

第 28 回 日 本 臨 床 皮 膚 科 医 会 東 海 北 陸 ブ ロ ッ ク
学 術 集 会 (2012 年 10 月 21 日 於 名 古 屋) 後 抄
録

特 別 講 演 II

乾 癬 治 療 最 前 線 - 最 近 の ト ピ ッ ク ス

清 島 真 理 子

岐 阜 大 学 大 学 院 医 学 系 研 究 科 皮 膚 病 態 学 教 授

(〒 501-1194 岐 阜 市 柳 戸 1-1)

TEL 058-230-6390 FAX 058-230-6398

は じ め に

重 症 乾 癬 で は 抗 TNF- α 抗 体 あ る い は 抗
IL-12/IL-23p40 抗 体 が 用 い ら れ 、 乾 癬 皮 疹 お よ び
関 節 症 状 に 著 明 な 有 効 性 を 示 し て い る 。 ま
た 、 膿 疱 性 乾 癬 に 対 し 、 好 中 球 ・ 単 球 吸 着 療
法 も 開 始 さ れ 、 治 療 選 択 の 幅 が 広 が っ た 。 し
か し 、 こ れ ら の 治 療 に は 解 決 す べ き 課 題 も あ
り 、 こ の 点 に つ い て 述 べ たい 。 ま た 、 現 在 の
乾 癬 研 究 の ト ピ ッ ク ス に も 触 れ たい 。

乾癬における生物学的製剤治療

乾癬の病態については現在 IL-23/Th-17 axis を中心に理解されており、治療にも応用されている。すなわち、種々の刺激により骨髄系樹状細胞である TipDC(TNF- α and iNOS (inducible nitric oxide synthase)-producing dendritic cell) は TNF- α を産生し、autocrine 刺激によりさらに TNF- α および IL-23 を産生する。IL-23 によりナイーブな T 細胞が Th17 に分化し、Th17 は IL-22 と IL-17 を産生する。表皮細胞は IL-22 受容体を発現しており、IL-22 により表皮細胞の STAT3 が活性化されて、表皮細胞増殖が亢進する。また β -defensin や cathelicidin のような抗菌ペプチドが産生される。IL-17 は表皮細胞の IL-8、GM-CSF、CXCL10 などの産生を促進する。このような表皮細胞の増殖・サイトカイン産生は IL-17 と IL-22 が共同で働く。治療に用いられる抗 TNF- α 抗体は TNF- α による TipDC の自己活性化を抑制し、抗 IL-12/IL-23p40 抗体は主として IL-23 を阻害することにより結果的に Th17 を抑制する。その他の

治療として抗 IL-23p19 抗体、抗 IL-17 抗体、抗 IL-17 受容体抗体も検討されている。

実際に抗 TNF- α 抗体であるインフリキシマブは10週後の PASI75% 改善率が 87.9% であり、高い有効性を示している¹⁾。また、生物学的製剤を導入した後に施行した、われわれの患者アンケート調査において、全例で外用薬の回数や量が減少し、80%以上の患者が治療に満足していると回答している。約60%の患者が他の患者にもこの治療を勧めたいと答え、今後治療の継続を希望する患者は80%以上であった。生物学的製剤は乾癬患者のQOLを飛躍的に向上し、今後乾癬治療において重要な役割を担うと考えられる。

しかし、負担金の問題、感染症のリスクの問題、二次無効の対処法、減量・中止は可能かなど種々の課題が残されている。

乾癬における顆粒球・単球吸着療法

膿疱性乾癬の治療として、顆粒球・単球吸

着療法が注目されている。顆粒球・単球除去療法、Granulocyte and monocyte adsorption apheresis: (GMA) あるいは Granulocytapheresis: (GCAP) とも呼ばれる。GMA の適応は潰瘍性大腸炎、クローン病であったが、膿疱性乾癬にも拡大された。以前より膿疱性乾癬に対して GMA の有効例は報告されていたが^{2,3)}。多施設共同試験で有効性がさらに明らかになった⁴⁾。

