

Fig. 1. Family tree, clinical findings, and pathological findings. (A) The patient's family tree. (B) Arachnodactyly. (C) Normal flesh color to yellow papules in a cobblestone pattern on the back of the patient's neck. (D) Clumps of fragmented basophilic fibers that look like thread waste are seen in the middle and lower layers of the dermis (hematoxylin and eosin, $\times 200$). (E) Numerous granular deposits are seen among the clumps of fragmented fibers that have the appearance of thread waste (von Kossa stain, $\times 200$).

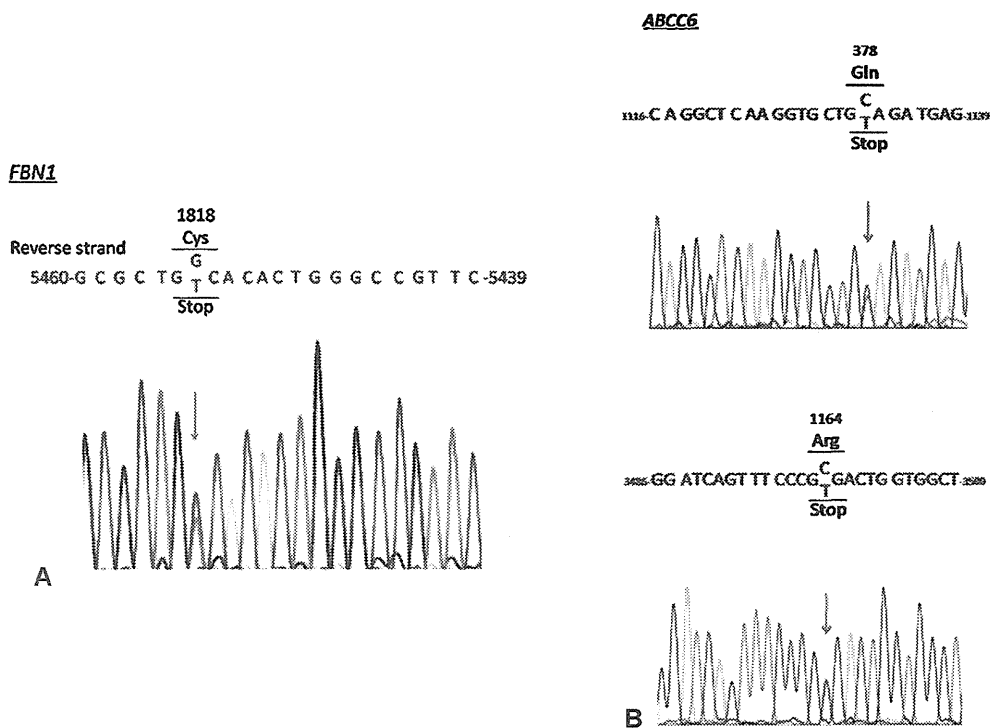


Fig. 2. Sequencing data of the patient's *FBNI* gene, which encodes fibrillin-1, and the *ABCC6* gene, which encodes ATP binding cassette C6 protein. (A) Sequence analysis of *FBNI*. A reverse sequence analysis of the portion of *FBNI* extending from c.5439 to c.5460 is shown. A monoallelic nonsense mutation (c.5454C > A, p.Cys1818Stop) was detected. (B) Sequence analysis of *ABCC6*. The results of sequence analyses of the portion of *ABCC6* extending from c.1116 to c.1139 and from 3486 to 3500 are shown. Compound heterozygous nonsense mutations (c.1132C > T, p.Gln378Stop and c.3490A > T, p.Arg1164Stop) were detected.

the other exons. The patient had two mutations in the *ABCC6* gene: c.1132C > T in exon 9, p.Gln378Stop; and c.3490A > T in exon 24, p.Arg1164Stop (Fig. 2B). The patient's son had only the former mutation. Therefore, this patient had compound heterozygous nonsense mutations of *ABCC6*.

There has been one other report of a case of MFS and PXE in the same patient besides our own. The case was reported by Hidano et al. [7], similar to the present case, the previously reported patient was a member of a Japanese pedigree that exhibited the skeletal abnormalities associated with MFS, and the patient developed manifestations of both MFS and PXE. However, no search for gene mutations was performed in their case. Ours is the first report ever to describe MFS and PXE occurring in the same patient in whom mutations were confirmed in both the *ABCC6* gene and the *FBN1* gene. The concomitant presence of MFS and PXE seems to have been coincidental, but both conditions are hereditary diseases that give rise to elastic fiber abnormalities and to abnormalities in the same organs, including the cardiac blood vessels, and eyes. We plan to monitor the course of the presently reported patient to determine how her outcome compares with the outcome of patients who have only one of these diseases, either MFS or PXE.

