997
- 2) Richard G et al: Mutations in the human connexin gene GJB3 cause erythrokeratoderma variabilis. *Nature Genetics* 20: 366-369, 1998
- 3) Degos R et al: Erytheme desquamatif en plaques, congenital et familial(genodermatose nouvelle?). *Bull Soc franc Derm Syph* 54: 442, 1947.
- 4) 中田 園子ほか: Etretinate内服療法が奏効したErythrokeratoderma variabilis(Degos), 臨皮 39: 1007-1011, 1985

DISCUSSION

今門 演題につきまして、ご質問、ご意見を
お願いいたします。

清水 loricrin遺伝子の変異は調べられましたか。

山本 私どもが最近作成した変異loricrin
に対する特異抗体によるスクリーニングを
行ったところ、発現はみられませんでした。
症状も掌蹠や手指の絞扼がみられないこと
など、さまざまな点で違いがありloricrin
keratodermaではないと診断しました。

清水 免疫染色ではloricrinが角質の角層
で発現していませんか。

山本 1ヶ所しか生検していないため、一見
正常な部分を取っていませんが、おそらく
そこでは発現しているのではないかと考え
ています。

清水 組織学的にみると汗腺にloricrinが
みられ、正常な表皮ではきれいに出ていて
も、この患者さんの皮膚では出ていなかっ
たようにみえましたが、いかがですか。

山本 そのとおりです。おそらく、表皮の

分化がinvolucrinとprofilaggrinを発現す
るところまではいっても、そこで角化が障
害され、それ以降の分化マーカーが発現し
ないことから、最も表層のgranular layer
以降の分化を調節する因子の異常による角
化異常ではないかと考えられ、かりにそう
であれば新しい角化症ではないかと思っ
ています。

清水 くどいようですが、loricrinがないと
いうことは、その遺伝子をまだみられては
いないということですか。

山本 その点はまだ観察していません。

清水 たとえば、loricrinの遺伝子変異はこ
れまでの報告では非常に特異的なものだけ
です。確かに、loricrinの発現が極端に低下
するものは、ノックアウトマウスでは症状
がないという報告もありますが、先生は、
ヒトではloricrin遺伝子の異常からこうし
た面白い臨床像になるのではと思われてい
るのだと、興味深く拝聴しました。

山本 汗管では発現していることから、

loricrin遺伝子の発現を調節する何らかの
転写因子側に関与する可能性は十分にある
と思います。

清水 もう一つ、マウスではloricrinがノッ
クアウトされるとloricrin様の物質が代償
されて発現されるのではないかという報告
を聞いたことがあります。loricrinが汗腺に
出ているといわれましたが、それがほん
とにloricrinの産物なのかどうか、もしかす
るとloricrinで代償されたものが別の遺伝
子産物である蛋白と交差反応をしているの
をみられている可能性があるかもしれない
と感じました。

山本 ありがとうございます。

須賀 私もloricrin keratodermaを研究し
ている関係でコメントと質問をさせていた
だきます。まず、loricrin keratodermaでは
通常loricrinがcornified cell envelopeにも
染まりますから、症例がloricrin keratoder
maとはいえないと考えます。

清水先生のご指摘されたように、汗孔部

に発現したものはloricrin like proteinでノックアウト病の可能性はなきにしもあらずですが、マウスの場合に限るとloricrin like proteinはcornified cell envelopeにloricrinに代わって取り込まれることがわかっています。ヒトとマウスが同様とはいきませんが、私はloricrin like proteinの可能性は少ないと思います。

次に質問ですが、私も非水疱型の魚鱗癬様紅皮症で、involucrinまでは発現されてもloricrinがまったくみられない症例を1例経験しています。他の先天性角化症例でも今回と同様な結果をご覧になったことがありますか。

山本 トランスグルタミナーゼ1を発現している非水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症で角化マーカーの発現をみた例が一つだけありますが、その時はloricrinも出ていたと記憶しています。角化のどの段階が障害されるかで決まってくるのではないかと考えていますが、症例数がそれほど多くないためはっきりしたことはわかりません。

