

## 教授就任記念講演

### 皮膚疾患に対する新たな治療の試み

金 蔵 拓 郎

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科先進治療科学専攻感覚器病学講座皮膚疾患学  
(原稿受付 平成19年1月10日)

#### I. 緒 言

皮膚科診療の重要な対象として、全身症状を伴う皮膚疾患、あるいは全身疾患に伴う皮膚症状がある。厚生省特定疾患治療研究事業の対象で、いわゆる難病に指定されている膠原病もこの範疇に含まれる。膠原病以外にもこの範疇の難治性皮膚疾患として、膿疱性あるいは関節症性乾癬、ベーチェット病などの好中球性皮膚疾患ほか多くの疾患が挙げられる。これらいわゆる難病の診療をしていると、難病とは教科書に記載されている治療では良くならない疾患であるということを痛感する。そのような経験を重ねる中で、私は臨床医として難治性の皮膚症状に対する新たな治療を考えるようになった。本稿では、これまでに私共が試みて効果が確認できた新たな治療について紹介する。

者のQOL (quality of life) に大きく影響する。我々は強皮症に対する長波長紫外線療法 (PUVA療法) の効果を検討した。32歳から61歳の8例に対してPUVA療法を行い、臨床効果をhand closureとskin sclerosis index (SSI) で判定した。Hand closureは可能な限り手指を屈曲した時の中指の指先と基節関節の距離で示し指のこわばりを評価する (図1)。SSIは厚生省 (旧) 強皮症調査研究班による皮膚硬化の判定法で皮膚のつまみあげやすさで示



#### II. 強皮症に対する長波長紫外線療法

強皮症の手指の皮膚硬化は日常の動作の妨げとなり患

図1. Hand closure = 指(爪)先と基節関節の距離

#### 筆者のプロフィール



- ◆1983年3月 鹿児島大学医学部卒業
  - ◆1983年6月 鹿児島大学医学部附属病院皮膚科 研修医
  - ◆1985年1月 鹿児島大学医学部皮膚科 助手  
この間昭和1988年1月から1989年12月まで鹿児島大学第二生化学教室 (村松喬教授) で研究に従事
  - ◆1991年4月 国立都城病院皮膚科 医長
  - ◆1993年4月 鹿児島大学医学部附属病院皮膚科 講師
  - ◆1996年4月 米国テネシー大学リウマチ学講座生化学部門 (Visiting Researcher)
  - ◆1998年4月 鹿児島大学医学部附属病院皮膚科 講師に復職
  - ◆2001年1月 鹿児島大学医学部皮膚科 助教授
  - ◆2003年4月 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科  
先進治療科学専攻感覚器病学講座皮膚疾患学 助教授 (組織改編)
  - ◆2006年9月 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科  
先進治療科学専攻感覚器病学講座皮膚疾患学 教授
- 専門分野 膠原病, 皮膚の分子細胞生物学  
認定医 日本皮膚科学会認定皮膚科専門医  
所属学会 日本皮膚科学会, 日本研究皮膚科学会, Society for Investigative Dermatology  
日本皮膚悪性腫瘍学会, 日本生化学会, 日本アフェレス学会  
日本アレルギー学会, 日本リウマチ学会, 日本リンパ網内系学会 他  
その他 中南大学湘雅醫院 (中華人民共和国長沙市) 客座教授

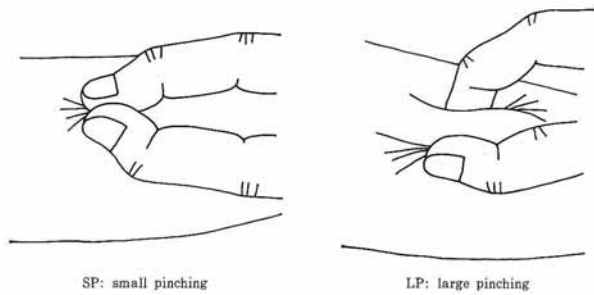


図2. SSI: Skin Sclerosis Index  
 Small pinching (SP) score: 0, 1, 2  
 Large pinching (LP) score: 0, 1, 2  
 SSI = SP score + LP score (range 0 - 4)