References

- [1] Burrows, Lovell CR. In: Tony B, Stephen B, Neil C, Christopher G, editors. Rook's textbook of dermatology. 7th ed., Oxford: Blackwell Science; 2004. p. 4621–31.
- [2] Dietz HC, Cutting GR, Pyeritz RE, Maslen CL, Sakai LY, Corson GM, et al. Marfan syndrome caused by a recurrent de novo missense mutation in the fibrillin gene. *Nature* 1991;352:337–9.
- [3] Uitto J, Li Q, Jiang Q. Pseudoxanthoma elasticum: molecular genetics and putative pathomechanisms. *J Invest Dermatol* 2010;130:661–70.
- [4] Bergen AA, Plomp AS, Schuurman EJ, Terry S, Breuning M, Dauwerse H, et al. Mutation in *ABCC6* cause pseudoxanthoma elasticum. *Nat Genet* 2000;25: 228–31.
- [5] Lebwolhi M, Nelder K, Pope FM, De Paepe A, Christiano AM, Boyd CD, et al. Classification of pseudoxanthoma elasticum. Report of a consensus conference. *J Am Acad Dermatol* 1994;30:103–7.
- [6] Pulkkinen L, Nakano A, Ringpfeil F, Uitto J. Identification of *ABCC6* pseudogenes on human chromosome 16p: implications for mutation detection in pseudoxanthoma elasticum. *Hum Genet* 2001;109:356–65.
- [7] Hidano A, Nakajima S, Shimizu T, Kimata Z. Pseudoxanthoma elasticum associated with Marfan syndrome. *Ann Dermatol Venereol* 1979;106:503–5.

Shujiro Hayashi^a, Atsushi Utani^b, Akira Iwanaga^b, Yosuke Yagi^b, Hiroko Morisaki^c, Takayuki Morisaki^c, Yoichiro Hamasaki^a, Atsushi Hatamochi^{a,*}

^aDepartment of Dermatology, Dokkyo Medical University, School of Medicine, Mibu, Tochigi, Japan;

^bDepartment of Dermatology, Graduate School of Biomedical Sciences Nagasaki University, Nagasaki-city, Nagasaki, Japan;

^cDepartment of Bioscience and Genetics, National Cerebral and Cardiovascular Center Research Institute, Suita, Osaka, Japan

*Corresponding author at: Department of Dermatology, Dokkyo Medical University, School of Medicine 880 Kitakobayashi, Mibu, Tochigi 321-0293, Japan.

Tel.: +81 282 87 2154;

fax: +81 282 86 3470

E-mail address: hatamo@dokkyomed.ac.jp (S. Hayashi)

22 April 2013

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jdermsci.2013.07.007>

Letter to the Editor

Birth, life, and death of the MAGE3 hypothesis of alopecia areata pathobiology



Dear Editor,

In this distinguished journal, we routinely read discovery stories that have been ultimately crowned by success. Instead, here we would like to share our trials and tribulations along a less felicitous, yet very instructive and educational research journey that brought us close to what we hoped to be a clinically important advance in understanding the pathobiology of alopecia areata (AA), a tissue-specific, T cell-dependent autoimmune disease [1].

Most currently available evidence suggests that, upon interferon (IFN)- γ -induced collapse of the hair follicle's (HF's) physiological immune privilege (IP), as yet unidentified follicular autoantigens are exposed to preexisting autoreactive CD8⁺ T cells by ectopically expressed major histocompatibility (MHC) class I molecules within the epithelium of anagen hair bulbs [1,2]. Peptides derived from melanogenesis-associated autoantigens expressed only by melanin-producing anagen HFs are persuasive candidates as key autoantigens in AA [3]. Therefore, focusing on well-investigated MHC class I-restricted melanocyte-related antigens known to be recognized by CD8⁺ T cells is a sensible AA research strategy (supplementary text S1).

Supplementary material related to this article can be found, in the online version, at <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdermsci.2013.07.014>.

