

マルホ皮膚科セミナー

2024年4月29放送

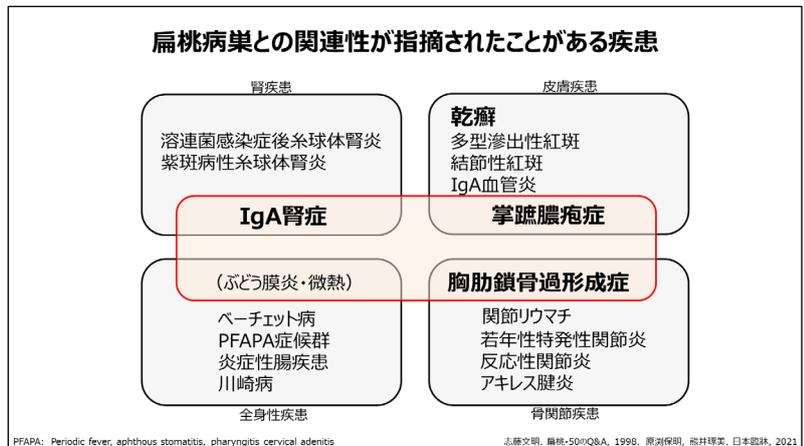
「第38回日本乾癬学会 ②

シンポジウム2-1 「病巣感染と乾癬関連疾患」

旭川医科大学 皮膚科 准教授
岸部 麻里

病巣感染とは

病巣感染は「身体のどこかに限局した慢性炎症、感染症に限らず、ほとんど症状がないか軽微な症状を呈するに過ぎない原病巣によって、遠隔の臓器に障害を引き起こす病態」と定義されています。現在、3大病巣疾患として、IgA腎症、胸肋鎖骨過形成症、掌蹠膿疱症（PPP）が知られています¹。乾癬はPPPほど病巣との関係は深くありませんが、一部の症例で病巣感染が発症や病勢の増悪に関係しています。皮膚科領域ではPPPが病巣疾患の代表ですが、本講演ではPPP以外の乾癬関連疾患に注目してお話しさせていただきたいと思います。



乾癬と病巣感染との関わり

乾癬の病型は、尋常性乾癬、滴状乾癬、乾癬性紅皮症、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬の大きく5つに分かれています。このうち、滴状乾癬は、特にA群溶血性レンサ球菌(*Streptococcus pyogenes*: *S. pyogenes*)による上気道感染症を契機に発症することが知られています。一方で、尋常性乾癬の多くは病巣炎症との関連に乏しく、一見無関係に思われるかもしれませんが、しかし、再発性もしくは慢性の咽頭炎や扁桃炎との関連を疑う例を経験することがあります。

病巣疾患と考えられた乾癬の国内報告例の一覧を、医学中央雑誌で調べた結果に限りませんが、お示します。なお、滴状乾癬は除外しています。尋常性乾癬、膿疱性乾癬、再発環状紅斑様乾癬、乾癬性紅皮症などの14報告、25例が報告されています。病巣と考えられたのは、病巣扁桃・上気道炎が19例、歯性病巣が2例、ほかは膿胸、後腹膜膿瘍、肛門周囲膿瘍、胆石由来の炎症、中

