

## 乾癬の最新治療

東邦大学医療センター大橋病院皮膚科教授

向井 秀 樹

(聞き手 池脇克則)

---

乾癬の最新治療についてご教示ください。

(東邦大学医療センター大橋病院皮膚科 向井秀樹先生に)

<埼玉県勤務医>

---

**池脇** 向井先生、乾癬の最新治療ということですが、まず、乾癬の基本的なところから教えてください。

**向井** 乾癬とは、いわゆる炎症性角化症の代表的な皮膚疾患と定義できます。組織像では皮膚の真皮上層の炎症所見と、その上の表皮の部分が肥厚して、皮表の角質細胞は角化異常を伴い、不全角化を呈しています。一般的に、発症しますと、慢性的に繰り返して難治性になります。男女比は約2対1と、男性に多く見られます。好発する年齢は青年期から壮年期に発症します。遺伝的な素因が推察されていますが、日本の家族内の発生頻度というのは5%程度と、さほど多くありません。親子で発症する場合は、父親に乾癬がある場合が90%と圧倒的に多いようです。

**池脇** 表皮が厚くなるというのは、

皮膚のターンオーバーという意味では亢進するということでしょうか。

**向井** 表皮細胞は異常なまでに亢進します。普通、基底細胞が角化により角質細胞として脱落するまでの時間は28日ぐらい、1カ月ぐらいかかるのですけれども、それが1週間程度の短い期間で、どんどん角化が亢進されていきます。

**池脇** だから、ぼろぼろと取れてくるということですね。

**向井** そういうことです。

**池脇** これは日本も含めてどのくらいの患者さんがいらっしゃるのでしょうか。

**向井** 古くは明治36年に発売された土肥慶蔵先生の教科書にこの乾癬というのが記載されております。特に戦後、食生活の欧米化に伴って、脂肪の多い

食事の影響なののでしょうか、患者数は確実に増えています。乾癬とメタボリック症候群や肥満との関連なども、現在、しばしば議論されています。

1988年の第3回の日本乾癬学会で、全国の59施設で集計した乾癬の患者数は7,319人程度でした。その後、2009年の日本乾癬学会に登録された患者数は実に4万人を超えました。要するに、約20年の間に6倍という形で、毎年2,000人程度の患者さんが増えているという計算になります。この統計を取っている施設というのは限られておりますので、実際は日本では10万人を超えているのではないかとわれています。これは全人口の0.1%に相当します。

**池脇** 確かに、先生が4万人とおっしゃって、案外少ないなという感じがいたしました。今、先生が食事ということで、欧米化によって増えている。確かにこの病気は欧米人種に多いということ。

**向井** そうです。

**池脇** 遺伝的な背景もあるでしょうけれども、やはり食事が大きいわけですね。

**向井** そうですね。

**池脇** 症状はどうでしょうか。

**向井** 最初は頭、特に生え際に圧倒的に多く発症します。次いで、ひじとか膝といった、いわゆる機械的な刺激の加わりやすい部位に生じます。

頭では直径1～2mm程度のふけのよ

うな鱗屑を伴った点状の紅斑から始まって、次第に周辺に拡大して大きな局面になります。生え際より頭部全体に広がりますけれども、不思議なことに、顔面は比較的侵されません。

一方、体とか腕、下腿の皮疹というのは境界が明瞭で、わずかに隆起した紅斑で、いわゆる特徴的な所見としては表面に銀白色、あるいは雲母状の厚い鱗屑が付着します。そして、左右対称性に皮疹が認められて、全身に拡大していきます。

わずかな外傷、あるいは搔破といった機械的な刺激によって、新たな皮疹が発生するケブネル現象というものが、この疾患の特徴的な所見だと思います。

**池脇** 基本的に乾癬は皮膚だけの疾患というふうに考えてよろしいのですか。

**向井** そうですね。乾癬は皮膚の症状が圧倒的に多くて、ほかの臓器を侵すことは少なく、いわゆる生命予後のよい疾患といわれています。しかしながら、皮膚病が目に見える、そしてふけが非常に多いということで、人目が気になる。また、乾癬という名前が、どうも細菌感染と誤解されて、うつるのではないかということで、日常生活とか社会生活を営むうえで大きな制約や生活の質、すなわちQOLの低下につながっています。

手の指、あるいは全身の関節炎や関節痛といった、いわゆる関節症状を訴

える患者さんが実は5～20%ぐらいおられます。治療がうまくいきませんと、関節の変形あるいは歩行障害をきたすようなことも時にあります。

**池脇** 治療に関してですけれども、ひところはステロイドの外用薬等々が主体だったと思うのですけれども、そういったことに関していかがでしょうか。

**向井** 皮膚の炎症をとるには、今先生がおっしゃったステロイド外用薬、そして表皮の増殖を抑える意味でビタミンD<sub>3</sub>の外用剤が基本となります。軽症から中等症は外用剤でコントロールできるのですけれども、外用剤治療で反応性が悪い難治性の場合は、表皮細胞の増殖を抑えるといった目的で、PUVA療法、すなわち紫外線を用いた光線療法、あるいはMTX、メトトレキサートの少量内服、あるいはビタミンAの誘導体の内服などが行われています。

