

化膿性汗腺炎の病態生理



日本大学医学部皮膚科学系皮膚科学分野
葉山 惟大

令和3年6月12日
第120回日本皮膚科学会総会

日本皮膚科学会 COI 開示

葉山 惟大

演題発表に関連し、開示すべき利益相反(COI)関係にある企業・法人組織
や営利を目的とした団体などとして、

⑦奨学寄付金:

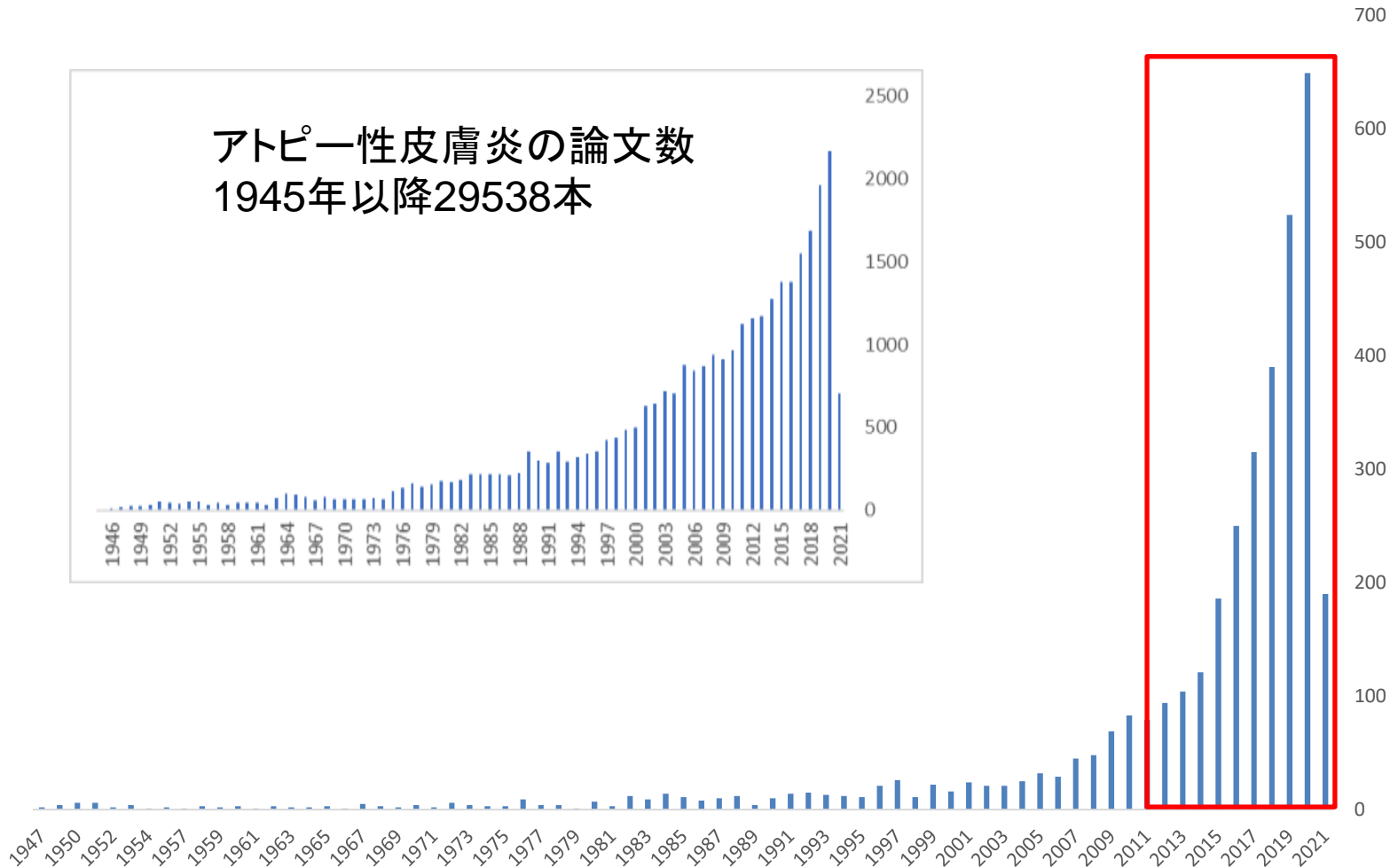
マルホ製薬

好中球性皮膚症

好中球性皮膚症(Neutrophilic dermatoses)は、皮膚に好中球が蓄積し、膿疱、水疱、膿瘍、丘疹、結節、斑、潰瘍などの多彩な皮膚病変を臨床的に呈することを特徴とする一連の症候群である。

深部(皮下に及ぶ)	斑状(真皮内)	表在性(表皮内)	合併型
<ul style="list-style-type: none"> ・化膿性汗腺炎 ・壊疽性膿皮症 ・Behçet病 ・好中球性脂肪織炎 ・無菌性膿瘍症候群 	<ul style="list-style-type: none"> ・Sweet病 ・持久性隆起性紅斑 ・リウマチ性好中球性皮膚症 ・EGFR阻害薬による痤瘡様皮疹 	<ul style="list-style-type: none"> ・Amicrobial pustulosis of the folds ・Amicrobial pustulosis of the scalp/leg ・Amicrobial subcorneal pustulosis ・AGEP ・膿疱性乾癬 ・IgA天疱瘡 	<ul style="list-style-type: none"> ・PAPA ・PASH ・PAPASH ・SAPHO ・Overlapping forms ・炎症性腸疾患に伴う皮膚炎

化膿性汗腺炎の論文数



Pubmedでhidradenitis suppurativa (化膿性汗腺炎)を検索すると、1947年以降3164本の論文あり、90%以上の論文は10年以内のもの。

化膿性汗腺炎についてわかりやすく解説します。

繰り返す痛いおでき

不衛生のせい？
寝不足？



か の う せ い か ん せ ん え ん
それは化膿性汗腺炎かもしれません。

できもの
の部分が
痛い



膿(うみ)が
出る

繰り返し
おできのような
ものが
できる



化膿性汗腺炎診療の手引き 2020

化膿性汗腺炎診療の手引き策定委員会

葉山惟大 ¹	井上里佳 ²	大槻マミ太郎 ³	大嶺卓也 ⁴	門野岳史 ⁵
黒川一郎 ⁶	佐藤伸一 ⁷	清水 宏 ⁸	高橋健造 ⁴	鳥居秀嗣 ⁹
乃村俊史 ^{8,10}	林健太郎 ⁴	林 伸和 ²	藤田英樹 ¹	前川武雄 ³
森田明理 ¹¹	吉崎 歩 ⁷	照井 正 ¹		

日本皮膚科学会雑誌
2021年1月号に掲載

本日の予定

- ① 化膿性汗腺炎とは
- ② 化膿性汗腺炎の病理
- ③ γ -セクレターゼの変異と家族性化膿性汗腺炎
- ④ 化膿性汗腺炎における好中球の役割

化膿性汗腺炎 \neq 汗腺の炎症

伝統的に汗腺炎という名称が使われているが、実際には**毛包の炎症**が主体である。また**感染症**でもない。

化膿性汗腺炎の臨床像



いずれも自験例

化膿性汗腺炎の定義

HSの確定診断には、下記3つの項目を満たす必要がある。

- ①皮膚深層に生じる有痛性結節、膿瘍、瘻孔、及び瘢痕など典型的な皮疹が認められる。
- ②複数の解剖学的部位に1個以上の皮疹が認められる。好発部位は腋窩、鼠径、会陰、臀部、乳房下部と乳房間の間擦部である。
- ③慢性に経過し、再発をくり返す。

また、以下の2つはHSの診断を補助する所見である。

- ④化膿性汗腺炎の家族歴。
- ⑤微生物の培養検査で陰性、あるいは、皮膚常在菌のみを検出。

患者背景の違い

	海外	本邦
男女比	1:2	2:1
発生時期	思春期以降	30代前後
好発部位	腋窩、乳房下部、鼠径	臀部
家族歴	30-40%	2-3%
重症度	Hurley III 4%	Hurley III 20-40%
重症化因子	肥満、糖尿病、多毛、クローン病	糖尿病

本邦では男性に多い。
韓国でも同様の報告あり。
東洋人の特徴？

好発部位が異なる。

家族歴が少ない。

重症患者が多い。

- 1) Zouboulis CC et al. J Eur Acad Dermatol Venereol. 29: 619-44, 2015
- 2) Kurokawa I et al, J Dermatol. 42: 747-9, 2015.
- 3) Hayama K, et al. J Dermatol. 47:743-8, 2020

