

膿疱性乾癬患者においてイクセキズマブが血清 IL-22 値へ与える影響について
の検討

帝京大学医学部皮膚科学講座

長田麻友美

**Effect of ixekizumab on serum interleukin-22 levels in patients with
generalized pustular psoriasis**

Teikyo University School of Medicine, Department of Dermatology

Mayumi Nagata

Keyword : 膿疱性乾癬、イクセキズマブ、抗 IL-17A 抗体、インターロイキン 22

**Keyword : generalized pustular psoriasis, ixekizumab, anti-interleukin-17
antibody, interleukin-22**

はじめに

膿疱性乾癬は、通常、発熱と全身の潮紅皮膚上に多発する無菌性膿疱で発症し、病理組織学的に Kogoj の海綿状膿疱を特徴とする角層下膿疱を形成する。尋常性乾癬皮疹が先行する例としない例があるが、再発を繰り返すことが本症の特徴である。経過中に全身性炎症に伴う白血球増多や C-reactive protein（以下 CRP と略記）陽性等の炎症反応亢進や低アルブミン血症などの臨床検査異常を示し、また、関節炎、二次性アミロイドーシス、眼のブドウ膜炎などを合併することがある¹⁾。急性期には acute respiratory distress syndrome（以下 ARDS と略

記) や capillary leak 症候群に伴う呼吸不全と循環不全により死亡する症例もある²⁾。

従来、膿疱性乾癬に対する治療は、エトレチナート、副腎皮質ステロイド、シクロスポリン、メトトレキサート、光線療法などが行われてきた。膿疱性乾癬は生命を脅かす可能性もある疾患であり、これらの治療により軽快する可能性もあるが、合併症の防止や早期の回復には、有効性の高い治療が不可欠であった。

2010年に乾癬に対し、Tumor Necrosis Factor - α (以下 TNF- α と略記) 阻害薬であるインフリキシマブとアダリムマブが使用可能となり、以降 2011年には抗 Interleukin (以下 IL と略記) -12/23p40 抗体製剤であるウステキヌマブが加わり、さらに 2015年以降、抗 IL-17A 抗体製剤であるセクキヌマブとイキセキズマブ、そして抗 IL-17 受容体抗体製剤であるブロダルマブを含む IL-17 阻害薬 3 剤と、抗 IL-23p19 抗体製剤であるグセルクマブ、リサンキズマブが新規に使用可能となった。インフリキシマブ、アダリムマブ、セクキヌマブ、イキセキズマブ、ブロダルマブ、グセルクマブは膿疱性乾癬への適応を取得しており、これらの生物学的製剤や顆粒球単球吸着除去療法 (Granulocyte and Monocyte adsorption Apheresis, 以下 GMA と略記) の導入により、従来の治療方法に比べて、高い治療効果が得られるようになった²⁾。

乾癬の炎症のカスケードは次のように考えられている。表皮への刺激や感染

により表皮角化細胞より TNF- α や IL-1 β , IL-6 などが分泌され, 樹状細胞を活性化し, 活性化された樹状細胞は自身が分泌する TNF- α によりさらに活性化される。この樹状細胞から産生された IL-23 は Th17 細胞の分化, 増殖を誘導し, Th17 細胞から産生される IL-17, IL-22 は表皮細胞の分化異常, 過増殖を引き起こす³⁾。Th17 細胞からは主に IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22, TNF- α が産生されるが⁴⁾⁵⁾, これらのサイトカインは表皮角化細胞の活性化および乾癬の炎症のループを引き起こし, 乾癬の皮疹を持続させる³⁾。

乾癬の皮疹部では無疹部と比較して, IL-17A, C, F の発現が亢進しており, 免疫染色では IL-17C は表皮角化細胞で陽性, IL-17A は真皮乳頭層の浸潤細胞で陽性であることが報告されている⁶⁾。IL-17A は表皮細胞に作用し, 抗菌ペプチドの発現亢進, 表皮細胞からの炎症性サイトカインやケモカイン産生誘導, 表皮への好中球遊走促進, 表皮細胞の増殖などに関与するため⁷⁾, 抗 IL-17A 抗体は乾癬に高い効果を発揮すると考えられる。

われわれは膿疱性乾癬に対して抗 IL-17A 抗体であるイクセキズマブ (Ixekizumab, 以下 IXE と略記) の投与により皮疹 (Psoriasis Area and Severity Index Score 以下 PASI Score と略記) の改善を示したことを報告した⁸⁾。抗 IL-17A 抗体 (IXE) の投与により, 病変部の IL-17A, F の発現の低下することが知られているが⁹⁾, 血清 IL-17A の濃度は量が少ないため定量が困難である¹⁰⁾。

