

診る・わかる・治す
皮膚科臨床アセット

A S S e t

10

ここまでわかった
乾癬の病態と治療

総編集●古江増隆
専門編集●大槻マミ太郎

中山書店

序

乾癬治療は、2010年に皮膚科領域で初となる抗体医薬（抗TNF- α 抗体製剤）が承認されたのを皮切りに、エポックメイキングな「生物学的製剤時代」に突入した。その1年後には抗IL-12/23 p40抗体も後を追うように承認の運びとなり、それら計3剤について、使用マニュアルや使用施設承認を含め、日本皮膚科学会が主導する形で市販後調査が進められている。

乾癬が生物学的製剤時代を迎えた背景には、欧米では関節リウマチや炎症性疾患を凌駕するほどメジャーな免疫疾患であるという認識がある。昨今はさらに、メタボリックシンドロームとの関連が取り上げられる機会が急増し、全身疾患としての側面がクローズアップされている。担癌や消耗性疾患で体重が激減するなど、体力が極端に落ちると乾癬の症状がまったく消えてしまう症例に遭遇するが、逆に患者が元気になると乾癬も“元気になる”のは皮肉である。

乾癬の病態に対する考え方は、時代とともに変遷してきた。その主役を担うのは表皮細胞とT細胞のどちらかという長年の議論を尻目に、昨今では真皮樹状細胞が重要な鍵を握る存在として浮上している。治療薬も当然、病態のパラダイムの変化に呼応して様変わりしてきた。逆にいえば、それだけ原因が究明しにくい慢性疾患ゆえに薬剤開発の格好の標的ともなり、エビデンスも莫大なまでに増えてきたともいえよう。考えてみれば、生物学的製剤だけでなく、シクロスポリンやエトレチナート、そしてビタミンD₃外用薬も紫外線療法も、すべて乾癬から出発している。皮膚科の代表的な治療薬は、乾癬とともに歩んできたといっても過言ではない。若い皮膚科医は、全身性免疫疾患としての他科との連携、治験も含めた多種多様な治療法の理解、生活指導やQOL評価、そして精神面のフォローアップ等々を含め、乾癬外来をしっかりと回って研鑽を積むべきである。「乾癬は骨が折れるから苦手」と言っているようでは情けない。

残念ながらわが国では、患者会活動が活発化する一方で、乾癬についての専門的書籍は少ない。本書では、これまでの時代的背景も考慮しながらあらゆる角度から乾癬を眺めたいと考え、数多くのエキスパートの先生に執筆を分担していただいた。本書が乾癬診療の一助となり、「ここまでわかった病態と治療」に今後さらなるブレイクスルーが訪れ、この頑固な病が根治に向かうことを願ってやまない。

2012年4月

専門編集 大槻マミ太郎
自治医科大学皮膚科学教室

Contents ● 目次

I 疫学・病因・病態・病理

1. 乾癬の疫学	飯塚 一	2
2. 乾癬の疾患遺伝子	馬淵智生, 小澤 明	6
3. 乾癬の病因・病態論の歴史	水谷 仁	11
4. 乾癬の病態 (1) ケラチノサイト	北島康雄	14
5. 乾癬の病態 (2) T細胞 (Th17 を中心に)	戸倉新樹	20
6. 乾癬の病態 (3) 制御性T細胞 (Treg)	森田明理	26
7. 乾癬の病態 (4) 好中球	照井 正	29
8. 乾癬の病態 (5) 単球 / マクロファージ	藤村 卓, 相場節也	32
9. 乾癬の病態 (6) 樹状細胞	小宮根真弓	36
10. 乾癬とアトピー性皮膚炎の病態比較：乾癬ではなぜ皮膚感染 症が起こりにくいのか	飯塚 一	41
11. 乾癬の動物モデル (遺伝子改変マウス)	佐野栄紀	44
12. 乾癬とかゆみ	種田研一, 高森建二	50
13. 乾癬の病理組織像	山元 修	53

