

# マルホ皮膚科セミナー

2018年1月25日放送

「第116回日本皮膚科学会総会 ⑫

教育講演30-4 膿疱性乾癬の病因と臨床」

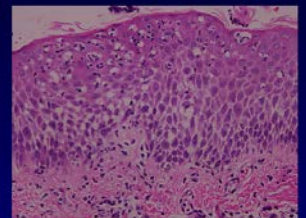
藤田保健衛生大学 皮膚科  
教授 杉浦 一充

## はじめに

膿疱性乾癬は1910年にオーストリア人皮膚科医師のLeo von Zumbuschが初めて報告しました。興味深いことに、最初の報告は姉弟例でした。膿疱性乾癬は国の指定難病です。2,034人の患者が登録されています。男女差はなく、発症は幼児から高齢者までさまざま、20-30歳台と50-70歳台にピークがあります。再発性の無菌性膿疱と高熱を来し、病理組織学的にKogoj海綿状膿疱が特異的です。しばしば粘膜症状、関節炎、好中球性胆管炎を合併します。稀に、心循環不全で死に至ることもあります。誘発因子は上気道感染、薬剤などの薬剤、妊娠、ステロイド全身投与です。2011年までは病因が不明でした。

膿疱性乾癬の皮診の前後に尋常性乾癬の皮疹を伴うタイプと、伴わないタイプがあります。診断は、発熱などの全身症状、無菌性膿疱、Kogoj海綿状膿疱、再発性の4つがすべてそろっていれば確定されます。初発の場合も、鑑別疾患がなされていれば確定診断可能です。角層下膿疱症、急性汎発性発疹性膿疱症などが鑑別すべき疾患です。

## 膿疱性乾癬(汎発型)



### 無菌性膿疱

### Kogoj海綿状膿疱

再発性の無菌性膿疱と高熱をきたす指定難病  
しばしば粘膜症状、関節炎、好中球性胆管炎を合併する。  
心・循環不全などで死に至ることもある。  
誘発因子: 上気道感染, 薬剤, 妊娠, ステロイド全身投与  
2011年までは原因が不明だった。

## 重症度分類

重症度分類は、皮膚症状の評価と全身症状・検査所見の評価で行われます。具体的には皮膚症状として紅斑面積 75%以上が 3 点、25%以上が 2 点、25%未満が 1 点、なしが 0 点。膿疱を伴う紅斑面積 50%以上が 3 点、25%以上が 2 点、25%未満が 1 点、なしが 0 点。浮腫の面積 50%以上が 3 点、25%以上が 2 点、25%未満が 1 点、なしが 0 点。全身症状・検査所見として発熱 38.5℃以上が 2 点、37℃以上が 1 点、37℃未満が 0 点。白血球数 15000/ $\mu$ l 以上が 2 点、10000/ $\mu$ l 以上が 1 点、10000/ $\mu$ l 未満が 0 点、CRP7mg/dl 以上が 2 点、0.3mg/dl 以上が 1 点、0.3mg/dl 未満が 0 点、血清アルブミン 3g/dl 未満が 2 点、3.8g/dl 未満が 1 点、3.8g/dl 以上が 0 点です。最大合計 17 点です。合計点で 6 点以下を軽症、7 点から 10 点を中等症、11 点以上を重症に分けます。

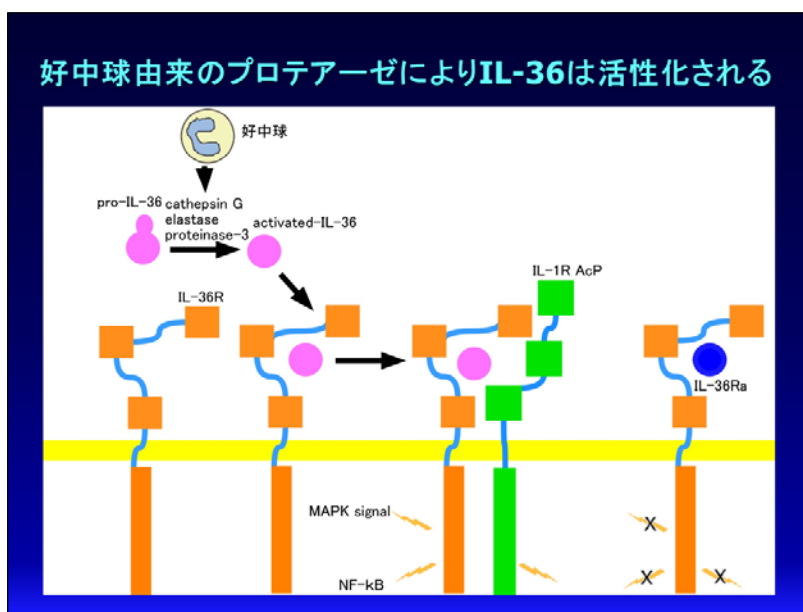
## 治療アルゴリズム

治療アルゴリズムとして、まずは、診断と重症度分類をし、全身炎症反応に対するプライマリケアをします。心・循環器・呼吸不全があれば、治療を優先します。ARDS や capillary leak 症候群に対しては、ステロイド、その他の支持療法を行います。皮膚症状については、エトレチナート、シクロスポリン、メトトレキサート、生物学的製剤、顆粒球単球吸着除去療法などが行われます。関節症状を併発する場合はメトトレキサートなどの抗リウマチ薬が使用されることがあります。妊婦、小児に対しては副腎皮質ステロイドの全身療法が行われることがあります。以下に述べる方法は急性期には効果があまり期待されませんが、副腎皮質ステロイド、活性化ビタミン D3、あるいは両者の合剤の外用療法や Narrow band UVB 療法も治療法として選択されることがあります。