化膿性汗腺炎≠感染症

▪ 化膿性汗腺炎は感染症ではない。

① 炎症があるにもかかわらず病変近くのリンパ節腫脹がみられない。

② 皮膚に瘻孔が多数あるにも関わらず黄色ブドウ球菌や溶連菌の重複感染は極めて稀である。

③ 感染症を助長するステロイドや免疫抑制剤、TNF α 阻害薬が有効である。

ただし、バイオフィルムの形成は炎症の進展に寄与する可能性がある。

Zouboulis CC et al. J Eur Acad Dermatol Venereol. 29: 619-44, 2015

Ring HC et al, Br J Dermatol. 176: 993-1000, 2017

本日の予定

- ① 化膿性汗腺炎とは
- ② 化膿性汗腺炎の病理
- ③ γ -セクレターゼの変異と家族性化膿性汗腺炎
- ④ 化膿性汗腺炎における好中球の役割

化膿性汗腺炎の重症度評価

従来、重症度はHurley病期分類¹⁾が使用されていた。

I : 孤立した膿瘍、

II : 1つの病巣で瘢痕ができ、瘻孔が形成される。

III : 瘢痕と瘻孔からなる病巣が複数癒合し炎症と慢性的な排膿をともなう。

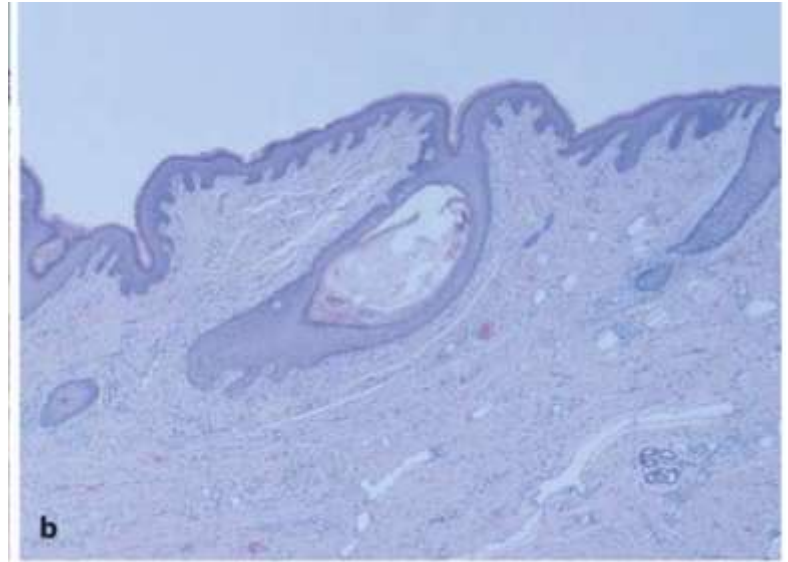
→簡便ではあるものの、部位の記載などがなく、正確に重症度を表現しにくい。近年ではより正確に記載できるSartoriusスコア²⁾も用いられている。

1) Hurley HJ, Dermatologic Surgery, 2nd edn. 623-45, 1996

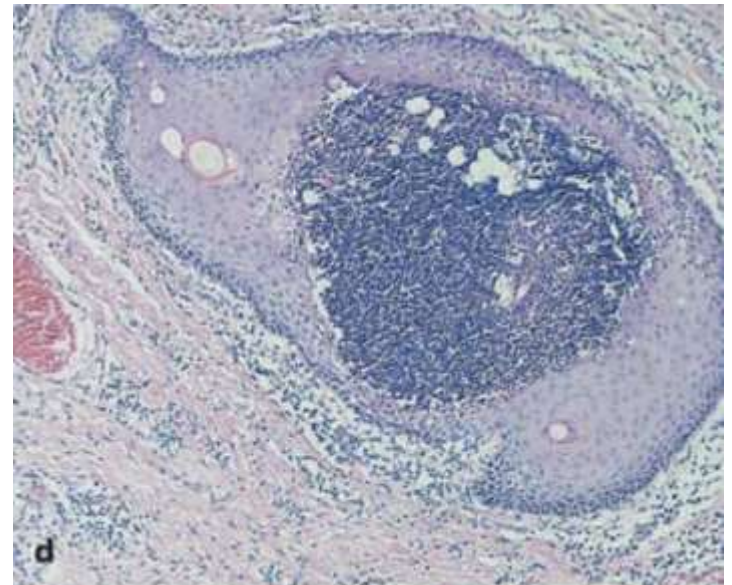
2) Sartorius K et al, Br J Dermatol. 161: 831-9, 2009

病理：初期から毛包閉塞

- 1) 毛包漏斗部の外毛根鞘の分化の異常により、基底膜が脆弱化し破たんする。
- 2) 細胞破片が蓄積して囊腫を形成
- 3) 毛包が破裂して、局所反応を誘導し痛みを伴う炎症・膿瘍形成