II 症状・診断・鑑別診断

14. 乾癬の重症度とその評価基準	中川秀己	60
15. 乾癬患者の QOL	福地 修, 中川秀己	64
16. 乾癬は治癒するか	衛藤 光	71
17. “乾癬的性格” は存在するか	細谷律子, 竹中恵美	74
18. 乾癬の臨床分類	三橋善比古	80
19. 尋常性乾癬とその鑑別疾患	五十嵐敦之	87
20. 膿疱性乾癬とその鑑別疾患	大熊慶湖, 池田志孝	94
21. 関節症性乾癬とその鑑別疾患	小林里実, 谷口敦夫	99
22. 乾癬性紅皮症とその鑑別疾患	佐伯秀久	108

23. 滴状乾癬とその鑑別疾患	赤坂江美子	113
Column 【症例紹介】 滴状乾癬	赤坂江美子	116
24. 脂漏性乾癬	今福信一, 中山樹一郎	117
25. napkin/inverse psoriasis	坪田晶子	120
26. 爪乾癬	川原 繁	123
27. 再発性環状紅斑様乾癬	福地 修, 中川秀己	126
28. 薬剤誘発性の乾癬	相原道子	131
29. HIV と乾癬	斎藤万寿吉, 大久保ゆかり	137
30. 乾癬の類症 (1) SAPHO 症候群 (掌蹠膿疱症を含む)	照井 正	141
31. 乾癬の類症 (2) 稽留性肢端皮膚炎	蒲原 毅	147
32. 乾癬の類症 (3) 疱疹状膿痂疹	水芦政人, 相場節也	150

Ⅲ 悪化誘因・合併症

33. 乾癬の悪化因子	安部正敏	154
34. 乾癬と病巣感染	鳥居秀嗣	159
35. 乾癬と Köbner 現象	植木宏明	162
36. 乾癬と妊娠	奥山隆平	169
37. 乾癬とメタボリックシンドローム	伊藤寿啓	172
38. 乾癬と尿酸代謝	多田弥生	177
39. 乾癬とプロラクチン	神田奈緒子	180
40. 乾癬と悪性腫瘍	折戸秀光	187
Column 【症例紹介】 尋常性乾癬の治療経過中に皮膚悪性腫瘍を 多発した2例	折戸秀光	191
41. 乾癬とぶどう膜炎の合併	多田弥生	193
42. 乾癬と自己免疫性水疱症の合併	稻積豊子, 福田俊平, 橋本 隆	195
Column 【症例紹介】 抗 p200 類天疱瘡	稻積豊子, 福田俊平, 橋本 隆	198
43. アトピー性皮膚炎と乾癬は合併するのか	今福信一, 中山樹一郎	199
44. 乾癬と関節リウマチの合併	山本俊幸	203

IV 治療

45. 治療方針の組み立て方	大槻マミ太郎	208
46. ステロイド外用薬	江藤隆史	218
47. ビタミン D ₃ 外用薬	加藤則人	226
48. 適応外の外用薬	多田弥生	231
49. エトレチナート内服療法	清島真理子	234
50. シクロスポリン内服療法	大久保ゆかり	237
51. メトトレキサート内服療法	前島英樹	246
52. 関節炎治療薬 (DMARDs)	前島英樹	250
53. 漢方療法	夏秋 優	253
Column 【症例紹介】 漢方療法が奏効した例	夏秋 優	256
54. 紫外線療法	根本 治	257
55. 生物学的製剤	朝比奈昭彦	264
56. 顆粒球吸着除去療法 (GCAP)	金蔵拓郎	269
57. 死海療法, 温泉療法	小林 仁	272
58. 食事指導	高橋英俊	276

V 社会的対応

59. 患者会活動	安部正敏	280
60. 患者の立場と医師の立場	幸野 健	286
References		289
Index		323

5

乾癬の病態(2)