## 膿疱性乾癬と遺伝

近年膿疱性乾癬では、遺伝が大きくかかわっていることが分かってきました。IL36RN 遺伝子と CARD14 遺伝子です。尋常性乾癬を伴わない膿疱性乾癬の大半が IL36RN 遺伝子の機能欠損変異を引き起こす変異が病因であることが分かってきました。IL36RN 遺伝子変異の重要性は膿疱性乾癬の診療ガイドラインの冒頭に述べられています。また、2015 年より指定難病の臨床調査個人票にも本人と両親の IL36RN 遺伝子の変異の有無を記載する欄が設けられました。また、尋常性乾癬に伴う膿疱性乾癬では CARD14 遺伝子のある一つの多型 p. Asp176His が関係していることもわかっています。CARD14 遺伝子については、p. Asp176His でない他の変異が家族性膿疱性乾癬の病因であったという日本人家系の報告もございますので、IL36RN 遺伝子の次に CARD14 遺伝子は膿疱性乾癬の病因として重要な遺伝子であるといえます。

IL36RN 遺伝子と膿疱性乾癬について詳しく述べていきます。Zumbusch の報告以来 100 年間膿疱性乾癬の病因は不明でした。家族性膿疱性乾癬は同胞発症の膿疱性乾癬で、膿疱性乾癬の中でも極めて希な病型と考えられていました。家族性膿疱性乾癬の病因についても、遺伝性疾患であるとの予測もされていませんでした。しかし、2011 年に Marrakchti らが、チュニジア人の家族性膿疱性乾癬の病因遺伝子として IL36RN 遺伝子を同定しました。IL36RN 遺伝子は IL-36 受容体拮抗因子というサイトカインをコードしています。以後、IL-36 受容体拮抗因子が欠損することが病因である家族性膿疱性乾癬は IL-36 受容体拮抗因子欠損症 (Deficiency of interleukin 36 receptor antagonist の略語である) DITRA と呼ばれるようになりました。その後、尋常性乾癬を伴わない膿疱性乾癬の大半が DITRA であることが明らかにされました。IL-36  $\alpha$ 、IL-36  $\beta$ 、IL-36  $\gamma$  と IL-36 受容体拮抗因子は IL-1 ファミリーのサイトカインです。正常皮膚では発現していませんが、IL-1、TNF- $\alpha$ 、IL-17 等の刺激により、IL-36 は主に表皮角化細胞と真皮樹状細胞から、IL-36 受容体拮抗因子は表皮角化細胞から分泌されます。IL-36  $\alpha$ 、IL-36  $\beta$ 、IL-36  $\gamma$  は表皮角化細胞と真皮樹状細胞にある IL-36 受容体に結合し、MAP kinase シグナルや NF- $\kappa$ B を活性化させて炎症を惹起させます。DITRA の皮膚組織では、IL-36  $\alpha$ 、IL-36  $\beta$ 、IL-36  $\gamma$  の発現に対して、IL-36 受容体拮抗因子が機能欠損しているために、IL-36R を介した炎症活性化のシグナルが持続しています。この持続的な炎症が、DITRA の病態を形成すると考えられています。近年、IL-36  $\alpha$ 、IL-36  $\beta$ 、IL-36  $\gamma$ 、および IL-36Ra は好中球由来のプロテアーゼであるエラスターゼ、プロテイナーゼ 3、ミエロペルオキシターゼで N 末端が切断されて活性化することが明らかにされました。



### 膿疱性乾癬以外の膿疱症

膿疱性乾癬以外の膿疱症につきまして述べます。疱疹状膿痂疹は主に妊娠後期に急速に発症する全身の無菌性膿疱、発熱を特徴とします。時に妊婦、胎児の死亡に至る重症膿疱症です。妊娠中に発症する膿疱性乾癬というコンセンサスが得られてはいます。疱疹状膿痂疹においても DITRA の症例が存在します。つまり、少なくとも一部の疱疹状膿痂疹は膿疱性乾癬と病因が同一です。

急性汎発性発疹性膿疱症は重症薬疹の一種です。38℃以上の高熱とともに、急速に全身性の紅斑がみられ、さらに小膿疱が出現します。

この疾患でも一部の症例は病因が DITRA と同一であることが分かっています。

さらに、最近 IL36 RN 遺伝子変異は地図状舌と関連があるという報告もされてきています。従来から言われていることではありませんが、膿胞性乾癬を診察するときには、舌も必ず観察すべきです。

そのほかに、近年尋常性乾癬では IL-23、IL-17 シグナルが亢進している。一方膿胞性乾癬、これは DITRA も DITRA でない症例もですが、膿胞性乾癬では IL-36 シグナルと IL-1 シグナルが亢進しているという報告があり、尋常性乾癬と膿胞性乾癬の治療標的が異なることを示唆しています。

抗 TNF- $\alpha$  抗体療法、抗 IL-17A 抗体療法、抗 IL-17 レセプターA 抗体や顆粒球単球吸着除去療法などの保険で認められている膿胞性乾癬の治療法に加えて、recombinant IL-1 受容体拮抗因子、抗 IL-12/23p40 抗体療法による治療法が膿胞性乾癬に対して有効であったとの症例報告があります。以上の治療法はいずれも好中球数を抑制することが知られています。好中球を抑制することで好中球由来のプロテアーゼもおさえることになりしますので、IL-36 ファミリーの活性化を抑制することにより膿胞性乾癬の症状を改善させている可能性があります。

### おわりに

膿胞性乾癬に対する治療法は発展してきていますが、いまだに、既存の治療でも難治例もあります。現在は膿胞性乾癬モデルマウスも作成されて、さらなる新規治療法の開発研究が進んでいます。IL-36 ファミリーをおさえる新規治療法の開発が期待されます。