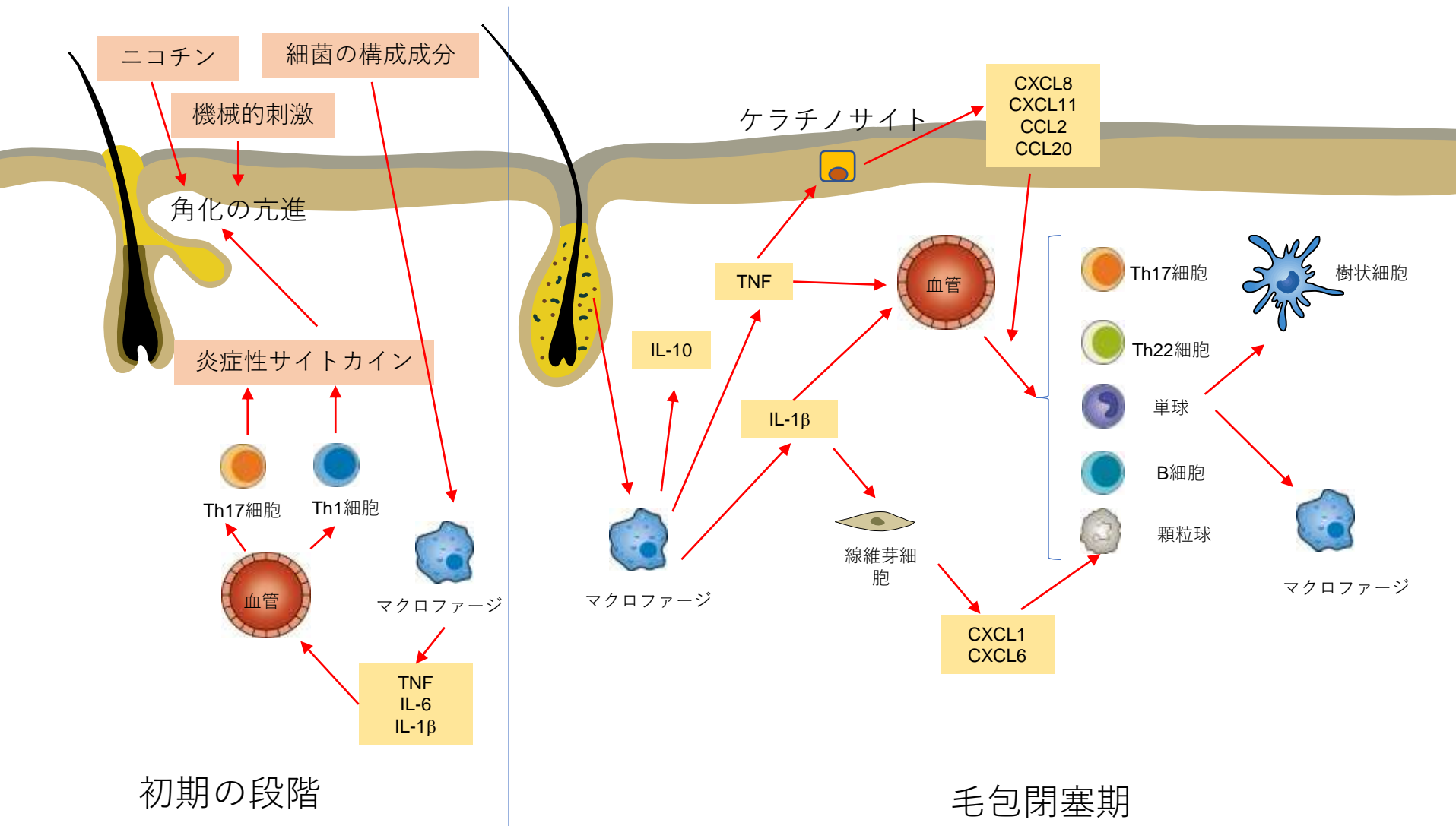


初期病変：毛包の閉塞



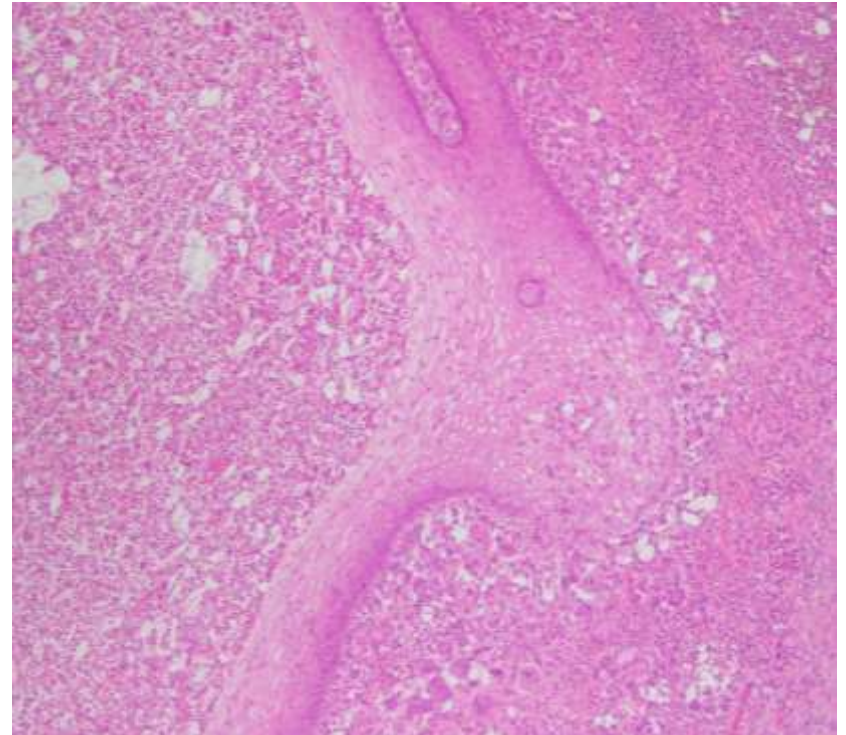
初期病変：毛包炎

病理：初期から毛包閉塞



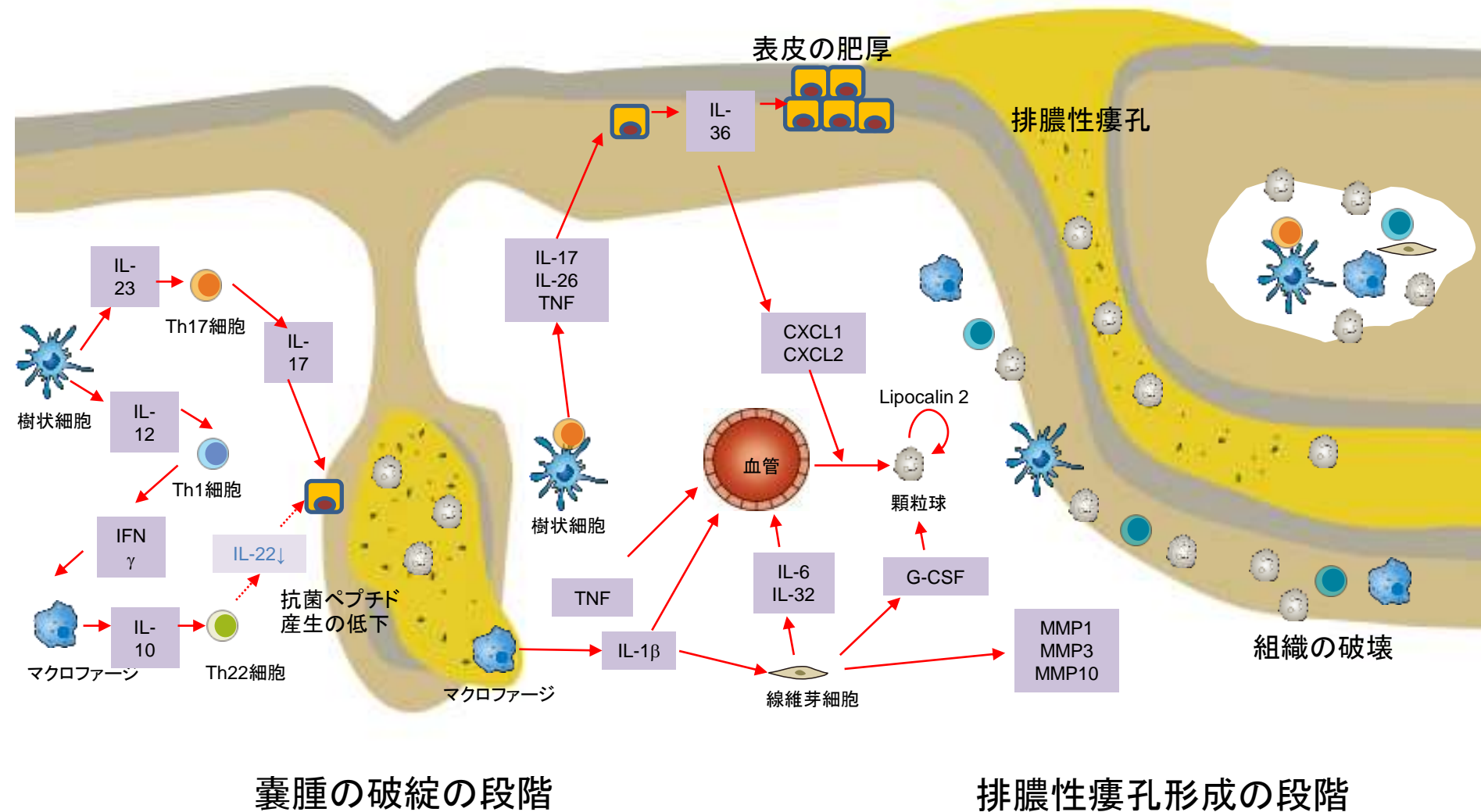
病理：囊腫の形成

- 1) 毛包漏斗部の外毛根鞘の分化の異常により、基底膜が脆弱化し破たんする。
- 2) 細胞破片が蓄積して**囊腫を形成**
- 3) 毛包が破裂して、局所反応を誘導し**痛みを伴う炎症・膿瘍形成**



囊腫の形成と破綻
(自験例)

