



「声」の欄・投稿規定

- ★「声」の欄は読者の皆さんのお考えを、直接誌面に反映させるためのページです。皮膚病の診療に関する日ごろのご意見、新しいアイデア、ご提言などをお気軽にお寄せください。とくに日夜第一線で診療に活躍しておられる先生方からのご投稿を切望します。
- ★「声」の欄には、また皮膚病に関する“質疑応答”を取り上げます。お寄せいただいたご質問は、その方面の権威に依頼して適切な回答を用意し、誌上で発表いたします。とくに回答者を指名されても結構です。
- ★字数は一般のご投稿は1,200字以内、質問は600字以内を原則とします。
- ★ご投稿は郵送のほか、E-mail(アドレス:hs1979@intage.com)にても受け付けております。
- ★原稿には住所・氏名を明記していただきます。

表皮融解性魚鱗癬について

表皮融解性魚鱗癬 [epidermolytic ichthyosis (旧名: 水疱型先天性魚鱗性様紅皮症 (bullous congenital ichthyosiform erythroderma: BCIE))] のモザイクは Blaschko 線上に沿って存在し、組織は顆粒変性を示す表皮母斑ということが知られている。表皮母斑はいくつかの組織があるが視診で組織の鑑別は困難。ゆえに列序性の表皮母斑を診察した際は積極的な生検が推奨され、顆粒変性を示せば次世代に BCIE が出現する可能性が生じる。

では顆粒変性以外の組織像を示した場合、BCIE 類似の臨床像を示す次世代が生じる可能性は否定されるのだろうか。古い症例報告だが、大久保、上野らは父親に列序性表皮母斑があり次世代が顆粒変性を示さない魚鱗癬様紅皮症を報告している (大久保真季, ほか: 皮膚臨床 29: 231, 1987)。広範囲に列序性の表皮母斑がみられる場合、組織の種類にかかわらず、BCIE 類似の症状をもつ次世代が現れる可能性があると考えたいのですが、専門家のご意見をうかがいたいです。

藤澤 裕志

(守谷市・新守谷皮膚科クリニック)

【コメント】

最初に、もっとも注意しなければならない点について述べてから、全体的な説明に移りたい。

列序性表皮母斑症例の皮膚生検で顆粒変性が観察された場合に、次世代に表皮融解性魚鱗癬が出現する可能性があるかどうかは、その患者の生殖細胞 (男性なら精子, 女性なら卵子) に表皮母斑の原因となった遺伝学的変化をもった細胞が混ざっているか? もしも混ざっているのであれば何パーセント混ざっているか? によって決まる。その遺伝学的変化を持った生殖細胞が存在していない場合がおそらくほとんどであり、その場合は次世代への遺伝リスクは限りなくゼロに近い。過度に次世代に BCIE が現れるリスクを話すことで、患者が子を為すことを諦めてしまっては本末転倒である。とくに、表皮母斑が身体の片側のごく一部のみに分布しているような場合は (多くの表皮母斑の分布範囲は限局的と思われる)、リスクはほぼないと考えてよい。ではどんな場合にリスクがあるのか? そこをしっかりと考えることが、遺伝カウンセリング上、極めて重要である。

さて、列序性表皮母斑は大きく2つに分類できる。KRT1 または KRT10 の dominant negative に働く体細胞バリエントによる表皮母斑 (病理では顆粒変性を伴う) と、FGFR3 や HRAS, KRAS などに生じた活性型の体細胞バリエントによる表皮母斑 (病理は顆粒変性を伴わない) である。いずれの場合も、患者の身体を構成する細胞は、野生型の細胞と体細胞バリエントをヘテロ接合性にもつ細胞とのモザイクになっている。皮膚においては、原因となった体細胞バリエントをもつケラチノサイトが分布・集簇しているところに表皮母斑が形成される。

この体細胞バリエントが次世代に伝わるかどうかには、大きく2つの要素がある。①卵子または精子にこ

の体細胞バリエントをもつ細胞が混ざっているかどうか、②その体細胞バリエントをもつ細胞が受精したとして、その受精卵から発生した胚が流産とならずに新生児となって生まれてくることができるのか、の2点である。まず②の論点について考えてみたい。