今門 長島先生、どうぞ。

長島 膝の皮疹は変動していますか。

山本 非常にゆっくりと変動しており、ここ6ヵ月間でやや軽快し、現在はかなり薄くなっています。

長島 臨床的には角化していますね。

山本 はい。手掌・手背、足底・足背はほとんど変化しませんが、他の部位は変動しています。

長島 上肢も同じかもしれませんが、下肢の皮疹はかなり動いているのではないかと思います。ところが、膝ではほとんど動かずに、むしろ角化しているわけですね。

山本 そのとおりです。

長島 下肢の紅斑が動いているという点は、Mendes da Costaに非常によく似ていると思いますが、その場合の紅斑は辺縁に

鱗屑はないですね。

山本 紅斑であって、角化異常や鱗屑という記載はありません。

長島 発疹全体の構成が少し違う。そういう意味では変動性のあるEKの範疇だということではありますが、そうかといって掌蹠病変や角化があつてDegosともいえないということですね。

山本 Degosの原著とは異なっています。

長島 そこに入らないとすれば落ち着く先がありませんね。Mendes da Costaとは違うvariable erythrokeratodermaということになるのでしょうか。

小川 私も長島先生とほぼ同意見です。この症例は現在のところ、診断名はあえてつけずに、臨床症状を記載してEKの一型あるいは変種とでもいっておかれたほうが良いと思います。

先生もお調べだと思いますが、この群にはさまざまなバリエーションがあります。この研究会は学会ではありませんから極論的にいうと、EKあるいは魚鱗癬様症候群の多くは、客観的なだれもが納得するマーカーがありません。病名はあえておつけにならなくともいいのではないのでしょうか。もっとも、変動していますからvariabilisとされることは問題ないと思います。

もう一つ、やや余談ですが、私はこうした例では治療学的なレスポンスピリティーの根拠を残しておく必要があると思っています。たとえば、局所的にステロイドが有効かどうか、あるいはFK-506のような免疫抑制剤、PUVA、レチノイドなどが効くかどうか、さらに、この症例には使うべきではないと思いますが、シクロのようなものはどうかという試みは行っておく必要があると思います。

今後のことを考えて、何を用いてコントロールするのがこの患児にとって最も幸せ

かといえば、やはりビタミンD3軟膏、FK-506、ステロイド、軽いPUVAあたりで反応をみていくのいいのではないのでしょうか。そのどれかがある程度の効果を示すはずですが、教科書的に治療法がないと諦めることが多いものですが、あながちそうでもない例はけっこうあります。この子は痒がっていますか。

山本 いいえ。特に症状はありません。

小川 アトピックな側面はいかがでしょう。RASTは調べましたか。

山本 トータルIgEのみで、RASTはみていません。

小川 だとすれば、環境抗原や食物抗原だけでもRASTを調べてはいかがでしょう。何もなければ、それも今後の一つのエビデンスになると思います。私は同調できませんが、文献を調べているとネザートン症候群で痒みがないという症例や毛髪に変化がないなどの例が決して少なくありません。むずかしい症例に遭遇した時はのちに分析ができるよう、調べるところは調べておくべきだと思います。

今門 ちなみに、この症例でconnexins変異の可能性はあるとお考えですか。

山本 それについても、今後検討する予定です。

座長—今門純久
筑波大学臨床医学系皮膚科

清水 宏
慶応義塾大学医学部皮膚科
(現・北海道大学医学部皮膚科)