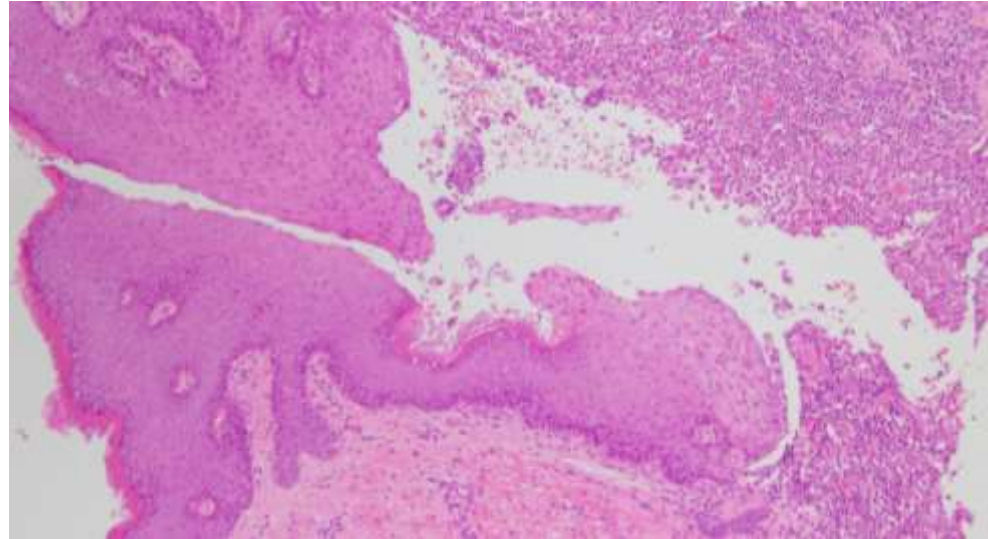
病理：囊腫の破綻から瘻孔形成



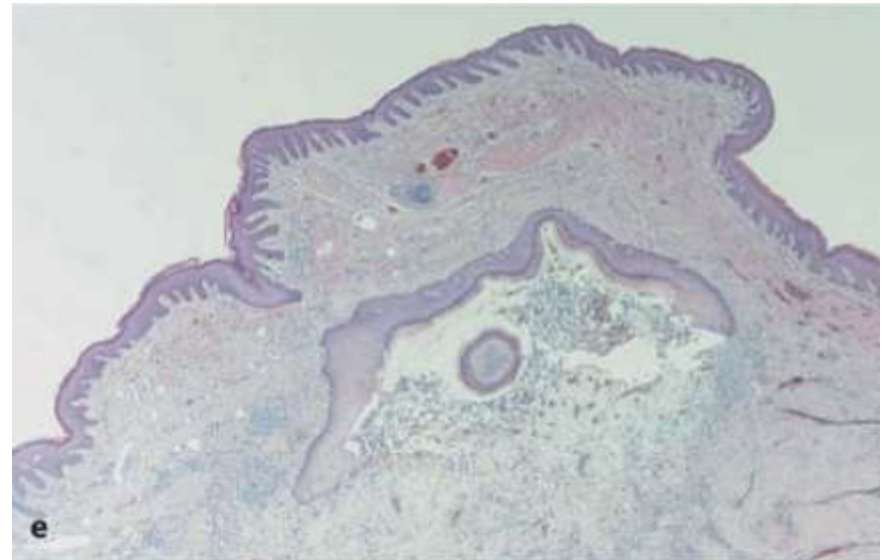
病理：囊腫の破綻から瘻孔形成

4) 1-3)で著明な炎症細胞が集積する。

5) 最終的に瘻孔や瘢痕を形成する。



毛包の慢性炎症



瘻孔や瘢痕を形成

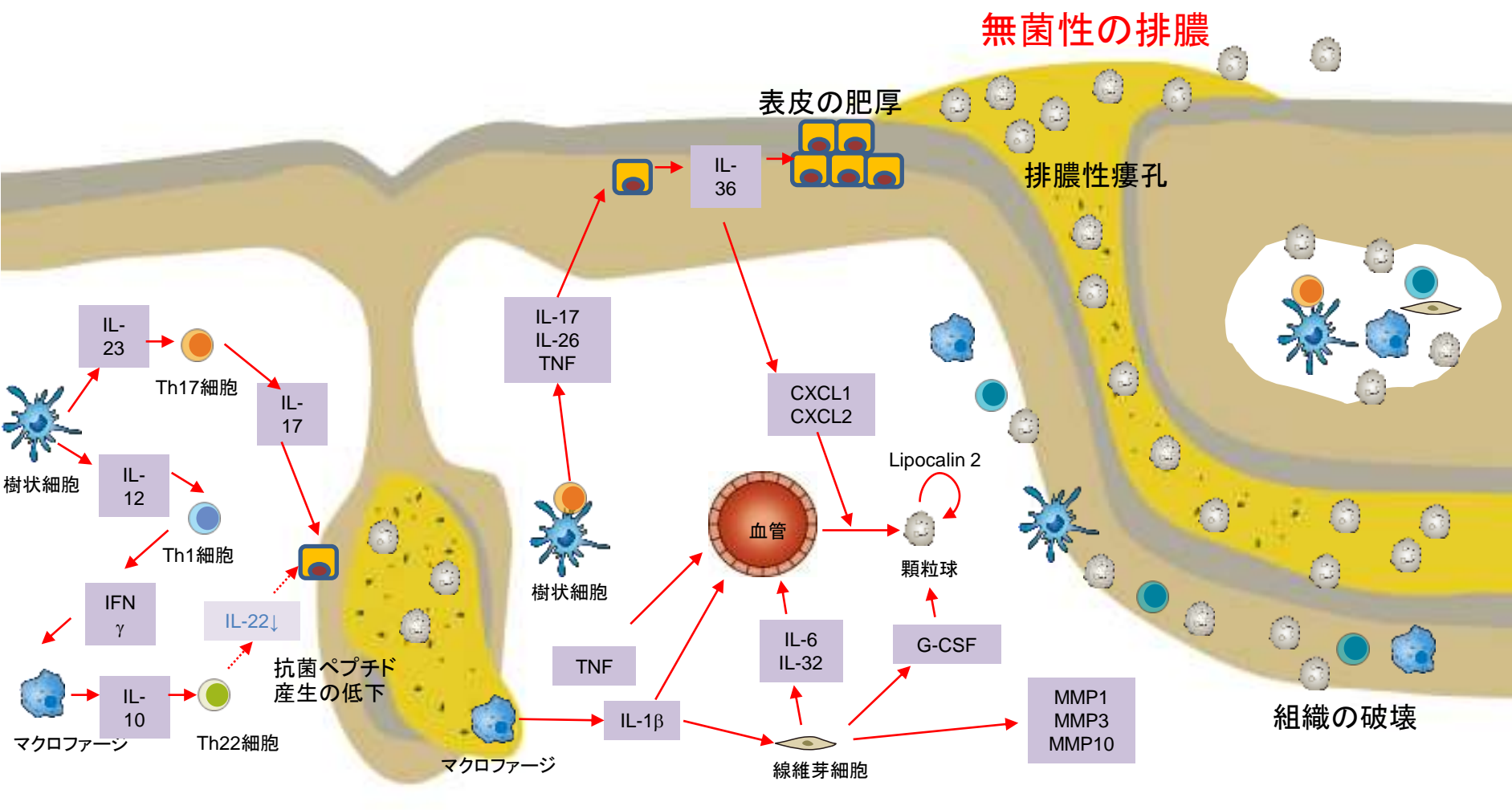
病理：囊腫の破綻から瘻孔形成

無菌性の排膿

表皮の肥厚

排膿性瘻孔

組織の破壊



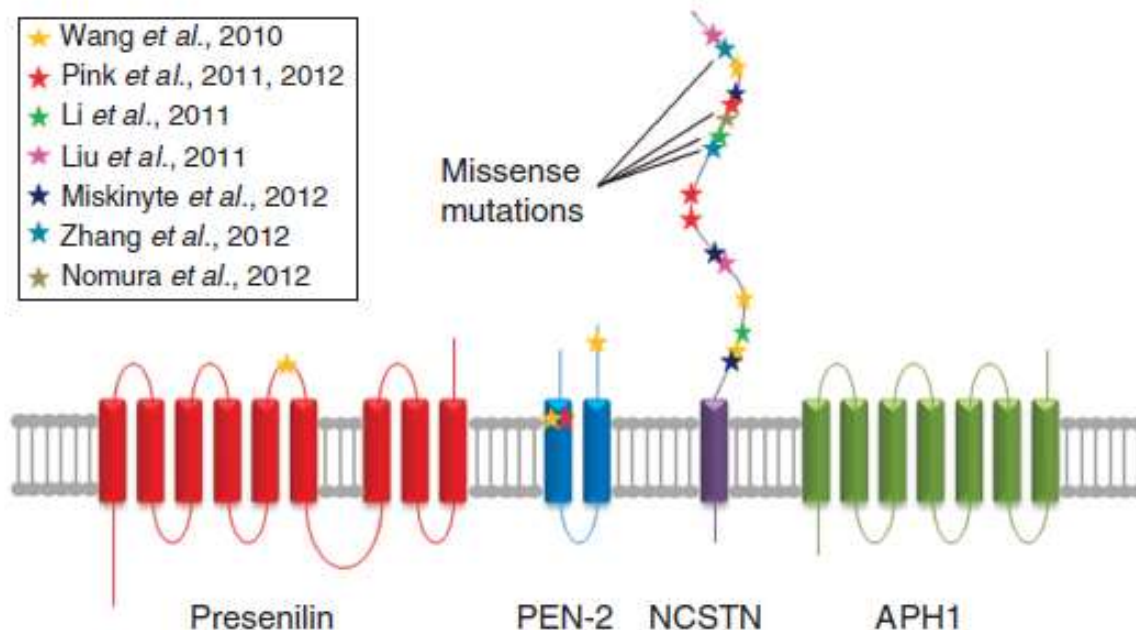
囊腫の破綻の段階

排膿性瘻孔形成の段階

本日の予定

- ① 化膿性汗腺炎とは
- ② 化膿性汗腺炎の病理
- ③ γ -セクレターゼの変異と家族性化膿性汗腺炎
- ④ 化膿性汗腺炎における好中球の役割

γ セクレターゼの異常



γ セクレターゼはNotch受容体の切断に関与し、異常があるとNotchシグナルにも異常をきたす。膜貫通型のプロテアーゼであり、4つのドメインから構成される。そのうち3つのドメインから化膿性汗腺炎患者における変異の報告あり。

