

表 1 リベアクト®とプロベト®の効果の比較

観察項目	リベアクト® (n=18)						プロベト® (n=18)						線形混合効果モデル		
	開始前		1ヵ月後		4ヵ月後		開始前		1ヵ月後		4ヵ月後		(群係数) パラメータ 推定値	標準 誤差	P 値
	平均	標準 偏差	平均	標準 偏差	平均	標準 偏差	平均	標準 偏差	平均	標準 偏差	平均	標準 偏差			
紅斑	0.83	1.04	0.71	0.99	0.79	1.05	0.83	1.04	0.76	1.03	0.79	1.05	-0.02	0.06	0.72
浮腫/丘疹	0.67	0.84	0.53	0.72	0.64	0.74	0.67	0.84	0.59	0.79	0.71	0.83	-0.04	0.04	0.27
浸出液/痂皮	0.39	0.5	0.29	0.47	0.36	0.5	0.39	0.5	0.29	0.47	0.36	0.5	-	-	-
瘙破痕	0.5	0.51	0.41	0.62	0.43	0.65	0.5	0.51	0.47	0.65	0.43	0.65	-0.02	0.05	0.69
苔癬化	0.67	0.97	0.47	0.72	0.57	0.76	0.67	0.97	0.53	0.87	0.64	0.93	-0.04	0.05	0.37
鱗屑	1.78	0.73	1.18	0.63	1	0.78	1.78	0.73	1.53	0.8	1.5	1.02	-0.27	0.08	0.0024
瘙痒	3.11	2.4	2.41	2.12	2.57	2.82	3.11	2.4	2.89	2.67	2.71	2.73	-0.2	0.12	0.1

I 対象および方法

1 患者

2013年5月から12月までに久留米大学皮膚科を受診した魚鱗癬の患者で、上肢、下肢、体幹のいずれかで皮膚症状に左右差がなく、文書による同意が得られた全患者を対象とした。本臨床研究は久留米大学倫理委員会にて承認を受けている（研究番号：12267）。

2 方法

上肢、下肢、体幹のいずれかで、皮膚症状に左右差がないことを皮膚科専門医が診察、確認した部位で、患者もしくは患者家族が左右差なく外用できる部位を選んでもらい、左右のいずれかにリベアクト®, 他方にプロベト®を1日2回、4ヵ月間外用してもらった。いずれの被験者においても外用部位は試験開始前に決定し、試験中に変更はされていない。合併症などのためにそれまで投与されていた薬剤は原則として継続したが、試験部位に関しては試験薬以外の外用剤の併用を禁止した。

試験開始前、試験開始1ヵ月後と4ヵ月後に紅斑、浮腫/丘疹、浸出液/痂皮、瘙破痕、苔癬化、鱗屑、瘙痒についてスコア化した。瘙痒はまったく痒みがないを0、きわめて痒いを10とし、11段階のなかから被験者を選んでもらった。その他の項目については、なしを0、軽症を1、中等症を2、重症を3とし、医師が判定した。最終観察日にリベアクト®の使用感についての感想を回収した。

統計解析は線形混合効果モデル (lme ; R Ver

3.1.0) を用い、切片を変量効果とし相関構造には無構造型を用いた。有意水準は0.05とした。

II 結果

男性12名、女性6名の計18名の患者が被験者となった。平均年齢 (SD) は31.3歳 (18.3) で、疾患の内訳は尋常性魚鱗癬11名、水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症1名、非水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症2名、伴性遺伝性魚鱗癬1名、硫黄欠乏性毛髪發育異常症2名、peeling skin disease 1名であった。尋常性魚鱗癬の11名中9名がアトピー性皮膚炎を合併していた。

リベアクト®とプロベト®の外用部位別の各観察項目の結果を表1と図1に示す。線形混合効果モデルを用いた解析で、鱗屑についてのみリベアクト®外用部位で有意にスコアが低下し改善していた ($P < 0.01$) (図2)。その他の項目については統計的な有意差は認められなかったものの、瘙痒については $P=0.1$ であり、プロベト®にくらべリベアクト®でスコアが低下する傾向が認められた。

使用感についての感想を表2に示す。保湿効果に関して、被験者の33.3%がリベアクト®の保湿力が高いことを指摘していたが、22.2%は他の保湿剤との違いはあまりない、もしくは物足りないとして述べていた。使用感に関しては約40%がのびがよく塗りやすいことを指摘していたが、べたつきを気にする意見もあった。今回の検討はプロベト®との比較であったが、被験者の多くがヒルドイドソフト軟膏®

