

特集 遺伝性皮膚疾患

アトピー性皮膚炎と鑑別を要する遺伝性疾患*

金澤 伸雄**

Key Words : atopic dermatitis (AD), hyper-IgE syndrome (HIES), hereditary diseases, Netherton syndrome, Wiskott-Aldrich syndrome (WAS)

はじめに

アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2021 によると、アトピー性皮膚炎は「増悪と軽快を繰り返す痒疹のある湿疹を主病変とし、患者の多くはアトピー素因を持つ」疾患と定義される¹⁾。特徴的な左右対称性の分布を示し、年齢により好発部位が異なる。乳児期あるいは幼児期に発症し小児期に寛解するものが多いが、一部は寛解することなく再発を繰り返し、痒みのある湿疹病変が慢性的に成人まで持続する。また「アトピー素因」とは、①気管支喘息、アレルギー性鼻炎・結膜炎、アトピー性皮膚炎のうち1つ以上の疾患の家族歴・既往歴、または②IgE抗体を産生しやすい素因、すなわち血中総IgE値とアレルギー特異的IgE抗体価の双方あるいはいずれかが高値であることとされるが、必須ではない¹⁾。

角層の周辺帯や天然保湿因子の形成に重要な *FILAGGRIN (FLG)* 遺伝子の変異が、尋常性魚鱗癬の原因となると同時に、アトピー性皮膚炎、さらには食物アレルギーなどのアレルギーマーチの発症と関連することが判明し、ドライスキンと呼ばれていた先天的な皮膚バリア不全が、「アト

ピー素因」の主な原因と考えられるようになった²⁾。皮膚バリアの機能不全のために、過敏症といわれるほど容易に皮膚炎症を起こし、また伝染性膿痂疹、伝染性軟属腫、カポジ水痘様発疹症などの皮膚感染症を合併しやすいとすれば、アトピー性皮膚炎自体、一種の自己炎症・免疫不全症と捉えることもできる。

ドライスキンをベースに、急性期の湿潤性病変から慢性期の苔癬化局面や痒疹など多彩な病変が混在し、抗原の反復刺激による2型ヘルパーT細胞 (type 2 helper T ; Th2) 型反応だけでなく、Th1, Th17, Th22 などさまざまなリンパ球やサイトカインが関与する複雑な炎症病態が想定されるが、特に、傷害された表皮細胞が分泌する IL-33, IL-25, thymic stromal lymphopoietin (TSLP) によって活性化した2型自然リンパ球 (type 2 innate lymphoid cells ; ILC2) が、Th2細胞とともに誘導する2型炎症反応が重要とされる¹⁾。皮膚バリア異常、アレルギー炎症、痒みが互いに増悪因子となって病態を形成する三位一体論が提唱され、三病態それぞれにかかわる多くの遺伝子の変化がアトピー性皮膚炎の遺伝性素因となり、それらの組み合わせによってアトピー性皮膚炎の発症リスクが上がると考えられるが、そのうちのいくつについては、単一遺伝子変異によってアトピー性皮膚炎様の皮膚症状を呈する遺伝性疾患を呈することが知られている。

Lyons と Milner は、Coca と Cooke が 1923 年

* Hereditary diseases that should be differentiated from atopic dermatitis.

** Nobuo KANAZAWA, M.D., Ph.D.: 兵庫医科大学皮膚科学教室 [〒663-8501 兵庫県西宮市武庫川町 1-1] ; Department of Dermatology, Hyogo Medical University, Nishinomiya, Hyogo 663-8501, JAPAN

表1 「原発性アトピー性疾患」の原因となる変異遺伝子

機能異常	変異遺伝子
皮膚バリアの破壊	<i>FLG, CDSN, DSG1, DSP, SPINK5</i>
細胞骨格子モデリングの異常	<i>WAS, WIPF1, ARPC1B, DOCK8, CARMIL2</i>
サイトカインシグナルの異常	<i>STAT3, STAT1, STAT5B, STAT5, STAT6, JAK1, TYK2, IL4RA, IL6ST, IL6R, TGFBR1, TGFBR2, ERBB2IP, ZNF341</i>
T細胞レパトアの制限	<i>RAG1, RAG2, DCLRE1C, ADA, IL2RG, IL7RA, CHD7, LIG4, ZAP70, 22q11del</i>
T細胞受容体シグナルの異常	<i>ZAP70, CARD11, MALTI</i>
免疫寛容の破綻	<i>FOXP3, IL2RA, STAT5B, TGFBR1, TGFBR2, WAS, CARD11, STAT1</i>
肥満細胞の脱顆粒	<i>KIT, PLCG2, ADGRE2, TPSAB1</i>
代謝障害	<i>PGM3, CARD11, MALTI</i>

