

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

2015年1月22日放送

「第113回日本皮膚科学会総会⑩ 特別企画2

臨床での5つのトピックスを読み解く (IgG4、乾癬を中心に)」

帝京大学 皮膚科
准教授 多田 弥生

はじめに

本日は第113回日本皮膚科学会総会の特別企画2、「臨床で5つのトピックスを読み解く」でとりあげました5つのトピックスの概略とそのなかで特に「IgG4関連疾患にみられる皮膚病変」と「乾癬のこれからの新規治療」についてお話ししたいと思います。

乳児血管腫へのプロプラノロール内服治療

まず、他の3つですが、一つめは「乳児血管腫へのプロプラノロール内服治療」についてです。乳児血管腫は自然消失することが多いので、治療の基本はwait and seeとされていますが、生命や身体機能に関わる恐れがある、あるいは変形の可能性が高いときには積極的治療が必要とされます。こうした症例に対して、これまでは主にステロイド内服療法やステロイド局所注射が行われていましたが、副作用の問題もあったため、副作用や侵襲が少なく、効果の高い治療法が求められていました。2008年、巨大乳児血管腫の患者に生じた心不全に対してβブロッカーであるプロプラノロールを使用したところ、偶然、腫瘍の縮小をみたという報告がきっかけとなり、その高い効果が明らかとなりました。現在国内でも第III相臨床試験が行われており、近い将来、保険適応を獲得することが期待されています。

結節性硬化症の皮膚病変に対するラパマイシン外用療法

もう一つのトピックスは結節性硬化症の皮膚病変に対するラパマイシン外用療法です。結節性硬化症はmammalian target of rapamycinという蛋白質の機能の抑制が遺伝子異常が原因で外れることにより、細胞増殖、血管増生が誘導され、過誤腫などの臨床症状を呈す

ることがわかっています。これに対し、ラパマイシンはこの mammalian target of rapamycin を阻害できるので治療効果がありますが、内服療法は間質性肺炎、感染症、血小板減少などの副作用も有するので、特に皮疹に対してはラパマイシン外用療法が期待されており、実際血管線維種や白斑などの皮膚病変に効果を認めており、臨床試験が進むことが期待されています。

皮膚疾患で明らかになった原因遺伝子

もう一つは皮膚疾患で明らかになった原因遺伝子ということで、脂腺母斑、シンメルペニング症候群では HRAS および KRAS 変異が、プロテウス症候群では AKT-1 に体細胞活性化変異が、Sturge-Weber 症候群とポートワイン母斑では GNAQ 体細胞変異がみつかったお話をさせて頂きました。

IgG4 関連疾患にみられる皮膚病変

さて、ここから少し詳しく二つのトピックスについてお話しさせて頂きます。まず、IgG4 関連疾患にみられる皮膚病変についてです。IgG4 は血清総 IgG の 5% 程度を占めるサブクラスで、他の IgG の補体結合や IgG レセプターへの結合を阻害することによる抗炎症作用を有するとされています。IgG4 関連疾患は、この IgG4 が血清で高値となり、さらに病変部への IgG4 陽性形質細胞の浸潤、線維化を主体とした腫瘤性、肥厚性病変を呈する慢性疾患で、新たな、本邦発の疾患概念です。

この疾患がみつかった歴史を少し振り返りたいと思います。まず、ステロイドの著効する形質細胞の浸潤と線維化が組織学的に認められる一部の自己免疫性膵炎の患者において、高γグロブリン血症とともに高率に血清 IgG4 の高値が認められることが 2001 年に報告されました。さらに、シェーグレン症候群との異同が問題になっていたミクリッツ病が持続性の涙腺、唾液腺の無痛性、弾性硬の腫脹、軽度の乾燥症状とともに血清 IgG4 高値、涙腺、唾液腺組織への IgG4 陽性形質細胞の浸潤を特徴とすることがわかり、これら二つの疾患に共通した臨床・病理組織学的特徴を有する、これら以外の臓器でも同様の特徴を有する疾患もまとめて IgG4 関連疾患というようになったのがその歴史です。2011 年には国内で IgG4 関連疾患包括診断

IgG4関連疾患に包含される疾患・病態

臓器別	
涙腺・唾液腺	Mikulicz病、Küttner病、涙腺炎、IgG4関連眼疾患
呼吸器系	IgG4関連肺障害、炎症性偽腫瘍、縦隔線維症
消化器系	腸炎
肝・胆道系	硬化性胆管炎、IgG4関連肝障害
膵	自己免疫性膵炎
腎・泌尿器系	IgG4関連腎臓病、後腹膜線維症、前立腺炎
内分泌系	自己免疫性下垂体炎、甲状腺炎
神経系	肥厚性硬膜炎
リンパ系	IgG4関連リンパ節症
筋骨格系	関節炎
心血管系	炎症性腹部大動脈瘤・動脈周囲炎

