

# 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、不明とされていた遺伝性角化症の原因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もあり、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、炎症を主体とし痒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、以上の分類に基づいて代表的な角化症について解説する。

## A. 遺伝性角化症 hereditary keratoses

### a. 魚鱗癬 ichthyoses

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づけられた。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、内臓悪性腫瘍に伴うことが多い。魚鱗癬は、原因遺伝子や臨床症状、罹患部位などによって10種類以上に分類されるが、2009年新国際分類（表15.1）に基づき、大幅に病名の呼称が変更になったので、注意が必要である。ここでは代表的な病型について、以下それぞれ述べる。

#### 1. 尋常性魚鱗癬 ichthyosis vulgaris ★

##### Essence

- 常染色体半優性遺伝で、フィラグリンの遺伝子変異による。皮膚の乾燥と落屑が特徴。魚鱗癬のなかでは最も軽症。
- 罹患率2～10%くらいのきわめて頻度の高い疾患である。
- 乳幼児期に発症し、主に四肢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。四肢伸側や体幹において、皮膚が乾燥し秕糠様，小葉状落屑を呈する。とくに下腿伸側や背部に好発し，関節屈側，腋窩，外陰は侵されにくい（図

表 15.1 魚鱗癬の新国際分類（〔 〕内は従来の病名）

#### I. 非症候性の遺伝性魚鱗癬

1. 遅発性魚鱗癬（出生時に症状を認めない）
    - ・ 尋常性魚鱗癬
    - ・ X連鎖性劣性魚鱗癬【伴性遺伝性魚鱗癬】
  2. 先天性魚鱗癬（出生時から症状を認める）
    - 常染色体劣性先天性魚鱗癬
      - ・ 道化師様魚鱗癬
      - ・ 葉状魚鱗癬
      - ・ 先天性魚鱗癬様紅皮症【非水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症】
    - ケラチン症性魚鱗癬
      - ・ 表皮融解性魚鱗癬【水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症】
      - ・ 表在性表皮融解性魚鱗癬【Siemens型水疱性魚鱗癬】
- その他
- ・ ロリクリン角皮症

#### II. 魚鱗癬症候群（表15.3も参照）

- ・ Netherton 症候群
- ・ Sjögren-Larsson 症候群
- ・ KID 症候群
- ・ Dorfman-Chanarin 症候群 (neutral lipid storage disease with ichthyosis)
- ・ Refsum 症候群
- ・ Conradi-Hünemann-Happle 症候群
- ・ 変動性紅斑角皮症

#### III. 後天性魚鱗癬

- ・ 悪性リンパ腫，内臓悪性腫瘍，サルコイドーシスなど

(Oji V, et al. Revised nomenclature and classification of inherited ichthyoses : results of the First Ichthyosis Consensus Conference in Sorèze 2009. J Am Acad Dermatol. 63 : 607, 2010 より要約。この分類法コンセンサス会議には著者も含め世界の魚鱗癬の専門家20名ほどが参加した)

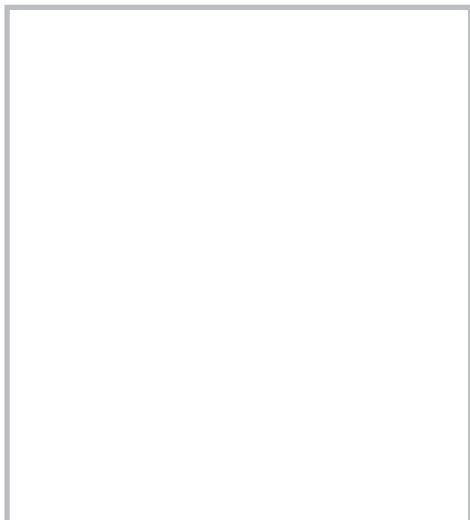


図 15.1① 尋常性魚鱗癬 (ichthyosis vulgaris)  
皮膚は乾燥し秕糠様、小葉状落屑を呈する。

15.1). 自覚症状はなく、まれに痒痒がある程度。夏季に軽快する。掌紋の増強 (palmoplantar hyperlinearity) や毛孔性角化症を伴うことが多い。アトピー性皮膚炎に合併することも多い (7章 p.109 参照)。