— T細胞(Th17を中心に) —

乾癬の病態研究の変遷

- 1980年代初期における乾癬の病態に関する研究の中心は、「角化細胞(ケラチノサイト)の増殖性疾患」というものであった。一方では、Munro微小膿瘍にまつわる好中球に注目した研究もなされていた(1)。
- しかし、次第に病態においてT細胞が注目されるようになり、T細胞を除くと乾癬病変が成立しないことからその関与は明らかとなった。さらに1989年にスーパー抗原の概念が確立して、一気にT細胞が主役として踊り出た(戸倉, 2004¹⁾)。スーパー抗原は、化膿連鎖球菌などの細菌が産生する毒素である。乾癬には病巣感染が原因となっているという考えは古くからあり、扁桃摘出が行われたこともあった。スーパー抗原説が乾癬の病態とマッチしたのは滴状乾癬である。
- この説の弱い点は、尋常性乾癬の多くの症例で感染がかかわるわけではないことであり、現在では、スーパー抗原は滴状乾癬をはじめとする一部の乾癬のトリガーとなっていると考えられている。
- いずれにしろT細胞が注目されるようになり、どのサブセットのT細胞が重要かという観点に研究の中心は移っていった。それと相まって樹状細胞が注目され、近年の乾癬研究へと流れていくことになる。

1 乾癬の病理病態についての歴史的な流れ

1. 角化細胞(ケラチノサイト)の活性化

2. 好中球の活性化

抗角層抗体説

3. リンパ球(T細胞)の活性化

スーパー抗原説
Th1細胞からTh17細胞へ

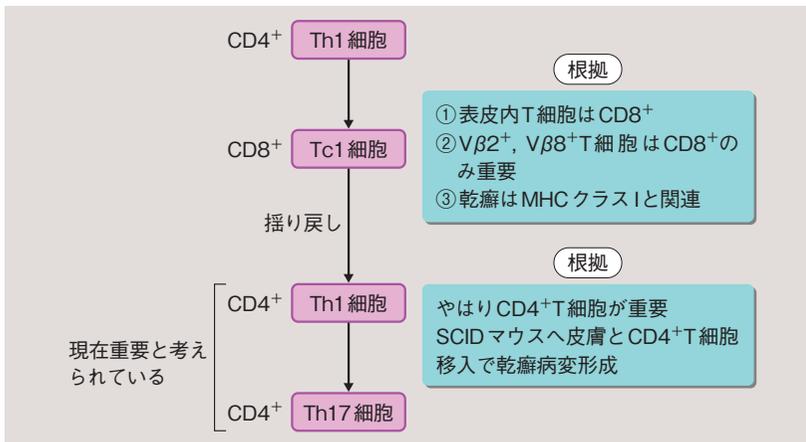
4. 樹状細胞(DC)の活性化

Box

スーパー抗原 (superantigen) は、黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*), 化膿連鎖球菌 (*Streptococcus pyogenes*) などの細菌が産生する毒素である。T細胞受容体 (T-cell receptor: TCR) の抗原結合部位は $V\alpha$, $J\alpha$, $V\beta$, $D\beta$, $J\beta$ の5つのコンポーネントから成り、抗原提示細

胞上の差し出し手である MHC によって提示された通常の抗原の認識は、この5つをすべて使う。しかしスーパー抗原の認識は、TCRの $V\beta$ 部分のみを使う。反応に TCR $V\beta$ しか関与しないため、数%~十数%のT細胞が活性化されることになり、非常に多くのT細胞の反応が起こる。