No	疾患名	病巣感染	治療	経過
1	尋常性乾癬	膿胸	抗菌薬、胸腔ドレナージ	改善
2	尋常性乾癬	歯性病巣		改善
3	尋常性乾癬	扁桃炎	扁桃摘出術	改善
4	尋常性乾癬（12例）	病巣扁桃（扁桃炎の既往8例）（上気道炎による増悪6例）	扁桃摘出術	改善7例（58%）
5	尋常性乾癬（バイオ抵抗性難治例）	後腹膜膿瘍	膿瘍腔ドレナージ 抗菌薬投与	改善
6	膿疱性乾癬	肛門周囲膿瘍	切開排膿、抗菌薬投与	改善
7	膿疱性乾癬	扁桃炎		改善
8	膿疱性乾癬	胆石由来の炎症		
9	膿疱性乾癬	扁桃炎	扁桃摘出術	改善
10	乳児汎発性膿疱性乾癬	上気道炎	抗生剤投与	改善
11	乾癬性紅皮症	扁桃炎	扁桃摘出術	改善
12	乾癬性関節炎	歯根膿瘍	抜歯	改善
13	乾癬性関節炎（IgA腎症合併）	病巣扁桃、慢性上咽頭炎	扁桃摘出術+mPSLパルス+ミノリン、上咽頭炎治療	改善
14	再発環状紅斑様乾癬	中耳炎、扁桃炎、副鼻腔炎	鼓膜チューブ挿入、扁桃摘出術	改善

参考にして一部改変：佐藤真由ほか、皮膚病診療、42(9):762-765, 2020.

耳炎、副鼻腔炎でした。様々な炎症の関与が示唆されますが、病巣扁桃と上気道炎が頻度的に高いことがわかります。そして、全例、病巣感染治療により皮疹の改善を認めています。高原ら²は、乾癬患者における扁桃摘の効果を検討しています。扁桃摘の有効率は、滴状乾癬では100%ですが、尋常性乾癬では70%と低下します。しかし、扁桃炎の既往や上気道炎での皮疹の増悪がある尋常性乾癬に限ってみると全例有効であったことがわかりました。既報告のなかには、バイオ抵抗性の難治例であっても、病巣治療を行うことで改善した症例がありました。病巣感染との関連が示唆される症例では、積極的に病巣治療を検討すべきと考えます。

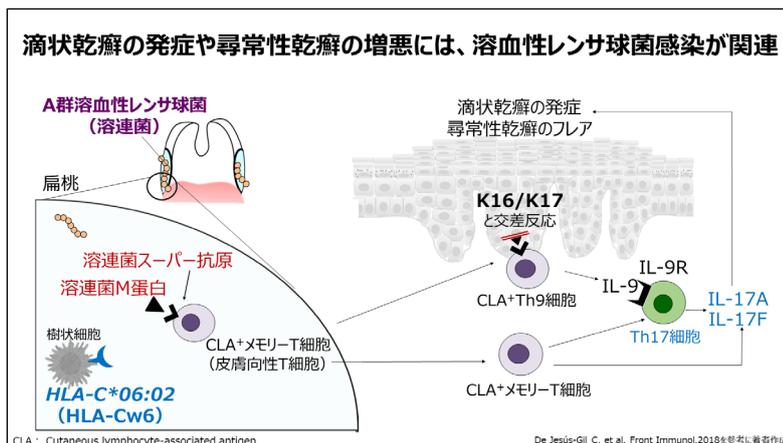
病巣感染が乾癬の病態に与える影響

それでは、病巣感染は乾癬の病態にどのように関わるのでしょうか？溶連菌が産生するスーパー抗原は、抗原提示細胞上のMHC分子とT細胞レセプターを架橋します。これによって、抗原特異性と無関係に多くのT細胞を活性化し、TNFやIFN- γ などのサイトカイン産生を促進すると考えられています。スーパー抗原は、非特異的なT細胞の活性化やT細胞における皮膚リンパ球関連抗原（cutaneous leukocyte antigen: CLA）の発現を誘導するとされています。実際、乾癬患者の扁桃は、健常人よりもCLA陽性T細胞を豊富に発現していることが観察されています。CLA陽性T細胞は、皮膚へホーミングし、IL-17を産生します。

