

マルホ皮膚科セミナー

2024年1月15日放送

「第122回 日本皮膚科学会総会 ⑩

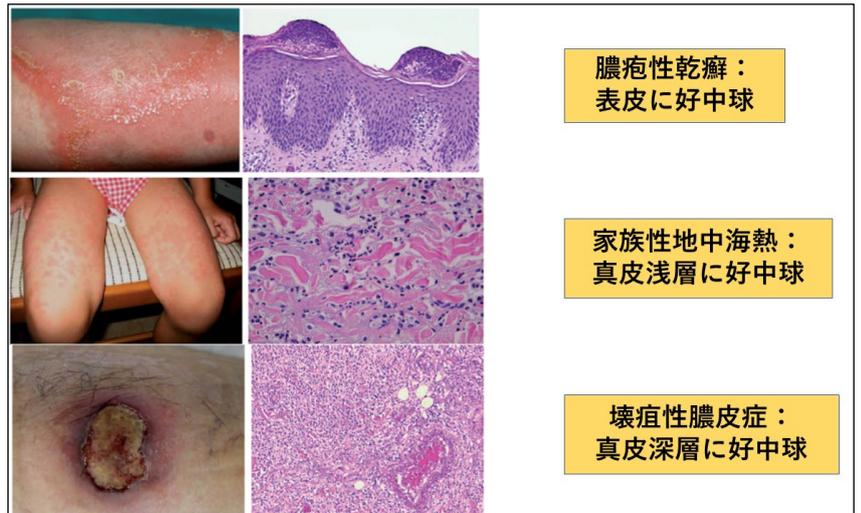
教育講演 55-1 好中球と皮膚疾患」

自治医科大学 皮膚科
教授 小宮根 真弓

はじめに

好中球が浸潤細胞の主体である疾患には大きく分けて2つあります。1つは、蜂窩織炎、丹毒、細菌性毛包炎などの細菌感染症や抗酸菌症、真菌症などの感染性疾患です。2つめは、病原体が存在しないにも関わらず、好中球の反応が生じてしまう疾患で、無菌性炎症ともいわれています。無菌性炎症を生じる疾患の中に、いわゆる自己炎症性疾患といわれる疾患群が含まれます。

皮膚疾患では、表皮レベルの炎症を認める疾患として、乾癬、膿疱性乾癬、掌蹠膿疱症、角層下膿疱症などがあります。真皮浅層レベルの炎症を認める疾患として、周期性発熱症候群に認められる蕁麻疹様紅斑や好中球性蕁麻疹、線状IgA皮膚症、ジューリング疱疹状皮膚炎、真皮全層にわたる炎症を認める疾患として、スイート病、壊疽性膿皮症、化膿性汗腺



炎、膿疱性ざ瘡、血管を主体とする炎症を呈する疾患として、IgA血管炎、持久性隆起性紅斑、結節性多発動脈炎、ベーチェット病などがあります。それぞれ、好中球の浸潤する皮膚のレベル、構造によって特徴的な臨床像を呈します。

全身性自己炎症性疾患

全身性自己炎症性疾患 (Systemic Autoinflammatory Disease ; SAID) と呼ばれる疾患群は、単一遺伝性疾患と多因子遺伝性疾患に分けられ、単一遺伝性疾患には IL-1 β が関与する家族性地中海熱、クリオピリン関連周期発熱症候群が有名ですが、IFN γ が関与する家族性 Chilblain lupus、IL-18 が関与する NLRC4 関連マクロファージ活性化症候群、IL-36 が関与する DITRA (汎発性膿疱性乾癬) などがあり、多因子遺伝性疾患として乾癬があります。

Systemic autoinflammatory diseases (SAID)

• Monogenic SAID

IL-1 pathway-related:

- ✓ Pyrin-related (Familial Mediterranean Fever, Mevalonate kinase deficiency, PSTPIP1-related)
- ✓ NLR-related (Cryopyrin-associated periodic fever syndrome, TNF receptor-associated periodic fever syndrome)