#### 病因

角層間に存在し、保湿などにかかわるフィラグリン (filaggrin; *FLG*) 遺伝子変異により、角質脱落の障害、皮膚の乾燥や落屑を生じる (1章 p.8 参照)。常染色体半優性遺伝 (semi-dominant) を示し、フィラグリン遺伝子の両方のアレル (対立遺伝子) に変異遺伝子をもつ患者は症状が強くなる。

#### 病理所見

過角化と顆粒層の減少ないし消失が認められる。毛孔性角化もみられやすい。

#### 診断・鑑別診断

皮疹の分布、家族歴や掌紋の増強などから診断する。他の遺伝性魚鱗癬では出生時から発症し、四肢関節屈側も侵されることが多い (表 15.2)。アトピー性皮膚炎患者の 20～50% はフィラグリン遺伝子変異をもっていることも最近解明された (7章 p.109 参照)。すなわちアトピー性皮膚炎患者でみられるドライスキンの多くは本症である。

#### 治療

対症療法が主体となる。保湿剤、サリチル酸ワセリン、活性型ビタミン D<sub>3</sub> 外用などを行う。

表 15.2 魚鱗癬の各病型の比較

## 2. X連鎖性劣性魚鱗癬 X-linked ichthyosis ★

同義語：伴性遺伝性魚鱗癬

### 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、角質の脱落遅延が生じる。X連鎖劣性遺伝。
- 症状は尋常性魚鱗癬よりも重症。皮疹は関節伸側だけでなく屈側にも生じる。

### 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**）。四肢関節伸側ばかりでなく屈側も侵され、体幹では背部のみならず腹部も侵される。角膜に点状混濁を伴うことがある。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；*STS*）遺伝子の変異により発生する。これは角層細胞間の接着に寄与する硫酸コレステロールを分解する酵素である（1章 p.9 参照）。ステロイドスルファターゼが欠損すると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して本症を発症する。X連鎖劣性遺伝であるため、基本的に男性にのみ発症する。

### 病理所見・検査所見

過角化を認めるが、尋常性魚鱗癬と異なり、顆粒層および有棘層は正常ないし軽度肥厚する。毛孔性角化はまれ。角層、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をみる。患者の母（保因者）では尿中エストリオールの低下をみる。最近では末梢血白血球のステロイドスルファターゼ遺伝子をFISH法にて視覚化でき、本症の診断に有用である。

### 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。治療は尋常性魚鱗癬に準じる。



図 15.1② 尋常性魚鱗癬 (ichthyosis vulgaris)

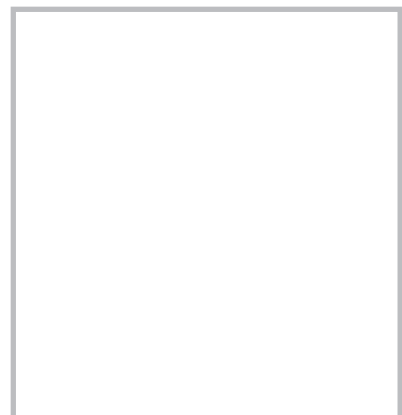


図 15.2 X連鎖性劣性魚鱗癬 (X-linked ichthyosis)  
比較的大きな鱗屑を有し、尋常性魚鱗癬より症状が強い。

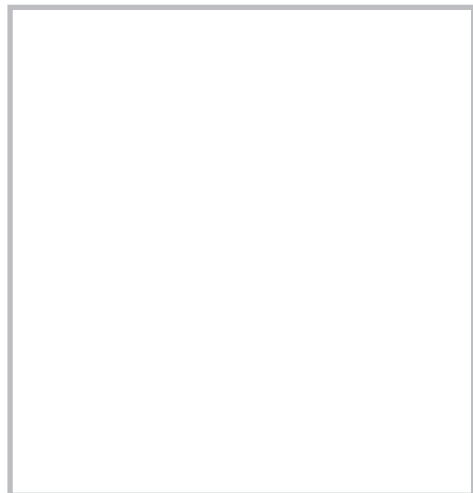


図 15.3 道化師様魚鱗癬 (harlequin ichthyosis)  
全身の著明な過角化を認める。眼部が赤いのは眼瞼外反を呈しているためである。正常な眼球はその下に存在している。