し皮膚の硬さを評価する (図2)。平均9.8 J/cm<sup>2</sup>の照射で、3例でhand closure, SSI共に、3例でSSI, 1例でhand closureの改善が見られ、8例中7例で何らかの改善が得られた (表1)。以上の臨床研究の結果PUVA療法は強皮症の皮膚硬化に有効であることがわかった<sup>1)</sup>。

次にその奏功機序について検討した。強皮症は皮膚の慢性炎症性疾患としての側面を有することから、炎症における重要な酵素であるサイクロオキシゲナーゼに着目した。

表1. 手指の強皮症に対する PUVA 療法の効果

症例	年齢/性	総照射量 (J/cm <sup>2</sup> )	Hand Closure		SSI	
			前	後	前	後
1	42/M	7.2	42	9	3	0
2	32/F	3.5	35	18	3	1
3	61/M	5.0	38	20	4	1
4	58/M	10.0	30	30	4	2
5	51/F	9.8	28	27	4	4
6	58/F	9.3	39	39	2	0
7	48/F	17.5	20	20	2	0
8	51/M	16.0	40	30	2	2

SSI: Skin Sclerosis Index  
 Small pinching (SP) score: 0, 1, 2  
 Large pinching (LP) score: 0, 1, 2  
 SSI = SP score + LP score (range 0 - 4)

臨床及び病理組織学的所見より強皮症と診断された患者の手指の病変部皮膚と、組織学的に正常であることが確認された腹部の皮膚から真皮線維芽細胞を採取し培養した。紫外線照射前後の細胞から蛋白を抽出し、サイクロオキシゲナーゼ1 (COX-1), サイクロオキシゲナーゼ2 (COX-2) の発現をウェスタンブロット法とノーザンブロット法で観察した。また培養上清中のCOXの主要産物である PGE<sub>2</sub>の量をRIA法で測定した。

強皮症部の線維芽細胞におけるCOX-1の発現は正常部線維芽細胞とほとんど差は見られなかった。しかし

COX-2は正常部に比較して病変部で、メッセンジャーRNA, 蛋白ともその発現が亢進していた (図3)。そしてこのCOX-2の発現は紫外線照射後によって著明に抑制された (図4)。PGE<sub>2</sub>の産生量はCOX-2の発現量と並行しており、正常部に比較して病変部で産生量が有意に増加しており紫外線照射後によって抑制された<sup>2)</sup>。

PGE<sub>2</sub>はコラーゲン新生に関与するとの報告、またCOX-2は細胞内の酸化還元状態を変化させコラーゲン産生に影響を及ぼすとの報告などがあり、これらの文献的事実と合わせて考察すれば、ここに示したCOX-2の発現抑制作用が、紫外線療法の強皮症に対する作用機序の一つであると考えられる。