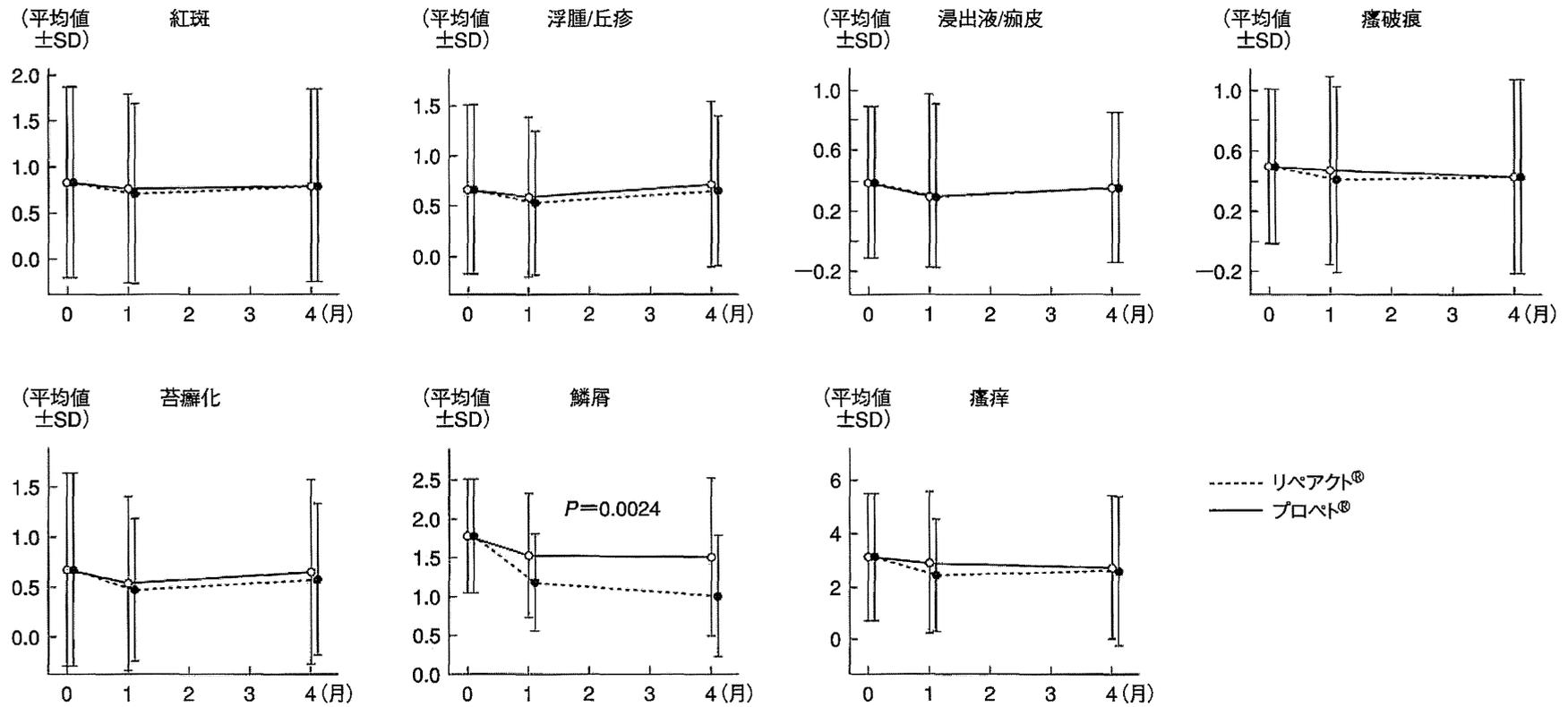


図 1 リベアクト®とプロベト®のスコアの平均と統計解析結果

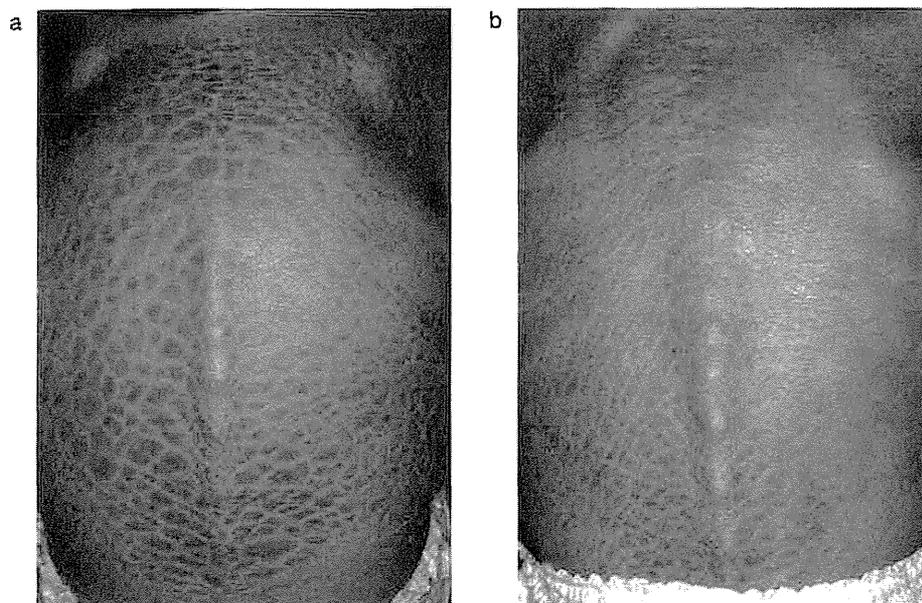


図 2 a=試験開始前 b=試験開始 4 カ月後
右背部にリベアクト® 左背部にプロペト® を外用。右背部で鱗屑が著明に減少している。

表 2 被験者によるリベアクト®の感想

被験者の感想	n (%)
保湿効果に関して	
・他の保湿薬にくらべて保湿力が高い	6 (33.3)
・もう少し保湿効果があるほうがよい, べたつくくらい	2 (11.1)
・保湿力は他の外用薬とくらべて大きく変わらない	2 (11.1)
使用感に関して	
・のびがよく塗りやすい	7 (38.9)
・プロペト® とくらべて, 外用後に過度にべたつかない	2 (11.1)
・逆にべたつくような気がする	1 (5.6)
その他の感想	
・止痒効果があるような気がする	1 (5.6)
・ヒルドイドソフト® とヒルドイドローション® の中間ぐらいの印象	1 (5.6)
・使用開始後, 落屑がいったん増えたようにみえて徐々に少なくなった	1 (5.6)
・リベアクト® はヒルドイド®, プロペト® にくらべて, 塗って 30 分後のツルツル感が非常によい	1 (5.6)
・リベアクト® は外用後に皮溝に白く残る	1 (5.6)

やヒルドイドローション® の使用経験があったため, ヒルドイド® と比較した感想もみられた。

III 考 察

魚鱗癬は先天性の角化異常であり, いまだ根治的な治療法が見つかっていない。重症の先天性魚鱗癬

様紅皮症では, ビタミン A 誘導体による治療が行われるが, それ以外の魚鱗癬では各種の保湿剤を中心とする外用薬によるスキンケアが治療の中心となる。硫黄欠乏性毛髪発育異常症は硫黄含有アミノ酸の一つであるシステインの欠如によって, 脆弱毛や知能障害, 生殖能力低下, 低身長, 魚鱗癬が生じる常染色体劣性遺伝性疾患であり, きわめてまれな疾

患である¹⁾。Peeling skin diseaseは先天性魚鱗癬の一種で、peeling skin syndromeの一亜型として分類される²⁾。炎症性の皮膚病変が全身性に生じる、非常にまれな常染色体劣性遺伝性疾患である。

ヘパリン類似物質の外用剤で保険収載されているものとしてヒルドイドクリーム[®]、ヒルドイドソフト軟膏[®]が古くより皮脂欠乏症などの乾燥症状に対して広く使用されている。皮脂欠乏症とアトピー性皮膚炎に対する効果を検討した臨床研究では、乾燥、落屑、掻痒がヒルドイド[®]軟膏にて著明に改善したことが報告されている³⁾。今回、われわれが検討したリペアクト[®]はヒルドイド[®]と同じくヘパリン類似物質を0.3%含有している製品であるため、乾燥、落屑を伴う魚鱗癬に対して同等の効果が得られることが予想された。さらに、リペアクト[®]には、ヒルドイド[®]に含まれていないパンテノールとアラントインが有効成分として含有されており、その皮膚組織修復効果により、有効性が高まっていることが予想された。よって、これら有効成分の相乗効果を評価するため、今回の検討ではプロベト[®]との比較試験を行った。

今回の検討ではリペアクト[®]を4ヵ月間外用することで、プロベト[®]単純塗布とくらべ、鱗屑が有意に減少した。掻痒については有意差が認められなかったが、 $P=0.1$ であり、掻痒についてもリペアクト[®]はプロベト[®]に対し、有効である傾向があると考えられた。今回の検討では被験者数が18人と少なかつたため線形混合効果モデルで有意差が認められなかった可能性が考えられる。その他の項目についてはリペアクト[®]とプロベト[®]で差はみられなかったことから、リペアクト[®]は乾燥症状の改善に有効な外用剤であると評価できる。

皮膚のバリアが障害されると表皮内に神経が増え、掻痒が生じる一因となると考えられている⁴⁾。リペアクト[®]の主成分であるヘパリン類似物質とプロベト[®]の主成分であるワセリンをアセトン処理したマウスの皮膚に塗布したところ、ワセリンよりもヘパリン類似物質を塗布した皮膚で表皮の神経密度と表皮のnerve growth factorが減少したことが報告されている⁵⁾。掻痒について、プロベト[®]よりもリペアクト[®]で軽快する傾向があったことは、このような神経に及ぼす効果の違いがヒト皮膚でも生じてい

たからかもしれない。

リペアクト[®]に配合されているパンテノールはパントテン酸の前駆体であり、経皮吸収後パントテン酸に変化し生理活性を発揮する。パントテン酸はcoenzyme AとしてTCAサイクルを円滑化し細胞の新陳代謝を正常化する。皮膚科領域では潰瘍や慢性手湿疹に対する治療効果が報告されており、皮膚の創傷やダメージに対する修復効果が確認されている⁶⁾。アラントインも創傷や肌荒れの治癒を促進する成分として化粧品や一般用医薬品に広く用いられている⁶⁾。今回の研究では浸出液/痂皮、掻破痕の試験前スコアがもともと低かつたためにパンテノールとアラントインの組織修復促進効果は評価しにくかつた可能性がある。

結 論

リペアクト[®]はプロベト[®]と比較し、魚鱗癬の患者において有意に鱗屑を減少させた。掻痒もより低下する傾向を認めた。リペアクト[®]は魚鱗癬以外の乾燥と落屑が目立つ皮膚疾患や症状においても有効であることが推測される。

要 旨

魚鱗癬患者にとって皮膚症状を保湿剤で良好にコントロールすることは、重要なことである。2013年5月から12月に久留米大学皮膚科を受診した魚鱗癬の患者18名を対象にリペアクト[®]の臨床的な効果を紅斑、浮腫/丘疹、浸出液/痂皮、掻破痕、苔癬化、鱗屑、掻痒の7項目についてプロベト[®]と比較し検討した。その結果、鱗屑について、プロベト[®]よりもリペアクト[®]で有意な改善を認めた。また、掻痒についてもリペアクト[®]で軽快する傾向を認めた。鱗屑を有意に改善させたことからリペアクト[®]は他の鱗屑が目立つ乾燥性皮膚疾患にも有効であることが推測される。

【利益相反】 あり。本試験に用いたリペアクト[®]とプロベト[®]は(株)池田模範堂より提供された。

文 献

- 1) 小林武弘. 硫黄欠乏性毛髪發育異常症. 日臨別冊2012 ; 662-5.
- 2) Teye K, Hamada T, Krol RP, Numata S, Ishii N, Matsuda M, et al. Homozygous deletion of six genes including corneodesmosin on chromosome 6p21.3 is associated with generalized peeling skin disease. J Dermatol Sci 2014 ; 75 : 36-42.
- 3) 須貝哲郎. 乾燥性皮膚疾患に対するヒルドイド®軟膏の使用経験. 皮膚 1992 ; 34 : 97-104.
- 4) Ikoma A, Steinhoff M, Ständer S, Yosipovitch G, Schmelz M. The neurobiology of itch. Nat Rev Neurosci 2006 ; 7 : 535-47.
- 5) Kamo A, Tominaga M, Negi O, Tengara S, Ogawa H, Takamori K. Topical application of emollients prevents dry skin-inducible intraepidermal nerve growth in acetone-treated mice. J Dermatol Sci 2011 ; 62 : 64-6.
- 6) 関太輔. 手湿疹, 進行性指掌角皮症 (主婦湿疹) に対するヒビケア軟膏 (IKD-120) のランダム化比較試験. 薬理と治療 2006 ; 34 : 683-90.

