

AMCoR

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

THE BONE (2011.08) 25巻3号:291～294.

【ビタミンD-基礎と臨床-VI】
臨床
乾癬とビタミンD

飯塚 一

乾癬とビタミン D

Psoriasis and vitamin D

旭川医科大学皮膚科教授 飯塚 一

Hajime Iizuka, M.D., Ph.D.

Department of Dermatology, Asahikawa Medical University

キーワード：

乾癬、カルシポトリオール、タカルシトール、マキサカルシトール、sequential 治療

要旨

皮膚の代表的な慢性難治性疾患である乾癬の治療において、活性型ビタミン D3 外用薬は、重要な位置を占める。有効性発見の端緒は、骨粗鬆症を合併した乾癬患者に活性型ビタミン D3 を投与したところ、乾癬皮疹が著明に改善したという偶然の知見で、その後、カルシポトリオール、タカルシトール、マキサカルシトールの 3 つの外用製剤が、次々に開発され、広く臨床応用されている。乾癬に対する作用機序として、表皮細胞増殖抑制作用が主なものと考えられているが、樹状細胞を含む免疫系に対する作用など、幅広い作用が確認されている。

はじめに

乾癬は、皮膚科における代表的な慢性難治性疾患である。わが国には 10 万人から 20 万人の患者がいるものと推定される。浸潤を触れる紅斑性局面を特徴とし、銀白色の鱗屑を伴う。好発部位は被髪頭部、四肢伸側であるが、皮疹は全身どこにでも生じうる。発症には遺伝素因が関与するが、疾患感受性遺伝子はまだ確定していない。関節症状を伴うもの（関節症性乾癬）、膿疱形成を主体とするもの（膿疱性乾癬）など、いくつかの亜型があるが、尋常性乾癬が圧倒的多数を占める。尋常性乾癬の皮疹が全身に及んだものを乾癬性紅皮症とよぶ。病態的には、正常の 30 倍に達する増殖亢進が認められ、表皮交代時間の大幅な短縮、それに伴う角化異常が認められる 1)。不完全な角化は厚い鱗屑として表現され、鱗屑を剥がすと点状出血をみる（アウスピッツ現象）。表皮全体は褶曲に富む特徴的な病理組織像を示し、これは表皮細胞増殖亢進と関連づけられる 2)。生命予後は良いが、皮疹の存在により、患者 QOL は著しく障害されている。治療として、紫外線療法、レチノイドやシクロスポリン内服療法、さらに近年では、抗 TNF α 製剤など生物学的製剤があるが 3)、基本はあくまでも外用療法で、活性型ビタミン D3 はステロイド外用薬とならび治療の二本柱となっている。

活性型ビタミン D3 外用薬の乾癬に対する有効性の発見

カルシウム代謝以外の、活性型ビタミン D3 の細胞生物学的作用については、須田グループ

による分化誘導作用の発見 4) が最大のブレークスルーであるが、これとは別に、1986年、森本、吉川らの阪大グループは、偶然、骨粗鬆症を合併した乾癬患者にビタミン D3 を投与したところ、乾癬皮疹が著明に改善することを見出した。これが乾癬における活性型ビタミン D3 の有効性の端緒となった報告である 5)。これを踏まえ、活性型ビタミン D3 内服による乾癬の治験が組まれたが、内服では、表皮細胞に対する有効濃度に必ずしも達せず、はっきりした有効性の根拠が得られなかった。一方、欧米では、上記、阪大グループの報告を受け、活性型ビタミン D3 外用薬として、カルシポトリオールが開発され、極めて優れた臨床効果が示された 6)。わが国でも開発が進み、タカルシトール、マキサカルシトールが製品化され、カルシポトリオールとならび、現在 3 つの外用製剤が用いられ、いずれも優れた治療効果をあげている 7,8)。

乾癬に対する作用機序：表皮細胞増殖抑制作用

乾癬に対する活性型ビタミン D3 の作用機序は、当初、その分化誘導作用との関連で解釈されたが、ついで強い表皮細胞増殖抑制作用が示され 9)、乾癬の病態における正常の 30 倍にも及ぶ増殖亢進とあいまって、表皮細胞に対する主な作用は、分化誘導というよりも増殖抑制と考えられるようになった。現在、わが国で臨床応用されているタカルシトール、カルシポトリオール、マキサカルシトールいずれも、同程度の強い表皮細胞増殖抑制作用を示す (図 1) 10)。これら 3 剤は、血中カルシウム濃度の上昇を可及的に分離する形で開発された誘導體であるが、臨床的有效性と高カルシウム血症防止の 2 つの相反する要素を加味した、ぎりぎりの濃度設定であるため、高濃度ビタミン D3 外用薬については、経皮吸収を考慮し、1 日あたり、ないし週あたりの使用量に上限が設定されている。言いかえると、活性型ビタミン D3 外用薬の使用にあたっては、副作用としての高カルシウム血症は常に念頭に置く必要がある。なお、活性型ビタミン D3 の作用は、前述のように、通常、増殖抑制作用で解釈されるが、乾癬では表皮交代時間の短縮に伴う角化異常が存在することも事実であり、活性型ビタミン D3 による分化誘導作用も忘れるべきではない。