2 乾癬の皮疹を形成する T細胞の変遷



乾癬の皮疹を形成する T細胞の変遷

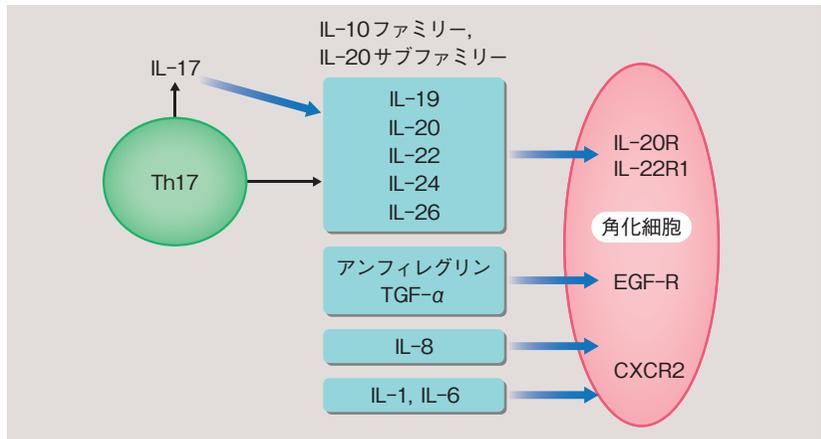
- 乾癬の病態形成に重要とみなされた最初の T細胞サブセットは、CD4陽性の Th1細胞であった (2)。これは今でも通用する概念ではある。
- その後、表皮内に浸潤する T細胞は CD8陽性の細胞であるという報告が相次ぎ、また化膿連鎖球菌由来のスーパー抗原に反応する T細胞は $V\beta 2^+$, $V\beta 8^+$ T細胞であって、それらは CD8陽性であるという知見が出され、CD8陽性 T細胞が注目された。
- しかし、その後、また CD4が重要だとの揺り戻しが起こった。SCIDマウスへ乾癬患者の皮膚と CD4陽性 T細胞を移入すると、乾癬病変を作ることができたからである (Nickoloffら, 1999²⁾)。さらに、最近では Th17細胞が最も重要なポピュレーションとして表舞台に登場している。
- 依然として、「乾癬は Th1病である」という面をもっているのは事実であり、現在では、「乾癬は Th17細胞と Th1細胞の関与する疾患である」という言い方が正しいといえよう。

Topics

最近、IL-22のソースとしてTh22やT22も提唱されている(Nograllesら, 2009³⁾). IL-22はTh17細胞が産生するが、IL-17を産生しない他のT細胞サブセットもIL-22を産生することが判明した。CD4陽性細胞の場合はTh22細胞と呼ぶべきであるが、実際にはCD8陽性細胞も

IL-22を産生するという観察からT22細胞と呼ぶべきという考えもある。T22細胞はむしろアトピー性皮膚炎におけるIL-22産生細胞となっているかもしれず、乾癬におけるT22細胞あるいはTh22細胞の研究が注目されている。