* * *

乾癬性関節炎の診断と重症度基準

Diagnostic criteria and severity classification of psoriatic arthritis

照井 正

summary

本邦では乾癬患者の5~10%で関節症状を伴う。その関節症状は急速に進行することがあり、変形が高度になると不可逆的である。乾癬性関節炎の診断に classification criteria for psoriatic arthritis (CASPAR) 分類基準が広く用いられている。乾癬性関節炎の早期の発見には問診票を用いた psoriatic arthritis screening and evaluation (PACE) などが有用とされる。関節リウマチと類似する末梢関節炎を示すことがあるが、付着部炎、指趾炎、脊椎炎と仙腸関節炎は本症に特徴的である。現時点で汎用されている重症度分類は存在しないが、皮膚症状と関節症状を併せて評価する composite psoriatic disease activity index (CPDAI) が疾患活動性を反映するとして注目を浴びている。治療には GRAPPA 提唱のアルゴリズムが有用である。関節リウマチと異なりメトトレキサート単独では必ずしも有効でないことに留意が必要である。

key words 乾癬性関節炎, 付着部炎, 指趾炎, 脊椎炎, 仙腸関節炎

照井 正 : 臨皮 69(5 増) : 154-156, 2015

はじめに

乾癬性関節炎 (psoriatic arthritis: PsA) は慢性炎症性疾患である乾癬の皮疹に加えて、関節が侵される疾患である。関節症状は、一般に緩徐に経過するが急速に進行することがある。関節の変形が進行すると不可逆的である。

◆ 特徴的な症状

1. 皮膚症状

典型的な乾癬の皮疹は厚い鱗屑を付着した扁平に隆起する紅斑鱗屑局面で、頭皮、肘、膝などを中心に全身のさまざまな部位に出現する。また、しばしば爪病変が認められる。

2. 関節症状

PsA の関節症状には5つのタイプがあることが知られている¹⁾。①定型的関節炎型 (DIP 型) (5~10%)、②ムチランス型 (5%)、③対称性多数

Tadashi TERUI : 日本大学医学部皮膚科学科系皮膚科学分野 Division of Cutaneous Science, Department of Dermatology, Nihon University School of Medicine, Tokyo, Japan

[論文責任者] 照井 正 : 日本大学医学部皮膚科学科系皮膚科学分野 (〒173-8610 東京都板橋区大谷口上町 30-1)

[略語] CASPAR : classification criteria for psoriatic arthritis, CPDAI : composite psoriatic disease activity index, PACE : psoriatic arthritis screening and evaluation, PsA : psoriatic arthritis

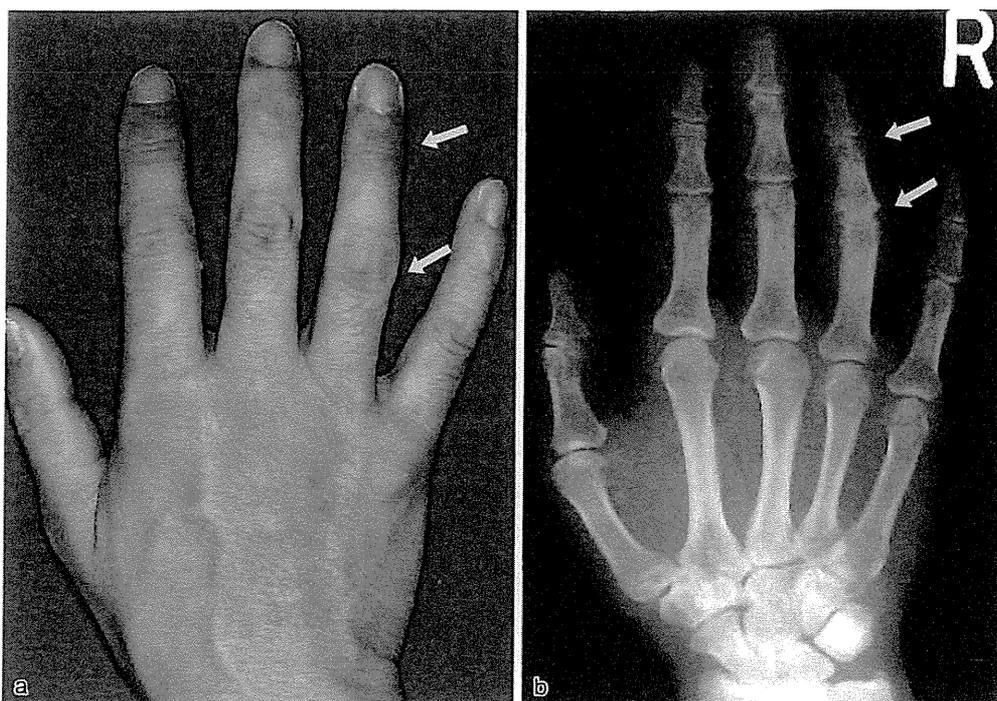


図 非対称性関節炎型乾癬性関節炎の関節症状と単純 X 線像
a: 右第 II 指 PIP と DIP の腫脹(矢印), b: 骨増殖と関節腔狭小化(矢印)

関節型 (RA 類似型) (20%), ④非対称性関節炎型 (少数指趾型) (70%), ⑤強直性脊椎炎型 (5%) である。最も多いのは非対称性関節炎型であり (図), しばしばソーセージ様に指趾が腫脹する。遠位関節型では乾癬の爪病変を伴いやすい。脊椎炎型では仙腸関節炎を伴うことがあり, 体軸性関節炎として本症に特徴的である。また, アキレス腱や足底腱膜など機械的な力が加わりやすい部位に付着部炎をしばしば伴う。

◆ 診 断

2006 年に Taylor ら²⁾によって classification criteria for psoriatic arthritis (CASPAR) が報告された。この CASPAR 分類基準の序文に記載のある「末梢関節炎・脊椎炎または付着部炎」は診断上必須であり, そのうえ, 表に示した診断項目 3 点以上を満たす症例を PsA と診断する。鋭敏度が 91.4% で, 特異度が 98.7% であることから信頼性が高く, 広く用いられている。末梢関節炎は問診, 視診, 触診で診察が可能であり, 画像診

表 CASPAR の診断基準

関節, 脊椎, または付着部に明らかな炎症があり, 以下の 5 項目より 3 点以上を満たすものとする。通常の乾癬と関節疾患がたまたま合併したものではない。

診断項目

- ① 乾癬の皮疹の証拠がある (a, b, c の何れか 1 つ)
 - a 現在, 乾癬の皮疹がある (2 点)
 - b 過去に乾癬の皮疹が出現した既往がある (1 点)
 - c 乾癬の家族歴がある (1 点)
- ② 爪病変がある (1 点)
- ③ リウマトイド因子が陰性 (1 点)
- ④ 現在, もしくはこれまでに指趾炎があった (1 点)
- ⑤ 関節近傍部に骨新生の画像所見がある (1 点)

(文献 2 を一部改変)

断で確認する。一方, 脊椎炎および仙腸関節炎は問診, 視診, 触診のみでは不十分であり, 画像診断が必須である。

◆ 重症度分類

現時点で PsA の汎用されている重症度分類は存在しないが, 皮膚症状と関節症状を併せて評価

する composite psoriatic disease activity index (CPDAI)³⁾は疾患活動性指標としてだけでなく重症度を反映すると注目されている。CPDAIでは、末梢関節炎、皮膚病変、付着部炎、指趾炎、脊椎病変をそれぞれ0~3点で評価し、合算して4点以下を軽症、5~6点を中等症、7点以上を重症としている。

◆ 治療

PsAの関節症状に対する初期治療としては、非ステロイド系抗炎症薬、メトトレキサート(MTX)などの抗リウマチ薬、副腎皮質ステロイド内服などがある⁴⁾。末梢関節炎による関節変形が進行する前にTNF- α 阻害薬などの生物学的製剤を投与すれば変形を回避できるが、他の治療では関節変形を十分に阻止できないことが多い。一方、体軸関節炎、指趾炎や付着部炎では、MTXの有効性は不十分とされており、TNF- α 阻害薬など生物学的製剤が有効であることが示されている⁴⁾。ウステキヌマブが付着部炎と指趾炎に有効であることが報告されている⁵⁾。

◆ 考 按

皮疹に先行し関節炎が先行する場合には、PsAの診断は難しいが、皮疹(乾癬)が先行する場合は全体の6割で皮疹と関節症状が同時に発症する症例が全体の2割とされている。また、PsA発症から2年以内に不可逆的な関節変形への進展がみられることが多く⁶⁾、PsAの診断における皮膚科医の役割は大きい。PsAに特徴的な関節症状の特徴を理解し、日常診療で定期的に問診や診察が必要である。現在、psoriatic arthritis screening and evaluation (PACE)⁷⁾をはじめとする問診によるPsA早期発見のためのツールが開発されている。鋭敏度82%、特異度73.1%と信頼性が高く、今後、日本でも有用性の検討が必要と考える。

文 献

- 1) Moll JM, Wright V: Semin Arthritis Rheum 3:55, 1973
- 2) Taylor W, et al: Arthritis Rheum 54:2665, 2006
- 3) Mumtaz A, et al: Ann Rheum Dis 70:272, 2011
- 4) Ritchlin CT, et al: Ann Rheum Dis 68:1387, 2009
- 5) Gottlieb A, et al: Lancet 373:633, 2009
- 6) Chang CA, et al: Nat Rev Rheumatol 7:588, 2011
- 7) Husni ME, et al: J Am Acad Dermatol 57:581, 2007

MEDICAL BOOK INFORMATION

医学書院

臨床検査データブック 2015-2016

監修 高久史磨
編集 黒川 清・春日雅人・北村 聖

●B6 頁1154 2015年
定価:本体4,800円+税
[ISBN978-4-260-02075-6]

“考える検査”をサポートする検査値判読マニュアルのベストセラーの改訂版。今版は新たに小見出し「見逃してはならない異常値」を掲載。また、新規保険収載項目、保険点数情報などの最新情報も引き続きフラッシュアップ。異常値のメカニズムを理解し、必要な検査と無駄な検査を見極めるのに役立つ本書は、きめ細かい小見出しによる分かりやすく使いやすい構成で全医療関係者をサポート。

