

ラジオNIKKEI ■放送 毎週木曜日 21:00~21:15

# マルホ皮膚科セミナー

2014年11月27日放送

## 「第113回日本皮膚科学会総会②」

### 教育講演 6-4 膿疱性乾癬の責任遺伝子」

名古屋大学大学院 皮膚病態学  
准教授 杉浦 一充

#### はじめに

名古屋大学皮膚科の杉浦一充と申します。膿疱性乾癬の責任遺伝子についてお話しさせていただきます。

汎発性膿疱性乾癬は、全身の膿疱の発症の前後に尋常性乾癬を併発する病型としない病型があります。従来、汎発性膿疱性乾癬は後天性の疾患と考えられていました。しかし私たちは、尋常性乾癬を併発しない汎発性膿疱性乾癬の大半は、*IL36RN*遺伝子を病因遺伝子とする常染色体劣性遺伝性の疾患であるIL-36受容体阻害因子欠損症、英語名はdeficiency of interleukin-36 receptor antagonist、略してDITRAであることを明らかにしました。疱疹状膿痂疹は妊娠により発症する汎発性膿疱性乾癬であるという疾患概念のコンセンサスがありますが、汎発性膿疱性乾癬と同一疾患とすることについての異論もいまだにあります。私たちは、*IL36RN*遺伝子変異のある疱疹状膿痂疹の1症例を初めて報告しました。このことにより、少なくとも疱疹状膿痂疹の一部は、遺伝学的には尋常性乾癬を伴わない汎発性膿疱性乾癬と同一であることが明らかになりました。今後ますます*IL36RN*遺伝子をはじめとした遺伝子診断が膿疱性乾癬の診療向上に貢献することが期待されます。

#### 汎発性膿疱性乾癬

1910年にドイツ人の皮膚科医師Zumbuschが第1例目の汎発性膿疱性乾癬を報告しました。汎発性膿疱性乾癬は我が国で年間80人強の患者が登録されてい

#### 汎発性膿疱性乾癬の疫学

全国で毎年、80人強の新規患者登録

女性にやや多い

発症年齢は幼児から高齢者まで様々  
(小児期と30歳代にピーク)

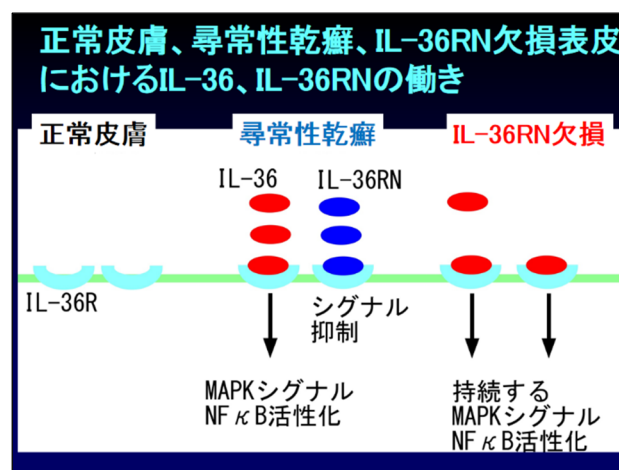
岩月啓氏、他：膿疱性乾癬(汎発型)診療ガイドライン2010  
日本皮膚科学会より

単一遺伝子による遺伝的素因を背景とする  
疾患とは考えられていなかった。

る難病です。男女比は1:1.2で女性にやや多く、小児期と30歳代に発症のピークがあります。急激な発熱とともに全身の皮膚が潮紅し、無菌性膿疱が多発します。病理組織学的に角層下の表皮の海綿状態に好中球性の膿瘍からなる、Kogoj海綿状膿疱を形成します。再発を繰り返すことが本症の特徴です。経過中に全身性炎症に伴う臨床検査異常を示し、しばしば粘膜症状、関節炎を合併するほか、まれに呼吸器不全、眼症状、二次性アミロイドーシスを合併することがあり、ときに死に至ることもあります。

### 家族性汎発性膿疱性乾癬

Zumbuschの報告以来、100年間汎発性膿疱性乾癬の病因は不明でした。家族性汎発性膿疱性乾癬は同胞発症の汎発性膿疱性乾癬で、汎発性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。家族性汎発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Marrakchiらが、チュニジア人の家族性汎発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受容体阻害因子というサイトカインをコードしています。以後、IL-36受容体阻害因子が欠損することが病因である家族性汎発性膿疱性乾癬は、DITRAとも呼ばれるようになりました。



### IL-36受容体阻害因子

IL-36 $\alpha$ 、IL-36 $\beta$ 、IL-36 $\gamma$ とIL-36受容体阻害因子は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受容体阻害因子は表皮角化細胞から分泌されます。IL-36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の発現に対して、IL-36受容体阻害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。