本稿で解説した変異遺伝子について太字下線で示す。

(文献³⁾より引用改変)

に提唱した定義に忠実に、単一遺伝子変異による1型アレルギー性疾患を「原発性アトピー性疾患」と命名し、総説にまとめている³⁾。その中で、変異に伴う病態を「皮膚バリアの破壊」、「細胞骨格子モデリングの異常」、「サイトカインシグナルの異常」、「T細胞レパトアの制限」、「T細胞受容体シグナルの異常」、「免疫寛容の破綻」、「肥満細胞の脱顆粒」、「代謝障害」の8つのカテゴリーに分類している(表1)。ガイドラインにおいては、アトピー性皮膚炎と鑑別すべき疾患として、各種皮膚疾患とともに、免疫不全による疾患として Wiskott-Aldrich 症候群(Wiskott-Aldrich syndrome; WAS)と高IgE症候群(hyper-IgE syndrome; HIES)、魚鱗癬とともに Netherton 症候群があげられているが、さらに小児においては Omenn 症候群と immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked (IPEX) 症候群もあげられている¹⁾。それらの発症メカニズムを知ることにより、アトピー性皮膚炎の複雑な病態を理解する一助となると期待される。また近年、2型炎症をより広く抑制できる Janus kinase (JAK) 阻害薬が小児アトピー性皮膚炎にも適応となり、アトピー性皮膚炎との鑑別を要する遺伝性疾患の中で、これら原発性免疫不全症の鑑別がますます重要となっている。本稿では、アトピー性皮膚炎と鑑別が必要な遺伝性疾患のうち、皮膚バリア異常や炎症・免疫制御異常によるこれらの原発性免疫不全症について紹介する。

Netherton 症候群(OMIM # 256500)

先天性紅皮症、特異な毛髪異常、および高IgE血症を伴うアトピー症状を特徴とする、稀で重篤な常染色体潜性遺伝性皮膚疾患である(図1)⁴⁾⁵⁾。出生時または出生直後に全身の角化性紅皮症が出現し、新生児期に高張性脱水、低体温、極度の体重減少、気管支肺炎、敗血症など、命にかかわる合併症が頻繁に発生する。頭髪はまばらで折れやすく、毛幹の遠位部分が近位部分に陥入して特徴的な「竹」のような形状を呈し(bamboo hair)、診断的価値が高い。アトピー症状には、湿疹様皮疹、痒み、高IgE血症のほか、血管浮腫、蕁麻疹、花粉症、および好酸球増多症がある。小児期にも慢性紅皮症、持続性皮膚感染症や腸疾患の結果、栄養失調、代謝障害、成長障害がよくみられる。

Lymphoepithelial Kazal-type-related inhibitor (LEKTI) をコードする *SERINE PROTEASE INHIBITOR KAZAL-TYPE 5 (SPINK5)* 遺伝子の機能喪失型変異によって、表皮顆粒層上層において主にカリクレインファミリーのプロテアーゼが過剰に活性化する結果、フィラグリンの過剰な分解や細胞間接着に重要なデスモグレイン1の分解が起こり、角層が十分に形成されず剥離してしまうことで皮膚バリアが大きく破壊され、アトピー性皮膚炎様皮膚症状の発症につながるとされる。実際、*Kallikrein 5 (Klk5)* 顆粒層特異的のトランスジェニックマウスが *Spink5* ノックアウトマウスと同様に Netherton 症候群の表現型をよく再