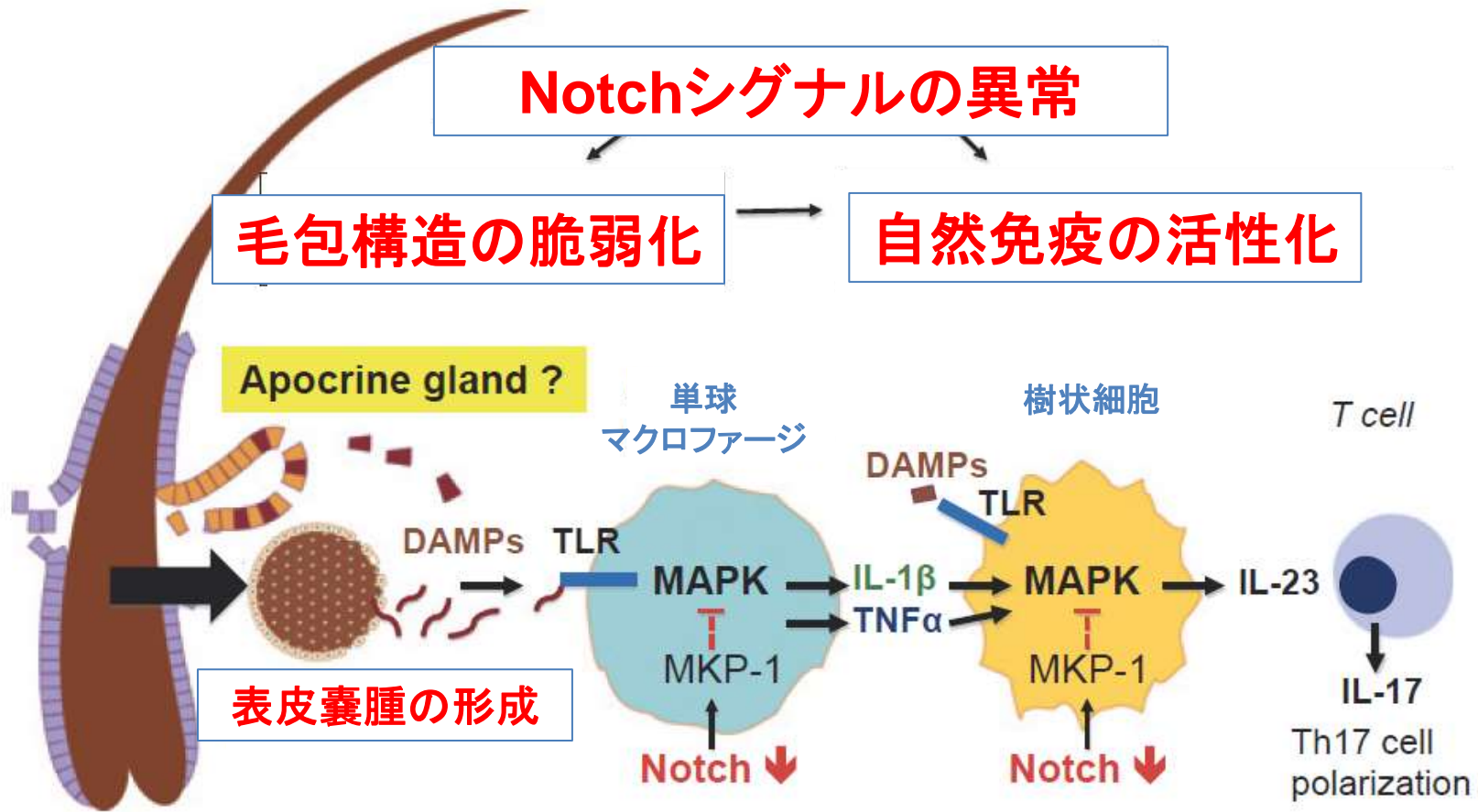
NCSTNの変異が多いが、PEN2ドメインの変異もある^{1,2)}。

本邦でも報告あり²⁾。また孤発例でも変異の報告あり²⁾。

1) Pink AE *et al.*, *J Invest Dermatol.*133: 601-7, 2013

2) Nomura Y *et al.*, *Br J Dermatol.* 168: 206-9, 2013

炎症はなぜ惹起される？



Notchシグナルの異常で正常毛包漏斗部に発現するCK17発現が低下し脆弱な上皮組織を形成。表皮嚢腫が形成され、破壊されると、ケラチンが真皮内に放出。

TLRを介した自然免疫系の活性化が惹起される。Notchシグナルに異常があると十分な抑制作用が働かない。

Th17細胞の浸潤

家族性化膿性汗腺炎

化膿性汗腺炎患者の一部では家族歴があり、 γ -secretaseの変異が報告されている。

γ -secretaseサブユニットの変異は、中国の家族性化膿性汗腺炎患者の6家系で初めてみつけた¹⁾。イギリス、中国、日本、フランスでも同じ変異が発見されるとともに、新しい変異が発見された²⁾。

ヨーロッパではHS患者の5%に γ -secretaseの変異があると推測される³⁾。

γ -secretase遺伝子変異を持つHS患者は重症で、皮疹が広範囲にみられる病型である。

1) Wang B et al, Science.330: 1065, 2010

2) Pink AE et al, J Invest Dermatol.133: 601-7, 2013

3) Zouboulis CC et al. J Eur Acad Dermatol Venereol. 29: 619-44, 2015

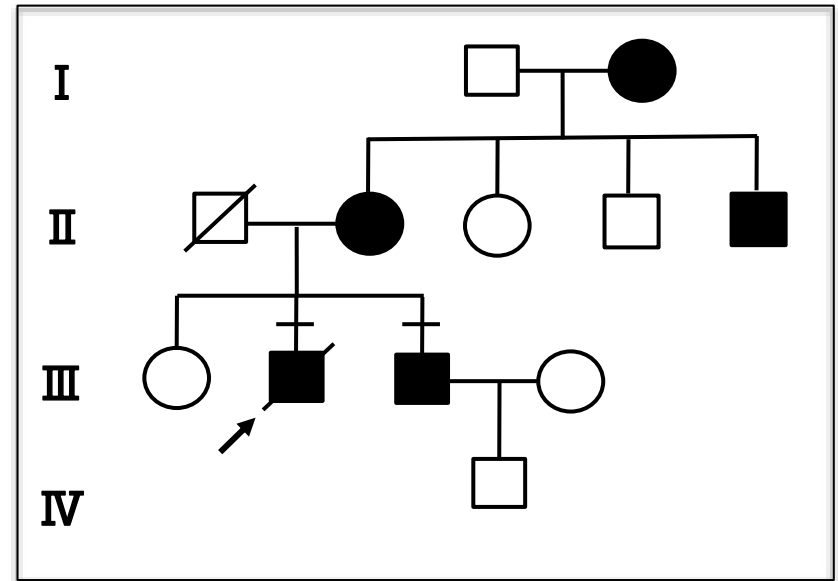
家族性化膿性汗腺炎の1例

症例：36歳男性

初診：20XX年Y月

主訴：繰り返す膿瘍、瘢痕

既往歴：特記すべき事項なし



家族歴：母型の叔父、弟が同様の症状。母、祖母は囊肿ができやすいが、比較的軽症。

現病歴：15歳より全身に結節、膿瘍、排膿を繰り返す。

20XX年Y月頃に臀部に淡紅色の易出血性の結節が出現した。同年Y+2月に当科再診した。

家族性化膿性汗腺炎



体幹、四肢に多くの表皮囊腫、結節、瘻孔を形成していた。

Hurley病期分類：Ⅲ

改変Saritoriusスコア：180点以上

経過



初診後半年後より臀部右側に有棘細胞癌を生じた。外科的切除、放射線療法、化学療法(分子標的薬含む)行ったが、治療抵抗性であった。20XX+2年Y月永眠された。

家族歴もあり、家族性化膿性汗腺炎が疑われた。本人と家族の了解を得て遺伝子検査を施行した。

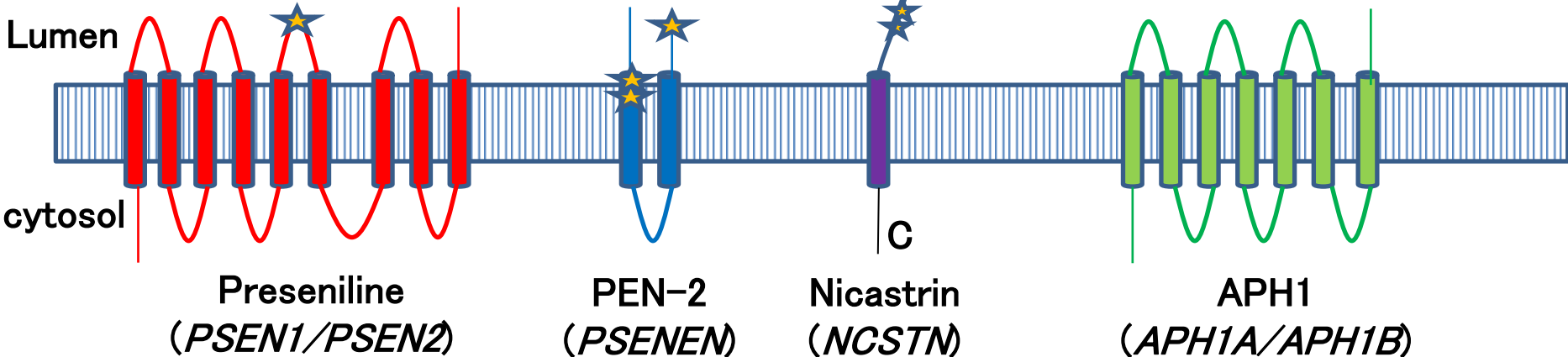
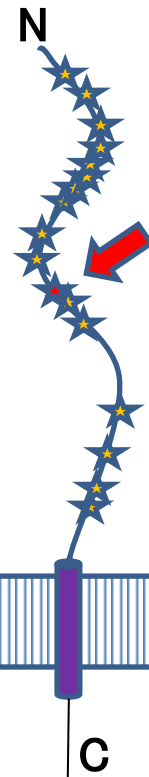
γセクレターゼ遺伝子の変異

