

15章 角化症

近年角化のメカニズムが次々と明らかになりつつあり，原因不明とされていた遺伝性角化症の責任遺伝子が同定されてきている．しかし今なお原因不明な角化症が多数存在しており，今後のさらなる解明が期待される分野の一つである．

角化症は遺伝性角化症（魚鱗癬，Darier病など）と後天性角化症とに大別され，さらに後天性角化症は，炎症を主体とし癢疹などを伴う炎症性角化症（乾癬，扁平苔癬など），炎症を伴わない非炎症性角化症（鶏眼，胼胝）に分類することができる．本章では，以上の分類をもとにして代表的な疾患について述べる．

A. 遺伝性角化症

表 15.1 魚鱗癬の分類

遺伝性の魚鱗癬
尋常性魚鱗癬
伴性遺伝性魚鱗癬
水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症
非水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症
葉状魚鱗癬
道化師様魚鱗癬
内臓病変を随伴する魚鱗癬（魚鱗癬症候群）
Sjögren-Larsson 症候群
Netherton 症候群
KID 症候群
Dorfman-Chanarin 症候群
Refsum 症候群
Rud 症候群
Conradi 症候群
非遺伝性の魚鱗癬
後天性魚鱗癬

a. 魚鱗癬 ichthyosis ★

魚鱗癬とは，角層の剥脱機構に異常が生じた結果，全身の皮膚が乾燥および粗造化して落屑を生じる状態のことをいう．魚の鱗のようにみえることから名付けられた．皮膚の角化や脱落過程に先天的な異常があり，遺伝性角化症に分類されるものが大部分であるが，まれに後天的にこの症状を呈する場合があります．悪性腫瘍に伴うことが多い．魚鱗癬は，臨床症状や遺伝形式，罹患部位などによって 10 種類以上に分類される（表 15.1）が，ここでは比較的好くみられる病型について，以下それぞれ述べる．

1. 尋常性魚鱗癬 ichthyosis vulgaris ★ ★

Essence

- 常染色体優性遺伝で，皮膚の乾燥と落屑を特徴．
- 乳幼児期に発症し，主に関節伸側や体幹に魚鱗様外観，乾燥，落屑．夏季に軽快．
- 治療は対症的，保湿剤など．

症状

出生時は無症状で，乳幼児期に発症して 10 歳頃まで進行性である．青年期以降軽快することが多い．主に四肢伸側や体幹において，皮膚が乾燥し枇糠様，小葉状落屑を呈する．とくに下腿前面や背部に好発し，四肢関節屈側，腋窩，外陰や胸腹部は侵されない（図 15.1）．自覚症状はなく，まれに癢疹がある程度．夏季軽快し，皮膚が乾燥しやすい冬季に増悪する．アト

ピー性皮膚炎を合併する例がある。

病因

原因遺伝子は同定されていない。表皮での保湿などを行う物質であるフィラグリン (filaggrin) の産生が低下した結果、角質脱落の障害、皮膚の乾燥や落屑などを生じる (1章参照)。常染色体優性遺伝で、しばしば家族内発生する。

病理所見

角質の脱落遅延のため、角層の肥厚と顆粒層の減少ないし消失が認められる。

検査所見・診断

皮疹および病理組織像、家族歴から診断する。特異的な診断マーカーはない。

鑑別診断

他の遺伝性魚鱗癬では後述のとおり、出生時から発症し、四肢関節屈側も侵されることが多い (表 15.2)。ほかに、乾燥型の小児湿疹では強い痒疹、丘疹、アトピー素因などがあり、後天性魚鱗癬では発症年齢や臨床経過、悪性腫瘍の検索などによって鑑別できる。