✓ DIRA

IFN pathway-related

- ✓ Familial chilblain lupus, AGS, SAVI

IL-18 pathway related

- ✓ NLRC4-related macrophage activation syndrome

IL-36 pathway-related

- ✓ DITRA

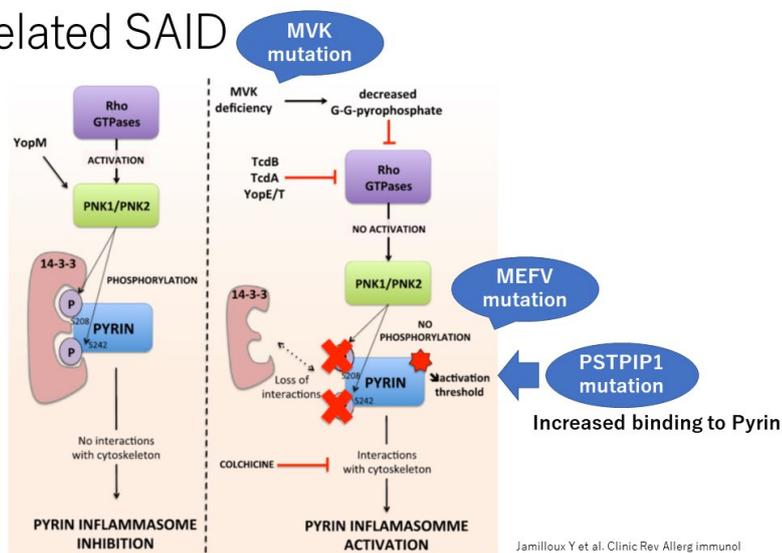
• Complex SAID

- ✓ Psoriasis

IL-1 β の活性化には、NLRP (Nucleotide-binding oligomerization domain, Leucine rich Repeat and Pyrin domain containing) という分子の関連する経路が重要で、この経路に関与する分子の遺伝子異常で周期的発熱とともに好中球の浸潤を伴った蕁麻疹様皮疹を

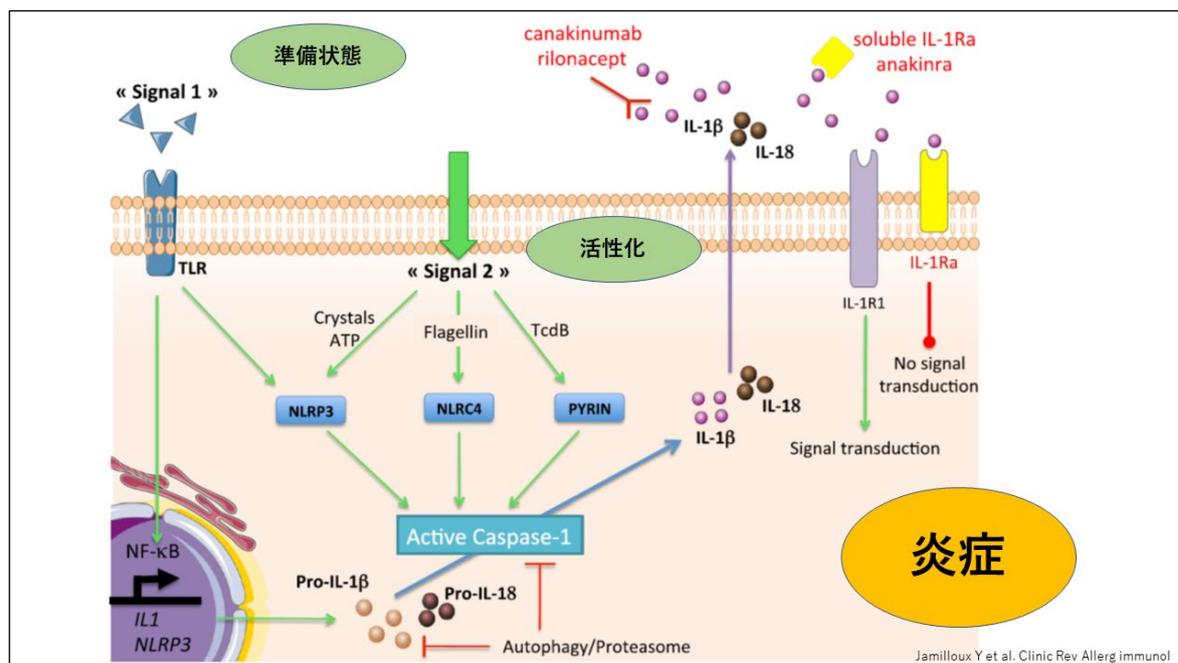
呈する症候群が発症します。家族性地中海熱は、Pyrin をコードする遺伝子である MEFV 遺伝子の異常により、恒常的に IL-1 β が活性化して発症します。Pyrin を活性化する経路には MVK (メバロン酸キナーゼ)、Pyrin をコードする遺伝子である MEFV、Pyrin に結合する PSTPIP1 (プロリン-セリンスレオニンフォスファターゼ相互作用タンパク質 1) など多数の分子が関与しており、これらの遺伝子異常によって Pyrin inflammasome の自然発生的な活性化が生じて自己炎症性疾患を発症します。

