

尋常性乾癬

東京医科大学皮膚科准教授 大久保ゆかり

病態

尋常性乾癬は、遺伝的素因(HLA-Cw6など)を背景に樹状細胞やTh1細胞、Th17細胞などを介した種々の免疫学的異常を呈する慢性炎症性皮膚疾患で、感染やストレスなどの環境因子により増悪することが知られている。現時点では、本疾患は完治、ないし長期にわたる寛解を維持することが困難な皮膚疾患の一つといえる。近年、乾癬の病態に関する理論はTh17を中心として数多くの報告がなされ、シクロスポリンによるT細胞抑制作用が認められて以来、免疫学、分子生物学の発達により一つの分子に標的を絞った生物学的製剤の開発がこれら理論の礎となったことはいうまでもない。Nickoloffらは、乾癬の病態においてT細胞や角化細胞の異常により樹状細胞やマクロファージから放出される腫瘍壊死因子(tumor necrosis factor; TNF)- α やインターロイキン(interleukin; IL)-23, さらにIL-23により誘導されるTh17, STAT3を活性化するIL-19とIL-20, IL-24, 表皮増殖能を有するIL-22などの重要性を報告している(図1)¹⁾。

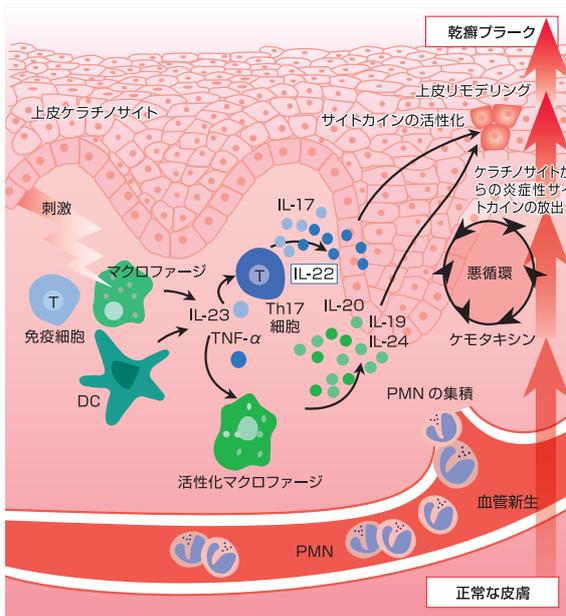


図1. 乾癬の病態

IL: インターロイキン, TNF: 腫瘍壊死因子, DC: 樹状細胞, PMN: 多形核白血球

(文献1)より引用・改変)

症状

1) 病型

乾癬では尋常性乾癬が8~9割を占め、関節症性乾癬、皮疹が小型の滴状乾癬、膿疱を伴う皮疹をもつ膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症などに分けられる。

2) 皮膚所見と症状

尋常性乾癬では典型的な皮疹をみる。典型疹は、白色調の膜様鱗屑を伴った数mm大の円形・環状を呈しており、境界明瞭なわずかに盛り上がった紅斑である(図2)。皮疹の鱗屑を剥がすと点状出血がみられるアウスピッツ現象がある。

その他に、ケプネル現象がある。皮疹のない部分に反復的な外力などが加わった場合、新たな乾癬の皮疹が誘発される現象のことであり乾癬の大きな特徴とされ、肘頭、膝蓋などの四肢伸側や腰・臀部、被髪部、頭髪の生え際などの外的物理的刺激が加わることの多い部位は好発部位となっている²⁾。

診断

1) 重症度の評価基準(BSA, PASI)

現在、乾癬の重症度は、①臨床医の評価(Physician's Global Assessment; PGA), ②病変面積(Body Surface Area; BSA)(表1), ③PASI(Psoriasis Area and Severity Index)スコアなどにより評価さ



図2. 乾癬の典型例

A: 下肢病変の臨床像

B: 爪甲病変の臨床像

C: 病理組織①表皮の肥厚, 不全角化, ②血管の増生, ③単核球と好中球浸潤(Munro's microabscess)

表 1. 重症度基準の評価方法

| | 評価方法 |
|------|--|
| BSA | 手掌を体表の1%として、体表面積当たりの病変の占める割合により評価 |
| PASI | 世界共通の指標。頭部、上肢、体幹、下肢4カ所に分け、紅斑、浸潤・肥厚、鱗G、病巣範囲を6段階で点数化したものに計算式を当てはめる(0~72点)。 |