治療・予後

治療は対症的で、保湿剤外用、尿素軟膏、サリチル酸ワセリンおよびビタミン D₃ 軟膏など。青年期以降は軽快する。



図 15.1 尋常性魚鱗癬 (ichthyosis vulgaris)
皮膚は乾燥し靴糠様、小葉状落屑を呈する。

15

表 15.2 魚鱗癬に属する主な各病型の比較

	尋常性魚鱗癬	伴性遺伝性魚鱗癬	水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症	非水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症、葉状魚鱗癬	道化師様魚鱗癬
頻度	しばしば	ときに	まれ	まれ	きわめてまれ
遺伝形式	常染色体優性	X染色体劣性	常染色体優性	常染色体劣性	常染色体劣性
発症時期	乳幼児	生下時～出生直後	生下時～出生直後	生下時	生下時
皮膚症状 部位	四肢、体幹 (背部>腹部) 間擦部 伸側>屈側	腹部>背部 間擦部 伸側=屈側	全身	全身	全身
形態	細かい鱗屑	黒褐色、大きな鱗屑	角質増殖が強い	潮紅、細かい鱗屑～暗褐色、大きな鱗屑 (葉状魚鱗癬)	きわめて厚い角質、ひびわれ、眼瞼外反
病理組織	角質の肥厚と顆粒層の菲薄化	角質の肥厚、顆粒層はほぼ正常	顆粒変性	角質肥厚 (不全角化を伴うものと伴わないものがある)	著明な角質増殖
病因	フィラグリン産生低下	ステロイドスルファターゼの欠損	ケラチン遺伝子 (K1/K10) の異常	一部はトランスグルタミナーゼの欠損	不明



図 15.2 伴性遺伝性魚鱗癬 (X-linked ichthyosis)
比較的大きな鱗屑を有し、尋常性魚鱗癬より症状が強い。



図 15.3 ① 水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症 (bullous congenital ichthyosiform erythroderma)
潮紅と厚い角化を伴う皮膚病変を全身に認める。

2. 伴性遺伝性魚鱗癬 X-linked ichthyosis ★

Essence

- ステロイドスルファターゼの欠損あるいは著明減少により、角質の脱落遅延を起こして生じる。伴性劣性遺伝。
- 症状は尋常性魚鱗癬よりも重症。皮疹は関節屈側も侵される。

症状

生後まもなく発症し、加齢により軽快しない。皮膚症状は尋常性魚鱗癬よりも高度で、鱗屑は大きく暗褐色を呈する (図 15.2)。半透明の薄膜で全身が覆われている状態で出生することもある (コロジオン児)。四肢関節屈側も侵し、体幹では腹部がより強く侵される。角膜混濁を合併しやすい。尋常性魚鱗癬と同じく、冬季に悪化し夏季に軽快する。

病因

X染色体上にあるステロイドスルファターゼ (steroid sulfatase ; 角層において細胞間接着に寄与する硫酸コレステロールを分解する酵素) 遺伝子の変異により、硫酸コレステロールが角層細胞間に蓄積し、角質細胞が剥離遅延を起こすため生じる (1章参照)。伴性劣性遺伝であるため、ほとんどが男児に発症する。

病理所見・検査所見

角層が肥厚し、顆粒層および有棘層は正常ないし軽度に肥厚する。毛孔性角化はまれに認める。角層、末梢白血球、線維芽細胞中のステロイドスルファターゼの欠損あるいは著減が明らかで、疾患をもつ胎児の母 (保因者) では尿中エストリオールの低下をみる。

鑑別診断・治療

尋常性魚鱗癬との鑑別にはステロイドスルファターゼの低下を証明する。対症療法。尋常性魚鱗癬に準じる。

3. 水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症 bullous congenital ichthyosiform erythroderma ; BCIE ★

症状

コロジオン児として出生することがある。乳幼児期はびまん性の潮紅、水疱形成を繰り返すが、しだいに鱗屑が厚くなり学童期には高度の角化が固定する (図 15.3)。潮紅を伴う皮膚面

