

マルホ皮膚科セミナー

2021年1月11日放送

「第119回日本皮膚科学会総会 ⑱

教育講演32-1 色調が濃くなる疾患」

近畿大学 皮膚科
准教授 大磯 直毅

色調が濃くなる疾患の鑑別診断

本日はこのような機会を頂きまして、誠にありがとうございます。色調が濃くなる疾患につき、お話をさせていただきます。

色調が濃くなる疾患には、色素異常症のうち色素増強症、色素増強をともなう遺伝性皮膚疾患、母斑/母斑症、感染症、腫瘍、炎症後色素沈着、その他、などさまざまな皮膚疾患が存在しています。臨床実地では、これらの疾患を鑑別診断していくことになります。

色調が濃くなる病態の理由

色調が濃くなる病態として、以下のような理由があります。

メラノサイト数、メラノサイト存在部位の異常として、表皮メラノサイト数増加、例えば色素斑があります。真皮メラノサイト残存、例えば蒙古斑があります。

メラノソーム（メラニン顆粒）量の異常として、表皮メラノソーム数増加、例えば café-au-lait 斑や扁平母斑があります。真皮へのメラノ

色調が濃くなる疾患

1. 色素異常症：色素増強症
2. 色素増強をともなう遺伝性皮膚疾患
3. 母斑/母斑症
4. 感染症
5. 腫瘍
6. 炎症後色素沈着
7. その他

色調が濃くなる病態

- ・ メラノサイト数、メラノサイト存在部位の異常
表皮メラノサイト数増加：色素斑
真皮メラノサイト残存：蒙古斑
- ・ メラノソーム（メラニン顆粒）量の異常
表皮メラノソーム数増加：café-au-lait斑・扁平母斑
真皮へのメラノソーム滴落：炎症後色素沈着・固定薬疹
- ・ メラノソーム（メラニン顆粒）などの細胞内分布異常
メラノサイト内メラノソーム分布異常
ケラチノサイト内メラノソーム分布異常
- ・ 色調に関与する内因性・外因性物質の沈着
ヘモジデロシス・オクロノシス
- ・ 表皮の厚さ
脂漏性角化症

ソーム滴落、例えば炎症後色素沈着や固定薬疹があります。病理組織学的に液状変性をともなう疾患で生じやすい傾向があります。

メラノソーム（メラニン顆粒）などの細胞内分布異常として、メラノサイト内メラノソーム分布異常やケラチノサイト内メラノソーム分布異常があります。

色調に関与する内因性・外因性物質の沈着として、例えば、ヘモジデローシス・オクロノーシスがあります。

表皮の厚さとして、例えば、脂漏性角化症では、メラノソーム（メラニン顆粒）が積み重なって、色素増強として観察されます。

外観上の色素増強にはさまざまな病態が存在しています。

色素異常症・色素増強症

色素異常症には以下の疾患があります。

乳幼児期から成人で発症する疾患として、雀卵斑、遺伝性対側性色素異常症 *dyschromatosis symmetrica hereditaria* (DSH)、遺伝性汎発性色素異常症 *dyschromatosis universalis hereditaria* (DUH)、Familial progressive hyperpigmentation (FPH)、Dowling-Degos disease (DDD)、単純型表皮水疱症・色素異常型 *epidermolysis bullosa simplex with mottled pigmentation* (EBS-MP)、網状肢端色素沈着症 *acropigmentatio reticularis* (AK)、*erythema dyschromicum perstans*, *ashy dermatosis*、特発性多発性斑状色素沈着症などがあります。

また、成人から高齢で発症する疾患として、肝斑、老人性色素斑、扁平苔癬様角化症、光線花弁状色素斑、摩擦黒皮症などがあります。

色素増強をともなう遺伝性色素異常症

色素増強をともなう遺伝性色素異常症についてまとめました。

遺伝性対側性色素異常症 DSH は、常染色体優性遺伝、*ADARI* の遺伝子変異により、手背足背の色素斑と脱色素斑が生じます。*ADARI* は RNA 編集酵素です。

色素増強症

乳幼児期～成人

雀卵斑

遺伝性対側性色素異常症

dyschromatosis symmetrica hereditaria (DSH)

遺伝性汎発性色素異常症

dyschromatosis universalis hereditaria (DUH)

Familial progressive hyperpigmentation (FPH)

Dowling-Degos disease (DDD)

表皮水疱症単純型・色素異常型

epidermolysis bullosa simplex with mottled pigmentation (EBS-MP)

網状肢端色素沈着症

acropigmentatio reticularis (AK)

erythema dyschromicum perstans, *ashy dermatosis*

特発性多発性斑状色素沈着症

成人～高齢

肝斑

老人性色素斑

扁平苔癬様角化症

光線花弁状色素斑

摩擦黒皮症

遺伝性汎発性色素異常症 1 型
DUH1 は、常染色体優性遺伝、*SASH1* の遺伝子変異により、全身色素斑と脱色素斑が生じます。*SASH1* は α MSH/MC1R/SASH1 のシグナル経路に関わります。

遺伝性汎発性色素異常症 2 型
DUH2 は、常染色体優性遺伝、原因遺伝子は第 12 番染色体に存在していますが、いまだ同定はされていません。全身色素斑と脱色素斑が生じます。

遺伝性汎発性色素異常症 3 型
DUH3 は、常染色体優性遺伝、*ABCB6* の遺伝子変異により、全身色素斑と脱色素斑が生じます。*ABCB6* は構造蛋白の層板状骨格形成に関わります。