3 角化細胞の増殖を促すサイトカイン



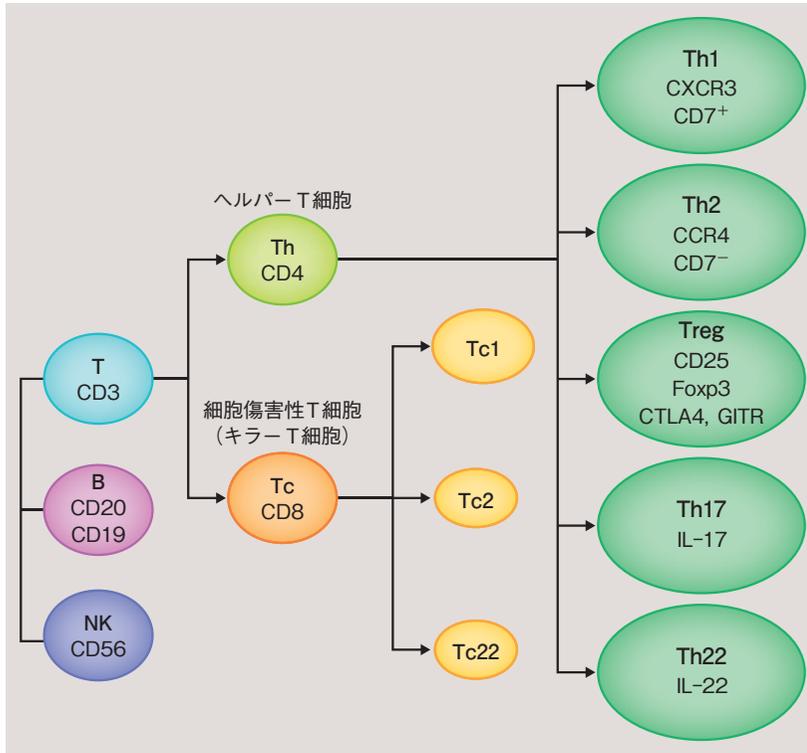
Th17 細胞の登場

- Th17 細胞の登場は乾癬に対する考え方を大きく進展させた。Th1 細胞が病態に重要だとしても、Th1 サイトカインであるインターフェロン- γ (IFN- γ) 自体には、角化細胞を増殖させる能力はない。
- 角化細胞を増殖に導くサイトカインは、IL-10 ファミリーあるいはIL-20 サブファミリーと称せられるサイトカインで、IL-19, IL-20, IL-22, IL-24, IL-26 がこれにあたる。このなかでIL-22は特に重要である。角化細胞はこれらのサイトカインに対する受容体 (IL-20R, IL-22R1 など) を発現している。IL-22を産生するT細胞はTh17細胞であり、角化細胞増殖におけるTh17細胞の役割が明らかとなった (3)。
- Th17細胞はヘルパーT細胞の一つのサブセットであり (4), IL-17A, IL-17F, IL-22を産生し、局所の炎症を起こす*1。

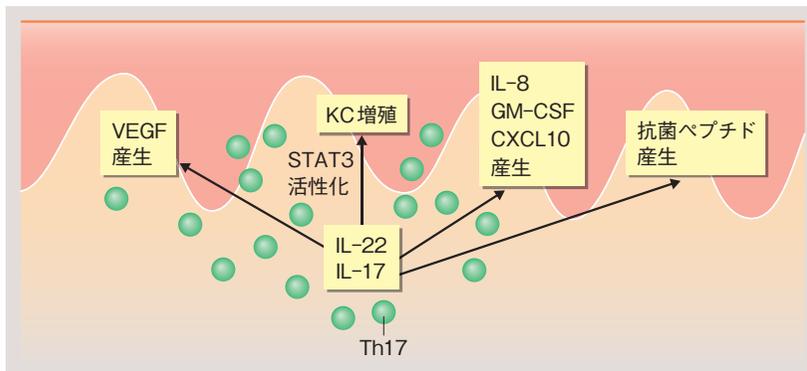
IL-17自体の働きは、角化細胞のGM-CSFやIL-6の産生促進、ケモカインであるIL-8やCXCL10の産生促進、血管内皮細胞増殖因子(VEGF)の産生促進などがある(5)。最も重要なものは、IL-22と共同してSTAT3を活性化し、角化細胞を増殖に導くことである。IL-22は上皮系細胞に働いて、サイトカイン、ケモカイン、抗菌ペプチドを産

*1 本来Th17細胞はIL-17を産生するT細胞として、関節リウマチ、多発性硬化症、炎症性腸疾患など自己免疫疾患で注目された。“proinflammatory T cell” (前炎症性T細胞) というニックネームをもち、あるいは“from precursors to players in inflammation and infection” (炎症や感染で火付け役からエフェクター細胞まで演ずる) とも表現される(Kornら, 2009⁴⁾).

4 末梢血リンパ球



5 Th17細胞の表皮角化細胞に対する作用



生させる。

IL-17とIL-22は共同作用があり、特に角化細胞からのIL-8産生促進は相乗的である。IL-8は好中球に対するケモカインであることを考えると、Munro微小膿瘍の機序になっていると考えられる。

- 末梢血でのTh17細胞割合は、正常人 $0.42 \pm 0.07\%$ に対し、乾癬患者 1.30 ± 0.20 と3倍である。またIFN- γ 産生細胞は、正常人 $9.2 \pm 1.5\%$ に対し、乾癬患者 $41.7 \pm 10.6\%$ と、やはり3倍である。IL-17産生細胞割合とIFN- γ 産生細胞割合の間には有意な相関がある。

治療方針の組み立て方

基本的な治療方針

- 乾癬の治療方針は、大きく分けて局所療法と全身療法の2つに大別される。治療の基本は、まず局所療法の中心を占める外用療法が第一選択であり、全身照射の紫外線療法を含む全身療法は第二選択、すなわち外用治療抵抗性の場合の選択肢となる。
- 局所療法の中心となるのは外用療法であるが、オプションとして光線療法のなかのターゲット型紫外線療法も該当する。全身療法には内服療法、ターゲット型以外の光線（紫外線）療法、そして生物学的製剤による注射療法がある。

