

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

日本皮膚科学会雑誌 (2007.09) 117巻10号:1597~1601.

長期間経過を観察しPCR-SSCP法でATP2A2遺伝子に変異を認めなかったPersistent acantholytic dermatosisの1例

井川哲子, 橋本喜夫, 木ノ内基史, 高橋英俊, 山本明美, 飯塚一, 久保等

長期間経過を観察し PCR-SSCP 法で *ATP2A2* 遺伝子に変異を認めなかった Persistent acantholytic dermatosis の 1 例

井川 哲子^{*1}・橋本 喜夫^{*1}・木ノ内基史^{*2}・
高橋 英俊^{*3}・山本 明美^{*3}・飯塚 一^{*3}・
久保 等^{*4}

*1 旭川厚生病院皮膚科（主任：橋本 喜夫主任
任医長）

*2 深川市立病院皮膚科（主任：木ノ内基史医
長）

*3 旭川医科大学皮膚科学講座（主任：飯塚
一教授）

*4 江別皮膚科クリニック（主任：久保 等
院長）

[別刷請求先]（〒078-8211） 北海道旭川市
1条通24丁目111番地 旭川厚生病院皮膚科
井川 哲子

要旨

83歳、男性。60歳頃からそう痒を伴う皮疹が出現し、71歳時に初診した。その1年後に施行した皮膚生検の結果は、Darier病類似の組織像であった。高齢発症で家族歴はなく、掌蹠、爪の病変がみられず、また皮疹は10年間寛解増悪をくり返していたことから、Persistent acantholytic dermatosis (PAD) と診断し経過を見ていた。2005年前胸部に淡紅色不整形で角化傾向のある局面が多発し、皮膚生検により SCC in situ と診断した。この際に、PCR-SSCP法による遺伝子検索を行い、ATP2A2 遺伝子の変異は見られなかった。この結果と20年来の経過から最終的に PAD と診断した。

キーワード : Persistent acantholytic dermatosis、ATP2A2 遺伝子、Transient acantholytic dermatosis、Darier 病

はじめに

1970年 Grover¹⁾は体幹四肢に、病理組織学的に棘融解を特徴とし、癢痒を伴う丘疹、小水疱が出現し数ヶ月で自然消褪する疾患を Transient acantholytic dermatosis (TAD) として報告した。しかしその後、病変が数年以上持続する例も報告され、1976年 Simonらにより²⁾ Persistent acantholytic dermatosis (PAD) という概念が提唱されたが、Darier病との鑑別が問題点として残っていた。近年 Darier病の原因遺伝子が解明され、遺伝子解析を診断に応用することも可能になっている^{3), 4), 5)}。今回我々は、10年以上経過を観察した上で遺伝子検索の結果も踏まえ、PADと診断した症例を経験したので報告する。

症例

患者：83歳，男性

初診：1993年1月28日（当時71歳）

主訴：上肢、頸部中心の癢痒を伴う丘疹

既往歴：高血圧

家族歴：同様の皮疹のあるものはいない

職業：農業

現病歴：初診の約10年前(60歳頃)からそう痒をともなう皮疹が体幹、上肢に出現し、徐々に拡大したため深川市立病院皮膚科を受診した。ステロイド外用剤などで加療していたが、初診の1年後には、背部を中心に略全身に淡紅色から褐色の丘疹が多発してきたため、皮膚生検を施行した。

現症(生検時)：背部全体に $\phi 2\sim 3\text{mm}$ 大の淡紅色から褐色で中心に褐色の角化傾向をともなう癒合傾向の少ない、孤立性の丘疹が多発している(図1a, b)。手掌、爪には皮疹を認めず、口腔内の病変も見られなかった。

検査所見：WBC $6000/\mu\text{l}$ ，Hb 13.0g/dl ，Plt $254\times 10^3/\mu\text{l}$ と軽度貧血を認めたが生化学的検査では異常を認めなかった。CEA 1.9ng/ml ，CA19-9 8.4U/ml で正常範囲内であった。

病理組織学的所見：錯角化をともなう限局し

た過角化があり、表皮は肥厚している。表皮の中層に裂隙が形成されて、その直下の真皮乳頭は突出し、絨毛様に見える(図 2a)。裂隙内には棘融解細胞や異常角化細胞を認め、角層直下には円形体も見られた(図 2b)。Darier病類似の組織像だったが、真皮上層には単核球の浸潤が見られた。

