

マルホ皮膚科セミナー

2010年9月23日放送

第73回日本皮膚科学会東京支部学術大会② 教育講演 11

「穿孔性皮膚症の病態」

防衛医科大学校 皮膚科教授
多島 新吾

穿孔性皮膚症

穿孔性皮膚症とは変性した皮膚成分が表皮を經由して外部に排泄されること、これを transepidermal elimination (経表皮性排泄) といいますが、これを主徴とする疾患群を指します。以前はキルレ病 (Kyrle's disease)、穿孔性毛包炎 (Perforating folliculitis)、反応性穿孔性膠原症 (Reactive perforating collagenosis)、蛇行性穿孔性弾力線維症 (Elastosis perforans serpiginosa) の 4 疾患を指しましたが前 3 者はお互いに臨床症状、病理組織所見、合併症が類似していることより現在は後天性穿孔性皮膚症 (acquired perforating dermatosis) として一括してまとめられ、結局穿孔性皮膚症は後天性穿孔性皮膚症と蛇行性穿孔性弾力線維症の 2 つを指すこととなります。

Acquired Perforating Dermatitis (後天性穿孔性皮膚症)について

Perforating dermatosis (穿孔性皮膚症):
変性した皮膚成分に対して、経表皮排泄をきたした結果生じる皮膚病変の総称

1. Kyrle's disease (キルレ病)
変性したカラチン線維
糖尿病、腎疾患、慢性腎疾患の合併が多い
2. Perforating folliculitis (穿孔性毛包炎)
毛包成分
Kyrle's diseaseと類似
3. Elastosis perforans serpiginosa (蛇行性弾力線維症)
弾力線維
透折あるいは後天的(弾性線維性反応性黄色腫、Ehlers-Danlos症候群などの結合組織性疾患)に生じる
4. Reactive perforating collagenosis (反応性穿孔性膠原症)
変性した膠原線維
透折の素因に外傷を契機に変性した膠原線維が排泄
5. Perforating disorder secondary to chronic renal disease and/or diabetes mellitus
1,2,4に類似病、共通病が多く、糖尿病、血尿透折を含めた慢性腎疾患などに併い発症する
Lever's Histopathology of the skin 9th edition: 341-351

1,2と4の一部と5をまとめて
Acquired Perforating Dermatitis (後天性穿孔性皮膚症)と称すべきという報告。
透折を含めた慢性腎疾患、糖尿病に伴い変性した膠原線維を排出する病態をさす。

後天性穿孔性皮膚症

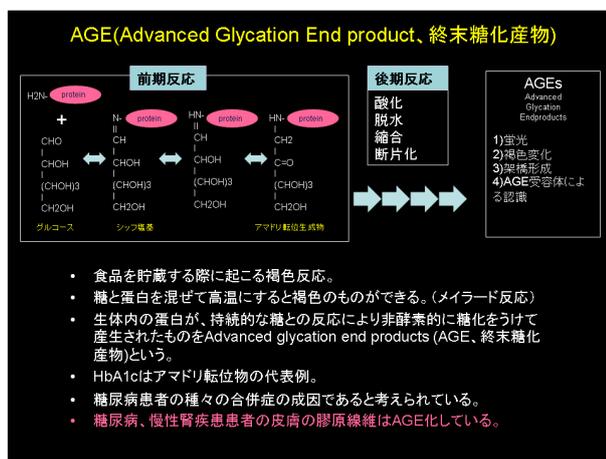
後天性穿孔性皮膚症の特徴は糖尿病あるいはそれに伴う慢性腎不全の患者さんに高率に認められ、四肢伸側あるいは外力をうけやすい部位の皮膚にかゆみを伴う丘疹、結節が直穿孔性皮膚症線状に並ぶいわゆるケブネル現象陽性を示す発疹よりなります。病理組織学的には変性した膠原線維が表皮を經由して排泄される所見を認めます。排泄の

経路は表皮細胞内を通るのではなく細胞間をチャンネルを形成して排泄されることが電子顕微鏡的に確認されています。なぜこのようなことが生じるのか従来まったく不明でありましたので今回生化学的に検討してみました。一般に長期の糖尿病患者さん、透析を必要とする慢性腎不全の患者さんでは血中の高濃度のグルコースあるいは酸化物のため、寿命の長いタンパク例えば



真皮のコラーゲン、エラスチンが糖あるいは酸化物との非酵素的な糖化反応により最終糖化産物 advanced glycation end product (略して AGE) を生じることが判明

