



◆特集／エキスパートへの近道！間違えやすい皮膚疾患の見極め
色素性乾皮症 (XP) を見極める

森脇真一*

Key words : 光線過敏症 (photosensitivity), 色素性乾皮症 (xeroderma pigmentosum), 紫外線 (ultraviolet), 雀卵斑 (ephelides), 難病 (intractable disease), DNA 修復 (DNA repair)

Abstract 重篤な光線過敏症の1つである色素性乾皮症 (XP) は紫外線性 DNA 損傷の修復欠損で発症する小児慢性特定疾病, 指定難病である。XP は遺伝性疾患であるため根治的治療はなく, XP かどうか, 何群の XP かどうかの早期確定診断は露光部皮膚がんの予防, 光老化皮膚の進行抑制, 神経学的異常への早期対応を可能にするため临床上重要である。短時間の日光曝露にもかかわらず生じる激しい持続性の日焼け様反応, 通常の雀卵斑に比べて大小があり不均一な雀卵斑様小色素斑の進行, 若年齢にもかかわらず多発する露光部皮膚がんを認めた場合には XP を疑い, 遺伝学的検査を含めた精査を進めるべきである。

色素性乾皮症 (xeroderma pigmentosum ; XP) とは

XP は常染色体劣性形式で遺伝する高発がん性光線過敏症であり, 紫外線性 DNA 損傷を修復する機能が先天的に欠損することにより発症する。XP は遺伝学的に異なる 8 型 (責任遺伝子が異なる相補性群) が存在し, ヌクレオチド除去修復に異常を認める A~G 群 (XP-A~XP-G) と損傷乗り越え修復に異常があるバリエーション型 (XP-V) の計 8 つに分類される (表 1)¹⁻⁴⁾。本邦 XP 患者では皮膚症状以外に約半数の症例で進行性の神経学的異常を伴うため, 小児慢性特定疾病 (14 皮膚疾患群), 指定難病 (159) としても重要な疾患である。XP の本邦での頻度は 2.2 万人に 1 人と極めて稀でとは言えないため, 時に皮膚科外来に XP 疑い症例が来院することがあることに留意する必要がある。

XP は臨床的には, 幼小児期から日光曝露後に強いサンバーン様の反応が生じやすく, 顔面など露光部皮膚に雀卵斑様の色素異常が出現して徐々

に増悪するサンバーン増強型 (XP-A, XP-B, XP-D, XP-F, XP-G) と, 異常なサンバーン反応は生じないが, 顔面など露光部皮膚に雀卵斑様の色素異常が徐々に進行する色素異常型 (XP-C, XP-E, XP-V) に分類される⁴⁾。本邦 XP 患者では激しいサンバーン様症状に加えて, 進行性の神経変性症状を伴い (神経型 XP), XP のなかで最も予後不良である XP-A 群の小児が 55% を占める。次いで皮膚症状のみ (皮膚型 XP) を呈する XP-V が 25% にみられる⁴⁾。XP 症状は各 XP 相補性群で異なり, また同じ XP 群でも XP-A, XP-D, XP-G では表現型・遺伝型関連が明らかになっている。

XP 患者 (特に XP-A 患者) にみられる神経症状は年齢が進むにつれて, 発達の遅れ, 難聴, 言語障害, 運動 (歩行) の障害, 転倒しやすい, 知能低下, 筋肉の萎縮, 足の変形, 拘縮, 嚥下困難が進行する。原因不明であるため, この進行は止められない⁴⁾。

サンバーン増強型 XP の臨床的特徴

XP-A が代表疾患である。短時間の日光曝露で露光部皮膚 (顔面, 項部, 耳介, 手背, 上下肢な

* Shinichi MORIWAKI, 〒569-8686 高槻市大学 町 2-7 大阪医科薬科大学医学部皮膚科, 教授

Dermatol Venereol, 24(6) : 740-741, 2009.