Th17 細胞学説における活性型ビタミン D3 の位置づけ

近年、乾癬の病態理解が進み、表皮細胞増殖抑制作用以外の、活性型ビタミン D3 の作用も注目されている。乾癬におけるシクロスポリンの有効性の報告以来、CD4 陽性 T 細胞の関与が指摘され、専ら Th1 細胞の役割が重視されてきたが、近年では、Th17 細胞に注目が集まっている (図 2) 11,12)。これによると、Th17 細胞は、IL-22 を産生し、これが Stat3 依存性に乾癬の表皮細胞増殖亢進を引き起こす。ここで Th17 細胞の生存と増殖には樹状細胞由来の IL-23 が必須であるが、活性型ビタミン D3 には、IL-23 抑制作用があり、これが有効性に関与する可能性が指摘されている。IL-23 は p19 と p40 からなるヘテロダイマーであるが、活性型ビタミン D3 は p40 の転写を抑制することにより、結果的に IL-23 を抑制する 13)。乾癬に対する抗 p40 モノクロナル抗体の有効性も示されており 14)、活性型ビ

ビタミン D3 は、表皮細胞増殖抑制以外にも、幅広い作用点を持つと考えられている。

ビタミン D3 外用薬とステロイド外用薬：sequential 治療

活性型ビタミン D3 外用薬は、局所の有効性と全身的な副作用（高カルシウム血症）を分離する形で開発され、ステロイド外用薬とならび、現在、乾癬に対する外用治療の基本薬剤となっている。ステロイド外用薬と比べ、皮膚萎縮などの局所副作用がないこと、ステロイド外用薬で見られるタキフィラキシー（長期連用による慣れ：効きが悪くなること）がないこと、寛解後、皮疹の再発までの期間が長いことなどの大きな利点がある。一方、効果発現までの時間が、ステロイド外用薬と比べ遅れたり、皮膚に対する刺激作用が比較的多いなどの欠点もある。このためステロイド外用薬と活性型ビタミン D3 外用薬を組み合わせる sequential 治療が頻用されている（図 3）15）。これは活性型ビタミン D3 外用薬とステロイド外用薬を朝晩、塗り分けることから始まり（ステップ 1）、週末のみの同様治療（平日はビタミン D3 外用薬のみ朝晩使用）（ステップ 2）を経て、最終的に活性型ビタミン D3 外用薬単独（ステップ 3）をめざすものである。現実的には、ステップ 1, 2 は比較的容易に達成できるが、ステップ 3 に至る例は少なく、何らかの形で、ステロイド外用薬との組み合わせが必要となることが多い。欧米のように、ステロイドと活性型ビタミン D3 外用薬の合剤の開発が求められる所以である 16）。

おわりに

乾癬治療において、活性型ビタミン D3 外用薬は、いまや必須の治療法として確固たる地位を占めている。現実の診療では、ステロイド外用薬と併用されることが多いが、長期的には、ステロイド外用薬と異なり皮膚萎縮のこない活性型ビタミン D3 の単独治療が、臨床面における努力目標である。その意味で、活性型ビタミン D3 は、乾癬治療の基本中の基本と位置づけられる。翻って考えてみると、細胞生物学における活性型ビタミン D3 の分化誘導作用の発見も、乾癬に対する有効性の発見も、わが国から世界に向けて、初めて発信された誇るべき業績であることは特記されてよい。

図の説明

図 1：活性型ビタミン D3 による表皮細胞増殖抑制作用

1,25-dihydroxyvitamin D3, tacalcitol, calcipotriol, maxacalcitol は、いずれも同程度の濃度で強い表皮細胞増殖抑制作用を示す。1 α -hydroxyvitamin D3 には増殖抑制作用はなく、この作用は活性型ビタミン D3 の形で初めて現われるものであることに注意 10）。

図 2：乾癬の新しい病態概念図

TIP-DC (TNF- α , iNOS-producing dendritic cell) は IL-23 を産生し、Th17 細胞の増殖と生存の維持に働く。Th17 細胞は IL-22 を産生し、IL-22 は Stat3 依存性に表皮細胞の増殖亢進を起こす。活性化された表皮細胞は VEGF (vascular endothelial growth factor) の産生

等を介して血管増生作用を示し、また IL-8, Gro- α 等の産生を介して好中球の遊走を引き起こす。表皮細胞は補体 C3 も恒常的に発現しており、血液由来 C5 の活性化に伴い産生される C5a は、さらに好中球を引き寄せる。乾癬では、Th17 細胞のほかに、IFN- γ を産生する Th1 細胞も病態形成に関与する。TIP-DC が産生する TNF- α は、TIP-DC の活性化維持に働くため、抗 TNF- α 製剤は乾癬に対する治療効果を示す。活性型ビタミン D3 には p40 の転写抑制作用もある。IL-23 は p19 と p40 の 2 つの蛋白からなるヘテロダイマーであり、p40 は、IL-12(p35 と p40 のヘテロダイマーからなる)と p40 を共有している。したがって、p40 の阻害は、IL-23, IL-12 を阻害し、Th17 細胞も、Th1 細胞も抑制されることになる。このほか IL-22 には表皮細胞増殖作用があり、IL-17 には、各種炎症作用がある 12)。

