

ラジオNIKKEI ■放送 毎週木曜日 21:00~21:15

# マルホ皮膚科セミナー

2013年10月3日放送

「第29回日本臨床皮膚科医会①

シンポジウム 2-1 全身疾患としての乾癬」

名古屋大学 皮膚科  
病院助教 小川 靖

## はじめに

こんにちは名古屋大学の小川靖と申します。本日は「全身疾患としての乾癬」というタイトルでお話をさせていただきます。どうぞよろしくお願いいたします。

皮膚科学を学ばれる最初の時に、先生方も「皮膚は全身の鏡」という言葉を聴かれたかと存じます。本日の話は、まさに、この「乾癬病変を通じて全身の炎症を見る」という、このような概念でお話をさせていただきたいと思います。

乾癬の研究は、近年、臨床的にも、また、基礎医学的にも、新たな知見が多数報告され、新しい概念もうまれており、非常に活気ある状態を迎えております。

本日はこのような中から、3つのトピックについて、近年の報告を概観しながら、お話をさせていただきたいと思います。具体的には、一つに「爪病変と関節症性乾癬」、次に「乾癬と全身炎症」、最後に「乾癬治療の意義」の3点についてお話し致します。

## 爪病変と関節症性乾癬

爪病変の認められる乾癬患者さんには、関節症性乾癬を発症する方が多い、ということが、昔からよく知られております。関節症性乾癬の診断に、用いられますキャスパー分類でも、爪病変というのは重要な診断項目として個別に取り上げられております。近年の報告では爪病変を伴う尋常性乾癬患者では、そうでない方に比べて約3倍関節症を、後になって併発しやすいと言われております。ではなぜ爪病変と関節症が関係あるのか、その理由について、最近非常に面白いことがわかってきました。

関節症性乾癬といいますのは先生方もよくご存知のように、特徴的な症状として間接包の外の付着部炎、手指末節の関節炎、指炎つまり指の炎症、などがあります。

実は関節症性乾癬における爪の変化は、この中で、手指末節の付着部炎と関係している

ことがわかってきました。つまり、爪を形成する爪母と、指の末節関節の付着部組織が、解剖学的に連続していることによって、関節症性乾癬に特徴的な手指の付着部炎が、爪母に波及する事により、爪病変が生じるということになります。

またこうした爪病変は、実は我々皮膚科にとって、とてもなじみの深い現象を見ているのではないかということが、最近考えられるようになりました。

乾癬ではケプネル現象というよく知られた現象があります。このメカニズムとして、皮膚炎の小さなキズや細菌感染などが、樹状細胞等を介して自然免疫系の活性化を引き起こし、Th1、Th17 などによる炎症の増幅を介して、特徴的な皮膚病変の形成に至ると説明されます。

同じように関節症性乾癬の関節病変でも、メカニカルストレスなどの刺激から、類似のメカニズムを経て、関節や付着部の炎症を引き起こす、という仮説が提唱されています。つまり皮膚科医は、爪の乾癬病変を見ることで全身の関節や付着部の炎症が多発するメカニズムを、端的に観察しているのかもしれませんが。

皆様よくご存知のように、関節症性乾癬では、早期の強力な治療が推奨されています。日本皮膚科学会の、「乾癬における生物学的製剤の使用指針及び安全対策マニュアル」にも記載がありますが、腫脹関節数が3以上、疼痛関節数が3以上、CRP1.5以上の3つを満たす場合もしくは破壊性関節炎を有する場合など、TNF $\alpha$  阻害薬を第一選択にして、または、ウステキヌマブを第2選択として、生物学的製剤を早期から使用することが奨励されています。このように爪病変を認めた場合には、関節症状の有無についてよく検討する必要があります。

乾癬と関節炎についてはもう一つ最近の話題があります。それはサブクリニカルもしくはオカルトの関節炎という概念です。つまり、臨床的には、関節炎が認められない尋常性乾癬の患者でも、最近の画像診断技術を用いると、実は関節に炎症が発見されるという事が報告されています。

たとえば2011年のある報告では、超音波検査によって尋常性乾癬患者162名のうち、11.6パーセントで付着部炎が認められると報告されています。2012年のMRIを使った報告では、48人の尋常性乾癬患者のうち、93パーセントに膝関節の付着部炎が認められました。また日本の高知大学のPET-CTを用いた研究では、尋常性乾癬患者5名のうち、3名にサブクリニカルな関節炎が存在する事が報告されました。

これらの検査方法はまだ研究的なもので、特殊なものであり、一般的に臨床に使用される段階には至っておりませんが、これらの結果は乾癬と関節炎の関係について新しい課題を提示しております。

これらは果たして乾癬性乾癬の初期症状なのか、もしくはそれ以上進展しない症状なの

でしょうか。またこれらの中で、早期の治療介入を必要とする群があるのでしょうか。さらには、効果的な画像検索法、もしくはバイオマーカーなどはあるのでしょうか。今後の研究の進展が期待されます。