Familial progressive hyperpigmentation FPH は、常染色体優性遺伝、*KITLG* の遺伝子変異により、全身の進行性色素斑と脱色素斑が生じます。KIT リガンド異常により、KIT シグナル異常が生じます。

Dowling-Degos disease 1 型 DDD1 は、常染色体優性遺伝、*KRT5* の遺伝子変異により、腋窩鼠径部の網状色素斑もしくは全身の網状色素斑が生じます。ケラチン 5 は表皮基底層ケラチノサイトに発現しており、ケラチノサイト内のメラノソーム輸送障害との関連が示唆されています。

Dowling-Degos disease 2 型 DDD2 は、常染色体優性遺伝、*POFUT1* の遺伝子変異により、全身の網状色素斑が生じます。Notch シグナル異常との関連が示唆されています。

Dowling-Degos disease 3 型 DDD3 は、常染色体優性遺伝、原因遺伝子は第 17 番染色体に存在していますが、いまだ同定はされていません。腋窩鼠径部の網状色素斑が生じます。

Dowling-Degos disease 4 型 DDD4 は、常染色体優性遺伝、*POGLUT1* の遺伝子変異により、全身の網状色素斑が生じます。Notch シグナル異常との関連が示唆されています。

表皮水疱症単純型・色素異常型 EBS-MP は、常染色体優性遺伝、*KRT5* もしくは *KRT14* の遺伝子変異により、全身の網状色素斑が生じます。ケラチノサイト内のメラノソーム輸送障害との関連が示唆されています。

網状肢端色素沈着症 RA は、常染色体優性遺伝、*ADAM10* の遺伝子変異により、手背足背の網状色素斑が生じます。Notch シグナル異常との関連が示唆されています。

遺伝性色素異常症

疾患名	遺伝形式	原因遺伝子	症状	遺伝子の機能
DSH	AD	<i>ADAR1</i>	手背足背の色素斑と脱色素斑	RNA編集酵素
DUH1	AD	<i>SASH1</i>	全身色素斑と脱色素斑	α MSH/MC1R/SASH1
DUH2		12q21-q23	全身色素斑と脱色素斑	
DUH3	AD	<i>ABCB6</i>	全身色素斑と脱色素斑	PMEL形成
FPH	AD	<i>KITLG</i>	全身の進行性色素斑と脱色素斑	KITシグナル
DDD1	AD	<i>KRT5</i>	腋窩鼠径部の網状色素斑	メラノソーム輸送
	AD	<i>KRT5</i>	全身の網状色素斑	メラノソーム輸送
DDD2	AD	<i>POFUT1</i>	全身の網状色素斑	Notchシグナル
DDD3	AD	17p13.3	腋窩鼠径部の網状色素斑	
DDD4	AD	<i>POGLUT1</i>	全身の網状色素斑	Notchシグナル
EBS-MP	AD	<i>KRT5</i>	全身の網状色素斑	メラノソーム輸送
	AD	<i>KRT14</i>	全身の網状色素斑	メラノソーム輸送
RA	AD	<i>ADAM10</i>	手背足背の網状色素斑	Notchシグナル

表皮水疱症単純型・色素異常型

表皮水疱症単純型・色素異常型は、*KRT5/KRT14* 遺伝子の非 α ヘリックス領域のミスセンス変異で生じます。乳幼児期は四肢の水疱、幼児期から青年期にかけて、四肢・体幹の小型の色素斑と脱色素斑が生じます。手掌・足底の角化と爪甲形成不全を伴います。

Erythema dyschromicum perstans

Erythema dyschromicum perstans は Ashy dermatosis とも呼ばれます。

次の特徴があります。20代成人に発症しやすく、慢性化する傾向にありますが、小児例は半数以上が自然治癒もしくは軽快します。特発性・後天性の真皮メラニン沈着症です。無症候性・ash color (灰白～灰青色)の斑が多発します。病理組織で、液状変性、苔癬反応、組織学的色素失調を示します。そのため、扁平苔癬の一型かどうか、議論がされています。小児例の電顕像で、表皮角化細胞間浮腫、デスモゾーム退縮、細胞の膨化・細胞質辺縁へのメラノソーム散在 (核帽形成不全) が示されています。

おわりに

色素増強症は、おもに遺伝子変異が関与する疾患、遺伝因子と環境因子が関与する疾患、おもに環境因子が関与する疾患があります。疾患ごとの病態を明らかにすることで、新規の治療法につながり、患者さんの苦しみを救えたらと思います。

本日はこのような機会をお与えいただき、誠にありがとうございました。

表皮水疱症単純型・色素異常型

- *KRT5/KRT14* 遺伝子の非 α ヘリックス領域のミスセンス変異
- 乳幼児期は四肢の水疱
- 幼児期から青年期にかけて、四肢・体幹の小型の色素斑と脱色素斑
- 手掌・足底の角化
- 爪甲形成不全を伴いうる

Erythema dyschromicum perstans

- 別名 Ashy dermatosis
- 20代成人に発症しやすく、慢性化
- 小児例は半数以上が自然治癒もしくは軽快
- 特発性・後天性の真皮メラニン沈着症
- 無症候性・ash color (灰白～灰青色)の斑が多発
- 病理組織：液状変性・苔癬反応・組織学的色素失調
→ 扁平苔癬の一型か?
- 電顕：表皮角化細胞間浮腫・デスモゾーム退縮・細胞の膨化・細胞質辺縁へのメラノソーム散在 (核帽形成不全)