2) Neri I, Balestri R, Starace M, et al : Videodermoscopy of eyelashes in Netherton syndrome. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 25(11) : 1360-1361, 2011.

3) Rakowska A, Kowalska-Oledzka E, Slowinska M, et al : Hair shaft videodermoscopy in netherton syndrome. *Pediatr Dermatol*, 26(3) : 320-322, 2009.

4) Okkerse A, Oranje AP, de Laat PC : Comèl-Netherton syndrome. *Br J Dermatol*, 131(5) : 725-726, 1994.

5) 須賀 康 : Netherton 症候群. 皮膚科臨床アセット (古江増隆編) 20 巻, 中山書店, pp.6-11, pp.125-127, 2013.

6) Sarri CA, Roussaki-Schulze A, Vasilopoulos Y, et al : Netherton Syndrome : A Genotype-Phenotype Review. *Mol Diagn Ther*, 21(2) : 137-152, 2017.

7) 小児慢性特定疾病情報センター : 診断の手引き ネザートン (Netherton) 症候群. [https://www.shouman.jp/disease/instructions/14_02_005/]

8) Mizuno Y, Suga Y, Haruna K, et al : A case of a Japanese neonate with congenital ichthyosiform erythroderma diagnosed as Netherton syndrome. *Clin Exp Dermatol*, 31(5) : 677-680, 2006.

9) 山本明美 : Netherton 症候群とその類症. マルホ皮膚科セミナー, 第 78 回日本皮膚科学会東部支部学術大会 ③ シンポジウム 1-1, 2015.

10) 山本明美, 井川哲子 : 【特集角化症診療マニュアル】Netherton 症候群と Peeling skin 症候群. *MB Derma*, 312 : 39-44, 2021.

11) Shreberk-Hassidim R, Hassidim A, Adler N, et al : Squamous cell carcinoma in situ in association with HPV 11 in Netherton's syndrome patient : a case report. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 30(12) : e232-e234, 2016.

12) Li AL, Walsh S, McKay DR : Surgical management of a giant condyloma of Buschke-Löwenstein in a patient with Netherton syndrome using the pedicled anterolateral thigh flap—a case report. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 64(11) : 1533-1536, 2011.

13) Luchsinger I, Knöpfel N, Theiler M, et al : Secukinumab Therapy for Netherton Syndrome. *JAMA Dermatol*, 156(8) : 907-911, 2020.

14) Roda Â, Mendonça-Sanches M, Travassos AR, et al : Infliximab therapy for Netherton syndrome : A case report. *JAAD Case Rep*, 3(6) : 550-552, 2017.

15) Steuer AB, Cohen DE : Treatment of Netherton Syndrome With Dupilumab. *JAMA Dermatol*, 156(3) : 350-351, 2020.

16) Murase C, Takeichi T, Taki T, et al : Successful dupilumab treatment for ichthyotic and atopic features of Netherton syndrome. *J Dermatol Sci*, 102(2) : 126-129, 2021.

17) 加藤 壘, 須賀 康 : 【特集角化症診療マニュアル】重症魚鱗癬の治療と対応. *MB Derma*, 312 : 23-29, 2021.

表 1. XP 相補性群の分類と特長(文献4より引用)

相補性群	原因遺伝子	臨床症状			細胞学的特性	
		皮膚症状		神経症状	UDS(%)	紫外線致死感受性(D ₀) (J m ⁻²)
		光線過敏	皮膚がん (BCC初発 平均年齢)			
A	XPA 9q34.1 (31 kD)	+++	9.7	++	<5	0.4
B	XPB/ERCC3 2q21 (89 kD)	++	+	~+++	3~7	
C	XPC 3q25 (106 kD)	++*	14.0	-	10~20	1.0
D	XPD/ERCC2 19q13.2 (87 kD)	++	38.0	~+++	20~50	0.77
E	DDB2 11q12-p11.2 (48 kD)	+*	38.3	-	40~60	2.2~2.4
F	XPF 16p13.13 (126 kD)	+	43.7	~+	10~20	1.7~2.2
G	ERCC5 13q33 (133 kD)	++	32	~+++	<5	0.6
V	POLH 6p21.1-6p12 (83 kD)	+*	41.5	-	75~100	2.4~4.5