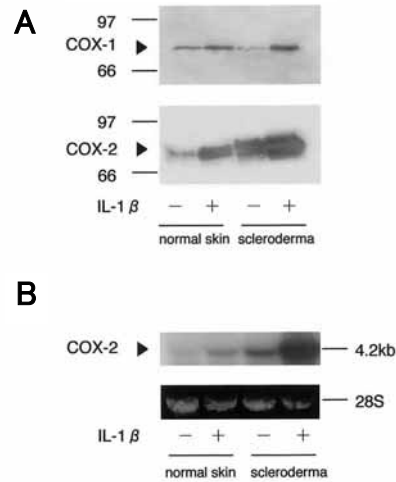


図3. 強皮症の真皮線維芽細胞では COX-2 の発現が亢進している。

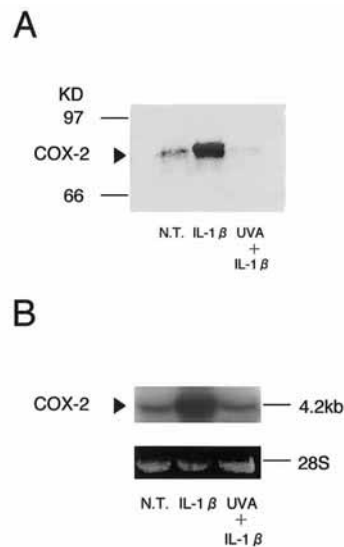


図4. 紫外線前照射で COX-2 の発現は抑制される。

### Ⅲ. 末梢循環不全に伴う皮膚症状に対するニコチン療法

18世紀のヨーロッパでは腸の病気に対して肛門から煙草の煙を吹き込む治療法が行なわれていたことが医学論文として記録に残されている。それ以来、ニコチンのヒトの体に及ぼす影響について議論が続いており、心臓病学者と呼吸器病学者は有害であると主張し、消化器病学者の中には治療効果を認める者もある。そして、1994年、ニコチンの経皮パッチが潰瘍性大腸炎に有効であったとの研究結果が報告された<sup>3)</sup>。この論文が発表された当時、我々は、壊疽性膿皮症の治療に難渋していた。壊疽性膿皮症は皮膚に無菌性、難治性の潰瘍を形成する疾患で高い頻度で潰瘍性大腸炎と合併することが知られている。我々はニコチンが壊疽性膿皮症に対しても有効ではないかと期待して、禁煙目的で開発されたニコチンチュウインガムをこの患者に試してみた。すると1年以上軽快することのなかった皮膚の潰瘍がニコチン開始後わずか2週間で劇的に改善した(図5)。ニコチンを中止すると潰瘍は悪化し再開すると再び改善した<sup>4,5)</sup>。



図5. ニコチン治療前

治療後

実際にニコチンチュウインガムを噛んでみると掌が暖かくなることに気付いた。そこで80人のボランティアを対象とし、サーモグラフィーとドップラー血流計を用いてニコチンガムの作用を検討したところ、ニコチンは末

梢循環血流量を増加させ、有意に手掌温を上昇させることが明らかになった<sup>6)</sup>。

これらの結果を踏まえ、各種皮膚疾患に対するニコチンの臨床効果を検討した。対象は、レイノー症状、指趾末端のチアノーゼと冷感を主症状とする群(I群)、四肢遠位の皮膚潰瘍を主症状とする群(II群)、及びその他の疾患に分類した。I群は、SLE 11例、全身性強皮症 4例、混合性結合織病 4例、重複症候群 1例、凍瘡 2例、その他 2例の合計24例、年齢は30歳台から70歳台で全て女性であった。II群はベーチェット病 5例、リベドー血管炎 5例、バージャー病 4例、壊疽性膿皮症 3例、結節性動脈周囲炎あるいは皮膚結節性動脈周囲炎 2例、閉塞性動脈硬化症 1例の合計20例、10歳台から80歳台まで分布しており、男女各10例ずつであった。その他の疾患としては限局性強皮症(23歳、女)、肢端紅痛症(30歳、女)、悪性萎縮性丘疹症(24歳、女)、び慢性脱毛症(12歳、男)が各1例ずつであった。以上計48例について検討した。

ニコチンは原則としてパッチを用い、5mg含有のパッチを四肢の任意の部位に貼付し、24時間毎に交換した。脱毛症では頭部に貼付した。臨床効果の評価は貼付開始後4±1週に行なった。I群の疾患では、疼痛と痺れ、冷感、皮膚の色調、レイノー症状に関してそれぞれ0～3の4段階で判定した。II群の疾患では皮膚潰瘍あるいはアフタの程度と疼痛を4段階で判定した。