## 乾癬と全身炎症

次に乾癬と全身炎症について、話題を移りたいと思います。

乾癬、その中でも特に重症乾癬の患者には、血管病変および、肥満やメタボリック症候群の合併が多いことがよく知られております。近年の報告では、重症乾癬、これはおよそ PASI10 以上程度を考慮いただければよろしいかと思いますが、これらの患者では、心血管疾患による死亡が 1.5 倍程度、虚血性脳血管障害のリスクが 1.2 から 1.6 倍程度に発生率が上昇すると推定されています。またメタボリック症候群の有病率も 2 倍前後に上昇すると推定されています。

驚くべきことに、イギリスで約 1 万 4,000 名の乾癬患者について、医療記録を基にした研究において、乾癬患者の寿命は最頻値にして約 10 年も非乾癬患者に比べて短縮していると報告されております。一方で、乾癬と全身炎症の関わりは、分子生物学的な立場からも、詳しく説明されるようになってきています。

時間の都合もありますので詳細は省かせていただきますが、乾癬では遺伝的なバックグラウンドに加えて、皮膚表皮に加わる外傷や細菌感染などの刺激が、樹状細胞などを通じて自然免疫系を活性化し、その結果、Th1、Th17 の活性化、ケラチノサイトの活性化による相互のポジティブフィードバックを生んで、特徴的な病変の形成に至ると考えられています。この際に働く TNF $\alpha$  やインターロイキン 12、23 などの炎症性サイトカインは、現在乾癬治療に使われる生物学的製剤の治療標的となっております。

この炎症は皮膚病変にとどまらず、血流を介して活性化した白血球やサイトカインを送り出すことで、全身に波及します。

一方で、先程申しましたように、尋常性乾癬の患者さんでは、メタボリック症候群を伴うことが多いのですが、このような場合、脂肪組織でも慢性の炎症が起きていることが知られています。これら慢性炎症を伴う脂肪組織もやはり TNF $\alpha$  やインターロイキン 6 などの炎症性サイトカインを産生します。こうやって皮膚と脂肪組織が相互に炎症を増幅させるというフィードバックを形成し、全身の炎症を増幅していると、考えられるようになってきました。

脂肪組織の慢性炎症は他にもレプチンやレジスチン、CRP などの産生を伴い、全身に影響を与えます。これらの結果として、インシュリン抵抗性、血管内皮機能の障害、粥状硬化などが生じ、最終的に心血管障害や脳血管障害、耐糖能異常を引き起こすという説が提唱されています。

この中で、特に **March of psoriasis** という仮説では、乾癬病変がこのように、全身の炎症

を進行させ、心筋梗塞などの心血管病変の引き金となることを提唱しています。そこで、その進行を食い止めるために、持続的かつ効果的な全身療法が望ましいと想定しています。

また、2008年のNational Psoriasis Foundationのclinical consensusでは、乾癬の患者に対し、血圧やBMI、腹囲、脈拍、総コレステロール、LDL、HDL、空腹時血糖などのスクリーニングと治療が推奨されており、他にも減量、禁煙などもすすめられています。

### 乾癬治療の意義

それでは、最後に、実際に乾癬の皮膚病変を積極的に治療することは、心筋梗塞を予防したり、寿命を伸ばしたりすることにつながるのでしょうか。この疑問については、まだようやくデータが出始めたばかりではありますが、いくつか勇気づけられる結果が報告されてきております。

既に、他の全身性炎症性疾患である関節リウマチでは、TNF $\alpha$ 阻害剤が患者の生存率を改善することが知られています。2005年の報告では、メトトレキサートの使用が乾癬患者の血管病変を抑制することが報告されていました。さらに近年になって、2012年には、TNF $\alpha$ 阻害剤の1つであるアダリムマブが、尋常性感染患者の標準化死亡率を有意差を持って下げることが報告されました。また同じく2012年の報告でTNF $\alpha$ 阻害剤が乾癬患者の心筋梗塞の発症を抑制することが、報告されました。興味深いことにこの報告では、内服や光線療法による乾癬治療も、TNF $\alpha$ 阻害剤には劣るものの、やはり心筋梗塞の発症を抑制している、という結果が出ております。

乾癬の積極的な治療が、このような合併症を含めた患者の予後にもたらす影響については、今後、より多くの長期の前向き研究によって明らかになってくるものと期待されます。また、様々な乾癬の治療法の中でどの治療法が有効なのか、有用な新しいバイオマーカーを発見できないか、さらには、これまでの報告は主に欧米圏での研究結果ですが、日本人の患者集団でも同様な結果が得られるのか、など今後の課題も多数残されております。

皮膚科医が日々の臨床の中で目にしている乾癬病変は、皮膚のみならず患者の全身に起きていることや、その予後について、多くのことを物語っていることが、お分かりいただけたかと思います。

本日はご清聴、誠にありがとうございました。