

マルホ皮膚科セミナー

2024年3月25日放送

「第39回日本臨床皮膚科医会 ⑦

シンポジウム18-1 乾癬発症・悪化の裏に薬剤あり」

日本大学 皮膚科 教授
藤田 英樹

はじめに

日本大学の藤田英樹です。本日は、「乾癬発症・悪化の裏に薬剤あり」というタイトルで、お話をさせていただきます。

乾癬が悪化する要因として、喫煙、飲酒、肥満、感染症、季節、乾燥、生活習慣、ストレス、Köbner現象、妊娠や出産、糖尿病・脂質異常症・高尿酸血症・高血圧・慢性腎臓病などの併存疾患、摂取している薬剤、治療アドヒアランスの低下など、様々なことが考えられます。

さて、本日は、これらの中でも、薬剤に焦点を当てたいと思います。

薬剤の乾癬への影響

薬剤が乾癬へ影響を与える様式は、乾癬の新規発症、既存の乾癬の皮疹の悪化、乾癬の既往のある患者における新たな病変の出現、既存の乾癬の難治化、というような形で分類されています。特に、薬剤により新規に発症した場合は、薬剤誘発性乾癬、あるいは乾癬型薬疹と呼ばれています。

乾癬の悪化の要因

- 喫煙
- 飲酒
- 肥満
- 感染症
- 季節
- 乾燥
- 生活習慣
- ストレス
- Köbner現象
- 妊娠・出産
- 併存疾患（糖尿病、脂質異常、高尿酸血症、高血圧、慢性腎臓病、・・・）
- 薬剤
- 治療アドヒアランスの低下など

薬剤が乾癬へ影響を与える様式

- ① 乾癬の新規発症
- ② 既存の乾癬皮疹の悪化
- ③ 乾癬の既往のある患者における新たな病変の出現
- ④ 既存の乾癬の難治化

特に薬剤により新規に発症した場合は
薬剤誘発性乾癬あるいは乾癬型薬疹と呼ばれる。

乾癬の誘発や悪化をもたらす可能性のある薬剤は、因果関係が確実である薬剤、因果関係がある可能性が高い薬剤、因果関係は明確ではないが報告の多い薬剤、に分けることができます。因果関係が確実である薬剤とは、大規模なコホート研究、あるいはケースコントロール研究により、乾癬の発症や増悪との関連が示されているものであり、この中には、β遮断薬、リチウム製剤、TNF 阻害薬が含まれます。因果関係がある可能性が高い薬剤には、抗マラリア薬、インターフェロン製

剤、非ステロイド性抗炎症薬があります。また、因果関係は明確でないが報告の多い薬剤には、カルシウム拮抗薬やアンジオテンシン転換酵素阻害薬のような降圧薬、ベンゾジアゼピン系の向精神薬、テトラサイクリンやペニシリンといった抗菌薬、抗真菌薬のテルビナフィン、抗結核薬のイソニアジド、糖尿病に使用されるメトホルミン、禁煙補助薬であるブプロピオン、免疫チェックポイント阻害薬である PD-1 阻害薬などが含まれます。

本日は主に、因果関係が確実である薬剤とされる、β遮断薬、リチウム製剤、TNF 阻害薬に関して解説いたします。

β遮断薬

最初にβ遮断薬についてです。乾癬患者に高血圧、糖尿病、脂質異常症などが合併しやすいことは、既によく知られており、乾癬患者が何らかの降圧薬を内服していることは日常的によく経験します。実は、2013年までの国内の高血圧治療ガイドラインでは、β遮断薬は高血圧治療の第一選択薬に含まれていました。高血圧治療ガイドライン2014からは、高血圧治療の第一選択薬にはβ遮断薬は含まれなくなりましたが、引き続き主要降圧薬と位置づけられており、交感神経活性の亢進がみられる若年者の高血圧や、労作性狭心症、心筋梗塞後、頻脈合併例、甲状腺機能亢進症などを含む高心拍出型例などに、積極的な適応があるとされています。

一方で、β遮断薬による乾癬の誘発や悪化は内服開始から数週間～数か月という比較的短期間で生じることが多いとされています。また、その場合、β遮断薬を中止することで、半数程度の例で乾癬の皮疹の改善が見られるとされています。

乾癬の誘発や悪化をもたらす可能性のある薬剤

因果関係が確実である薬剤*

β遮断薬
リチウム製剤
TNF阻害薬

因果関係がある可能性が高い薬剤

抗マラリア薬
インターフェロン製剤
非ステロイド性抗炎症薬

因果関係は明確でないが報告の多い薬剤

降圧薬（カルシウム拮抗薬、アンジオテンシン転換酵素阻害薬）
向精神薬（ベンゾジアゼピン）
抗菌薬（テトラサイクリン、ペニシリン）
抗真菌薬（テルビナフィン）
抗結核薬（イソニアジド）
血糖降下薬（メトホルミン）
禁煙補助薬（ブプロピオン）
免疫チェックポイント阻害薬（PD-1阻害薬）

*大規模なコホート研究あるいはケースコントロール研究により乾癬の発症や増悪との関連が示されている

【参考文献】藤田英樹：皮膚科の臨床 63: 1801-1807, 2021.