Pyrin-related SAID



Jamilloux Y et al. Clin Rev Allerg Immunol

インフラマソーム系は、健康な状態では、炎症の準備状態が、細菌感染などの刺激によって活性化し、炎症が生じます。この炎症は通常は自然に抑制系が働いて自然軽快します。ところが、NLRP や Pypin などの分子に恒常的に活性化するような遺伝子変異、あるいは抑制分子にその機能が働かないような変異があると、細菌感染などの外的刺激がないにもかかわらず、自然にインフラマソーム経路が活性化して IL-1 β が活性化、炎症が惹起されてしまいます。これが無菌性炎症のしくみです。



典型的な症例では周期的発熱に加えて関節痛や腹痛、発疹などを生じ、発疹の形態としては蕁麻疹様の皮疹が有名ですが、最近では、痒疹様の皮疹などやや非典型的な皮疹が生じる自己炎症性疾患も報告されています。また好中球性蕁麻疹と診断されていた症例で NLRP3 遺伝子に変異を認めた症例が報告されています。

化膿性汗腺炎

皮膚科領域の疾患としては、化膿性汗腺炎、壊疽性膿皮症、汎発性膿疱性乾癬などがあります。

化膿性汗腺炎では、好中球浸潤に加えて、囊腫や瘻孔といった構造的な異常が生じるのが特徴です。化膿性汗腺炎の代表的な遺伝子異常として γ セクレターゼ遺伝子変異が知られていますが、 γ セクレターゼは NOTCH という細胞間のシグナル伝達システムのシグナル伝達経路で重要な働きをする分子です。NOTCH の遺伝子異常は、さまざまな遺伝性疾患や腫瘍で報告されていますが、化膿性汗腺炎に関しては、この NOTCH シグナルの炎症と、毛包構造の発生という 2 つの重要な働きに関連しているということが重要です。 γ セ

クレターゼの異常によって NOTCH シグナルに異常が生じると、過剰な炎症とともに、毛包構造の異常として囊腫や瘻孔など構造の異常が生じると考えられます。

多発性脂腺囊腫

(*Steatocystoma multiplex*)

は前胸部や背部、腋窩などに脂腺囊腫が多発する疾患で、通常は炎症を生じませんが、この疾患が好中球性炎症を生じやすい個人に生じると、化膿性汗腺炎を発症するということが、症例報告として報告されています。角化と炎症の両方の経路に異常があつて発症する疾患ということです。

汎発性膿疱性乾癬の患者で、IL-36 受容体アンタゴニストの遺伝子異常が発見され注目を集めました。その後、ミエロペルオキシダーゼやセリンプロテアーゼインヒビターA3、