2020年までに見つかった変異は
64名の患者から57か所¹⁾

<i>PSEN1</i>	4例
<i>PSENEN</i>	14例
<i>NCSTN</i>	39例

γセクレターゼ遺伝子を解析した
ところ、*NCSTN*に**新規の遺伝子
異常**を発見した。²⁾

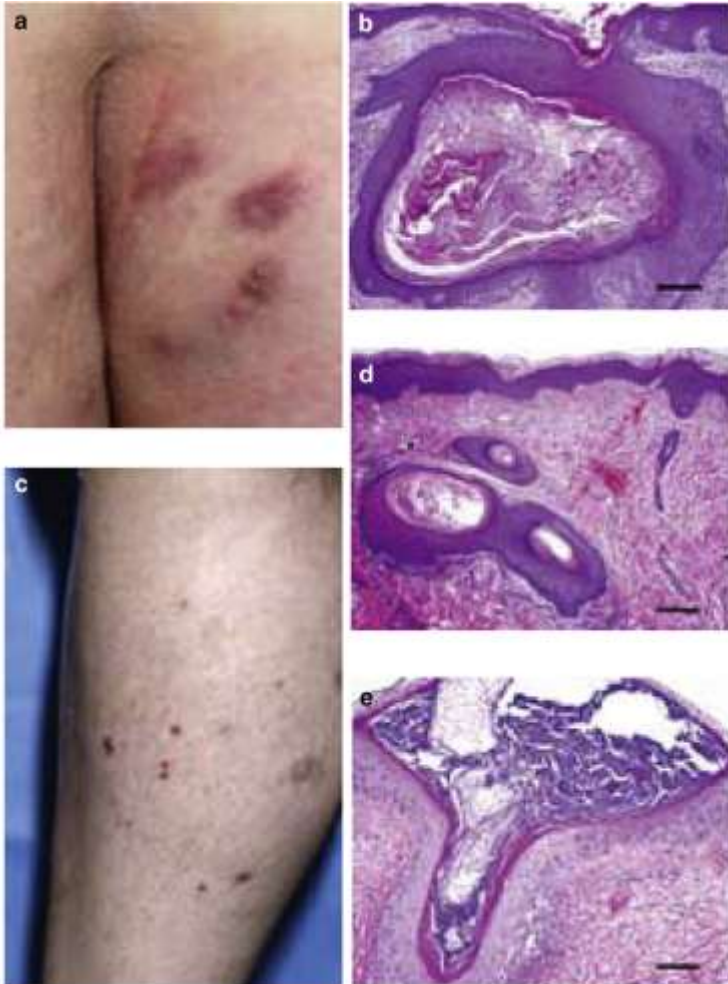
p.R429X



1) Wang Z, et al. *Dermatology*. 17:1-7, 2020

2) Nishimori N, et al. *Acta Derm Venereol* 100:adv00283, 2020

γセクレターゼの阻害



γセクレターゼの阻害にて嚢腫が形成される。これは化膿性汗腺炎の初期症状と類似する。

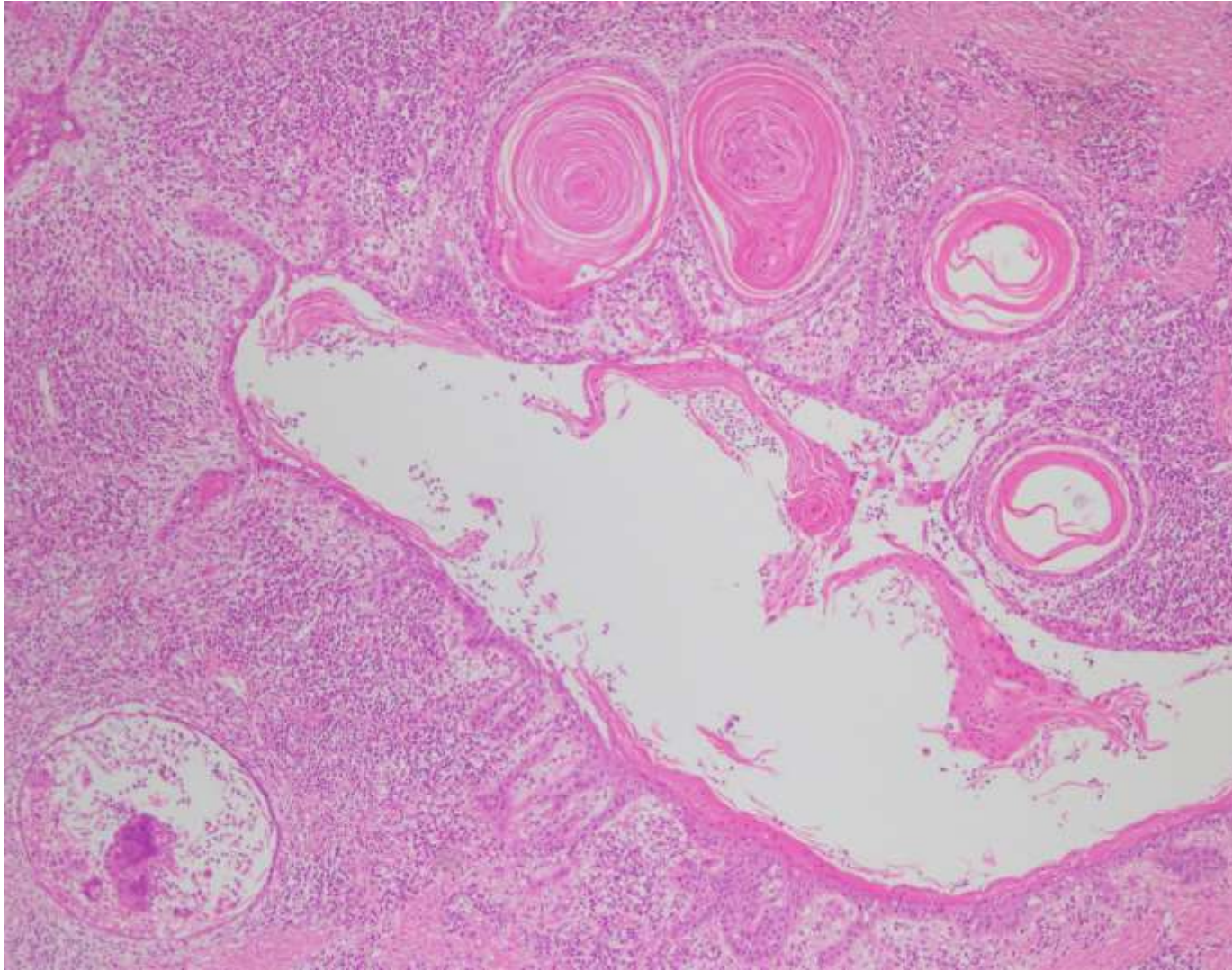
	Canine HS	GSP	Gamma-secretase	Nicotine	Aryl hydrocarbon receptor chloracne	Keratin remnants
Histological features						
Abscessing mixed infiltrate	+	+	-	?	?	?
Infundibular plugging	-	-	+	+	+	?
Cyst formation	-	-	+	?	+	?
Free keratin remnants	-	-	-	?	?	+
Psoriasiform hyperplasia	-	+	-	+	+	?
Disappearance of sebaceous glands	?	?	-	?	+	?
Clinical features						
Deep-seated nodules/abscesses	-	-	-	?	+	?
Fistula formation	-	+	-	?	?	?
Scarring	?	?	-	?	?	?