図 3 : 乾癬における活性型ビタミン D3 とステロイド外用薬の sequential 治療

活性型ビタミン D3 外用薬とステロイド外用薬のステップに基づく連続順序的治療概念。ステップ 1 から順番に移行するため、sequential 治療とよばれる。ステップ 1 では、朝、ビタミン D3 外用薬を、夜、ステロイド外用薬を使用し、ステップ 2 では、平日はビタミン D3 外用薬を、朝、夜、使用する。土曜、日曜はステップ 1 と同じである。ステップ 3 では活性型ビタミン D3 のみの朝、晩、外用とする。通常、ステップ 1 には 2-4 週、ステップ 2 には 3-4 週を要するが、最終段階のステップ 3 への移行は必ずしも容易ではない。活性型ビタミン D3 は、ステロイドと異なり、皮膚萎縮がないなどの利点があるが、作用発現まで時間がかかること、ある程度、皮膚刺激作用があることから、ステロイド外用と組み合わせる治療法として Koo により提案された 15)。

文献

- 1) Iizuka H, Takahashi H, Honma M, Ishida-Yamamoto A: Unique keratinization process in psoriasis: late differentiation markers are abolished because of the premature cell death. *J Dermatol* 31: 271-276, 2004
- 2) Iizuka H, Ishida-Yamamoto A, Honda H: Epidermal remodelling in psoriasis. *Br J Dermatol* 135: 433-438, 1996
- 3) 飯塚 一: 乾癬治療のピラミッド計画。日皮会誌 116: 1285-1293, 2006
- 4) Abe E, Miyaura C, Sakagami H et al: Differentiation of mouse myeloid leukemia cells induced by $1\alpha, 25$ -dihydroxyvitamin D₃. *Proc Natl Acad Sci USA* 78: 4990-4994, 1981
- 5) Morimoto S, Yoshikawa K, Kozuka T et al: An open study of vitamin D₃ treatment in psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol* 115: 421-429, 1986
- 6) Kragballe K, Gjertsen BT, Hoop D et al: Double-blind, right/left comparison of calcipotriol and betamethasone valerate in treatment of psoriasis vulgaris. *Lancet* 337: 193-196, 1991
- 7) Miyachi Y, Ohkawara A, Ohkido M et al: Long-term safety and efficacy of high-concentration (20 μ g/g) tacalcitol ointment in psoriasis vulgaris. *Eur J Dermatol*

12: 463-468, 2002

8) Barker JN, Ashton RE, Marks R et al: Topical maxacalcitol for the treatment of psoriasis vulgaris: a placebo-controlled, double-blind, dose-finding study with active comparator. *Br J Dermatol* 141: 274-278, 1999

9) Hashimoto K, Matsumoto K, Higashiyama M et al: Growth-inhibitory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on normal and psoriatic keratinocytes. *Br J Dermatol* 123: 93-98, 1990

10) Takahashi H, Ibe M, Kinouchi M et al: Similarly potent action of 1,25-dihydroxyvitamin D3 and its analogues, tacalcitol, calcipotriol, and maxacalcitol on normal human keratinocyte proliferation and differentiation. *J Dermatol Sci* 31: 21-28, 2003

11) Lowes MA, Bowcock AM, Krueger JG: Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature* 445: 866-873, 2007

12) 飯塚 一：乾癬の病態：TIP-DC-Th17 細胞学説をめぐって。皮膚アレルギーフロンティア 7: 147-151, 2009

13) D'Ambrosio D, Cippitelli M, Cocciolo MG et al: Inhibition of IL-12 production by 1,25-dihydroxyvitamin D3. Involvement of NF-kappaB downregulation in transcriptional repression of the p40 gene. *J Clin Invest* 101: 252-262, 1998

14) Krueger GG, Langley RG, Craig L et al: A human interleukin-12/23 monoclonal antibody for the treatment of psoriasis. *New Engl J Med* 356: 580-592, 2007

15) Koo J: How and why to use sequential therapy for psoriasis. *Skin and Aging* 6: 42-46, 1998

16) Rapp KA, Guenther L, Boyden B et al: Early onset of action and efficacy of a combination of calcipotriene and betamethasone dipropionate in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 48: 48-54, 2003

プロフィール

飯塚 一 (Hajime Iizuka)

1973年 北海道大学医学部卒業

1974年 米国マイアミ大学研究員

1978年 北海道大学医学部皮膚科助手

1982年 旭川医科大学講師 (皮膚科学)

1986年— 旭川医科大学教授 (皮膚科学)

2007年— 旭川医科大学副学長 (併任)

2006年—2010年：日本乾癬学会理事長

専門領域：乾癬、表皮細胞の増殖と分化の制御機構