

マルホ皮膚科セミナー

2011年5月12日放送

第25回日本乾癬学会③シンポジウム5「乾癬と代謝」より

「『乾癬ではメタボリック症候群が多い』というけれど」

信州大学大学院 皮膚科教授
奥山 隆平

はじめに

慢性かつ難治性の炎症性角化症である乾癬は、さまざまな因子によって引き起こされる多因子疾患です。リンパ球をはじめとする炎症細胞から産生されるサイトカイン、表皮細胞から分泌される抗菌ペプチド、また血管内皮細胞の増生など様々な因子が病態に関与しています。

一方、従来より脂質代謝が乾癬の病態に深く関与しているのではないかと、と言われてきました。乾癬の患者さんの数が増加していることや西欧社会で乾癬の頻度が高いことは、摂取カロリー量の増加と何らかの関連があるのではないかととも言われてきました。脂質代謝そのものが乾癬を引き起こす訳ではありませんが、脂質代謝が乾癬の軽快増悪に深く関与している可能性があります。そこで、脂質代謝の面から乾癬についてお話しさせていただきます。

乾癬とメタボリック症候群

乾癬がメタボリック症候群の危険因子であることが多数報告されています。メタボリック症候群は肥満、高血圧、高脂血症、高血糖の点から診断されます。診断基準は国や施設によって多少の差異がありますが、日本ではメタボリックシンドローム診断基準検討委員会によって2005年に作成されたものが広く用いられています(図1)。メタボリック

図1 メタボリック症候群の診断基準

- ◆腹囲: 男性で85センチ以上、女性で90センチ以上が必須
- ◆血圧: 130/85mmHg以上
- ◆脂質: 中性脂肪150mg/dl以上またはHDLコレステロール40mg/dl未満
- ◆血糖: 空腹時血糖110mg/dl以上

(メタボリックシンドローム診断基準検討委員会, 2005)

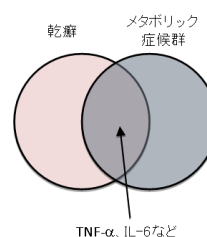
症候群では動脈硬化が過度に進行し、脳心血管系疾患のリスクが高まります。

乾癬に関して疫学調査が海外で複数行われ、肥満、高血圧、高脂血症、高血糖が乾癬の患者集団で、多いことが示されています (1-5)。40 歳代や 50 歳代では、メタボリック症候群の頻度が 2 倍程度に達するようです。乾癬の集団では心筋梗塞、脳梗塞といった心臓や脳の虚血性疾患の頻度が高く、乾癬が虚血性疾患の危険因子になっています (1)。

ただし、乾癬の重症度がメタボリック症候群の頻度と関連があるかどうかは明らかではありません。メタボリック症候群を有する乾癬とメタボリック症候群を伴わない乾癬の間では、PASI スコアに差がなかったという報告があります (1)。この報告に基づく、乾癬の重症度に関わらずメタボリック症候群が生じることとなります。一方、乾癬の外来患者では心血管系疾患による死亡率は変わりありませんが、乾癬の入院患者では心血管系疾患による死亡率が上昇するという報告があります (5)。入院治療が必要となるような重症の乾癬の場合、動脈硬化が高度である可能性が示唆されています。乾癬が重症になるとメタボリック症候群による動脈硬化が進行して、血管系疾患が生じる危険性が高まるのか、乾癬の重症度とメタボリック症候群の重症度との関係に関しては、さらなる検討が必要です。

メタボリック症候群があるから乾癬が生じる訳ではありません。また、乾癬があるからメタボリック症候群が生じる訳でもありません。脂肪細胞はアディポカインと呼ばれるさまざまなサイトカインを産生し、血中に放出します。アディポカインの中には、TNF- α のような炎症性サイトカインもあります。TNF- α は乾癬の病態に深くかかわるサイトカインで、乾癬の組織では TNF- α 濃度が上昇しています (6, 7)。メタボリック症候群に伴い脂肪細胞から多量の TNF- α が産生され、血中濃度が上昇することと、乾癬で TNF- α 濃度の上昇と病態が共通しています (図 2)。そのため、乾癬とメタボリック症候群の両方が一緒に生じやすいものと思われます。乾癬の方から考えると、乾癬が生じる準備状態のところ、メタボリック症候群によって TNF- α の血中濃度の上昇が生じると、乾癬が発症するという側面があるのかもしれませんが。