表 2. PASIによる重症度基準の評価方法

| | 頭 部 | 上 肢 | 体 幹 | 下 肢 |
|-------------|--|-----------|-----------|-----------|
| a: 紅斑 | 各部位別(頭部、上肢、体幹、下肢)に皮膚症状(紅斑、浸潤・肥厚、鱗G)をそれぞれ5段階(0:なし, 1:軽度, 2:中等度, 3:高度, 4:きわめて高度)で評価し点数化する。 | | | |
| b: 浸潤・肥厚 | | | | |
| c: 鱗G | | | | |
| d: a+b+c 合計 | | | | |
| e: 病巣範囲 | 0, 1: <10%, 2: 10<30%, 3: 30<50%, 4: 50<70%, 5: 70<90%, 6: 90<100% 病巣範囲は体表面積に対する病変の面積で6段階で評価し点数化する。 | | | |
| d×e×部位別係数 | d×e×0.1=① | d×e×0.2=② | d×e×0.3=③ | d×e×0.4=④ |
| PASIスコア | ①+②+③+④の合計 | | | |

QOLの評価方法

| | 評価方法 |
|------------|---|
| DLQI | 皮膚疾患に用いられる。 最近7日間の皮膚症状がQOLに及ぼす影響を検討する。 10項目の質問からなり、「症状・感情」「日常生活」「レジャー」「仕事・学校」「人間関係」「治療」に分類される。 高得点ほどQOLが低い(0~30点)。 |
| Skindex-16 | 皮膚疾患に用いられる。 過去1週間の皮膚症状のQOL調査で16項目の質問からなり、各0~6までの7段階から選択する。 高得点ほどQOLは低い(0~96点)。 |
| PDI | 世界で初めて作成された、乾癬に特異的なQOLの指標。 15項目の質問からなり、「日常生活」「仕事」「人間関係」「治療」に分類、それぞれ4段階評価をする。 高得点ほどQOLが低い(0~45点)。 |

(文献2)-4より引用・改変)

れている(表1)。

2) QOLの評価

QOL(quality of life)はDLQI(Dermatology Life Quality Index), Skindex-16, およびPDI(Psoriasis Disability Index)などにより評価され(表2), 医師側の評価のみならず患者側に立った評価も加味されている。

Finlayらは、乾癬患者の重症度評価において「The Rule of Tens(10の法則)」(図3)としてBSA>10%, PASI>10, DLQI>10のいずれかの場合には、重症例として考慮すべきと提唱している⁵⁾。

治療

乾癬の治療は、外用療法、光線療法、免疫抑制薬や生物学的製剤などの全身療法に大別され、これらを単独または併用して用いるが、治療法の選択にはBSA, 重症度および患者QOLの障害度を考慮する。

1. 外用療法

従来より外用療法が乾癬治療の基本であり、活性型ビタミンD₃(以下、VD₃)外用薬やステロイド外用薬の単独または併用による治療が行われている。ステロイド外用薬の長期連用に関して、その副作用として皮膚萎縮や紫斑などの出現、また使用中止後の急性増悪も報告され、早期の減量が望ましいと考えられている。併用療法は異なる作用点をもつ両者の効果を期待できるとともに、副作用を軽減する。海外では、すでにVD₃外用薬とステロイド外用薬の合剤が発売されその有用性も報告されているが、本邦では未承認である。VD₃外用薬やステロイド外用薬の混合処方にはさまざま



図 3. The Rule of Tens(10の法則)

乾癬の中等症・重症の定義として、3つの基準のいずれか一つでも当てはまるか、または関節症状を伴う場合、外用療法だけでなくさらに積極的な治療を選択すべきである。(文献5)より引用・改変)