### 尋常性乾癬を伴わない汎発性膿疱性乾癬の大半はDITRAである

私たちは2012年に本邦第1例目のDITRAを報告しました。続いて日本人の汎発性膿疱性乾癬31例（内訳は尋常性乾癬を伴わないタイプ11例と伴うタイプ20例）の*IL36RN*遺伝子の変異解析を実施しました。その結果、尋常性乾癬を伴わないタイプ11例中9例に*IL36RN*遺伝子のホモ接合体変異あるいは複合ヘテロ接合体変異が同定されました。一方、尋常性乾癬を伴うタイプでは20例中2例にのみ複合ヘテロ接合体変異が見出されました。以上の結

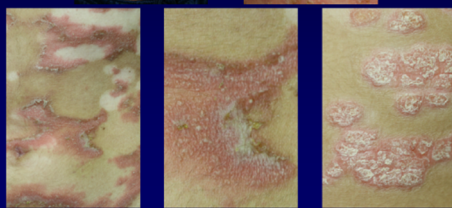
果から、「尋常性乾癬を伴わない汎発性膿疱性乾癬の大半はDITRAである」ことを昨年世界に先駆けて報告しました。最近はこの発見を支持する報告が各国からなされ、世界共通の事実であることが裏付けられています。

汎発性膿疱性乾癬は尋常性乾癬を伴うものと伴わないものに分類される

尋常性乾癬を伴わない



伴う



### IL36RN遺伝子変異解析の結果

尋常性乾癬を伴わない汎発性膿疱性乾癬

11例中、9例でIL36RN遺伝子変異あり

尋常性乾癬を伴う汎発性膿疱性乾癬

20例中、2例でIL36RN遺伝子変異あり

日本人コントロール

100例中、0例でIL36RN遺伝子変異あり

**尋常性乾癬を伴わない汎発性膿疱性乾癬の大半はインターロイキン36受容体阻害因子欠損症である**

Sugiura K et al, J Invest Dermatol 2013

### 疱疹状膿痂疹にもDITRAの症例が存在する

疱疹状膿痂疹は1872年にオーストリア人の皮膚科医Hebraが第1例目を報告しました。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痂疹です。妊娠中に発症する汎発性膿疱性乾癬というコンセンサスがほぼ得られてはいますが、妊娠時だけに発症する症例も存在することから、汎発性膿疱性乾癬とは異なる疾患であるとの考えも依然として存在します。

私たちは汎発性膿疱性乾癬と尋常性乾癬の既往がなく、初回の妊娠の後期に発症した疱疹状膿痂疹の1例についてIL36RN遺伝子の変異を解析しました。そして疱疹状膿痂疹においてもDITRAの症例が存在することを世界で初めて報告しました。疱疹状膿痂疹の症例においてどれくらいの割合でDITRAが存在するかということについてはこれからの課題です。

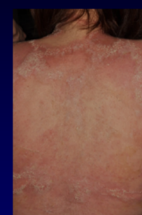
### IL-36RN欠損症の疱疹状膿痂疹 2症例

症例1



GPPの既往なく初めての妊娠で発症

症例2



GPPの既往あり  
10年間無治療で経過観察後妊娠で発症

Sugiura et al. J Invest Dermatol, in press

### アモキシシリン誘発性のDITRA

急性汎発性発疹性膿疱症 (AGEP) は重症薬疹の一型です。Navariniらは96例のAGEPのIL36RN変異解析を行った結果、1例のホモ接合体の変異と3例のヘテロの変異を報告しました。変異の見つかった症例は重症例だったようです。私たちは、アモキシシリンで初回の膿疱が誘発され、その後薬剤以外の原因で膿疱が繰り返された、IL36RNの複合ヘテロ接合体変異のあるGPPの双子例を報告しました。私たちは、最近IL36RN遺伝子変異をヘテロで

もち、リン酸コデインによりAGEPを発症した日本人の症例を報告しました。したがって、*IL36RN*変異をホモ接合体あるいは複合ヘテロ接合体変異として有しているとアモキシシリンやリン酸コデインなどの薬剤で全身性の膿疱が誘発されることがあるといえます。

### DITRAの治療

DITRAに対して抗TNF- $\alpha$ 抗体や顆粒球単球吸着療法などの従来のGPPの治療法に加えて、recombinant IL-1受容体阻害因子による治療法が有効であったとの症例報告があります。DITRAとDITRAでないGPPと比較して、既存のGPPに対する薬剤について感受性の違いがあるかどうかについては全く解明されておらず、今後の重要な検討課題です。

### まとめ

今後ますます*IL36RN*遺伝子をはじめとした遺伝子診断が膿疱性乾癬と関連疾患の診療向上に貢献することが期待されます。