今回、膿疱性乾癬において、同じ Th17 系サイトカインである IL-22 の IXE 投与前後の変化と、IXE 投与前の血清 IL-22 値と白血球数、好中球数、CRP、PASI Score、日本皮膚科学会膿疱性乾癬重症度スコア（The Japanese Dermatological Association severity score、以下 JDA severity score と略記）との相関を調べたので報告する。

症例・研究方法

2017 年 4 月から 2018 年 3 月に帝京大学病院皮膚科にて膿疱性乾癬に対し、IXE の投与を行った症例は 10 例であり、おのこのの皮膚所見、検査所見についてはカルテより情報を抽出した。治療効果の判定には JDA severity score の治療前と 4 週後、12 週後、24 週後の変化について Kruskal-Wallis 検定後に Dunn 検定による多重比較を行い、 $p < 0.05$ を有意差ありとし、評価した。

-80 °C で凍結保存していた血清から、Quantikine Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay（以下 ELISA と略記）Human IL-22 Immunoassay キット（R&D Systems, Inc., Minneapolis, MN）を用い、手順に従い、血清 IL-22 値を測定した。スタンダードの最少濃度の吸光度（O.D.）は 0.1 であり、それ未満は検出感度以下と判断した。

IXE 投与前の血清 IL-22 値と白血球数、好中球数、CRP、PASI score、JDA

severity score と相関関係の有無については、データ数は少ないが Shapiro-Wilk の正規性検定において正規分布に従っていた IL-22, 白血球数, 好中球数, PASI score, JDA severity score は Pearson の積率相関係数を用い, 正規分布に従わなかった CRP に関しては Spearman の順位相関係数を用いて検討し, $p < 0.05$ を有意差ありとした。また, 8 症例については血清 IL-22 値の IXE 投与前後での変化についても調べた。

結果

10 症例の膿疱性乾癬の患者背景であるが, 男性 7 名, 女性 3 名で, IXE 投与開始時の平均年齢は 65.2 歳 (range 47-89 歳) であった。関節炎を伴っている症例は 1 例であった。尋常性乾癬が先行した症例は 7 例であり, 尋常性乾癬発症時の平均年齢 (\pm 標準偏差) は 58.6 歳 (± 12.4) であった。

前治療歴は, 重症度や罹患歴により様々であり, 複数の生物学的製剤の変更が必要なコントロール不良な症例もみられた。症例 1 は副腎皮質ステロイド, TNF- α 阻害薬 (インフリキシマブ, アダリムマブ), 抗 IL-17A 抗体製剤 (セクキヌマブ) の投与を施行していた。症例 2 は抗 IL-17 受容体抗体製剤 (ブロダルマブ), 症例 3 は副腎皮質ステロイド, 症例 4 はアプレミラスト, 症例 5 はエトレチナート, 症例 6 はシクロスポリン, メトトレキサート, TNF- α 阻害薬 (イン

フリキシマブ、アダリムマブ) の投与、症例 7 は副腎皮質ステロイド内服、症例 8 はアプレミラスト、副腎皮質ステロイド、エトレチナート内服、症例 9 はエトレチナート、副腎皮質ステロイド、抗 IL-17A 抗体製剤 (セクキヌマブ) 投与、症例 10 の前治療はなかった。

9 例は前治療にてコントロール不良のため IXE へ投与変更となり、症例 10 の 1 例のみ初回より IXE 投与開始となった。症例 4 のみが IXE 単独による治療であり、それ以外の症例ではエトレチナート (症例 1, 3, 7, 8, 9), GMA (症例 2, 3, 6, 7, 8, 9), メトトレキサート (症例 2, 6, 10) を併用した。IXE の平均投与期間 (±標準偏差) は 10.1 ヶ月 (±4.2) であり、10 例中 7 例は投与継続中であるが、3 例は終了となっており、終了理由としては、症例 1 は大腸癌発症、症例 3 は内科疾患で他院へ転院、症例 5 は通院自己中断である。

IXE 投与開始時の JDA severity score 中央値 (第 1 四分位数, 第 3 四分位数) は 12 (6.75, 15) であった。4 週時点では 2 (2, 4.75), 12 週時点では 1 (1, 3), 24 週時点では 1.5 (1, 2.75) であった。Kruskal-Wallis 検定後 Dunn 検定による多重比較を行った結果、投与開始前と比べて、4 週、12 週、24 週のいずれも $p < 0.05$ であり、投与開始前より数値が改善したことが示された。

