

# マルホ皮膚科セミナー

2017年11月23日放送

「第116回日本皮膚科学会総会 ③ 教育講演4-3

穿孔性皮膚症は、大半の患者に

糖尿病や慢性腎臓病がみられる難治性皮膚疾患である」

九州大学病院 油症ダイオキシン研究診療センター  
副センター長 三苦 千景

皮膚科診療では様々な全身疾患に関連した皮膚疾患に遭遇します。“皮膚病変から考える全身性疾患”のうち、穿孔性皮膚症について解説いたします。

## 穿孔性皮膚症

穿孔性皮膚症は1967年に初めて報告された慢性皮膚疾患です。組織学的に、変性した皮膚成分が表皮や毛包上皮を貫いて皮膚外に排出される、いわゆる経表皮性排出像がみられます。以前は、排出される成分、排出される部位の違いにより、反応性穿孔性膠原線維症、Kylre病、穿孔性毛包炎、蛇行性穿孔性弾性線維症の4疾患に分類されてきました。しかし、蛇行性穿孔性弾性線維症を除く3疾患は臨床像、病理組織像、合併症が類似しており、同一症例で混在していることもあります。そこで、こ

## 穿孔性皮膚症 (perforating dermatosis)

- ◆組織学的に、変性した皮膚成分が表皮や毛包上皮を貫く経表皮性排出像がみられる皮膚炎である。
- ◆反応性穿孔性膠原線維症、Kylre病、穿孔性毛包炎、蛇行性穿孔性弾性線維症の4疾患に分類されるが、臨床像や組織像が類似することが多い。
- ◆前3疾患は、後天性穿孔性皮膚症 (acquired perforating dermatosis<sup>1)</sup>)という疾患概念にまとめられることが多い。
- ◆大半の症例に全身性疾患がみられる<sup>2)3)</sup>。

1) Rapini RP, et al. Acquired perforating disorders. Evidence for combined transepidermal elimination of both collagen and elastic fibers. Arch Dermatol 1989; 125: 1074-8.  
2) Kim SW, et al. A clinicopathologic study of thirty cases of acquired perforating dermatosis in Korea. Ann Dermatol 2014; 26: 162-71.  
3) Saray Y, et al. Acquired perforating dermatosis: clinicopathological features in twenty-two cases. J Eur Acad Dermatol Venereol 2010; 24: 223-7.

の3疾患を後天性穿孔性皮膚症 (acquired perforating dermatosis) としてまとめられることが多いです。

後天性穿孔性皮膚症、蛇行性穿孔性弾性線維症とも大半の症例で全身性疾患の合併がみられるという特徴があります。今日は、日常診療でみる機会の多い、後天性穿孔性皮膚症を主体に解説いたします。

### 穿孔性皮膚症の臨床像

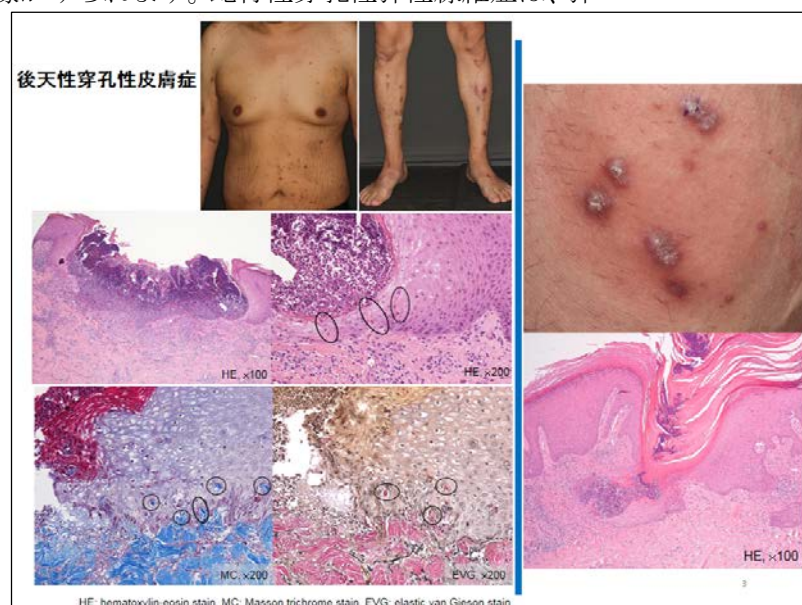
後天性穿孔性皮膚症では、外力を受けやすい四肢の伸側、ついで体幹に角化性丘疹や結節が多発します。皮疹は強い痒みを伴うことが多いですが、ひりひりした痛みを訴える方もいます。多くの症例で、頻回な搔爬行為に続くKobner現象がみられます。また、後天性穿孔性皮膚症の症例を集積した研究では、60-80%の症例で全身性疾患の合併がみられ、その多くは糖尿病や慢性腎臓病でした。組織学的に、皮膚外に排出される主たる皮膚成分は真皮の変性した膠原線維、ケラチノサイトや角栓です。

