

# AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

日本皮膚科学会雑誌 (2006.08) 116巻9号:1285-1293.

乾癬治療のピラミッド計画

飯塚一

はじめに

乾癬の治療は、筆者が大学を卒業した1973年頃と比べ隔世の観がある。その当時はステロイド外用薬、ゲッケルマン療法、そして内服薬としてメトトレキサートが主なものであった。PUVA療法は、我が国では、名古屋市大で故水野信行教授により、外用PUVA療法としてようやく世に出た頃であり<sup>1)</sup>、レチノイドは世界的にみても試行の段階にとどまり、シクロスポリン内服や、活性型ビタミンD3外用薬の登場は、まだまだ先の話であった。最近の生物学的製剤にいたっては、我が国では、ここ数年の話題である。

その後、乾癬の病態の急速な解明とともに、多くの新しい治療法が生まれ、現在、われわれ皮膚科医は、数ある治療法の中から何を選ぶか、むしろ選択に難渋しているのが現状であろう<sup>2,3)</sup>。本稿においては、乾癬治療を考えるにあたり、筆者が数年前から提唱している1つのスキームをあげる。これをピラミッド計画とよぶ。

わが国の乾癬の現況

まず、わが国の乾癬患者の現況について述べる<sup>4,5)</sup>。日本乾癬学会では、毎年、乾癬患者の集計登録を行っており、これはわが国における現時点で最も信頼性の高い疫学データとなっている。それによると2004年現在、乾癬患者数は34635例で、うち男性が22858例、女性が11777例である。毎年登録数の増加からすると、おそらく本邦において乾癬患者数は総計10万人程度と推定される。

本邦の乾癬の病型のうち90%は尋常性乾癬である。以前の集計では、膿疱性乾癬が1%、関節症性乾癬が1%、乾癬性紅皮症が1%で、滴状乾癬が3%程度であったが(残りはその他)、近年、関節炎評価の検査法の進歩に伴い関節症性乾癬が少しずつ増加している(約4%)。関節症性乾癬は、乾癬皮疹の程度が軽くても全身疾患としてとらえられ、治療法を選択もその点を考慮してなされるべきものである。したがって、関節症性乾癬を正しく認識し同定することは極めて重要である。なお、関節症性乾癬は、従来リウマチ因子陰性のものを指すことになっているが、関節リウマチとの治療法のオーバーラップ、特にMTXや生物学的製剤の有効性を考えると、この2つの疾患の病態における関連性が逆に疑われ、両者の位置づけについては、改めて考察する必要がある。

以前から指摘されているように、わが国の乾癬患者の特徴として、男性が女性の2倍であることがあげられる。欧米では1:1の割合であり、極めてユニークな性差といえる。隣国の韓国では性差はないようだといわれており、どのような原因でこの差が生じているか、遺伝的背景も含め、今後の検討課題である。

## 乾癬患者の QOL と治療満足度

乾癬患者は、社会活動上、大きなハンデキャップをもつ。この点については近年多くの報告がある(6-11)。たとえば Krueger によると米国では体表面積が 10%以上のいわゆる重症乾癬患者の 79%が日常生活に支障をきたし、40%が現在の治療に不満足であり、32%が治療が十分強力でないと感じているという(7)。

また根本によるとわが国の乾癬患者の治療満足度は、さらに少なく約 50%である(9)。乾癬の治療を考えるにあたって患者の治療満足度は本来、極めて重要な情報である。医師の評価と患者の評価に大きなギャップがあることも問題で、乾癬患者はわれわれ皮膚科医が思っている以上に治療に満足していない。これは治療の選択に際して留意すべき事項となる。

## 乾癬治療

現在、乾癬に用いられる代表的な治療法を表 1 にあげた。これだけ多くの治療法があるにもかかわらず患者が治療に満足していないのは大きな問題である。同時に冒頭にあげた 1973 年当時の状況と比べると、過去 30 数年の間に新しい治療法が多数現れたことになる。これらは全て画期的な治療法である。

## 乾癬の病態：シクロスポリンと T 細胞学説

過去 30 年の間に最も強いインパクトを与えた治療法としてシクロスポリンがある(12-14)。これは乾癬の病態の捉え方そのものにも大きな影響を与えた。これを要約すると以下のようになる。