な意見もあるが、日常診療においては患者の外用療法のアドヒアランスを向上させる一つの手法として行う場合もある。われわれは、中等症以上の尋常性乾癬患者を対象にVD₃外用薬とステロイド外用薬を混合した外用薬について検討し、前治療でステロイド外用薬に抵抗性を示した症例やアドヒアランスを向上させる一つの手法としてはVD₃外用薬とステロイド外用薬との混合製剤による治療を開始し、速やかにVD₃外用薬に移行することが効果的な治療法であること、また未治療の患者やアドヒアランスがよい症例に対しては早期よりVD₃外用薬単独で治療する方法が有用性が高いことを報告した⁶⁾。ただし、両剤に関しては安易に混合すべきではなく、VD₃外用薬は酸性の基剤中では失活することが知られており、著しく酸性に傾いているようなステロイド外用薬との混合は避けなければならないことには注意が必要である。

2. 内服療法

シクロスポリン、レチノイドは重症乾癬を主体に用いられる。メトトレキサート(メトトレキサート[®])は乾癬における適応はないが、重症乾

癬，関節症性乾癬に用いられることがある。抗ヒスタミン薬は痒みを抑え，搔破によるケブネル現象を予防できる。

1) シクロスポリン(ネオール®)

シクロスポリン(ネオール®)の初期投与量は皮疹の重症度，患者のQOL，患者の治療満足度に加え基礎疾患や併用薬などを考慮し，2.5～3 mg/kg/日，分2で開始し，効果がなければ徐々に増量する(最大投与量5 mg/kg/日)。寛解導入後に漸減または中止する。本剤は，用量依存性に腎障害，血圧上昇をきたすので定期的な検査が必要となる。使用注意・禁忌薬剤にも留意する。間歇的投与による寛解導入療法としての使用法が世界的にも推奨されている。本邦では，中等症以下の患者にもQOL改善を目的として1日1回朝食前後に少量間歇投与を行うことが多い⁷⁾⁸⁾。

2) レチノイド

エトレチナート(チガソン®)は初期導入量として0.5～1 mg/kg/日，分2～3を用い，軽快とともに減量する。汎発性膿疱性乾癬には第1選択薬となる。エトレチナート(チガソン®)と内服PUVA療法の併用療法も有用である。本剤は催奇形性の問題以外に骨発育障害もあるため，妊婦または妊娠の可能性がある婦人，成長期児童には用いない。皮膚粘膜症状は，かなり高率に認められる。本剤長期使用により種々の骨障害が起こること(特に，総量が100gを超える場合)が報告されている⁷⁾。

3. 光線療法

光線療法には，PUVA(外用，内服，バス)，UVB，ナローバンドUVB，エキシマライト，UVAによるものがある。なかでも311nmナローバンドUVB，そして308nmエキシマライトの開発は，光線療法に新たな局面をもたらした。

1) PUVA療法

メトキサレン(オクソラレン®)を内服または外用後にUVAを照射する。外用PUVA療法は，局所的に難治性の皮疹に用いられる。最小光毒量の1/2～2/3より照射を開始し，徐々に増量する。急性のsun burn反応に留意する。また，皮膚癌発

生の懸念から累積照射量は1000J/cm²以下，総照射回数は400回以下に抑える。バスPUVA療法も有効である⁹⁾。

2) ナローバンドUVB療法

311±1 nmを照射する。初回照射は最小紅斑量の50%または0.3J/cm²から開始し，sun burn反応の有無をチェックし，徐々に増量する。寛解導入には一般に20回以上の照射回数が必要となる。簡便であるため世界的に普及している⁹⁾。

3) ターゲット型光線療法

ターゲット型光線療法では，308nmエキシマライトが先行している。正常な皮膚には照射せず病変部のみに照射するもので，世界的にもターゲット型照射を行うのがこれからの治療法であるとされている⁹⁾。

4. 生物学的製剤

2010年1月に，日本において生物学的製剤としてTNF α 阻害薬であるインフリキシマブとアダリムマブが乾癬および関節症性乾癬に対する保険適用の承認を受け，使用可能となった。現在，その使用については日本皮膚科学会生物学的製剤検討委員会による使用指針および安全対策マニュアルが公表されている。両剤の使用法は表3に示したが，インフリキシマブ(キメラ型モノクローナル抗体)は通常，5 mg/kg/回の投与量として点滴静注し，初回投与後，2週，6週に投与し，以後8週間の間隔で投与を行うこととなっている。一方，アダリムマブ(完全ヒト型モノクローナル抗体)は通常，成人にはアダリムマブとして初回に80mgを皮下注射し，以後2週に1回，40mgを皮下注射する。なお，効果不十分な場合には1回80mgまで増量できることになっている¹⁰⁾¹¹⁾。