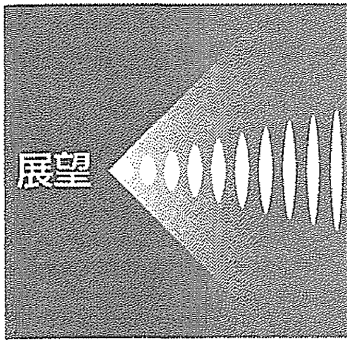
We thus hypothesized that it should be possible to detect cytotoxic CD8⁺ T cells (CTLs) directed against MHC class-I

restricted autoantigens (tyrosinase, MAGE-A2, and MAGE-A3 (MBL)), using pentamer technology [4] (Supplemental text S2). To test this hypothesis, peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) were obtained from Japanese healthy controls and AA patients (Supplementary Table S1).

Initially, this approach yielded auspicious results: MAGE-A3-reactive CD8⁺ T cells were found to be significantly increased in PBMCs in the acute phase of AA with multifocal lesions (AAM) and alopecia areata totalis (AAT) compared to healthy controls, chronic phase of AAM, or AAT/alopecia areata universalis (AU) (Fig. 1a and Fig. S1a and b and Supplementary text S3) ($p = 0.025$ by Kruskal–Wallis ANOVA). Furthermore, skin infiltrating T cells of an acute phase AA lesion from one patient, which were isolated as previously described [5], also showed an increased number of MAGE-A3 specific CTLs (Fig. 1b) as that in peripheral blood nuclear cells (PBMCs) from the same AA patients (Fig. 1c) compared to the average frequency of MAGE-A3⁺ T cells in PBMCs from control subjects (Fig. 1a). This pilot finding suggested an enrichment of MAGE-A3⁺ CTLs in lesional AA skin.

Supplementary material related to this article can be found, in the online version, at <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdermsci.2013.07.014>.

Next, we probed whether such CTLs can produce IFN- γ after stimulation with MAGE-A3 (supplementary text S4). Indeed, IFN- γ protein expression was significantly increased in CD8⁺ T cells from acute phase AA patients co-cultured with MAGE-A3 compared to healthy controls (Fig. 1d and supplementary Fig. S1c and d). Moreover, the percentage of MAGE-A3 specific CTLs



真皮マトリックス異常による全身疾患

—弾性線維性仮性黄色腫—

宇谷 厚志*

Key words

弾性線維，石灰化，虚血性疾患，網膜色素線条

はじめに

皮膚疾患の病変の多くは表皮にあり，真皮はそこに存在する血管，付属器などに炎症などがある場合に注目される。真皮の大部分を占める細胞外基質(細胞外マトリックス，extracellular matrix：ECM)は強固な構造を有し内臓を外界から保護する役割を担う。真皮細胞外マトリックスのうち，圧迫，ひっぱり，ねじれへの抵抗力を膠原線維が，変形からの復元を弾性線維が，そして水分を大量に保持できることでクッションの役割をグリコサミノグリカンが担っている。真皮細胞外マトリックス異常から全身疾患をみつけるという今回のテーマに合致するのは，膠原線維の病的増加による強皮症，ガドリニウムと関連するとされる腎性全身性線維症，タキサン系抗癌剤による線維症などがある。また，膠原線維質の変化では遺伝性疾患(Ehlers-Danlos症候群など)がある。グリコサミノグリカンが真皮に異常沈着する疾患として，糖尿病性浮腫性硬化症，甲状腺機能亢進による前脛骨粘液水腫，甲状腺機能低下による粘液水腫，マクログロブリン血症にみられる硬化性粘液水腫，浮腫性硬化症などが知られている。また膠原病(紅斑性ループス，皮膚筋炎など)の病変部の真皮で増加していることもあるので注意が必要である。

本稿では，弾性線維に異常をきたす疾患の中で，弾性線維性仮性黄色腫について述べる。今回「展望」を書く機会をいただいたので，最近行った全

国規模の調査¹⁾からみえた現時点での実態を紹介し，皮膚科医師の役割を述べる。

I. 弾性線維性仮性黄色腫

弾性線維は，膠原線維とは無関係に独立して存在する真皮ECMの代表の1つである。弾性が必要な血管，網膜などの器官に豊富に存在する。ヘマトキシリン-エオジンでは染色されず，elastica-van Gieson染色で黒く染まる。弾性線維はフィブリリン1，LTBPsなどを含む線維性成分であるマイクロフィブリルと，無構造のエラスチン分子の複合体である。エラスチン分子はその特徴的な分子内疎水結合ならびに分子内・間架橋により外力から解き放たれた際の復元(弾性)に大きく関わっている。弾性線維減少・機能不全により弾性を失った皮膚は，皺が目立つ，垂れ下がるといった症状を呈する。