最近では、Tリンパ球の作用を特異的に抑えるようなシクロスポリンの有効性が評価され、乾癬の病態が今まで表皮だといわれていたのですが、真皮の炎症細胞のほうに移行してきました。

**池脇** これも、最新の治療の一つだと思いますが、免疫抑制剤は注意して使わないといけないということでしょうか。

**向井** そうですね。高血圧あるいは腎障害発症の危険性というものがあり

ますので、やはり定期的な検査が必要かと思われれます。

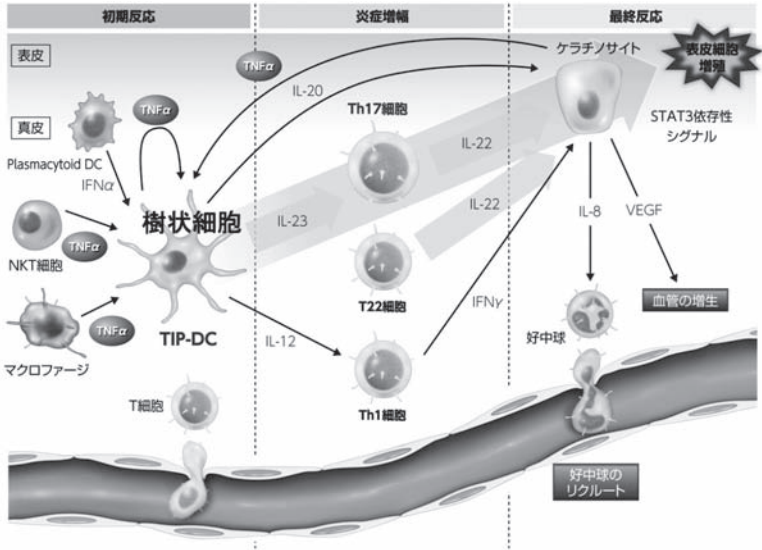
**池脇** 新しい治療ということになりますけれども、どうでしょうか。

**向井** 最近考えられている乾癬の病態の主役を演じているのは、真皮の抗原提示細胞であります樹状細胞と、それによって活性化された特定のT細胞といわれています(図1)。この樹状細胞が産生するTNF $\alpha$ というものに樹状細胞を活性化する重要な働きがありまして、樹状細胞はさらにIL-23を産生し、Th17細胞を活性化して、IL-17、あるいはIL-22を産生して、表皮の角化細胞を増殖するということがわかってきました。

このTNF $\alpha$ と申しますのは、いわゆる腫瘍の壊死因子の略でありますけれども、乾癬の病変部で非常に発現が亢進して病態に大きな役割を演じている炎症性のサイトカインといわれています。この新しい治療法というのは、実はTNF $\alpha$ の作用を中和する抗体薬で、乾癬という炎症をきたす上流でその作用を抑えることで高い有用性が得られるということがわかりました。

2010年の1月に乾癬にも適用が拡大されて、使用可能になりました。すでに皆さんご存じのとおり、関節リウマチの治療薬として、その高い有用性が評価されたものと全く同じものであります。現在、2週間ごとに皮下注射を繰り返し、いわゆる自己注射の可能な

図1 乾癬における発症機序



もの（ヒュミラ）、そして2カ月ごとに通院して点滴静注する（レミケード）、この2つの剤型があります（図2）。どちらも同様の高い有用性を呈しており、患者さんと相談して決めています。その有効率は80%以上といわれており、効果の発現は早く、1～2回の投与でかゆみは消失して皮疹が改善していきます。毎日30分以上かけて全身に軟膏を塗っていた生活から解放される、言い方を一つ換えますと、注射1本で厄介な皮膚病を簡単にコントロールできるような時代になってきたということがいえるわけです。

また、2011年の3月から、これとは

ちょっと異なる作用機序を持つ薬剤（ステラール）が承認されて（図2）、我々にとって治療の選択肢がまた一つ増えたということが言えると思います。

**池脇** 根治治療とまではいかなくても、極めて上流のTNFαという炎症性のサイトカインを抑えるということが、こんなにも効果があるということで、関節リウマチやほかの炎症性の疾患と同様、大きなインパクトなのですね。こんなに効くのだったら、それに飛びつきたくなるのですが、適応や副作用をきちんと考えてということになりますね。

