

皮膚系疾患

無汗性外胚葉形成不全症

1. 概要

外胚葉形成不全症(ectodermal dysplasia)は毛髪、歯牙、爪、汗腺の形成不全を特徴とする遺伝性疾患である。主要な臨床徴候は、皮膚と付属器の形成不全及び特徴的顔貌であり、その症状は永続的で進行はしない。外胚葉形成不全症の代表的疾患である低汗性外胚葉形成不全症は、1929年 Weechにより初めて報告され、現在までに150~200を超える病型が記載されている。

2. 疫学

デンマークの統計では、減汗性外胚葉形成不全症(HED)の有病率は10万出生あたり21.9、X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia (XLHED)の有病率は10万出生あたり15.8と推定されている。11歳~18歳の間に診断されることが多い。

(Nguyen-Nielsen M et al. Eur J Med Genet. 2013;56(5):236.)

今年の研究班で**無汗性外胚葉形成不全症**の定義としては「外胚葉形成不全症は毛髪、歯牙、爪、汗腺の形成不全を特徴とする遺伝性疾患である。」年齢、性別、発症年齢、など無汗症を認める部位、治療歴などを調査した。全国の大学、主要病院にアンケート用紙を郵送してその結果を解析予定。すでに1次調査で全国大学医学部の皮膚科、小児科、神経内科にアンケート用紙がきを送り**21家系**がいることが明らかになった。

3. 原因

[X連鎖劣性遺伝性低汗性外胚葉形成不全症]

X連鎖劣性遺伝性の本症の責任遺伝子は、Xq12-q13.1に局在するectodysplasin A(EDA)である1)。EDA遺伝子はスプライシングによりEDA-A1やEDA-A2などの複数のアイソフォームをコードするが、EDA-A1が毛包・汗腺および歯牙の発生に最も重要である2)。EDA-A1蛋白はtumor necrosis factor(TNF)リガンドファミリーに属する膜蛋白質であり、N末端側から細胞内ドメイン、細胞膜貫通ドメインおよび細胞外ドメインから成るが、furinという蛋白分解酵素によって細胞外ドメインが可溶性TNFリガンドとして細胞外に遊離される3)。現在までに、本症の原因として200種類以上のEDA遺伝子変異が報告されているが、その種類は、ミスセンス変異、ナンセンス変異、スプライスサイト変異など多岐にわたる。なお、ミスセンス変異は、細胞外ドメイン内のfurin結合部位やTNFリガンド部位に同定されることが多い。

[常染色体優性・劣性遺伝性低汗性外胚葉形成不全症]

常染色体遺伝性の本症は、2q13に局在するEDA receptor(EDAR;別名DL)遺伝子または1q42.3に局在するEDAR-associated death domain(EDARADD)遺伝子の変異によって発症する4-6)。EDAR遺伝子がコードするEDARは、TNF受容体ファミリーに属するEDA-A1の受容体であり、N末端側から細胞外ドメイン、細胞膜貫通ドメインおよび細胞内ドメインより構成される。そのうち、細胞外ドメインはEDA-A1の結合部位を有する。一方、細胞内ドメインにはdeath domain(DD)と呼ばれるアミノ酸配列が存在する。EDA遺伝子変異と同様に、現在までに50種類以上のさまざまなEDAR遺伝子変異が報告されている。ミスセンス変異は、EDA-A1結合

部位または DD 内に同定される頻度が高い。

EDARADD 遺伝子は、その名の通り EDAR のアダプター蛋白質をコードしており、EDAR と同様に DD を有する。現在までに、本症の原因として 5 種類の EDARADD 遺伝子変異が同定されているが、そのほとんどが DD 内のミスセンス変異である。EDAR と EDARADD は、お互いの DD で結合する性質を持つ (5)7)。EDA-A1 によって刺激を受けた EDAR が EDARADD と結合し、TNF receptor-associated factor 6 (TRAF6)などを介して下流のシグナル伝達系が活性化される。最終的に、転写因子である NF- κ B の活性化が誘導されることにより、多くの遺伝子の発現が調節される (8)。すなわち、EDA-A1, EDAR および EDARADD は、外胚葉の形成に重要なシグナル伝達系 (EDAR シグナル) の主要構成分子であり、いずれの遺伝子に変異が生じても同様の臨床像を呈するとみられる。