UDS : unscheduled DNA synthesis : 不定期 DNA 合成能

D₀ : 37%細胞生存率を与える紫外線線量

* : サンバーンは生じない

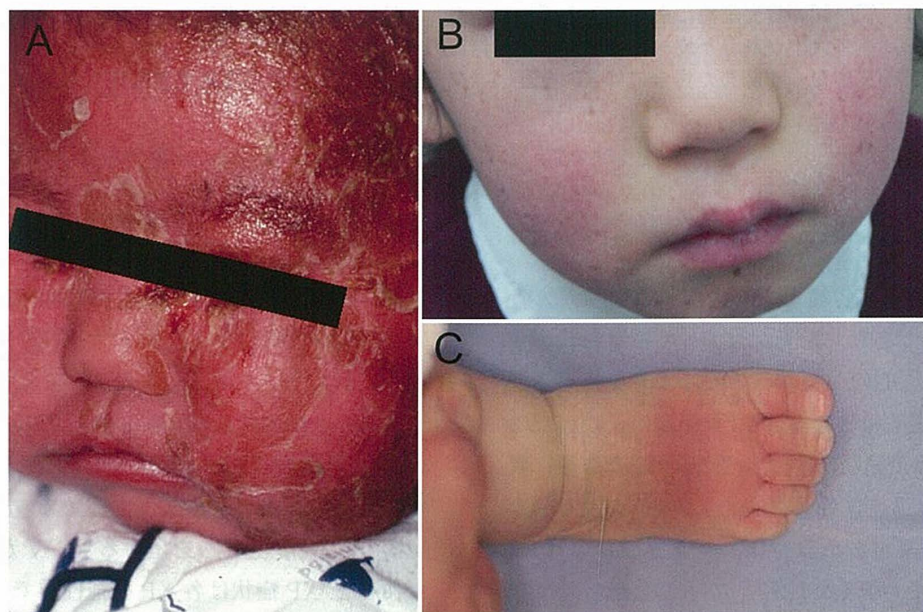


図 1. サンバーン増強型 XP の臨床

- A : 顔面のサンバーン様皮疹
- B : 顔面皮膚の乾燥と雀卵斑様小色素斑
- C : 足背露光部の紅斑

ど)に限局して激しい異常なサンバーン様反応が生じる(図1)。この反応は通常の日焼け(24時間後がピークで数日以内に消退する)とは違い、強い発赤、腫脹、水疱、びらんを伴うことが多く、皮膚症状は3~4日後まで増悪し、時に1週間以上持続することもある。このような激しい日焼け様反応を繰り返したあと露光部皮膚には雀卵斑様の小

色素斑が出現し、異常なサンバーン様反応を繰り返す度に小色素斑が増えてくる。厳密な遮光を怠れば、比較的若い年齢で皮膚悪性腫瘍が顔面など露光部皮膚に発生し多発傾向を示す。

