

# マルホ皮膚科セミナー

2023年1月23日放送

「第121回日本皮膚科学会総会 ⑮

教育講演 31-3 遺伝性色素異常症の診療」

秋田大学大学院 皮膚科学・形成外科学講座

教授 河野 通浩

## はじめに


遺伝性疾患の多くは小児期から発症するため、小児の診療においては常に遺伝性疾患を考慮する必要があります。本日は、遺伝性皮膚疾患の中でも、色素異常症についてお話しいたします。

メラニンが皮膚の色調を構成する主成分ですが、メラニンの合成はメラノサイトの中のメラノソームで行われています。色素異常症には、メラニンの生合成に関わる酵素、メラノソームに関わるタンパク、メラノサイト内のメラノソーム移動などに関わるタンパクなど、沢山の酵素やタンパクがあり、これらをコードする遺伝子に変異が入ると、色素異常症を起こします。

## 眼皮膚白皮症 (OCA)

そのなかでも、皮膚全体の色が白くなる疾患として、眼皮膚白皮症、OCAがあり、生下時から全身の皮膚、毛髪、眼のメラニン低下もしくは欠損によります。常染色体潜性遺伝で、2万人に1人とされています。原因遺伝子によって分類され、OCA8まで明らかになっています。メラニン低下により日光過敏や羞明、眼振、視力低下がみられます。OCA1Aというタイプは、生涯にわたってメラニン産生できませんが、そのほかのタイプは

**眼皮膚白皮症**  
**Oculocutaneous albinism; OCA**



1. 生下時よりの皮膚、毛、眼の全身のメラニン低下もしくは欠損。
  - 皮膚と眼なら oculocutaneous; OCA
  - 眼なら ocular; OA
2. 常染色体潜性遺伝で発症 1:20,000。
3. 分類は、原因遺伝子によって分類され、OCA8までである。
4. 症状は、日光過敏、羞明、眼振、視力低下
5. 症候型のOCAとして、Hermansky-Pudlak症候群（幼少期は出血傾向、成人以降は間質性肺炎を発症）とChédiak-Higashi症候群（乳幼児期に免疫不全を発症）がある。

わずかながらメラニンが産生され、成長するにつれて、髪や皮膚に色素がみられるようになってきます。

症候型の OCA があり、そのひとつはヘルマンスキー・パドラック症候群、HPS です。HPS は常染色体潜性遺伝形式をとり、原因遺伝子によって HPS1 から 11 に分類されています。タイプによって症状の出現に違いがありますが、幼少期は出血傾向、成人以降は間質性肺炎を発症することが知られており、呼吸器内科への定期受診が必要になります。チャディアック東症候群は、乳幼児期に免疫不全を生じる白皮症です。

### まだら症とワーデンブルグ症候群

対称性に白斑を生じる疾患として、KIT 遺伝子の変異によって発症するまだら症と KITLG 遺伝子などいくつかの原因遺伝子によるワーデンブルグ症候群があります。

まだら症は常染色体顕性遺伝形式をとり、顔面、胸腹部、四肢に左右対称性に白斑を認めます。前額部の白斑とその生え際の白毛は、white forelock と呼ばれ、ほぼ全員で見られます。KIT の遺伝子変異により、胎生期にメラノブラストの遊走の異常が生じて、白斑部分にはメラノサイトがありません。そのため、この白斑は完全脱色素斑となります。

もうひとつはワーデンブルグ症候群です。ワーデンブルグ症候群の三徴として知られているのは、先天性の前額頭髪の白毛、虹彩異色症、先天性難聴です。そのほか、内眼角側方変位、鼻根部の拡大もみられます。PAX3、MITF、EDN3、EDNRB、SOX10、SLUG/SNAI2、KITLG などいくつかの原因遺伝子があり、KITLG はワーデンブルグ症候群 2 型の原因遺伝子です。KITLG は文字通り、KIT の受容体に対するリガンドにあたります。

興味深いことに、まだら症の原因遺伝子である *KIT* は、Familial Gastrointestinal Stromal Tumor、Familial GIST と呼ばれる家族性の消化管の間葉系肉腫でも変異が認められ、ときに色素沈着が見られます。もうひとつ、Autosomal dominant progressive hyperpigmentation and lentiginos も *KIT* の変異によって生じる色素性疾患です。まだら症と同じ常染色体顕性遺伝形式を示しますが、この疾患は掌蹠を含めて小色素斑が多発する疾患です。

一方、ワーデンブルグ症候群の原因遺伝子である *KITLG* 変異でも異なる色素異常症が見られます。Familial progressive hyper- and hypopigmentation、FPHH といい、常染色体顕性遺伝形式を示し、文字通り、色素斑と脱色素斑が散在します。ワーデンブルグ症候群 2 型と Familial progressive hyper- and hypopigmentation で認められる *KITLG* 変



異は、それぞれ異なる部位に位置することが分かっており、このことが異なる表現型を示す理由と考えられます。

### linear and whorled nevoid hypermelanosis


さらに KITLG の変異は、linear and whorled nevoid hypermelanosis という色素異常症の原因遺伝子でもあります。四肢体幹にブラシュコ線に沿った、つまり、曲線状および渦巻き状の色素斑が出現します。この色素斑は、生後 1、2 歳までは拡大傾向を示しますが、その後は変化せず、年齢とともに徐々に消退することもあります。まれに発達障害や心疾患の合併の報告があります。先ほどお話ししたように、本疾患はブラシュコ線に沿った皮疹が特徴ですので、遺伝学的な違いのある 2 種類のケラチノサイトが皮膚に存在していることが分かります。一つの個体の中で、遺伝的に異なる細胞が混在することを遺伝学的なモザイクといいます。最近、色素斑部の表皮のみ KITLG の変異を持つことが分かりました。つまり、linear and whorled nevoid hypermelanosis は KITLG の遺伝学的なモザイクによって生じている疾患です。