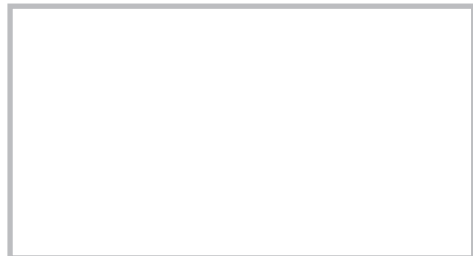


図 15.4 葉状魚鱗癬 (lamellar ichthyosis)  
暗褐色の葉状の大きな鱗屑が特徴。

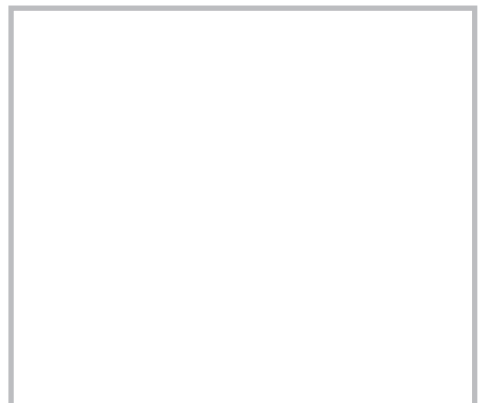
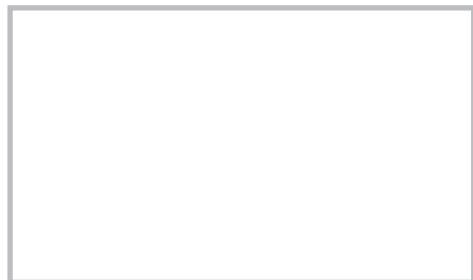


図 15.4 葉状魚鱗癬 (lamellar ichthyosis)  
暗褐色の葉状の大きな鱗屑が特徴。

### 3. 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、深い亀裂を伴い、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 15.3)。ABCA12 遺伝子の変異により発症する。ABCA12 は層板顆粒に存在する主要な脂質輸送蛋白である。この欠損によりセラミドに代表される角質細胞間脂質が著しく減少し、発症する(1章 p.9 参照)。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。

### 4. 葉状魚鱗癬 lamellar ichthyosis

粗大で、暗褐色、板状、葉状の大きな鱗屑が全身に広範囲にみられるが、発赤や潮紅(紅皮症)が目立たないものをいう(図 15.4)。膜様の厚い角化物質(コロジオン膜)に覆われて出生することがあり[コロジオン児(collodion baby)]、この膜は1~2日以内に自然脱落する。本症は臨床的に類似したものを集めた疾患概念であり、遺伝的には多様なものを含む。約半数の症例では、**周辺帯**(cornified cell envelope)の形成に参与するトランスグルタミナーゼ1遺伝子(TGMI)の欠損により発症する(図 1.18 および1章 p.9 参照)。そのほか、*ICHTHYIN*, *ALOXB12*, *ABCA12* の変異症例も報告されている。大部分は常染色体劣性遺伝形式であるが、一部に優性遺伝の症例も存在する。

### 5. 先天性魚鱗癬様紅皮症 congenital ichthyosiform erythroderma

同義語：非水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症 (non-bullous congenital ichthyosiform erythroderma ; NBCIE)

