

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

2016年11月3日放送

「第115回日本皮膚科学会総会 ③ 教育講演2-4

掌蹠膿疱症：なぜ手掌と足底に皮疹がでるのだろうか？

教科書にはあまり書かれていないお話」

愛媛大学大学院 分子機能領域皮膚科学
講師 村上 正基

はじめに

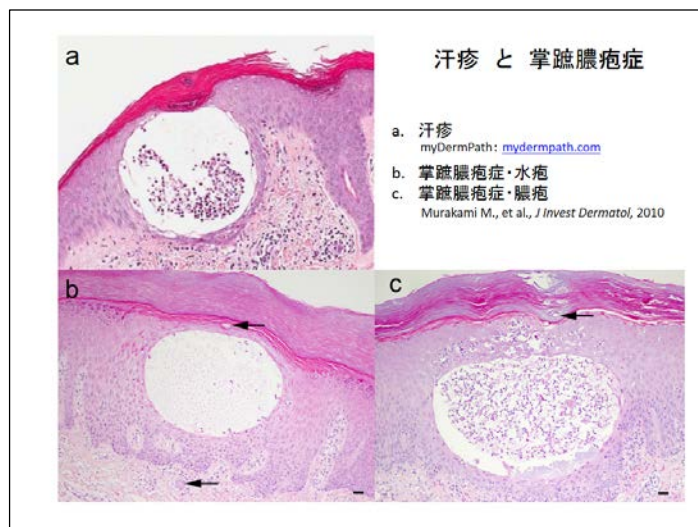
掌蹠膿疱症は、手掌と足底に多数の小膿疱が集簇性に出現することを特徴とする疾患です。膿疱は無菌性で時に紅斑を伴いますが、寛解・増悪を繰り返しながら遷延化しますと、著明な鱗屑を伴う紅斑局面の形成に至ることが多く、故に難治性疾患とみなされています。我が国では、膿疱性乾癬とは病態が異なる、いわゆる膿疱症、特に限局性膿疱症としてみなされていますが、米国を中心に本疾患を膿疱性乾癬の限局型とする考え方も未だに存在しています。また掌蹠膿疱症性骨関節炎は、血清反応陰性脊椎関節症の一型として分類されるために、時として関節症性乾癬などと鑑別に難渋する症例も散見されます。このような臨床現場の現状を踏まえて、我々は何を手掛かりに掌蹠膿疱症を診断すればよいのでしょうか？現時点での掌蹠膿疱症の診断、他疾患との鑑別における最も有効な手掛かりは、やはり皮膚科医による初診時現症（視診）であることは言うまでもありません。皮疹を見る際の一助となることを期待して、掌蹠膿疱症の皮疹（水疱・膿疱・紅斑・鱗屑）がどのようにして形成されるか、現時点での最新知見を紹介させていただきます。

エクリン汗腺、表皮内汗管との関連

掌蹠膿疱症で生ずる水疱・膿疱が、エクリン汗腺と関連があるか否かについては、40年以上も以前から何度も議論されています。1998年に Eriksson らがエクリン汗腺との

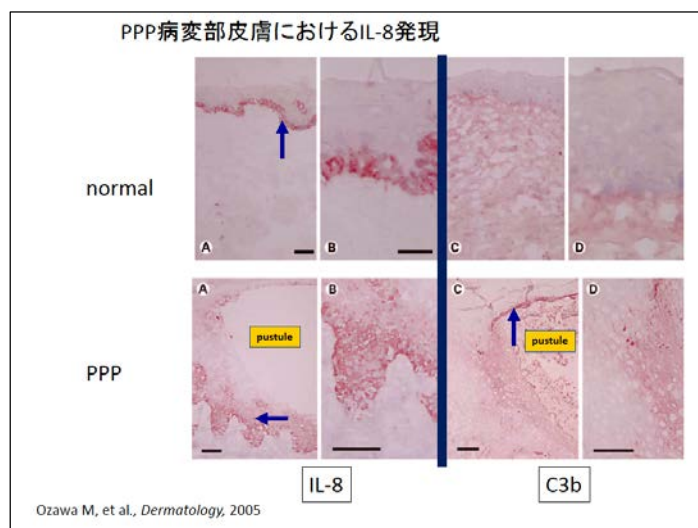
関連性を免疫組織学的に検討し報告したことを皮切りとして、2010年には、我々が水疱内にエクリン汗腺由来抗菌ペプチドである hCAP-18 及び Dermcidin を同定したことで、エクリン汗腺が水疱形成の場であることを報告したこと、また Hagforsen らが、免疫組織学的検索にて病変部表皮内汗管に IL-17 の発現を、膿疱部及び病変部に IFN- α のマーカーである myxovirus protein A (MxA) の発現を確認・報告したことなどで、改めてエクリン汗腺（ことに表皮内汗管）が、掌蹠膿疱症の病態に大きく関わっていることが明らかとなりました。