経過および治療：生検時までの経過では、60歳代発症で家族歴がないことと、皮疹の分布や形態から家族性良性慢性天疱瘡は否定されたが、Darier病孤発例との鑑別が問題として残された。エトレチナートを4ヶ月内服し、皮疹は著明に改善したが、掌蹠、口唇の落屑が強く継続できなかった。その後はステロイド外用剤を中心に加療し、夏期においても皮疹の新生は少なく、良好に経過していた。2005年2月(83歳)に前胸部、腹部に、拇指頭大までの淡紅色、境界明瞭、萎縮性で痂皮をともなった不整形局面が多発し、皮膚生検を施行した(図 3ab)。病理組織所見から、Squamous

cell carcinoma in situ (SCC in situ) と診断した。また、この時に血液（白血球）を検体とし、Sakuntabhai ら⁶⁾の方法に則り PCR-SSCP (polymerase chain reaction-single strand conformation polymorphism) 法にて Darier 病の原因遺伝子である *ATP2A2* 遺伝子 (GenBank accession nos M23115 and M23114) の変異を検索した (図 4)。変異は見られず、これまでの臨床経過、病理組織像と併せ PAD と診断した。なお、生検部ならびにその他の局面については、高齢者で多発している病変だったため、拡大傾向のあるものは切除する方針で経過観察としているが、拡大は見られていない。

考按

本症例は、孤発性の Darier 病との鑑別が問題となる。Darier 病は、高齢発症例でも palmar pit、acrokeratosis、爪病変が典型的な皮疹出現に先行してみられる⁷⁾。一方、PAD

は臨床的な特徴として、融合傾向のない痤瘡様の紅色から褐色の丘疹が体幹を中心に、非脂漏部位にも散在する傾向がある²⁾。また、病理組織上は TAD と同様の特徴を示すが²⁾、一つの病変に Darier 病型以外の組織型(天疱瘡型、海綿状態型など)が混在しやすく、Darier 病と比べ真皮上層のリンパ球の浸潤が目立つとされる⁸⁾。さらに、近年 Darier 病原因遺伝子 *ATP2A2* が解明され、TAD/PAD では、同遺伝子に変異が見られないことが示されている⁹⁾。本症例は、(1)孤立性の丘疹が体幹から四肢にかけて散在し、(2)掌蹠や爪には先行する皮疹を認めず、(3)病理組織学的には Darier 病に酷似しているが、真皮上層のリンパ球浸潤が目立つ、などの特徴があり、PAD と診断されたが、遺伝子検索でも *ATP2A2* に変異を認めず、臨床経過とあわせ改めて PAD であると確認し、これは Powell ら⁹⁾の所見を支持するものと考えた。

ATP2A2 の変異は、家族性、孤発例いずれの

Darier 病でも確認されており^{4), 10)}、診断に有用であるが、典型的な臨床像を示す Darier 病患者の中にも少数ながら遺伝子変異を認めない場合もある¹¹⁾ため、PAD と Darier 病との鑑別には遺伝子変異の有無だけではなく、前述したような臨床像、病理組織像を踏まえ総合的な判断が必要といえる。また、今回は SSCP 法で exon のみ検索を行ったため、ATP2A2 遺伝子の coding regions, exon/intron borders については未検索である。しかし、これまでの報告ではすべての変異が exon 領域で発見されている¹²⁾ことから、SSCP 法での検索は簡便で、得られた結果の妥当性も高いと考えた。

従来から PAD と TAD を区別する事には異論があり、両者を区別せず Grover 病として、persistent type と transient type に分類する考え方もある¹³⁾。しかしながら、我々の症例は 20 年以上にわたり寛解増悪を繰り返し、また PAD には皮膚悪性腫瘍の合併が多い、と

