

166 弾性線維性仮性黄色腫

○ 概要

1. 概要

弾性線維性仮性黄色腫(PXE)は、弾性線維に変性・石灰化が生じ組織障害を引き起こす。そのため皮膚、眼、心・血管、消化管に多彩な症候を呈する常染色体劣性の遺伝性疾患である。

2. 原因

弾性線維性仮性黄色腫(PXE)の原因遺伝子 *ABCC6* は 16 番染色体に位置し、その遺伝子産物は MRP6 とよばれる。本分子は輸送膜タンパク質 ABC 群に属し、この群の分子異常は代謝性疾患をはじめとした種々の疾患の原因となっている。しかしながら MRP6 は現在のところ生理的に輸送される基質が判明しておらず、MRP6 分子異常が弾性線維に変性・石灰化をもたらす詳しい機構は不明な点が多い。

3. 症状

弾性線維性仮性黄色腫(PXE)は、以下の症状を呈する。

皮膚：仮性黄色腫：多発性扁平黄白色丘疹・局面が、頸部、大関節屈側部位に 10 代より生じ、徐々に増悪する。ときに皮膚の弾性が失われ太い皺、弛緩した皮膚となる。その他の症状：変性した弾性線維の経表皮排出により、ざ瘡様丘疹、蛇行性穿孔性弾性線維症などがみられる。

眼：網膜に亀裂が入り、オレンジ皮様変化(梨子地眼底)、血管様線条(色素線条)を呈する。引き続き同部位に出血・血管新生が発生し、視野欠損、視力障害を生じる。

心・血管：血管壁の中膜弾性板に変性・石灰化を生じ、血管内腔の狭小化による虚血障害を呈する。間歇跛行、狭心症、心筋梗塞、脳梗塞、消化管出血などを発症する。

4. 治療法

1) 皮膚：皮膚病変を整容的また精神的問題と捉え悩んでいる患者が多い。しかしながら皮膚病変を完全に消失させる確実な方法は無いため、希望に応じて、形成的手術を含めた対症療法を行う。

2) 眼：出血・血管新生に対しレーザー治療を試みるも、効果は一定しない。薬物療法は未だ困難である。

3) 心、血管：動脈硬化が多発性、また広い範囲に起こるなどの問題に対して、動脈硬化症に準じた薬物治療、ステント留置、血管置換術など対症療法を行う。

4) 消化管出血：動脈性出血に対し、内視鏡による止血術など対症療法を行う。

5. 予後

皮膚症状は緩やかではあるが進行性であるため、黄白色斑、大きな皺が機能不全と共に精神的負担をもたらす。視力障害は一旦発症すると進行性で、回復は困難であり、日常生活に支障をきたす。心・血管虚血性障害では、多発性に血管狭窄が生じ、そのため経時的な治療が必要となる。消化管は、出血への迅速な対応が必要となる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
約 300 人
2. 発病の機構
不明（遺伝子異常が指摘されているが詳細は不明。）
3. 効果的な治療方法
未確立（進行をとめることは困難であり、対症療法のみである。）
4. 長期の療養
必要（進行性である。皮膚、眼、心・血管疾患などがある。）
5. 診断基準
あり（日本皮膚科学会承認の診断基準あり。）
6. 重症度分類
研究班作成の重症度分類を用いて、皮膚、眼、心・血管、消化管のうち、いずれかの病変で重症を有する症例を対象とする。

○ 情報提供元

「稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班」

研究代表者 慶應義塾大学医学部皮膚科 教授 天谷雅行

<診断基準>

Definite であり除外すべき疾患を除外したものを対象とする。

弾性線維性仮性黄色腫

2014 年改訂版基準

[診断基準]

A. 診断項目

- ① 皮膚病変がある
- ② 皮膚病理検査で弾性線維石灰化をともなう変性がある
- ③ 網膜血管線条(色素線条)がある
- ④ *ABCC6* 遺伝子変異がある

B. 診断のカテゴリー

- I. Definite: (①又は②)かつ③
- II. Possible: (①又は②)のみ、または③のみ

又は又は

注意: 1) II 「Possible」に④遺伝子変異を証明できた場合は Definite とする。

2) 以下の疾患を完全に除外できること。

類似皮膚症状を呈するもの: PXE-like papillary dermal elastolysis、D-penicillamine 内服

網膜色素線条を呈するもの: 骨パジェット(Paget)病、鎌状赤血球症、

エーラス・ダンロス(Ehlers-Danlos)症候群、鉛中毒、外傷

脈絡膜新生血管を生じるもの: 加齢黄斑変性、変性近視

消化管粘膜病変を呈するもの: 胃・十二指腸潰瘍

[解説]