I群では、疼痛・痺れは23例中16例69.6%、冷感には23例中14例60.9%、皮膚の色調は24例中10例41.7%、レイノー症状は21例中12例57.1%で改善が見られた。4項目を総合すると、最も良く反応した例は7段階の改善を示し、24例中19例79.2%の症例で何らかの改善が見られた(表2)。

II群では潰瘍・アフタの程度、疼痛共に50.0%の症例で症状の改善が見られた。1例で症状の悪化が観察されたが、ニコチンを中止しても改善は見られず、ニコチンとの因果関係は認められなかった。II群では2項目を総

表2. ニコチン療法の効果 (I群)

症状改善度

	3段階改善	2段階改善	1段階改善	不変	悪化	症状なし	改善率 (%)
疼痛・痺れ	0	2	14	7	0	1	69.9% (16/23)
冷感	0	2	12	9	0	1	60.9% (14/23)
レイノー現象	0	3	9	9	0	3	57.1% (12/21)
皮膚の色調	0	0	10	14	0	4	41.7% (10/24)

4項目総合改善度 (0～12)

改善度	8以上	7	6	5	4	3	2	1	0
症例数	0	1	0	3	2	6	4	3	5

表3. ニコチン療法の効果 (II群)

症状改善度

	3段階改善	2段階改善	1段階改善	不変	悪化	改善率 (%)
潰瘍・アフタ	0	6	4	10	0	50.0% (10/20)
疼痛	0	3	7	9	1	50.0% (10/20)

2項目総合改善度

改善度	5以上	4	3	2	1	0
症例数	0	3	3	4	0	9

合しても効果があったのは50.0%で、ニコチンが有効である例と無効である例に明確に分けられた(表3)。その他の疾患では悪性萎縮性丘疹症で皮疹の明らかな改善と、本疾患に伴うと考えられる消化器症状の軽減が見られた<sup>7)</sup>。

I群で2例、II群で3例にフラフラ感、胸のむかつき、動悸などの訴えがあったが、重篤な副作用は見られなかった。以上の臨床効果と副作用から考えられる有用度はI群で79.2%、II群で50.0%であった。

以上のように我々は、ニコチンガムで症状が劇的に改善した壊疽性膿皮症の症例を報告したことを嚆矢に、ニコチンの生理作用を検討し、ニコチンは末梢循環血流量を増加させ、手掌の皮膚温を有意に上昇させることを明らかにした。更に臨床的にも有用性が認められることを示した。未だuncontrolled pilot studyではあるが、有効性、安全性ともに充分期待しうる結果であり、さらに詳細に検討を進めたい。

#### IV. 難治性好中球性皮膚疾患に対する顆粒球吸着除去療法

顆粒球吸着療法(Granulocyte and monocyte adsorption apheresis: GCAP)は、セルロースアセテートビーズを充填したカラムを用いる体外循環療法で、炎症組織に集積し病因となっている顆粒球・単球の除去とその細胞機能の制御を目的として開発された。まず潰瘍性大腸炎に対して保険の適用を受けた。潰瘍性大腸炎は大腸の腸管



図6. GCAP治療前



治療後

壁へ顆粒球が浸潤することにより腸管粘膜にびらん・潰瘍を形成し、年余に亘って再燃と緩解を繰り返す難治性疾患である。一方潰瘍性大腸炎と高い頻度で合併する壊疽性膿皮症は潰瘍性大腸炎と同様の病理を示す。そこで壊疽性膿皮症に対してもGCAPが有効ではないかと考えて、数カ所に手掌大までの皮膚潰瘍がある壊疽性膿皮症の患者に対して本療法を試みた。GCAPの2回目の治療後から潰瘍が劇的に改善し、4回終了後にはすべての潰瘍はほぼ上皮化した(図6)<sup>8)</sup>。GCAP治療終了後1年以上再発は見られない。