1. 弾性線維性仮性黄色腫(pseudoxanthoma elasticum：PXE)

ABCC6(ATP-binding cassette sub-family C member 6)遺伝子によりコードされる膜輸送蛋白質MRP6異常が原因で劣性遺伝形式をとって発症する。弾性線維の変性とカルシウム沈着が生じる。そのため皮膚真皮，粘膜，網膜基底膜(Bruch膜)，血管(血管壁弾性線維板)に障害がおこる。ABCC6遺伝子異常が発見されて12年以上経つが，弾性線維の変性・石灰化に至る経路は現時点でも不明で

*Utani, Atsushi(教授) 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚病態学(〒852-8501 長崎市坂本1-7-1)

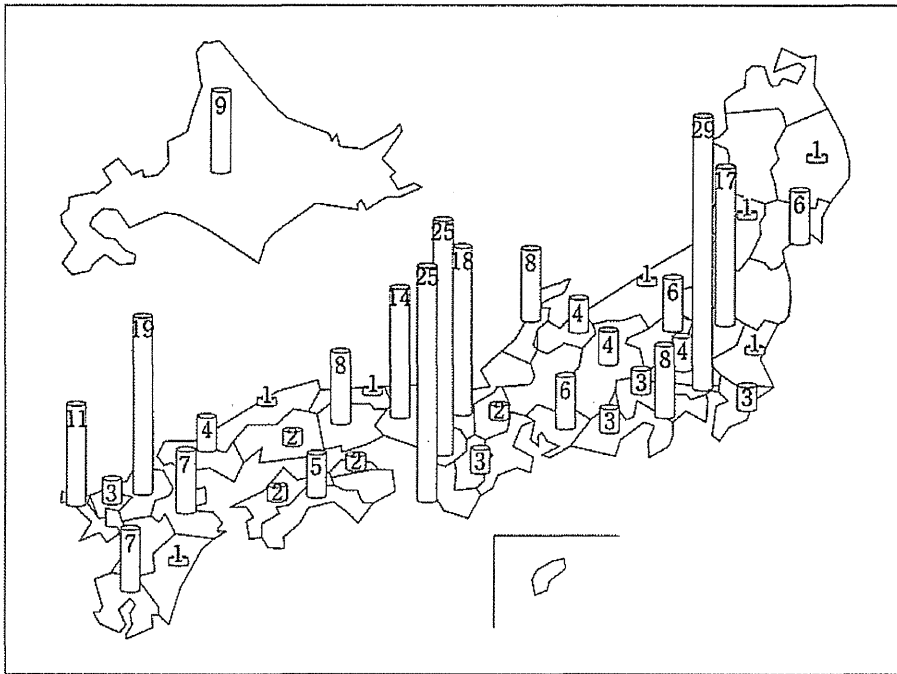


図1 都道府県別PXE 272例

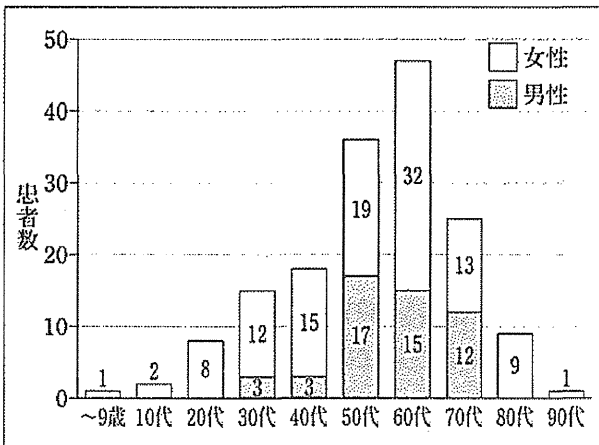


図2 年代別の症例報告数 162例

ある。

皮膚症状の初発が、眼、心血管障害の発症より若いため、患者は皮膚科を初診する可能性が高い。本疾患は皮膚科医がはじめに診断を下し、全身臓器の精査により病変を早期に発見するための指導的役割を果たし、患者のQOLを向上させる疾患の1つである。

PXEは、臨床症状の重症度が不均一であり、同一家族内でもかなりの差があることが知られてい

た。そこで本邦の患者把握の必要性を考え、全国規模の実態調査を初めて行った(図1)。方法は、全国大学・公立など主要病院の循環器科・眼科・皮膚科あわせて2,037科長にアンケートハガキを出し、1,098通の回答を得た。そのうち症例ありの106科(皮膚科からの回答が非常に多くを占めた)と、これに京大皮膚科、長崎大皮膚科を加えた108科の延べ272例であった。計算上は、全国では47万人に1名、長崎県だけを見ると14万人に1名