10 症例の採血結果の平均値 ± 標準偏差は、白血球数 $13110 \pm 6599 / \mu\text{L}$ (正常範囲: 3300-8600), 好中球数 $10204 \pm 5923 / \mu\text{L}$, CRP 値 $9.6 \pm 13.5 \text{ mg/dL}$

(正常範囲：0-0.14)であった。また、血清 IL-22 値の平均は 240 ± 261 pg/ml であり、4 症例で検出感度以下であった (表 1)。炎症反応の亢進については、いずれの症例も感染症の関与については否定されている。

血清 IL-22 値と IXE 投与前の白血球数、好中球数、CRP、PASI Score、JDA severity score との相関について検討したが、白血球数 ($R=0.84$, P 値 <0.01)、好中球数 ($R=0.89$, P 値 <0.01)、JDA severity score ($R=0.63$, P 値 <0.05) とは正の相関が得られた。CRP ($R=0.61$, P 値 $=0.06$) は統計学的有意差は認めなかったが、正の相関の傾向がみられた。PASI Score ($R=-0.07$, P 値 $=0.85$) は相関関係を認めなかった (図 1)。

IXE 投与前に IL-22 値が上昇していた 6 症例においては、投与後減少を認めた (表 2・図 2)。

血清 IL-22 値の高値群と陰性群で Wilcoxon の順位和検定にて比較したが、白血球数、好中球数は P 値 <0.05 以下であり、IL-22 値高値群で陰性群よりも数値が高く、有意差を認めた。PASI Score (P 値 $=0.455$) では有意差を認めなかった。CRP (P 値 $=0.07$)、JDA severity score (P 値 $=0.068$) については統計学的有意差は認めなかったが、高値群で数値が高い傾向がみられた。

考察

今回、抗 IL-17A 抗体である IXE の投与により、膿疱性乾癬の重症度が改善した。膿疱性乾癬においても、表皮および真皮血管周囲で IL-17 の発現が見られる¹¹⁾。さらに、膿疱性乾癬では角層下膿疱内に IL-17A/F 陽性好中球が多く認められる¹²⁾。よって、抗 IL-17A 抗体は尋常性乾癬のみならず、膿疱性乾癬でも高い効果を示したと考えられる。

抗 IL-17A 抗体 (Ixekizumab) の投与により、IL-17A, F の発現の低下のみならず、IL-17 の産生を誘導するはずの IL-23 の発現も速やかに低下することが報告されており⁹⁾、抗 IL-17A 抗体が下流のみならず、上流もシャットダウンしていること意味している。われわれの研究結果でも IXE の投与により血清 IL-22 値が低下していたことより、抗 IL-17A 抗体により乾癬の炎症のループが断ち切られ、IL-23 の産生が低下し、Th17 細胞からの IL-17, IL-22 の産生低下、そして皮疹の改善をもたらしたと考えられた。

IL-22 は皮膚の表皮角化細胞において、抗菌ペプチドの発現を誘導し自然免疫に関与するが、この角化細胞からの感染防御因子産生誘導は、IL-17 と相加的あるいは相乗的に強調して機能する¹³⁾。乾癬の病変部では表皮内への好中球浸潤が多数みられ、好中球を遊走させるケモカインである CXCL1 や CXCL8 (IL-8) 等の発現の上昇がみられる¹⁴⁾。IL-22 は角化細胞にこれらのケモカイン発現を誘導することができるが、その作用は IL-17 と比べると弱く、IL-17 と協調する

形で遊走を促進しているのではないかと考えられる¹⁵⁾¹⁶⁾¹⁷⁾¹⁸⁾。

Y.H. Lo らは、乾癬患者において血清 IL-17A と IL-22 値は健常人と比べて有意に上昇しているが、血清 IL-22 値が PASI score と相関を示し、乾癬の臨床的重症度の良いマーカーになることを示したと報告している¹⁹⁾。また、血清 IL-22 値は膿疱性乾癬患者において上昇しており、JDA severity score、白血球数、CRP 値と正の相関があり、JDA severity score の改善に伴い、低下が見られたとの報告されている²⁰⁾。

一方、血清 IL-17A 値は健常人と比べて、膿疱性乾癬患者において有意に高く、CRP と相関を示したが、膿疱性乾癬の重症度とは相関を認めず、IL-22 は IL-17A よりも膿疱性乾癬の重症度を反映する血清バイオマーカーになる可能性がある¹⁰⁾²⁰⁾と報告されている。

