

16章 色素異常症

ヒトの皮膚色を決定する代表的な因子はメラニン色素，カロチン，ヘモグロビンである。このなかでもメラニンによる影響が大きく，人種差による皮膚色の違いはメラニンの種類と量の差による。よって，色素異常をきたす疾患の多くはメラニンの増加ないし減少によるもので，その機序としてメラニン色素の産生不全ないし亢進，メラノサイトの減少ないし増加があげられる。原因には先天的，自己免疫反応，日光誘発などが考えられる。

また，ビタミン A の前駆体であるカロチンを含んだ物質を大量に摂取すると，角層や皮下脂肪層にカロチンが増加し黄色調の皮膚を呈する（柑皮症）。そのほか，刺青や外傷など異物の皮膚沈着についても解説する。血管の異常，あるいは血管内のヘモグロビンも皮膚色に変化を及ぼすが，本章では取り上げない。

A. 色素の脱失を主体とするもの

表 16.1 眼皮膚白皮症（OCA）の主な分類

病型
OCA 1 型：チロシナーゼ関連型（tyrosine-related）
1A：酵素活性がまったくない（旧名：チロシナーゼ陰性型）
1B：酵素活性をわずかに残す（旧名：黄色変異型）
1mp：最少色素型（minimal pigment albinism）
1ts：温度感受性型（temperature-sensitive）
OCA 2 型：P 蛋白関連型（旧名：チロシナーゼ陽性型）
OCA 3 型：TRP-1 関連型
OCA 4 型：MATP 遺伝子型
HPS 型：Hermansky-Pudlak 症候群
CHS 型：Chédiak-Higashi 症候群

1. 眼皮膚白皮症 oculocutaneous albinism ; OCA ★★

同義語：先天性白皮症（congenital albinism）

Essence

- メラニン合成過程（図 1.18 参照）に先天的な異常があるため，生下時から皮膚や髪，眼の色素が減少ないし消失。
- 基本的に全病型とも常染色体劣性遺伝。
- 強い日光過敏のため，皮膚癌を合併しやすい。
- 強力なサンスクリーンの使用が重要。

分類

原因遺伝子の違いにより OCA 1～OCA 4 の 4 型に大別され（表 16.1），さらに Hermansky-Pudlak 症候群や Chédiak-Higashi 症候群など，遺伝性疾患の一症状としても眼皮膚白皮症が認められる。各病型の症状や原因については後述する。

病理所見

メラノサイトの数や形は正常であるが，未熟なメラノソーム（stage IV にまで達していないもの）を電子顕微鏡で確認できる（図 16.1）。Chédiak-Higashi 症候群では，皮膚，白血球，諸臓器に巨大ライソソームを検出する。

診断・検査

電子顕微鏡下でメラノサイト内のメラノソームの成熟度を観察する。最重症型の OCA1A ではメラニンの沈着を認めない未熟な stage I/II のメラノソームのみを認める。ある程度色素産

生が残存する病型では stage III と少数ながら stage IV までのメラノソームも認めることがある。最重症型の OCA1A では、出生前診断が行われることがある。病型確定には遺伝子変異の同定が必要となる。

治療

紫外線による発癌および皮膚老化を予防するため、乳児期から強力なサンスクリーンを外用する。また、眼の保護のため色付きのコンタクトレンズないしサングラスを使用する。

眼皮膚白皮症の病型

1) OCA 1 型

★

チロシナーゼ遺伝子の変異により生じ、チロシナーゼ活性がまったく失われた OCA1A（以前はチロシナーゼ陰性型と分類されていた）、部分的に活性の残っている OCA1B などさらに細かく分類される。いずれも常染色体劣性遺伝形式をとる。日本人では最も頻度の高い病型である。

OCA1A のようにメラニンがまったく合成されない病型では、皮膚は生涯を通じて白またはピンク色を呈し、毛髪も白色ないし金色となる（**図 16.2**）。日焼けが著しく、露出部では紫外線により傷害されやすく悪性腫瘍（基底細胞癌、有棘細胞癌、悪性黒色腫など）を生じやすい。眼においては、虹彩と脈絡膜は青色、眼底は淡紅色を呈するため、真横からの照明では青く、正面からの照明ではピンク色に見える（pink-eye）。羞明および矯正不可能な視力障害を伴い、常に眼を細め横目で見るという特有の顔貌を示す。水平方向の眼振も呈する。一方、メラニンの産生がきわめて低下しているが若干でも残っている病型では、出生時は OCA1A と区別不可能であっても、加齢に伴い毛髪と皮膚に徐々に色素が認められるようになる症例もある。

2) OCA 2 型

★

15 番染色体にある P 蛋白の遺伝子の異常により生じ、常染色体劣性遺伝形式をとる。P 蛋白は、マウスではチロシンをメラノソームの中へ輸送する機能をもつが、ヒトにおける機能は明らかではない。

出生時に色素がまったくないものから軽度認める症例まで多彩であり、臨床症状だけでは OCA 1 型とは鑑別できない。眼は青みがかかった灰色で、毛髪は淡い黄色からブロンドを呈するが、加齢とともに色素が強くなってくる。

