

## 皮膚疾患分野

# 発汗異常症・色素異常症

### 1. 概要

#### 【疾患名】

- (1) 発汗異常症
  - (1) 難治性重症局所多汗症
  - (2) 特発性後天性全身性多汗症
  - (3) 肥厚性皮膚骨膜炎
- (2) 色素異常症
  - (1) 眼皮膚白皮症
  - (2) まだら症 (MIM #172800)
  - (3) 遺伝性対側性色素異常症 (MIM #127400)
  - (4) 尋常性白斑

#### 【概要】

#### 1、発汗異常症

- (1) 難治性重症局所多汗症：原発性局所多汗症は、局所性多汗症のうち基礎疾患がなく、手、足、腋窩、顔などの発汗過剰を認める疾患である。局所多汗症は多汗の症状により、患者は様々な精神的苦痛を受ける。その内容は仕事、勉強への悪影響、対人関係への支障をきたすなどであり、QOL を著しく低下させる疾患である。本研究では診断基準、重症度基準、診療ガイドラインを作成して重症度にあった適切な治療法の確立を目指している。さらに、難治性重症原発性局所多汗症の病態も解析する。
- (2) 特発性後天性全身性多汗症：発汗を促す環境下(高温、多湿)においても、発汗がみられない疾患を無汗症という。まれな疾患で発症率は明らかでない。無汗のため、皮膚は乾燥し、時にはコリン性蕁麻疹を合併することもある。また、高温の環境下において体温調節ができず熱中症を容易に発症し発熱、脱力感、疲労感、めまい、動悸さらには意識障害など重篤な症状が出現することもある。このため、夏には外出できなくなるなどの生活の制限がありQOLが著しく損なわれる疾患である。無汗症は先天性と後天性に分類され先天性無汗症は先天性無痛汗症、Fabry 病などがある。一方、後天性全身性無汗症の原因はエクリン汗腺の異常、交感神経の異常、自己免疫性疾患、薬剤などによる続発性の発汗障害と原因不明の特発性後天性全身性無汗症に分類されている。特に、特発性後天性全身性無汗症は現在、診断基準、治療法も確立されてなく治療に苦慮する疾患である。特発性後天性全身性無汗症は、特発性分節型無汗症と idiopathic pure sudomotor failure (IPSF) などに分類されているが、その病態は明らかにされていない。
- (3) 肥厚性皮膚骨膜炎：太鼓ばち指、長管骨を主とする骨膜性骨肥厚、皮膚肥厚性変化（脳回転状頭皮を含む）を3主徴とする遺伝性疾患である。2次性（続発性）として肺がんなどの胸腔内疾患によるものが知られている。1868年、Friedreichが、3徴を有する症例を最初に記載した。その後、種々の名称で報告されてきた当該疾患は1935年 Touraine らによって本症の概念が明らかにされ、Touraine-Solente-Gole 症候群と呼ばれるようになった。現在では Vague の提唱した pachydermoperiostosis の名称が一般によく用いられている。

#### 2、色素異常症

- (1) 眼皮膚白皮症：眼皮膚白皮症は、主に眼と皮膚の色素細胞内におけるメラニン色素合成の

低下あるいは消失により、皮膚・毛髪・眼の色素が欠乏または欠損する常染色体劣性遺伝性疾患群である。メラニン合成障害による症状のみを呈する非症候性型と出血傾向や神経症状等を合併する症候性型の2種類に分類される。

- (2) まだら症 (MIM #172800) : まだら症は、前頭部の白毛と前額部・腹部・肘・膝を中心に限局性の白斑を呈する常染色体優性遺伝性皮膚疾患である。しばしば、白斑内に色素沈着斑を認める。カフェ・オ・レ斑が正常皮膚に生じることも多い。基本的に白斑の大きさは生涯にわたり変動しない。
- (3) 遺伝性対側性色素異常症 : 遺伝性対側性色素異常症 (dyschromatosis symmetrica hereditaria; DSH [MIM 127400]) は常染色体優性遺伝形式をとる色素異常症であり、1910年に遠山が初めて報告した。それ以来、日本や中国などの東洋人に多く報告されている。病因遺伝子は2003年に、2重鎖RNA特異的アデノシン脱アミノ化酵素 (double-stranded RNA specific adenosine deaminase; ADAR1) 遺伝子であると報告され、その後、様々な施設から相次いで DSH 症例における ADAR1 遺伝子の新規遺伝子変異の報告がなされている。
- (4) 尋常性白斑 : 表皮の色素脱出による白斑を特徴とする後天性進行性疾患である。白斑を呈する疾患中で最も頻度が高い。白斑は次第に拡大、増加、融合し、やがて完全脱色素斑を呈する。発症は全ての年齢で見られるが、10~30歳代に発症のピークがある。白斑を呈する全ての疾患の約60%を占める最も頻度の高い色素異常症であり、臨床的に最も重要な疾患の一つである。その一部は、汎発性、治療抵抗性で、再発頻度も高い難治性の疾患であり、顔面など露出部位に発症した場合には、患者の QOL を著しく低下させ、社会活動も障害する。