と多くの患者を発見することができた。

上のアンケートの患者の中で詳しく調査できた症例と、長崎大学皮膚科ホームページを介して登録した患者を合わせると、162例のデータ集計が終了した。年代別の症例報告数を見ると平均57.2歳であり、中年以降に皮膚、眼、心・血管等の傷害で受診していることがわかる(図2)。受診時の各臓器別で異常・有病率をみると、皮膚科、眼科、循環器科という順であった(表1)。

次に、疾患の実態について詳しく述べていく。

a. 皮膚 皮疹は、10~20代に発症のピークがある(図3)。黄色丘疹が線状、網目状にとくに頸部、腋窩、肘、臍周囲、鼠径部、膝窩、口腔粘膜などに多く出現し、太い皺にみえる場合もある(図4)。その頻度は記載があるものの中では96% (150/157)である。診断の第一は、とにかく全身をみることに、とくに頸部は95%、腋窩には66%の患者に認められるため、まずこの部位を丹念に探ることが重要である(表2, 図5)。無疹症例が162例の中で7症例ある。

病理検査 組織検査の真皮中下層で弾性線維に変性・石灰化が認められる。とくに石灰化は、他

表1 受診時 各臓器別疾患有病率 162例

| 症状 | 記載あり | | 記載なし |
|-----|------|----|------|
| | あり | なし | |
| 皮膚科 | 150 | 7 | 5 |
| 眼科 | 126 | 11 | 25 |
| 循環器 | 86 | 56 | 20 |

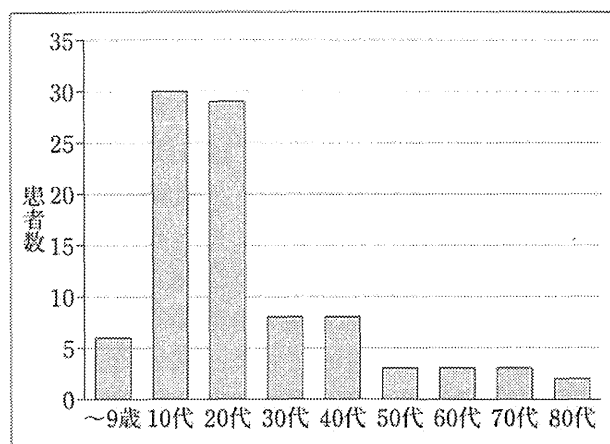


図3 皮膚症状発症年齢



図4 側頸部 皮疹

の皮膚症状が類似している疾患との鑑別に必須である。162例のうち130例(80%)で検査を行っていたが、そのうち95%の患者で弾性線維の異常がみついている。軽症、早期はH-E染色のみでは、弾性線維の変化がみつけないこともあるので、EVG染色、von Kossa染色を組み合わせることが重要となる。全体の4%にあたる皮疹のない7症例

表2 皮膚粘膜病変の部位 162例

| 病変 | 部位 | あり | なし | 未検 記載なし |
|------|------|--------|-----|------------|
| | | 皮膚粘膜病変 | 150 | 8 |
| 皮膚病変 | 頸部 | 136 | 18 | 8 |
| | 腋窩 | 105 | 46 | 11 |
| | 鼠径部 | 78 | 71 | 13 |
| | 臍部 | 61 | 89 | 12 |
| | 肘窩 | 53 | 95 | 14 |
| | 膝窩 | 30 | 109 | 23 |
| 粘膜病変 | 口腔粘膜 | 29 | 111 | 22 |

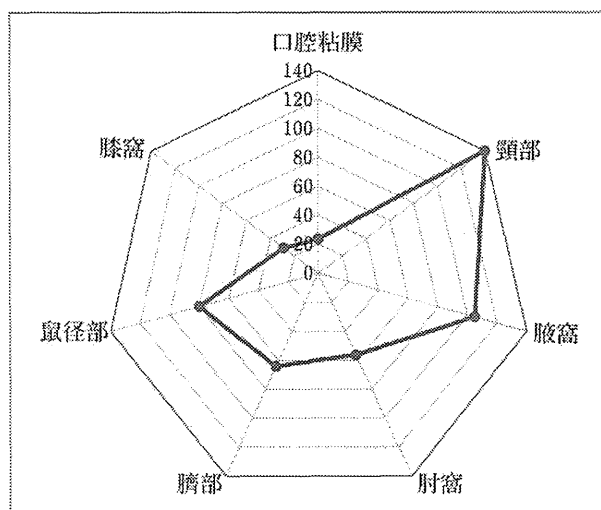


図5 黄色丘疹・色素斑の分布 (162例)