この linear and whorled nevoid hypermelanosis とフィルムスのネガとポジの関係になっているのが、伊藤白斑、hypomelanosis of Ito です。精神発達異常を伴う hypomelanosis of Ito の一部は MTOR 変異によるモザイクが原因であることを明らかになっています。

### 色素失調症

色素失調症は、NEMO 遺伝子の変異によって発症します。X 染色体顕性遺伝形式を示し、患者さんの 97%は女兒ですが、患者さんの半数は孤発例とされています。生下時から列序性の紅斑と小水疱が見られる疾患ですが、これは X 染色体のライオニゼーションとよばれる機能的モザイクによって発症するために見られる特徴的な皮疹です。生下時から 2 週間ほど、紅斑と小水疱を示す炎症期、数週から数か月の間に丘疹となり、疣状・苔癬期、その後、4、5 歳ころまで色素沈着期、そして、色素消退期の 4 期に分けられます。男児は胎生致死とされていますが、XXY の核型

**linear and whorled nevoid hypermelanosis**



- Blaschko線に沿って色素斑が出現。
- Kalter et al. (1988)が命名。(Iijima et al. (1987)が別名で報告)
- 出生後1、2歳までは拡大傾向を示すが、その後は変化ない。年齢とともに徐々に消退することもある。
- 皮膚以外の症状はないことが多いが、発達障害や心疾患の合併の報告がある。
- SorlinらがKITLGの遺伝学的なモザイクが原因であると明らかにした。(Sorlin et al. JID, 2017)

**色素失調症**

**Incontinentia pigmenti**



1. X染色体顕性遺伝で97%は女子に多い。(患者の半数は孤発例である。)
2. 男児は胎生致死とされているが、XXYの核型を持つラインフェルター症候群や部分的に皮疹を生じる遺伝学的なモザイクにより男児にもみることがある。
3. 生下時から列序性の紅斑と小水疱がみられる疾患である。これはX染色体のライオニゼーションとよばれる機能的モザイクによって発症するためにみられる。
4. X染色体上のNEMO変異による。
5. 症状は4期に分けられる
  - A) 炎症期 : 出生児またはその直後
  - B) 疣状・苔癬期 : 数週間から数か月
  - C) 色素沈着期 : 4-5歳頃まで。
  - D) 色素沈着消退期

を持つクライフェルター症候群や部分的に皮疹を生じる遺伝学的なモザイクにより男児にもみることがあります。

### レックリングハウゼン病

神経線維腫症 1 型、レックリングハウゼン病は、ニューロフィブロミン遺伝子の変異によって生じ、常染色体顕性遺伝形式を示します。カフェオレ斑と神経線維腫、そのほか、骨、眼、神経系などに多彩な症状を示す母斑症です。カフェオレ斑は小児では径 0.5cm 以上、成人では径 1.5cm 以上の淡い褐色斑を指し、6 個以上あれば本症を強く疑います。同じシグナル伝達経路上にある SPRED1 遺伝子の変異によって、色素斑のみ生じて神経線維腫を認めないレジウス症候群があります。

### 遺伝性対側性色素異常症 (DSH)、遺伝性汎発性色素異常症 (DUH)

遺伝性対側性色素異常症、DSH は、RNA 編集酵素である ADAR1 遺伝子の変異によって生じ、四肢末端、特に手背および足背に、5mm 大の、濃淡様々な、色素斑と脱色素斑が密に混在する常染色体顕性遺伝形式を示す疾患です。顔にも皮疹を認めることがあります。通常、合併症は認めませんが、2 対の ADAR1 遺伝子の両方に変異が入る biallelic mutation では、重篤な神経症状を示すエーカルディ・グティエール症候群を発症します。

遺伝性汎発性色素異常症、DUH は DSH に見られる皮疹が四肢だけでなく体幹にもみられる疾患で、ABCB6 もしくは SASH1 遺伝子の変異によって発症します。SASH1 の変異では、露光部中心に色素斑が見られ、SASH1 mutated pigmentary phenotype として、DUH とは分けて考えることがあります。SASH1 の biallelic mutation は、皮膚がん、脱毛、色素異常、爪変形、角化症がみられる CAPOK と呼ばれる症候群を発症します。

### 網状肢端色素沈着症

網状肢端色素沈着症は、手背足背の点状、網状の色素沈着であり、掌蹠には点状陥凹を認めます。原因遺伝子は ADAM10 で、常染色体顕性遺伝形式を示します。本症は Dowling-Degos 病という原因遺伝子が異なる疾患との鑑別が必要です。網状肢端色素沈着症は発症年齢が思春期前で、角化傾向に乏しく、病理組織像でも表皮肥厚を認めないなど違いがあります。

以上、遺伝性色素異常症について概説いたしました。

**網状肢端色素沈着症(北村)**  
**Reticulate acropigmentation of Kitamura (RAK)**



1. 1943年北村にて最初に報告された。
2. 常染色体優性遺伝
3. 手背と足背、ときに四肢頸部にも発症する網状の色素沈着。
4. 個疹は不整形で淡褐色で、やや陥凹する。
5. 原因遺伝子はADAM10 (Kono M, et al. Hum Mol Genet, 2013)

Kono M, et al. Hum Mol Genet, 2013  
Kono M, et al. J Dermatol Sci, 2019

「マルホ皮膚科セミナー」

[https://www.radionikkei.jp/maruho\\_hifuka/](https://www.radionikkei.jp/maruho_hifuka/)