

皮膚病診療
Vol.42, No.8
<別刷>

Darier 病の父娘例

中村真由香 伊藤絵里子
古村 南夫 古江 増隆

Darier 病の父娘例

Darier's disease in a daughter and her father

中村真由香* 伊藤絵里子** 古村 南夫** 古江 増隆***

Key words Darier 病, 夏季に増悪, 脂漏部位

症例のポイント

- Darier 病は常染色体優生遺伝を示すまれな遺伝性疾患である。
- 同様の臨床経過をたどっている Darier 病の父娘例を経験した。
- 夏季に増悪し、脂漏部位、四肢の露光部に皮疹が出現した。

患者 31歳, 女。

初診 2018年5月。

主訴 脂漏部位や四肢の皮疹の増悪。

家族歴 父: Darier 病。

既往歴 小児てんかん。

現病歴 12歳ころから胸部や大腿部に皮疹が出現し、近医で外用治療を受けていた。当院受診前に海外にて四肢を露出して過ごしたところ、大腿部の角化性丘疹の範囲が拡大し上肢にも皮疹が出現し、増悪傾向のため2018年5月、福岡歯科大学病院皮膚科を受診した。

現症 脂漏部位である前額部、頬部 (図1)、頸部から胸腹部・背部の脂漏部位中心、上腕伸側部 (図2)、大腿部前面、膝窩を中心とした下肢後面 (図3)、上肢伸側部に一部掻破によるびらんを伴う褐色調の角化性丘疹の集簇、および爪甲の縦線条 (図4)、手掌の点状小陥凹 (図5)、手背や足背の扁平疣贅状丘疹

(疣贅状肢端角化症) を認めた。

初診時に考えた疾患

家族性良性慢性天疱瘡 (Hailey-Hailey 病)、増殖性天疱瘡、Grover 病 (transient acantholytic dermatosis)、Darier 病

病理組織学的所見

右大腿部の角化性丘疹より生検を施行した。不全角化・角栓形成を伴う角質増殖 (図6a)、基底層直上に裂隙像、棘融解細胞がみられ、その周囲に円形体 (corps ronds) が認められた (図6b)。

鑑別診断

家族性良性慢性天疱瘡 (Hailey-Hailey 病): 青年～中年に発症し、間擦部位 (鼠径部・頭部・胸背部など) に小水疱・びらん・痂皮を形成する。病理組織像では表皮全層に及ぶ棘融解が形成される。異常角化細胞はまれである。責任遺伝子として *ATP2C1* 遺伝子が同定されている。病理組織学的所見から否定した。

増殖性天疱瘡: 尋常性天疱瘡の一亜型であり、中年～老年に好発する。腋窩や外陰部などの間擦部位に水疱やびらん、乳頭状増殖、一部では小膿疱を呈する。悪臭が強い。病理組織像では表皮基底細胞直上に棘融解像や表皮の肥厚、乳頭腫症がみられ、表皮



図1 顔面の臨床像
前額部、頬部に褐色調の角化性丘疹を認める。



図2 胸腹部、背部の臨床像
頸部から胸腹部・背部の脂漏部位中心、上腕伸側部にも褐色調の角化性丘疹の集簇がみられる。

内には好酸球の充満した小膿疱がみられる。病理組織学的所見から否定した。

Grover 病 (transient acantholytic dermatosis): 中年以降に好発し体幹・四肢を中心に孤立性の丘疹・小水疱を生じる。病理組織像では Darier 病に類似することもあるが、天疱瘡や Hailey-Hailey 病に類似することもあり多彩である。通常、数カ月の経過で一過性に消褪することが多く、発症年齢や家族歴、経過、小児期のてんかんの既往があることから否定した。

父親の皮疹の経過

現在62歳の父親も、10歳代で夏季に患者と同様の皮疹が多発し、Darier 病と診断されていた。20歳代で大腿部、膝蓋部、腹部、胸部の広範囲に角化性丘疹が出現した。35歳以降は治療を行わずに皮疹は著明に軽快している。現在は皮疹軽快後の瘢痕、色素沈着を認めるのみで角化性丘疹は消失している。父に家族歴はなく、孤発例と考えられ、患者の同胞 (妹・弟) も症状は出ていない。