#### 症状

コロジオン児(前項参照)で出生することが多く、コロジオン膜の脱落后は、全身のびまん性潮紅(紅皮症)と細かい鱗屑を伴う落屑をきたす(図 15.5)。眼瞼外反をきたすこともある。掌蹠の過角化を伴うこともある。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ことが多い。

#### 病因

本症は臨床的に類似したものをまとめた概念であり、多くは病因不明である。いずれも常染色体劣性遺伝形式をとる。一部

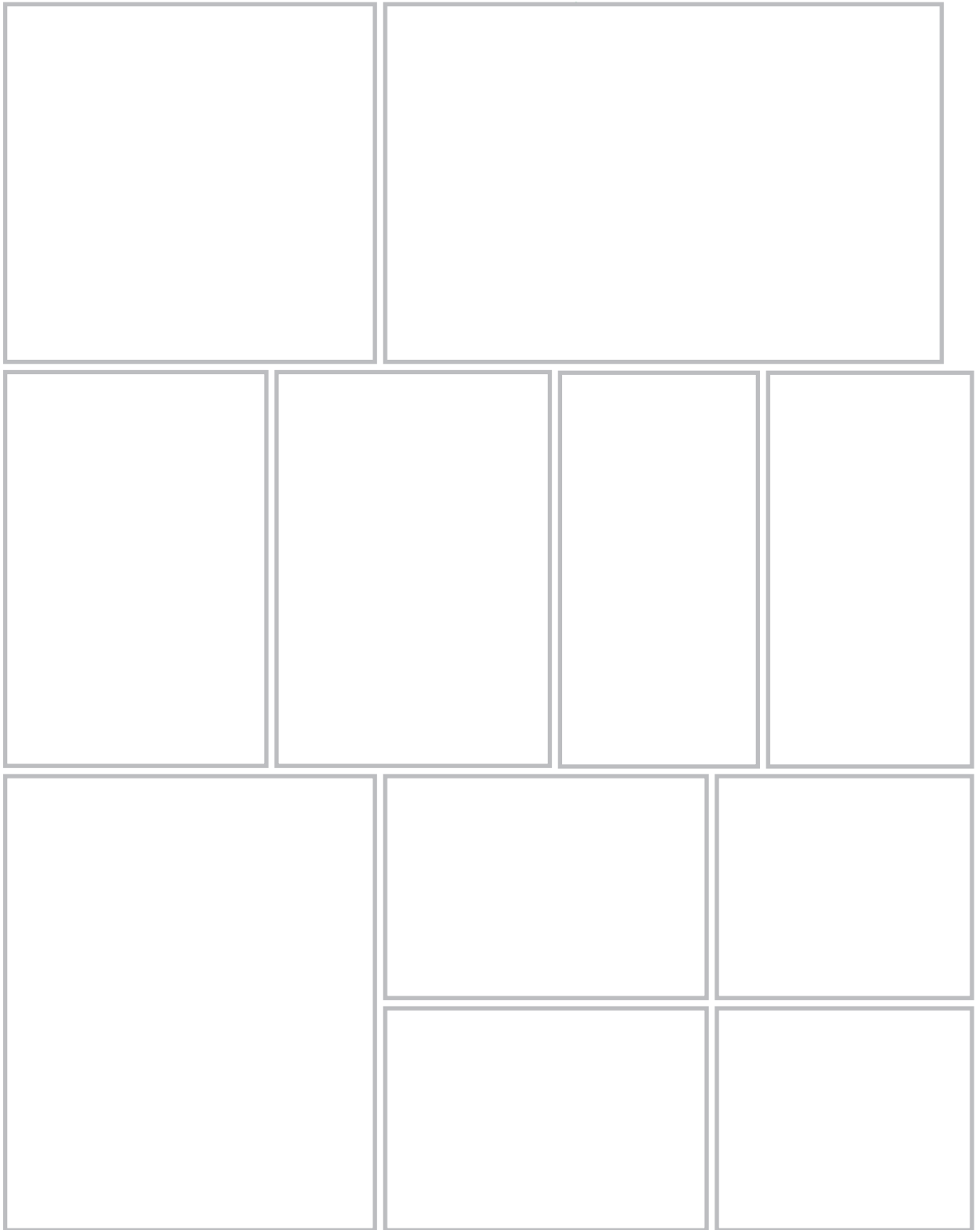


図 15.5 先天性魚鱗癬様紅皮症 (congenital ichthyosiform erythroderma)  
全身性のびまん性潮紅と細かい鱗屑を伴う落屑。水疱形成はみられない。



図 15.6① 表皮融解性魚鱗癬 (epidermolytic ichthyosis)  
潮紅と厚い角化を伴う皮膚病変を全身に認める。

の症例は *TGM1* (前項参照) の遺伝子変異によって生じるが、正常な症例も多い。*TGM1* の活性が完全欠損すると葉状魚鱗癬となり、活性が少し残ると本症を発症する。*ABCA12*, *ALOXE3* などの変異症例も報告されている。

### 治療

尋常性魚鱗癬に準じた外用療法のほか、レチノイド内服が有効。二次感染を予防するため皮膚を清潔に保つ。

## 6. 表皮融解性魚鱗癬 epidermolytic ichthyosis

同義語：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。びまん性の潮紅を伴い、乳幼児期は物理的刺激を受けた部位に水疱形成を繰り返す。成長とともに水疱形成は減少し、過角化が目立つようになる。学童期には高度の過角化が固定する (図 15.6)。潮紅を伴う皮膚面上の厚い角化性局面は特徴的な臭気を伴う。四肢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。ケラチン 1 の変異では手掌足底にも過角化をきたすが、ケラチン 10 の変異では手掌足底は正常である。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、ケラチン線維の形成に障害が生じ、細胞骨格が乱れ、表皮内水疱形成をきたし、続発性の過角化を生じる (図 1.16 参照)。大部分は常染色体優性遺伝。