リウマチ科 50:669-675, 2013

特に自己免疫性膵炎は膵癌との鑑別が問題だった
血清IgG4は鑑別に有用なマーカーとなった

基準も制定されています。この他、多くの症例で高 IgE 血症、好酸球増多、高 IgG 血症、補体低下を認めるなど、Th2 系の特徴を有することもわかっています。治療として、ステロイドの内服が著効するのも特徴です。

こうした IgG4 関連疾患に伴う皮膚症状も報告はされていますが、報告数は決して多くありません。これは IgG4 関連疾患に伴う皮膚症状の存在自体の認知度が低く、見過ごされている可能性があることと、皮膚症状のみから IgG4 関連疾患を診断することが難しいということが理由として考えられます。一般的に IgG4 関連疾患の病理組織学的特徴として、IgG4 陽性形質細胞浸潤以外に花筵状の線維化、閉塞性静脈炎、好酸球浸潤が知られていますが、皮膚はリンパ節や眼科領域とともにこうした特徴的組織像の乏しい臓器とされています。一方、IgG4 陽性形質細胞の組織への浸潤は IgG4 関連疾患以外でも認められることがあるため、これに頼って診断すると誤診する可能性も指摘されています。

近年、この IgG4 関連疾患の皮膚症状が主に日本などアジアを中心に報告されています。男性に多く、40 歳以上に好発しています。これまでの報告例を見渡しますと、頭頸部の皮疹が多く、臨床的には Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia や偽リンパ腫のような臨床をとるものから、掻痒を伴う浸潤性の紅斑が年余にわたって多発するなど非特異的な皮疹まで様々です。組織学的に形質細胞、好酸球が目立ち、他臓器病変があるような症例では IgG4 関連疾患の皮膚症状の可能性も考えた方が良さそうです。皮疹が初発症状であることも多く、日本に多いこともあって、日本の皮膚科医が IgG4 関連疾患の皮膚症状としての可能性を想起する重要性が示唆されます。

IgG4関連疾患包括診断基準2011（厚生労働省 岡崎班・梅原班）

【概念】

IgG4 関連疾患とは、リンパ球と IgG4 陽性形質細胞の著しい浸潤と線維化により、同時性あるいは異時性に全身諸臓器の腫大や結節・肥厚性病変などを認める原因不明の疾患である。罹患臓器としては脾臓、胆管、涙腺・唾液腺、中枢神経系、甲状腺、肺、肝臓、消化管、腎臓、前立腺、後腹膜、動脈、リンパ節、皮膚、乳腺などが知られている。病変が複数臓器におよび全身疾患としての特徴を有することが多いが、単一臓器病変の場合もある。臨床的には各臓器病変により異なった症状を呈し、臓器腫大、肥厚による閉塞、圧迫症状や細胞浸潤、線維化に伴う臓器機能不全などに重篤な合併症を伴うことがある。治療にはステロイドが有効なことが多い。

【臨床診断基準】

1. 臨床的に単一または複数臓器に特徴的なびまん性あるいは限局性腫大、腫瘤、結節、肥厚性病変を認める
2. 血液学的に高 IgG4 血症 (135 mg/dl) を認める。
3. 病理組織学的に以下の 2 つを認める。
 - ①組織所見：著明なリンパ球、形質細胞の浸潤と線維化を認める。
 - ②IgG4 陽性形質細胞浸潤：
IgG4/IgG 陽性細胞比 40% 以上、かつ IgG4 陽性形質細胞が 10/HPF を超える。

上記のうち、1) + 2) + 3) を満たすものを確定診断群 (definite)、1) + 3) を満たすものを準確定群 (probable)、1) + 2) のみを満たすものを疑診群 (possible) とする。

ただし、できる限り組織診断を加えて、各臓器の悪性腫瘍 (癌、悪性リンパ腫など) や類似疾患 (Sjögren 症候群、原発性硬化性胆管炎、Castleman 病、二次性後腹膜線維症、Wegener 肉芽腫症、サルコイドーシス、Churg-Strauss 症候群など) と鑑別することが重要である。