乾癬の病態生理は過去においてはもっぱら表皮細胞に焦点がしばられていた(15,16)。すなわち乾癬の基本的な病態は表皮細胞の増殖亢進と表皮交代時間の短縮であり、それにとともなう異常角化を示す「表皮の」疾患として乾癬を見るという見解であった。それが大きく変わったのは乾癬におけるシクロスポリンの有効性である。T 細胞機能を抑制するシクロスポリンが乾癬に劇的な有効性を示したことから、T 細胞の関与が、がぜん注目されるようになった。

この T 細胞学説も初期には CD4 陽性の T 細胞が出て病変を成立させ、ついで CD8 陽性の T 細胞が出て乾癬は退縮するという単純なものであったが、現在は、乾癬の成立において、表皮にもともと存在する CD8 陽性 T 細胞、そこに浸潤してくる CD4 陽性 T 細胞、さらに表皮下に存在する樹状細胞 DC との相互作用のもとに成立するという推定がなされている(17)。いずれにしても T 細胞が乾癬の病態に密接に関与するということは現在、定説となっており、それを組み入れた乾癬の病態の模式図は図 1 のようになる(14,18,19)。

## 生物学的製剤の評価

近年、乾癬治療において生物学的製剤が注目されている(20)。現在、いくつかは臨床応用さ

れており、また治験中のものもある。

代表的な薬剤の例として Alefacept をあげる 21)。これは CD2 分子のリガンドである LFA-3 分子にヒト型 IgG1 の Fc 部分をつけたもので、CD2 分子は memory effector T 細胞に強く発現しているため、結果的に活性化 memory T 細胞を抑制する作用を示す。また NK 細胞を介して alefacept 結合 T 細胞にアポトーシスが誘導される。Alefacept は、乾癬に対する生物学的製剤としては、世界で初めて、それも皮膚科医が主導して世に出たという意味で、極めて重要な意義を持つ。米国での認可にあたって、EBM にのっとった大規模臨床研究として Alefacept の乾癬に対する有効性は確立されてはいるのだが、問題は有効率が必ずしも高くないということで、PASI 75 に相当する軽快を示すのは投与患者の 20-25% にすぎない。ついで臨床応用された Efalizumab 22) 注 1) も有効性に比べ、リバウンドや膿疱化の率が高いなどの欠点を有していたため、一時、生物学的製剤に対する悲観的な観測も生まれたほどである。

生物学的製剤が、ある意味で息を吹き返したのは、Infliximab, Etanercept といった抗 TNF- $\alpha$  製剤が出てからであり 23,24) 注 2)、最近では、1 回投与だけですむという抗 IL-12p40 抗体も注目されている 25)。さらに、たとえば Alefacept も、寛解維持期間が長いこと、関節症性乾癬において MTX との組み合わせにより MTX 単独より有意に優れた効果がみとめられたことなど再評価の機運が高まってきている。しかし、それでも Koo の評価のように単純に寛解率で見たとき、最近の生物学的製剤の 1 つとして、以前からあるゲッケルマン療法や Re-PUVA に及ばないことは注目されてよい。26) 注 3)

#### 病態からみた乾癬治療

図 2 に病態からみた乾癬治療を示す。これは乾癬治療に用いられる薬剤、治療法を、主な標的細胞に注目して作成したものである。なお、ここでは MTX や PUVA の標的細胞を、以前考えられていた表皮細胞でなく、リンパ球にしてある。これは有効薬理濃度や紫外線感受性からみると、表皮細胞より、T 細胞のほうが、より標的になっている可能性が高いという近年の研究に基づくものである。27,28) 注 4)

このように割り付けると、たとえば乾癬の治療を考えるにあたり、主な病理組織学的表現型を示す表皮細胞か、あるいはその上流の T 細胞に有効性を示す薬剤が、乾癬に対する治療効果を示すことがわかる。たとえば活性型ビタミン D3 は、表皮細胞の増殖抑制が主な作用点となる 29)。われわれは、乾癬の病態は、表皮細胞の増殖でかなりの部分、説明されることを示しており 30-32)、ビタミン D3 は、まさに、これにのっとった薬剤である。レチノイドも標的は表皮細胞と推定される 33)。レチノイドの特性として膿疱性乾癬に劇的な効果を示すが、この場合、好中球が主な標的とは考えない。したがって、単純に好中球が増加する疾患にはレチノイドの有効性は通常なく、表皮との相互作用のもとにあらわれる好中球浸潤を示す疾患に有効性が現れることになる。またこの図から、コンビネーションを考えると、同一の標的よりも異なる標的をもつ治療法の組み合わせが、より有効性を示す