須賀 康
順天堂大学医学部皮膚科

長島正治
吉林大学名誉教授

小川秀興
順天堂大学医学部皮膚科

14. 掌蹠病変を伴ったgenodermatose en cocardes型
変動性紅斑角化症の1例

写真1-下肢の紅斑性
角化性局面

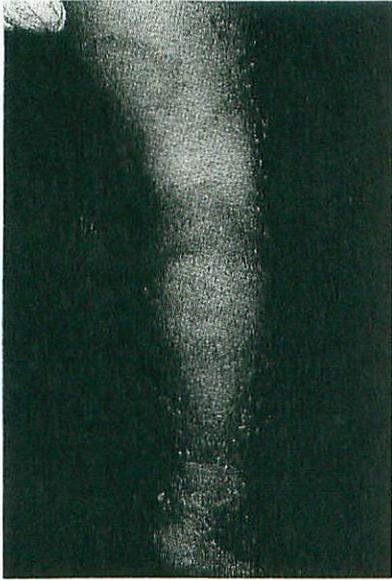


写真2-環状ないし弓
状の局面の辺縁には
膜様の鱗屑がみられ
る。

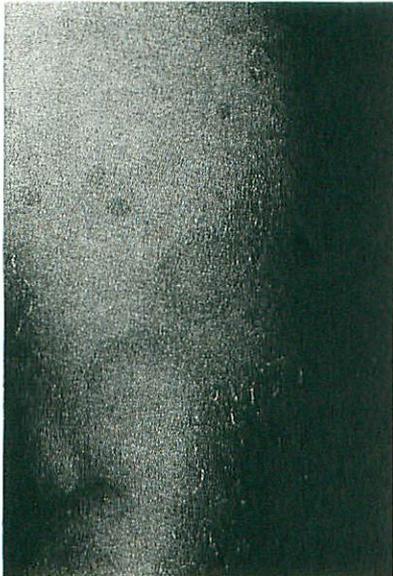


写真3-足底のびまん
性の角質肥厚

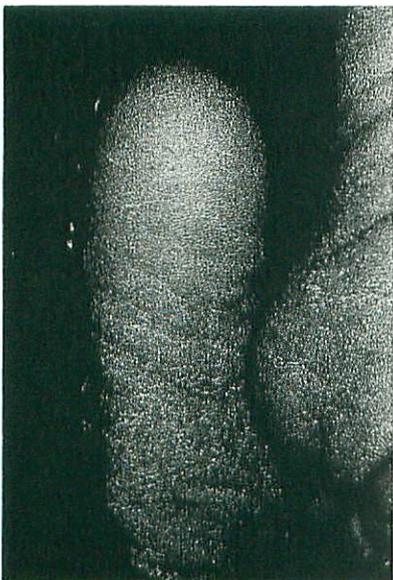


写真4-足背の紅斑性角化性局面

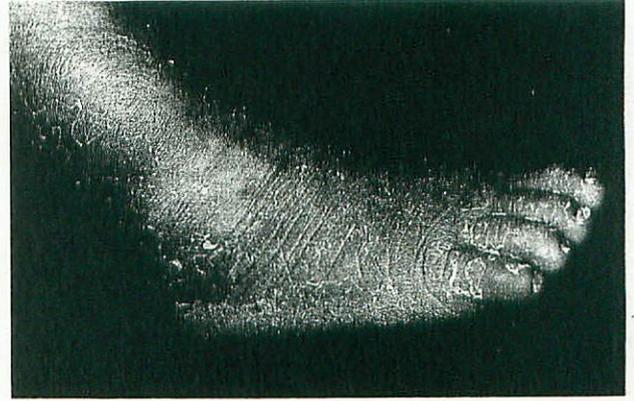


写真5-写真1より3週
間後の下肢の局面

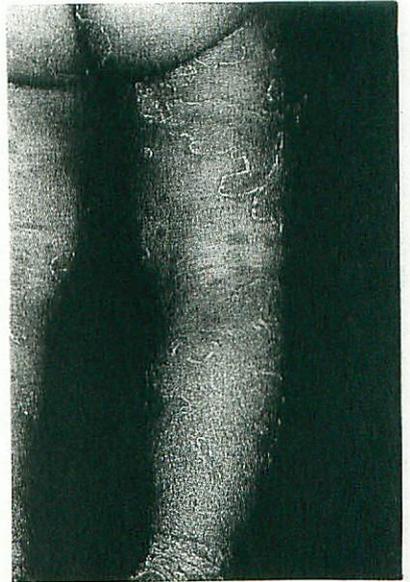


写真6-顆粒層の肥厚と錯角化がみられる。