この結果を踏まえて、顆粒球が病因に関与する各種難治性皮膚疾患に対するGCAP療法について鹿児島大学医学部臨床研究倫理委員会の承認を得て臨床研究を行なった。本研究は炎症性角化症(尋常性乾癬、関節症性乾癬など)、好中球性皮膚症(掌蹠膿疱症、膿疱症関連骨関節症、パーチエット病、スウィート病、壊疽性膿皮症、隆起性持久性紅斑など)、血管炎症候群(結節性動脈炎、皮膚アレルギー性血管炎、シェーンライン・ヘノッホ紫斑病、ウェージェナー肉芽腫症など)、膠原病などを対象とする。

GCAPは原則として5~7日に1回の間隔で5回施行し、1回で1800mlの血液を処理した。皮膚病変に対する臨床効果は、皮疹の大きさ、色調、数他覚症状および自覚症状、関節症状は痛みのvisual analogue scale(VAS)を基に評価し、最終効果を著効(excellent)、有効(good)、やや有効(moderate)、無効(unchanged)の四段階で判定した。臨床的効果の結果を皮膚症状と関節症状に分けて表4,5に示す。皮膚症状に対しては34例中29例(85.3%)、関節症状に対しては24例中20例(83.3%)で効果が見られた<sup>9-16)</sup>。

次に奏功機序について検討した。GCAPはセルロースアセテートビーズを充填したカラムを用いる体外循環療法である。セルロースアセテートは血中の補体を活性化しビーズの表面に吸着する作用を有し、一方、病的状態の好中球は細胞表面にMac-1(インテグリン $\alpha M \beta 2$ , CD11b/CD18)などの接着分子を発現している。活性化した補体はMac-1のリガンドの一つであるため、カラム

表4. 難治性皮膚疾患に対する GCAP 療法の効果

	著効	有効	やや有効	無効
膿疱性乾癬 (17)	1	7	6	3
壊疽性膿皮症 (5)	1	3	1	
ベーチェット病 (4)	1	2	1	
SLE (2)		1		1
成人Still病 (1)		1		
関節リウマチ + 下腿潰瘍 (1)		1		
潰瘍性大腸炎に伴う結節性紅斑 (1)	1			
皮膚アレルギー性血管炎 (1)		1		
稽留性肢端皮膚炎 (1)		1		
スウィート病 (1)				1
(34)	4	17	8	5

皮膚症状：4；高度，3；中等度，2；軽度，1；軽微，0；なし。

著効；4段階改善，有効；3～2段階改善，やや有効；1段階改善，無効；改善なし。

表5. 関節症に対する GCAP 療法の効果

	著効	有効	やや有効	無効
乾癬性関節症 (21)	3	8	6	4
成人ステイル病 (1)	1			
関節リウマチ + 下腿潰瘍 (1)		1		
スウィート病 (1)				1
(24)	4	9	6	4

を通すことで血液中のMac-1を発現している活性化した病的好中球が選択的に除去されると考えた。そこで、実際に治療の前後で末梢血中のMac-1の発現量をフローサイトメトリーを用いて測定した。GCAPを行なった17例についての結果を図7に示す。Mac-1の発現量は平均蛍光強度(mean fluorescence intensity: MFI)で示す。Mac-1の発現は健常人コントロール(n=4)のMFI