ことが予想される。外用剤でいえば、ステロイドと活性型ビタミン D3 外用薬は、良い組み合わせである。またレチノイドと PUVA もすぐれた組み合わせとして推奨される。前者は Koo の sequential therapy(後述)につながるし 34)、後者は Re-PUVA の高い評価と連動するものである 26)。

#### アルゴリズム的アプローチ

乾癬の治療を、このように病態から割り付けることは、各薬剤、治療法の作用点を考えるうえで重要であるが、これは、個々の患者における治療の選択の目安にはなっていないことが難点である。そこで各種治療法を個々の患者にあてはめて、どのように選択するか、系統的なアプローチが以前から求められていた。その代表として、アルゴリズムによるものがある。これは皮疹面積、重症度などにより、治療法をある程度、自動的にわりつけて選択しようとするもので、筆者の知る限り、わが国で乾癬治療のアルゴリズム的アプローチの嚆矢となったのは小澤によるものである 35)。これはシクロスポリンが出る以前に、PUVA 療法とレチノイド内服が一般的になった時点で成立したもので、歴史的には非常に大きな意味を持つ。

ついで、シクロスポリンの普及に伴い小林、中川による試案(図 3)が提案された 36)。これは現在に至るまで有用性のある非常に優れたものであるが、難点として、複雑であるため、記憶するのが大変困難であった。そこで、小林、中川の図の下段のステップを踏まえ、より簡略化されたものとして太田、小澤らによる 37,38)、あるいは森田による 39)ステップのスキームがうまれた。いずれも簡明で優れており、おそらく臨床の現場では、大体これに基づいた選択がなされていると思われる。

#### ピラミッド計画

筆者らが数年前から提唱しているピラミッド計画を示す(図 4)。これは、一見、ステップの変形のように見えるかもしれないが、若干、意味合いが異なる。ピラミッド計画は、乾癬の治療を、ある程度、合理的に並べ、特に紫外線療法に対する併用注意の概念を組み入れ、さらに治療の選択に際して、アルゴリズムとは異なる Shared-Decision Making (SDM)の考え方を組み込んだものである(後述)。

このピラミッドは 5 段からなり、下から外用薬、光線(紫外線)療法、レチノイド、シクロスポリン、そして生物学的製剤と上に向かって並べられる。このピラミッドの見方として、大きく 3 つ重要なポイントがある。

1. ピラミッドとよばれるように、裾野が広がっており、これは適応の広さと相関する。すなわち最大の適応を有する治療法は外用薬である。外用薬としてステロイドと活性型ビタミン D3 があるが、この両者は相互に互いの欠点を補い合うことが知られており、

これを応用した代表的な治療法として、Koo の sequential therapy がある。34) 注 5)。これはステロイド外用薬と活性型ビタミン D3 外用薬を朝晩、塗り分けることから始まり、週末のみの同様治療（平日はビタミン D3 のみ）を経て、最終的にビタミン D3 外用薬単独の治療をめざすものである。なお、外用薬には皮疹の軽快にともない使用量が結果的に減ってくるという利点がある。一方、上方に位置する治療法は、内服薬の場合、有効血中濃度の関係で、ある一定以上の投与量が必ず必要である。紫外線療法も(外用 PUVA 療法、レーザー治療を除き)、内服 PUVA、bath-PUVA、narrowband UVB など基本的に無疹部も含めた全身照射とならざるを得ない 40-44)。軽快に伴い薬剤使用量が減るということ、無疹部に対する（過剰な）治療をしないということは、しばしば見過ごされがちな外用療法の利点の 1 つである。これらは全身的な副作用が少くないという利点とともに、外用療法が、乾癬の治療において、最大の適応を有する理由になっている。なお、ピラミッドにおいて、最下段に位置する外用薬は、上に位置する全ての治療と同時期のコンビネーションが可能である。これは後述する光線療法との併用も可能であることを意味している。