[その他]

- 近年、欧米人の本症の女性患者 1 名に、11p12 に局在する TRAF6 遺伝子の変異がヘテロで同定された (9)。さらに、本症の男性患者 1 名に、Xq12 に局在し EDA-A2 の受容体をコードする ectodysplasin A2 receptor (EDA2R; 別名 XEDAR) 遺伝子に変異が同定された (10)。ただし、いずれの患者の両親にも変異が同定されなかったことから突然変異 (de novo 変異) と考えられ、それぞれの遺伝子変異による本症が遺伝性を示すかどうかは不明である。
- WNT シグナルのリガンドの 1 つをコードする WNT10A 遺伝子の変異によって、常染色体劣性遺伝形式を示す外胚葉形成不全症である Odonto-onycho-dermal dysplasia (ODDD) または Schopf-Schulz-Passarge syndrome (SSPS) を発症することが知られているが、これらの患者の一部が低汗性外胚葉形成不全症に類似した乏毛症、低汗症、乏歯症を呈するという報告がある (11)。ただし、WNT10A 遺伝子変異では顔貌異常は明らかでなく、低汗性外胚葉形成不全症ではほとんど認められない爪甲異常や掌蹠角化症が顕著であることが多い。したがって、WNT10A 遺伝子変異によって生じる症状は低汗性外胚葉形成不全症と重複することがありうるものの、ODDD や SSPS の亜型と捉えた方が正しい解釈と考えられる。
- 既知の責任遺伝子の変異が除外された常染色体優性遺伝性低汗性外胚葉形成不全症の家系が 14q12-q13.1 に連鎖したという報告があるが、責任遺伝子は現在までに特定されていない (11)。

[遺伝子変異データベースの情報]

Human Gene Mutation Database (HGMD)

(<http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>)

[参考文献]

1. Kere J, Srivastava AK, Montonen O, Zonana J, Thomas N, Ferguson B, Munoz F, Morgan D, Clarke A, Baybayan P, Chen EY, Ezer S, Saarialho-Kere U, de la Chapelle A, Schlessinger D. X-linked anhidrotic (hypohidrotic) ectodermal dysplasia is caused by mutation in a novel transmembrane protein. *Nat Genet.* 13(4):409-16, 1996.
2. Bayés M, Hartung AJ, Ezer S, Pispá J, Thesleff I, Srivastava AK, Kere J. The anhidrotic ectodermal dysplasia gene (EDA) undergoes alternative splicing and encodes ectodysplasin-A with deletion mutations in collagenous repeats. *Hum Mol Genet.* 7(11):1661-9, 1998.

3. Schneider P, Street SL, Gaide O, Hertig S, Tardivel A, Tschopp J, Runkel L, Alevizopoulos K, Ferguson BM, Zonana J. Mutations leading to X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia affect three major functional domains in the tumor necrosis factor family member ectodysplasin-A. *J Biol Chem.* 276(22):18819-27, 2001.
4. Monreal AW, Ferguson BM, Headon DJ, Street SL, Overbeek PA, Zonana J. Mutations in the human homologue of mouse dl cause autosomal recessive and dominant hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Nat Genet.* 22(4):366-9, 1999.
5. Headon DJ, Emmal SA, Ferguson BM, Tucker AS, Justice MJ, Sharpe PT, Zonana J, Overbeek PA. Gene defect in ectodermal dysplasia implicates a death domain adapter in development. *Nature.* 414(6866):913-6, 2001.
6. Bal E, Baala L, Cluzeau C, El Kerch F, Ouldin K, Hadj-Rabia S, Bodemer C, Munnich A, Courtois G, Sefiani A, Smahi A. Autosomal dominant anhidrotic ectodermal dysplasias at the EDARADD locus. *Hum Mutat.* 28(7):703-9, 2007.
7. Yan M, Zhang Z, Brady JR, Schilbach S, Fairbrother WJ, Dixit VM. Identification of a novel death domain-containing adaptor molecule for ectodysplasin-A receptor that is mutated in crinkled mice. *Curr Biol.* 12(5):409-13, 2002.
8. Mikkola ML. Molecular aspects of hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Am J Med Genet A.* 149A(9):2031-6, 2009.
9. Wisniewski SA, Trzeciak WH. A rare heterozygous TRAF6 variant is associated with hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Br J Dermatol.* 166(6):1353-6, 2012.
10. Wisniewski SA, Trzeciak WH. A new mutation resulting in the truncation of the TRAF6-interacting domain of XEDAR: a possible novel cause of hypohidrotic ectodermal dysplasia. *J Med Genet.* 49(8):499-501, 2012.
11. Cluzeau C, Hadj-Rabia S, Jambou M, Mansour S, Guigue P, Masmoudi S, Bal E, Chassaing N, Vincent MC, Viot G, Clauss F, Manière MC, Toupenay S, Le Merrer M, Lyonnet S, Cormier-Daire V, Amiel J, Faivre L, de Prost Y, Munnich A, Bonnefont JP, Bodemer C, Smahi A. Only four genes (EDA1, EDAR, EDARADD, and WNT10A) account for 90% of hypohidrotic/anhidrotic ectodermal dysplasia cases. *Hum Mutat.* 32(1):70-7, 2011.

