



カポジ水痘様発疹症 ～overviewと問題点の提起～

渡辺 大輔 先生 愛知医科大学医学部 皮膚科 教授

カポジ水痘様発疹症の歴史と定義

歴史

カポジ水痘様発疹症は、ハンガリー生まれの皮膚科医、病理医であるMoritz Kaposiにより初めて報告された。1887年に報告されたカポジ水痘様発疹症に関する最初の論文には、臨床的特徴が正確かつ詳細に記載されている。当時はウイルスについて詳しく解明されていなかったため、Moritz Kaposiは真菌が原因の皮膚疾患と推察し、eczema herpetiformeと命名した。1898年に、著名な皮膚科医であるFritz Juliusbergが同疾患の原因をウイルスと特定し、Pustulosis varioliformis acutaと命名した。その後、名称はKaposi-Juliusberg's syndromeあるいはKaposi's varicelliform eruption (カポジ水痘様発疹症)とされた。1950年代に原因ウイルスとしてワクチニアウイルスと単純ヘルペスウイルス(HSV)の2種類が特定され、原因ウイルスによってeczema vaccinatumとeczema herpeticumにそれぞれ分類された。天然痘が世界から根絶され、ワクチニアウイルスによる患者は基本的には認められなくなったが、天然痘の予防接種を受けた米国陸軍兵の男児に、ワクチニアウイルスによる水痘様発疹症が認められるなど、現在でも稀に報告がある。

定義

カポジ水痘様発疹症は、広義(Kaposi's varicelliform eruption)ではアトピー性皮膚炎(AD)、脂漏性皮膚炎、ダリエ病、尋常性魚鱗癬などの基礎疾患を持つ患者に生じる播種性の皮膚ウイルス感染症と定義され、原因ウイルスとしてHSV-1、HSV-2、コクサッキーウイルスA16、ワクチニアウイルスなどがあげられる。しかし、狭義(eczema herpeticum)では、主にADなどの基礎疾患を持つ患者に生じる播種性のHSV感染症と定義され、HSV-1の初感染によるものが多いが、HSV-2によるものもある。また近年では、再発を繰り返す患者が増加している。今回はこの狭義のカポジ水痘様発疹症について取り上げる。

カポジ水痘様発疹症の発症に影響を与える因子

カポジ水痘様発疹症の発症には、皮膚バリア機能異常や免疫異常が関与していると推測される(図1)¹⁾。

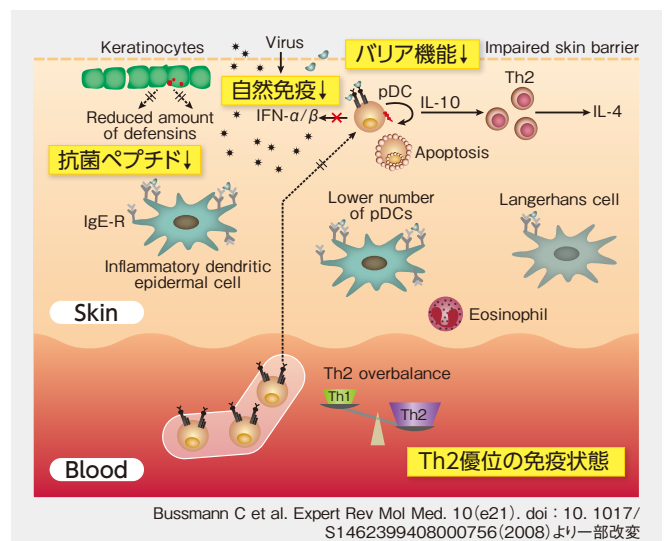


図1 カポジ水痘様発疹症 発症のメカニズム

皮膚バリア機能異常

一部のAD患者では皮膚バリア機能を担うフィラグリン遺伝子に変異があることが明らかになっている²⁾。また、顆粒層の細胞同士を密着させて、微生物の侵入や水分などの流出・流入を制限するタイトジャンクションの構成分子であるclaudin-1の発現も低下している³⁾。そのため、AD患者は皮膚バリア機能が低下し、ウイルスなどの外来抗原が侵入しやすくなっている。さらに、このフィラグリンやclaudin-1の発現低下がカポジ水痘様発疹症の発症や悪化に関与している可能性がある。カポジ水痘様発疹症の既往歴があるAD患者は、既往歴のないAD患者よりフィラグリン遺伝子変異の発現率が高いこと⁴⁾、ヒト角質細胞のclaudin-1発現を抑制するとHSVに対する感受性が上昇することが報告されている⁵⁾。

抗菌ペプチドのcathelicidin(LL-37)は抗菌活性およびHSVなどに対する抗ウイルス活性を示すことが知られている⁶⁾。カポジ水痘様発疹症の既往歴のあるAD患者では、LL-37やhuman β -defensinsの分泌低下が報告され