### 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胞が特徴的にみられる [顆粒変性 (granular degeneration), 図 15.7]。

### 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、表皮水疱症や色素失調症、伝染性膿痂疹との鑑別が必要。病理所見により鑑別する。レチノイド内服や各種外用療法を行う。

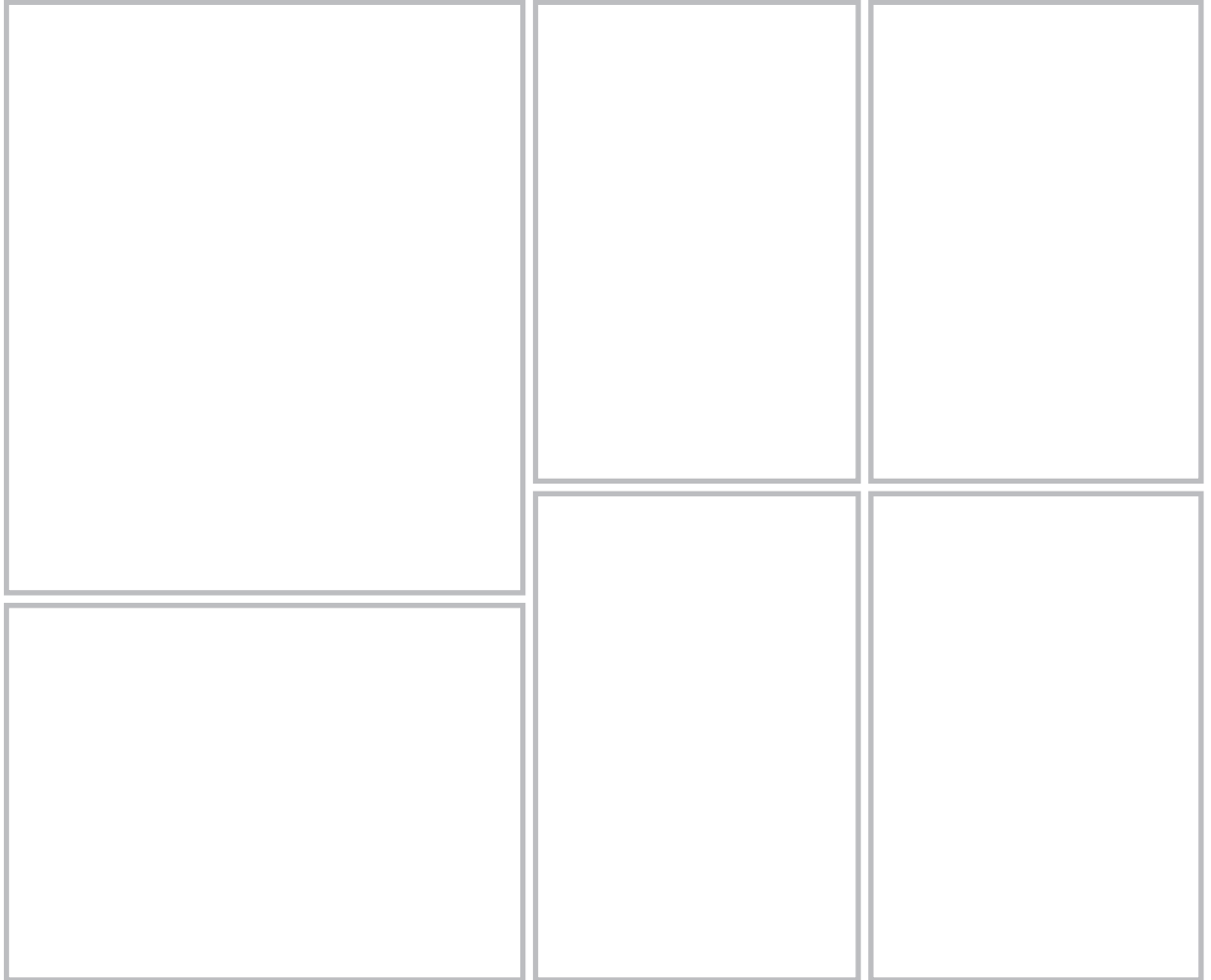


図 15.6② 表皮融解性魚鱗癬 (epidermolytic ichthyosis)  
全身性皮膚の潮紅。手掌、足趾に汚穢な色調の強い角化を伴う。

## 7. 表在性表皮融解性魚鱗癬 superficial epidermolytic ichthyosis

同義語：シメンス Siemens 型水疱性魚鱗癬 (ichthyosis bullosa of Siemens)

顆粒層で発現するケラチン2遺伝子の変異により生じる常染色体優性遺伝疾患。病理組織学的に、有棘層上層と顆粒層に局限した顆粒変性を認める。臨床的に表皮融解性魚鱗癬と類似の皮膚症状を呈するが、軽症である (図 15.8)。

## 8. ロリクリン角皮症 loricon keratoderma

常染色体優性遺伝。角質細胞の周辺帯を形成するロリクリン

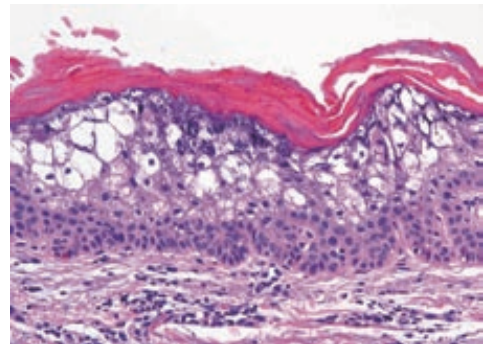


図 15.7 表皮融解性魚鱗癬の病理組織像  
表皮の顆粒変性を認める。



図 15.8 表在性表皮融解性魚鱗癬 (superficial epidermolytic ichthyosis)  
潮紅と過角化を伴い、臨床的には軽症の表皮融解性魚鱗癬を呈する。