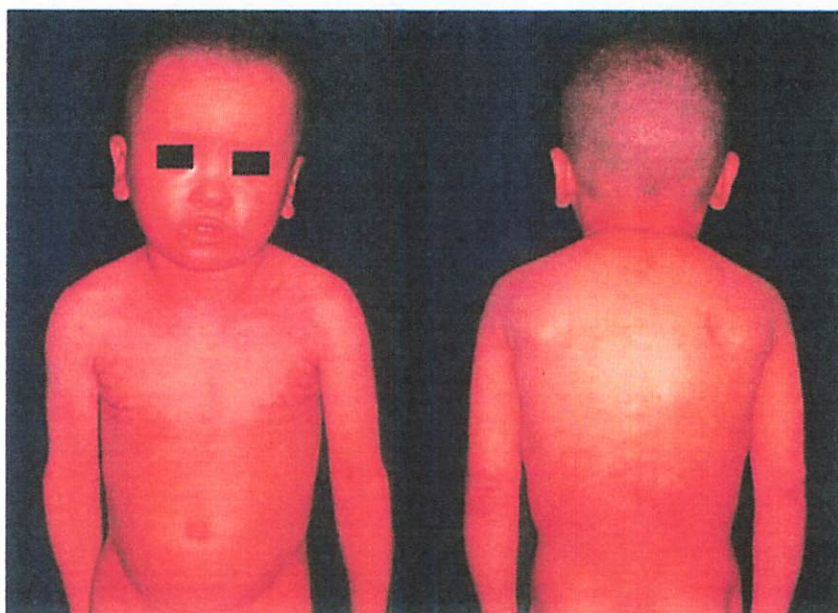


図1 Netherton症候群(5歳男児)の臨床像
細かい落屑を伴う紅皮症を認める。

現することが報告されている⁶⁾⁷⁾。なお、*SPINK5*の多型は*FLG*同様にアトピー性皮膚炎や喘息と関連することが報告されている。

近年、アトピー性皮膚炎に有効な抗IL-4受容体抗体製剤であるデュピルマブが痒みに有効であった症例⁵⁾など、各種生物学的製剤の投与例が報告されており、免疫不全をきたさないデュピルマブの有効性が期待されている。

小児慢性特定疾病においては先天性魚鱗癬に分類されているが、*LECT1*は皮膚と粘膜表層のほか胸腺にも発現し、T細胞数に変化はないがその成熟異常によって、B細胞数の減少、IgG低値、IgE高値、natural killer(NK)細胞機能低下などの全身性免疫異常を呈すると考えられることから、指定難病においては先天性魚鱗癬とともに、原発性免疫不全症の「免疫不全を伴う特徴的な症候群」にも分類されている。なお、最新のInternational Union of Immunological Societies(IUIS)の原発性免疫不全症(human inborn errors of immunity)の分類(IUIS2022)では、HIESに分類されている⁸⁾。

Wiskott-Aldrich症候群 (OMIM # 301000)

血小板減少、湿疹、易感染性を3主徴とす

るX染色体潜性遺伝性疾患で、通常男児に発症する⁹⁾。原因遺伝子の*WAS*がコードするWASP protein(WASP)は、Rhoファミリーのcell division cycle 42(CDC42)によって活性化されると、WASP-interacting protein(WIP)との会合が解けてactin-related protein 2/3 complex(Arp2/3 complex)と会合し、アクチン重合化を介して細胞移動や分裂を誘導する³⁾。WASPは主にリンパ球系と巨核球系細胞に発現することから、リンパ球における発現低下の有無、さらにその程度を検討することで診断、さらに重症度の予測が可能である。WIPをコードする*WIPF1*とArp2/3 complex subunit 1Bをコードする*ARPC1B*の機能喪失型変異によっても、古典的なWASとほぼ同じ表現型をとることが報告されている¹⁰⁾¹¹⁾。

血小板減少は必発でサイズ減少を伴うことが多く、皮下出血などが初発症状として重要である。WASPの発現が低いながら保たれる例では血小板減少のみを呈し、X連鎖性血小板減少症と呼ばれる。一方、WASPを完全に欠損する重症例では、乳幼児期早期から湿疹病変を認め、皮下出血、皮膚感染症、環状紅斑、粘膜病変を伴うことがあり、アトピー性皮膚炎様ながらステロイド外用治療に抵抗性で難治である。易感染性の程度も症例によって異なるが、肺炎球菌やブドウ球

菌などの細胞外寄生菌やヘルペス属ウイルスによる感染が多い。複合型免疫不全を呈し、T細胞数の減少とCD3抗体に対する反応低下に加え、IgM低下、IgAとIgEの上昇、特異抗体産生低下を認め、さらにNK活性低下や好中球と単球の遊走能低下もみられる。アトピー性皮膚炎様皮膚症状も、T細胞分化異常によるTh2への偏位が原因と考えられる。