ており⁷⁾、抗菌ペプチドの分泌低下もADにおけるカポジ水痘様発疹症の発症に関与すると考えられる。

免疫異常

ADではTh1/Th2のバランスがTh2に傾いているが、Th2優位の免疫状態はHSVに対する免疫応答を低下させ、カポジ水痘様発疹症を誘発すると考えられる。Th2の免疫応答に関与するIL-25はフィラグリンの発現を抑制するとともに、他のTh2サイトカインと共働してHSV-1の増殖を促進する⁸⁾。また、Th2サイトカインのIL-4、IL-13によるhuman β -defensinsの発現低下や⁹⁾、IL-4の過剰分泌によるウイルス排除に働くIFNの分泌低下が報告されている¹⁰⁾。さらに、Th2優位の免疫状態では、IFNを産生する形質細胞様樹状細胞(pDC)の表皮への遊走が障害されることが報告されている¹⁰⁾。

カポジ水痘様発疹症の臨床経過および治療の課題

臨床経過

カポジ水痘様発疹症は、発熱、リンパ節腫脹などの前駆症状とともに顔面、頸部を主体に多発性の小水疱が出現し、それらが播種状に拡大し、膿疱、びらんとなった後に痂皮を形成する。びらん病変に黄色ブドウ球菌などが二次感染し、伝染性膿痂疹が発症すると鑑別が必要な場合もある。HSV初感染の場合は全身症状が強く、びらん形成により局所に強い痛みを生じることもあるが、再発の場合は一般に軽症であることが多い。

カポジ水痘様発疹症の重症度を規定する因子

カポジ水痘様発疹症の重症度判定について現在のところ明確なコンセンサスは得られていない。重症度を規定する際に考慮する必要がある項目は、主に皮疹の重症度と合併症・全身症状の有無である。その他にも、初感染・再発の別、重症度との関連は明らかではないが、HSVの型や基礎疾患なども考慮すべき因子として考えられる(表1)。

表1 カポジ水痘様発疹症の重症度を規定する際に考慮すべき項目

- 1 皮疹の重症度
- 2 合併症・全身症状の有無
- 3 初感染・再発の別
- 4 HSVの型
- 5 基礎疾患

皮疹の重症度については、帯状疱疹と同様に皮疹面積や皮疹の個数だけをもとに判定することが適切か検討する必要がある。さらに、発症部位、すなわち顔面とそれ以外の部位で重症度をどのように判定するのか、複数部位に皮疹が出現した場合の重症度はどのように判定するのかなども検討が必要である。

合併症には、角膜ヘルペスや単純ヘルペス脳炎、臓器障害などHSVの感染拡大によるものと、伝染性膿痂疹や敗血症など細菌の二次感染によるものがある。重症例では、カポジ水痘様発疹症の皮疹が全身に拡がり、MRSAによる敗血症を合併して播種性血管内凝固症候群(DIC)を起こすケースも稀にある。このような可能性も考慮し、皮疹のみならず、全身の状態(発熱、倦怠感、検査値異常など)も重症度の判定に加える必要がある。

治療法の選択について

症状に応じた治療法の選択についても明確なコンセンサスは得られていない。抗ヘルペスウイルス薬の外用・内服・点滴の使い分けおよび内服・点滴の適切な投与量の設定、二次感染やADに対する治療などの検討が必要である。抗ヘルペスウイルス薬という有効な治療薬はあるものの、未だ治療方針に関するエビデンスやガイドラインがないのが現状であり、これらのunmet medical needsを解消することが重要な課題である(表2)。

表2 カポジ水痘様発疹症の治療の課題

抗ウイルス療法

- 重症度による外用・内服・点滴の使い分け
- 内服・点滴の適切な投与量の設定

合併症の治療

- 二次感染に対する治療
- ADに対する治療

- 1) Bussmann C et al. Expert Rev Mol Med. 10(e21). doi : 10. 1017/S1462399408000756 (2008)
- 2) Palmer CN et al. Nat Genet. 38(4) 441 (2006)
- 3) De Benedetto A et al. J Allergy Clin Immunol. 127(3) 773 (2011)
- 4) Gao PS et al. J Allergy Clin Immunol. 124(3) 507 (2009)
- 5) De Benedetto A et al. J Allergy Clin Immunol. 128(1) 242 (2011)
- 6) Gordon YJ et al. Curr Eye Res. 30(5) 385 (2005)
- 7) Hata TR et al. Br J Dermatol. 163(3) 659 (2010)
- 8) Kim BE et al. J Invest Dermatol. 133(12) 2678 (2013)
- 9) Ong PY et al. N Eng J Med. 347(15) 1151 (2002)
- 10) Leung DY. Antiviral Res. 98(2) 153 (2013)