たとえば、*HRAS* の p.G12S バリエントをヘテロ接合性にもつケラチノサイトが皮膚の一部にモザイクとして分布すると「顆粒変性を伴わない表皮母斑」となる一方、先天性に全身の細胞がこのバリエントをヘテロ接合性にもつ場合は Costello 症候群となる。一方、*HRAS* のバリエントの中には、表皮母斑の原因とはなるが、全身性の疾患が存在しない（流産してしまうため）バリエントも存在する。この場合は、次世代に伝わっても流産してしまうため、患児としては生まれてこない。つまり、表皮母斑の病理を見るだけではこの判断はできず、表皮母斑の遺伝学的な解析が必要ということになる。

一方、表皮母斑の病理に顆粒変性があつた場合は、*KRT1* か *KRT10* に生じた体細胞バリエントが原因であり、もしそのバリエントをもつ精子や卵子が受精すれば、表皮融解性魚鱗癬（epidermolytic ichthyosis：旧名 BCIE）の子が生まれることになる。

以上のように、表皮母斑の原因となった遺伝学的変化が、全身性の疾患の原因となりうる変化なのか、胎生致死となるために全身性の疾患の原因となりえない変化なのか、ということが、考慮しなければならない点の1つである。

次に、①の論点について考えてみたい。実はこれが場合によって難問なのである。

まず男性であれば、精子のゲノム DNA をショートリードシーケンサーで deep sequencing し、表皮母斑の原因となったバリエントをもつ精子が混ざっているかどうかを調べることが可能である。では女性の場合はどうするのか。卵子を集めてゲノムを調べることはできないのである。

ここから先は多分に推測の範囲になる。ポイントは、発生において3胚葉（外胚葉、中胚葉、内胚葉）が分化するよりも前に、始原生殖細胞が分化すると考えられることである。すなわち、精子や卵子にモザイクで表皮母斑の原因となったバリエントをもつ細胞が混ざるためには、始原生殖細胞が分化するよりも前、

発生はかなり早い段階で原因となった体細胞バリエントが生じる必要がある。そのような体細胞バリエントをもつ細胞は、外胚葉、中胚葉、内胚葉の3胚葉すべてに広く分布するはずだし、皮膚においてはおそらく両側の広い範囲に分布する表皮母斑を形成するであろう。であれば、中胚葉由来の末梢血白血球のゲノムを deep sequencing してモザイクになっていなければ、次世代に伝わるリスクは極めて少ないといつてよいと考えている。一方、皮疹が広範囲に分布し、末梢血白血球もモザイクになっているような症例では、やはり次世代に伝わるリスクを考慮しなければならないと思われる。しかし、その確率については、男性であれば精子を調べることができるが、女性の場合は卵子を調べることができないため、正確な数値として示すことはできない。いまのところこのように考えている。

さて最後に、ご質問の中に例としてあげられている「父親に列序性表皮母斑があり次世代が顆粒変性を示さない魚鱗癬様紅皮症を報告している」について考えてみたい。当該論文には父親の写真が掲載されておらず詳細は不明であるが、家族歴には父親の四肢に列序性の皮疹がみられるとある。両側性かつ上下肢とも、という極めて広い範囲に皮疹が分布していた症例であつたと考えられる。このような症例では、発生の極めて早い段階で体細胞変異が生じたと考えられるため、3胚葉すべて、さらには生殖細胞系列もモザイクになっている可能性が十分に考えられる。すなわち、父親が Rud 症候群のモザイクで、魚鱗癬様紅皮症をモザイクで呈しており、その原因となった遺伝学的変化をもった精子がたまたま受精して、患児が生まれたと考えることができそうである。

ただし、もう1つ考えなければいけない可能性がある。それは父親の母斑と子どもの疾患とがまったく無関係なもの、という可能性である。これは実際の臨床においてはしばしば経験される。さまざまな可能性のどれが正しいかを決めるためには、遺伝学的解析が不可欠となる。

ご意見、ご批判をお待ちしています。

久保 亮治
(神戸大学大学院医学研究科内科系講座皮膚科学分野教授)