今回われわれの研究結果においては、膿疱性乾癬患者において、血清 IL-22 値は白血球数、好中球数、JDA severity score と正の相関を認めたが、CRP、PASI Score とは相関を認めなかった。しかし、膿疱性乾癬自体が希少疾患であり、研究の症例数が少なかったことが過去の報告で相関のあった CRP と相関関係を認めなかった要因の可能性もある。また、血清 IL-22 の高値群において白血球数、好中球数、CRP、JDA severity score が陰性群に比べて高い傾向があったが、PASI Score は差を認めなかったことより、膿疱性乾癬においては血清の IL-22 値は皮

疹の重症度よりも全身の炎症を反映しているのではないかと考えられた。今後、症例の蓄積をし、更なる解析が望まれる。

謝辞：稿を終えるにあたり、ご指導とご校閲を賜りました帝京大学医学部皮膚科学講座の多田弥生教授に心より謝意を表します。また、直接ご指導頂きました帝京大学医学部皮膚科学教室の鎌田昌洋准教授に深謝致します。データの収集などに関する御協力を頂きました帝京大学医学部皮膚科学教室の櫻木麻依子さんにも厚く御礼を申し上げ、感謝の意を表します。

引用文献

- 1) 照井正, 秋山真志, 池田志孝 他. 膿疱性乾癬 (汎発型) 診療ガイドライン . 日本皮膚科学会雑誌. 2015 ; 125 : 2211-2257
- 2) 梅澤 慶紀, 朝比奈 昭彦. 【乾癬治療の達人を目指す】治療に難渋する病態への対応 膿疱性乾癬の診断と治療(総説/特集). 皮膚科の臨床. 2018 ; 60 : 1533-1537
- 3) Lynde CW, Poulin Y, Vender R et al. Interleukin 17A: toward a new understanding of psoriasis pathogenesis. *J Am Acad Dermatol.* 2014 ; 71 : 141-150
- 4) Annunziato F, Romagnani S. Heterogeneity of human effector CD4+ T cells . *Arthritis Res Ther.* 2009 ; 11 : 257-264
- 5) Kagami S, Rizzo HL, Lee JJ et al. Circulating Th17, Th22, and Th1 cells are increased in psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2007 ; 130 : 1373-1383
- 6) Johnston A, Fritz Y, Dawes SM et al. Keratinocyte overexpression of IL-17C promotes psoriasiform skin inflammation. *J Immunol.* 2013 ; 190 : 2252-2262
- 7) Blauvelt A. Ixekizumab : a new anti-IL-17A monoclonal antibody therapy for moderate-to severe plaque psoriasis. *Expert Opin Biol Ther.* 2016 ; 16 : 255-263
- 8) Nagata M, Kamata M, Fukaya S et al. Real-world single-center experience with ten cases of generalized pustular psoriasis successfully treated with ixekizumab. *J Am Acad Dermatol.* 2020 ; 82 : 758-761
- 9) Krueger JG, Fretzin S, Suárez-Fariñas M et al. IL-17A is essential for cell activation and inflammatory gene circuits in subjects with psoriasis. *J Allergy Clin Immunol.* 2012 ; 130 : 145-154
- 10) Yilmaz SB, Cicek N, Coskun M et al. Serum and tissue levels of IL-17 in different clinical subtypes of psoriasis. *Arch Dermatol Res.* 2012 ; 304 : 465-469
- 11) Song HS, Kim SJ, Park TI et al. Immunohistochemical Comparison of

