

マルホ皮膚科セミナー

2018年11月15日放送

「第117回日本皮膚科学会総会 ⑤

教育講演9-2 掌蹠膿疱症：病態仮説と治療オプション」

愛媛大学大学院 分子機能領域皮膚科学
准教授 村上 正基

臨床的特徴

掌蹠膿疱症の病態について現時点で考えられることとお話しします。臨床の場で掌蹠膿疱症患者さんの手掌足底に生じた小水疱をじっくり観察すると、汗疱・異汗性湿疹にみられるいわゆる deep seated vesicle が見られることに気が付きます。さらによくよく観察すると小水疱の中に小さな白色調物質が混入する、いわゆる水疱内膿疱の像に気が付くことでしょう。これは慣れてくると肉眼でも十分に観察できますが、ダーモスコープを使用するとかなりはっきりと確認できます。後述しますが、この水疱内膿疱こそが掌蹠膿疱症の診断における最も特徴的所見と言えるでしょう。

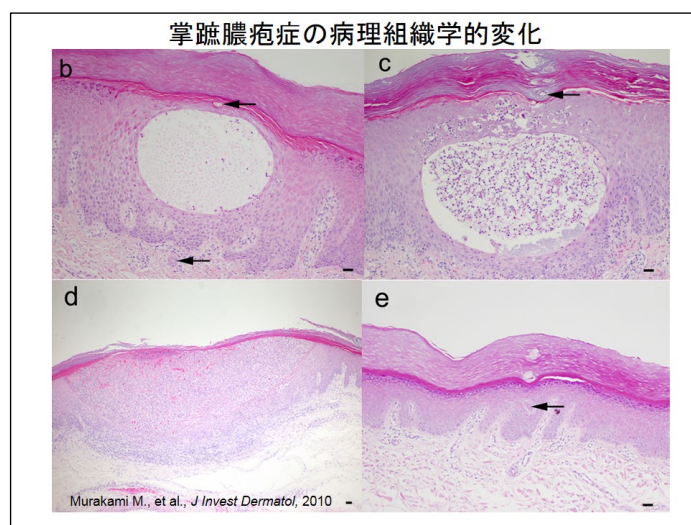
ではなぜ、このような水疱内膿疱が形成されるのでしょうか。それは掌蹠膿疱症の膿疱は、毛包炎やざ瘡のときに見られるような膿瘍形成とは異なり、最も初期の病態は水疱形成から始まるからなのです。そして水疱形成後、好中球などが水疱内に遊走し、著明な膿疱形成に移行することが本症の臨床的な特徴です。

特徴的所見：“水疱および水疱内膿疱”



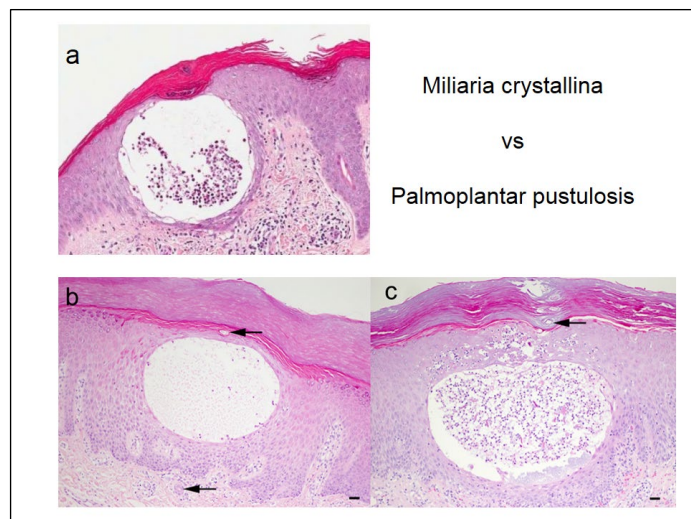
Murakami M., et al., J Invest Dermatol, 2010

多くの教科書には“特徴的な病変部病理組織学的所見は表皮内単房性膿疱”との記載のみがされていますが、我々は2010年のJ Invest Dermatolに表皮内水疱期、水疱内膿疱期、膿疱期、治癒期の病理組織像を報告しました。これは同一患者の同一部位から経時的にサンプリングした貴重な病理組織像です。この所見をみて思いつくのは同じく汗管を病変の主座とする汗疹ということになりますが、確かに両者を比べると非常によく似た表皮内水疱像を呈しています。



エクリン汗腺との関連

この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年に我々が先ほど提示した病変部の病理組織像に加えて、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が明らかとなりました。また、同年スウェーデンの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 のマーカであるmyxovirus protein A (MxA)の発現を確認・報告したことなどで、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。