病変部病理組織学所見として、多くの教科書には“表皮内単房性膿疱”との記載しかされていないことが多いのですが、2010年の *J Invest Dermatol* には表皮内汗管を中心とした水疱形成の病理組織像が掲載されました。この表皮内水疱の形態が汗疹の表皮内水疱に非常に類似した形態を呈することも、表皮内汗管におけるトラブルが、掌蹠膿疱症の水疱形成に関与するという仮説を支持する所見であると考えられます。



IL-8 との関連

水疱形成に引き続いて膿疱形成が生じるわけですが、この際に大きな役割を果たす物質として、IL-8 とエクリン汗腺抗菌ペプチドがあげられます。IL-8 が好中球の走化性に関わる事実を踏まえると、膿疱形成において大きな役割を果たすことは容易に想像がつくところですが、2005年の *Dermatology* に Ozawa らによる掌蹠膿疱症病変部皮膚における IL-8 発現及び C3b 発現の免疫組織学的検索が報告されています。



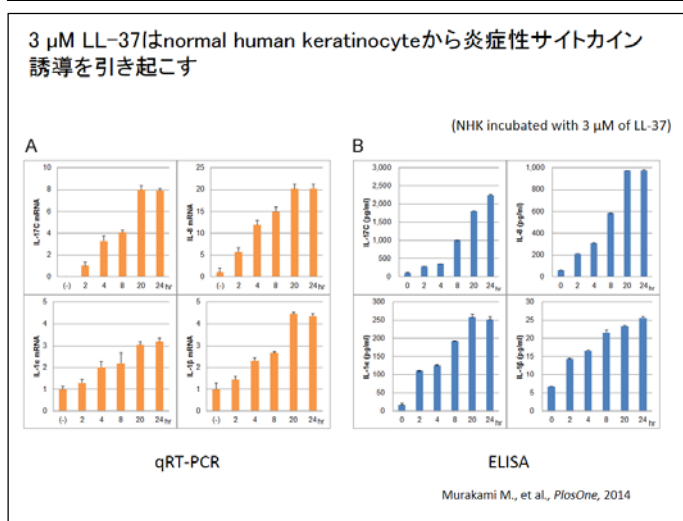
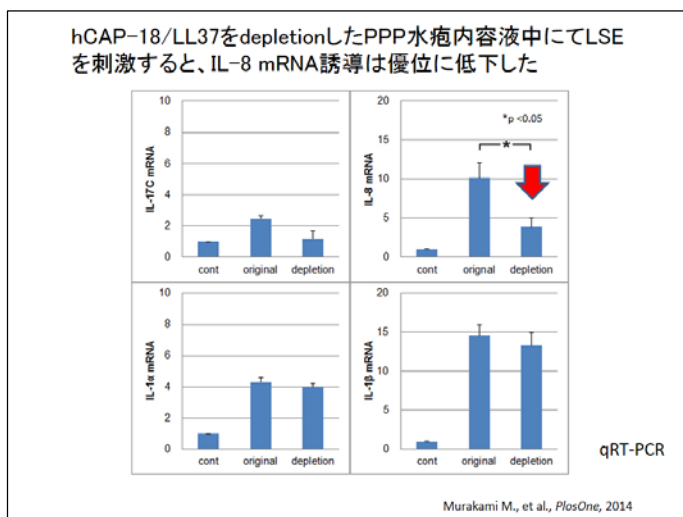
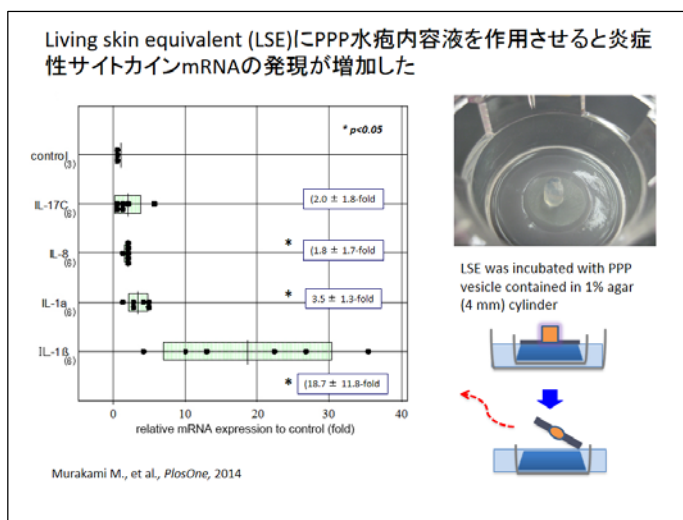
さらに2008年の *J Immunology* に Skov らが、2003-2004年に Denmark, Finland にて行った、31人の掌蹠膿疱症患者に対する完全ヒト型抗 IL-8 抗体 (HuMab, 10F8) の第二相試験結果として、70-80%の患者に臨床症状の改善を認めたことを報告しています。これらの報告は、掌蹠膿疱症の膿疱形成において IL-8 が極めて重