2. 5 段のピラミッドは、実は 2 つの山からなる。1 つはそのままシクロスポリン等を経て、生物学的製剤にいたる山であり、もう 1 つは光線（紫外線）療法を経てレチノイドにいたる山である。ポイントは紫外線療法の山からはレチノイドには到るが、シクロスポリン、MTX の山には、行けないようになっていくということ、すなわち紫外線療法とシクロスポリン、MTX は、同時にはコンビネーションで用いないようにしてある。これは紫外線療法における潜在的な皮膚発ガンリスクを考慮したものである 45)。注 6) またレチノイドと、シクロスポリンや MTX との併用も肝機能障害のリスク回避のため原則として避けるように設定してある。レチノイドの山の上に生物学的製剤を重ねていないのは、現在、わが国で使用されている代表的な抗 TNF- $\alpha$  製剤である infliximab が、関節リウマチにおいて MTX と併用することが原則となっているからである。
3. 乾癬の 90% は尋常性乾癬が占めるが、その他の病型として関節症性乾癬と膿疱性乾癬がある。これらは乾癬の重症型であり、しばしば治療に難渋するものである。特に関節症性乾癬は、皮疹の程度に関わらず全身疾患としてとらえるべき病型であり、頻度的にも、以前の推定より高いと考えられている。ここで、関節症性乾癬に有効なのは原則として上 2 段(生物学的製剤とシクロスポリン、MTX)であり、膿疱性乾癬に有効なのは原則として上 3 段である。特にレチノイドは、膿疱性乾癬に対して非常に特化した優れた薬剤とみなされる。したがって、これらの特殊型は、以上の原則をもとに、副作用その他を勘案して治療を選択すべきである。注 7)

#### ピラミッド計画と Shared-Decision Making (SDM)

乾癬の治療法を、ピラミッドとして配置する利点として、通常のアプローチと比べ簡明

であり、覚えやすいということもあるのだが、実は、ここには乾癬治療の選択に際しての、パラダイムシフトともいうべき大きな考え方の違いが存在している。

近年、治療法の進歩に伴い、各種疾患において多くの治療の選択肢が現れたが、最終的な決断に当たって、十分な **Informed consent** のもとに、医師と患者の双方の納得により治療法を選択しようという発想がうまれた。これを **Shared-Decision Making (SDM)** とよぶ (46)。たとえばシクロスポリンの新しいガイドラインでは、従来からある皮疹の程度により適応とされる患者のほかに、従来の治療に満足が得られないものが対象になっている (47)。これが典型的な **SDM** の考え方で、患者自身が感じる **QOL** 評価を、治療選択の基準に採用したもので、これは、従来からある病気の程度に応じ、単純にアルゴリズム的に割り付けるという概念から大きく異なる考え方である。冒頭に触れたように、患者は必ずしも現在の治療に満足していない。**SDM** において、医師は各々の治療法に習熟することにより、患者に対して十分な **informed consent** を行い、それを踏まえて **Shared Decision Making** をすべきなのである。実は、ピラミッドの発想は、本来そこからうまれたものであり、選択にあたって、治療法のおおまかな枠組みを示すものとして、組み立てられたものである。このピラミッドを用いるにあたって医師に求められるのは、ピラミッドの個々の治療法に習熟し、その利点、欠点を、副作用を含め適切に評価し、患者に伝え、**SDM** のもとに治療法を選択していくことにある。

なお **SDM** においては医療費の問題も密接にからんでいることを医師は忘れるべきでない。一般にピラミッドの上位に位置する薬剤は (**MTX** を除き) 治療費は高額である。治療の選択に際し、医療費のことは、患者からは、なかなか言いづらいものであることに医師は配慮し、この点についても、こちらから積極的に情報提供すべきである。

おわりに

乾癬治療の選択にあたって、系統的なアプローチが重要であることは言うまでもない。この場合、通常は、個々の乾癬患者の症状に応じたアルゴリズムが一般的であり、いくつか非常に優れたものが提案されてきた。欠点として、このシステムは往々にして煩雑になりがちで、日常診療に際し、複雑なアルゴリズムを記憶していることは、しばしば困難を伴う。また簡略化したものは覚えやすいのだが、併用注意に対する視点がいまひとつ不明確であること、そして何よりも、近年の **SDM** にそった治療の選択の基盤となる図をピラミッドは提供しているということが、筆者の主な論点である。ここにはアルゴリズム的な割り付けではなく、**SDM** のもとに、乾癬という慢性皮膚疾患に悩む患者と一緒に治療法を選択していこうとする発想がある。