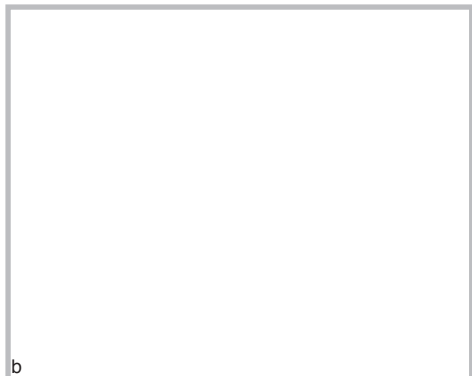


図 15.9 Netherton 症候群 (Netherton syndrome)  
a: アトピー性皮膚炎様、先天性魚鱗癬様紅皮症様皮疹を伴う。b: 毛は節をもっており (bamboo hair), その部分で折れやすいため短毛である。

(LOR) 遺伝子変異による角化症をさす。指端断節性掌蹠角化症 (p.263) と進行性紅斑角皮症 (p.264) の一部を含む疾患概念である。

## 9. 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まれな遺伝性疾患を総称して魚鱗癬症候群と呼ぶ。皮膚症状は先天性魚鱗癬様紅皮症に類似したものが多く、以下に比較的頻度の高いものをあげる (表 15.3)。

### ①Netherton 症候群<sup>ネザートン</sup>

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*) の変異により生じる。先天性魚鱗癬様紅皮症様の皮疹ないしアトピー性皮膚炎類似の皮疹を呈する (図 15.9)。紅斑の辺縁に二重の鱗屑をつける特徴的な所見を有する [曲折線状魚鱗癬 (ichthyosis linearis circumflexa)]。頭髮は節をもった結節性裂毛 (bamboo hair) で、短く折れやすい。成長障害や精神遅滞を伴うことがある。本症に対してタクロリムス外用は吸収されやすく、血中濃度の上昇をきたすため注意が必要である。

### ②Sjögren-Larsson 症候群<sup>シエーグレン ラルソン</sup>

常染色体劣性遺伝。先天性魚鱗癬、痙性四肢麻痺、精神遅滞を3主徴とする (図 15.10)。fatty aldehyde dehydrogenase (*ALDH3A2*) 遺伝子に異常による。皮疹は頸部、下腹部、四肢屈側でとくに著しい。

### ③KID 症候群

常染色体優性遺伝。コネキシシン 26 をコードする *GJB2* 遺伝子の変異による。角膜炎 (keratitis)、魚鱗癬 (ichthyosis)、聴覚障害 (deafness) を特徴とする。顔面や四肢を中心に乳頭腫



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



表 15.3 主な魚鱗癬症候群



状～棘状の角化性病変を生じ，脱毛や掌蹠<sup>しょうせき</sup>の角化をきたす（図 15.11）

④ <sup>ドルフマン</sup>Dorfman-Chanarin 症候群（<sup>シヤナリン</sup>neutral lipid storage disease with ichthyosis）

常染色体劣性遺伝の中性脂肪代謝異常症。ABHD5（CGI58）遺伝子の変異が原因である。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。魚鱗癬様紅皮症のほか，肝障害，聴覚障害，精神遅滞，白内障，眼振などを伴うことがある。（図 15.12）。

⑤ <sup>レフサム</sup>Refsum 症候群

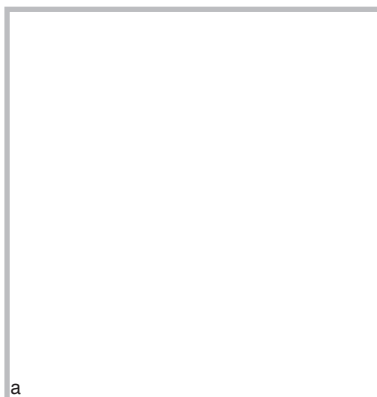
常染色体劣性遺伝。食物中に含まれるフィタン酸（phytanic acid）の代謝に関与する遺伝子変異（PHYT など）による，ペルオキシソーム病の一種。青年期に尋常性魚鱗癬に類似した皮疹を呈する。網膜色素変性，小脳性運動失調，多発性神経炎，難聴など。ペルオキシソーム病パネル検査で血中フィタン酸の