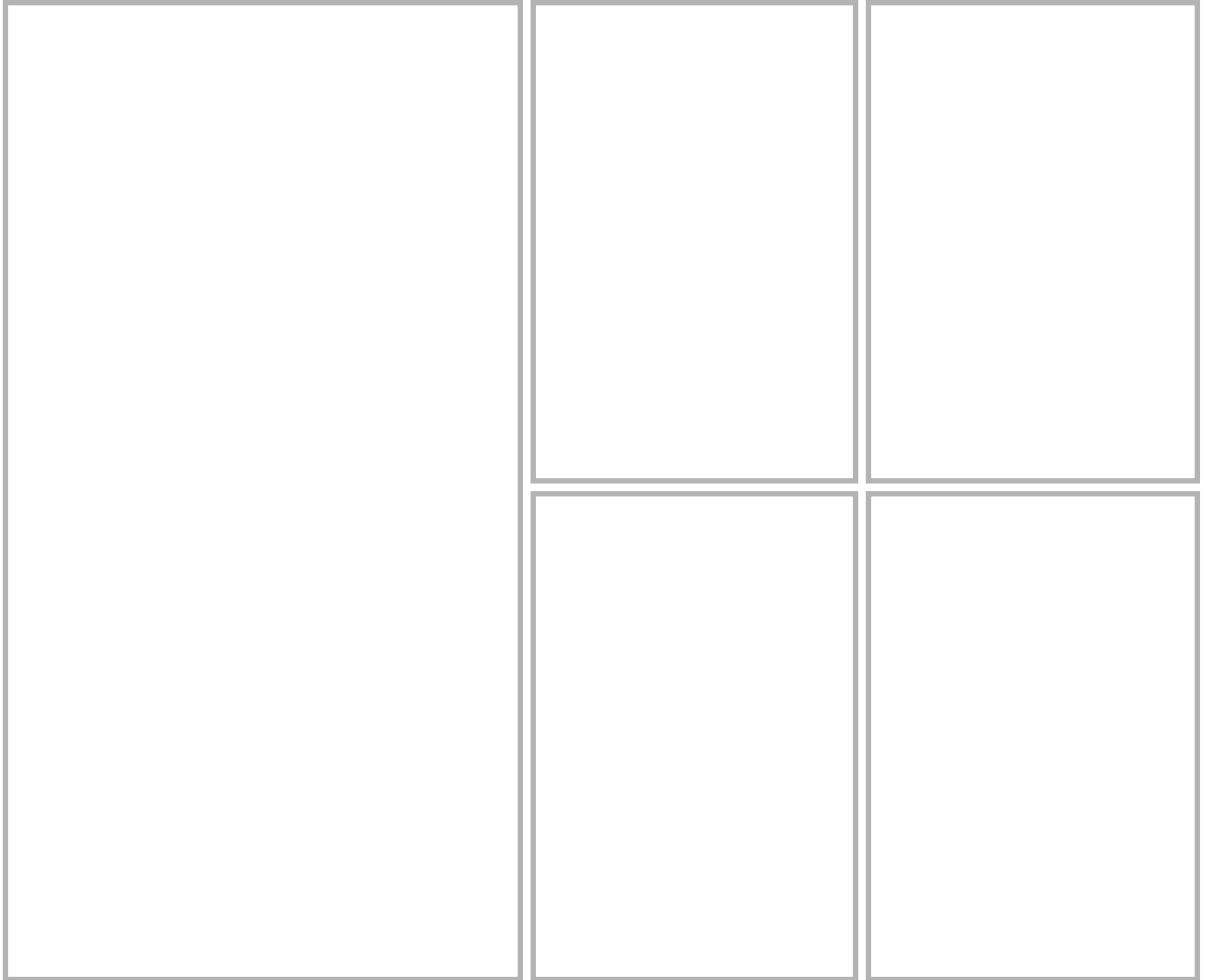


図 15.3 ② 水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症

全身性皮膚の潮紅。手掌、足趾に汚穢な色調の強い角化を伴う（とくにケラチン 10 に変異を有する症例に多い）。

上の厚い角化性局面には特徴的な悪臭も伴う。関節屈側を含めて全身が侵され、暗紅色調の紅皮症を呈する。生命予後は良好である。

病因

有棘細胞の細胞骨格（中間径線維）はケラチン 1 と 10 により構築されている。本症はケラチン 1 または 10 遺伝子の変異の結果、ケラチン線維形成に障害が生じ、細胞骨格が乱れ、表皮内水疱形成をきたし、続発性の角層肥厚を生じる（図 1.14 参照）。常染色体優性遺伝。