色素異常型 XP の臨床的特徴

本邦では XP-V が代表疾患である。異常なサン

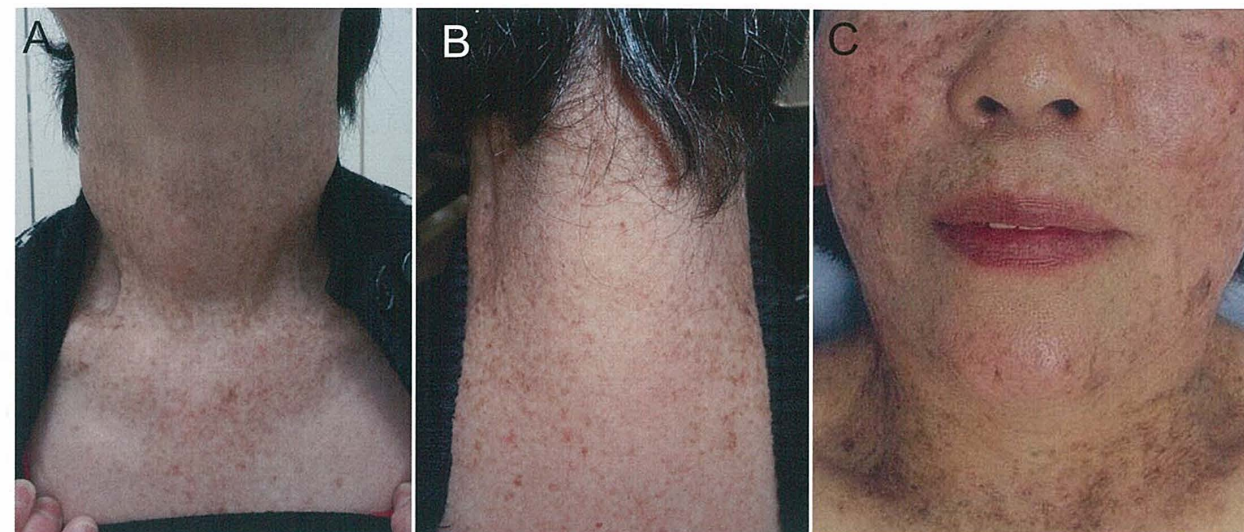


図 2. 色素異常型 XP の臨床
XP-V 患者にみられる上胸部(A)、項部(B)、顔面(C)の色素異常

バーンを生じることなく、雀卵斑様の色素異常が徐々に進行する。加齢に伴い顔面を含む露光部皮膚には年齢不相応に過度の光老化皮膚様変化を呈するようになる(図2)。XPの確定診断がなされず適切な遮光を怠れば、サンバーン増強XP同様、比較的若い年齢で皮膚悪性腫瘍が発生し多発するようになる。

XP に特異的な臨床的所見

XP 患者にみられる雀卵斑様の小色素斑は通常の雀卵斑と比べて大小不同があり色調も不均一であり、顔面以外の項部、手背、上胸部まで出現するようになる。露光部皮膚は乾燥しやすく萎縮も伴うようになる。若年齢で顔面などに皮膚悪性腫瘍(日光角化症、有棘細胞癌、基底細胞癌、悪性黒色腫など)が多発してくる。厳密な遮光を怠れば、通常より30~50年も若い年齢で皮膚悪性腫瘍が発生する。その頻度は健常人の1,000倍以上であるとされる。

XP 診断のための検査

XP 診断のためのストラテジー、フローチャートを図3に示した^{4)5)~7)}。XPの確定診断は下記にて行われる。

1. 皮膚科外来での光線照射試験

サンバーン増強型 XP(XP-A, XP-B, XP-D,

XP-F, XP-G)では最少紅斑量(MED)が低下し、さらに紅斑反応のピーク遅延がみられる。一方で、サンバーンを生じない色素異常型XP(XP-C, XP-E, XP-V)ではMED正常で紅斑反応の遅延も認めない。

2. 患者生検皮膚由来初代培養線維芽細胞を用いた DNA 修復試験

a) 紫外線致死感受性試験(コロニー形成法)

XP-V 以外の XP 細胞は紫外線に高感受性である。XP-V 細胞の紫外線感受性は軽度高感受性もしくは正常レベルであるが、カフェイン添加により紫外線感受性が増強する。

b) 遺伝性相補性試験

プラスミドあるいはウイルスベクターをレポーター遺伝子として、各種 XP 遺伝子導入後の DNA 修復能の変化から XP 相補性群を決定する。

3. 末梢血あるいは患者由来培養細胞を用いた遺伝子解析

本邦で過半数を占める XP-A の遺伝子解析では、XP-A 遺伝子のイントロン3、3'側のスプライシング受容部位のGからCへのホモ変異(IVS3-1G>C)が78%、ヘテロ接合体が16%、エクソン6のナンセンス変異(R228X)のホモ変異が2%、ヘテロ変異が9%に検出される。これら遺伝子異常(IVS3-1G>C, R228X)は日本人患者のXP-A 遺伝子変異のホットスポットであり、PCR 制限酵素断