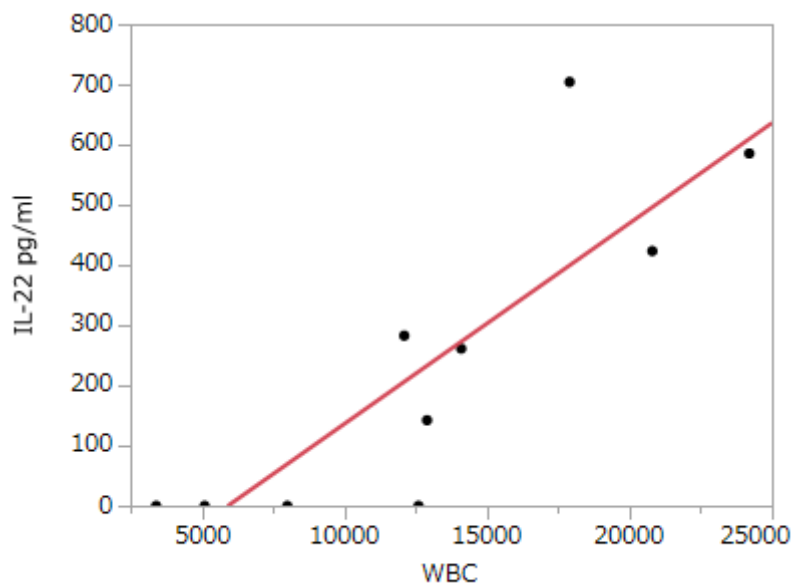
- IL-36 and the IL-23/Th17 Axis of Generalized Pustular Psoriasis and Acute Generalized Exanthematous Pustulosis. *Ann Dermatol.* 2016 ; 28 : 451-456
- 12) Kakeda M, Schlapbach C, Danelon G et al. Innate immune cells express IL-17A/F in acute generalized exanthematous pustulosis and generalized pustular psoriasis. *Arch Dermatol Res.* 2014 ; 306 : 933-938
- 13) Gregory F Sonnenberg, Lynette A Fouser, David Artis. Border patrol : regulation of immunity, inflammation and tissue homeostasis at barrier surfaces by IL-22. *Nat Immunol.* 2011 ; 12 : 383-390
- 14) Guilloteau K, Paris I, Pedretti N et al. Skin Inflammation Induced by the Synergistic Action of IL-17A, IL-22, Oncostatin M, IL-1 α , and TNF- α Recapitulates Some Features of Psoriasis. *J.Immunol.* 2010 ; 184 : 5263-5270
- 15) Nograles KE, Zaba LC, Guttman-Yassky E et al. Th17 cytokines interleukin (IL)-17 and IL-22 modulate distinct inflammatory and keratinocyte-response pathways. *Br J Dermatol.* 2008 ; 159 : 1092-1102
- 16) Wolk K, Haugen HS, Xu W et al. IL-22 and IL-20 are key mediators of the epidermal alterations in psoriasis while IL-17 and IFN-gamma are not. *J Mol Med (Berl).* 2009 ; 87 : 523-536
- 17) Guilloteau K, Paris I, Pedretti N et al. Skin Inflammation Induced by the Synergistic Action of IL-17A, IL-22, Oncostatin M, IL-1{alpha}, and TNF-{alpha} Recapitulates Some Features of Psoriasis. *J Immunol.* 2010 ; 184 : 5263-5270
- 18) Harper EG, Guo C, Rizzo H et al. Th17 cytokines stimulate CCL20 expression in keratinocytes in vitro and in vivo: implications for psoriasis pathogenesis. *J Invest Dermatol.* 2009 ; 129 : 2175-2183
- 19) Y.H. Lo, K. Torii, C. Saito et al. Serum IL-22 correlates with psoriatic severity and serum IL-6 correlates with susceptibility to phototherapy. *J Dermatol Sci.* 2010 ; 58 : 225-227
- 20) Yamamoto M, Imai Y, Sakaguchi Y et al. Serum cytokines correlated with the disease severity of generalized pustular psoriasis. *Dis Markers.* 2013 ; 34 : 153-161

表 1：IXE 投与前の各症例の検査値

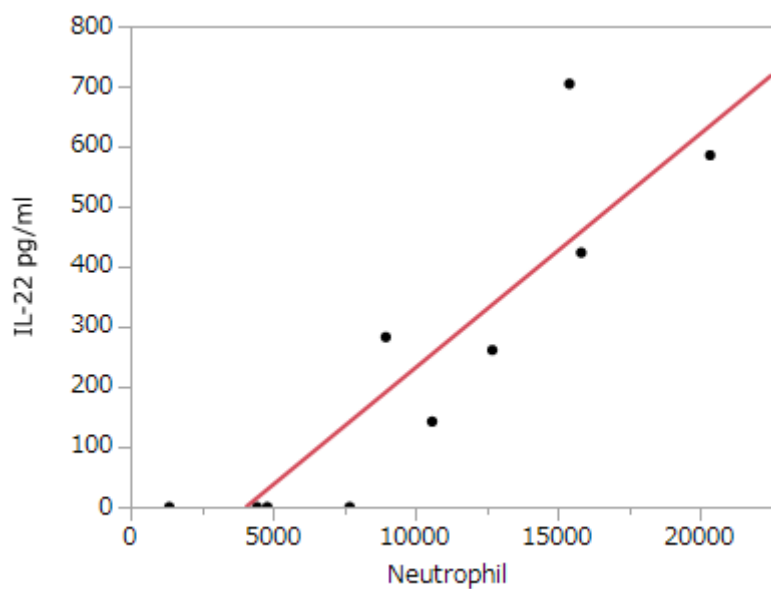
症例	WBC (/ μ L)	IL-22 (pg/ml)	CRP (mg/dL)	PASI score	好中球数 (/ μ L)	JDA severity score
1	12100	282.914	0.11	28.2	8954	6
2	8000	0	0.18	27.1	4800	11
3	24200	585.482	9.62	15	20328	13
4	12600	0	1.53	26.4	7686	9
5	5100	0	0.38	15.2	4437	7
6	14100	261.302	29.59	47	12690	15
7	12900	142.436	16.08	31.8	10578	15
8	20800	423.392	2.15	25	15808	13
9	3400	0	0.02	17.1	1360	4
10	17900	704.348	36.39	22	15394	17
平均値	13110	240	9.6	25.5	10204	11
±標準偏差	6599	261	13.5	9.50	5923	4.35