以上、まとめると演者のピラミッド計画は、1つ1つの治療法を、ある程度合理的に並べ、その特性を理解することにより、個々の患者において適切な **informed consent** のもとに治療法を選択していこうとするものである。これは必ずしも特別な方法ではなく、経験ある皮膚科医は、おそらく誰でも無意識に行っている作業であろうと思われる。無論、そこで

は、乾癬という慢性皮膚疾患の病態理解が、最も重要な根拠基盤となっていることは言うまでもない。

#### 注の説明

- 注1. **Efalizumab** は **LFA-1** のサブユニットである **CD11a** に対するヒト型化モノクロナル抗体で、**T** 細胞の **LFA-1** と結合することにより、**T** 細胞の活性化や移動に際して必要な **ICAM-1** との会合を抑制して働く。**ICAM-1** は血管内皮細胞と表皮細胞に発現し、**T** 細胞の血管から表皮への移動に関与する。**Efalizumab** 投与の中止に際して、末血中に引き止められていた炎症細胞が一斉に皮膚にむかって遊走を始めることが、強いリバウンドの原因の1つと想定されている。
- 注2. 乾癬に対する抗 **TNF- $\alpha$**  製剤については、現在、わが国では完全ヒト **IgG1** モノクロナル抗体である **adalimumab** が治験実施中であり、ヒト/マウスキメラ抗体である **Infliximab** の拡大治験も開始されようとしている。**Infliximab** はわが国ではクローン病、関節リウマチに適応がある。**Alefacept**、**efalizumab** については、わが国では未承認。
- 注3. **Koo** の評価 (26)は、論文報告のデータを単純に比較したものであり、厳密な比較検討ではない。しかしながら、ある程度、有効率の傾向を示すという意味で、大変、参考になる。
- 注4. あくまでも「主な」標的であることに注目。たとえばシクロスポリンも表皮細胞の増殖抑制作用があるし、活性型ビタミン **D3** も **IL-10** 産生抑制性 **Tr1** の誘導など炎症細胞にも働く (48)。
- 注5. たとえばステロイドは即効性だが、長期間の外用により皮膚の萎縮をきたす。一方、活性型ビタミン **D3** 外用薬は遅効性だが、表皮の萎縮はこない。またビタミン **D3** 外用薬は、ある確率で皮膚に刺激作用を有するが、ステロイドには通常、そのような作用はない。
- 注6. 誤解のないように述べるが、**PUVA** などの紫外線療法とシクロスポリンの併用については同時に併用が不可ということで、治療時期をかえる場合は、問題はない。たとえば、シクロスポリンを使用した患者が、前後に **PUVA** 療法を行っても皮膚腫瘍

の発生が増えるというデータは、少なくとも本邦においては存在しない。欧米でもローテーション治療に、紫外線療法とシクロスポリンは構成要素として入っている(49)。なおローテーション治療とは、長期使用による副作用を少しでも回避するために、1つ1つの治療法を、短期間にとどめ変更していく方法である。わが国の中川の変法(50)ではシクロスポリンとPUVA療法は対極に配置されている。

注7. 原則は本文のとおりであるが、関節症性乾癬、膿疱性乾癬において、他の治療法が全く無効だといっているわけではない。症例によっては有効な場合もありうる。筆者の経験では、各々、1つ下段程度までなら(関節症性乾癬の場合、レチノイドまで、膿疱性乾癬なら光線療法まで)有効なことがある。

#### 文献

- 1) 水野信行ほか：尋常性乾癬の 8-methoxypsoralen 光療法。日皮会誌 85: 577-586, 1975
- 2) Stern RS, Beer JZ, Mills DK, Lack of consensus among experts on the choice of UV therapy for psoriasis. Arch Dermatol 135: 1187-1192, 1999
- 3) Feldman SR, Koo JY, Menter A, Bagel J: Decision points for the initiation of systemic treatment for psoriasis. J Am Acad Dermatol 53: 101-107, 2005
- 4) 日本乾癬学会：日本乾癬学会登録症例の集計：2005年。第20回日本乾癬学会記録集 p 188-193
- 5) 小澤 明：乾癬 2006：日皮会誌 116：143-163, 2006
- 6) 安田秀美、小林 仁、大河原章：乾癬の社会的、精神的影響に関する調査。日皮会誌 100：1167-1171, 1990
- 7) Krueger G, Koo J, Lebwohl M, Menter A, Stern RS, Rolstad T: The impact of psoriasis on quality of life: results of a 1998 National Psoriasis Foundation patient membership survey. Arch Dermatol 137: 280-284, 2001
- 8) Zackariae R, Zackariae H, Blomqvist K, et al: Quality of life in 6497 Nordic patients with psoriasis. Br J Dermatol 146: 1006-1016, 2002
- 9) 根本 治、中川秀己、五十嵐敦之、江藤隆史、小澤 明、中山樹一郎、朝比奈昭彦、大井綱郎：乾癬患者における治療満足度調査。日皮会誌 113：2059-2069, 2003
- 10) Sampogna F, Sera F, Abeni D, et al: Measures of clinical severity, quality of life, and psychological distress in patients with psoriasis: a cluster analysis. J Invest Dermatol 122: 602-607, 2004
- 11) 中川秀己、五十嵐敦之、江藤隆史、小澤 明、根本 治：乾癬における患者満足度調査(第2報)。日皮会誌 115：1449-1459, 2005