乾癬性関節炎の発症メカニズムと治療戦略

照井 正¹⁾

要 旨

乾癬性関節炎 (PsA) は、乾癬皮疹を有する患者に発症する関節炎と関節周囲組織の炎症を伴った慢性に経過する全身性炎症性疾患である。PsA の症状は複雑であり、患者によりさまざまである。特徴的な症状は、乾癬の皮膚と爪病変に加えて、末梢関節炎、付着部炎、指趾炎 (ソーセージ様腫脹)、軸性関節炎 (脊椎炎、仙腸関節炎) である。皮膚症状だけでなく関節症状を伴うため、QOL が著しく障害される。PsA の関節症状は皮膚病変に遅れて生じる症例が多く、皮膚科医による PsA の早期発見が必要であるが、見逃されることが多かった。PsA に有効な治療が開発されている現在、皮膚科医にとって PsA 早期発見に役立つ特徴的な症状の理解が必須である。本論文では、PsA に特徴的な骨関節症状と治療、ならびに発症メカニズムを解説する。

(J Environ Dermatol Cutan Allergol, 9 (4) : 207-211, 2015)

キーワード：末梢関節炎、指趾炎、付着部炎、脊椎炎、仙腸関節炎

はじめに

局面型の尋常性乾癬 (PV) には TNF α や IL-23, IL-17 を標的とした生物学的製剤が有効であり、その効果発現機序の解明により、PV の発症機序に関する基礎的な研究が急激に進歩した。それと平行して、PV の約 5~30% で合併するといわれている乾癬性関節炎 (PsA) の研究も進んできた。本論文では、PsA に特徴的な骨関節症状と発症メカニズムを説明するとともに、PsA 治療について解説する。

PsA に特徴的な症状

1. 皮膚症状

局面型 PV の皮疹と同様に、典型的な乾癬の皮疹は厚い鱗屑を付着した扁平に隆起する紅斑鱗屑局面で、頭皮、肘、膝などを中心に全身のさまざまな部位に出現する。また、しばしば爪病変が認められる。PsA を合併する患者に頻度の高い乾癬皮疹部位として頭部、殿裂、爪があげられる。

2. 関節症状

PsA の関節症状として 5 つのタイプが知られている¹⁾。①定型的関節炎型 (DIP 型) (5~10%) (Fig. 1)、②ムチランス型 (5%)、③対称性多関節型 (RA 類似型) (20%)、④非対称性少関節炎型 (少数指趾型) (70%)、⑤強直性脊椎炎型 (5%) である。最も多いのは非対称性少関節炎型であり、しばしば、指趾が全長にわたり赤く腫脹しソーセージ様になる (指趾炎)。①の遠位関節 (DIP) 型では乾癬の爪病変を伴いやすい (Fig. 1)。脊椎炎型では仙腸関節炎を伴うことがあり、体軸性関節炎として本症に特徴的である。また、アキレス腱や足底腱膜など機械的な力が加わりやすい部位に付着部炎をしばしば伴う。

後述する CASPAR 分類²⁾ (Table) の 5 番目の項目に記載があるように、関節近傍に骨新生がみられる。指趾中節骨の遠位端では骨吸収のため先細りになる一方で、末節骨基部 (腱停止部位) に骨新生があり、鉛筆のキャップ状にみえる。このような変化は pencil-in-cap とよばれている。脊椎炎が重症化

¹⁾ 日本大学医学部皮膚科学科系皮膚科学分野

〒173-8610 東京都板橋区大谷口上町 30-1

連絡先：照井 正

掲載決定日：2015 年 5 月 11 日

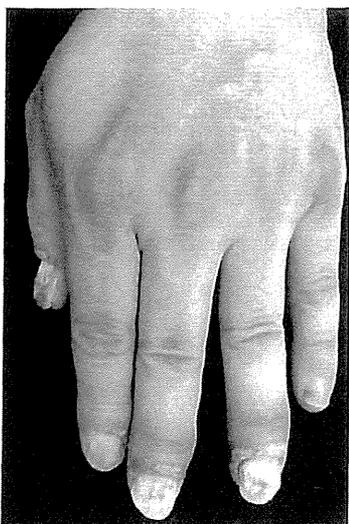


Fig. 1: DIP の末梢関節炎と爪乾癬（粗糲化，爪甲下角質増殖），後爪郭の乾癬皮疹

すると骨新生のため上下の椎体が繋がりが、竹の節状になる (bamboo spine)。

3. 関節リウマチ (RA) との鑑別

RA では DIP が侵されることがまれであり、診断基準や活動性評価の DAS 28 に DIP 評価は入っていない。爪病変を伴うような DIP の関節変化 (Fig. 1) は PsA に特徴的である。指趾にみられるソーセージ様の腫脹や脊椎炎・仙腸関節炎も PsA で頻度が高い³⁾。また、RA でもアキレス腱や肘・膝関節周囲で見られることがあるが、PsA ではより高頻度に付着部炎が観察される。

PsA の診断

2006 年に Taylor ら²⁾によって classification criteria for psoriatic arthritis (CASPAR) が報告された (Table)。この CASPAR 分類基準の序文に記載のある「末梢関節炎・脊椎炎または付着部炎」は診断上、重要な所見である。これらの所見が観察され、そのうえで5つの診断項目を3点以上満たす症例を PsA と診断する。鋭敏度が 91.4%で、特異度が 98.7%であることから信頼性が高く広く用いられている。末梢関節炎は問診、視診、触診で診察が可能であるが、骨関節障害の程度を知るうえでも画像診断で確認する必要がある。一方、脊椎炎および仙腸関節炎は問診、視診、触診のみでは不十分なため画像診断が必須であり、リウマチ医や放射線科医へのコンサルトが必要である。

CASPAR 分類は典型的な PsA を診断するうえに

Table: CASPAR の診断基準²⁾を一部改変

関節、脊椎、または付着部に明らかな炎症があり、以下の5項目より3点以上を満たすものとする。通常の乾癬と関節疾患がたまたま合併したものではない。

診断項目

- ① 乾癬の皮疹の証拠がある (a, b, c のいずれか1つ)
 - a 現在、乾癬の皮疹がある (2点)
 - b 過去に乾癬の皮疹が出現した既往がある (1点)
 - c 乾癬の家族歴がある (1点)
- ② 爪病変がある (1点)
- ③ リウマトイド因子が陰性 (1点)
- ④ 現在、もしくはこれまでに指趾炎があった (1点)
- ⑤ 関節近傍部に骨新生の画像所見がある (1点)

有効であるが、発症早期の PsA の診断には不向きである。

PsA 重症度分類と早期発見ツール

現時点で PsA の重症度分類は存在しないが、皮膚症状と関節症状を併せて評価する composite psoriatic disease activity index (CPDAI)⁴⁾は疾患活動性指標としてだけでなく重症度を反映する。CPDAI では、末梢関節炎、付着部炎、指趾炎、体軸関節病変に加えて皮膚病変も psoriasis area severity index (PASI) スコアを基準に、それぞれ 0~3 点で評価する。各点数を合算して 4 点以下を軽症、5~6 点を中等症、7 点以上を重症としている。

皮疹に先行し関節炎が先行する場合、PsA の診断はむずかしいが、皮疹 (乾癬) が先行する場合は全体の 6 割で、皮疹と関節症状が同時に発症する症例が全体の 2 割とされている。また、PsA 発症から 2 年以内に不可逆的な関節変形の進展がみられることが多く⁵⁾、PsA の診断における皮膚科医の役割は大きい。PsA に特徴的な関節症状の特徴を理解し、日常診療で定期的な問診や診察が必要である。現在、Psoriatic Arthritis Screening and Evaluation (PASE)⁶⁾をはじめとする問診による PsA 早期発見のためのツールが開発されている。

PsA の発症メカニズム

1. PsA 患者検体

PsA は PV と類似した遺伝的背景をもつことが知られている⁷⁾。PsA 患者検体を使った研究の結果、PV の発症に深く関与する Th17 関連サイトカイン

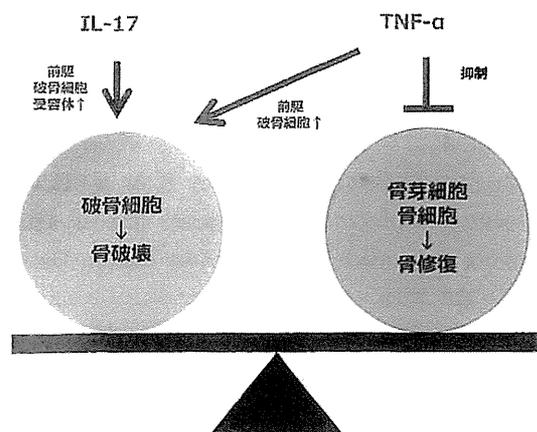


Fig. 2 : PsA における骨破壊メカニズム

や TNF α が PsA の骨関節症状の発症に関わっている。

PsA 患者血液中ならびに関節腔内で、Th17 細胞や IL-17 を産生するマスト細胞の数が増加している。一方で、関節腔内の滑膜線維芽細胞の IL-17 受容体の発現が亢進している^{8,9)}。さらに、病変部から採取した検体を培養して得られた滑膜線維芽細胞に IL-17A を添加すると、炎症や骨関節破壊に関与する IL-6 や IL-8、そして軟骨分解能をもつ matrix metalloproteinase-3 (MMP-3) 産生を増強することが報告されている。

2. 動物実験と *in vitro* 実験

脊椎炎・仙腸関節炎および指趾炎は、筋肉が停止する部位であるため物理的刺激を被りやすい。上述したように脊椎・仙腸関節炎、アキレス腱や足底腱膜などの付着部炎が特徴である。