生物学的製剤の使用対象となる患者は，光線療法やシクロスポリン内服などの既存の治療に抵抗性である中等症以上の患者で，先に述べた「The Rule of Tens(10の法則)」に当てはまる患者であるが，その他に関節症状の強い患者は早期から使用を考慮することが勧められる。

両剤の安全性については市販後調査などのデー

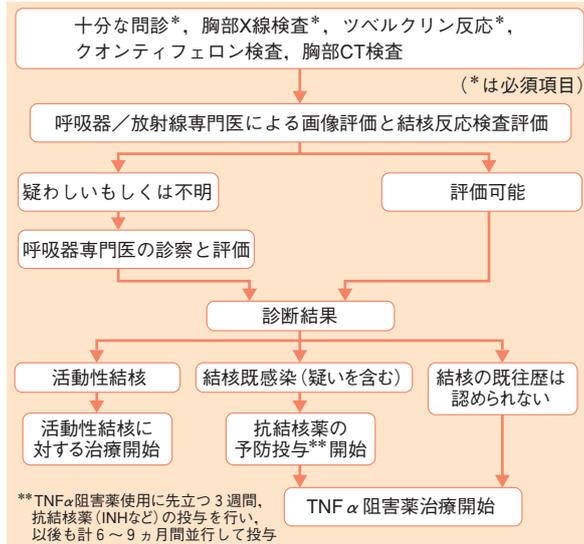
表3. 生物学的製剤一覧

| 薬剤名 商品名 | インフリキシマブ レミケード® | アダリムマブ ヒュミラ® | 抗IL-12/23 p40抗体 (Ustekinumab) |
|------------|---|---|----------------------------------|
| 標的 | TNF α | TNF α | IL-12/23 |
| 製剤 | キメラ型モノクローナル抗体 | 完全ヒト型モノクローナル抗体 | 完全ヒト型モノクローナル抗体 |
| 投与経路 | 点滴静注 | 皮下注射 | 皮下注射 |
| 投与プロトコル | 体重1 kg当たり5 mg/1回 初回投与後，2週，6週に投与， その後8週間隔 | 初回80mgその後2週に1回40mg | 初回投与，4週後 その後12週ごと |
| 半減期 | 8～10日 | 10～14日 | 21日 |
| 国内承認取得 | 2010年1月 | 2010年1月 | 申請中 |
| 適応症 | 尋常性乾癬，関節症性乾癬，乾癬性紅皮症，膿疱性乾癬 | 尋常性乾癬，関節症性乾癬 | 申請中 |
| 乾癬以外の適応症 | 関節リウマチ，クローン病(中等度から重度の活動期，または外瘻を有する患者の治療および維持療法(既存治療で効果不十分な場合に限る))，潰瘍性大腸炎(中等症から重症(既存治療で効果不十分な場合に限る))，パーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎，強直性脊椎炎 | 関節リウマチ，強直性脊椎炎，クローン病(中等症または重症の活動期の寛解導入および維持療法(既存治療で効果不十分な場合に限る)) | 申請中 |

(レミケード®, ヒュミラ®添付文書，文献10)11)より)

表 4. TNF α 阻害薬の投与禁忌¹⁰⁾

1. 活動性結核を含む重篤な感染症を有する患者
2. NYHA分類Ⅲ度以上のうっ血性心不全を有する患者
3. 現在、悪性腫瘍を治療中の患者
4. 脱髄疾患(多発性硬化症など)およびその既往歴のある患者

図 4. TNF α 阻害薬治療時の結核予防対策¹⁰⁾


タの集積結果が待たれるが、投与禁忌とされている患者は活動性結核を含んだ重篤な感染症を有している患者などとされ(表4)、安全対策マニュアルでも結核予防対策が示されている(図4)。その他、使用に際し注意を要する患者についても安全対策マニュアルに示されている(表5)。特に、基礎疾患に肺疾患のある患者では注意が必要である。肺炎などの副作用は、海外での報告では慢性関節リウマチよりも少ない傾向が認められるが、定期的な検査による注意深い観察が必要である。