4. 症状

本症は、外胚葉形成異常症の中でも最も頻度が高いとされており、1929年に Weech¹⁾が Hereditary ectodermal dysplasia of the anhidrotic type と提唱した遺伝性疾患である。無汗(低汗)・疎毛・歯牙の低形成の3主徴を呈し、汗に関連する症状としては汗腺の欠如ないし低形成のため発汗の欠如または著しい低下をおこす。そのため体温調節障害が起こり高熱下でのうつ熱症状、熱中症などが繰り返し起き、知能発達遅延をきたしたり、乳幼児などは死亡に至る場合もある。発汗の低下により皮膚は乾燥が強クアトピー性皮膚炎様を呈する。皮膚の乾燥から眼周囲の色素沈着や鱗屑が幼少期からみられるなどの特徴的な顔貌を呈する。また唾液腺など粘膜分泌腺の低形成もあるため、肺炎などの易感染性、萎縮性鼻炎、角膜びらんなどの症状がみられる²⁾。

頭髪・腋毛・眉毛・睫毛・陰毛などの体毛は欠如または細く疎であり、歯牙は円錐状、杭状の切歯を伴う歯牙の低形成や欠如などを認め、義歯の装着などが必要になることがしばしばである。広く突出した額、鼻が低く鞍鼻、耳介低位、口唇は厚く外反し下顎が突出する(図 1)。病理組織学的所見では、表皮および真皮に著変はないが汗腺や脂腺を認めない所見がみられる。患者は身体的機能の問題を持つと同時に、外観上・整容的な問題、社会的な活動の制限をもつため、心理的ケアを含めた診療体制や社会的な環境の整備の理解が求められる。

[参考文献]

1. Weech AA: Hereditary ectodermal dysplasia of the anhidrotic type. A report of two cases, Amer J Dis Child, 37:766-890, 1929
2. 馬場直子: 乾燥皮膚で見つかった減汗性外胚葉異形成症, 皮膚病診療, 36:729-732, 2014

5. 合併症

アトピー性皮膚炎、喘息、花粉症などのアレルギー疾患

6. 治療法

現在のところ対症療法のみで治療法はない。

生活指導・スキンケア

毛髪は全身的に疎で薄く、色が薄い。毛の性状は粗くねじれており、脆弱である(1,2)。洗髪の際は髪に負担を与えないように、シャンプー等の洗剤を用いる場合はよく泡立てて用い、地肌をこすらず、十分時間をかけてすすぐようにする。

爪は肥厚と変色を伴い突出しながらのびることがある。爪は脆くなることもある。時に爪は欠損する。爪の成長は遅いことが多い(1,2)。しかし切らずに放置すると、外的な刺激を受けやすくなり外傷につながるため日頃から爪切りやヤスリなどを用いた手入れを行う。爪上皮は易感染性のため(1)、手を洗う際は留意する。

歯牙の発達異常(欠歯、円錐歯など)があり、歯牙エナメルも不完全である(1,2)。うがいや歯磨きなど口腔内の清潔を保つよう指導する。口腔内乾燥症状は口腔内細菌叢に悪影響を及ぼし、齲歯の原因ともなりうる。口腔内保湿剤や人工唾液の使用も有用なことがある。摂食障害を防ぐためには早期に義歯等の対応が必要である。義歯の定期的な交換も摂食、顎骨の発達、そして美容的な観点から極めて重要である(3)。