病理所見

角層や有棘層の肥厚のほか、顆粒層から有棘層にかけて、ケラチン線維の凝集、大型のケラトヒアリン顆粒をもつ空胞化細

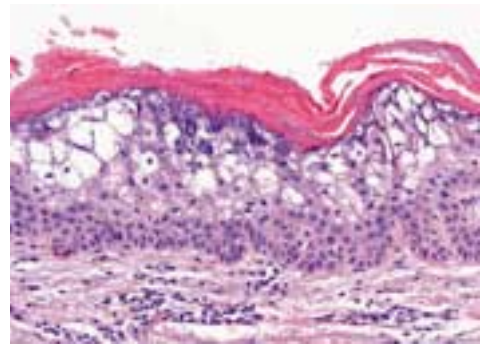


図 15.4 水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症の病理組織像
表皮の顆粒変性を認める。



図 15.5 Siemens 型水疱性魚鱗癬

水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症に比べて、比較的軽微な臨床症状を呈する。潮紅と過角化を伴う。



図 15.6 ① 非水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症 (non-bullous congenital ichthyosiform erythroderma)
全身性のびまん性潮紅と細かい鱗屑を伴う落屑。水疱形成はみられない。

胞が特徴的にみられる〔顆粒変性 (granular degeneration), 図 15.4〕。

鑑別診断・治療

とくに新生児期には水疱形成が著明であり、表皮水疱症や伝染性膿痂疹と鑑別が必要。病理組織所見により鑑別する。エトレチナート内服や保湿剤の塗布を行う。

付) Siemens 型水疱性魚鱗癬 ichthyosis bullosa of Siemens

水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症の軽症型と位置づけられる。臨床症状が水疱型魚鱗癬様紅皮症と類似しているが、臨床的に紅皮症を伴わない (図 15.5)。表皮顆粒層で発現するケラチン 2e 遺伝子の変異により、病理組織学的に有棘層のごく上層の一部と顆粒層に局限した顆粒変性を認める。

4. 非水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症

non-bullous congenital ichthyosiform erythroderma ★

症状

コロジオン児で出生することが多く、2～3日でコロジオン膜が剥脱し全身のびまん性潮紅と落屑を呈する (図 15.6)。屈側を含めて全身が侵され、眼瞼外反をきたすこともある。季節による症状の変動は少ない。10歳頃まで進行性で、以後停止または軽快する。軽症から重症型まで臨床所見は多彩である。

病因

原因は多様で、複数の遺伝子が発症にかかわっていると推察されている。常染色体劣性遺伝形式をとり、一部の症例はトランスグルタミナーゼ 1 (transglutaminase 1) の遺伝子変異によって生じるが、正常な症例も多い。トランスグルタミナーゼ 1 の活性が完全欠損すると葉状魚鱗癬 (次項) となり、活性が少し残ると非水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症を発症する。トランスグルタミナーゼ 1 は、角質細胞の周辺帯 (cornified cell envelope) を形成するために必要なカルシウム依存性の酵素であり、これが欠損すると周辺帯は形成されない。本症は角質の物理的および化学的強度が著しく低下して生じるとされる (図 15.7, 図 1.16 参照)。