## 2. 疫学

### 【患者数】

#### 1、発汗異常症

- (1) 難治性重症局所多汗症 : 難治性重症原発性掌蹠多汗症 : 4.5万人、重症原発性掌蹠多汗症 : 80.12万人
- (2) 特発性後天性全身性無汗症 : 145症例 (5年間全国大学病院)
- (3) 肥厚性皮膚骨膜炎 : 全国調査 (1次) にて推定患者数 42.9例。1989-2010年までの原著論文は 44例

#### 2、色素異常症

- (1) 眼皮膚白皮症 : 日本人でおよそ 4,000人
- (2) まだら症 (MIM #172800) : 日本人でおよそ 1,200人
- (3) 遺伝性対側性色素異常症 : 本邦報告例約 250人
- (4) 尋常性白斑 : およそ 153,000人

## 3. 原因

### 1、発汗異常症

- (1) 難治性重症局所多汗症 : 責任部位としては前頭葉、海馬、扁桃核ともいわれるがまだ解明されてはいない。責任病巣について脳血流シンチ (SPECT) を用いて解析する。局所多汗症の病態を解明する方法としてエクリン汗腺における水チャネルのアクアポリンの動態を分子生物学的に解析するとともに遺伝子解析により原因遺伝子を解明する。
- (2) 特発性後天性全身性多汗症 : idiopathic pure sudomotor failure (IPSF) は血中の IgE が高値で全身性ステロイド投与により軽快することが知られているため、エクリン汗腺のアセチルコリン受容体に対する自己免疫疾患である可能性が推測されている。今回、特発性

後天性全身性無汗症の病態を解明するためエクリン汗腺における水チャネルのアクアポリン5 (AP5)の動態、発現を分子生物学的に解析する。さらに、AP5の発現レベルの解析、AP5、アセチルコリン受容体に対する自己抗体を免疫ブロット法で解析、電気生理学的手法によっても病態を解明する。

- (3) 肥厚性皮膚骨膜炎: Uppal ら(2008)は、パキスタン人血族結婚家系から、第4染色体長腕に位置する NAD(+)-dependent 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase (HPGD) 遺伝子に変異を見出した。当該遺伝子はプロスタグランジン E2 (PGE2) の分解酵素をコードしており、その欠損により患者には過剰の PGE2 が残存し尿中に排泄される。完全型症例に関し、Kabashima ら(2010)は、Wnt シグナルが亢進することにより、線維芽細胞の過増殖や機能亢進が誘導されたことが皮膚肥厚に貢献していることを指摘している。