**向井** ステロイドの内服薬に比べま

図2 生物学的製剤の特徴

	ヒュミラ	レミケード	ステララー
作用機序	TNF $\alpha$	TNF $\alpha$	IL12/23
投与方法	皮下注射	点滴	皮下注射
投与にかかる時間	◎ 1分以内	▲ 2～3時間	◎ 1分以内
投与間隔	2週間に1回	初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間に1回	初回投与後、4週後投与し、以後12週間に1回
効果	◎ 10人中7人で皮膚症状の75%が改善	◎ 10人中8人で皮膚症状の75%が改善	◎ 10人中7人で皮膚症状の75%が改善
構造	◎ ヒトのたんぱく質で構成	△ 一部(25%)マウスたんぱく質で構成	◎ ヒトのたんぱく質で構成
皮膚科での適応症	乾癬 (尋常性、関節症性)	乾癬 (尋常性、関節症性、膿疱性、紅皮症)	乾癬 (尋常性、関節症性)
他科での適応症	関節リウマチ 強直性脊椎炎 若年性特発性関節炎 クローン病	関節リウマチ 強直性脊椎炎 クローン病 潰瘍性大腸炎 ペーチェット病(ぶどう膜炎)	なし
これまでの使用経験	◎ 全世界で50万例以上	◎ 全世界で100万例以上	△ 全世界で数千例
効果の持続	◎ 長い	△ データなし	— 発売後間もないため不明
他施設での維持投与	◎ 他の開業医・病院でも維持投与可能	△ 点滴設備の整った病院であれば維持投与可能	× 不可能 (承認施設のみ)
自宅での投与	◎ 可能(自己注射)	× 不可能	× 不可能
関節症状への効果	◎ 関節破壊抑制効果 症状改善効果	◎ 関節破壊抑制効果 症状改善効果	△ データなし

すと、ターゲットを絞っておりますので、臓器障害はそれほど多くありません。開発前から一番問題視していたのは、日本人に多い肺結核の顕在化でした。治療前に胸部レントゲンを専門医が詳細に観察したり、あるいはツベルクリン反応を行って、疑わしき症例は

抗結核剤を予防的に投与する。こういうことによって、この副作用に関してはそれほど大きな問題は起こりませんでした。

しかしながら、いわゆる細菌性の肺炎は生じております。また、カンジダあるいはB型肝炎を含めて、やはり感

感染症には気をつけるべきで、定期的に血液検査や画像検査を行うことが使用指針に記載されています。

それと、問題なのは医療費の高さで、高額医療の対象になりますので、還付金がありますけれども、それでも年間に検査代を含めると80万～100万円ぐらいかかるという、ちょっと高額な医療です。

あと、よくある質問なのですが、治療に必要な期間というものの正確な答えはありません。皮下注射を、例えば2週に一回を4週間に一回に延ばして投与している患者さんも現在おられますし、また、2年もたつのに、2～3週のペースを崩せないという方もいて、答えは出ないわけであります。

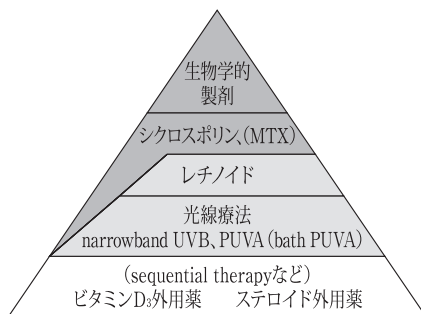
**池脇** いい薬ですけども、金銭的なことも含めて、まだまだ解決されないところがあるというところですね。

**向井** はい。

**池脇** 特殊な治療ですから、どこでもというわけにはいかないと思うのですけれども。

**向井** 呼吸器内科の医師が常勤する病院でないと認められておりませんが、2011年5月現在、日本皮膚科学会が承認したTNF $\alpha$ 阻害薬の使用可能施設は全国で479施設に上っています。これは日本の皮膚科学会のホームページで使用可能な施設を見ることができます。2010年度改訂された使用指針では、メインの病院で定期的な検査と診療を行

図3 乾癬治療のピラミッド計画



(飯塚 一；日皮会誌 116、1285、2006)

って、副作用の管理が十分できているような改善例に関しては、今後、協力していただける開業医さんのところでも継続して、同じ注射を打てる時代になりました。これによって通院問題がクリアされますと、患者さんにとって大きなメリットになりますし、開業医さんも今まで病院でしかやれないこの治療法が自分たちでもできるということで、いわゆる一石二鳥の試みだと思っています。

**池脇** 高価ですけども、非常に効く治療法も開発された。一方で、乾癬自体にはまだ不明な部分が残されているということでした。最後に治療に関してまとめていただけますか。

**向井** 乾癬の原因は完全に解明されたわけではないので、放置しますと慢性化するばかりではなくて、容易に重症化を起こします。図3のごとく乾癬治療のピラミッド計画に基づいて適切

な治療法を選んで、症状の改善あるいはQOLの向上を私たちは目指しています。その意味でも、重症度別にいろいろな治療法を選択することが必要で、中でも現在使われている生物学的製剤

の有用性は極めて高く、経済的な余裕があれば、ぜひとも試してみる価値のある治療法だと思っています。

**池脇** どうもありがとうございました。