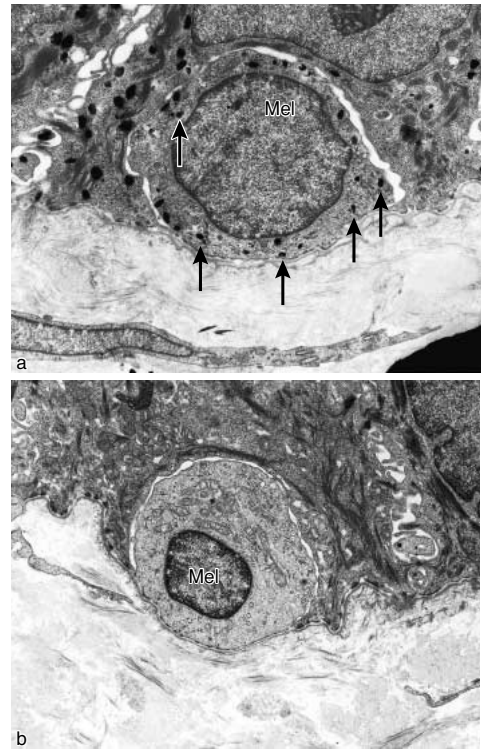


図 16.1 メラノサイト (Mel) の電子顕微鏡像：健康者 (a) と眼皮膚白皮症 (b)。

a：健康者のメラノサイトでは、黒色調の成熟したステージIVメラノソームを細胞質内に大量に認める（矢印）。メラノサイトは周囲のケラチノサイトにメラノソームを移送している。b：眼皮膚白皮症ではほとんどが未熟なステージIIまでのメラノソーム。周囲のケラチノサイトの細胞質内にも成熟したメラノソームは認められない。

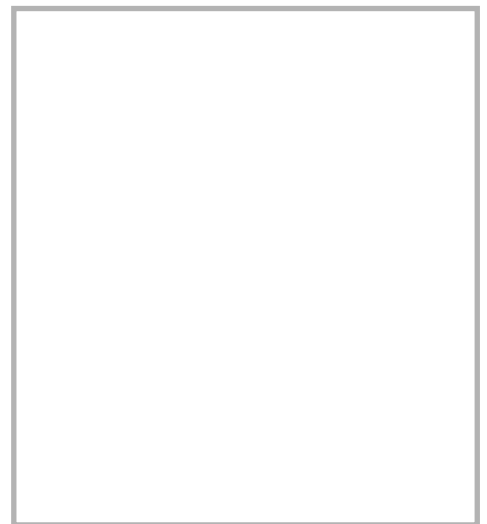


図 16.2 眼皮膚白皮症 (oculocutaneous albinism), OCA1A 型

女児例。メラニン色素産生能を有さないため、成長しても毛髪は白色調のままである。



図 16.3 眼皮膚白皮症, OCA4 型

生下時は完全な白毛であったが、成長とともに徐々に色素沈着が生じ、現在は金髪を呈する。



図 16.4 Hermansky-Pudlak 症候群

毛は金髪。皮膚は色白である。成長とともに徐々に色素を有するようになってきた。出血傾向あり。肺腺維症や腸炎などの症状は年齢を経てから出現することが多い。

3) OCA 3 型 ★

メラニン合成を調節する *TRP-1* (チロシナーゼ関連蛋白 1 型) 遺伝子変異により発症する。アフリカ系人種に好発し、皮膚色は赤褐色で、毛髪は淡い赤褐色から赤毛を呈する。通常眼症状は伴わない。

4) OCA 4 型 ★

MATP 蛋白の異常により発生、最近複数の日本人患者症例も同定され、日本人では OCA1 に続き頻度の高い病型である。皮膚には色素をやや認め、毛髪は淡い黄色が最も多いが茶などの症例もある (図 16.3)。眼は青や灰色、赤褐色で、眼振は約半数でみられる。

5) Hermansky-Pudlak (ヘルマンスキー・パドラック)

症候群 Hermansky-Pudlak syndrome ; HPS ★

細胞内蛋白質輸送にかかわると推測されているいくつかの原因遺伝子が明らかになっており、原因遺伝子に基づいて、さらに病型分類 (HPS1 ~ 4) されている。常染色体劣性遺伝。皮膚や毛髪にはある程度の色素が出現する (図 16.4)。セロイドリポフスチンの沈着による肺線維症や肉芽腫性大腸炎を併発することがあり、また、打ち身や鼻血、歯肉出血などの出血傾向を示す。

6) Chédiak-Higashi (チェディアック・東) 症候群 ★

Chédiak-Higashi syndrome ; CHS ★

1 番染色体 (1q42) にある *LYST* 遺伝子の異常により、微小管 (microtubule) が正常に機能せず発症する。常染色体劣性遺伝。メラノサイトの輸送障害による部分的白皮症と光線過敏症がある。皮膚はクリーム色～灰色を呈し、毛髪は赤毛となるが、顔面などの露出部は日焼けして暗紅色を呈する。また、好中球性免疫低下により細菌感染症に罹患しやすい。病理所見では末梢白血球に巨大ライソソーム顆粒 (ペルオキシダーゼ陽性) を認め、増悪期には、全身諸臓器へのリンパ球、組織球の浸潤と汎血球減少を主体とする急性の病像を呈する。治療としては感染症などに対する対症療法。根治療法として骨髄移植を行う。予後不良で、多くの症例では 10 歳未満でリンパ腫様症状をきたして死亡する。