

X連鎖劣性魚鱗癬

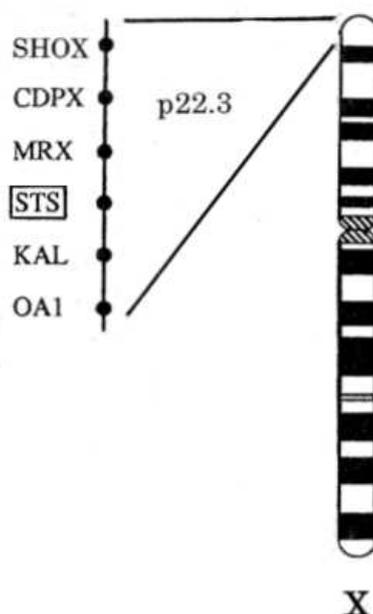


図1. Xp22.3領域の遺伝子：*SHOX*（低身長）、*CDPX*（X連鎖劣性軟骨点状異形性症）、*MRX*（X連鎖知的障害）、*STS*（ステロイド・サルファターゼ：X連鎖魚鱗癬の責任遺伝子）、*KAL*（Kallmann症候群）、*OAI*（眼型白皮症）。

表1. X連鎖劣性魚鱗癬と尋常性魚鱗癬の鑑別

	X連鎖劣性魚鱗癬 X-linked ichthyosis (XLI)	尋常性魚鱗癬 ichthyosis vulgaris
遺伝形式	X連鎖劣性	常染色体優性
遺伝子	<i>STS</i>	不明
頻度	1：2,000~6,000（男性）	1：250（男性、女性）
発症時期	0~3ヶ月（ときに1歳以降）	3~12ヶ月
経過	加齢と共に軽快。思春期以後は固定	加齢と共に軽快
鱗屑	大、褐色、固着	小、少、米糠様
分布	四肢の伸側（ときに屈側も）、軀幹 （腹部>背部）、頭部、耳介前の顔面、項； 手掌・足蹠・頭髮・爪は正常	四肢の伸側、手掌・足蹠
その他の所見	角膜混濁、潜伏精巣、精巣癌	
組織学的所見	角質層肥厚、顆粒層正常~肥厚	角質層肥厚、顆粒層萎縮~消失

1. はじめに

X連鎖劣性魚鱗癬(X-linked recessive ichthyosis; XLI)は男性2,000人~6,000人に1人の割合で生じ、1p36欠失症候群(5,000人に1人)に次いで多い微細欠失症候群です。小児科、皮膚科のみならず、産科婦人科(母体血清マーカーテストでuE3が正常

の1/10以下、子宮口開大不全による陣痛微弱)、泌尿器科(潜伏精巣、精巣癌)、眼科(角膜混濁)などの医師は知っておくべきです。

患者の大部分は成人すると症状が軽くなるので、医師を受診しません。

2. 臨床所見 (表 1)

1) 魚鱗癬

出生時には魚鱗癬はないことが多いが、75%は生後 1 週間以内に、6%は 1 歳以降には生じます。鱗屑は尋常性魚鱗癬より大きく、当初は頭部、耳介前の顔面、項部、上腹部、側腹部、四肢の伸側（ときに屈側も）に分布しますが、長ずるにつれて顔の側面、下腿の伸側などに限局し、暗褐色を帯びる傾向があります。手のひら・足の裏は侵されず、頭髪、爪は正常です。思春期以後は症状が固定し、進行しません。湿度の低い冬季に悪化し、湿度の高い夏季に軽くなる傾向があります。コレステロールは皮膚角層の細胞間接着に寄与しますが、患者では steroid sulfatase が欠けているために硫酸コレステロールがコレステロールに分解されず、角層の剥脱機構が障害されて肥厚、乾燥した鱗屑を生じます。ヒルドイド塗布によって皮膚を湿潤に保つことによって、対応できます。

2) 角膜混濁

成人男性患者の 50%~100%、成人女性保因者の 24%に、スリットランプ検査で角膜実質の深部に糸状、コンマ状の混濁を認めます。視力には影響しません。

3) 潜伏精巣

患者の 20%に潜伏精巣を認めます。

4) 精巣癌

76 例の患者中 2 例で精巣癌を認めた報告があります (Lykkesfeldt et al., 1983)。精巣癌は潜伏精巣とは関係なく、その発症理由は不明です。精巣癌の好発年齢は 20 歳~40 歳なので、患者は 20 歳に達したら泌尿器科を受診し、精巣の腫大を自己判定する方法を習うべきです。