国内で発売されているβ遮断薬の添付文書を参照してみたところ、約半数の薬剤において、0.1%未満の頻度で、乾癬様皮疹あるいは乾癬の悪化が、副作用としてみられると、記載されていました。

リチウム製剤

次にリチウム製剤についてです。乾癬患者に、うつ病などの精神疾患が合併しやすいことも、よく知られています。炭酸リチウムは双極性障害における推奨度の高い基本的治療薬ですが、実臨床では、単極性うつ病でもしばしば用いられています。よって、乾癬患者がリチウム製剤を内服していることは、稀ではないと考えられます。

一方で、リチウム製剤の投与で乾癬の発症や悪化が見られる頻度は、3.4-45%と報告されています。また、リチウム製剤の内服開始から乾癬の悪化までは、平均約20週間であるのに対して、乾癬の誘発までの期間は平均48週間、との報告があります。その場合、リチウム製剤を中止すると、60%以上の症例で乾癬の皮疹が軽快し、中止から数か月で軽快することが多いとされます。

国内で発売されているリチウム製剤の添付文書には、頻度不明ながら、「乾癬またはその悪化」が、副作用としてみられると、記載されています。

TNF 阻害薬

続いて、TNF 阻害薬についてです。TNF 阻害薬はそもそも、乾癬自体のほか、関節リウマチ、クローン病、潰瘍性大腸炎、ベーチェット病、強直性脊椎炎、ぶどう膜炎、化膿性汗腺炎、壊疽性膿皮症などの疾患に対して使用されています。本来は乾癬に対して、非常に高い効果を有する TNF 阻害薬の投与により、乾癬様の皮疹を新たに生じたり、既存の乾癬が悪化したりする現象が知られており、paradoxical reaction (逆説的反応)と呼ばれています。この現象は、TNF-α を阻害することによって起きる免疫学的な変調が原因であると考えられています。TNF 阻害薬使用に伴う乾癬様皮疹の発症率は、2-5%とされています。原疾患は関節リウマチと炎症性腸疾患が多いのですが、疾患特性が影響しているというよりは、患者数や TNF 阻害薬が使用される頻度による結果と考えられています。誘発される乾癬様皮疹は、局面型、滴状型、掌蹠膿疱症様を呈するものが多いのですが、滴状型の皮疹が生じやすいとの報告もあります。

paradoxical reaction に伴う乾癬様皮疹の場合は、TNF 阻害薬の投与中止により、皮疹が消失あるいは改善することがほとんどです。一方で、外用治療を行いつつ、TNF 阻害薬を継続しても、誘発された皮疹が完全に消失する例もあります。よって、paradoxical reaction が生じて、必ずしも TNF 阻害薬を中止する必要はないと考えられています。TNF 阻害薬による乾癬様皮疹の治療は、通常の乾癬の治療と同様ですが、TNF 阻害薬を中止するかど

うかは、患者ごとの判断が必要です。皮疹面積が、体表面積の5%未満であれば、必ずしもTNF阻害薬の投与を中止する必要はなく、通常の乾癬と同様に外用薬等での治療を行い、皮疹面積が5%以上で、患者が苦痛を感じる場合は、投与中止を積極的に考慮するという考え方があります。

免疫チェックポイント阻害薬

最後に、近年話題になっているのが、免疫チェックポイント阻害薬です。がん患者では、特に進行期において、近年しばしば、抗PD-1抗体や抗CTLA-4抗体などの免疫チェックポイント阻害薬が使用されます。乾癬患者にこれらの免疫チェックポイント阻害薬を使用すると、45%で乾癬の悪化がみられるとの報告があります。乾癬の悪化までの中央値は44日と、比較的早期に起こりやすいとも報告されています。また、免疫チェックポイント阻害薬で誘発あるいは悪化した乾癬には掌蹠の乾癬が比較的多いとされます。まだ十分なデータがあるわけではありませんので、今後の検討が待たれます。

免疫チェックポイント阻害薬で誘発・悪化した乾癬のタイプ

尋常性乾癬	70.6%
掌蹠乾癬	38.3%
爪乾癬	28.6%
滴状乾癬	21.4%

【参考文献】 Said JT, et al.: J Am Acad Dermatol. 2022; 87: 399-400.

おわりに

本日のお話をまとめさせていただきます。乾癬は薬剤により誘発されたり、悪化したりすることが少なくありません。β遮断薬、リチウム製剤、TNF阻害薬は、乾癬を誘発あるいは悪化させる薬剤としてエビデンスレベルが高く、頻度も高いです。特に、TNF阻害薬による乾癬の誘発や悪化はparadoxical reaction（逆説的反応）と呼ばれます。最近では、がん治療に使用される免疫チェックポイント阻害薬による乾癬の悪化が増えてきているようです。乾癬が難治化した際は、患者が使用している薬剤の確認も、改めて行くと良いでしょう。

以上、皆様の御診療の参考になれば幸いです。

「マルホ皮膚科セミナー」

https://www.radionikkei.jp/maruko_hifuka/