WASPの発現を認めず感染を繰り返す症例では、早期に造血幹細胞移植を考慮すべきで、5歳以上になると合併症のため成功率が低下することに留意しなければならない。小児慢性特定疾病、指定難病ともに原発性免疫不全症の「免疫不全を伴う特徴的な症候群」の筆頭にあげられている。IUIS2022では、WIP deficiency, Arp2/3-mediated filament branching defectとともに、Immunodeficiency with Congenital Thrombocytopeniaとして分類されている⁸⁾。

高IgE症候群 (OMIM # 147060, # 243700)

黄色ブドウ球菌を中心とする細胞外寄生細菌による皮膚膿瘍と肺炎、新生児期から発症するアトピー性皮膚炎、血清IgE高値を呈し、やはり小児慢性特定疾病、指定難病ともに原発性免疫不全症の「免疫不全を伴う特徴的な症候群」に分類されている¹²⁾¹³⁾。常染色体顕性遺伝性のタイプは古典型(1型)とも呼ばれ、*SIGNAL TRANSDUCER AND ACTIVATOR OF TRANSCRIPTION 3 (STAT3)* 遺伝子のドミナントネガティブ変異によってIL-6, IL-10, IL-23などのシグナル伝達異常を生じ、Th17細胞とB細胞の分化やクラススイッチが障害されと考えられる。骨・結合組織の形成異常による特徴的な顔貌や側弯症、病的骨折、乳歯脱落遅延を伴い、肺炎の治癒後に嚢胞を形成するのが特徴である。皮疹は頭や体幹の膿疱性丘疹にはじまり瘡や苔癬化を伴うようになるが、炎症の乏しい冷膿瘍を形成することもある。

一方、常染色体潜性遺伝性のタイプは2型と呼ばれ、小児慢性特定疾病、指定難病ともに*TYROSINE KINASE 2 (TYK2)* 変異によって高IgE血症と抗酸菌易感染性を示す¹⁴⁾と記載され

ているが、その後の解析でこの変異は高IgE血症と関係ないことが示され、現在はHIESの原因には含まれていない³⁾。IUIS2022では、Tyk2 deficiencyとしてmendelian susceptibility to mycobacterial disease (MSMD)に分類されている⁸⁾。

むしろ、Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM)には、*DEDICATOR OF CYTOKINESIS 8 (DOCK8)* 遺伝子の機能喪失型変異による疾患がHIES2型として登録されている¹⁵⁾。DOCK8はCDC42結合分子として同定されたもので、WIPを介してWASPと会合しアクチン重合に働くが、単球とリンパ球、特に活性化T細胞に強く発現し、その欠損によってTh2に偏位するが血小板減少はきたさない。皮疹はより典型的なアトピー性皮膚炎に似ており、食物アレルギーや喘息も効率に合併する。*Dock8*ノックアウトマウスの解析により、DOCK8がアトピー性皮膚炎における痒みに重要とされるIL-31の産生に必須な転写因子の核移行を制御することでその発症を制御していることが示されている¹⁶⁾。ただ、DOCK8 deficiencyも、IUIS2022ではHIESではなくcombined Immunodeficiency (CID), generally less profound than severe CID (SCID)に分類されている⁸⁾。

さらに最近、STAT3のプロモーターに結合する転写因子である*ZINC FINGER PROTEIN 341 (ZNF341)*¹⁷⁾や、IL-6受容体を形成するgp130をコードする*INTERLEUKIN 6 SIGNAL TRANSDUCER (IL6ST)*¹⁸⁾とIL-6受容体α鎖をコードする*INTERLEUKIN 6 RECEPTOR (IL6R)* 遺伝子に機能喪失型変異¹⁹⁾、さらに*STAT6* 遺伝子に機能獲得型変異²⁰⁾を持つ症例が報告され、それぞれHIES3, 4, 5, 6型と呼ばれている。IUIS2022では、さらに前述のNetherton症候群のほか、ERBIN deficiency, TGFBR deficiency, PGM3 deficiency, CARD11 deficiencyがHIESとして分類されている⁸⁾。

Omenn症候群(OMIM # 603554)

生後間もなくからの湿疹様皮膚病変、リンパ節腫大、肝脾腫、易感染性などを特徴とし、*RECOMBINANT-ACTIVATING GENE 1 (RAG1)*, *RAG2*, あるいはArtemisをコードす