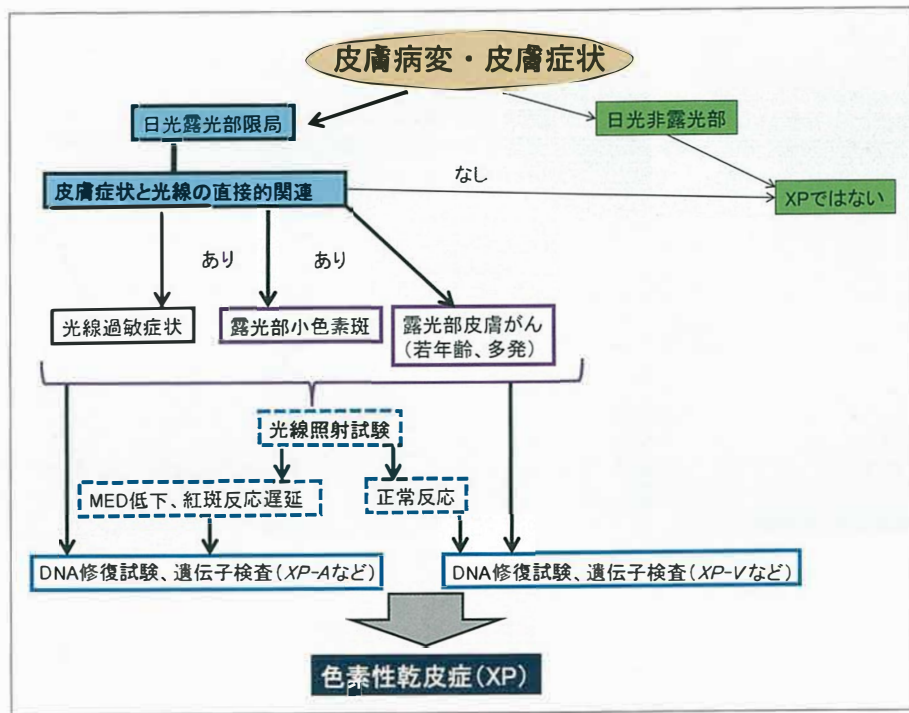


図 3. XP 確定診断へのアプローチ(文献4より引用)

片長変化(*AlwNI*, *HphI*)により容易に同定できる。この強い創始者効果から、本邦 XP-A 患者はほとんどの症例で簡易・迅速に遺伝子変異の同定が可能であり、XP の遺伝医療にも利用されている。この方法で診断不可能な XP-A、他群 XP では DNA の直接シーケンス法により変異同定を試みる。本邦では XP-A、XP-V で XP 患者の約 8 割を占めるため、これらの遺伝子検査が実臨床の場では重要である。

XP が他疾患と誤診されやすい背景

顔面の小色素斑はスキントップやライフスタイルにより個人差はあるが、小児では雀卵斑、成人では通常の慢性紫外線曝露による皮膚変化(光老化)として日常外来ではよく経験する。また近年本邦でも高齢者の露光部皮膚がん患者が増加している。したがって通常の光老化、光発がんのバリエーションと判断されて、対症療法、簡単な遮光指導のみで XP 診断のための精査が行われず外来にてフォローされている場合が多い。また、XP のサンバーン様反応を、小児では通常の急性紫外線

障害(日光皮膚炎)やブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群、成人では XP 以外の光線過敏症(薬剤性光線過敏症など)と判断されている場合もみられる。