は、すべてで弾性線維変性が同定できたため、診断には、皮膚症状と並んで組織の陽性所見が診断に重要である(診断基準参照)。

b. 眼 眼障害は、患者QOLに重大な影響を与えるものである。今回の全国調査では、記載のある患者の92% (126/137)の患者に、なんらかの検査異常、組織障害が認められる(表1)。患者は中年以降とくに50代にピークがある(図6)。

網膜基底膜(Bruch膜)の弾性線維が変性し脆弱となるためそこに亀裂がおこり、眼底に網膜血管様線条、オレンジ皮様外観を生じる。今回の調査では、記載のある患者の89% (119/133)に網膜血管様線条、74% (52/70)にオレンジ皮様外観が認められた(図7)。引き続き、眼底出血(67%; 60/90)、脈絡膜新生血管(57%; 50/87)が発生し

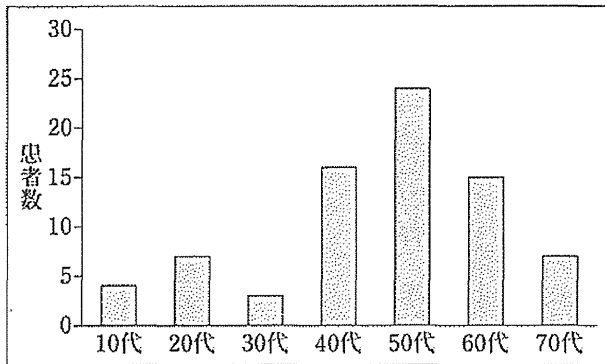


図6 眼科症状の発症時期

視力低下を生じるが、この2つは他疾患でも生じうるため特異性は低い。

視力障害 新聞を読むためには矯正視力で0.3以上は必要と考えられるが、矯正視力が測定できた症例(右110例, 左108例)のうち、新生血管発症例43例に限ると平均矯正視力は小数視力0.3相当であった。約50%で0.7以上の視力があつた反面、30%で0.3未満の視力に低下していた。このことは眼症状発症前の視力は比較的良好であるが、いったん視力低下が始まると日常生活が困難な状態に低下する危険性を示している。

c. 心臓・血管 動脈壁中膜の弾性線維に変性・石灰化が生じ、動脈内腔が狭窄をおこす。今回の全国調査では、循環器障害は記載のある患者の60% (86/132) に認められ(表1)、とくに高血圧は

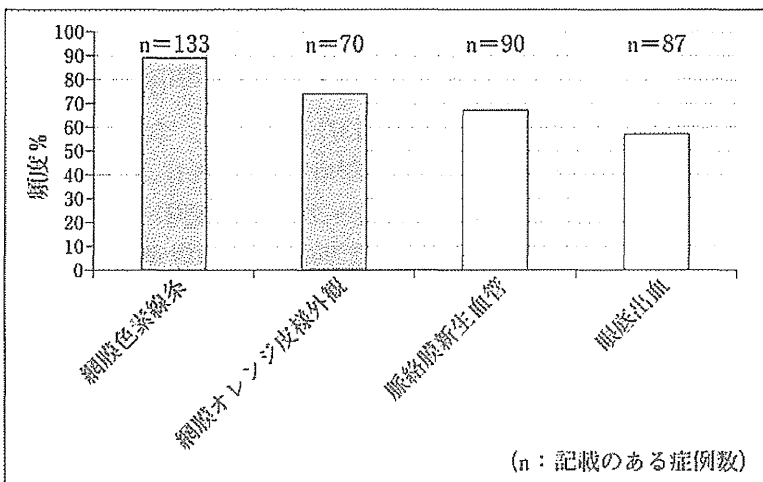


図7 眼科所見別頻度

33% (37/111) と非常に高い頻度でみられた。高血圧を除いた、脳梗塞、狭心症、間歇跛行、心筋梗塞、無症候性心筋虚血の頻度を示す(図8)。中年以降に発症する傾向があり、いずれの疾患も患者年齢平均51~54歳であつた。

虚血性心疾患 年齢分布を示す(図9)。平成20年の厚生労働省の患者調査では、心虚血は50歳以上での有病率は1,000人あたりおよそ14人(1.4%)であるが、PXE患者では、13% (17/132人)なので有病率は約10倍といえる。