* Nakamura, Mayuka 飯塚病院皮膚科 (〒820-8505 飯塚市芳雄町3-83)

Department of Dermatology, Iizuka Hospital

** Ito, Eriko / Furumura, Minao (教授)

福岡歯科大学医科歯科総合病院総合医学講座皮膚科学分野 (〒814-0193 福岡市早良区田村2-15-1)

Department of Dermatology, Fukuoka Dental College Medical and Dental Hospital

*** Furue, Masutaka (教授) 九州大学大学院医学研究院皮膚科学分野 (〒812-8582 福岡市東区馬出3-1-1)

Department of Dermatology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University



図3 下肢の臨床像
両大腿部前面，膝窩を中心とした下肢後面に褐色調角化性丘疹の集簇がみられる。一部掻爬によるびらんがみられる。

診断確定

若年発症であり，家族歴，小児期にてんかんの既往歴，日光曝露で増悪する脂漏部位を中心とする臨床像や病理組織学的所見から Darier 病と診断した。

治療と経過

外用ステロイドのランクアップによるひりつきや痒痒の増悪，掻破による二次感染の併発を繰り返したため，ミディアムクラスのステロイド，ビタミンD₃製剤の外用に変更し，二次感染の併発に対しては抗菌外用薬や抗菌薬内服にて加療した。しかしながら，改善を認めず，治療に難渋している。エトレチナートの内服を勧めたが，希望されず内服は行わなかった。

考 按

Darier 病は 1889 年に初めて Darier and White らによって報告され，常染色体優性遺伝を示す遺伝性角化症に分類される。原因遺伝子として細胞内小胞体膜上に存在するカルシウムポンプ SERCA2 (sarco-endoplasmic-reticulum calcium ATPase type 2 isoform) をコードする ATP2A2 遺伝子が同定されている¹⁾。発症年齢は 6~20 歳の間が多いとされており，顔面，胸背部，四肢などの脂漏部位を中心に痒痒を伴

う角化性丘疹が左右対称性に分布する²⁾。手や足にも病変を示すことがあり，爪の脆弱化，粗糙化などを示し，口腔内や肛門，外陰部などの粘膜にも白色小丘疹や小結節が出現することがある。また，皮膚外症状としては精神発達障害やてんかん，躁鬱病などの精神症状を伴うことがある³⁾。

皮疹の増悪因子としては高温・多湿・紫外線曝露・物理的刺激などが知られているが，その他妊娠・出産・手術などを契機に増悪することもある。また，細菌・真菌・HSV などのウイルス感染等による二次感染を伴う場合にも皮疹の増悪，悪臭の増強，まれに全身への汎発化の誘因となる³⁾。

高橋⁴⁾ はサーモグラフィによる体表温度の測定により，脂漏部位における体表温度はその周囲より高い傾向にあることを示した。この温度は SERCA2 mRNA の転写を誘導する温熱感受性受容体である TRPV (transient receptor potential vanilloid) 受容体の感受域よりわずかに高く，SERCA2 の発現低下のため，体表温度のやや高い脂漏部位の皮疹が夏季に増悪する可能性を示唆している。自験例においても悪化因子として，夏季に四肢を露出し，紫外線に曝露され体表温度が上昇したことが考えられた。

鑑別疾患としては天疱瘡，Hailey-Hailey 病，Grover 病などがあげられるが，この中でも Grover 病は病理組織学的所見や臨床像が類似していること，また通常は一過性に消失するといわれているが数年症状が持続したとする報告もしばしば認め鑑別が問題となる。Grover 病の誘因として日光曝露，機械的刺激，発熱・発汗など夏季に増悪する点は Darier 病と共通しており，Chalet ら⁵⁾ は病理組織像を Darier-like, Pemphigus-like, Hailey-Hailey-like, Spongiotic acantholytic の 4 つの組織型に分類しているが，40 例中半数以上が Darier-like であったと示した。Grover 病は ATP2A2 遺伝子の変異がないことが報告されており⁶⁾，高齢発症で家族歴や既往歴が不明な場合には，遺伝子検査が診断に有用である。自験例は遺伝