- 12) Ellis CN, Gorsuloesky DC, Hamilton TA, et al: Cyclosporin improves psoriasis in a double-blind study. *JAMA* 256: 3110-3116, 1986
- 13) Griffiths CEM, Powles AV, Leonard JN, et al: Clearance of psoriasis with low dose cyclosporine. *Br Med J* 293: 731-732, 1986
- 14) Valdimarsson H, Baker BS, Jonsdottir I, Fry L: Psoriasis: a disease of abnormal keratinocyte proliferation induced by T lymphocytes. *Immunology Today* 7: 256-259, 1986
- 15) Weinstein GD, McCullough JL, Ross PA: Cell kinetic basis for pathophysiology of psoriasis. *J Invest Dermatol* 85: 579-585, 1985
- 16) 飯塚 一：尋常性乾癬の病態：表皮細胞の解析。日本皮膚科学会前実績研修講習会テキスト。1991
- 17) Nickoloff BJ, Nestle FO: Recent insights into the immunopathogenesis of psoriasis provide new therapeutic opportunities. *J Clin Invest* 113\* 1664-1675, 2004
- 18) 飯塚 一：乾癬の角化メカニズム。皮膚科診プラクティス 16 . 乾癬にせまる。2-6, 2004
- 19) 飯塚 一：乾癬の病態：増殖亢進に伴う表皮リモデリングと角化異常。日本皮膚科学会前実績研修講習会テキスト。2006
- 20) 山西清文：乾癬の生物学的治療。日皮会誌 114 : 1755-1761,2004
- 21) Ellis CN, Krueger GG, et al: Treatment of chronic plaque psoriasis by selective targeting of memory effector T lymphocytes. *New Engl J Med* 345: 248-255, 2001
- 22) Lebwohl M, Tying SK, Hamilton TK, Toth D, Glazer S, et al: A novel targeted T cell modulator, efalizumab, for plaque psoriasis. *N Engl J Med* 349: 2004-2013, 2003
- 23) Gottlieb AB, EvanS R, Li S, Dooley LT 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
- 24) Leonardi CL, Powers JL, Matherson RT, et al: Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *New Engl J Med* 349: 2014-2022, 2003
- 25) Kauffman CL, Aria N, Toichi E, McCormick TS, Cooper KD, Gottlieb AB, Everitt DE, Frederick B, Zhu Y, Graham MA, Pendley CE, Mascelli A: A phase I study evaluating the safety, pharmacokinetics, and clinical response of a human IL-12 p40 antibody in subjects with plaque psoriasis. *J Invest Dermatol* 123: 1037-1044, 2004
- 26) Koo J, Khera P: Update on the mechanisms and efficacy of biological therapies for psoriasis. *J Dermatol Sci* 38: 75-87, 2005
- 27) Coven TR, Murphy FP, Gilleaudeau P, Cardinale I, Krueger JG: Trimethylpsoralen bath PUVA is a remittive treatment for psoriasis vulgaris. *Arch Dermatol* 134: 1263-1268, 1998
- 28) Sigmundsdottir H, Johnston A, Gudjonsson JE, Bjarnason B, Valdimarsson H:

- Methotrexate markedly reduces the expression of vascular E-selectin, cutaneous lymphocyte-associated antigen and the numbers of mononuclear leukocytes in psoriatic skin. *Exp Dermatol* 13: 426-434, 2004
- 29) Takahashi H, Ibe M, Kinouchi M, Ishida-Yamamoto A, Hashimoto Y, Iizuka H: Similarly potent action of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> and its analogues, tacalcitol, calcipotriol, and maxacalcitol on normal human keratinocyte proliferation and differentiation. *J Dermatol Sci* 31: 21-28, 2003
  - 30) Iizuka H, Ishida-Yamamoto A, Honda H: Epidermal remodelling in psoriasis. *Br J Dermatol* 135: 433-438, 1996
  - 31) Iizuka H, Honda H, Ishida-Yamamoto A: Epidermal remodeling in psoriasis (II): a quantitative analysis of the epidermal architecture. *J Invest Dermatol* 109: 806-810, 1997
  - 32) Iizuka H, Takahashi H, Ishida-Yamamoto A: Psoriatic architecture constructed by epidermal remodeling. *J Dermatol Sci* 35: 93-99, 2004
  - 33) Nagpal S, Thacher SM, Patel S, Friant S, Malhotra M, Shafer J, Krasinski G, Asano AT, Teng M, Duvic M, Chandraratna RA: Negative regulation of two hyperproliferative keratinocyte differentiation markers by a retinoic acid receptor-specific retinoid: insight into the mechanism of retinoid action in psoriasis. *Cell Growth Differ* 12: 1783-1791, 1996
  - 34) Koo J: How and why to use sequential therapy for psoriasis. *Skin and Aging* 42-46, 1998
  - 35) 小澤 明：乾癬の治療。日本皮膚科学会専門医委員会刊：前実績研修講習会。1991
  - 36) 小林 仁、中川秀己：乾癬：患者QOLに根ざした治療法の選択。日皮会誌 109:1874-1880、1999
  - 37) 太田幸則、小澤 明：乾癬。皮膚臨床 45：1351-1358,2003
  - 38) 太田幸則、馬淵智生、梅澤慶紀、飯塚万利子、小澤 明：治療、ストラテジー、アルゴリズム(治療計画の立て方)。実地医家のための尋常性乾癬治療症例集。p 17-25、医薬ジャーナル社。中川秀己、水谷 仁、小澤 明 監修 2004
  - 39) 森田明理：新しい紫外線療法。Visual Dermatology 3: 410-418, 2004
  - 40) 広川政己、和田 隆、木ノ内基史、坂井博之、橋本喜夫、筒井真人、飯塚 一：尋常性乾癬に対する PUVA bath 療法。臨皮 49：849-851,1995
  - 41) 橋本喜夫、飯塚 一：PUVA-bath 療法の実際。MB Derma 24: 29-35, 1999
  - 42) 小林桂子、森田明理：乾癬に対する PUVA-bath 療法：本邦における至適照射方法の確立。日皮会誌 115：871-877,2005
  - 43) 森田明理：わかりやすい光線療法の実際：narrowband UVB 療法と PUVA バス療法：日皮会誌 115: 2209-2212, 2005

- 44) Kollner K, Wimmershoff MB, Hintz C, Landthaler M, Hohenleutner U: Comparison of the 308 nm excimer laser and a 308 nm excimer lamp with 311 nm narrowband ultraviolet B in the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol* 152: 750-754, 2005
- 45) 吉川邦彦、江藤隆史、小林 仁、堀尾 武、松尾 朗、吉池高志：乾癬の PUVA 療法ガイドライン。日皮会誌 110：807-814,2000
- 46) Bernat JL, Peterson LM: Patient-centered informed consent in surgical practice. *Arch Surg* 141: 86-92, 2006
- 47) 中川秀己、相場節也、朝比奈昭彦、飯塚 一、五十嵐敦之、梅澤慶紀、江藤隆史、大槻マミ太郎、小澤 明、瀧川雅浩、中山樹一郎、水谷 仁、根本 治、古江増隆、古川福実、森田明理、矢口 均、両角國男：シクロスポリン MEPC による乾癬治療のガイドライン 2004年版 コンセンサス会議報告 日皮会誌 114：1093-1105,2004
- 48) Barrat FJ, Cua DJ, Boonstra A, Richards DF, Crain C, Savelkoul HF, de Waal-Malefyt R, Coffman RL, Hawrylowicz CM, O'Garra A: In vitro generation of interleukin 10-producing regulatory CD4(+) T cells is induced by immunosuppressive drugs and inhibited by T helper type 1 (Th1)- and Th2-inducing cytokines. *J Exp Med* 195: 603-616, 2002
- 49) Weinstein GD, White GM: An approach to the treatment of moderate to severe psoriasis with rotational therapy. *J Am Acad Dermatol* 28: 454-459, 1993
- 50) 中川秀己：乾癬：日本における内服療法。日皮会誌 109：1888-1889,1999
- 51) Schiffner R, Schiffner-Rohe J, Wolf G, Landthaler M, Glassl A, Walther TH, Hofstadter F, Storz W: Evaluation of a multicenter study of synchronous application of narrowband ultraviolet B phototherapy (TL-01) and bathing in Dead Sea salt solution for psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol* 142: 740-747, 2000
- 52) Terui T, Ozawa M, Tagami H: Role of neutrophils in induction of acute inflammation in T cell-mediated immune dermatosis, psoriasis: a neutrophil-associated inflammation-boosting loop. *Exp Dermatol* 9: 1-10, 2000