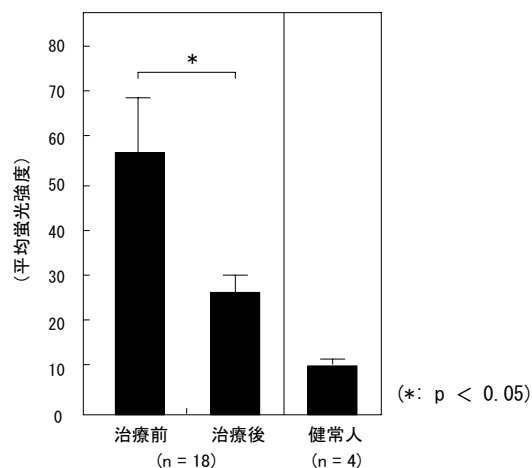


図7. GCAP 療法は末梢血中の Mac-1 の発現量を低下させる。

10.5±1.2に比較して疾患群では55.5±12.0と高値を示し、治療によって26.6±2.84まで有意に低下した。これは上述の仮説を裏付ける結果である。

更に5mlの注射シリンジに2gのセルロースアセテートビーズを詰め、実際の治療に用いるカラムを擬したミニカラムを作製しin vitroで解析した。健常人ボランティア5人の血液を血清と血球に分離し、血清はキレート剤

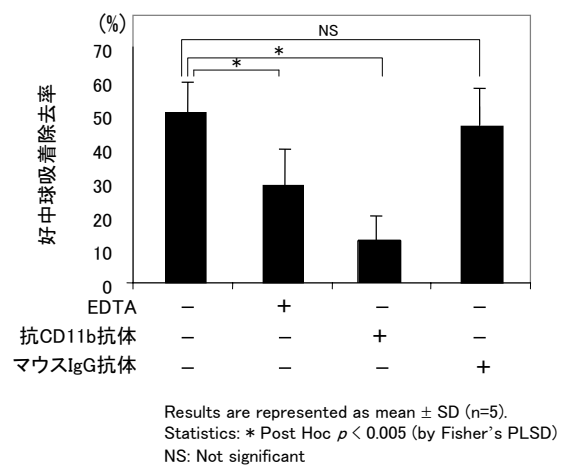


図8. EDTA および抗CD11b抗体で好中球の吸着は阻害される。

であるEDTAを加えた群と加えない群、血球はRPMI-1640で再浮遊させ抗CD11b抗体と反応させた群と反応させない群を準備した。EDTAは補体の活性化に不可欠であるカルシウムをキレートすることにより補体の活性化を抑制し、抗CD11b抗体はMac-1と補体の結合を競合的に阻害する。シリンジ内のビーズを血清とインキュベートし、次いで血球浮遊液を加え前後で血球数をカウントし吸着率を計測した。ビーズを充填していない空のシリンジは $2.9 \pm 7.4\%$ の好中球を吸着し、ビーズのみのシリンジは $30.4 \pm 12.3\%$ 、これに対し血清とインキュベートしたビーズは $50.6 \pm 9.0\%$ 吸着した。血清にEDTAを加え補体の活性化を抑制すると吸着率は $28.8 \pm 11.0\%$ と血清を加えないビーズのみのシリンジとほぼ同程度まで低下した。また血球を抗CD11b抗体と反応させると吸着率は $9.8 \pm 10.0\%$ と有意に低下した(図8)。以上の結果はビーズによる顆粒球(好中球)の吸着、除去には補体とCD11b分子が重要であることを示している<sup>17)</sup>。

これまでの研究の結果は、GCAPは有効性、安全性共に充分期待し得る治療法であることを示しており、今後、難治性皮膚疾患に対する治療法として確立すべく研究を進めている。

## V. 結 語

以上、我々が試みて良好な結果が得られた三つの治療法について紹介した。それぞれ期待のできるものであるが、治療法として確立し臨床に役立てるためには更なる研究が必要である。鹿児島大学オリジナルの臨床研究として発展させたい。

新たな治療を試みるためには、病態の理解とその治療法が有効であると予想するに足る十分な根拠が必要である。そのためには目の前にある症状を詳しく観察し、何故そのような症状を呈しているのかその原因を追究することが大切で、この思考過程を支える基礎医学的知識も要求される。このように我々臨床医は専門領域にとらわれることなく、常に広く情報を収集し、それを自分の専門に活かす姿勢が重要である。これは臨床のみでなく広く研究全般に通じることであろう。