図4 手指の臨床像
爪甲に縦線条がみられる。



図5 手掌の臨床像
手掌に点状陥凹がみられる。

子検査の同意が得られず，施行することができなかったが，臨床像・病理組織学的所見・若年発症・家族歴・小児期にてんかんの既往があり，Darier 病の診断に至った。

本症の内服療法として皮疹の抑制にはエトレチナートの有効性が高いと報告されている⁷⁾ が，副作用も多く，自験例では今後の妊娠の可能性も考えて，内服は行わなかった。また，ステロイドやシクロスポリンの内服も有効との報告はあるが，父親が過去にこれらの内服治療を行ったものの効果が得られず，希望されなかった。外用療法としてはステロイドやビタミンD₃軟膏などが用いられている症例が多く，外用療法のみで軽快した報告例⁸⁾ もあるが，自験例のように無効例も多い。皮疹の予後に関しては，20 年以上罹患歴のある 50 歳以上の患者を

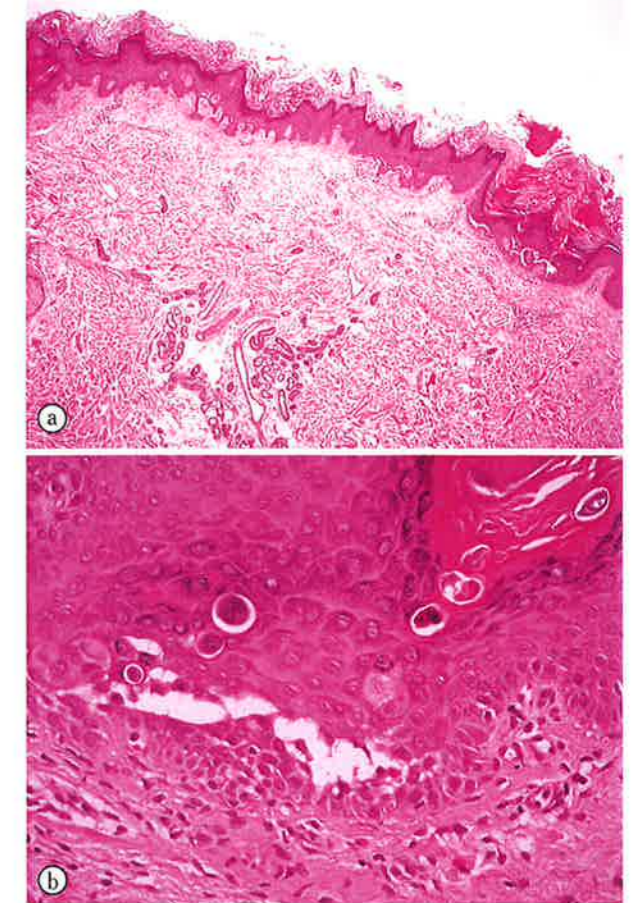


図6 病理組織学所見(右大腿部角化性丘疹より生検)
a: 不全角化・角栓形成を伴う角質増殖が認められる (H-E 染色, 10×10).
b: 基底層直上に裂隙像，棘融解細胞，その周囲に円形体が形成されている (H-E 染色, 10×40).

対象とした報告²⁾ では 31% の症例で年齢とともに軽快を示し，31% の症例で不変，38% の症例で増悪傾向であった。

自験例では父娘とも夏季に皮疹が増悪し，ステロイドのランクアップによるひりつき，痒痒の増悪，掻破により二次感染を併発し，治療に難渋した。父は 35 歳以降，とくに治療せずに自然軽快しており，自験例も今後自然軽快する可能性が考えられる。

Darier 病の根治治療は確立されておらず，今後も症例の蓄積が重要である。

〈文献〉

- 1) Sakuntabhai A, et al : Nat Genet 21 : 271, 1999
- 2) Burge SM, Wilkinson JD : J Am Acad Dermatol 27 : 40, 1992
- 3) 黛 暢恭, 池田志孝 : 日皮会誌 116 : 21, 2006
- 4) 高橋健造 : 琉球医会誌 29 : 17, 2010
- 5) Chalet M, et al : Arch Dermatol 113 : 431, 1977
- 6) Powell J, et al : Br J Dermatol 143 : 658, 2000
- 7) Mayuzumi N, et al : Br J Dermatol 152 : 920, 2005
- 8) 川瀬香奈, ほか : 皮膚臨床 59 : 421, 2017