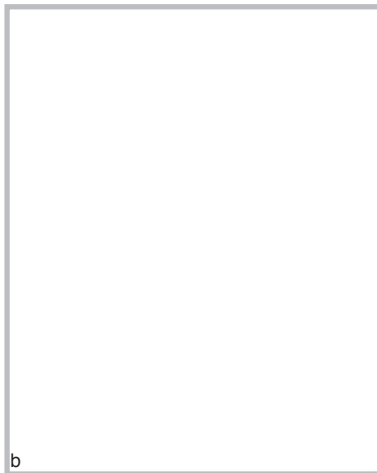
図 15.11 KID 症候群（KID syndrome）  
脱毛と角化性丘疹を認める。



図 15.12 Dorfman-Chanarin 症候群（Dorfman-Chanarin syndrome）  
臨床的に先天性魚鱗癬様紅皮症に相当する皮膚症状を呈する。



a



b

図 15.13 後天性魚鱗癬 (acquired ichthyosis)  
a: Hodgkin 病に伴う。b: 菌状息肉症に伴う。

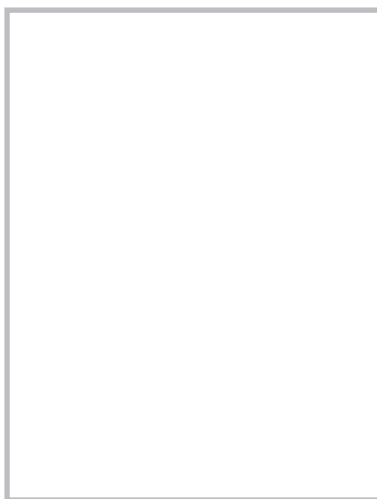


図 15.14① 掌蹠角化症 (palmoplantar keratoderma)

上昇をみる。

### ⑥ <sup>コンラディ</sup>Conradi-<sup>ヒューネルマン</sup>Hünemann-<sup>ハッブル</sup>Happle 症候群

皮膚萎縮を伴う先天性魚鱗癬様紅皮症の症状に加え，低身長，軟骨形成異常，白内障などを認める．点状軟骨異形成症 (chondrodysplasia punctata) の一種である．本症は X 連鎖優性遺伝形式をとり，*EBP* 遺伝子の異常により生じる．原則として罹患女兒は出生するが，男児は胎内死亡する．

▶ **変動性紅斑角皮症** → p.264 参照.

## 10. 後天性魚鱗癬 acquired ichthyosis

### Essence

- 悪性腫瘍 (悪性リンパ腫など)，サルコイドーシス，薬剤などに続発。
- 尋常性魚鱗癬に類似した臨床像をとるが，関節伸側のみでなく屈側も侵す。

### 症状・病理所見

尋常性魚鱗癬に類似した皮疹が生じる．関節伸側のみでなく屈側も侵す (図 15.13)．病理組織学的にも尋常性魚鱗癬に類似する．

### 病因

悪性腫瘍 [悪性リンパ腫 (とくに <sup>ホジキン</sup>Hodgkin 病)]，白血病，内臓悪性腫瘍，<sup>カポジ</sup>Kaposi 肉腫など]，全身性疾患 (サルコイドーシス，甲状腺機能低下症，ハンセン病，結核，SLE，AIDS など)，薬剤 (ニコチン酸など) を背景として生じうる。

### 診断

皮膚症状や病理所見のみでは他の先天性魚鱗癬との鑑別は不可能．臨床経過と基礎疾患の検索が診断に重要となる。

## b. 掌蹠角化症

### palmoplantar keratoderma ; PPK

### 定義・分類

遺伝性に手掌や足底に高度な過角化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 15.14, 表 15.4) が，遺伝子変異は一部の病型でしか同定され