付着部炎の理解には動物実験と *in vitro* の実験結果が役に立つ。Sherlock ら¹⁰⁾は肝臓で IL-23 を常時産生されるマウスを作成し、付着部炎の研究を行った。その結果、付着部炎のある部位で CD3 と ROR- γ t が陽性で CD4 および CD8 が陰性の resident T 細胞が活性化され、Th17 細胞と同様に IL-17 と IL-22 が産生されることが示された。また、興味深いことに、乾癬皮膚病変部では表皮角化細胞の増殖に働く IL-22 が骨増殖を促すことも明らかになった¹⁰⁾。PsA 患者の指趾でみられる pencil-in-cap や脊椎でみられる bamboo spine での骨新生に IL-22 が関与することを示唆する結果である。

一方で、PsA の骨関節症状が進行すると骨吸収やびらん、骨破壊像がみられる。PsA の骨破壊には IL-17 と TNF- α の二つのサイトカインが関与している (Fig. 2)。

IL-17 は前駆骨芽細胞に働き、receptor activator of nuclear factor kappa-B (RANK) とよばれる受容体発現を亢進させる。一方で同じ IL-17 は骨芽細胞に働き RANK のリガンド (RANKL) 産生を増強し、その RANKL が前駆骨芽細胞が発現する RANK に働き、破骨細胞を誘導・活性化し骨を破壊する⁷⁾。

TNF α は二つの機序で骨破壊を促進する。PsA 患者の血液から分離培養して得られる前駆破骨細胞の研究により、TNF α は前駆骨芽細胞の数を増加させることが証明された¹¹⁾。同論文で、TNF 阻害薬による治療後、血液中の前駆破骨細胞数が減少することが示された。また、TNF α は sclerostin を介して骨芽細胞の分化を抑制し、かつ骨細胞の細胞死を誘導し骨の修復能を低下させる¹²⁾。TNF α 阻害薬で TNF α の効果を抑制すると骨修復の改善を期待できることを示す結果である。

PsA の治療

PsA の関節症状に対する初期治療としては、NSAID、MTX などの抗リウマチ薬 (disease-modifying antirheumatic drugs : DMARD)、副腎皮質ステロイドがある¹³⁾。しかし、最近の systematic review によれば、NSAID やステロイド局所注射が末梢関節炎に有効であるとするエビデンスは十分でないといわれている¹⁴⁾。また、体軸関節炎、指趾炎や付着部炎に対して TNF α 阻害薬など生物学的製剤が有効である¹³⁾が、MTX やシクロスポリンを含む DMARD の有効性は不十分とされている¹⁴⁾。RA では MTX をアンカードラッグとして使用しているが、PsA に特徴的な体軸関節炎、指趾炎や付着部炎に対しては十分なエビデンスがないことに注意が必要である。IL-12/23 p40 に対する生物学的製剤である ustekinumab が付着部炎と指趾炎に有効であることが報告されている¹⁵⁾。

治療薬の効果を判定するには、骨関節症状を全般的に評価する ACR (American College of Rheumatology) 20 や ACR50 等が用いられている。A) 圧痛関節と腫脹関節数の 20%あるいは 50%減少と、B) 疼痛、疾患活動性評価 (患者、医師)、患者による運動機能評価、ESR/CRP、画像診断の 5 項目のうち 3 項目で、それぞれ 20%あるいは 50%改善した % で評価する。PsA の場合は特に、末梢関節炎だけでなく、指趾炎、付着部炎、脊椎・仙腸関節炎に対する効果を総合した評価方法である。

骨関節の評価に特化した検査の一つにシャープ変

法 (mTSS: modified total Sharp score) がある。画像検査を行い、手・手指関節と足・足趾関節の狭小化の程度 (0~4点) とびらんの程度 (0~5点) を点数化し、合計点で骨関節の評価を行う。mTSSでは骨破壊の進行だけでなく、骨破壊の修復をみることができる。

UstekinumabはTNF阻害薬よりやや劣るものの、ACR20評価では優れた結果が報告されている¹⁶⁾。特に、PsAに特徴的な指趾炎と付着部炎の評価ではきわめてよい結果であった¹⁶⁾。一方、末梢関節炎を評価するmTSSを使った研究結果によると、TNF α の結果^{17,18)}に比べて、ustekinumab骨破壊の進行抑制効果は弱い¹⁹⁾。興味深いことに、TNF α 阻害薬は骨変化を修復させる効果が期待できたが、ustekinumabでは修復改善効果はほとんど観察されなかった¹⁹⁾。Fig. 2で説明したとおり、基礎的な実験結果からPsA関節破壊にIL-17とTNF α が関与するが、関節破壊の修復を改善するのはTNF α 阻害薬であることが推察されており、上述した治療結果と対称的である。

IL-17阻害薬であるsecukinumab, ixekizumab, brodalumabのPsA(末梢関節炎, 指趾炎, 付着部炎, 体軸関節炎)に対する効果に関する研究はまだ少なく、今後の研究成果が期待される。

おわりに

乾癬患者に伴って発症するPsAをはじめに診る可能性が高いのは、私たち皮膚科医である。手足の症状(末梢関節炎, 付着部炎, 指趾炎)と体軸関節の症状(脊椎炎, 仙腸関節炎)を視診, 触診, 問診をすることでPsAの早期発見に繋がることを認識し、診療にあたる必要がある。PsAの診断方法と治療は飛躍的に進歩しつつあり、逐次新しい知識を理解吸収しながら、よりよい診療につなげることが期待されている。

文 献

- Moll JM, Wright V: Psoriatic arthritis, *Semin Arthritis Rheum*, 3: 55-78, 1973
- Taylor W, Goldman D, Helliwell P, et al: Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study, *Arthritis Rheum*, 54: 2665-2673, 2006
- Villani AP, Rouzaud M, Servrain M, et al: Symptoms dermatologists should look for in daily practice to improve detection of psoriatic arthritis in psoriasis patients: an expert group consensus, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 28 (Suppl 5): 27-32, 2014
- Mumtaz A, Gallagher P, Kirby B, et al: Development of a preliminary composite disease activity index in psoriatic arthritis, *Ann Rheum Dis*, 70: 272-277, 2011
- Chang CA, Gottlieb AB, Lizzul PF: Management of psoriatic arthritis from the view of the dermatologist, *Nat Rev Rheumatol*, 7: 588-598, 2011
- Husni ME, Meyer KH, Cohen DS, et al: The PASE questionnaire: pilot-testing a psoriatic arthritis screening and evaluation tool, *J Am Acad Dermatol*, 57: 581-587, 2007
- Suzuki E, Mellins ED, Gershwin ME, et al: The IL-23/IL-17 axis in psoriatic arthritis, *Autoimmune Rev*, 13: 496-502, 2014
- Raychaudhuri SP, Raychaudhuri SK, Genovese MC: IL-17 receptor and its functional significance in psoriatic arthritis, *Mol Cell Biochem* 359: 419-429, 2012
- Noordenbos T, Yeremenko N, Gofita I, et al: Interleukin-17-positive mast cells contribute to synovial inflammation in spondylarthritis, *Arthritis Rheum*, 64: 99-109, 2012
- Sherlock JP, Joyce-Shaikh B, Turner SP, et al: IL-23 induces spondyloarthropathy by acting on ROR- γ t+CD3+CD4-CD8- enthesal resident T cells, *Nat Med*, 18: 1069-1076, 2012
- Ritchlin CT, Haas-Smith SA, Li P, et al: Mechanisms of TNF- α - and RANKL-mediated osteoclastogenesis and bone resorption in psoriatic arthritis, *J Clin Invest*, 111: 821-831, 2003
- Helland GR, Zwerina K, Baum W, et al: Neutralisation of Dkk-1 protects from systemic bone loss during inflammation and reduces sclerostin expression, *Ann Rheum Dis*, 69: 2152-2159, 2010
- Ritchlin CT, Kavanaugh A, Gladman DD, et al: Treatment recommendations for psoriatic arthritis, *Ann Rheum Dis*, 68: 1387-1394, 2009
- Coates LC, Kavanaugh A, Ritchlin CT, et al: Systematic review of treatments for psoriatic arthritis: 2014 update for the GRAPPA, *J Rheumatol*, 41: 2273-2276, 2014
- Gottlieb A, Menter A, Mendelsohn A, et al:

- Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis : randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial, *Lancet*, 373 : 633-640, 2009
- 16) McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB, et al : Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis : 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial, *Lancet*, 382 : 780-789, 2013
- 17) Van der Heijde D, Kavanaugh A, Gladman DD, et al : Infliximab inhibits progression of radiographic damage in patients with active psoriatic arthritis through one year of treatment : Results from the induction and maintenance psoriatic arthritis clinical trial 2, *Arthritis Rheum*, 56 : 2698-2707, 2007
- 18) Gladman DD, Mease PJ, Ritchlin CT, et al : Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis : forty-eight week data from the adalimumab effectiveness in psoriatic arthritis trial, *Arthritis Rheum*, 56 : 476-488, 2007
- 19) Kavanaugh A, Ritchlin C, Rahman P, et al : Ustekinumab, an anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, inhibits radiographic progression in patients with active psoriatic arthritis : results of an integrated analysis of radiographic data from the phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT-1 and PSUMMIT-2 trials, *Ann Rheum Dis*, 73 : 1000-1006, 2014

Pathomechanism and Therapeutic Strategy in Patients with Psoriatic Arthritis

Tadashi TERUI¹⁾

¹⁾ *Division of Cutaneous Science, Department of Dermatology, Nihon University School of Medicine, 30-1 Oyaguchi-Kamicho, Itabashi-ku, Tokyo 173-8610, Japan*

Psoriatic arthritis (PsA) is a chronic systemic inflammatory disorder characterized by the association of arthritis and periarticular inflammation in patients with psoriasis. PsA is complex and multifaceted, and may include prominent involvement in the skin and nails, peripheral and axial joints, and in periarticular structures, such as enthesitis. Simultaneous inflammation of the skin and musculoskeletal structures in the same patient often leads to marked decrease in function and quality of life. There is evidence that PsA is underdiagnosed among psoriatic patients attending dermatology clinics. Delay in the diagnosis of PsA is a significant contributor to poor patient outcomes. It is essential for dermatologists to understand the typical features of PsA, and the treatments available.