GMA は酢酸セルロースビーズを充填したカラムを使用する体外循環法である。上肢の末梢静脈より脱血し、カラム通過後対側の末梢静脈に返血する。1回の処置は分速 30ml で 60 分間行い、約 1800ml の血液がカラムを通過し返血される。週 1 回、計 5 回を 1 クールとする。副作用としては脱血不良、血圧低下、頭痛などの軽度な症状が大部分である。

GMA の作用機序は大きく 2 点ある。すなわち、①顆粒球・単球の除去：カラムを通過した顆粒球の 30%、単球の 20% がカラムに吸着除去される。リンパ球と血小板も数% 除去さ

れる。治療後には CD10 陰性の未熟顆粒球が動員され、GMA の翌日には末梢白血球数は変化なしかあるいは軽度の増減にとどまる。②カラム通過後の顆粒球・単球の変化：血管外遊走に関与する接着因子 (L-selectin) の発現は低下する。IL-1 β で刺激したヒト臍帯静脈内皮細胞への付着能も低下する。カラム通過後の白血球の TNF- α 、IL-6、IL-8、IL-1 β 産生能も低下する。これら炎症性サイトカイン産生低下により、抗炎症に働くと考えられる。

IL-1 受容体アンタゴニスト (IL-1ra) の放出誘導、TNF- α 受容体発現量低下も報告されている。最近の報告では GMA による制御性 T 細胞 (Treg) の変化、樹状細胞および proinflammatory monocyte⁵⁾ の減少が明らかになってきた。

今後は GMA を行う症例の選択、実際の治療方針などが課題となる。たとえば腎機能障害、高血圧、心不全などの合併症のある症例、癌合併症例、妊娠希望症例、小児の重症例、既存治療無効例は GMA のよい適応となると考

えられる。また、本治療のタイミング、実施方法、TNF α 阻害薬など既存治療との併用も検討の余地がある。有効性の長期持続や再発時の対処など長期的課題もある。

乾癬研究最近のトピックス

乾癬の病態は種々の面から研究されているが、その中で1) 乾癬の病態における自然免疫の意義と2) 乾癬の全身性炎症疾患としての意義、すなわちメタボリック症候群との関連に注目したい。

乾癬における IL-23/Th17 axis と IL-36、抗菌ペプチドとのクロストーク

表皮細胞は IL-1 α や TNF- α 刺激で IL-36、IL-36 受容体アンタゴニスト (IL-36Ra)、抗菌ペプチドを産生する。産生された IL-36 による刺激で表皮細胞はさらに抗菌ペプチドを産生する。抗菌ペプチドは樹状細胞によるサイトカイン産生を介して Th17 を活性化させる。

IL-1ファミリーの中のIL-36サブファミリーにはIL-36 α 、IL-36 β 、IL-36 γ が属しており、乾癬病変部で過剰発現している。これらはいずれもIL-36受容体(IL-36R)、IL-1R accessory protein (IL-1RAcP)と結合する。このシグナルはNF- κ BおよびMAPキナーゼの活性化によって炎症反応を引き起こす。IL-36RaはIL-1RAcPと共役しないため、シグナル伝達は抑制され、過剰反応の抑制に働く。ケラチン14プロモーター依存的にIL-36 α を過剰発現させると皮膚の炎症が一時的に誘導される。さらに、これをIL-36Ra遺伝子欠損マウスと掛け合わせると症状の重症化した持続性の乾癬皮疹を生じる。すなわち、表皮細胞におけるIL-36シグナルが乾癬を誘導する。IL-36の過剰産生によりIL-36Raも乾癬表皮に強く発現している。また、膿疱性乾癬におけるIL-36Ra(*IL-36RN*)遺伝子変異をもつ家系の解析から炎症性サイトカインの過剰産生も明らかになった。