## 文 献

- 1) Kanekura T, Fukumaru S, Matsushita S, Terasaki K, Mizoguchi S, Kanzaki T. Successful treatment of scleroderma with PUVA therapy. *J Dermatol* 1996; 23: 455-459.
- 2) Kanekura T, Higashi Y, Kanzaki T. Cyclooxygenase-2 expression and prostaglandin E2 biosynthesis are enhanced in scleroderma fibroblasts and inhibited by UVA irradiation. *J Rheumatol* 2001; 28: 1568-1572.
- 3) Pullan RD, Rhodes J, Ganesh S, Mani V, Morris JS, Williams GT et al. Transdermal nicotine for active ulcerative colitis. *New Engl J Med* 1994; 330: 811-815.
- 4) Kanekura T, Usuki K, Kanzaki T. Nicotine for pyoderma gangrenosum. *Lancet* 1995; 345: 1058.
- 5) Kanekura T, Kanzaki T. Successful treatment of pyoderma gangrenosum with nicotine chewing gum. *J Dermatol* 1995; 22: 704-705.
- 6) Usuki K, Kanekura T, Aradono K, Kanzaki T. Effects of nicotine on peripheral cutaneous blood flow and skin temperature. *J Dermatol Sci* 1998; 16: 173-181.
- 7) Kanekura T, Uchino Y, Kanzaki T. A case of malignant atrophic papulosis successfully treated with nicotine patches. *Brit J Dermatol* 2003; 149: 660-2.
- 8) Kanekura T, Maruyama I, Kanzaki T. Granulocyte and monocyte adsorption apheresis for pyoderma gangrenosum. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 320-321.
- 9) Kanekura T, Yoshii N, Yonezawa T, Kawabata H, Saruwatari H, Kanzaki T. Treatment of pustular psoriasis with granulocyte and monocyte adsorption apheresis. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 329-332.
- 10) Kanekura T, Kawabata H, Maruyama I, Kanzaki T. Treatment of psoriatic arthritis with granulocyte and monocyte adsorption apheresis. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50: 242-246.
- 11) Kanekura T, Hashiguchi T, Mera Y, Katahira A, Nakamura I, Maruyama I, et al. Improvement of SLE skin rash with granulocyte and monocyte adsorption apheresis. *Dermatology* 2004; 208: 79-80.
- 12) Kanekura T, Terasaki K, Higashi Y, Yoshii N, Kawahara K, Maruyama I, et al. Improvement of adult Still's disease with granulocyte and monocyte

- adsorption apheresis. *Clin Exp Dermatol* 2004; 29: 410-412.
- 13) Kanekura T, Gushi A, Iwata M, Fukumaru S, Sakamoto R, Kawahara K, et al. Treatment of Behcet's disease with granulocyte and monocyte adsorption apheresis. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: S83-87.
  - 14) Kanekura T, Kawahara K, Maruyama I, Kanzaki T. Treatment of pyoderma gangrenosum with granulocyte and monocyte adsorption apheresis. *Ther Apher Dial* 2005; 9 : 292-296.
  - 15) Kanekura T, Mochitomi Y, Fujimoto S, Kawahara K, Maruyama I, Kanzaki T. Granulocyte and monocyte adsorption apheresis for leg ulcers in a patient with rheumatoid arthritis. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 1108-1109.
  - 16) Kanekura T, Yoshii N, Kawahara K, Maruyama I, Kanzaki T. Granulocyte and Monocyte adsorption apheresis for cutaneous allergic vasculitis. *Ther Apher Dial* 2006; 10: 287-290.
  - 17) Kanekura T, Hiraishi K, Kawahara K, Maruyama I, Kanzaki T. Granulocyte and monocyte adsorption apheresis (GCAP) for refractory skin diseases caused by activated neutrophils and psoriatic arthritis: Evidence that GCAP removes Mac-1-expressing neutrophils. *Ther Apher Dial* 2006; 10: 247-256.