実際の臨床において、生物学的製剤の使用により寛解を得られる症例も経験しているが(図5)、保険診療上の取り決めにより他の治療法が生物学的製剤に先行して実施される。最近、欧州で報告された生物学的製剤と外用療法との併用効果を検討したBELIEVE試験は、カルシポトリオール/ベタメタゾン配合軟膏の外用とアダリムマブとの併用の有用性を二重盲検比較試験で検討した試験である¹²⁾。この報告によると、生物学的製剤使用開始4週でのPASI 75達成率はカルシポトリオール/ベタメタゾン配合軟膏外用薬との併用群(40.7%)が単独群(32.4%)よりも有意に高いという結果が得られている。したがって、生物学的製剤と外用療法との併用療法も考慮に入れるべき治療法と考える。生物学的製剤の登場により乾癬治療の選択肢が増えたが、現時点では既存治療で効果不十分な場合に限って使用することとなり、これからの外用療法をはじめとする他の治療法を患者の状態をみながら選択する必要があると思われる。

表 5. TNF α 阻害薬による副作用が発現しやすい患者¹⁰⁾

1. 感染症の患者または感染症が疑われる患者
2. 結核の既感染者、あるいは胸部X線写真で陳旧性肺結核に合致する陰影(石灰化像、索状影、胸膜肥厚など)を有する患者、ツベルクリン反応陽性の患者(発赤長径が10mm以上を陽性と判定する)
3. 脱髄疾患が疑われる徴候を有する患者、および家族歴のある患者
4. 重篤な血液疾患(汎血球減少、再生不良性貧血など)の患者、またはその既往を有する患者
5. 悪性腫瘍の既往歴あるいは治療歴を有する患者、および前癌病変を有する患者
6. 先天性あるいは後天性免疫不全症候群、または他の全身性免疫抑制剤使用によって免疫力の低下した患者
7. 高齢者
8. 小児
9. 妊婦、産婦、授乳婦など
10. 手術患者


図 5. 生物学的製剤(TNF α 阻害薬)使用経験

尋常性乾癬の臨床経過(48歳, 男性。罹病期間: 12年)。

文 献

- 1) Nickoloff BJ: Cracking the cytokine code in psoriasis. *Nat Med* **13**: 242-244, 2007
- 2) 小澤 明: 乾癬2006. *日皮会誌* **116**: 143-163, 2006
- 3) 梅澤慶紀: 世界標準の治療指針 乾癬の治療. *日皮会誌* **116**: 1721-1738, 2006
- 4) 大久保ゆかり, 荒井佳恵, 藤原尚子, 他: Skindex-16/GHQ-28を用いた乾癬患者に対するQOL評価と治療満足度調査. *日皮会誌* **117**: 2495-2505, 2007
- 5) Finlay AY: Current severe psoriasis and the rule of tens. *Br J Dermatol* **152**: 861-867, 2005
- 6) 大久保ゆかり: アンテベート軟膏とドボネックス軟膏の異なる混合比率での外用療法の検討. 第24回日本乾癬学会イブニングセミナー記録冊子, 2009
- 7) 中川秀己: 乾癬, 最近の話題 乾癬の治療. *日皮会誌* **117**: 2368-2369, 2007
- 8) 大久保ゆかり: Ⅷ, シクロスポリン療法, T細胞標的療法, アレルギー・免疫 **18**: 63-70, 2011
- 9) 森田明理 編: 1冊でわかる光皮膚科. 東京, 文光堂, 167-195, 2008
- 10) 日本皮膚科学会生物学的製剤検討委員会: 乾癬におけるTNF α 阻害薬の使用指針および安全対策マニュアル. *日皮会誌* **120**: 163-171, 2010
- 11) 大槻マミ太郎: 乾癬に対するTNF- α アンタゴニストによる治療. *MB Derma* **169**: 15-27, 2010
- 12) Thaci D, Ortonne JP, Chimenti S, et al: A phase IIIb, multicentre, randomized, double-blind, vehicle-controlled study of the efficacy and safety of adalimumab with and without calcipotriol/betamethasone topical treatment in patients with moderate to severe psoriasis: the BELIEVE study. *Br J Dermatol* **163**: 402-411, 2010