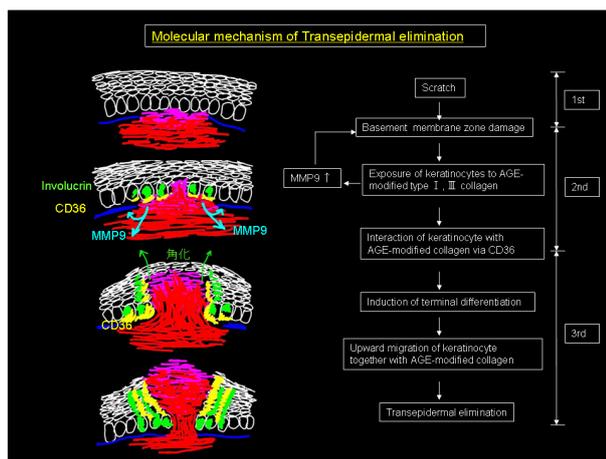
しております。糖尿病患者さんでは AGE に修飾された異常な膠原線維が生ずることがすでに報告されており、実際 AGE で修飾された異常コラーゲンが患者さんの皮膚に存在し、糖尿病の皮膚の創傷治癒遅延の原因となると考えられております。この異常コラーゲンが表皮細胞と直接相互作用するとどのような変化を表皮細胞にきたすか検討しました。AGE 修飾を受けたコラー



ゲンの上に表皮細胞を播種し培養すると表皮細胞は急速に終末分化 terminal differentiation の方向に誘導されました。このことを生体内にあてはめると、最下層の基底細胞から最外層の角化細胞へと外に向かって移動することを意味します。又、AGE 修飾コラーゲンと結合すると同時に表皮細胞は主に基底膜を分解する酵素 MMP-9 の発現が亢進すること、また、AGE 受容体の一つの CD36 を介して AGE と表皮細胞が結合していることがわかりました。表皮細胞と結合した AGE 修飾コラーゲンは表皮細胞の CD36 受容体と結合したまま表皮細胞の外方への移動とともに体外に排泄されると考えられました。実際、後天性



穿孔性皮膚症の患者の生検皮膚では排泄されようとしているコラーゲンをとり囲んでいる表皮細胞が抗 CD36 抗体に強く染色される所見を得ました。以上の結果を 4 つの段階にまとめますと、①糖尿病、慢性腎不全の患者さんは強度の搔痒を訴え、はげしい搔破行動をとります。②健常者では表皮細胞と真皮のコラーゲンは直接結合せず間に基底膜を介してますが患者では搔破により基底膜が破壊され、その治癒過程で、表皮細胞と AGE 化したコラーゲンが直接結合する事態が生じます。③表皮細胞の CD36 受容体を介して AGE が結合すると最終分化をおこし、表皮細胞の外方への移動とともに、結合した AGE 化コラーゲンとともに外方へと移動します。④この時、発現の誘導された MMP-9 により基底膜が破壊されさらに表皮細胞と AGE 化コラーゲンの直接結合が促進されます。これと同時に周囲のコラーゲンの分解が MMP-9 により促進され、表皮細胞と結合したコラーゲンは周囲のマトリックスから乖離され、さらに排泄されやすくなると考えられます。穿孔性皮膚症の経表皮排泄機構にはこの様な分子レベルでのダイナミックな反応が生じていることがわかりました。



蛇行性穿孔性弾力線維症

次に穿孔性皮膚症のもう一つの疾患であります蛇行性穿孔性弾力線維症 (elastosis perforans serpiginosa) について述べます。本症は蒙古人症、マルファン症候群、弾力線維性仮性黄色腫、Ehlers-Danlos 症候群などの結合組織に異常をきたす疾患が高率に合併します。名前の通り丘疹が蛇行状・環状に並び拡大するとともに中心皮膚が萎縮性になります。排泄される真皮成分はコラーゲンでなく弾力線維が排泄され、分解されたエラスチンが表皮細胞とエラスチン受容体を介して結合し、いったん結合すると表皮細胞は終末分化へと誘導され、結合したエラスチン分解物を体外に排泄します。エラスチン受容体は分子量から 67kD エラスチン受容体と呼ばれ、この抗体で蛇行性穿孔性弾力線維症の皮膚を染色すると排泄されようとしているエラスチン分解物を取り囲む表皮細胞が強く染色されます。以上より穿孔性皮膚症は表皮細胞と真皮の異常成分、つまり AGE 修飾されたコラーゲン線維あるいは分解された弾力線維との CD36 受容体あるいは 67kD エラスチン受容体を介した結合が、表皮細胞の急激な終末分化を誘導すること、すなわち表皮細胞と真皮異常成分との epidermal-dermal interaction の結果生じてくると考えられます。皮膚の生理作用の一つに汗、皮脂などを分泌・排泄する排泄作用がよく知られていますが、表皮を通じて真皮の異常成分を排泄する transepidermal

elimination も重要な生理的排泄作用と考えられます。将来には真皮に蓄積する異常成分を体外に除去する一つの方法として臨床的に応用されることが期待されます。