図 1：血清 IL-22 値と IXE 投与前の (a) 白血球数, (b) 好中球数, (c) CRP, (d) PASI Score、(e) JDA severity score との相関について

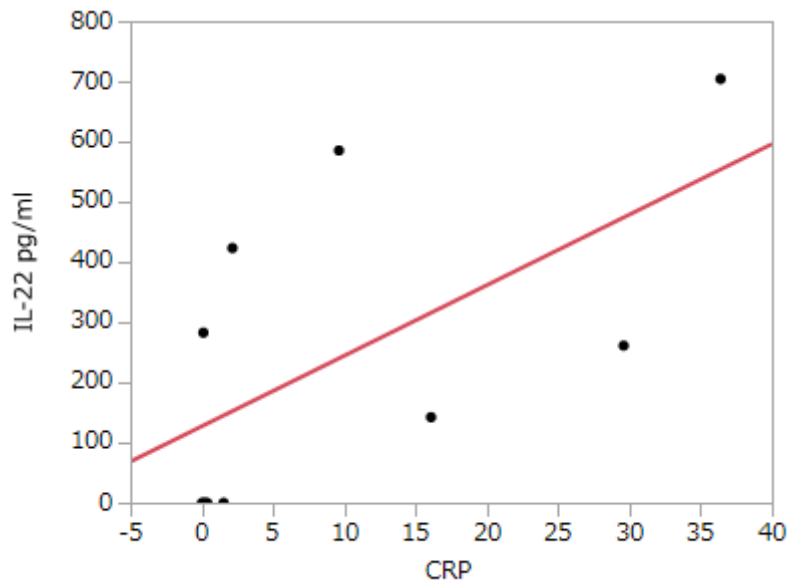
(a) 白血球数 (R=0.84, P 値<0.01)



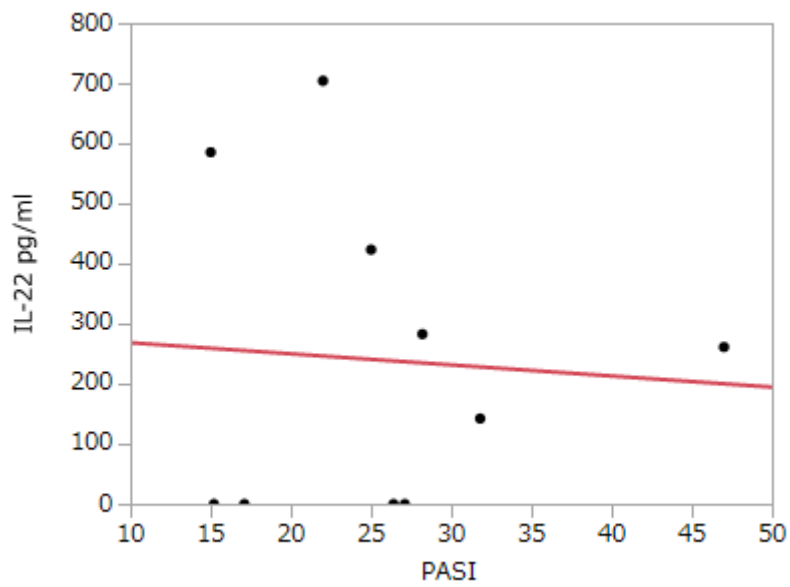
(b) 好中球数 (R=0.89, P 値<0.01)



(c) CRP (R=0.61, P 值=0.06)



(d) PASI Score (R=-0.07, P 值=0.85)



(e) JDA severity score (R=0.63, P 值<0.05)

