

IL-17A および IL-17F の生理活性を阻害する。投与方法は、1回 210mg を、初回、1 週後および 2 週後投与し、以降 2 週間隔で維持投与を行う。

これらの 3 剤に共通して皮疹への高い改善率と即効性を有する。反面、投与間隔がやや短い。当科では通院頻度や高額療養費にかかる自己負担の軽減のため全例に在宅自己注射指導を行っている。

(4) 抗 IL-23p19 抗体：グセルクマブ（トテムフィア®）

トテムフィア® は、完全ヒト型抗 IL-23p19 抗体であるが、ステララーラ® と異なり IL-12 の阻害作用はなく、IL-23 のみに選択的に結合し作用する。100mg を初回、4 週後に投与し、以後 8 週間隔で維持する。投与間隔が長く利便性に優れているが、IL-17 阻害薬に比して即効性は劣る。しかしながら長期投与継続時の皮疹改善率は IL-17 阻害薬に引けを取らない。

おわりに

乾癬治療の選択肢が広がる一方で、臨床医にとってはそれぞれの治療・薬剤の特徴を熟知し、多くの治療の中から患者に最適な治療を提案するという新たな課題が生じた。リアルワールドデータの蓄積により徐々に新規治療の特性が明らかになりつつあるが、患者個々への適用については疾患背景だけでなく種々の因子を吟味し決定されなければならない。今後さらなるエビデンスを構築し、治療の最適化を追求していくことが不可欠であるといえる。

参考文献

- 1) Boehncke WH and Schön MP: Psoriasis. Lancet 386: 983-994, 2015.
- 2) 飯塚 一：乾癬治療のピラミッド計画。日皮会誌 116: 1285, 2006.
- 3) 飯塚 一：乾癬治療のピラミッド計画 2017. J Visual Dermatol 16: 850-851, 2017.

4 皮膚のモザイク病変の捉え方

新熊 悟

新潟大学大学院医歯学総合研究科

皮膚科学教室

(主任：阿部理一郎教授)

How to Understand Cutaneous Mosaicism

Satoru SHINKUMA

Department of Dermatology, Niigata University Graduate School of Medicine

(Director; Prof. Riichiro ABE)

Reprint requests to: Satoru SHINKUMA
Division of Dermatology,
Niigata University Graduate School of
Medical and Dental Sciences,
1-757 Asahimachi-dori, Chuo-ku,
Niigata 951-8510, Japan.

別刷請求先：〒 951-8510 新潟市中央区旭町通 1-757
新潟大学大学院医歯学総合研究科
皮膚科学分野

新熊 悟

要 旨

我々皮膚科医は日常診療において神経支配領域に一致する皮疹、線状や縞模様を呈する皮疹など、多彩な分布形式、形状をとる遺伝性皮膚疾患と遭遇することがある。これは皮膚の発生過程において遺伝的モザイクが生じた結果生じる。皮膚のモザイシズムにおける皮疹の分布等は発生段階に変異が生じた時期や細胞種によって、侵される組織、範囲が規定される。本項では線状や縞模様 (Blaschko 線) もしくは神経支配領域に一致して分布する皮疹の考え方について概説する。

キーワード: Blaschko 線, 皮膚のモザイシズム, 皮膚の発生, Linear and Whorled Nevoid Hypermelanosis

はじめに

皮膚は、ヒトの身体全体を覆う人体最大の臓器である¹⁾。水分蒸発の防止、体温調節、外界からの刺激に対する防御機能、感覚器としての役割など、生体保持にとっても重要な役割を担っている。身体の外表に位置しているため、観察が容易であり、その結果日常診療において線状もしくは神経支配領域に一致する皮疹や縞模様を呈する皮疹など、多彩な分布形式をとる皮膚病変と遭遇することがある。本稿では、このような皮疹が生じる成因について解説する。

皮膚の構造

皮膚はおおまかに表皮・真皮・皮下組織の三層構造をとっている¹⁾。表皮に存在する細胞の95%は表皮角化細胞(ケラチノサイト)であり、残りの5%は色素細胞(メラノサイト)やLangerhans細胞などから構成されている。真皮には膠原線維や弾性線維、血管、神経、細胞外マトリックスの他、汗腺、脂腺、毛包などの付属器が存在する。皮下組織は脂肪組織が主体である。このように、皮膚は様々な細胞や器官によって構成されている。