① 皮膚病変

10～20 代で頸部、腋窩、鼠径部、肘窩、膝窩、臍周囲に好発する集簇性又は線条に分布する黄白色丘疹で、癒合して局面となる場合もある。口唇粘膜に黄白色斑が認められる。皮疹を見慣れていない場合、また非典型皮疹(ざ瘡様丘疹、暗赤色斑、弛緩した皮膚など)の場合は、正確な診断のためには必ず組織検査を併用しなければならない。

② 病理像

皮疹のある部位から組織検査を行う。HE 染色で、真皮中層～下層に好塩基性に染色される石灰沈着を伴う変性弾性線維を認める。Von Kossa 染色等で石灰沈着を証明することは早期病変の診断ならびに鑑別診断にきわめて有用である。皮疹が無い場合は、ブラインドで頸部、腋窩など好発部位より組織検査を行い、石灰沈着を Von Kossa 染色等で証明する。

③ 網脈絡膜病変

Bruch 膜の断裂に伴い網膜血管線条(色素線条)を呈し、それに続発して網膜下出血や脈絡膜新生血管を生じることがある。その結果、重篤な視野欠損や視力障害をはじめとした種々の視機能障害をきたしうる。眼底にはオレンジ皮様変化(梨子地眼底)を認める症例もある。

④ 遺伝子診断

常染色体劣性遺伝形式をとる。長崎大学では代表的原因遺伝子である *ABCC6* 変異部位同定を行っている。長崎大学皮膚科のホームページにリンクを設けて医師からの依頼を随時受け付けている。

<http://www.med.nagasaki-u.ac.jp/dermtlgy/>

⑤ 循環器病変

中血管の中膜弾性線維の変性・石灰沈着を生じ、虚血性障害を引き起こす。間欠性跛行、冠動脈疾患、脳梗塞、高血圧などが起こる。一般的な動脈硬化症と比べて特異的症状はないものの PXE ではその頻度は高く、特に若年時から発症することがあるので注意を要する。

⑥ 消化管病変

消化管出血、なかでも動脈性出血が特徴的である。胃粘膜下に異常動脈網、異常走行、動脈瘤が内視鏡ならびに造影 CT 検査で認められる。

<重症度分類>

重症度分類を用いて、皮膚、眼、心・血管、消化管のうち、いずれかの病変で重症を有する症例を対象とする。

重症度分類

軽症	S0-1、	E0-1、	CV(Co0、 Pe0~1、 He0、 Br0~1)、	GI0
中等症	S2、	E2、	CV(Co1、 Pe2、 He1、 Br2)、	GI1
重症	S3、	E3、	CV(Co2~3、 Pe3、 He2~3、 Br3)、	GI2

皮膚病変 S

- S0 なし
- S1 黄白色丘疹
- S2 黄白色丘疹の癒合した局面
- S3 弛緩し垂れ下がった皮膚

眼病変 E

- E0 矯正視力 0.7以上、かつ異常視野欠損なし
- E1 矯正視力 0.7以上、かつ異常視野欠損あり
- E2 矯正視力 0.7未満、0.3以上、かつ異常視野欠損あり
- E3 矯正視力 0.3未満、かつ異常視野欠損あり

注: 矯正視力、視野ともに、良好な方の眼の測定値を用いる。

心・血管病変 CV

Co) 冠動脈疾患

- Co0 狭心痛の出現なし
- Co1 激しい労作にて、狭心痛あり(負荷心電図にて異常あり。)
- Co2 軽労作にて、狭心痛あり
- Co3 心筋梗塞の発症/既往

Pe) 末梢動脈

- Pe0 症状なし
- Pe1 冷感やしびれ感あり 脈の触知が弱い
- Pe2 間欠性跛行あり
- Pe3 安静時疼痛や皮膚潰瘍/壊死あり

He) 心不全

He0 症状なし

He1 激しい労作にて、呼吸困難や動悸が出現する

He2 軽労作にて、呼吸困難や動悸が出現する

He3 安静時にも、呼吸困難や動悸が出現する

Br) 脳卒中

Br0 明らかな障害が無い(介護区分:自立)

Br1 日常の身体活動は介助なしに行える(介護区分:要支援1~2)

Br2 日常の身体活動に部分的な介助を要する(介護区分:要介護1~2)

Br3 日常の身体活動の全てに介助が必要である(介護区分:要介護3以上)

消化管病変 GI

GI0 異常なし

GI1 内視鏡検査を施行し粘膜下の血管異常

または造影CTでの異常動脈網や動脈瘤などの形成あり

GI2 上部消化管からの動脈性出血又はその既往あり

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る。）。
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態であって、直近6か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要なものについては、医療費助成の対象とする。