治療選択の前に考慮すること

- 治療の選択にあたってまず考慮すべき項目としては、疾患要因、治療要因、そして背景要因の3つがある。これらを十分に勘案したうえで、患者に最も適切な治療は何かを患者とともに考えていく必要がある。

疾患要因

- 乾癬の臨床病型：尋常性、膿疱性、紅皮症など。ただし相互に移行する場合もある。
- 皮疹の分布と程度：いわゆる重症度を意味し、BSA (body surface area) や PASI (psoriasis area and severity index), PGA (physician's global assessment) などが該当する。
- 既往歴：特に悪性腫瘍や結核、肝炎などが重要である。
- 合併症：糖尿病、高血圧、脂質異常症を含めたメタボリックシンドローム、間質性肺炎を含めた慢性呼吸器疾患、ウイルス性肝炎、他の感染症などが重要である。

治療要因

- 治療の特性や特徴

- 併用療法
- 過去の治療歴や副作用：内服治療とその副作用発現、紫外線療法では総照射回数と線量（特にPUVA）が重要である。

背景要因

- 年齢、性別：妊娠希望も重要な因子である。
- QOLの障害度：皮膚疾患一般に用いられるDLQI（dermatology life quality index）以外に、乾癬特異的な指標とされるPDI（psoriasis disability index）も有用である。
- 患者の性格や希望：治療に伴うストレスを考慮した治療アドヒアランスも重要な因子となる。
- 通院条件や経済的背景、など

局所療法の選択

- 局所療法の基本となる外用療法には、ステロイド外用薬とビタミンD₃外用薬がある。なお、乾癬への保険適用はないが、タクロリムス軟膏も乾癬には有用であり、特に顔面や間擦部の病変に有効性が示されている。
- 局所療法には外用療法以外にターゲット型紫外線（ナローバンドUVB：NB-UVB）療法があり、それは体幹や四肢の外用療法に抵抗する難治性部位にはよい適応となる。全身療法に移行する前に考慮してもよい選択肢といえよう*1。

*1 詳細は「54. 紫外線療法」の項を参照。

生物学的製剤以外の全身療法の導入と選択の基準

- 生物学的製剤以外の全身療法としては、内服療法と紫外線療法（局所照射のターゲット型以外）があり、内服療法にはシクロスポリン、エトレチナート、メトトレキサート*2の3種類がある*3。
- 全身療法は一般に、外用治療抵抗性の場合に適応となる。より具体的には、
 - ①病変が広範囲に拡大した場合
 - ②角化や浸潤などが強く外用療法に抵抗する場合
 - ③頭皮や爪など、部位によって外用療法そのものに限界がある場合
 などが該当する。
- 全身療法の導入基準は、この10年間で国内外において大きく変わってきている。代表的な内服治療としてわが国で汎用されてきたシクロスポリンをとってみても、国内で2004年に公表された「シクロスポリンMEPCによる乾癬治療ガイドライン」をみると、尋常性乾癬ではBSAすなわち皮疹面積が30%以上、またはPASIスコアが12以上に及ぶものがまずその対象となっている（中川ら、2004¹⁾。

*2 メトトレキサート（MTX）は世界的には乾癬の標準治療薬であり、特に合併する関節炎にも頻用されているが、わが国においては乾癬に対する適応を有していない。

*3 「49. エトレチナート内服療法」「50. シクロスポリン内服療法」「51. メトトレキサート内服療法」の項を参照。

それらの条件（数字）を満たさずとも、従来の治療に抵抗性を示す患者、QOLが障害されている患者、現在の治療効果に満足が得られない患者などに対しては実際には使用を認めており、必ずしも皮疹の重症度だけでその適応を決定するわけではないが、BSA 30%以上が重症で、10～30%未満は中等症と考えられていたのは事実である。アメリカでは当時、BSA 10%以上を重症とする考え方が主流になりつつある頃であった。

***4** DLQIスコア10以上を皮疹部位に当てはめて考えると、露出部の皮疹の程度と強く関連することが示されている。すなわち、頭頸部（特に被髪頭部）、手や指（爪を含む）などが該当し、これらは部位によって外用治療そのものが効きづらい部位とも一致する。