脳血管障害 年齢分布を示す(図10)。平成20年の厚生労働省の患者調査では、50歳以上での有病率は1,000人あたり38人(3.8%)であるが、PXE患者では、10% (13/140人)なので約2.6である。

この心臓、脳の虚血性疾患とも20~40代で発症するPXE患者が存在することは注意しなくてはならず、適切な医療により予防することが重要と考えられる。

2. 皮疹スコア: Dermiscore

PXE皮疹の非連続性分布に着目し、皮疹分布部位(頸部、腋窩、鼠径部、肘窩、臍周囲)、口腔粘膜疹ごとに病変の「あり、なし」で、それぞれ1点、0点とし、合計6点とした²⁾。その結果、皮疹スコアと口腔粘膜疹の存在が、循環器疾患の有病率と相関するという結果が出た。そのため、皮疹スコアが高い患者、口腔粘膜疹がある患者には積極的に検査・治療を進めるべきである。以前筆者はPXE患者15例による解析²⁾を報告したが、それと同じ結果が今回の162例でも確かめられた。

3. 遺伝子解析

DNAシーケンスが終了したものは54例である。その内訳は、11例で変異なし、19例で1つの変異、24例で2つの変異を同定した。同定率は62%であるが、欧米のそれと近い値である。変異部は18個であり、欧米とは異なる部位のものがほとんどである。複数患者に同じ変異が同定でき、創始者効果を認めた。ナンセン



ス変異による完全欠損例でも他のミスセンス変異と比べて重篤な臓器障害を合併しているということはなく、欧米と同じく日本においても遺伝子変異と臨床重症度、臨床型の相関性はなかった。MRP6変異による未同定の基質のわずかな減少が弾性線維そのものではなく、弾性線維の維持・保身に必須の因子に長年の経過で重大な機能不全を招くというPXEの代謝性疾患仮説³⁾に関係していると考えられる。

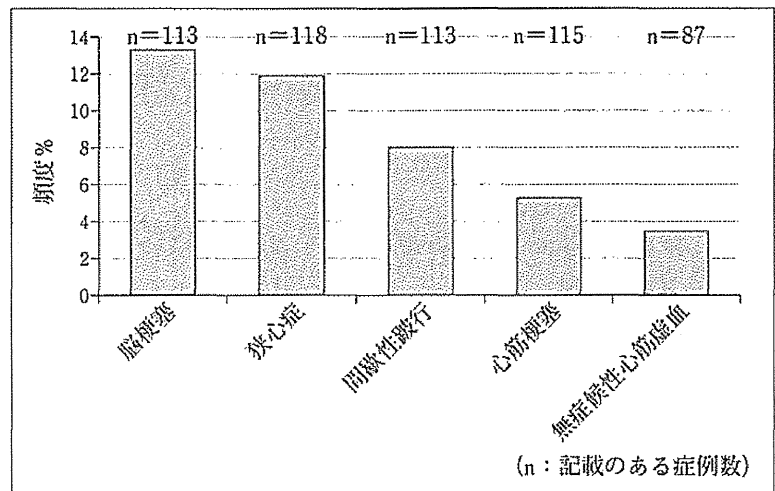


図8 虚血性疾患有病率

まとめ

PXEの全国調査を通して、初めて本邦の患者の実態が明らかになった。3大症状である皮膚症状、視力低下、虚血性疾患はいずれも発症後は対症療法しかないのが現状である。しかし網膜出血への早期治療、虚血性疾患の予防は患者QOLの低下を

防ぐために有用と考えられ、皮膚科医は診断を早期に確定させるためにも関係各科と連携する主導的役割を担うべきと考える。遺伝子変異同定は、われわれの決めた診断基準では補助的な扱いにしているが、類似疾患との鑑別に有用である。遺伝子診断に関する問い合わせは、長崎大学皮膚科ホームページを参照していただきたい。 <http://www.med.nagasaki-u.ac.jp/dermtlgy/>

診断基準は、厚生労働省難治性疾患克服研究事業「弾性線維性仮性黄色腫の病態把握ならびに診断基準作成」班として2012年に診断基準を提案し、日本皮膚科学会雑誌⁴⁾と日本眼科学会雑誌に掲載