一方、蛇行性穿孔性弾性線維症は、項頸部や四肢、体幹上部に皮疹が好発します。同様にKobner現象がみられます。病理組織学的に、肥厚した表皮が変性した弾性線維を取り囲むようにして、弾性線維が排出される像がみられます。蛇行性穿孔性弾性線維症は、弾性線維性仮性黄色腫、遺伝性結合織疾患であるMarfan症候群やEhlers-Danlos症候群患者にみられることが多く、D-ペニシラミン内服に続く例もあります。

### 穿孔性皮膚症の症例提示

穿孔性皮膚症の確定診断には皮膚生検が必要です。しかし、経表皮性排出像を確認するためには連続切片の作成や特殊染色を要する症例も多々あります。非侵襲性のダーモスコピー検査の有用性については、後天性穿孔性皮膚症にお

穿孔性皮膚症の臨床像		
疾患	排出される主たる皮膚成分	臨床像の特徴
後天性穿孔性皮膚症	反応性穿孔性膠原線維症 reactive perforating collagenosis Kyle病 Kyle's disease 穿孔性毛包炎 perforating folliculitis	膠原線維, 表皮, 角栓 ・四肢の伸側, ついで体幹に角化性丘疹や結節が多発する。 ・そう痒, ひりひりした痛みを伴う。 ・Kobner現象陽性 ・60-80%に全身性疾患がみられる(糖尿病, 慢性腎臓病など)
蛇行性穿孔性弾性線維症 elastosis perforans serpiginosa	弾性線維	・項頸部や四肢, 体幹上部に好発。 ・Kobner現象陽性 ・弾性線維性仮性黄色腫, Marfan症候群, Ehlers-Danlos症候群, D-ペニシラミン内服



いて検証されており、特徴的な所見が得られることもあります。

症例を提示します。2 症例とも、2 型糖尿病に罹患しており、糖尿病性腎症から末期腎不全に陥り、血液透析が行われていました。

この症例では腹部の掻痒を伴う角化性丘疹を皮膚生検しています。後天性穿孔性皮膚症において典型的な組織像です。表皮はカップ型に欠損して、欠損部は好塩基性に染色される変性した膠原線維やケラチノサイト、炎症性細胞で充填されています。欠損部周囲の表皮は肥厚し、真皮から表皮内に貫くように膠原線維が穿孔しています。H-E 染色では経表皮排出像が分かりにくいですが、特殊染色を行うと、膠原線維は表皮細胞間に Masson trichrome 染色では淡く青色に染色され、Elastica van Gieson 染色では淡く好酸性に染色されます。

一方の症例では下腿の角化性結節を皮膚生検しています。ひりひりした痛みを伴っていました。組織学的に穿孔性毛包炎の像がみられました。毛包の開大と角栓形成がみられ、好塩基性に染色される変性した線維や炎症性細胞が毛包壁を破壊するように貫いています。