図2 乾癬とメタボリック症候群の病態



乾癬と脂質代謝：診療面から

乾癬がメタボリック症候群や肥満と関連することを踏まえると、体重を減らすことが

乾癬にとってプラスになる可能性が予想されます。脂肪細胞が減少して産生される TNF-a も低下すれば、乾癬が軽快するかもしれません。ただし、体重を減少させることによって乾癬は良くなるか、という問いに対しては、賛否両論があり決着がついていません。このことは、体重を減少させることによって乾癬が軽快する人がいる一方、変わらない人も多数いるためでしょう。体重減少によって乾癬が軽快するのはどのような場合か、という点を明らかにしていくことが重要でしょう。この点でいくつか興味深い報告があります。

1 つは、乾癬では ApoE の遺伝子型が E2 であることが多いという報告です (8)。血中では脂肪は単体で存在するのではなく、複数のアポプロテインというタンパク質と一緒にリポプロテインという複合体を形成して存在しています。ApoE はこの複合体を構成するアポプロテインの 1 つです。ApoE 遺伝子には、E2、E3、E4 という 3 つの対立遺伝子があり、E2 の場合細胞表面のリポプロテイン受容体との親和性が弱く高脂血症が生じやすいのです。ApoE の遺伝子型が E2 の場合、高脂質血症に陥りやすいため、通常の乾癬と比較して体重の変化に対する反応性が異なるのかもしれない。

また、カロリー制限によって乾癬が軽快した人たちでは、トリグリセリド、コレステロール、LDL のいずれも低下したが、カロリー制限によっても乾癬に軽快がみられなかった人体ではこれらの低下が僅かであった、という報告があります (9)。単に体重が減少するのではなく、脂質の濃度が低下することが乾癬の軽快には重要なかもしれません。

さらに、治療効果の面でみると、肥満があると乾癬に対する治療効果が低下することが示されています。Body mass index (BMI) の面でみると比較すると、平均的な体型である BMI 20-24 の場合と比べ、高い肥満がある BMI 30 以上の患者では治療が奏効する確率が大幅に低下すると報告されています (10)。シクロスポリンやインフリキシマブのように体重に換算して投与量を設定する薬剤においても、BMI が高い場合、治療効果が低下します。高体重のため薬剤が希釈されて効果が低下するのではなく、肥満や脂肪細胞の増殖が乾癬に対して負に作用するものと思われる。

乾癬と脂質代謝：基礎研究の面から

先にも述べたように乾癬は多因子疾患です。乾癬と脂質の関連性においても、TNF-a はじめ様々な因子が関連しているでしょう。乾癬を多角的に解析するという立場からバイオインフォマティクスという手法で、乾癬の皮疹部で発現している遺伝子を網羅的に調べるという研究がなされています。当然のことながら皮疹部と無疹部では多くの遺伝子の発現が変化しています。さらに、乾癬の罹患者の無疹部での遺伝子の発現パターンも、非罹患者の皮膚での発現と比較されています。罹患者の無疹部においても発現パターンに僅かな相違があることが明らかになっています。興味深いことに発現が異なる遺伝子の中には、脂質代謝に関連する遺伝子が多数含まれていました (11)。特に脂質代

謝を制御する転写因子 PPAR の発現に変化がみられています。乾癬の無疹部は正常にみえますが、刺激が加わると皮疹が誘発されることがあります（ケブネル現象）。乾癬罹患者の皮膚には、一見正常であっても乾癬の準備状態が存在すると思われます。この乾癬の準備状態の具体的なメカニズムは未だ明らかではありませんが、PPAR などの脂質に関連する遺伝子が深く関連している可能性があると思われます。

最後に

乾癬は、肥満やカロリーなど脂質代謝と関連しているのではないか、と言われてきました。しかし、どのような形で関連しているのかは明らかではありませんでした。現在もその全貌は明らかではありませんが、解明が進んでいるのも事実です。脂質は乾癬に対してマイナスに作用することがあることは明らかです。乾癬を軽減させる意味でも、治療効果を上げる意味でも、脂質代謝の制御は乾癬の臨床において重要です。

文献

1. Gisondi P et al. Br J Dermatol 2007;157;68.
2. Sommer DM et al. Arch Dermatol Res 2006;298;321.
3. Cohen AD et al. Dermatology 2008;216;152.
4. Naldi L et al. Dermatology 2008;216;125.
5. Mallbris L, et al. Eur J Epidemiol 2004;19;225.
6. Krueger JG et al. J Am Acad Dermatol 2002;46;1.
7. Alexandroff AB, et al. Br J Dermatol, 161;1-7:2009.
8. Furumoto H et al. Arch Dermatol Res 1997;289:497.
9. Rucevic I et al. Coll Antropol 2003;27,41.
10. Prodanowich S et al. J Am Acad Dermatol 2005;52;262.
11. Gudjonsson JE et al. J Invest Dermatol 2009;129,2795.