乾癬は複数の遺伝子が関与する、多因子疾

患と捉えられている。ゲノムワイドな研究から、乾癬感受性遺伝子は現在のところ約20種に絞りこまれてきている。その中には、IL-23/Th17 axis、抗菌ペプチドを含む自然免疫、表皮の増殖・分化、バリア機能に関する遺伝子が含まれる。

2011年にチュニジアにおいて常染色体劣性遺伝の家族性膿疱性乾癬多発9家系で、

IL-36Raをコードする*IL36RN*遺伝子にホモ接合ミスセンス変異が同定された⁶⁾。さらに他の研究から、同遺伝子の異なった変異も見ついている^{7,8)}。また、NF- κ B活性化にかかわる分子であるCARD14 (caspase recruitment domain 14)の変異が尋常性乾癬、膿疱性乾癬で報告⁹⁾されており、今後解析がさらに進むと期待される。

乾癬とメタボリック症候群 ” psoriatic march”

乾癬は全身の炎症性疾患でもある。血管内皮細胞増殖因子、p-セレクチン、レプチンやレジスチンなどのアディポサイトカインが血中で増加する。肥満に関連してインシュリン

抵抗性から血管内皮細胞の機能異常がおこり動脈硬化、心筋梗塞のリスクが増加する。また、これらの因子は表皮細胞の増殖や種々のサイトカインの変化を起こし、乾癬皮疹を悪化させる。この過程を”psoriatic march”と呼んでいる。

実際に乾癬患者では肥満が多く、肥満に伴って増加するレプチンやレジスチンが乾癬の血中で増加する。一方、肥満で減少することが知られているアディポネクチンはわれわれの検討でも優位に減少する。これらの変化は治療により正常あるいはそれに近い状態に復すると報告されている。したがって薬物療法や処置だけでなく、食事や日常生活の指導も必要と考えられる。

おわりに

生物学的製剤やGMAなど乾癬の治療の選択肢が増え、乾癬治療は急速に進歩している。しかし、それぞれの治療の特性を考え、診療に当

た る こ と が 重 要 と 考 え ら れ る 。

文 献

- 1) Gottlieb AB, et al: Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 51: 534-542, 2004.
- 2) Kanekura T, et al: Treatment of pustular psoriasis with granulocyte and monocyte adsorption apheresis: *J Am Acad Dermatol* 49: 329-332, 2003.
- 3) Fujisawa T, et al: Generalized pustular psoriasis successfully treated with granulocyte and monocyte adsorption apheresis. *Ther Apher Dial* 15: 374-378, 2011.
- 4) Ikeda S, et al: Therapeutic depletion of myeloid lineage leucocytes in patients with generalized pustular psoriasis indicates a major role for neutrophils in the immunopathogenesis of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 68: 609-617, 2013.
- 5) Fujisawa T, et al: Adsorptive depletion of CD14(+) CD16(+) proinflammatory monocyte phenotype in patients with generalized pustular psoriasis: clinical efficacy and effects on cytokines. *Ther Apher Dial* 16: 436-444, 2012.
- 6) Marrakchi S, et al: Interleukin-36-receptor antagonist deficiency and

- generalized pustular psoriasis. *N Engl J Med* 365: 620-628, 2011.
- 7) Onoufriadis A, et al: Mutations in *IL36RN/IL1F5* are associated with the severe episodic inflammatory skindisease known as generalized pustular psoriasis. *Am J Hum Genet* 89: 432-437, 2011.
- 8) Sugiura K, et al: A novel *IL36RN/IL1F5* homozygous nonsense mutation, p.Arg10X, in a Japanese patient with adult-onset generalized pustular psoriasis. *Br J Dermatol* 167: 699-701, 2012.
- 9) Jordan CT, et al: Rare and common variants in *CARD14*, encoding an epidermal regulator of NF-kappa B, in psoriasis. *Am J Hum Genet* 90: 796-808, 2012.
- 10) Boehncke WH, et al: The 'psoriatic march': a concept of how severe psoriasis may drive cardiovascular comorbidity. *Exp Dermatol* 20: 303-307, 2011.