溶連菌感染が乾癬の病態に与える影響について、局面型（尋常性）乾癬もしくは滴状乾癬患者の血中CLA陽性T細胞と病変部表皮細胞の共培養 ex vivo モデルを用いた研究があります³。溶連菌抽出物で滴状乾癬 ex vivo モデルを刺激すると、IL-17A、IL-17Fの産生が増加します。特に、HLA-C*06:02陽性患者の ex vivo モデルで強いTh17反応がみられました。そして局面型乾癬および滴状乾癬 ex vivo モデルにおけるCLA陽性T細胞（大部分がTh9細胞）は、表皮細胞との相互作用によりIL-9を産生しました。このIL-9がエフェクターとなり、Tc17/Th17からIL-17Aが、Tc1/Th1からIFN- γ が産生されることで、疾患の発症や増悪に関わる可能性が示されています。

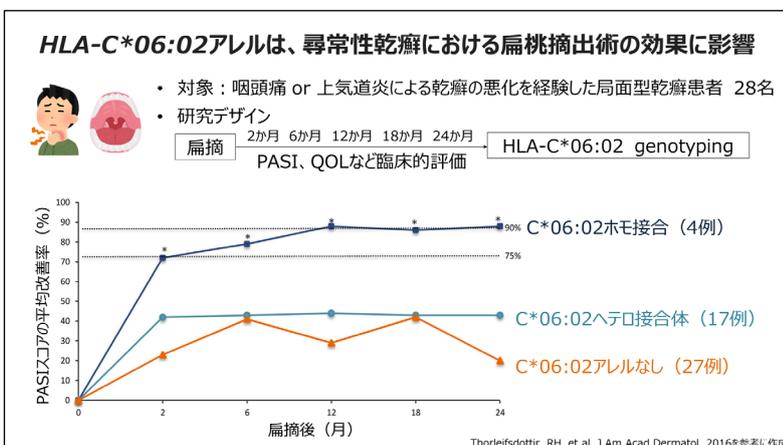
さらに、溶連菌 M 蛋白も乾癬の病態に影響する可能性があります。M 蛋白は、溶連菌細胞壁に存在する主要な病原性因子です。乾癬表皮に発現するケラチン 16 やケラチン 17 のアミノ酸配列と構造類似性があり、交差反応を起こしうると考えられています。溶連菌感染により扁桃では抗溶連菌 IgA 抗体が産生されます。尋常性乾癬患者では、血漿抗溶連菌 IgA 抗体が対照群より有意に高値であり、抗体価は IL-17F と正の相関を示すことが報告されています^{4, 5}。以上から、扁桃で産生された抗溶連菌 IgA 抗体は、乾癬病変部においてケラチン 16、ケラチン 17 と交差反応を起こし、CLA 陽性 T 細胞からの IL-17F 産生を促進すると考えられます。

このように、溶連菌感染は CLA 陽性 T 細胞および抗溶連菌 IgA 抗体を誘導することによって、IL-23/Th17 軸の活性化、病変部における IL-17A/F の産生を誘導し、滴状乾癬および尋常性乾癬の発症や悪化に関与すると考えられます。



乾癬と溶連菌性扁桃炎

乾癬の疾患感受性遺伝子 *HLA-C*06:02* は、病巣感染と深く関与していることが示されています。*HLA-C*06:02* 陽性の乾癬患者は、溶連菌によって扁桃において皮膚向性 CLA 陽性 T 細胞や抗溶連菌 IgA 抗体などを産生しやすくなるとされています。また、先ほど述べたように、*ex vivo* 研究では *HLA-C*06:02* 患者のサンプルは Th17 反応が強く誘導されます。*HLA-C*06:02* は、乾癬の疾患感受性遺伝子ですが、同時に扁桃炎、特に溶連菌性扁桃炎の遺伝的リスクでもあります。フィンランド人の小児扁桃炎患者を対象にしたゲノムワイド関連解析とハプロタイプ解析の結果、*HLA-C*06:02* が若年発症の乾癬、中等度～重症の尋常性乾癬、そして滴状乾癬と有意に相関することがわかりました⁶。また *HLA-C*06:02* アレルは、尋常性乾癬に対する扁桃摘の効果とも関連します。咽頭痛もしくは上気道炎による皮疹の悪化を経験した局面型乾癬患者 28 名を対象に、扁桃摘の効果とジェノタイプングを照らし合わせたところ、*HLA-C*06:02* ホモ接合体は、ヘテロ接合体やアレル非保有者と比べて扁桃摘後の PASI スコアの改善率が有意に高いことが示されました⁷。日本人における *HLA-C*06:02* の推定アレル頻度は 0.816% です。扁桃摘前に全例ジェノタイプングによる効果予測を行うことは不可能ですが、扁桃炎の既往や上気道