の報告¹⁴⁾があることから、PADとして報告した。

文献

- 1) Grover RW: Transient acantholytic dermatosis, Arch Dermatol 101: 426-434, 1970
- 2) Simon RS, Bloom D, Ackerman AB: Persistent acantholytic dermatosis: A variant of transient acantholytic dermatosis (Grover disease), Arch Dermatol 112: 1429-1431, 1976
- 3) 池田志孝: Darier病, 玉置邦彦, 飯塚一, 清水宏, 富田靖, 宮地良樹, 橋本公二, 古江増隆編: 最新皮膚科学大系, 7, 中山書店, 東京, 2002, 160-167.
- 4) Takahashi H, Atsuta Y, Sato K, Ishida-Yamamoto A, Suzuki H, Iizuka H: Novel mutations of ATP2A2 gene in Japanese patients of Darier's disease,

J Dermatol Sci **26**:169-172, 2001

- 5) Sato K, Yamasaki K, Daiho T et al: Distinct types of abnormality in kinetic properties of three darier disease-causing sarco(endoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase mutants that exhibit normal expression and high Ca^{2+} transport activity, J Biol Chem **279**:35595-35603, 2004
- 6) Sakuntabhai A, Burge S, Monk S, Hovnanian A: Spectrum of novel *ATP2A2* mutations in patients with Darier's disease, Hum Mol Genet **8**:1611-1619, 1999
- 7) Burge SM, Wilkinson JD: Darier-White disease: A review of the clinical features in 163 patients, J Am Acad Dermatol **27**:40-50, 1992
- 8) Chalet M, Grover R, Ackerman AB: Transient acantholytic dermatosis: A reevaluation, Arch Dermatol

113:431-435, 1977

- 9) Powell J, Sakuntabhai A, James M, Burge S, Hovnanian A: Grover's disease, despite histological similarity to Darier's disease, does not share an abnormality in the *ATP2A2* gene, Br J Dermatol **143**:645, 2000
- 10) Tavadia S, Mortimer E, Munro CS: Genetic epidemiology of Darier's disease: a population study in the west of Scotland, Br J Dermatol **146**:107-109, 2002
- 11) Dhitavat J, Fairclough RJ, Hovnanian A, Burge SM: Calcium pumps and keratinocytes: lessons from Darier's disease and Hailey-Hailey disease, Br J Dermatol **150**:821-828, 2004
- 12) Zeglaoui F, Zaraa I, Fazaa B et al: Dyskeratosis follicularis disease: case reports and review of the literature, J Eur Acad Dermatol Venereol

19:114-117, 2005

13) Quirk CJ, Heenan PJ: Grover's
disease: 34 years on, Austral J Dermatol
45:85-88, 2004

14) Fawcett HA, Miller JA: Persistent
acantholytic dermatosis related to
actinic damage, Br J Dermatol
109:349-354, 1983

Persistent acantholytic dermatosis followed for long term and noticed no significant mutation of *ATP2A2* gene by PCR-SSCP analysis

Satomi IGAWA*¹ · Yoshio HASHIMOTO*¹ · Motoshi KINOUCHI*² · Hidetoshi TAKAHASHI*³ · Akemi ISHIDA-YAMAMOTO*³ · Hajime IIZUKA*³ · Hitoshi KUBO*⁴

*1 Department of Dermatology, Asahikawa Kosei Hospital, Asahikawa, Japan (Chief:Dr. Yoshio HASHIMOTO)

*2 Department of Dermatology, Fukagawa City Hospital, Fukagawa, Japan (Chief:Dr. Motoshi KINOUCHI)

*3 Department of Dermatology, Asahikawa Medical College, Asahikawa, Japan (Director:Prof. Hajime IIZUKA)

*4 Ebetsu Dermatology Clinic, Ebetsu, Japan (Chief:Dr. Hitoshi KUBO)

We report a case of 83-year-old man who developed chronic itchy papules on the trunk and four extremities for about 20 years history. A biopsy specimen showed the characteristic features of Darier disease such as corps ronds, grains, lacunae and villi. He had no family history of Darier disease or any specific lesions on his palms, nails and oral mucosa. These findings supported the diagnosis of persistent acantholytic dermatosis (PAD). In 2005, he developed other light red irregular shaped plaques on his chest and abdomen, which turned out to be squamous cell carcinoma in situ. On this occasion, analysis of leukocyte *ATP2A2* gene by PCR-SSCP disclosed no abnormality in the gene confirming the diagnosis of PAD.

Key words: Persistent acatholytic

dermatosis , *ATP2A2* gene , Transient
acantholytic dermatosis, Darier disease