## 2、色素異常症

- (1) 眼皮膚白皮症: 非症候性型として4種類、症候性型では Hermansky-Pudlak 症候群 (HPS) をはじめ12種類のサブタイプとそれぞれの原因遺伝子が報告されてきた。原因遺伝子はメラニン合成に直接関わる遺伝子、あるいは細胞内輸送に関わる遺伝子である。現在では、眼皮膚白皮症の分類は原因遺伝子別になされるようになり、診断には遺伝子解析による原因遺伝子の同定が必須の検査となっている。各疾患、特に症候性白皮症の病態についてはいまだ未知の点が多い。
- (2) まだら症 (MIM #172800): まだら症は KIT 遺伝子変異で発症する。胎生期のメラノブラスト遊走が障害される。メラノブラストは背側に存在する神経堤細胞から生じるため、メラノブラストが到達できなかった腹側に白斑が生じる。遊走が強く障害されると、大きな白斑が生じる。KIT 遺伝子変異の遺伝型と表現型が相関する。リガンドである Stem Cell Factor は2量体化した KIT と結合し、シグナルを伝達する。チロシナーゼ領域でのミスセンス変異は、dominant negative な効果によりシグナルが75%抑制されて重症となる。
- (3) 遺伝性対側性色素異常症: ADAR1 蛋白は RNA 編集酵素の一つで全身に発現しているが、皮膚での生理機能は不明である。ノックアウトマウスの解析からは病理学的に広範なアポトーシスが観察されることから細胞の生存、アポトーシスの制御に重要な役割を担っていると考えられている。ミスセンス変異の多くは酵素活性ドメインに生じ、ナンセンス変異や挿入・欠失変異は遺伝子の全体にわたり分布する。これらの変異の結果生じた停止コドンにより正常な酵素の合成ができず、酵素活性が低下すると考えられる。
- (4) 尋常性白斑: 原因は不明だが、①自己免疫説、②色素細胞自己破壊説、③神経説、④生化学説が有力である。本症には明らかな遺伝形式は存在しないにもかかわらず、20-30%の尋常性白斑患者で家系内発症がみられることより、以前より遺伝的な関与が示唆されている。最近、その候補遺伝子の一つが自然免疫に重要とされる *NALP1* 遺伝子であると報告された。また、液性免疫の関与として抗メラノサイト抗体が大多数の患者で同定され、この抗体がチロシナーゼ、TRP1, 2 を認識し、補体依存性もしくは抗体依存性細胞障害 (CDC) または ADCC を介してメラノサイトを破壊することが報告された。

## 4. 症状

### 1、発汗異常症

- (1) 難治性重症局所多汗症: 幼少児期ないし思春期ころに発症し、手掌、足底は精神的緊張により多量の発汗を認める病的状態である。症状の重い例では時にしたたり落ちる程の多汗がみられ、手、足は絶えず湿って指先が冷たく、紫色調を帯びていることがある。腋窩は精神性発汗と温熱性発汗の共存する特殊な環境下であり、左右対称性に腋窩の多汗がみられ、下着やシャツにしみができる程である。

- (2) 特発性後天性全身性多汗症：発汗の欠如のため、皮膚は常時乾燥し、時には痛みを伴いコリン性蕁麻疹を発症することもある。無汗症の最も大きな問題点は無汗のため、高温の環境下において容易に熱中症を発症し発熱、脱力感、疲労感、めまい、動悸さらには意識障害など重篤な症状が出現することもあるため、夏には外出できなくなるなどの生活の制限がありQOLが著しく損なわれる疾患である。
- (3) 肥厚性皮膚骨膜症：Touraine(1935)により3型により分類され、この分類が現在も用いられている。完全型 complete form: 皮膚肥厚、ばち状指、骨膜性骨肥厚、脳回転状頭皮などのすべての症状を有する不完全型 incomplete form: 脳回転状頭皮を欠く初期型: 骨変化が欠如または軽度で皮膚肥厚のみを有する多くの症例では思春期に発症し、10数年進行した後には症状が安定する。

## 2、色素異常

- (1) 眼皮膚白皮症：全身のメラニン沈着欠損による症状、つまり、皮膚は白色～ピンク色を示し、頭髮は白毛、金色、褐色を呈し、眼症状としては青色から薄茶の虹彩、羞明、さらには視力障害を生じ、眼振を伴う。幼少児期の場合、蒙古斑を認めないのも特徴の一つである。症候性型の代表的疾患であるヘルマンズキー・パドラック症候群では、上記症状の他に出血傾向やサブタイプによっては免疫不全を呈する。
- (2) まだら症 (MIM #172800)：前頭部の白毛と前額部・腹部・肘・膝を中心に限局性の完全脱色素斑を示す。しばしば、白斑内に色素沈着斑を認める。カフェ・オ・レ斑が正常皮膚に生じることも多い。基本的に白斑の大きさは生涯にわたり変動しない。
- (3) 遺伝性対側性色素異常症：臨床症状は四肢末端、特に手背や足背に半米粒大程の濃淡様々な褐色斑と白斑が密に混在する。顔面にはそばかす様の褐色斑が散在性に見られる。皮疹は幼少時から出現しほとんどは6歳までに発症する。成人になるまでにほぼ臨床症状は完成し、その後の悪化は認められない。孤発例も見られるが、多くは遺伝し、浸透率もほぼ100%である。
- (4) 尋常性白斑：病初期は不完全脱色素斑を呈することがあるため、脱色素性母斑等と鑑別を要することがあるが、進行性に完全脱色素斑に移行し、しばしば白斑の周囲に色素増強を伴う。ほぼ全身に脱色素斑が生じた場合、色素沈着が残存する色素増強部位のみが目立つ事もある。