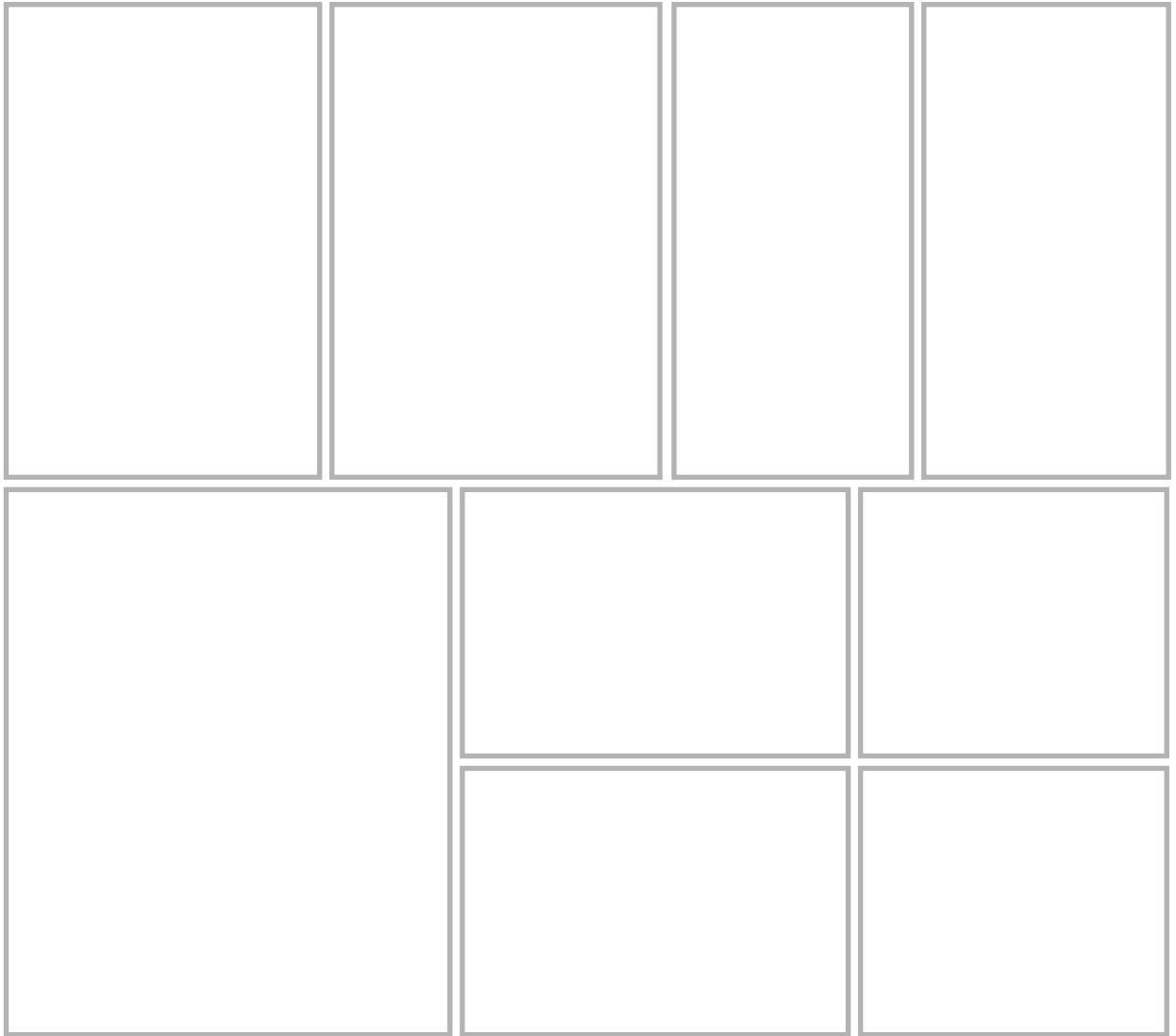


図 15.6 ② 非水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症

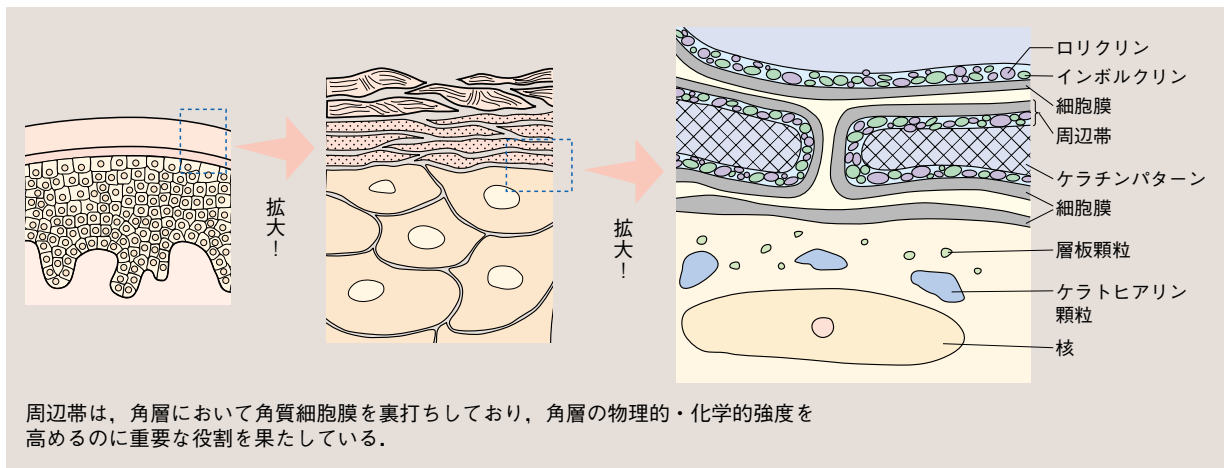


図 15.7 周辺帯 (cornified cell envelope) の模式図



図 15.8 葉状魚鱗癬 (lamellar ichthyosis)
暗褐色の大きな鱗屑が特徴。



図 15.9 道化師様魚鱗癬 (harlequin ichthyosis)
全身の著明な過角化を認める。眼部が赤いのは眼瞼外反を呈しているためである。正常な眼球はその下に存在している。

治療

エトレチナート (ビタミン A 誘導体) 内服が有効。二次感染を予防するため皮膚を清潔に保つ。

5. 葉状魚鱗癬 lamellar ichthyosis ★

およそ半数の症例はトランスグルタミナーゼの欠損により発症するが、活性が正常な症例もあり病因的にも多様な疾患である。非水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症と比べると臨床的に著しく粗大、暗褐色、板状、葉状の大きな鱗屑がみられる点が異なっている (図 15.8)。しかし、両者の中間型もみられる。臨床症状に加え、トランスグルタミナーゼ活性の欠損を同定できれば確定診断される。

6. 道化師様魚鱗癬 harlequin ichthyosis ★

同義語：道化師様胎児 (harlequin fetus)

出生時から皮膚がきわめて厚い角質で覆われ、皸裂 (ひびわれ) しており、眼瞼外反や口唇突出、開口が著しく、生後 2 週間以内に死亡する例が多い (図 15.9)。ABCA12 遺伝子の変異により発症することが 2005 年に日本人皮膚科医によって明らかとされた。ABCA12 は層板顆粒に存在する lipid transporter であり、本症では、層板顆粒の形成異常がある。常染色体劣性遺伝。出生前診断の適応にもなる重症型遺伝性角化症である。

7. 魚鱗癬症候群 ichthyosis syndrome ★