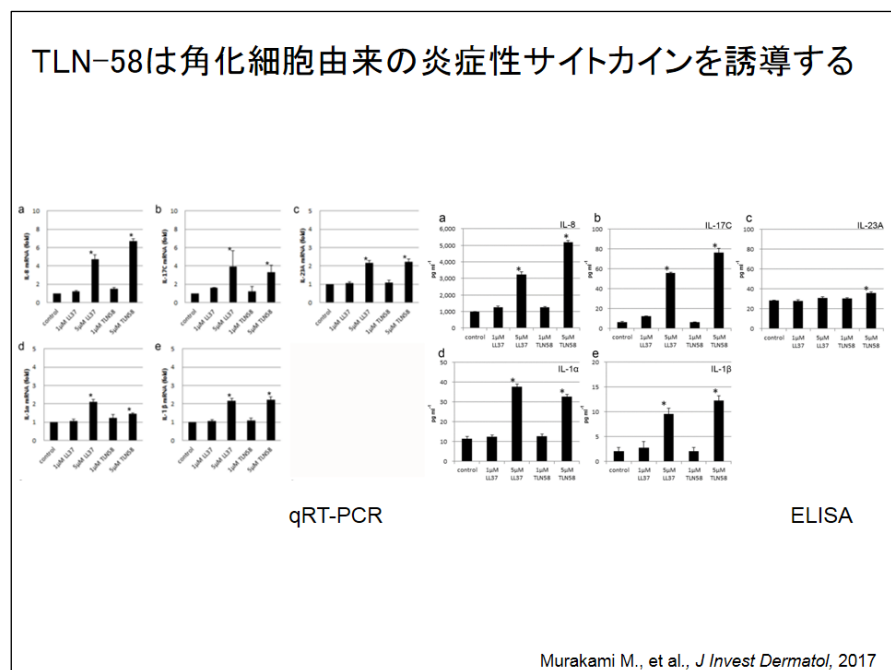
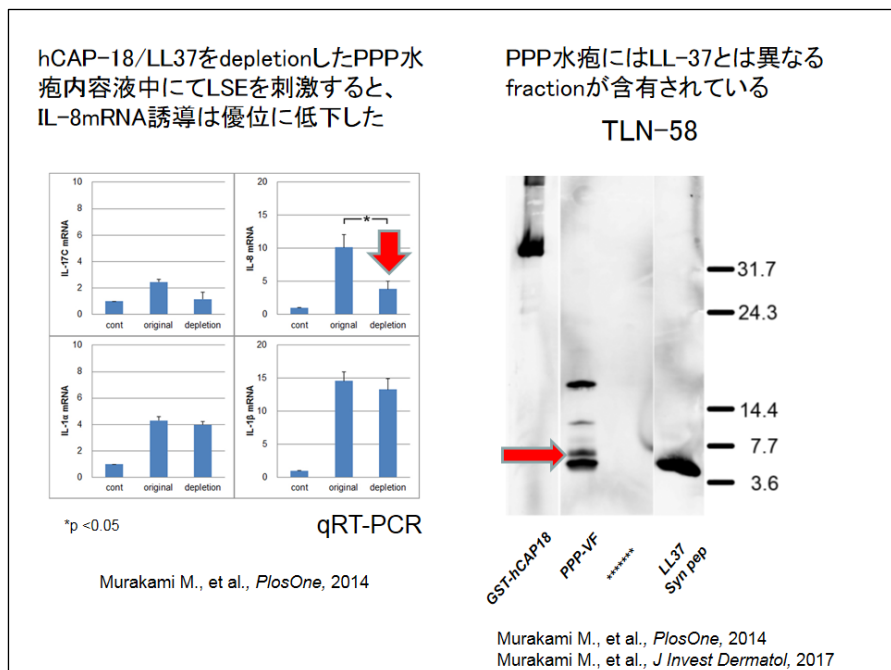
自然免疫系の関与

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DermatologyにOzawaらが免疫組織学的検索による掌蹠膿疱症病変部皮膚におけるIL-8発現及びC3b発現を報告し、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上で非常に重要な報告と言えます。

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物採取し、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も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。その後の検討で、elastase-2 により異常な hCAP-18 の processing form である TLN-58 が同定され、この物質がさらに強力に IL-8 の発現誘導をしていることが明らかとなり、この結果は 2017 年 J Invest Dermatol に掲載されました。

治療オプション

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可能性が次第に明らかとなってきましたが、依然として実際の治療オプションには十数年来進歩が見られないのも残念な事実です。現時点での保険適応となる治療選択肢は、ステロイド外用剤、活性型ビタミン D3 製剤（マキサカルシトールのみが適応あり）、レチノイド内服、PUVA 療法あるいは narrow band UVB 療法ということになり、非常に限られていると言わざるを得ません。実際の臨床現場では、保険適応外ではあるものの、抗生物質、コルヒチン、イトラコナゾール、ビオチン療法、MTX や CyA のような免疫抑制剤、そして IFX などによる加療が試みられることがあるようですが、100%有効という治療法はないのが現状です。限られた治療法を組み合わせることにより掌蹠膿疱症の治療が行われていますが、手詰まり感は否めないのが現状です。

今後の展望

これに対して乾癬領域における近年の生物学的製剤の開発は目覚ましいものがあります。未だ賛否両論があり議論が尽きない、“掌蹠膿疱症は膿疱性乾癬の限局型か？”という命題は決着を見ていませんが、両者が極めて類似する臨床所見を呈することから、乾癬の治療として確立された生物学的製剤を、掌蹠膿疱症に対する新たな治療オプションとして期待が寄せられるのは自然なことだと思います。現在我が国では anti IL-23p19 製剤である GUSELUKUMAB による第 3 相国内治験が完了したところです。2018 年の JAMA Dermatology に phase 2 trial の結果が掲載されました。早ければ年内に承認が期待されるのですが、実際にこの薬剤をどのタイミングでどのような患者さんに使っていくべきかという問題も検討課題として残されています。とはいえ、本薬剤が世界で初めて、そして我が国から掌蹠膿疱症に対する十数年ぶりの新しいオプションとして発信されることは非常に快挙であり、誇るべきと思います。これをきっかけに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。