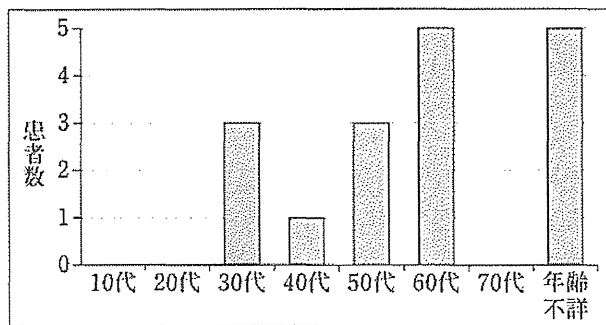


図9 虚血性心疾患の発症年齢

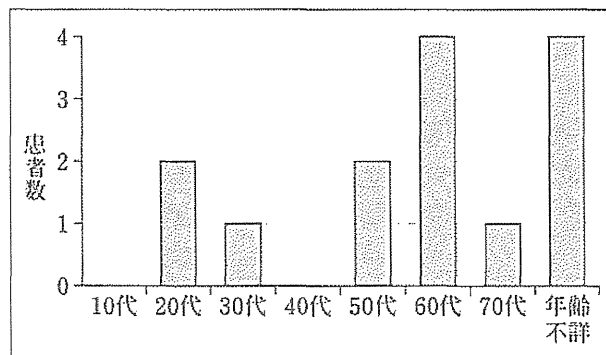


図10 脳梗塞の発症年齢

表3 皮疹スコア(dermcount (DC))と循環器疾患(CVD)有病率との相関

a) 高血圧を含む

| CVD | PXE症例数 | DCの平均 | SE |
|-----|--------|-------|-------|
| なし | 68 | 2.03 | 0.195 |
| あり | 95 | 3.23 | 0.172 |

Two-sample Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney) test
p<0.0001

b) 高血圧を除く

| CVD | PXE症例数 | DCの平均 | SE |
|-----|--------|-------|------|
| なし | 85 | 2.2 | 0.17 |
| あり | 78 | 3.3 | 0.2 |

Two-sample Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney) test
p<0.0001



した。ここにその抜粋を紹介する。

弾性線維性仮性黄色腫診断基準 2012

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 網膜色素線条がある
- ④ ABCC6遺伝子変異がある

B. 診断

I. 確診：①または②かつ ③

II. 疑診：①または②のみ、③のみ

注意：疑診例に④遺伝子変異を証明できた場合は、確実とする。

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また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。典型的皮

疹は見慣れた皮膚科医師には診断は容易であるが，皮疹を見慣れていない場合，また非典型皮疹のみ場合は，必ず組織検査を併用しなければならない。

病理像 皮疹のある部位から組織検査を行う。H-E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有用である。皮疹がない場合は，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。

<文 献>

- 1) 研究代表者 宇谷厚志ほか：厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「弾性線維性仮性黄色腫の病態把握ならびに診断基準作成」平成24年度総括・分担研究報告書：2013
- 2) Utani, A. et al. : J Dermatol 37 : 130, 2010
- 3) Uitto, J. et al. : J Invest Dermatol 130 : 661, 2010
- 4) 宇谷厚志ほか：日皮会誌 122 : 2303, 2012



誤診?

本当は

弾性線維性
仮性黄色腫

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚病態学 宇谷厚志

▶Fig.01



! 誤診されやすい背景

自覚症状のない薄い黄白色の皮疹であり、しわが太くみえる程度で、本人さえ気にしないこともある。しかしよく眼を徹らしてみると、黄白色扁平丘疹を見出せる場合や、正常とは違う異常に太いしわとして見出せる。

② 弾性線維性仮性黄色腫とは

常染色体劣性遺伝形式をとる先天性疾患で、弾性線維の変性・石灰沈着を引き起こし、眼底出血、動脈硬化、皮疹などを呈する。皮疹では真皮中層の弾性線維への石灰沈着が黄白色にみえる原因であると推定されているが、詳細は不明である。弾性線維性仮性黄色腫の症状として黄白色丘疹ならびに太いしわは、頸部、腋、肩胛部にみられる。皮疹は10～20代から生じる例が多いが、ここは生理的にもしわが生じる部位のために見過ごされている場合もある。

■ 弾性線維性仮性黄色腫の臨床像

まず弾性線維性仮性黄色腫の皮疹は症例ごとに重症度に大きなばらつきがあることを明記する必要がある。典型的な弾性線維性仮性黄色腫のしわは、その部位・方向は生理的なしわと同じである。しかし、①しわが太くなる、②近辺に黄白色扁平丘疹が存在する、③弾性軟の浸潤を触れることを特徴とする。