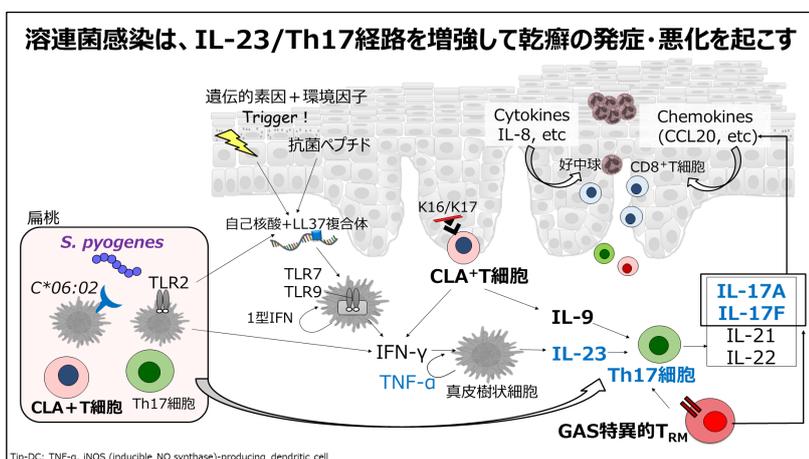


炎での皮疹の増悪のある症例を対象とした方が扁桃の効果のでやすいことを裏付けるデータだと思います。

おわりに

乾癬では *HLA-C*06:02* などの遺伝的素因を背景に、溶連菌に対する免疫応答が IL-23/Th17 経路を活性化・増強し、発症および悪化を生じると考えられます。最近、溶連菌性扁桃炎モデルマウスにイミキモドで乾癬様皮疹を誘導した研究により、溶連菌感染によって誘導される溶連菌特異的皮膚 resident memory T 細胞 (T_{RM}) が病態に関わる可能性が示唆されました⁸。生物学的製剤

が病巣感染にどう影響するかは今後の検討課題ですが、標準治療に抵抗性を示す乾癬を診たときは、病巣感染との関連がないか問診や精査を行うことが薦められます。



引用文献

1. 原渕保明, 熊井琢美. *日本臨床*. 2021. 07 2021;79(7):949-958.
2. 高原 幹, 原渕保明. *ENTONI*. 2012. 10 2012;(146):32-42.
3. De Jesús-Gil C, Ruiz-Romeu E, Ferran M, et al. *Frontiers in immunology*. 2018;9:1488. doi:10.3389/fimmu.2018.01488
4. De Jesús-Gil C, Sans-de San Nicolás L, Ruiz-Romeu E, et al. *J Invest Dermatol*. 2020;140(7):1364-1370. e1. doi:10.1016/j.jid.2019.12.022
5. de Jesús-Gil C, Sans-de San Nicolás L, García-Jiménez I, et al. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:731911. doi:10.3389/fmed.2021.731911
6. Haapasalo K, Koskinen LLE, Suvilehto J, et al. *Infect Immun*. 2018; 86(10) doi:10.1128/iai.00304-18
7. Thorleifsdottir RH, Sigurdardottir SL, Sigurgeirsson B, et al. *J Am Acad Dermatol*. 2016;75(5):889-896. doi:10.1016/j.jaad.2016.06.061
8. Zhou Y, Li N, Fan X, Xu M, Wang B. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2023;1869(3):166629. doi:10.1016/j.bbadis.2022.166629

「マルホ皮膚科セミナー」

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