魚鱗癬の皮膚症状に加えて、一定の他臓器の先天異常を伴う遺伝性疾患を総称して魚鱗癬症候群と呼ぶ。皮膚症状は非水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症の症状に似たものが多い。発生頻度はいずれもきわめてまれである。以下に比較的頻度の高いものをあげる (表 15.3)。

① Sjögren-Larsson (シェーグレン・ラルソン) 症候群

常染色体劣性遺伝。先天性魚鱗癬様紅皮症、痙性四肢麻痺、精神発達遅滞を 3 主徴とする (図 15.10)。fatty aldehyde dehydrogenase (FALDH) 遺伝子に異常があり、FALDH が欠損するため生じる。

② Netherton (ネザートン) 症候群

常染色体劣性遺伝。セリンプロテアーゼインヒビターをコードする遺伝子 (SPINK5) の変異が原因で生じる。皮疹はアトピー性皮膚炎様あるいは先天性魚鱗癬様紅皮症様 (図 15.11)、

表 15.3 主な魚鱗癬症候群

病名	遺伝	皮疹	その他の症状
Sjögren-Larsson 症候群	常染色体劣性	非水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症	精神発達遅滞, 痙性四肢麻痺
Netherton 症候群	常染色体劣性	アトピー性皮膚炎様, bamboo hair	アトピー素因
KID 症候群	常染色体優性	四肢・顔面の棘状過角化	聴覚障害, 角膜炎
Dorfman-Chanarin 症候群	常染色体劣性	非水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症	白血球内の脂肪滴, 脂肪肝, 白内障, 神経症状
Refsum 症候群	常染色体劣性	葉状魚鱗癬様皮膚	色素性網膜炎, 多発性神経炎, 小脳性運動失調, 内耳性難聴
Rud 症候群	常染色体劣性	非水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症	てんかん, 精神発達遅滞, 低身長, 性腺機能低下
Conradi 症候群	常染色体優性または常染色体劣性	非水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症	骨格異常, 白内障, 骨端点状陰影, 四肢麻痺