毛虫皮膚炎の周期

今年は北の湊町でも5月から真夏日があったせい
か、虫刺されが早くからみられているが、とくに毛虫
皮膚炎は5月下旬からの3週間ではや50例を超す異
様な発生数である。数年ぶりの大発生と考えたほうが
よいのかもしれない。周期的な昆虫類の大発生ではア
メリカの17年ゼミが有名であるが、毛虫皮膚炎の場
合はどのようなだろう。毎年発生しているのにその年だ
け大発生するのはそれなりの理由があるはずである
が、素人にはよくわからない。毛虫皮膚炎の不定期な
発生周期は何が関係するのだろうか？

石川 博康
(八戸市・湊高台皮膚科)

[コメント]

毛虫皮膚炎の原因となる有毒の毛虫としては、チャ
ドクガ、ドクガ、モンシロドクガなどのドクガ類が主
体です。これらの中で、皮膚科医が日常診療で経験す
る症例としては本州・四国・九州に分布するチャドク
ガによる被害がもっとも多いと考えられます。しかし
チャドクガの本州における分布の北限は岩手県であり¹⁾、
青森県には本種は生息しないとされています。北海道
ではドクガによる被害が多いようです。一方で、岩手
県ではマイマイガの1齢幼虫による被害が5～6月に
みられることがあります²⁾。

そこでまず気になるのは、青森県八戸市付近での毛
虫皮膚炎の原因種は何か、ということです。一体、ど
んな種類のガが大発生して、多くの被害をもたらして
いるのでしょうか。チャドクガの分布域が北上してい
る可能性もありますので、個々の患者さんの詳細な問
診（たとえばツバキやサザンカとの接触歴など）によ
り、皮膚炎を発症した状況がわかれば、原因種も推定
しやすくなると思われます。

さて、昆虫に限りませんが、生物の発生数には多く
の要因が絡んでおり、気温、降水量、日照などの気象
要因、天敵との関連のほか、ときには人為的要因（開
発による環境の悪化や乱獲による個体数減少など）も

あります。温暖化に伴う気温の上昇が、あらゆる昆虫
にとって増加の要因になるわけではなく、逆に激減の
要因になる場合もあります。アメリカの周期ゼミは
13年、あるいは17年という周期で大発生するセミで
あり、気象条件とは無関係に周期性を持って発生しま
す。しかしもともと1年に1回～複数回の発生を繰り
返す昆虫の場合、その発生数を決めている要因は、多
くの場合は不明であり、科学的に検索、証明するのは
困難です。

筆者らは毛虫皮膚炎の患者数の年次推移について調
査したことがあります³⁾が、長雨、冷夏の年に発生
数が多いことを見出しました。雨が多いと天敵となる
野鳥の活動が鈍くなる、あるいは農薬が流れ落ちやす
くなる、などの理由を考えましたが、あくまで推論に
過ぎません。大滝先生らは東京でのデータを解析され
ていますが、患者数と気象条件との関連は不明、とさ
れています⁴⁾。

ちなみに、私が診療をしている兵庫県では、ここ数
年、毛虫皮膚炎の症例が激減しています。定期的に調
査している公園のサザンカなどをみて回っても、チャ
ドクガの幼虫がほとんどみつかりませんので、実際に
発生数が激減しているようです。猛暑の影響もあるか
もしれませんが、地域によっては症例がみられるよう
です。発生数には地域差もあると考えられます。
残念ながら、この要因に関しても不明といわざるを得
ません。生物の発生数については、人類が察知するこ
とのできない多くの複雑な要因が関与しているのでは
ないでしょうか。

〈文献〉

- 1) 中島秀雄, ほか: 日本の毒蛾 むし社, 東京, p115, 2024
- 2) 菊池孝幸, ほか: 日皮会誌 120: 1179, 2010
- 3) 中川 登, ほか: 皮膚の科学 3: 541, 2004
- 4) 大滝倫子, ほか: 衛生動物 49: 65, 1998

夏秋 優

(近畿中央病院皮膚科部長／兵庫医科大学特別招聘教授)