### 合併する全身性疾患

穿孔性皮膚症では、多くの症例で全身性疾患の合併がみられます。

海外において、後天性穿孔性皮膚症についてはいくつかのコホート研究があります。いずれも 20–30 例の症例を集積して検証されており、60–80% に全身性疾患の合併があります。50–60% が糖尿病、ついで 20–30% に慢性腎臓病がみられます。10% 前後は維持透析を受けていました。その他にも肝炎、甲状腺疾患、心循環器系疾患、悪性腫瘍の合併例もありますが、まだこれらの疾患と後天性穿孔性皮膚症との合併が病因として関連があるのか、偶発性なのかについてははっきりしていません。

近年、後天性穿孔性皮膚症に遭遇する機会が多いのは、本邦において糖尿病と慢性腎臓病の罹患患者数が増えているためかもしれません。

### 後天性穿孔性皮膚症の合併症

	*Kim SW, et al. <i>Ann Dermatol</i> , 2014 (Korea)	*Akoglu G, et al. <i>Eur J Dermatol</i> , 2013 (Turkey)
症例数	30 (男性 12 名, 女性 18 名) 1 例 蛇行性穿孔性弾性線維症を含む	25 (男性 14 名, 女性 11 名)
年齢	平均 55.5 (30~83)	平均 51.8 (26~72)
合併症	あり 19 (63.3%)	あり 21 (84.0%)
糖尿病	17 (56.7%), 1 型 2, 2 型 15	13 (52.0%), 1 型 9, 2 型 4
慢性腎不全	10 (33.3%)	慢性腎臓病 5 (20.0%)
透析	5 (16.7%), 血液透析 3, 腹膜透析 2	2 (8.0%), 血液透析 2
悪性腫瘍	—	1 (4.0%), ホジキンリンパ腫

\*: 抜粋引用

## 後天性穿孔性皮膚症の発症機序（仮説）

後天性穿孔性皮膚症の発症機序については明らかになっていません。

後天性穿孔性皮膚症では糖尿病と慢性腎臓病の合併が多く、慢性腎臓病、維持透析の原因疾患として糖尿病性腎症が最も多いことより、これまでに糖尿病を背景とした発症機序について検証されています。

糖尿病では、血液中の高濃度の糖、酸化物のため、皮膚真皮のコラーゲンやエラスチンが非酵素的な糖化反をうけ、終末糖化産物 (advanced glycation end product、略して AGE) を生じます。この AGE で修飾された膠原線維が経表皮性排出像を生じる最も大きな因子として考えられています。

AGE 化したコラーゲンと表皮細胞を用いた基礎的研究によると、培養表皮細胞が AGE 化した type I、type III コラーゲンと接触すると、表皮細胞のケラチン 10 やインボルクリンの発現が増強します。つまり、AGE は表皮細胞の終末分化を促進します。さらに、表皮細胞で基底膜の type IV コラーゲンを分解する MMP-9 の発現も増強します。さらに、糖尿病、慢性腎臓病患者では皮膚乾燥や皮膚掻痒がみられ、そのため頻回な掻爬行為により表皮の損傷が生じます。

まとめますと、真皮の膠原線維が AGE により修飾されている糖尿病患者では、皮膚の掻爬により表皮が欠損し、表皮細胞が AGE 化コラーゲンと直接接触します。すると、表皮細胞の終末分化が促進し、MMP-9 の産生も増強します。これにより、表皮細胞のターンオーバーが促進すると同時に、MMP-9 により表皮真皮境界の基底膜が障害し、さらに表皮細胞と AGE 化コラーゲンの接触が増えます。また、AGE 化コラーゲンは表皮細胞に発現している AGE 受容体、CD36 と結合し、表皮細胞の移動によって、最終的に皮膚外に排出されるのではないかと考えられています。

それに加え、AGE-AGE 受容体反応により炎症性サイトカインの産生に続く炎症性細胞の局所浸潤、糖尿病による末梢血管障害による低酸素状態、悪性腫瘍患者にみられる酸化ストレス状態も、後天性穿孔性皮膚症の発症に関与していると推測されますが、詳細につきましては今後の検証が待たれます。