図 15.10 Sjögren-Larsson 症候群
先天性魚鱗癬様紅皮症様の皮疹を伴う。

毛は節をもった bamboo hair で, 短く折れやすい。

③ KID 症候群

常染色体優性遺伝。角膜炎 (keratitis), 皮膚過角化 (ichthyosis), 聴覚障害 (deafness) を特徴とする。顔面や四肢を中心に乳頭腫状～棘状の角化性病変を生じる (図 15.12)

④ Dorfman-Chanarin (ドルフマン・シャナリン) 症候群

常染色体劣性遺伝の中性脂肪代謝異常症で, トリアシルグリセロールがさまざまな細胞の細胞質内に蓄積し, 脂肪滴を形成する。魚鱗癬のほか肝障害, 難聴, 精神発達遅滞, 白内障, 眼振などを伴うことがある。脂質分解酵素の一種をコードする *CGI-58* 遺伝子の変異が原因である (図 15.13, 15.14)。

⑤ Refsum (レフサム) 症候群

常染色体劣性遺伝。葉状魚鱗癬様の皮疹に加えて, 色素性網膜炎による夜盲, 小脳性運動失調, 多発性神経炎, 内耳性難聴など。先天性代謝異常が原因で血中のフィタン酸 (phytanic acid) が増加する。