γセクレターゼノックアウトマウスは毛包の閉塞と嚢腫の形成は起こすが、強い炎症には至らない。

本日の予定

- ① 化膿性汗腺炎とは
- ② 化膿性汗腺炎の病理
- ③ γ -セクレターゼの変異と家族性化膿性汗腺炎
- ④ 化膿性汗腺炎における好中球の役割

化膿性汗腺炎の病変部



瘻孔周囲は好中球の浸潤が著明

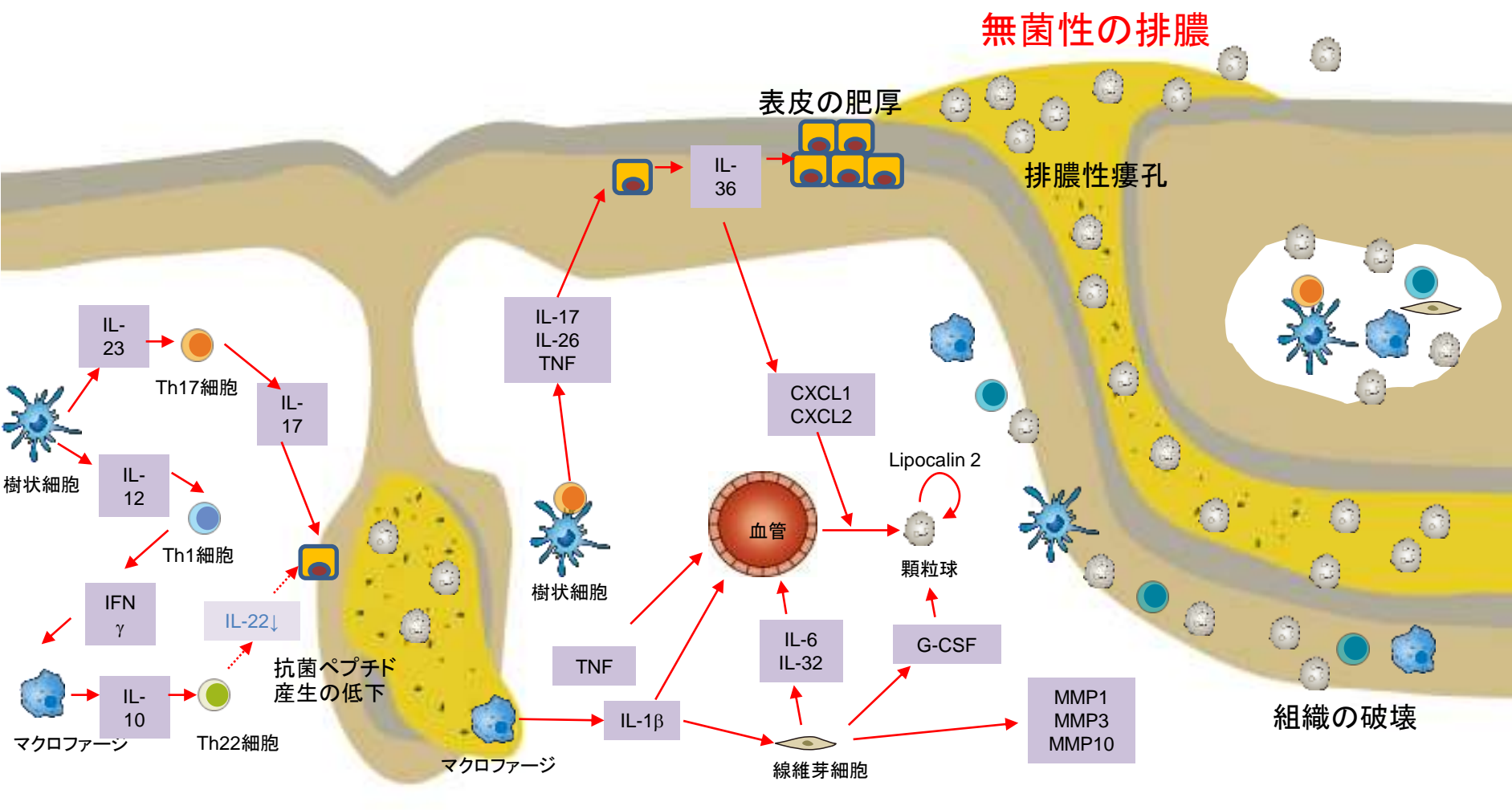
病理：囊腫の破綻から瘻孔形成

無菌性の排膿

表皮の肥厚

排膿性瘻孔

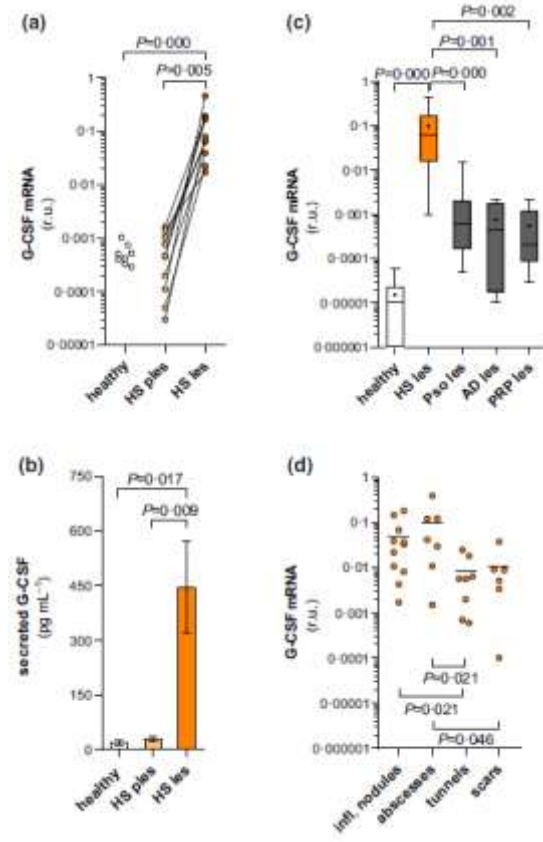
組織の破壊



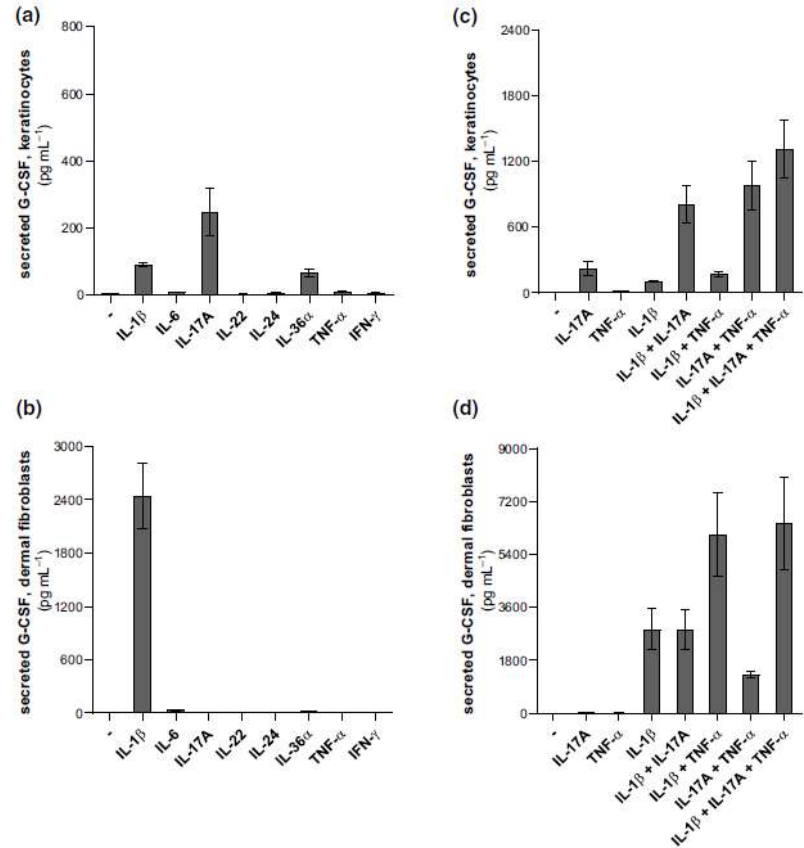
囊腫の破綻の段階

排膿性瘻孔形成の段階

G-CSF

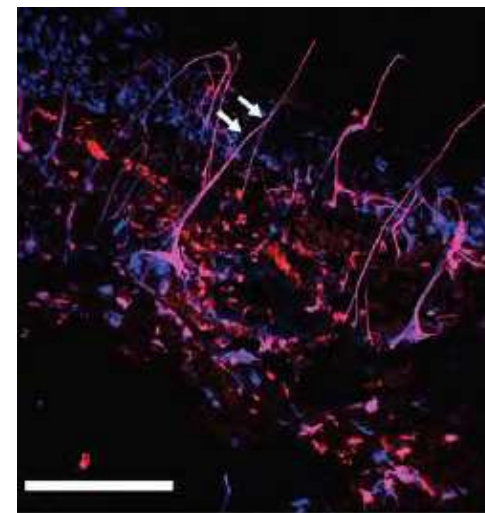
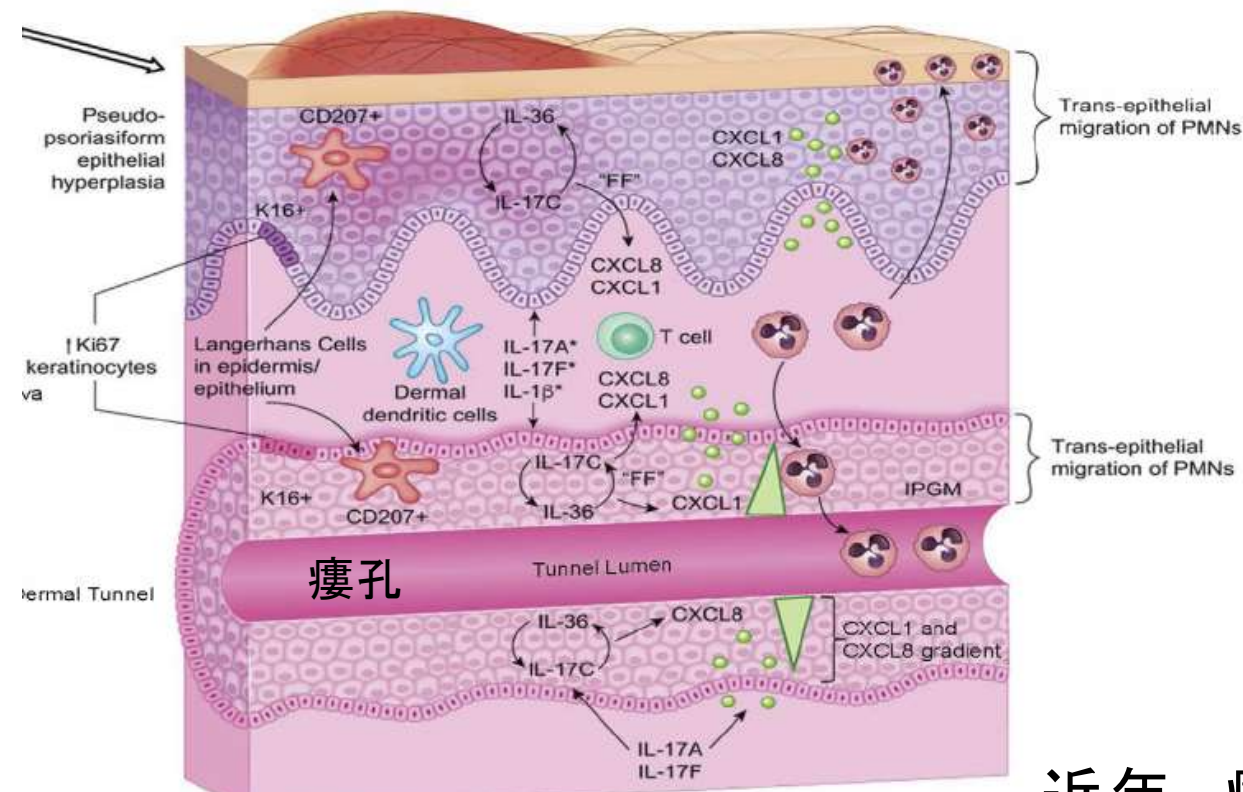


顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)は好中球の機能を高めるサイトカインである。化膿性汗腺炎の病変部ではG-CSF m-RNAの発現が高い。さらに他の皮膚疾患と比べても発現が高値である。特に炎症性結節や膿瘍でG-CSF mRNAの発現が高い。



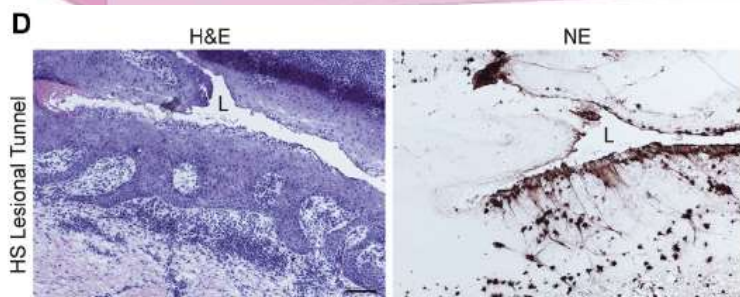
G-CSFはケラチノサイトや線維芽細胞から産生される。ケラチノサイトはIL17-A存在下、線維芽細胞はIL-1β存在下でさらにG-CSFの再生が増強される。

瘻孔の炎症