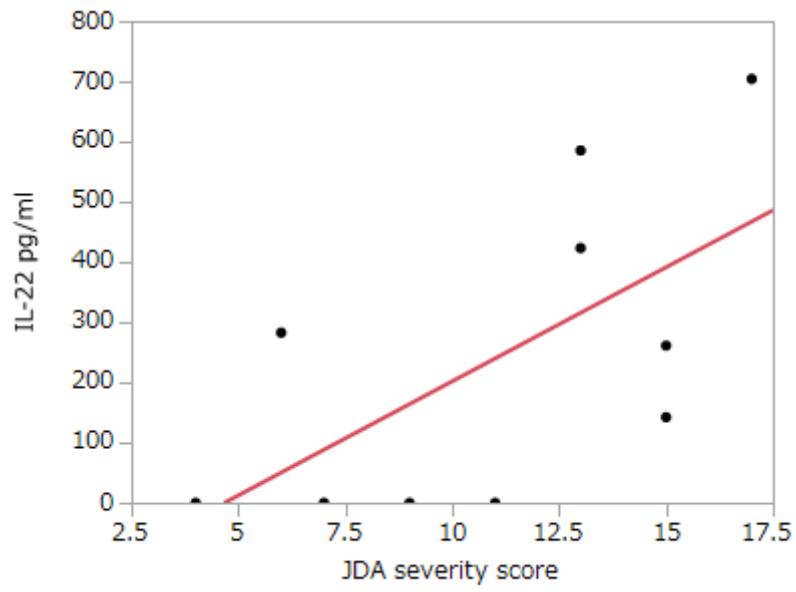
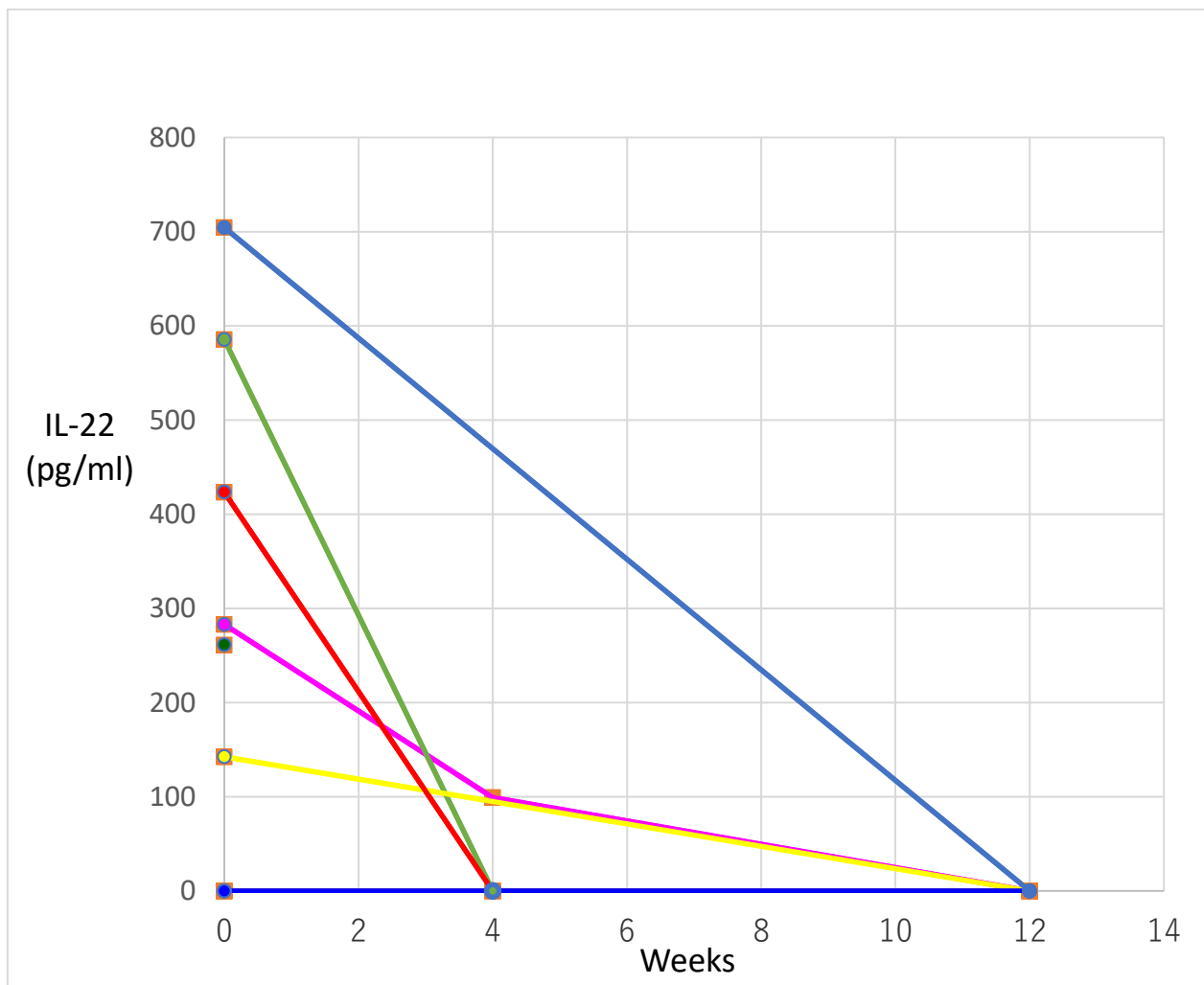