⑥ Rud (ラッド) 症候群

常染色体劣性遺伝といわれているが, 男児に多く孤発例が多

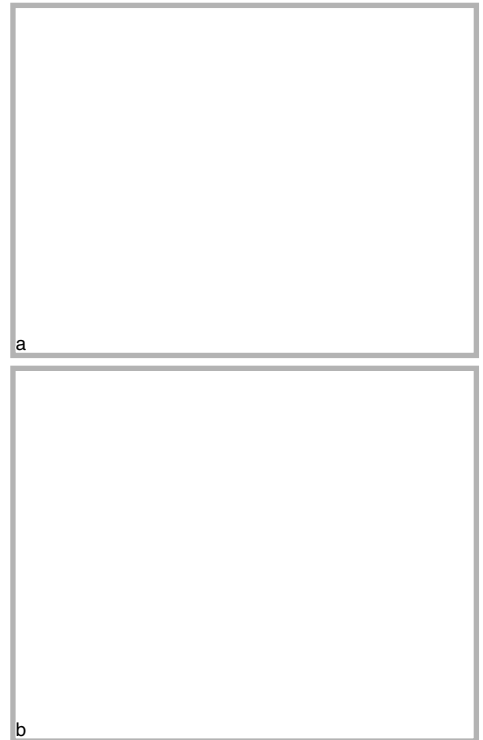


図 15.11 Netherton 症候群

a : アトピー性皮膚炎様, 先天性魚鱗癬様紅皮症様皮疹を伴う。b : 毛は節をもっており (bamboo hair), その部分で折れやすいため短毛である。



図 15.12 KID 症候群



図 15.13 Dorfman-Chanarin 症候群

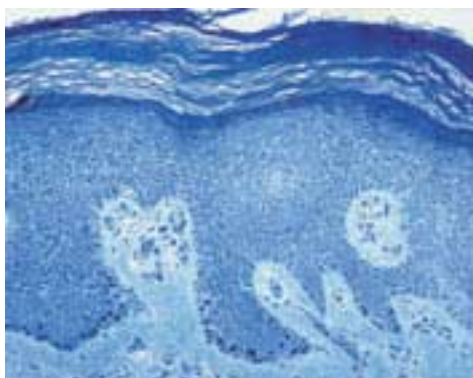


図 15.14 Dorfman-Chanarin 症候群の病理組織像

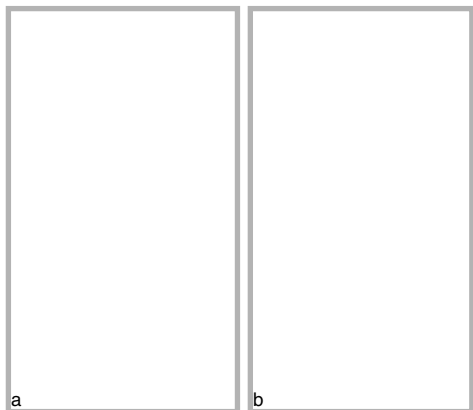


図 15.15 後天性魚鱗癬 (acquired ichthyosis)
a: Hodgkin 病に伴う。b: 菌状息肉症に伴う。

い。先天性魚鱗癬様紅皮症にてんかん、精神発達遅滞、性腺機能低下、低身長などを合併する。

⑦ Conradi (コンラジ) 症候群

非水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症の症状に加え、骨格異常、白内障、四肢麻痺などを伴う。

8. 後天性魚鱗癬 acquired ichthyosis ★

Essence

- 悪性腫瘍 (リンパ腫など), サルコイドーシス, 薬剤などに続発。
- 遺伝性魚鱗癬に類似した経過をとるが, 関節屈側を侵す。

症状

魚鱗癬としての症状は多様であるが, 関節屈側も侵す (図 15.15)。

病因

背景に主に以下のような疾患をもち, 後天的に魚鱗癬の症状を起こす。

- (i) 悪性腫瘍 [悪性リンパ腫 (とくに Hodgkin 病), 白血病, 内臓癌, Kaposi 肉腫など]。
- (ii) 全身性疾患 (サルコイドーシス, 甲状腺機能低下症, Hansen 病, 結核, SLE など)
- (iii) 薬剤 (ニコチン酸など)

病理所見

尋常性魚鱗癬と類似する。

検査所見・診断

皮膚症状や病理組織からでは尋常性魚鱗癬との区別は不可能。臨床経過と悪性腫瘍の検索が診断に重要となる。

b. 掌蹠角化症 palmoplantar keratosis ★**定義・分類**

原発性、遺伝性に手掌や足底に高度な角質増殖をきたす疾患の総称。臨床型や遺伝形式によりいくつかの病型に分類されている（**図 15.16**、**表 15.4**）が、遺伝子変異は一部の症例でしか同定されないものが多く、分類の正当性についても今後の検討が必要。代表的な病型を以下に示す。

治療

いずれの型も根本的な治療法はない。エトレチナート（ビタミン A 誘導体）内服やサリチル酸ワセリン、保湿剤の外用。

1. Thost-Unna (トスト・ウンナ) 型掌蹠角化症 ★

常染色体優性遺伝。乳児期から掌蹠に限局したびまん性の病変を形成し、周囲に紅暈を認める。掌蹠は発汗過多を示すことが多い。病理学的には、角層および表皮の肥厚が観察される。最近、ケラチン遺伝子（K1）に変異を認める症例が報告されている。

2. Vörner (フェルネル) 型掌蹠角化症 ★

常染色体優性遺伝。臨床的には Thost-Unna 型と区別することが不可能であるが、病理組織で顆粒変性（granular degeneration）を認めることで区別できる。約半数の患者でケラチン遺伝子（K9）の変異を認める。



図 15.16 ① 掌蹠角化症 (palmoplantar keratosis)
さまざまな程度の角化を掌蹠に認める。臨床所見だけで病型を決定するのは困難な場合が多い。

表 15.4 掌蹠角化症の主な病型

病名	遺伝	発症時期	皮疹	その他の症状
Thost-Unna 型	常染色体優性	乳幼児期	掌蹠に限局したびまん性角化病変、周囲に紅暈	掌蹠で発汗過多
Vörner 型	常染色体優性	乳幼児期	Thost-Unna 型に類似	病理所見で顆粒変性
Meleda 病	常染色体劣性	乳児期	潮紅を伴う角質肥厚、発育とともに手足背などに拡大	精神発達遅滞
優性 Meleda 型	常染色体優性	幼小児期	Meleda 病に類似するも角化、潮紅は軽症	
長島型	常染色体劣性	乳幼児期	軽度の角化が手足背に及ぶ	
線状掌蹠角化症	常染色体優性	幼小児期	掌蹠に線状、帯状、円形の過角化	
点状掌蹠角化症	常染色体優性	小児～老人期	掌蹠に硬い点状の角化様丘疹が多発	栄養障害性爪変型を伴う場合がある