本基準により確診できない場合にも、各臓器の診断基準により診断が可能である。

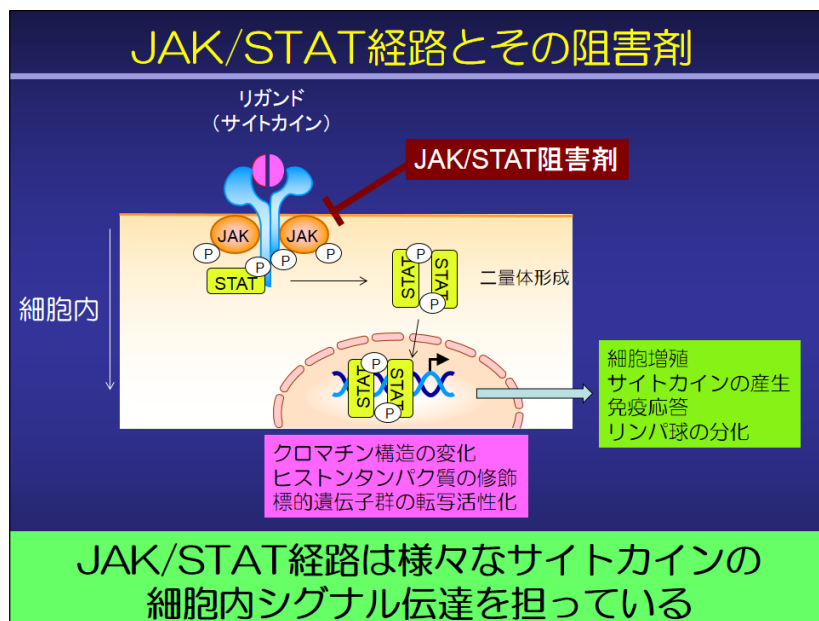
乾癬のこれからの新規治療

最後に「乾癬のこれからの新規治療」についてお話しさせていただきます。乾癬はまず、infection あるいは外的刺激をきっかけとして、樹状細胞が、自身が産生する TNF α などによって活性化され、IL-23 を産生するようになり、Th17 細胞の分化が誘導され、IL-17 産生が促進されます。IL-17 は IL-22 とともに表皮細胞に作用し、表皮細胞増殖と分化異常を誘導することで、乾癬の皮疹が形成されるとされています。現在開発中の治療薬は、この Th17 をターゲットとしたものが多くなっています。

このうち、現在治験中なのが抗 IL-17 抗体と抗 IL-23p19 抗体です。抗 IL-17 抗体製剤としては IL-17A を標的とする Ixekizumab と Secukinumab、IL-17 受容体 A を標的とする Brodalumab があります。これら抗 IL-17 抗体製剤の臨床試験 II 相の結果をみる限りでは、既存の生物学的製剤と比較して、効果発現が早く、PASI クリア率が高いという特徴がありそうです。さらに、Th17 細胞の分化に重要な IL-23 をより特異的に阻害する製剤として開発中なのが抗 IL-23p19 抗体製剤である Tildrakizumab と Guselkumab です。I 相の結果をみると、投与後の効果が長期に維持されそうな薬剤です。

こうした生物学的製剤の他には、内服可能な低分子化合物も開発中です。PDE4 阻害剤は細胞内 cAMP 濃度を上昇させることで、転写因子に作用し、TNF-a など乾癬の病態に重要な炎症性サイトカインを抑制しつつ、抑制性サイトカインである IL-10 産生を促進することで乾癬に効果を発揮することが期待されています。PDE4 阻害剤である Apremilast は実際、乾癬や関節症性乾癬に効果があり、30mg 内服で 16 週間後の PASI75 達成率が 41% と良好な成績が示されていますし、関節炎に対する効果が認められる一つの指標とされる ACR20 達成率も 41% です。今後、目立った副作用のない経口剤として臨床の現場に出てくることが期待されています。

もう一つの低分子化合物は JAK/STAT 阻害剤です。JAK/STAT 経路は様々なサイトカインの細胞内シグナル伝達を担っており、阻害する JAK の種類により、阻害されるサイトカインも決まってきます。このうち、Tofacitinib は JAK1,3 の阻害剤で、IL-6, IL-22 などのサイトカインを幅広く抑制します。Apremilast と同じく経口剤として開発中で、12 週での PASI75 達成率も 15mg 内服群で 60.7% と良好です。一方で、投与量依存性



の好中球減少など、安全性の面での懸念があるようです。PDE4阻害剤と JAK/STAT 阻害剤については外用剤の臨床試験も始まっており、乾癬に対して、一定の効果は示しているようで、こちらも新規治療として期待されます。

以上、最近の5つの臨床のトピックスについて簡単にお話しさせて頂きました。ご清聴ありがとうございました。

まとめ

- 1) 乳児血管腫へのプロプラノロール内服治療
皮下型も含めて高い効果。小児科と要連携。
国内臨床試験進行中。
- 2) 結節性硬化症の皮膚病変：ラバマイシン外用療法
顔面血管線維種、白斑に効果。目立った副作用もなさそう。
- 3) 皮膚疾患で明らかになった原因遺伝子
脂腺母斑、シンメルペニング症候群：HRAS, KRAS
プロテウス症候群：AKT1
Sturge-Weber症候群、ポートワイン母斑：GNAQ
- 4) IgG4関連疾患にみられる皮膚病変
本邦報告例多い。中年以降の紅斑、結節（特に頭頸部）
形質細胞、好酸球目立つ、他臓器病変有で注意。
ALHEや偽リンパ腫に似た組織、臨床をとることあり。
血中IgG4濃度測定、組織でIgG4/IgG比みる。
- 5) 乾癬のこれからの新規治療
IL-17抗体製剤：早い立ち上がりと高いPASIクリア率。
IL-23p19抗体：1回打つと半年効果が持続する症例も。
PDE4阻害剤：副作用の少ない内服薬となるか？