XP を疑う根拠

異常なサンバーン様症状を呈する小児、成人患者で顔面など日光露光部に小色素斑や年齢以上に強い光老化皮膚を認め、40 歳以下の若年齢にもかかわらず顔面に皮膚がんの発生があれば XP を疑う。XP 患者では露光部皮膚がんは多発する傾向がある。小児例では乳児期からの雀卵斑様の色素斑、前述の激しい光線過敏症状に加え精神運動発達の遅れや難聴を伴えば XP(特に XP-A)を強く疑う。

XP では顔面のみならず項部、上胸部、上肢(露光部側)、上背部にも年齢以上に進行した光老化皮膚がみられることが多い。また口唇にも小色素斑、萎縮、びらんがみられる。したがって、顔面以外の皮膚所見を慎重に確認することも XP 診断に有用である。



図 4. 通常の雀卵斑(A)と XP-A(B)にみられる雀卵斑様皮疹の臨床的鑑別 XP 患者(B)の場合、雀卵斑様の色素異常は大小様々、不均一、境界不明瞭であり進行性で顔面以外にも拡大する傾向が強い。

XP の鑑別疾患

1. 非 XP 患者の日光角化症

主として 60 歳以上の高齢者の顔面に生じた通常の光老化皮膚の進行過程で不整な色素斑として出現し、緩徐ながら進行性、時に易出血性、びらんを伴う。多発傾向は強くない。光線過敏症状の自覚は通常ない。

2. 通常の光老化皮膚(老人性色素斑、脂漏性角化症)

慢性の紫外線障害では色素異常は強くない。スキントップ I 型皮膚、アウトドア志向のライフスタイルでは特に進行しやすい。光線過敏症状は明らかではなく、皮膚萎縮、乾燥、毛細血管拡張は著明ではない。日本人である限り高発がん性の体質もみられない。

3. 雀卵斑(図 4)

顔面など露出部に 3 mm 大までの小さく均一な色素斑が生じる。学童期から発生し、思春期に著明になり、成人以降は消退傾向を示す。家族内発生あり。同部位の皮膚には乾燥・萎縮はない。顔面以外に小色素斑は通常はみられない。スキントップ I 型皮膚に合併しやすい。「日に当たると少

し赤くなりやすい」という訴えは時にあるが明らかな光線過敏症状は通常は認めない。

4. アトピー性皮膚炎(図 5)

顔面に皮疹のあるアトピー性皮膚炎患者では、特に眼囲、口囲に皮疹が目立つ点が XP との鑑別点(XP では頬部、鼻部に皮疹が目立つ)である。

5. 遺伝性対側性色素異常症

しばしば軽度の光線過敏症状と顔面と手背の雀卵斑様皮疹が認められることから、XP との鑑別が必要な例があるが、手背だけでなく足背にも色素異常があり、網目状色素沈着と脱色素斑の混在する点が XP との鑑別点である。家族歴の聴取(常染色体優性遺伝)により鑑別が可能である。手背は露光部であるが、足背という非露光部に小色素斑が必発する点が XP の小色素斑とは異なる。

6. 骨髄性プロトポルフィリン症

ヘム合成過程の酵素の一つであるフェロケラターゼの機能欠損により発症する常染色体優性遺伝性疾患。日光露光部位に浮腫・紅斑・水疱などの強い急性反応が生じたあと小瘡痕を残す。赤血球遊離プロトポルフィリンが高値、あるいは蛍光顕微鏡下で赤血球内に赤色蛍光が観察される。本症の責任遺伝子である *FECH* 遺伝子の解析で確