好中球細胞外トラップが起きる。

近年、瘻孔内には多数の好中球が存在しており、好中球細胞外トラップなどを通じて炎症を強くしていることが報告されている。

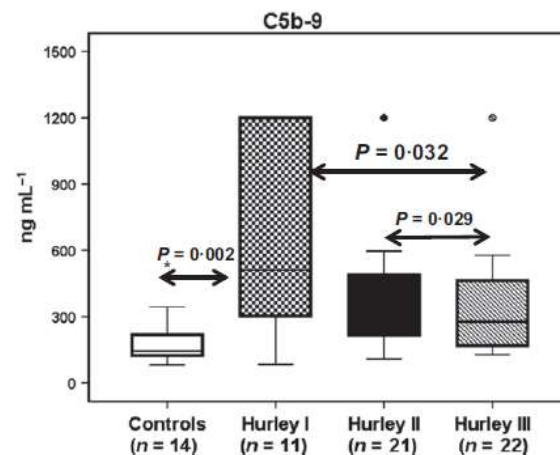
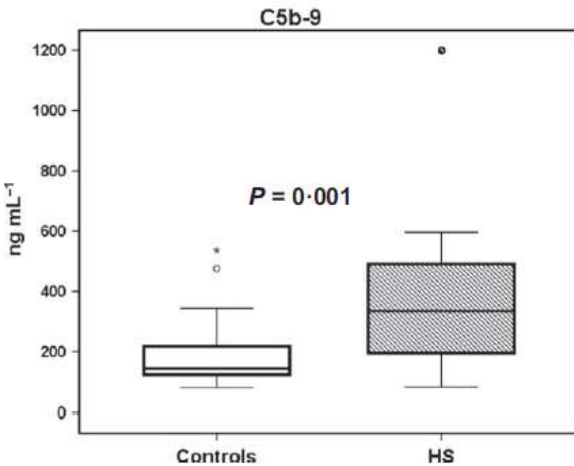
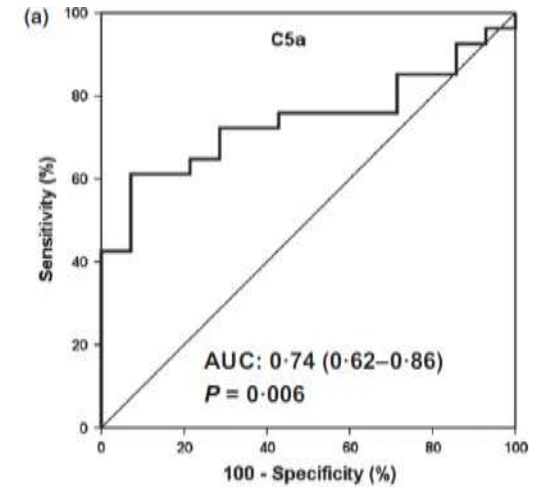
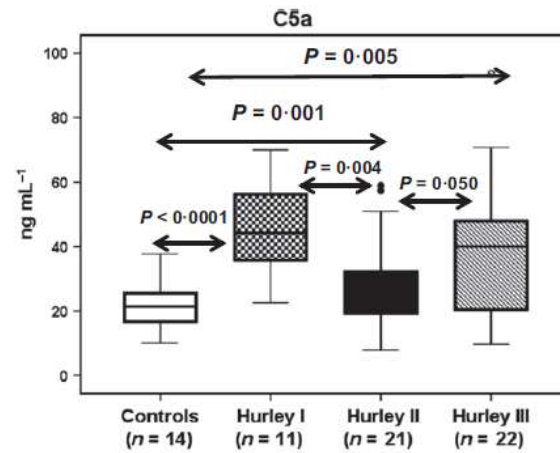
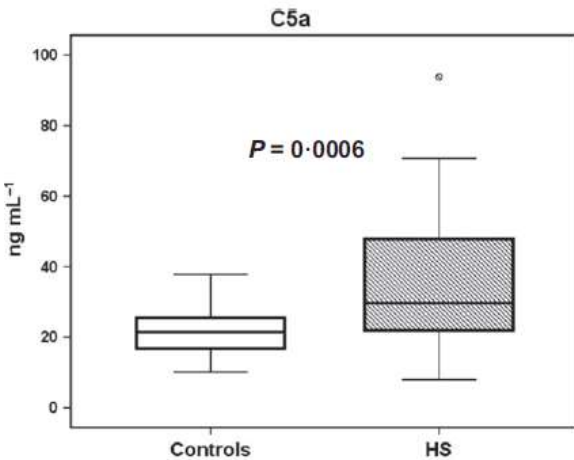


瘻孔内には多数の好中球がいる。

1) Byrd AS, et al. Sci Transl Med. 11:eaav5908, 2019

2) Navrazhina K, et al. J Allergy Clin Immunol. S0091-6749(21)00161-5, 2021

補体の関与



C5aが高値 (28ng/ml以上) でHSと診断できるか？
→特異度は90%以上

化膿性汗腺炎患者は血清中のC5aとC5b~9 (溶解性終末補体複合体C5b~9) が統計学的に有意に高値である。C5b~9は重症度が高いほど高値になる。

まとめ

- 化膿性汗腺炎は感染症ではなく、毛包を中心とした炎症性疾患である。
- 家族性化膿性汗腺炎患者では γ セクレターゼの変異が見つかることがある。
- 好中球は化膿性汗腺炎の病態において重要な役割を果たしている。特に瘻孔内の好中球は炎症の供給源となっている。
- 化膿性汗腺炎におけるさらなる好中球の役割の解明が望まれる。