表 2：血清 IL-22 値の治療前後の推移

ND：Not detected

症例	0 週	4 週	12 週
1	282.914	99.2	ND
2	ND	ND	-
3	585.482	ND	-
4	ND	-	ND
5	ND	-	-
6	261.302	-	-
7	142.436	-	ND
8	423.392	ND	-
9	ND	-	ND
10	704.348	-	ND

図 2 : 血清 IL-22 値の治療前後の推移



図の説明

<表 1> IXE 投与前の各症例の検査値（白血球数, IL-22, CRP, PASI score, 好中球数, JDA severity score）

<図 1> 血清 IL-22 値と IXE 投与前の各検査値の相関図

- (a) 白血球数 (R=0.84, P 値<0.01)
- (b) 好中球数 (R=0.89, P 値<0.01)
- (c) CRP (R=0.61, P 値=0.06)
- (d) PASI Score (R=-0.07, P 値=0.85)
- (e) JDA severity score (R=0.63, P 値<0.05)

Shapiro-Wilk の正規性検定において正規分布に従っていた IL-22, 白血球数, 好中球数, PASI score, JDA severity score は Pearson の積率相関係数を用い, 正規分布に従わなかった CRP に関しては Spearman の順位相関係数を用いて検討し, $p<0.05$ を有意差ありとした。

<表 2・図 2> 血清 IL-22 値の IXE 治療前後の推移

背景：乾癬の病態には TNF- α 、IL-23、IL-17、IL-22 などのサイトカインが関与しているが、われわれは膿疱性乾癬において抗 IL-17A 抗体の Ixekizumab (IXE) が効果を示したことを報告した。

IXE により病変皮膚の IL-17A、F の mRNA の発現が低下することが報告されているが、血清の IL-17A は量が少なく定量が困難である。IL-17A と共に Th17 から産生される IL-22 は、作用は弱い IL-17A と協調する形で乾癬の病態を形成すると考えられ、病変皮膚、さらに血中で上昇していることが報告されている。

目的：膿疱性乾癬における血清 IL-22 値と疾患活動性の相関と IXE の血清 IL-22 値に対する影響を分析した。

方法：血清 IL-22 値は Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay を用い測定した。IXE 投与前の血清 IL-22 値と C-reactive protein (CRP)、白血球数、好中球数、Psoriasis Area and Severity Index (PASI) Score、The Japanese Dermatological Association (JDA) severity score との相関関係について解析した。

結果：IXE 投与前に IL-22 値が上昇していた 6 例は投与後減少した。血清 IL-22 値と白血球数、好中球数、JDA severity score は正の相関を認めた。

結論：IXE により乾癬の炎症のループが断ち切られ、IL-23 の産生が低下し、Th17 細胞からの IL-22 の産生が低下したと考えられた。

Background

Psoriasis is a complex inflammatory skin disease resulting from activation of the well-defined IL-23/Th17 axis. Tumor necrosis factor- α , interleukin (IL)-23, and IL-17, and IL-22 are key cytokines in the pathogenesis of psoriasis. We demonstrated that ixekizumab (IXE), an anti-IL-17A antibody, was effective for generalized pustular psoriasis in the previous article. Although it has been reported that IXE reduces the mRNA expression of IL-17A and F in lesioned skin, it is difficult to quantify IL-17A in the serum because the amount is too small. Therefore, we examined the effect of IXE on serum IL-22 levels, which is produced from Th17 cells along with IL-17A in patients with generalized pustular psoriasis.

Methods

The serum concentration of IL-22 was measured using Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay. The correlations of serum IL-22 levels with C-reactive protein (CRP), white blood cell count, neutrophil count, Psoriasis Area and Severity Index (PASI) score, and The Japanese Dermatological Association (JDA) severity score were assessed. A p-value less than 0.05 is considered statistically significant.

Results

Six patients with elevated serum level of IL-22 before IXE administration showed its decrease after its administration. Serum IL-22 levels positively correlated with white blood cell count, neutrophil count, and JDA severity score, whereas they did not correlate with serum CRP levels and PASI score.

Conclusion

It is speculated that inflammation loop in psoriasis was blocked by IXE, resulting in a reduction of IL-23 production and a subsequent decrease of IL-22 production from Th17 cells.