5) estriol 低値

患者の妊娠では母体の血清マーカーテストで uE3 (unconjugated estriol) が正常の 10%以下なので、テスト陽性と判定されます。(Down 症候群、副腎不全、無脳症も低値を示します。) 妊娠末期に尿中の estriol 排泄量を測定すると、低値を示します。

6) 陣痛微弱

患者の出産では 3 回に 1 回の割合で子宮口開大不全のための陣痛微弱と oxytocin 静注に対する反

応不全を伴い、そのため帝王切開に至ることがあります。

3. STS 遺伝子

Xp22.3 にある *STS* (steroid sulfatase) 遺伝子の欠失 (患者の 85%~90%) または変異 (患者の ~10%) が本態で、そのために STS 低値を伴います。*STS* 遺伝子は >146 kb で 10 個のエクソンから成り、561 のアミノ酸をコードして、硫酸コレステロールや dehydroepiandrosterone sulfate を分解する酵素として働きます。欠失の 90%を占める 1.5 Mb の共通欠失領域の欠失では *STS* とその周辺が欠失しているだけで、その他の遺伝子は欠けていません。Y 染色体の q11.2 領域に *STS* と相同な偽性遺伝子があります。Xp22.3 の *STS* 遺伝子と Yq11.2 の偽性遺伝子が誤って対合すると Yq11.2-qter 断片が Xp22.3 に転座することがあります。

女性 (XX) の二本の X 染色体上にある遺伝子はランダム不活性化によって男性 (XY) と同じ活性レベルを保つとされていますが、X 短腕末端にある pseudoautosomal region (PAR) の遺伝子はランダム不活性化を受けず活性を保ちます。*STS* は PAR よりセントロメア側にあるのでランダム不活性化を受けるはずですが、不活性化は不完全で正常男性の *STS* 活性が 100%だとすると女性では 160%~180%です。

4. 隣接遺伝子症候群

患者の ~5%は *STS* 遺伝子とそれに隣接する遺伝子が欠失して生じる隣接遺伝子症候群 (contiguous gene syndrome) です (図 1)。*STS* とその遠位 (末端側) に隣接する *VCX-A* 遺伝子が共に欠損すると、XLI と知的障害を合併します (van Esch et al., 2005)。*STS* とその近位 (セントロメア側) に隣接する Kallmann 症候群遺伝子 (*KAL*) が共に欠損すると、性腺形成不全と無臭症を伴います。

5. 検査法

STS を含むプローブを使って、患者の 90%を占める欠失を染色体 FISH 法で同定できます。この方法は患者だけでなく、その家族、同胞にも使える利点

があります。

6. 家系調査

STS 欠失を持つ男児の母親の 80%は欠失保因者で、男児の姉妹は 40%の確率で保因者です。患者の息子は正常で、娘は保因者です。患者の姉妹が保因者なら、その息子は 1/2 の確率で患者になり、娘は 1/2 の確率で保因者になります。

文献

Ballabio A, Shapiro LJ: Steroid sulfatase deficiency and X-linked ichthyosis. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The metabolic and molecular bases of inherited diseases*. 8th ed., McGraw-Hill, 2001, 4241-4263 p.

Janniger CK, Schwartz RA: Ichthyosis, X-linked. www.emedicinecom/DERM/topic191.htm 2008.

Lykkesfeldt G, Høyer H, Lykkesfeldt AE, Skakkebaek NE: Steroid sulfatase deficiency associated with testis cancer. *Lancet* 2:1456, 1983.

Van Esch H, Hollanders K, Badisco L, Melotte C, Van Hummelen P, Vermeesch JR, Devriendt, K, Fryns JP, Maynen P, Froyen G: Deletion of *VCX-A* due to NAHR plays a major role in the occurrence of mental retardation in patients with X-linked ichthyosis. *Hum Molec Genet* 14:1795-1803, 2005.

梶井 [2010年12月10日:改訂]