## 5. 合併症

### 1、発汗異常症

- (1) 難治性重症局所多汗症：うつ病など精神性疾患
- (2) 特発性後天性全身性多汗症：熱中症、コリン性蕁麻疹
- (3) 肥厚性皮膚骨膜症：多岐にわたるのが特徴である。多汗症(96.6%)、四肢疼痛、関節痛(77.3%)、ざ瘡、湿疹、女性化乳房、粗毛症、易疲労性、思考力減退、自律神経症状、精神症状(3.9%)、貧血(22.7%)、胃粘膜巨大皺壁(9.2%)、胃・十二指腸潰瘍(54.8%)などが挙げられている。1989—2009年発表の原著論文の集計では、不全型は(頭部脳回転状皮膚を有する)完全型より関節症状、特に関節炎・骨炎の合併が多かった。逆に完全型では、脂漏・油性光沢・湿疹・ざ瘡(のいずれか)を有する症例が多かった。

### 2、色素異常症

- (1) 眼皮膚白皮症：全てのタイプに共通して、中年以降に皮膚癌の発生率が高い。症候性型の代表的疾患であるヘルマンズキー・パドラック症候群では、中年以降に間質性肺炎、肉芽腫性大腸炎を合併する頻度が高い。
- (2) まだら症 (MIM #172800)：非症候性疾患であり、随伴症状はない。出生時から白斑が存在

し、外見上の問題から、精神的にクオリティ・オブ・ライフに影響を与える。

- (3) 遺伝性対側性色素異常症：皮疹以外には症状がない事がほとんどだが、稀に神経症状を合併した例が報告されており、遺伝子解析の結果、ADAR1 遺伝子に G1007R の変異を認めている。
- (4) 尋常性白斑：橋本病、膠原病および膠原病類縁疾患、糖尿病、重症貧血、アジソン病、円形脱毛症の合併率が高い。

## 6. 治療法

### 1、 発汗異常症

- (1) 難治性重症局所多汗症：塩化アルミニウム液外用療法、イオントフォレーシス、ボツリヌス毒素局所注射療法、内視鏡的交感神経遮断術、抗うつ薬など内服療法
- (2) 特発性後天性全身性多汗症：ステロイドパルス療法、ステロイド内服療法、免疫抑制剤
- (3) 肥厚性皮膚骨膜炎：対症療法が試みられている。一時期関節症にコルヒチンが用いられたが、効果は十分ではなかった。最近では 1 例報告でビスフォスフェートと関節滑膜除去術などが試みられている。顔面皮膚皺壁や脳回転様頭皮には形成外科的なアプローチが試みられている。今のところ発症を遅らせるような治療法はない。

### 2、 色素異常症

- (1) 眼皮膚白皮症：根本的な治療法は確立されていない。化粧品によるカモフラージュ等が時に行われる。現在のところは、幼少児期からの主に遮光、および生活空間における照度に関する生活指導が重要である。ヘルマンスキー・パドラック症候群では、中年以降に間質性肺炎に対してはピリフェリドンが有効との報告がある。
- (2) まだら症 (MIM #172800)：根治療法はなく、その開発が期待される。自己メラノサイトの移植が試みられている。現状では 額部の白斑に camouflage、前頭部白毛に毛染めで対症療法とすることが多い。
- (3) 遺伝性対側性色素異常症：夏季に悪化が見られることから、紫外線の影響も考えられるが明らかではない。正常皮膚の色素沈着が増加し、脱色素斑部とのコントラストが明らかになるためとの考えもある。そのためサンスクリーン剤の使用が勧められる。その他、化粧やカバーマークで被覆する方法もある。植皮などによる外科的治療が試みられているが整容的に問題がある。
- (4) 尋常性白斑：ステロイド外用・内服およびその他の外用療法、手術療法、紫外線療法、その他に分けられる。重要なことは各治療法の適応と限界を知った上で治療法を選択する事である。外用療法や紫外線療法が最も行われている。難治例では、症状が安定した時期に手術療法を行なうことにより一定の効果が期待できる。

## 7. 研究班

特発性発汗異常症・色素異常症の病態解析と新規治療薬開発に向けた戦略的研究班