皮膚の発生と Blaschko 線

ヒトの発生段階において、原腸形成の結果、三胚葉、すなわち外胚葉(ectoderm)、中胚葉(mesoderm)および内胚葉(endoderm)が形成され、これらの各胚葉はそれぞれ種々の特定の器官

を作る²⁾。皮膚は主にこれら三胚葉のうちの外胚葉と中胚葉から形成される。外胚葉はさらに神経管や神経堤を形成する神経外胚葉と表皮や皮膚付属器、乳腺、歯牙、水晶体などを形成する体表外胚葉に分かれる。ケラチノサイトは体表外胚葉に由来する。また、神経外胚葉由来であるメラノサイトはメラノblastとして神経堤から遊走し、胎生50日頃までに表皮に到達する。一方、真皮や皮下脂肪組織を構成する線維芽細胞、脂肪細胞、結合組織、血液細胞は間葉細胞が起源であるが、この間葉細胞は中胚葉由来である体節の腹外側部分に位置する皮板や壁側中胚葉から遊走する。

表皮母斑をはじめとする多くの母斑(皮膚の一部において胎生期の皮膚形成過程で生じ、生涯のさまざまな時期に現れる色素斑や表皮の過形成)が、線状の分布を示すことがある³⁾。Blaschkoは、それら線状の走行を示す母斑性疾患を多数集積し、その皮疹分布から共通のパターンを抽出して人体図に書き込み、Blaschko線という概念を提唱した。このBlaschko線は主に母斑の走行を描いたものであるため、胎生期に皮膚が形成される時に、皮膚を構成するケラチノサイトが増殖進展していくラインと一致する³⁾。

皮膚のモザイシズム

(遺伝的)モザイクとは、単一の接合子に由来しながら遺伝子型が異なった2種以上の細胞群が一個体中に混在するものと定義される。受精卵は病因遺伝子変異を有さないが、個体の発生過程において何らかの遺伝子変異をきたし(接合後突然

変異 (postzygotic mutation) または体細胞突然変異 (somatic mutation) とよぶ), それらの変異を有する細胞由来の部位のみに表現型が現れる. 発生段階に変異が生じた時期や組織によって, 侵される組織, 範囲が規定されるため, 皮膚のモザイズムにおける皮疹の分布等は皮膚の発生と密接に関連する⁴⁾.

表皮融解性魚鱗癬はケラチノサイトの細胞骨格を形成するケラチン1やケラチン10 遺伝子変異の結果, ケラチン線維の形成に障害が生じ, 細胞骨格が乱れ, 表皮内水疱形成をきたし, 続発性の過角化を生じる稀な疾患である⁵⁾. 疣贅状表皮母斑は疣状に過形成したケラチノサイトが限局ないし序列性に配列した母斑である. この病変部の表皮から DNA を抽出し, 遺伝子解析を行うとケラチン1やケラチン10 の変異が認められることがある⁶⁾. これは個体発生中にある一つの細胞にケラチン1やケラチン10 の変異が生じ, その変異を持った細胞が増殖して Blaschko 線に沿って分布したことによると考えられる.

神経線維腫症1型 (NF1) は, *NF1* 遺伝子の異常に伴い, 皮膚にはカフェ・オ・レ斑とよばれる特有な色素斑や神経線維腫を生じる⁷⁾. その他, 神経, 骨, 眼などにも多彩な症候を合併する疾患である. この神経線維腫症1型の皮膚病変が体の一部に限局して認められる場合がある (NF1 モザイク). NF1 モザイクの頻度は全体の10%程度で, 病変部では NF1 の変異があるが, 健常部では異常は見られない. この NF1 モザイクは *NF1* 遺伝子変異を有した同一の神経外胚葉由来の細胞が増殖分布した部位に限局して NF1 を発症するため, 分節に限局して発症すると考えられる.