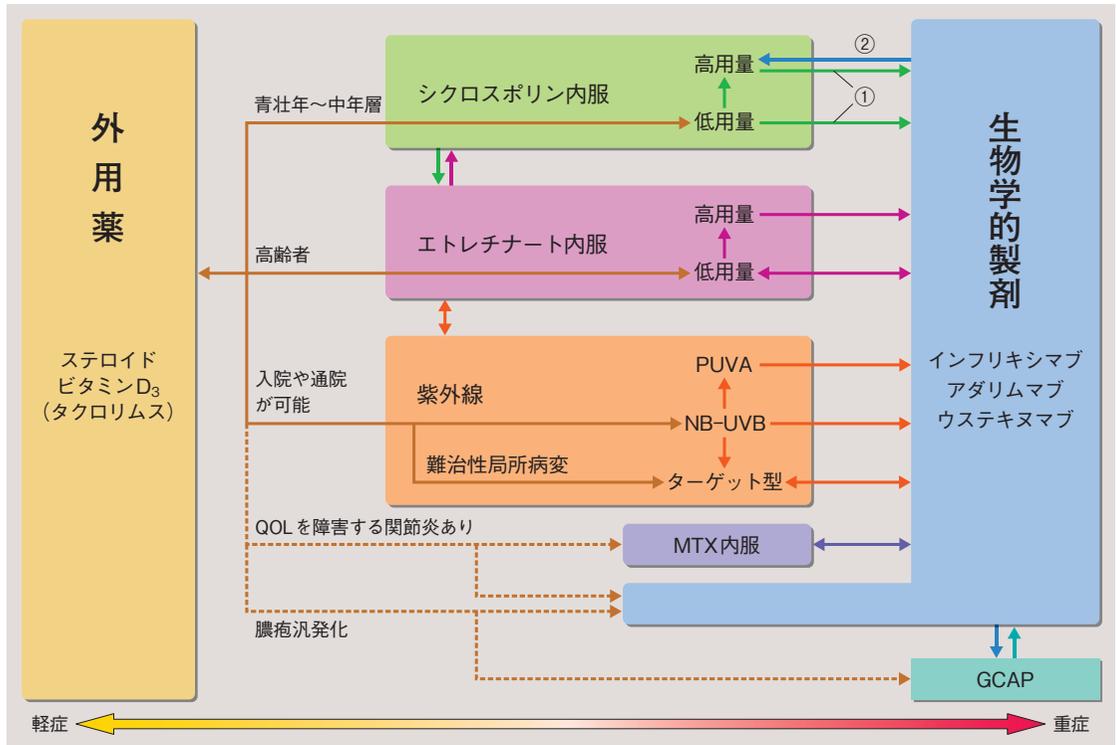
- 一方、現在の全身療法の導入基準としては、“the rule of 10s”が世界的に広く使用されている（Finlay, 2005²⁾。すなわち、BSA 10%以上だけでなく、PASIスコア10以上、QOLの代表的指標であるDLQIスコア10以上***4**のいずれかを満たす（あるいは、前2者のいずれかとDLQI 10以上を同時に満たす場合という考え方もある）、というものである。この基準は、欧米での重症度基準の中等症～重症とほぼ一致している。
- 紫外線療法を含めた全身療法の選択順位は、わが国では施設によってそれぞれ異なっており、一定の基準はない。全身療法を包括する国内の治療ガイドラインは存在しないが、これまでに小林ら、飯塚、森田、梅澤らにより、重症度別の治療方法やアルゴリズム的アプローチが提唱されてきた（小林ら, 1999³⁾; 飯塚, 2006⁴⁾; 森田, 2006⁵⁾; 梅澤ら, 2008⁶⁾。特に、2006年には飯塚により乾癬治療のピラミッド計画が提唱され、2008年には梅澤らにより患者QOLおよび治療アドヒアランスに基づく乾癬治療アルゴリズムの提言がなされている。
- **1)**に、シクロスポリン低用量内服を青壮年～中年層患者に対する全身療法の第一選択とし、高齢者ではエトレチナート、そして入院や頻回通院が可能な患者には紫外線療法も重要な選択肢とする私案を示した。