(*J Environ Dermatol Cutan Allergol*, 9 (4) : 207-211, 2015)

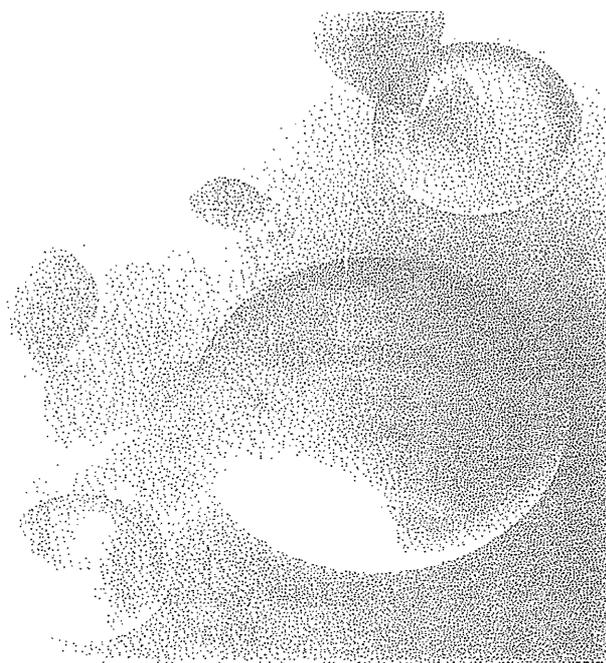
Key words : peripheral arthritis, dactylitis, enthesitis, spondylitis, sacroiliac arthritis

特集◎皮膚アレルギーの診断と治療

蕁麻疹

葉山惟大・照井 正

日本大学医学部皮膚科学系皮膚科学分野



Key words : 蕁麻疹, マスト細胞, 抗ヒスタミン薬, IgE, FcεRI

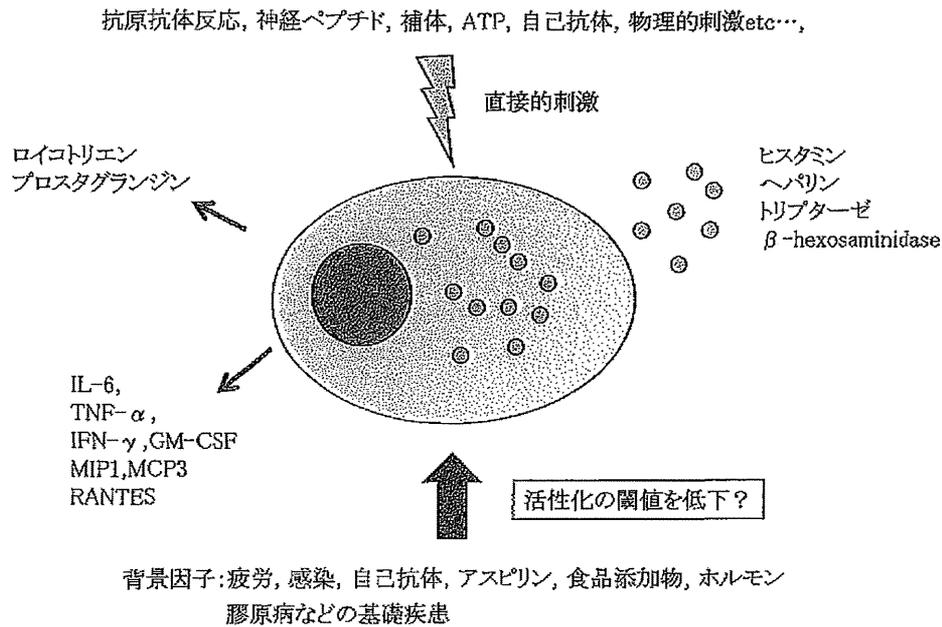
はじめに

蕁麻疹は痒疹を伴った一過性の紅斑と膨疹が出没を繰り返す日常診療で最もよく遭遇する皮膚疾患のひとつである¹⁾。本邦では5人に1人が蕁麻疹の既往を有し、そのうちの数%の患者において4週間以上症状が継続する慢性蕁麻疹へと移行する²⁾。また蕁麻疹には多くの病型、病態があり、本邦のガイドラインでは16種類に分類している。病型の確定と原因の検索は治療に直接つながるが、検査の意義は病型により異なる。全体の7割を占める特発性蕁麻疹の場合は種々の因子が関与するため、他の病型を除外することが重要である¹⁾。実際にIgEが関与するとされるアレルギー性蕁麻疹は全体の5%ほどしか存在しない。抗ヒスタミン薬の内服で多くの症例が改善するとはいえ、慢性蕁麻疹では治癒までに数年かかることもあり、患者のQOLを著しく障害することもある。本稿では日常診療で最もみかける可能性の高い特発性蕁麻疹を主として最新の知見を交え解説する。

① 蕁麻疹の病態

蕁麻疹はなんらかの原因で真皮のマスト細胞が脱顆粒することにより引き起こされる。脱顆粒はマスト細胞が刺激を受けた直後から引き起こされる。顆粒に含まれるヒスタミンを中心とした化学伝達物質が放出され、血管や神経に作用し、紅斑、膨疹、痒疹を誘導する。脱顆粒を誘発する因子は、IgEを介したアレルギー反応が多いとされていたが、それ以外にもマスト細胞を刺激する因子として自己抗体や神経ペプチドなど多数の因子が想定されている(図1)。脱顆粒以外にも刺激後5から30分でロイコトリエンなどの脂質メディエーターが、数分から数時間でサイトカイン、ケモカインが放出され、炎症の形成に関与する。

マスト細胞の活性化はIgE受容体である高親和性IgE受容体(FcεRI)を介したものが最も知られている。近年、Toll-like receptorやサブスタンスPの受容体であるMrgX2などが受容体として活性化に関与していることが報告されている^{3,4)}。また、慢性蕁麻疹の患者では刺激後のマスト細胞内の刺激伝達経路の活性化が



マスト細胞はIgE以外にもさまざまな因子より活性化される。活性化されたマスト細胞は脱顆粒を起こすのみでなく、脂質メディエーターやサイトカイン、ケモカインの産生を行う。

図1 蕁麻疹の病態

正常人と比べて異なることが報告されており⁵⁾、今後これらをターゲットにした治療の開発が期待される。

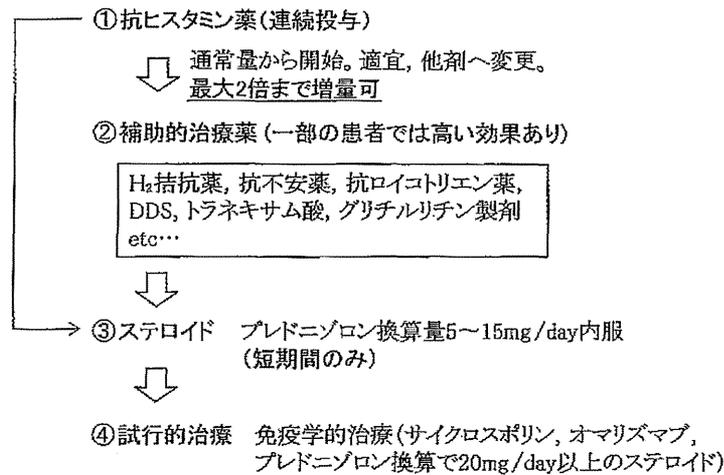
II 蕁麻疹の診断

本邦のガイドラインでは「膨疹、すなわち紅斑を伴う一過性、限局性の浮腫が病的に出没する疾患であり、多くは痒みを伴う。」と定義されている。個々の皮疹は一過性のものであり、ほとんどは24時間以内に消失し、色素沈着などの痕を残さないことが多い。そのため、24時間以内にあとかたもなく消失した皮疹は蕁麻疹の可能性が高く、診断は他の皮膚疾患と比べると容易である。蕁麻疹は大きくわけて皮疹を誘発できるものと、自発的に皮疹があらわれるものに分類できる。皮疹を誘発できる蕁麻疹の場合はその誘因を回避することが治療につながるため、誘因の特定が重要となる。しかしながら、その原因は多岐にわたり、ほとんどの蕁麻疹が自発的に皮疹があらわれる特発性蕁麻疹に