Linear and Whorled Nevoid Hypermelanosis (LWNH)

最後に, 最近我々が経験した皮膚モザイク疾患の一つである LWNH を紹介する. LWNH は Blaschko 線に沿って線状ないし渦状に色素沈着を呈する皮膚疾患である. 2017年に LWNH 患者の病変部の皮膚においてのみ, *KITLG* 遺伝子変



図1 Linear and Whorled Nevoid Hypermelanosis の臨床写真 (自験例)

異が認められた症例が報告された⁸⁾. KIT-ligand (*KITLG*) は, チロシンキナーゼ c-KIT 受容体のリガンドで, 幹細胞因子 (stem cell factor) とも呼ばれている. メラノサイトでは, c-KIT 受容体が発現しており, この *KITLG* がリガンドすることによりメラノサイトが活性化することが知られている. 自験例は11歳の男児で, 乳幼児期から線状ないし渦状の色素沈着が出現した (図1). 本患者の病変部, 健常部の皮膚および血液から DNA を抽出し, *KITLG* 遺伝子解析を行ったところ, 病変部の表皮から抽出された DNA にのみ *KITLG* 遺伝子変異が同定された. 本症例も疣贅状表皮母斑と同様, 個体発生中に *KITLG* 遺伝子に変異が生じ, その変異を持ったケラチノサイトが Blaschko 線に沿って増殖分布し, その部位においてのみメラノサイトが活性化した結果, このような臨床像を呈したことが示唆された.

おわりに

線状や縞模様 (Blaschko 線) もしくは神経支配領域に一致して分布する皮疹の考え方について概説した。皮膚のモザイク病変は変異が生じた発生段階の時期や組織によって多彩な臨床像を呈するが、これらの遺伝子変異が生殖細胞系に及んでいる可能性がある。我々臨床医は、患者やその子孫の予後を考えるうえで、皮膚モザイク疾患の発症メカニズムを良く理解しておく必要があると考える。

参考文献

- 1) 清水 宏: あたらしい皮膚科学. 第2版, 中山書店, 東京, pp2-3, 2011.
- 2) 秋山真志: 皮膚の発生, 玉置邦彦 最新皮膚科学体系 19巻. 第1版, 中山書店, 東京, pp2-11, 2004.
- 3) 相馬良直: 皮膚の Blaschko 線, 玉置邦彦 最新皮膚科学体系 19巻. 第1版, 中山書店, 東京, pp23-36, 2004.
- 4) 三橋善比古: 皮膚のモザイク病変, 玉置邦彦 最新皮膚科学体系 19巻. 第1版, 中山書店, 東京, pp12-22, 2004.
- 5) Takeichi T and Akiyama M: Inherited ichthyosis: Non-syndromic forms. *J Dermatol* 43: 242-251, 2016.
- 6) Tsubota A, Akiyama M, Sakai K, Goto M, Nomura Y, Ando S, Abe M, Sawamura D and Shimizu H: Keratin 1 gene mutation detected in epidermal nevus with epidermolytic hyperkeratosis. *J Invest Dermatol* 127: 1371-1374, 2007.
- 7) 吉田雄一, 倉持 朗, 太田有史, 古村南夫, 今福信一, 松尾宗明, 筑田博隆, 舟崎裕記, 齋藤清, 佐谷秀行, 錦織千佳子: 神経線維腫症1型 (レックリングハウゼン病) 診療ガイドライン 2018. *日本皮膚科学会雑誌* 128: 17-34, 2018.
- 8) Sorlin A, Maruani A, Aubriot-Lorton MH, Kuentz P, Duffourd Y, Teyssie S, Carmignac V, St-Onge J, Chevarin M, Jouan T, Thauvin-Robinet C, Thevenon J, Faivre L, Rivière JB and Vabres P: Mosaicism for a KITLG Mutation in Linear and Whorled Nevoid Hypermelanosis. *J Invest Dermatol* 137: 1575-1578, 2017.

5 薬疹における最近の知見

阿部 理一郎

新潟大学大学院医歯学総合研究科
分子細胞医学専攻細胞機能講座 皮膚科学分野

Recent Progress of Cutaneous Adverse Drug Reaction

Riichiro ABE

Division of Dermatology, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences

Reprint requests to: Riichiro ABE
Division of Dermatology,
Niigata University Graduate School of
Medical and Dental Sciences,
1-757 Asahimachi-dori, Chuo-ku,
Niigata 951-8510, Japan.

別刷請求先: 〒951-8510 新潟市中央区旭町通1-757
新潟大学大学院医歯学総合研究科
分子細胞医学専攻細胞機能講座 皮膚科学分野
阿部 理一郎