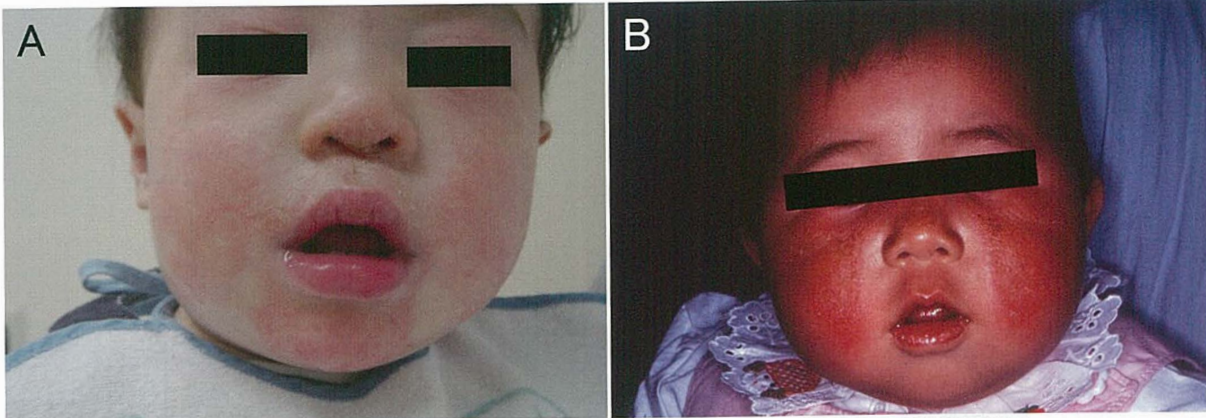


図 5. 乳児アトピー性皮膚炎(A)と乳児 XP-A(B)の臨床

アトピー性皮膚炎患児では、特に眼囲、口囲に皮疹が目立つが、XPでは頬部、鼻部に皮疹が目立つ点異なる。

定診断可能である。本疾患では顔面の小陥凹が一見小色素斑様にみえることがあるが実際には雀卵斑様皮疹はみられない。

7. コケイン症候群(CS)⁸⁾

XPに類似の分子機構で発症するため重要な鑑別疾患である。転写部位に生じた紫外線性DNA損傷が修復できないことで発症する。常染色体劣性遺伝性の光線過敏症である。本邦での頻度は2.7/100万人と極めて稀である。

CSは臨床的にCS I型(古典型, 予後は20歳前後), CS II型(重症, 稀, 5歳までに死亡), CS III型(成人型, 遅発型, 稀), XP合併型(稀, 5歳までに死亡)に分類される。I~III型CSは遺伝学的にCS-A(25%), CS-B(75%)の2群に分類され, XP合併型はXP-B, XP-D, XP-Gの責任遺伝子の変異で発症する。

CSの大部分を占めるI型では乳幼児期より日光過敏を訴えるが, XPでみられるような色素異常, 皮膚腫瘍の発生はない。著明な発育低下(小頭症, 低身長, 低体重), 早老様顔貌, 難聴, 視力障害(網膜色素変性)はCSの主要徴候である。大脳基底核の石灰化は特徴的な所見である。合併する腎機能障害が患者予後に関係する。

8. 伝染性膿痂疹, ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群

小児例では小児科医の誤診が散見される。皮疹の出現は光線と無関係であり, 抗生物質の全身投与が奏効する。

文献

- 1) 森脇真一: DNA修復機構と色素性乾皮症. *MB Derma*. 191: 15-24, 2012.
- 2) 森脇真一: 光線過敏症. *MB Derma*. 268: 66-74, 2018.
- 3) Moriwaki S: Human DNA repair disorders in dermatology: A historical perspective, current concepts and new insight Review. *J Derm Sci*. 81: 77-84, 2016.
- 4) 森脇真一, 荻田典生, 林 雅晴ほか: 色素性乾皮症の診療ガイドライン. *日皮会誌*, 125: 2013-2022, 2015.
- 5) 森脇真一: 総説 光線過敏症~確定診断へのアプローチ~. *皮膚科の臨床*, 56: 723-729, 2014.
- 6) 森脇真一: 遺伝性光線過敏症. 定番・外来皮膚科検査法のすべて. 文光堂, pp.161-164, 2015.
- 7) 森脇真一: 光線過敏症 疾患別・皮膚科の検査とその評価法. *皮膚科の臨床*, 59: 785-793, 2017.
- 8) 森脇真一: 【押さえておきたい 新しい指定難病】コケイン症候群(疾病番号192). *MB Derma*. 257: 83-89, 2017.



