



日本臨床皮膚科医会 北海道ブロック第72回研修講演会

学術担当・小泉皮膚科クリニック こいずみ ひろこ 小泉 洋子

日本臨床皮膚科医会北海道ブロックは令和4年、第72回研修講演会を開催しました。11月12日京王プラザホテル札幌に於いて、会場に参加の会員とウェブでの参加とのハイブリッドで行われました。「乾癬診療のポイントと生活指導」と題し日本大学総合科学研究所教授 照井 正先生がご講演されました。

川嶋 利瑞ブロック長からご挨拶がありました。2年間開催できていなかった研修講演会が今年2回目の開催です。乾癬治療の変遷について話されました。乾癬治療のピラミッド計画があります。外用薬、内服薬、生物学的製剤などの薬剤があります。1988年にはステロイド外用薬、PUVA、エトレチナート、日常生活指導しかありませんでした。今では生物学的製剤は11種あり選択に迷うほどです。医療法人社団北秀会芝木皮膚科医院理事長 芝木 晃彦先生座長の許ご講演が始まりました。照井先生は乾癬の発症機序から診療ポイントについてお話されました。治療の基本は外用療法です。寛解後の再発、悪化因子はなにか、食事指導は役にたつのか。将来9割よくなる研究が始まっています。

外用療法はアドヒアランス低下克服が課題です。塗りやすい・のびやすい・べとべとしない・油っぽくない等の患者の好みがアドヒアランスに影響しています。39～74%は処方通りに外用しないという報告があります。外用方法、副作用、効果の速度と程度などについて十分な説明を行います。外用回数は1日1回の方が2回よりアドヒアランスがよいです。ステロイドと活性型ビタミンD3の配合外用薬の効果発現機序について、活性型ビタミンD3はステロイド剤と比較して抗炎症作用は弱いが表皮角化細胞増殖抑制や分化異常の正常化作用は強く、再発が少ないのです。この配合薬の外用による皮疹部T cellの変化をみてみましょう。細胞増殖抑制作用、乾癬病変部のTh17数の低下作用は各単剤よりも強い。局面型乾癬ではメインであるIL-23、Th17軸とIL-36R経路が働いている。表皮角化細胞が刺激されると、IL-36が産生され樹状細胞マクロファージに働き、IL-23/IL-17を産生させる、IL-17が表

皮角化細胞を刺激するauto-amplification loopが起きている。活性型ビタミンD3はこの両経路に働きます。IL-36産生低下作用があり、IL-36によるTreg減少効果を抑制します。寛解後の再発はどうして起きるのでしょうか。治ったところに残っているものは分子的癒痕といいます。表皮内にCD8+のTC17（サイトトキシックT cell）が残っており、CD103陽性（組織にとどまるメモリー細胞のマーカー）でIL-17を産生します。血流からTh17、活性化Th17を集結させます。乾癬が再発するのです。寛解誘導後生物学的製剤中止から再燃までの期間を比較した。Loss of PASI90までの期間はIL-23p19阻害薬はIL-17阻害薬より長い。生物学的製剤治療後の細胞をトランスクリプト解析した。IL-23p19阻害薬はCD8+TRM減少、Treg不変、Treg/CD8+TRM上昇するがIL-17阻害薬は不変、減少、低下であった。Treg/CD8+TRM比が高いと寛解維持期間が長い。TRMをなくすると再発しないのではないかと。寛解した乾癬病変の再燃にTRMが関与しています。将来へのターゲット候補はTRMの制御Treg誘導です。

乾癬の悪化因子は何でしょうか、乾癬マーチがあります。乾癬の誘発悪化因子の一つは喫煙です。乾癬の喫煙者/非喫煙者は1.1、1日20本以上は以下に比べ2.2倍です。喫煙で血中Th17細胞数は多い。メタボとの関連では高脂肪食により脂肪細胞肥大しTNF α ができます。イミキモド外用で誘導されるマウス乾癬モデルにはメタボ改善が有効です。どんな食事がよいのでしょうか。食事は腸内細菌叢に影響を与え炎症・免疫をコントロールしています。アフリカのブルキナファソ国では主に穀類を食しています。ヨーロッパと比して腸内細菌中に短鎖脂肪酸(SCFA)産生細菌が増えています。セルロースを分解しSCFAができます。SCFAはG蛋白質共役型受容体(GPR)である遊離脂肪酸受容体(FFAR)と結合し、抗炎症効果を誘導します。マクロファージ、好酸球、好中球が持っています。青魚に含まれる ω -3脂肪酸はGPR12を介して乾癬を抑える。乾癬動物モデルでSCFAの一つである酪酸が抑制効果があった。動物モデルの乾癬様皮疹に酪酸を外用するとTregが増える。IL-17産生が低下するIL-10が増加(抗炎症性サイトカイン)します。Treg破壊処理で酪酸の抑制効果は消失するので酪酸はTregに働いているのがわかります。腸内細菌の異常で心血管イベント乾癬の発症と増悪を招きます。炎症や細胞増殖をコントロールするmicroRNAがあります。レチノイドはmicroRNA発現を低下して表皮細胞増殖を抑えます。食物含有ポリフェノールがmicroRNAを低下させます。食物繊維をたくさん採ったほうが良いでしょう。禁煙、食事指導の重要性をその作用機序から説明されました。