

AMCoR

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

からだの科学 (2009.08) 262号:56～59.

【皮膚の病気のすべて】
皮膚の異常と病気
乾癬

飯塚一

はじめに

乾癬は遺伝的素因に種々の環境因子が加わって発症する慢性難治性皮膚疾患です。わずかに浸潤を触れる紅斑と鱗屑を特徴とします。感染性はありません。病態的には、表皮細胞の異常増殖とそれに伴う角化異常、好中球、活性化 T 細胞、樹状細胞の浸潤、そして血管増生を認めます。皮疹は、全身いずれの部位にも生じますが、適切な治療により、正常な皮膚に戻しうる良性の疾患です。紫外線には治療効果があることが知られており、通常、顔面は侵されません。ですから、一見したところ皮疹が目立たず、社会生活上は必ずしも顕在化していないことがあります。一方で、乾癬の患者さんは、皮疹や鱗屑の存在を周囲に知られないよう人知れず努力しており、患者さんの精神的な負担や Q O L に及ぼす障害は極めて大きいものがあります。

疫学

疫学調査によると、日本では 0.05 - 0.1% の発症率です。日本乾癬学会の年次登録からは、わが国には 10 数万人存在するものと推定されます。欧米での罹患率は約 2% ですから、日本はかなり少ないこととなります。親子で出る頻度は欧米で 20 - 40%、日本では 5% といわれます。乾癬において遺伝素因は存在しますが、単純なメンデル型遺伝ではなく、環境要因の関与が強く示唆される多因子疾患です。現在、10 以上の乾癬疾患感受性遺伝子候補が同定されていますが、その中には以前からよく知られている染色体 6p21.3 に存在する HLA class 1 領域が含まれます。

病因

病因は不明です。過去には表皮の異常が注目されていましたが、シクロスポリンが有効であることから、T細胞の関与が想定されるようになり、さらに近年、抗TNF- α 製剤や抗IL12, 23p40 抗体の有効性が示され、その結果、Th17 細胞の関与が考えられています 1)。Th17 細胞はIL17 を産生するCD4 陽性T細胞の一種ですが、このほかにIL22 のような表皮細胞の増殖因子も出します。Th17 細胞の増殖にはIL23 が必須とされており、IL23 を産生するTIP-DC(TNF- α ,iNOS-producing dendritic cell) とよばれる樹状細胞が重要な役割を果たしています。この細胞はTNF- α を産生し、TNF- α はTIP-DCの増殖と活性化維持に必須であるため、乾癬において抗TNF- α 製剤が有効性を示すこととなります。またIL12,23p40 抗体は、IL23 を抑制することで、Th17 細胞を抑え、乾癬への有効性が示されます。Th17 説は、このように乾癬において生物学的製剤が有効である理由を非常にうまく説明するため、近年の研究の流れは、もっぱら、この方向にむかっています。乾癬の疾患感受性遺伝子も、将来、このなかに組み込まれるはずで

臨床症状

尋常性乾癬、乾癬性紅皮症、関節症性乾癬、滴状乾癬、膿疱性乾癬の5型に分類されますが、わが国では尋常性乾癬が患者の90%を占めます。

尋常性乾癬の発疹は、銀白色の鱗屑を付着する境界明瞭な紅斑で、鱗屑を剥離すると点状出血がみられます。好発部位は被髪頭部、四肢伸側、腰臀部など刺激を受けやすい部位で、爪にもしばしば点状陥凹などの変化を伴います。掻痒は約50%にみられます。一見、正常な無疹部皮膚に物理的な刺激を加えると、乾癬皮疹が現われてきます。これをケブネル現象とよび、一見正常な無疹部にも、何らかの異常があることを示します。

乾癬性紅皮症は、乾癬皮疹が全身に及んだもので、その意味で重症型です。後述するPASIスコアは高値を示します。低タンパク血症、電解質異常などを伴うこともあります。本邦集計では乾癬全体の約1%を占めます。

関節症性乾癬は、乾癬に血清リウマチ反応陰性の関節炎を合併する病型です。わが国における頻度は少しずつ増加していますが4%程度です。これは欧米の30-40%からみると明らかに少ない数字で、実際にはもっと多いのではないかと推定されています。関節炎の好発部位は指趾の末節関節ですが、仙腸関節などの大関節が侵されることもあります。皮疹と関節炎の順番は、皮疹が先行するものが約80%を占めます。皮疹の程度と関節炎は必ずしも相関せず、軽度の尋常性乾癬にとどまるものから乾癬性紅皮症まで様々です。

滴状乾癬は、病型の約3%を占め、溶連菌による咽頭炎や扁桃炎に続発し、直径1cm大の小型の乾癬皮疹が急激に出現するものです。小児に多く、一過性に消褪するとされますが、実際には、かなりのものが尋常性乾癬に移行します。

膿疱性乾癬（汎発性膿疱性乾癬）は、突然、高熱、悪寒戦慄を伴って全身に紅斑を生じ、紅斑内に無菌性膿疱を多発するもので、臨床像は通常乾癬と相当異なっています。膿疱は破れてびらんとなり、大量のタンパク液の漏出の結果、低タンパク血症、電解質異常、脱水をきたします。頻度は乾癬全体の約1%程度です。

検査所見

乾癬は、臨床像により診断は容易ですが、皮膚生検でも特徴的な病理組織像がみられます。表皮真皮嵌合面の褶曲像は、分裂に関与する基底細胞層のサイズの増加に対応した所見です。乾癬表皮の急速なターンオーバーは、顆粒層の消失と、肥厚した角層における錯角化をもたらします。角層直下に好中球の浸潤を認め、ムンロー微小膿瘍といえます。