眼は涙液の減少に伴うドライアイ(2)は角膜障害や眼瞼炎のリスクになることから日頃の人工涙液による保湿を心がける。

萎縮性鼻炎に伴い鼻閉・悪臭を伴う鼻汁は生活の質に影響を及ぼすほか、摂食および呼吸器系の問題に発展する危険性がある(1,2,3)。日頃から鼻洗浄など鼻粘膜を清潔に保つとよい。

エクリン汗腺の分布は疎か完全に欠失する。そのため発汗機能が著しく損なわれ、体温が適切に制御できないためうつ熱になる。うつ熱は痙攣など神経学的な異常を来すことがある。体温の上昇から多飲となり、多尿・夜尿につながることもある(3)。そのため、夏場のうつ熱対策の工夫は重要である。何よりも周囲の病状に関する理解、そして暑い時期のクーリング対策、エアコン設置(学校・職場など)、暑熱環境(職場、屋外、入浴など)からの回避が必要である。汗の減少は皮膚の乾燥を生じ、皮膚炎の原因になりうる(4)。皮膚が乾燥した際は適宜保湿外用薬等を用いるなどスキンケアを心がける。

[参考文献]

1. Joseph S, et al. Multidisciplinary management of hypohidrotic ectodermal dysplasia- a case report. Clin Case Rep 2015;3:280-286.
2. Fete M, et al. X-linked hypohidrotic Ectodermal Dysplasia [XLHED]: Clinical and diagnostic insights from an international patient registry. Am J Med Genet PART A 2014;164A:2437-2442
3. 栗屋 豊ほか 先天性無汗症 無汗型外胚葉異形成症と先天性無痛無汗症 発汗学 2004; 11:64-69.
4. Koguchi-Yoshioka H, et al. Atopic diathesis in hypohidrotic/anhidrotic ectodermal dysplasia. Acta Derm Venereol. 2015;95:476-479

生活指導(付記)小児保護者向け指導

本症の診断は、2 峰性で就学後に基幹病院で診断されるケースの他に、新生児期より不明熱の診断として確定診断にいたる。Proband がすでにおり、その同胞の場合には新生児期に診断される可能性が高くなる。新生児期に診断された場合の指導の骨子は以下の 3 つである。

体温管理 新生児期には保育器の試用は禁忌である。室温や気温に注意し、衣類なども気を配り体温上昇に気を配る。特に高温の季節には注意する。幼児期以降は冷却ベスト、冷房装置による室温調節、濡らしたTシャツ、水をスプレー式に噴霧するボトルなどを用いるとよい。

歯の観察、虫歯のケア 歯科的なケアは患者によってさまざまであり、単純修復から、人口補綴(ほてつ)まで様々である。唾液の減少より齲歯も発生しやすい。

喘息、アトピー性皮膚炎 喘息は必発であり、アトピー性皮膚炎も頻度が高い。目のまわりの湿疹が遷延することが多い。

[参考文献]

1. Wright JT, Grange DK, Richter MK: Hypohidrotic Ectodermal Dysplasia, In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, Bird TD, Dolan CR, Fong CT, Smith RJH, Stephens K, GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2015.

7. 研究班

(研究代表者)

横関 博雄 東京医科歯科大学医歯学総合研究科皮膚科学分野 教授

(分担研究者)

佐藤 貴浩 防衛医科大学校皮膚科 教授

室田 浩之 大阪大学大学院医学系研究科情報統合医学皮膚科学 准教授

朝比奈正人 医療法人同和会神経研究所神経内科 主任研究員

中里 良彦 埼玉医科大学神経内科 准教授

下村 裕 新潟大学大学院医歯学総合研究科皮膚科学分野 准教授

新関 寛徳 国立成育医療研究センター皮膚科 医長

(研究協力者)

藤本 智子 都立大塚病院皮膚科 医長

宗次 太吉 東京医科歯科大学医歯学総合研究科皮膚科 大学院生

五十川伸崇 国立成育医療研究センター小児歯科・矯正歯科 医長