## 図の説明

### 図1 乾癬の病態：T細胞と乾癬表皮の関係(仮説)

乾癬表皮細胞は、無疹部の段階で、すでになんらかの内在性の異常が存在し、創傷シグナルを過剰発現しやすい状態になっている。T細胞は、乾癬無疹部表皮に働き、増殖を引き起こす。IFN- $\gamma$ やTNF- $\alpha$ といった1型サイトカインは表皮細胞増殖の co-stimulatory signal として働く。乾癬表皮細胞は、VEGFなどの血管増生因子やIL-8, Gro- $\alpha$ などの好中球遊走因子を産生する。前者は乾癬で見られる血管増生を引き起こし、後者は、表皮内好中球浸潤の原因となり、これは病理組織学的にMunro微小膿瘍として表現される。表皮内好中球浸潤には補体の活性化も関与する<sup>52)</sup>。好中球浸潤が極端になり病変の主体を占めるようになったものが、膿疱性乾癬と考えられる。近年は、このほか真皮樹状細胞の関与も注目されている。

### 図2 病態からみた乾癬治療

乾癬の病態に基づき各種治療薬、治療法を配置した。図に示したのは、あくまでも主な作用点であり、他の作用を否定するものではない。ビタミンD3やレチノイドは主に表皮細胞に働く。シクロスポリンは主にT細胞に働く。MTXやPUVAの主な標的細胞は、以前、考えられていた表皮細胞でなく、リンパ球と推定される。このほかTNF- $\alpha$ を抑える薬剤の有効性も証明されている。

### 図3：乾癬治療のアルゴリズム的アプローチ(小林、中川による。)

小林、中川による<sup>36)</sup>。わが国のアルゴリズム的アプローチとして最も優れたものであり現在も有用性を失ってはいない。みてわかるように、若干、複雑であり、記憶することは困難である。現実的には、むしろ下のステップが用いられ、太田、小澤によるものや、森田によるステップはその変法とみなされる<sup>37-39)</sup>。

### 図4：ピラミッド計画

ピラミッドは5段からなる。最下段は外用薬であり、次いで下から順に光線（紫外線）療法（PUVA, narrowband UVBなど）、レチノイド、シクロスポリンとMTXと積み上げられ、最上段は生物学的製剤である。外用薬としてステロイド外用薬と活性型ビタミンD3外用薬がある。最下段の外用薬は、上に位置するあらゆる治療法との同時コンビネーションが可能である。紫外線療法とレチノイドの組み合わせは許されるが、シクロスポリン、MTXとの同時期の、組み合わせは不可である。

表 1. 乾癬の主な治療法

1. 外用薬

ステロイド外用薬

活性型ビタミン D3 外用薬

2. 内服薬

レチノイド

シクロスポリン

MTX (メトトレキサート)

3. 紫外線療法

ゲッケルマン療法

PUVA 療法 (外用、内服、bath-PUVA)

中波長紫外線 broadband UVB

narrowband UVB (TL-01)

balneophototherapy

レーザー (308 nm excimer laser)

4. 生物学的製剤

Alefacept

Efalizumab

Etanercept

Infliximab

Adalimumab

5. その他

漢方薬

扁摘

Balneophototherapy は、死海の水で沐浴した後、紫外線照射(narrowband UVB)を行う方法である 51)。欧米ではこのほか、Anthralin (dithranol) 外用薬、Fumaric acid 内服、Hydroxyurea 内服などが行われる。