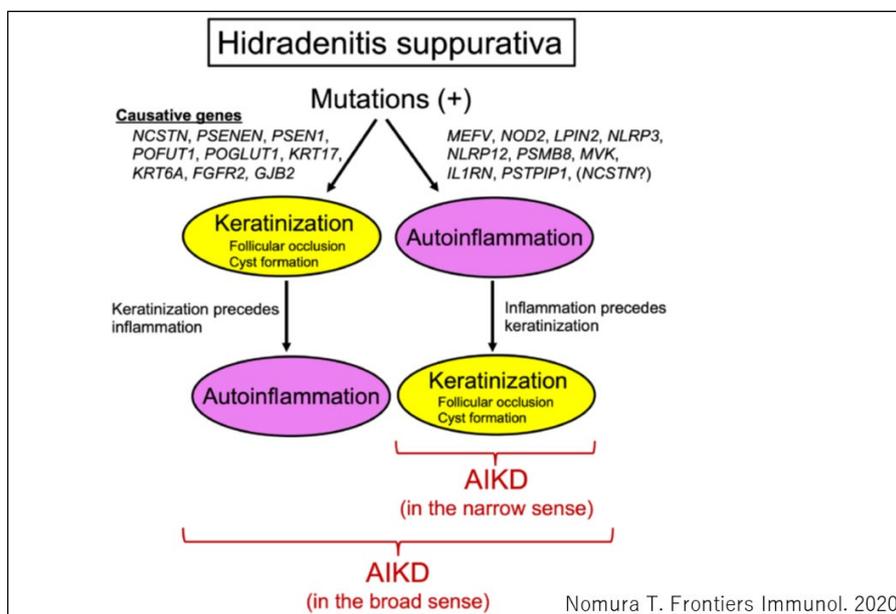
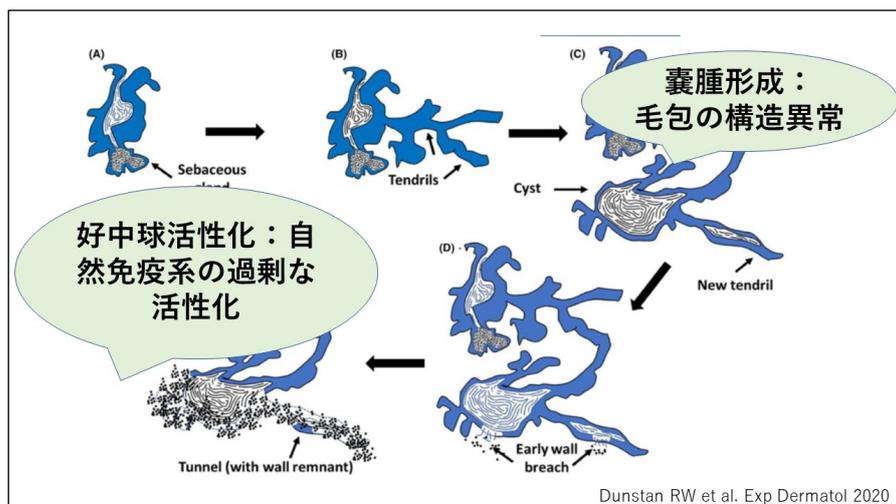
CARD14 などの遺伝子の異常も報告されています。

いずれも、炎症が恒常的に活性化している、あるいは活性化した炎症の抑制経路がうまく働かないため、表皮の異常と炎症が同時に生じるという意味で、Autoinflammatory keratinizing disease としてまとめられています。

壊疽性膿皮症

壊疽性膿皮症は、さまざまな基礎疾患を伴って発症することが知られていますが、一部の症例では、重症な集簇性ざ瘡、化膿性汗腺炎などとともに症候群を形成しています。これらの症候群を呈する症例では、PSTPIP1 遺伝子の変異があることが知られています。

PSTPIP1 遺伝子は先ほどお話ししたように Pyrin インフラマソーム経路の活性化に関与していることが知られています。



壊疽性膿皮症は関節炎に伴う症例とそうでない症例で予後に違いがあることがわかっています。PSTPIP1 変異も一部の症例で認められるのみですので、いくつかの異なる病態を含むヘテロジニアスな疾患と考えられます。

まとめ

以上、好中球が炎症細胞の主体である疾患について概説しました。

好中球の活性化には、IL-1 β 、IL-18、IL-36 などのサイトカインの関与があります。インフラマソームの過剰な活性化が、自己炎症性疾患の病態となります。好中球の活性化が生じる部位によって臨床像が異なり、背景にある遺伝子変異も異なります。膿疱性乾癬では IL-36RA、CARD14、SERPIN A3 など主に表皮で働く分子の異常を呈しています。化膿性汗腺炎は真皮における囊腫形成という構造異常に加えて、過剰な炎症という2つの側面を同時に持つ疾患で、NOTCH シグナルに関連する γ セクレターゼの遺伝子異常が報告されています。壊疽性膿皮症の病態には複数のサブタイプがあり、Pyrin 経路の過剰な活性化はその一つですが、病態によって治療への反応性が異なる可能性があります。

「マルホ皮膚科セミナー」

https://www.radionikkei.jp/maruho_hifuka/