◆特集/エキスパートへの近道! 間違えやすい皮膚疾患の見極め 壊死性筋膜炎(下肢・上肢)を見極める

岩田洋平*

Key words: 壊死性筋膜炎(necrotizing fasciitis), 軟部組織感染症(soft tissue infections), ガス壊疽(gas gangrene), 蜂窩織炎(cellulitis), 丹毒(erysipelas)

Abstract 壊死性筋膜炎は緊急対応を要する死亡率の高い重症感染症で, 早期診断と外科的デブリードマンが生命予後を左右する。しかし, 壊死性筋膜炎の発症早期は, 皮膚所見が軽微で他の皮膚感染症や外傷と類似した皮膚所見を呈することがあるため, 見逃され重症化する患者も多く, 高い死亡率の要因の1つになっている。壊死性筋膜炎を早期に見極めるためには, ①壊死性筋膜炎の皮膚所見や検査所見を熟知し, ②皮膚所見が類似する他疾患と鑑別点を熟知する。③皮膚所見が軽微にもかかわらず重篤感がある患者や, 皮膚所見と解離した検査異常を伴う患者などでは, 壊死性筋膜炎を想起し, 画像検査や試験切開などを積極的に進めることが大切である。本稿では, 壊死性筋膜炎の早期診断のポイントと, 間違えやすい鑑別疾患について解説する。

はじめに

壊死性筋膜炎は, 深筋膜と皮下脂肪組織の間にある疎な結合組織である浅筋膜を病変の主座とする重症軟部感染症である。臨床経過としては, 急速に水平方向に進展・拡大し皮膚・皮下組織の壊死, 敗血症, 多臓器不全に陥るため, 早期診断・治療(十分な抗菌薬投与と外科的治療, 全身管理)がなされなければ致死的となる。

壊死性筋膜炎には, グラム陽性球菌, 連鎖球菌, グラム陰性桿菌, 嫌気性菌が混合感染し起原菌となる type I と, A 群溶連菌, *Vibrio vulnificus*, *Aeromonas hydrophila* など強毒菌の単一菌により発症する type II に分類される。

Type I は, 糖尿病などの基礎疾患を有する患者に糖尿病性壊疽や慢性潰瘍などから二次的に発症し, 数週~数か月の経過で比較的緩徐に進行する亜急性型の臨床経過を辿ることが多い。Type

II は, 健常人にも発症することがあり, 数時間~2, 3日の経過で急速に進行する劇症型の臨床経過を辿る症例が存在し, 特に生命予後が悪く注意が必要である。A 群β溶連菌は, 特に基礎疾患のない健常人にも誘因なく発症することがあり, 様々な毒素を産生し, 広範な皮膚・皮下組織の壊死から敗血症, 多臓器不全(TSS: toxic shock like syndrome)に進行していく。*Vibrio vulnificus* は主に海水に存在するグラム陰性桿菌で, 海産物の生食や傷への海水曝露で感染する。肝硬変, 糖尿病など基礎疾患を有する患者に多く, 死亡率が非常に高い。*Aeromonas hydrophila* は主に淡水に存在するグラム陰性桿菌で, 傷に淡水が曝露して感染し死亡率が高い。

壊死性筋膜炎は皮膚科で加療する疾患のなかでは, 死亡率の高い疾患の1つであり, 蜂窩織炎や丹毒などと早期に見極めて診断することが重要である。

* Yohei IWATA, 〒470-1192 豊明市沓掛町田楽ヶ窪1-98 藤田医科大学医学部皮膚科学, 准教授