分類される。

III 検査

蕁麻疹の治療において重要なのは病型の特定である。そのためには詳細な問診が必要であり、やみくもに検査を行うべきではない。本邦のガイドラインでもすべての蕁麻疹に対して一律にI型アレルギーや一般的生化学検査等を行うべきではないとされている¹⁾。しかしながら、病因が問診によりある程度特定できる場合は原因アレルゲンの検査を行うことにより、原因を特定し除去できる可能性がある。また、病型によっては皮膚生検（蕁麻疹様血管炎、色素性蕁麻疹）や遺伝子検査（クリオピリン関連周期性症候群など）が有効なものもある。特発性蕁麻疹でも一部の症例には自己免疫が関与していることが知られており、自己血清皮内テストの施行で判定することができる。自己血清皮内テスト陽性例では免疫抑制剤が効きやすいこともあり、難治例の場合は薬剤の選択の観点から行う



(文献¹⁾より引用改変)

図2 本邦ガイドラインにおける蕁麻疹の治療のアルゴリズム

価値がある。

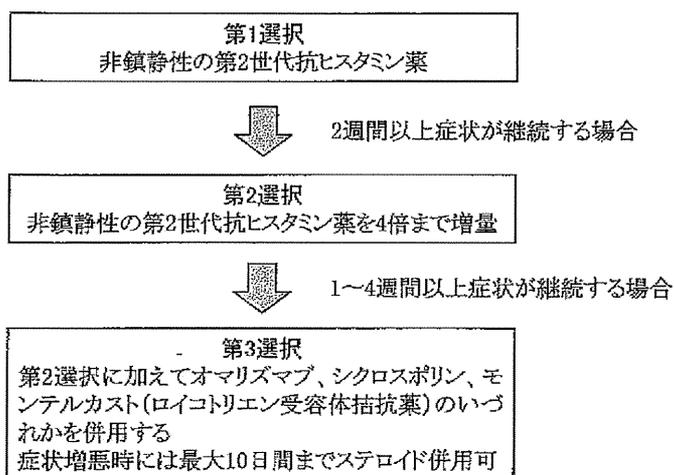
IV 治療

蕁麻疹の治療は病型によって大きく異なる。膨疹を誘発できるタイプの蕁麻疹は何よりも原因、悪化因子の除去が優先される。皮疹を誘発できず、自然に膨疹が出現する特発性蕁麻疹の場合は対症的な治療が一般的である。以下に治療の概要を述べる。図2に本邦における治療のアルゴリズムを示す。

1. 経口抗ヒスタミン薬

抗ヒスタミン薬は蕁麻疹の治療において最も重要なものであり、どの型の蕁麻疹にも考慮されるべき治療である。抗ヒスタミン薬は開発時期から第1世代と第2世代に分類される。第1世代の抗ヒスタミン薬は構造上血液脳関門(BBB)を通りやすく、中枢神経系でのヒスタミン抑制効果により眠気、集中力の低下、小児ではけいれん発作の誘発などの副作用を起こしやすい。第2世代の抗ヒスタミン薬はBBBを通過し難いため中枢神経系への移行が少なく、中枢性の副作用が少ない。BBBを通した脳内への移行率で分類することもでき、脳内移行率が20%以上のものが鎮静性、20%未満のものが

非鎮静性とされている⁶⁾。ほとんどの第2世代抗ヒスタミン薬が非鎮静性に分類されるが、なかには脳内移行率が20%を超え軽度鎮静性に分類されるものもあるので注意が必要である⁶⁾。本邦では第1世代と第2世代を含め20種類以上の抗ヒスタミン薬が販売されているが、ガイドラインでは効果と副作用の点から鎮静性の低い(中枢移行性の低い)第2世代抗ヒスタミン薬が推奨されている。具体的にはフェキソフェナジン塩酸塩、ロラタジン、エピナスチン塩酸塩、エバスチン、セチリジン塩酸塩、オロパタジン塩酸塩、ベポタスチンベシル酸塩、アゼラスチン塩酸塩、メキタジン、レボセチリジン塩酸塩などがある。効果と鎮静性については個人差があるため、1種類の抗ヒスタミン薬で十分な効果がないときは変更、または他の抗ヒスタミン薬の追加で効果が得られると記載されている。しかし、欧州臨床免疫学会(EAACI)を中心としたヨーロッパのガイドラインによると併用の記載はなく、エビデンスがあるのは増量とされている(図3)⁷⁾。さらに変更も増量が効果なかった後に行うとされている。一方、米国のガイドラインでは増量と他剤の併用は同様のレベルとされている⁸⁾。本邦のガイドラインでは慢性特発性蕁麻疹の場合は通常の抗ヒスタミ



(文献⁷⁾より引用改変)

図3 欧州臨床免疫学会 (EAACI) ガイドラインにおける慢性蕁麻疹の治療のアルゴリズム

ン薬で十分な効果が得られない場合には第2世代抗ヒスタミン剤の増量をして良いと記載されている。海外と違い本邦では2倍までしか保険適応がないので注意が必要である。単一薬剤増量のエビデンスは増えつつあり、海外のガイドラインと比較しても、無効時は増量が望ましいと考える。また米国のガイドラインには増量や併用の記載とともに睡眠前の第1世代抗ヒスタミン薬の追加が記載されているが、昼間に眠気が残りやすい(翌日残存効果: drug hang-over) ので症例を慎重に選ぶ必要がある⁹⁾。また眠気が強いと効果が強いと錯覚している患者が多いが、痒痒に対する効果は第1世代と第2世代では変わらないことが報告されている¹⁰⁾。これらの観点からも治療に用いるのはやはり非鎮静性の第2世代抗ヒスタミン薬が望ましい。

抗ヒスタミン薬により症状を抑制できた場合は、引き続き同薬剤の予防的内服を症状が出現しなくなるまで継続する。本邦のガイドラインでは、急性蕁麻疹においては診察時に強い症状が出現しているか、既に消退していてもその程度が大きい場合は2~3日間予防的に抗ヒスタミン薬を内服するとされている。また診察時まで、2~3日以上症状の出没を繰り返している場合は予防的に抗ヒスタミン薬を内服し、数

日以上完全に皮疹出現を抑制した後中止すると記載されている¹⁾。慢性蕁麻疹ではさらに長期の内服が必要である。ガイドラインでは一定期間症状出現がないことを確認できれば1日あたりの内服量を減量、または内服の間隔をあげ、その後、3日に1回程度内服することで症状が出現しない状態まで改善したら、いったん内服を中止し、週に2~3回程度、1回に出現する膨疹の数が数個以内の程度であれば適宜頓服に変更すると記載されている¹⁾。したがって治療に至るまでは長期間の内服が必要になることが多い。本邦では慢性蕁麻疹の治療までには初診後平均17.7カ月~70カ月かかると報告されている¹⁰⁾。

2. 経口/静注ステロイド

ステロイドの内服は一部の蕁麻疹では症状緩和に有効なことが知られている。しかしながら長期にわたるステロイドの投与は副作用の危険性があり、重症、難治例にとどめ、できる限り短期間にするのが望ましい。海外のガイドラインでは推奨度が低く設定されており、本邦のガイドラインでも推奨度は高くされていない。具体的には抗ヒスタミン薬、補助的治療薬に続く第3選択としてプレドニン換算で10~15mgの併用が記載されている¹⁾。急性蕁麻疹の場合、

体表の30%以上が搔破せずにはおられないほどの強い痒みを伴う膨疹に覆われることのある急性蕁麻疹で早期に症状を鎮静化することが必要な場合は抗ヒスタミン薬に加えて数日以内のステロイド内服または注射を併用しても良いと記載されている¹⁾。また、慢性蕁麻疹の場合はステロイドの内服をできるだけ短期間にとどめ、皮疹が消失していなくても適宜減量、中止することが望ましいとされている。いずれの場合も抗ヒスタミン薬と併用し、プレドニン換算で10~15mg/日にとどめる。20mg/日以上での投与はエビデンスに乏しいため試行的治療に分類されている。またEAACIのガイドラインでは症状増悪時に最大10日まで使用して良いと記載されている(図3)が推奨度は高くない⁷⁾。ウイルス感染に伴う蕁麻疹の場合は長期の内服にてウイルス量を増加させる可能性が示唆されており、ステロイドの全身投与は行わないことが望ましい¹¹⁾。また、小児では成長障害をきたす可能性もあり、原則投与は行わない¹⁾。

3. 外用薬

蕁麻疹の痒痒に対して抗ヒスタミン薬含有軟膏の外用は一般的によく行われるが、プラセボとの比較が困難なため明確なエビデンスはなく、海外のガイドラインでも記載はない。本邦のガイドラインでは、蕁麻疹の痒みを軽減するためには試みても良いと記載されている¹⁾。したがって患者の求めに応じて短期間であれば使用しても良いと考える。その他、石炭酸亜鉛華リニメント、クロタミトン軟膏も有意なエビデンスがなく、同様の扱いにされている。

また、ステロイドの外用が試みられることがあるが、すでに出現した膨疹に効くというエビデンスはなく、海外のガイドラインでもほとんど記載がない。ストロンゲストのステロイド外用にて皮疹の出現が抑制されたとの報告はあるが¹²⁾、副作用のリスクを考えると、一般的な治療としては望ましくない。実際、蕁麻疹の病態を考えると現実的ではなく、本邦のガイドラインではステロイド外用薬の副作用を考慮すると勧められないと記載されている¹⁾。