要な役割を果たすことを示しており、病態及び治療オプションを考えるうえで有用な情報であると考えます。

この病変部組織での IL-8 増加はなぜ生じるのでしょうか。一つの答えとして、我々は掌蹠膿疱症水疱内容が、水疱周囲の角化細胞に対して炎症性に働く可能性を考えました。そこで掌蹠膿疱症水疱内容を採用し、これを三次元培養表皮システム

(living skin equivalent: LSE)に作用させてみたところ、IL-8をはじめとするいくつかの炎症性サイトカイン mRNA 発現が増加することが確認されました。ここで、掌蹠膿疱症水疱内に含有されるエクリン汗抗菌ペプチド hCAP-18/LL-37 (human cathelicidin)に着目し、抗 LL-37 抗体を用いた抗体カラムにて水疱内容サンプルから内因性の hCAP-18/LL-37 を除去したのち、再び LSE に作用させたところ、著明に IL-8 mRNA の誘導が低下することが明らかとなりました。このことは水疱内容に含有される hCAP-18/LL-37 が IL-8 の誘導に

大きな役割を果たすことを示します。続いて行った densitometry により、水疱内の hCAP-18/LL-37 濃度は約 $3 \mu\text{M}$ であることが明らかとなったため、この濃度の LL-37 合成ペプチドを作成し、二次元培養ケラチノサイトに対して刺激実験を行いました。炎症性サイトカインの増加がみられるか qRT-PCR 並びに ELISA で検討を行ったところ、いずれにおいても増加がみられることが確認されました。hCAP-18 から LL-37 を processing する酵素として proteinase 3 がよく知られていますが、掌蹠膿疱症の病変部水疱内に proteinase



3 の発現を western blotting で確認できたことから、どうやらこの水疱内で、すでに LL-37 が過剰に産生される病的状態が生じていることが明らかとなりました。抗菌ペプチドの発現増加が病態に関与していることが明らかとなったことから、どうやら掌蹠膿疱症の病態に自然免疫異常が多かれ少なかれ関与している可能性が示唆されることとなりました。

扁桃を病巣とする病態仮説

総会の講演では、さらに旭川医大耳鼻科学講座の原渕教授らが過去に報告された、扁桃を病巣とした掌蹠膿疱症の病態仮説についても触れさせていただきました。掌蹠膿疱症患者では扁桃常在菌に対する免疫機構が破たんしているために、扁桃常在菌に対する過剰免疫応答が生じ、その結果として扁桃 B 細胞が活性化され、皮膚に共通抗原性のある heat shock protein などに対する抗体産生が誘導されるという説や、扁桃 T 細胞の活性化により、皮膚ホーミング受容体などの発現が亢進し、掌蹠皮膚へ遊走するメカニズムなどについて簡単に触れさせていただきました。非常に興味ある研究内容ですので、ぜひ一度詳細をご覧くださいと思います。

おわりに

手掌足底に多数の水疱・膿疱が出現することが出発点となり、手掌足底のエクリン汗腺との関連性が明らかとなり、これを中心とした自然免疫系の異常が本疾患の病態に関与していることが次第に明らかとなってきました。今後の更なる病態解析と治療オプションの開発が進むことを切望します。