血液検査で特異的なものはありませんが、高脂血症、高尿酸血症がみられることがあります。また皮疹が広範囲に及ぶ場合や汎発性膿疱性乾癬では低蛋白血症をみます。前者は表皮細胞の増殖亢進に伴う蛋白消費によるものであり、後者は膿疱がやぶれ、びらん面からの大量の蛋白の漏出によるものです。後者のほうが低蛋白血症の程度は強くなります。

汎発性膿疱性乾癬では、このほか、好中球増加やCRP上昇、赤沈亢進をみます。

関節症性乾癬は、原則としてリウマトイド因子陰性で、陽性の場合には関節リウマチの合併

を疑います。滴状乾癬では溶連菌感染をきっかけに発症することがあり、ASO値も参考になります。

乾癬皮疹の評価

乾癬皮疹の評価法としては、皮疹面積とPASI(Psoriasis Area and Severity Index)があります。皮疹面積の算定には手掌法を用います。これは指まで加えた片方の手の平全体の面積が、体表面積の約1%であることを利用して算定するものです。PASIは頭部、体幹、上肢、下肢ごとに病変の範囲のほかに、皮膚所見(鱗屑、紅斑、浸潤)の程度を加えてスコア化し、それらの合計点で乾癬の程度を評価するもので、最高は72点です。PASIの計算は煩雑ですが、客観的で数値化できるため、薬剤の治療効果の判定などに用いられます。重症乾癬の目安は皮疹面積が10%以上、PASIが10以上とします。

治療

乾癬は慢性難治性で、根治は難しく対症療法が主体となります(表1)。治療法は大きく外用療法、紫外線療法、内服療法があり、これらを単独、または組み合わせて用います²⁾。近年、先にあげた生物学的製剤が注目されていますが、わが国ではまだ適応がありません。治療目標として治療の副作用をできるだけ抑え、最大限の効果を引き出すように努めます。外用薬としてステロイドと活性型ビタミンD₃がありますが、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いるため、朝晩の塗りわけなど、適宜、組み合わせて使用し、最終的には活性型ビタミンD₃外用薬単独の治療をめざします。活性型ビタミンD₃外用薬は、わが国ではタカルシトール(低濃度と高濃度)、カルシポトリオール、マキサカルシトールの3種類があります。副腎皮質ステロイド外用薬と比べ、寛解後の再燃までの期間が長いこと、長期連用による皮膚萎縮や毛細血管拡張などの局所副作用がないことが利点です。活性型ビタミンD₃外用薬は、経皮吸収に伴う高カルシウム血症のリスクがあり、これと関連して低濃度タカルシトール外用薬以外は、使用量に制限があります。

乾癬の日常診療においては、外用療法が治療の基本となりますが、より重症例では、他の治療も考慮することになります。紫外線療法として古くからPUVA療法がありますが、近年はnarrowband UVB(nbUVB)療法が簡便なため急速に普及しています³⁾。PUVA(プバ)療法は8-methoxypsoralenと長波長紫外線(UVA)を組み合わせた治療で、内服PUVA療法と外用PUVA療法があり、ガイドラインに基づいた治療を行います。入浴と組み合わせたbath PUVA療法もあります。nbUVB療法は311±2 nmの狭い波長の紫外線照射を行うもので、薬剤の併用がないため簡便です。いずれも光線療法に精通した皮膚科専門医によりなされるべき治療法です。

シクロスポリンは、安定した血中濃度が得られるマイクロエマルジョン製剤(ネオーラル)が用いられます。使用にあたってはガイドラインが策定されています⁴⁾。最も重要な副作用は、腎毒性で、予防のために定期的に血中クレアチニンレベルを測ります。

関節症性乾癬と膿疱性乾癬は、一般に治療に難渋する乾癬の重症型ですが、関節症性乾癬に有効なのは原則としてシクロスポリン、メトトレキサートであり、膿疱性乾癬に有効なのはレチノイド、シクロスポリン、メトトレキサートです²⁾。特にレチノイドは、膿疱性乾癬に対して非常に有効な優れた薬剤です。ただし催奇形性があり、使用した場合、女性では以後2年間、男性では6ヶ月間の避妊が必要です。

おわりに

乾癬は近年、急速にその病態理解が進み、新しい優れた治療法が、次々に現われてきています。しかしながら、依然、慢性難治性の皮膚疾患であり、患者の苦痛は、われわれ医療者側の想像を絶するものがあります。乾癬の治療にあたる者は、このことを十分理解し、患者を力づけ、治療をあきらめさせないようにすべきです。

文献

- 1) Lowes MA, Bowcock AM, Krueger JG: Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature* 445: 866-873, 2007
- 2) 飯塚 一：乾癬治療のピラミッド計画。日本皮膚科学会雑誌 116: 1286-1293, 2006
- 3) 森田明理：尋常性乾癬 update. 尋常性乾癬に対する PUVA と narrowband UVB。MB *Derma* 126: 33-38, 2007
- 4) 中川秀己ほか：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

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

メトトレキサート

3. 紫外線療法

PUVA 療法（外用、内服、bath-PUVA）

narrowband UVB 療法

4. 生物学的製剤

Infliximab

Adalimumab

Ustekinumab

5. その他

漢方薬

扁摘

注：わが国では、生物学的製剤は現時点で認可されていない。メトトレキサートも保険適応外である。