る *DNA CROSS-LINK REPAIR PROTEIN 1C* (*DCLRE1C*) などの複合型免疫不全症 (SCID) をきたす遺伝子のハイボモルフィックな変異によって発症する²¹⁾。責任遺伝子によって常染色体潜性あるいはX連鎖性遺伝形式をとる。T細胞分化機能不全による病態と残存するT細胞のオリゴクローナルな分化増殖による病態を合わせ持ち、免疫寛容破綻に伴う自己免疫疾患とTh2偏位に伴う血清IgE高値と好酸球増多症を示す。皮疹は重症アトピー性皮膚炎による紅皮症に似る。通常生後数か月以内に日和見感染を含むさまざまな重症感染症を発症するため、生後1年以内に造血幹細胞移植を行わなければ予後不良である。

IPEX 症候群 (OMIM # 304790)

病名のとおり、X連鎖性に免疫調節異常、多腺性内分泌異常、腸症をきたす。乳児期に自己免疫性腸症による下痢で発症する例が多いが、新生児先天代謝異常マス・スクリーニングで甲状腺機能低下症が発見されたり、新生児糖尿病で発症することもある。自己免疫性溶血性貧血・血小板減少症・好中球減少症、自己免疫性腎炎・肝炎、重症筋無力症、全身性血管炎を合併することもある。血清IgE高値や好酸球増多を伴い、湿疹がしばしばみられることから、アトピー性皮膚炎との鑑別を要する。

古くから知られた乾燥皮膚、結膜充血、自己免疫性疾患を3主徴とする *scurfy* (「ふけだらけ」の意味) マウスの原因遺伝子の発見と同時期に、ともに *regulatory T* (Treg) 細胞の分化に必須の転写因子である *FOURKHEAD BOX P3* (*FOXP3*) 遺伝子の機能喪失型変異が原因であることが判明した²²⁾²³⁾。胸腺由来と誘導性Treg細胞の双方が欠損し、中枢性と末梢性免疫寛容がともに破綻することにより、多彩な自己免疫性、アレルギー性疾患を生じる。難治性下痢のため無治療では早期に死亡しうるため、免疫抑制療法の後に造血幹細胞移植を行う例が多い。

小児慢性特定疾病においては炎症性腸疾患のうち自己免疫性腸症の代表とされるが、指定難病においては原発性免疫不全症の「その他の免疫調節障害」に分類されている。なお、IUIS2022

では *Regulatory T Cell Defects* に分類されている⁸⁾。

おわりに

アトピー性皮膚炎は非常にありふれた疾患で、診断は容易である。治療に難渋する症例も少なくなく、一度診断されてしまうと、十分な検査や鑑別を行わないまま難治性アトピー性皮膚炎として漫然と強力なステロイド外用を継続してしまいがちである。デュピルマブや複数のJAK阻害薬の内服が保険適用となり、悪性リンパ腫の鑑別の必要性は広く認識されるようになったが、アトピー性皮膚炎と診断できる症例の中に、稀ながら原発性免疫不全症が潜んでいることを認識し、特に若年発症例や重症例においては積極的に疑って必要な検査を行う必要がある。早期に正確に診断しないと手遅れになりうることを肝に銘じ、臨床症状や検査異常から病態、さらに原因となる遺伝子変異を推測し同定するスキルが求められる。

原発性免疫不全症の研究は日進月歩であり、まだまだ新しい遺伝子変異に基づく新しい病態が報告され、常にアップデートされている⁸⁾。アトピー性皮膚炎は病因的にはかなりヘテロな疾患と考えられ、その病態にはまだまだ未解明の部分が多くあることから、これら単一遺伝子変異によってアトピー性皮膚炎様皮膚症状を呈する疾患の発症メカニズムを解明することにより、複雑なアトピー性皮膚炎のさらなる病態解明や新たな創薬につながることを期待される。

文 献

- 1) 佐伯秀久, 大矢幸弘, 古田淳一, ほか (日本皮膚科学会・日本アレルギー学会アトピー性皮膚炎診療ガイドライン作成委員会). アトピー性皮膚炎診療ガイドライン2021. 日皮会誌 2021; 131: 2691.
- 2) O'Regan GM, Sandilands A, McLean WH, Irvine AD. Filaggrin in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 689.
- 3) Lyons JJ, Milner JD. Primary atopic disorders. *J Exp Med* 2018; 215: 1009.
- 4) Chavanas S, Bodemer C, Rochat A, et al. Mutations in *SPINK5*, encoding a serine protease inhibitor,