4. 抗生剤

感染は蕁麻疹の悪化因子となりえるため、症例によっては抗生剤の投与が有効な場合がある。本邦のガイドラインでは抗ヒスタミン薬のみで効果不十分な急性蕁麻疹において、特に発熱、リンパ節腫脹、白血球増多、CRP上昇などの感染症状を伴う場合は抗生剤の併用を行っても良いと記載されている¹⁾。ただし感染は必ずしも細菌性だけではないので症例ごとに検討する必要がある。実際にウイルス感染やマイコプラズマ感染でも蕁麻疹の症状が誘発されることがある。マイコプラズマ感染の場合、成人では抗体価が上昇しない、発熱、咳がないなど非典型的なこともあり、周囲の感染の有無や抗生剤の効果で判断せざるをえない場合がある¹³⁾。また、小児例ではテトラサイクリンが使用しにくく、マクロライド耐性も増えているので注意が必要である¹³⁾。

5. 補助的治療薬

本邦のガイドラインでは補助的治療薬は抗ヒスタミン薬に続く第2選択として位置付けられており、抗ヒスタミン薬単独で効果がない症例に併用しても良いとされている。ロイコトリエン受容体拮抗薬は海外のガイドラインでは比較的高いエビデンスの薬剤とされ、EAACIのガイドラインでは抗ヒスタミン薬増量でも無効の症例に対して併用することが、後述するシクロスポリンやオマリズマブとともに記載されている⁷⁾。米国のガイドラインでも第2世代抗ヒスタミン薬単独での加療に無効な場合でロイコトリエン受容体拮抗薬を追加すると記載されている⁸⁾。なお本邦においてロイコトリエン受容体拮抗薬は蕁麻疹に対する保険適応はなく、アレルギー性鼻炎と喘息のみである。比較的高価な薬剤であるので、症例を慎重に選ぶ必要がある。

その他、ガイドラインにはH₂拮抗薬(推奨度C1, 保険適応なし)、ワクシニアウイルス接種家兔炎症皮膚抽出液(推奨度C1)、グリチルリチン製剤(推奨度C1)、ジアフェニルスルフォン(推奨度C1, 保険適応なし)、抗不安薬

(推奨度 C1, 保険適応なし), トラネキサム酸 (推奨度 C1), 漢方薬 (推奨度 C1~2) などが記載されている¹⁾。いずれも明確なエビデンスはなく, 保険適応のないものも多いので, 症例ごとに検討し, 十分な説明と患者からの同意が不可欠である。

6. 免疫抑制剤

EAACIのガイドラインではシクロスポリンは抗ヒスタミン剤無効の難治例に有効とされており, 比較的エビデンスレベルは高い (strong recommendation/high level of evidence)⁷⁾。特に難治性慢性蕁麻疹において自己免疫の関与が関与がされる場合は, 有効性が高い¹⁴⁾。本邦ガイドラインでの位置づけは, 抗ヒスタミン薬, 補助的治療薬, ステロイドによる治療を行ってもなおQOLの障害が強い場合, あるいは副作用などの理由で他の方法による症状の制御が必要な場合は, シクロスポリンによる治療を行っても良いと記載されている¹⁾。しかしながら本邦では蕁麻疹に保険適応がなく, 副作用も多い薬剤であるので慎重に投与対象を選ぶ必要がある。メトトレキサートやタクロリムスなど他の免疫抑制剤はエビデンスレベルが低く, 現時点では有効性は確立されていない。

7. 抗IgE抗体 (オマリズマブ)

海外では抗IgE抗体であるオマリズマブが難治性の慢性蕁麻疹に保険適応となり, 高い効果を上げている。作用機序としては遊離IgEと複合体を形成し, マスト細胞上のFcεRIへの結合を阻害する。さらに慢性蕁麻疹患者では自己免疫性IgEの関与が示唆されており¹⁵⁾¹⁶⁾, 自己免疫性蕁麻疹の一部にも有効である可能性がある。さらに血清中のIgEを減少させることでFcεRIの発現の低下やマスト細胞の活性化の閾値の低下などが作用機序として考えられている¹⁷⁾。

Maurerらのグループは抗ヒスタミン薬が無効な中等から重症の難治性慢性蕁麻疹の患者を対象にオマリズマブの第III相多施設共同無作為二重盲検試験を行った¹⁸⁾。その結果, 投与開始12週後においてオマリズマブ投与群で蕁疹

の数, 痒痒が有意に低下した。投与終了後はプラセボ投与群に近づいたものの, 28週の時点では投与前よりは改善がみられた。蕁麻疹における長期投与のエビデンスはいまだなく, 今後の症例の蓄積が期待される。さらに寒冷蕁麻疹や日光蕁麻疹といった皮疹が誘発できる蕁麻疹にも有効例が報告されている¹⁹⁾²⁰⁾。このように高い効果が期待できる薬剤ではあり, EAACIのガイドラインでは抗ヒスタミン剤無効の難治例に対して高い推奨度とされている (strong recommendation/high level of evidence)⁷⁾。本邦では難治性の気管支喘息にのみ保険適応となっており, 慢性蕁麻疹には適応がない。高価な薬剤ではあるが, 慢性的にQOLが障害されている患者に有効な薬剤であり, 今後の保険適応の拡大が望まれる。

まとめ

蕁麻疹の診断は比較的容易であるが, 原因は不明なことが多い。多くの患者で第2世代抗ヒスタミン薬を用いることで症状が軽快する。一方, 一部の慢性蕁麻疹患者では抗ヒスタミン薬への反応が鈍く, 治癒に数年かかることもあり, QOLが著しく障害されている。近年, オマリズマブのような効果の高い薬剤が海外において保険適応となっており, 蕁麻疹の治療は大きく変わりつつある。また, 現在マスト細胞を中心とした蕁麻疹の病態も解明されつつあり, 今後新たな分子をターゲットとした治療の開発が期待されている。

文献

- 1) 秀道弘, 森田栄伸, 古川福実 他: 蕁麻疹診療ガイドライン. 日皮会誌 121: 1339-1388, 2011.
- 2) 森田栄伸: 抗ヒスタミン薬の上手な使い方. 皮膚臨床 50: 1751-1756, 2010.
- 3) Supajatura V, Ushio H, Nakao A et al: Differential responses of mast cell Toll-like receptors 2 and 4 in allergy and innate immunity. J Clin Invest 109: 1351-1359, 2002.

- 4) Fujisawa D, Kashiwakura J, Kita H et al : Expression of Mas-related gene X2 on mast cells is upregulated in the skin of patients with severe chronic urticaria : J Allergy Clin Immunol 134 : 622-633, 2014.
- 5) Saini SS, Paterniti M, Vasagar K et al : Cultured peripheral blood mast cells from chronic idiopathic urticaria patients spontaneously degranulate upon IgE sensitization : Relationship to expression of Syk and SHIP-2. Clin Immunol 132 : 342-348, 2009.
- 6) 谷内一彦, 田代 学, 岡村信行 : 中枢に移行しない第2世代抗ヒスタミン薬 : PETによる脳内移行性に関する研究. 西日皮膚 71 : 3-6, 2009.
- 7) Zuberbier T, Aberer W, Asero R et al : The EAACI/GA (2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria : the 2013 revision and update. Allergy 69 : 868-887, 2014.
- 8) Bernstein JA, Lang DM, Khan DA et al : The diagnosis and management of acute and chronic urticaria : 2014 update. J Allergy Clin Immunol 133 : 1270-1277, 2014.
- 9) Staevska M, Gugutkova M, Lazarova C et al : Night-time sedating H1-antihistamine increases daytime somnolence but not treatment efficacy in chronic spontaneous urticaria : a randomized controlled trial. Br J Dermatol 171 : 148-154, 2014.
- 10) 平郡真記子 : 蕁麻疹の予後. アレルギー・免疫 20 : 264-271, 2013.
- 11) 塩原哲夫 : 蕁麻疹に対する内服ステロイドの適否. 日皮会誌 125 : 1221-1224, 2015.
- 12) Narasimha SK, Srinivas CR, Mathew AC : Effect of topical corticosteroid application frequency on histamine-induced wheals. Int J Dermatol 44 : 425-427, 2005
- 13) 角田考彦 : 急性感染性蕁麻疹. 日皮会誌 125 : 1215-1219, 2015.
- 14) Vena GA, Cassano N, Colombo D et al : Cyclosporine in chronic idiopathic urticaria : a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. J Am Acad Dermatol 55 : 705-709, 2006.
- 15) Altrichter S, Peter HJ, Fisarevskaja D et al : IgE-mediated autoallergy against thyroid peroxidase — a novel pathomechanism of chronic spontaneous urticaria? PLoS One 6 : e14794, 2011.
- 16) Hatada Y, Kashiwakura J, Hayama K et al : Significantly high levels of anti-dsDNA immunoglobulin E in sera and the ability of dsDNA to induce the degranulation of basophils from chronic urticaria patients. Int Arch Allergy Immunol 161 (Suppl 2) : 154-158, 2013.
- 17) Chang TW, Chen C, Lin CJ et al : The potential pharmacologic mechanisms of omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria. J Allergy Clin Immunol 135 : 337-342, 2015.
- 18) Maurer M, Rosén K, Hsieh HJ et al : Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. N Engl J Med 368 : 924-935, 2013.
- 19) Boyce JA : Successful treatment of cold-induced urticaria/anaphylaxis with anti-IgE. J Allergy Clin Immunol 117 : 1415-1418, 2006.
- 20) Güzelbey O, Ardelean E, Magerl M et al : Successful treatment of solar urticaria with anti-immunoglobulin E therapy. Allergy 63 : 1563-1565, 2008.

* * *