生物学的製剤の導入基準

- 2010年1月から、皮膚科領域でも乾癬に対する生物学的製剤の適用が認められ、抗TNF- α 抗体製剤のインフリキシマブとアダリムマブ、そして2011年3月に新たに発売された抗IL-12/23 p40抗体のウスチキヌマブを加えた3剤が、現在使用可能となっている***5**。
- 生物学的製剤は、3剤を包括した日本皮膚科学会の使用マニュアル（以下、日皮会マニュアル）（大概ら, 2011⁷⁾）にも記されている通り、すでに述べた治療要因や疾患要因、背景要因を十分に勘案したうえで、全身療法を必要としかつ生物学的製剤の治療が最適であると判断した患者が対象となる。
- 尋常性乾癬に対する生物学的製剤の使用にあたっては、原則としてまず他の全身療法を考慮すべきであるのに対し、進行性の関節破壊をきたす関節症性乾癬については、日常生活に支障が現れる以前に関節破壊を抑

***5** 「55. 生物学的製剤」の項を参照。

1 治療方針（筆者の考え方）



①：生物学的製剤への切り替え例で、シクロスポリンの中止により再燃が強く懸念される場合、移行期にシクロスポリンを数週間併用。

②：生物学的製剤の一次無効例や二次無効例で、次の治療に移行するまでの緊急避難として、シクロスポリンを数週間高用量で使用。

両向き矢印（ \leftrightarrow ）は併用可であることを示す。

NB-UVB：ナローバンドUVB，MTX：メトトレキサート，GCAP：顆粒球吸着除去療法。

Topics

将来の関節炎合併を予知しうる因子としては、爪病変、頭頸部や肛門臀部の皮疹の存在などが指摘されている（Wilsonら，2009⁹⁾）。また最近、自覚的関節症状のない尋常性乾癬でもsubclinicalな関節炎がかなり存在することを¹⁸FDG PET/CTにより明らかにした興味深い報告もみられる（Takataら，2011⁹⁾）。

制することが望ましく、治療にあたってはまず早期介入が必要な関節炎の有無を評価することが重要である。

- 1に、外用療法、紫外線療法、そして生物学的製剤を含めた全身療法の位置づけをアルゴリズム的に示した。

ひ ぶ か りんしよ
皮膚科臨床アセット10

ここまでわかった 乾癬の病態と治療

2012年6月8日 初版第1刷発行© [検印省略]

総編集……………ふる え ますたか
古江増隆

専門編集……………おおつきま み たろう
大槻マミ太郎

発行者……………平田 直

発行所……………株式会社 中山書店
〒113-8666 東京都文京区白山 1-25-14
TEL 03-3813-1100 (代表) 振替 00130-5-196565
<http://www.nakayamashoten.co.jp/>

本文デザイン・装丁……………花本浩一 (麒麟三隻館)

印刷・製本……………三松堂株式会社

ISBN978-4-521-73347-0

Published by Nakayama Shoten Co., Ltd.

Printed in Japan

落丁・乱丁の場合はお取り替え致します

-
- 本書の複製権・上映権・譲渡権・公衆送信権 (送信可能化権を含む) は株式会社中山書店が保有します。

- **JCOPY** <(社) 出版者著作権管理機構 委託出版物>

本書の無断複写は著作権法上での例外を除き禁じられています。複写される場合は、そのつど事前に、(社) 出版者著作権管理機構 (電話 03-3513-6969, FAX 03-3513-6979, e-mail: info@jcopy.or.jp) の許諾を得てください。

-
- 本書をスキャン・デジタルデータ化するなどの複製を無許諾で行う行為は、著作権法上での限られた例外 (「私的使用のための複製」など) を除き著作権法違反となります。なお、大学・病院・企業などにおいて、内部的に業務上使用する目的で上記の行為を行うことは、私的使用には該当せず違法です。また私的使用のためであっても、代行業者等の第三者に依頼して使用する本人以外の者が上記の行為を行うことは違法です。