- cause Netherton syndrome. *Nat Genet* 2000 ; 25 : 141.
- 5) Yang T, Liang D, Koch PJ, et al. Epidermal detachment, desmosomal dissociation, and destabilization of corneodesmosin in *Spink5*^{-/-} mice. *Genes Dev* 2004 ; 18 : 2354.
 - 6) Furio L, de Veer S, Jaillet M, et al. Transgenic kallikrein 5 mice reproduce major cutaneous and systemic hallmarks of Netherton syndrome. *J Exp Med* 2014 ; 211 : 499.
 - 7) Inaba Y, Kanazawa N, Muraoka K, et al. Dupilumab Improves Pruritus in Netherton Syndrome : A Case Study. *Children (Basel)* 2022 ; 9 : 310.
 - 8) Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Human Inborn Errors of Immunity : 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol* 2022 ; 42 : 1473.
 - 9) Derry JM, Ochs HD, Francke U. Isolation of a novel gene mutated in Wiskott-Aldrich syndrome. *Cell* 1994 ; 78 : 635.
 - 10) Kahr WH, Pluthero FG, Elkadri A, et al. Loss of the Arp2/3 complex component ARPC1B causes platelet abnormalities and predisposes to inflammatory disease. *Nat Commun* 2017 ; 8 : 14816.
 - 11) Lanzi G, Moratto D, Vairo D, et al. A novel primary human immunodeficiency due to deficiency in the WASP-interacting protein WIP. *J Exp Med* 2012 ; 209 : 29.
 - 12) Holland SM, DeLeo FR, Elloumi HZ, et al. STAT3 mutations in the hyper-IgE syndrome. *New Eng J Med* 2007 ; 357 : 1608.
 - 13) Minegishi Y, Saito M, Tsuchiya S, et al. Dominant-negative mutations in the DNA-binding domain of STAT3 cause hyper-IgE syndrome. *Nature* 2007 ; 448 : 1058.
 - 14) Minegishi Y, Saito M, Morio T, et al. Human tyrosine kinase 2 deficiency reveals its requisite roles in multiple cytokine signals involved in innate and acquired immunity. *Immunity* 2006 ; 25 : 745.
 - 15) Zhang Q, Davis JC, Lamborn IT, et al. Combined immunodeficiency associated with DOCK8 mutations. *N Eng J Med* 2009 ; 361 : 2046.
 - 16) Yamamura K, Uruno T, Shiraishi A, et al. The transcription factor EPAS1 links DOCK8 deficiency to atopic skin inflammation via IL-31 induction. *Nat Commun* 2017 ; 8 : 13946.
 - 17) Béziat V, Li J, Lin JX, et al. A recessive form of hyper-IgE syndrome by disruption of ZNF341-dependent STAT3 transcription and activity. *Sci Immunol* 2018 ; 3 : eaat4956.
 - 18) Schwerd T, Twigg SR, Aschenbrenner D, et al. A biallelic mutation in *IL6ST* encoding the GP130 co-receptor causes immunodeficiency and craniosynostosis. *J Exp Med* 2017 ; 214 : 2547.
 - 19) Spencer S, Bal SK, Egner W, et al. Loss of the interleukin-6 receptor causes immunodeficiency, atopy, and abnormal inflammatory responses. *J Exp Med* 2019 ; 216 : 1986.
 - 20) Sharma M, Leung D, Momenilandi M, et al. Human germline heterozygous gain-of-function STAT6 variants cause severe allergic disease. *J Exp Med* 2023 ; 220 : e20221755.
 - 21) Villa A, Santagata S, Bozzi F, et al. Partial V(D) J Recombination Activity Leads to Omenn Syndrome. *Cell* 1998 ; 93 : 885.
 - 22) Bennett CL, Christie J, Ramsdell F, et al. The immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) is caused by mutations of FOXP3. *Nat Genet* 2001 ; 27 : 20.
 - 23) Ramsdell F, Ziegler SE. FOXP3 and scurfy : how it all began. *Nat Rev Immunol* 2014 ; 14 : 343.

* * *