

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

「Hutchinson-Gilford 症候群の初発症状としての皮膚病変の検討」

研究分担者 松尾 宗明 佐賀大学医学部小児科教授

研究要旨 Hutchinson-Gilford 症候群 (HGPS) は、早期の老化を特徴とする稀な疾患である。我々は、HGPS の初発症状としての皮膚病変について全国調査において把握した本邦の症例 8 例のまとめを行い、文献レビューと比較した。強皮症様の皮膚病変は 8 例全例で認められ、文献上 45 例中 37 例 (82.2%) で認められた。皮膚病変の出現部位は、腹部が最も多く、次いで下肢、胸部の順であった。皮膚病変の出現時期は、本邦例では中央値 1 ヶ月 (生下時～18 ヶ月)、文献例では中央値 1 ヶ月 (生下時～8 ヶ月) であった。HGPS の皮膚所見は早期から出現するため、初発症状として重要である。

A. 研究目的

Hutchinson-Gilford 症候群 (HGPS) は、400 万人から 800 万人に 1 人の頻度で発症する極めて稀な疾患で、成長障害、早期の老化などを特徴とする。Lamin A 遺伝子の変異により異常な蛋白が生成され、細胞傷害を来す。なかでも、動脈硬化の早期の進行は、心血管障害、脳卒中の原因となり、本疾患の予後に大きな影響を与えている。最近、原因遺伝子の機能解析が進み、世界レベルでの薬剤治験が実施されている。今回、HGPS の初発症状としての皮膚病変について全国調査において把握した本邦の症例 8 例のまとめを行い、文献報告例のレビューと比較したので報告する。

B. 研究方法

平成 27 年度厚生労働科学研究費補助金「早老症の実態把握と予後改善を目指す集学的研究」により実施された HGPS の全国三次調査の結果をもとに、本邦 8 症例の皮膚所見のまとめを行った。

また、文献上の報告として、Rork ら¹の HGPS37 例の皮膚症状についてのまとめと最近の 8 例²⁻⁶の症例報告の皮膚所見のレビューを行った。

C. 結果

強皮症様の皮膚病変は本邦の 8 例全例で認められ、文献上 45 例中 37 例 (82.2%) で認められた。皮膚病変の出現部位は、腹部が最も多く、次いで下肢、胸部の順であった。皮膚病変の出現時期は、本邦例では中央値 1 ヶ月 (生下時～18 ヶ月)、文献例では中央値 1 ヶ月 (生下時～8 ヶ月) であった。

皮膚病理所見の記載されていたものはほぼ共通していて、正常または萎縮した表皮で真皮から皮下にかけて厚い繊維性組織 (コラーゲン束) が認められ、皮膚硬化を裏付けるものであった。そのほか、汗腺や毛根など皮膚付属器の減少の記載もみられた。頭髮の脱毛は、本邦例では、8 例中 7 例でみられ、LaminA 遺伝子異常の確認された 4

例では全例認められた。文献例でも、記載のあった42例すべてで脱毛(禿頭)が認められた。脱毛発現時期は、本邦例では中央値24ヵ月(10ヵ月~48ヵ月)、文献例では、中央値10ヵ月(1.5ヵ月~24ヵ月)であった。

C. 考察

HGPSでは、すべての症例で2年以内に皮膚や頭髪の異常が明らかになると報告されており、皮膚硬化、表面静脈の拡張、禿頭などの特徴的所見は、平均1歳以内に明らかになる¹⁾。したがって、これらの特徴的皮膚所見はしばしば初発症状として診断の契機になる。今回の文献レビューと本邦報告例のまとめもRorkらの報告を裏付けるものであったが、本邦例で1例皮膚硬化の発現が18ヵ月と比較的遅く、脱毛も48ヵ月と遅い症例が各1例みられた。HGPSでは、約9割の症例で*LaminA*遺伝子の特徴的なヘテロ接合変異(c.1824C>T)を認めるが、一部の症例や非典型例では、別の変異の報告もある。皮膚所見の発現の遅かった2例はいずれも遺伝子レベルでの確定診断は行われていないため、今後確認を必要とする。

E. 結論

乳児期早期の発症の腹部から下半身にかけた皮膚硬化は、HGPSの特徴的な皮膚所見であり、小児科医や皮膚科医に周知を図ることは、早期診断を進める上で重要と思われる。

(参考文献)

1. Rork JF, Huang JT, Gordon LB, et al. Initial cutaneous manifestations of Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Pediatr Dermatol.* 31;196-202,2014
2. Chu Y, Xu Z-G, Ma L. Hutchinson-Gilford progeria syndrome caused by LMNA mutation: a case report. *Ped Dermatol.* 32;271-5,2015
3. Sevenants L, Wouters C, Sabdre-Giovannoli AD, et al. Tight skin and limited joint movements as early presentation of Hutchinson-Gilford progeria in a 7-week-old infant. *Eur J Pediatr* 164;283-6,2005
4. Mazereeuw-Hautier J, Wilson LC, Mohammed S, et al. Hutchinson-Gilford progeria syndrome: clinical findings in three patients carrying the G608G mutation in LMNA and review of the literature. *Ped Dermatol* 156;1308-14,2007
5. Zhang H, Chen X, Guo Y, et al. Hutchinson-Gilford progeria syndrome: Report of 2 cases and a novel LMNA mutation of HGPS in China. *J Am Acad Dermatol* e175-6,2013
6. d'Erme AM, Gola MF, Paradisi M, et al. Skin signs as early manifestations of Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Arch Dis Child* 97; 806-7,2012

F. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし