

乾癬と掌蹠膿疱症の診断と最新の治療

福岡大学医学部 皮膚科学教室

今福 信一

(2016年 第17回博多リウマチセミナー)

乾癬はかつては慢性の炎症により角化の異常が生じる「炎症性角化症」と理解されてきたが、その後の治療の進歩により皮膚のみならず関節炎や症状を呈する炎症性疾患と認識されるようになってきた。掌蹠膿疱症は掌蹠に膿疱が集簇して出現する主に喫煙者の中年女性に多い独立した疾患で、特徴的な胸鎖関節炎を生じる。両者の病態の理解は治療の進歩により大きく変わって来た。本講演では両者の臨床像、及び治療、開発中の新たな薬剤について、当科のレジストリデータも含めて紹介する。

乾癬とは、皮膚にフケのような角質（鱗屑）を伴う疾患で、時に関節炎を伴うことが知られている。皮膚症状をもう少し詳述すると、銀白色の鱗屑で覆われた厚みのある赤い丸い病変（局面 plaque と呼ばれる）が生じ、局面は小さなものでは 5mm 程度から大きなものでは半身を覆うようなものまで多様である（図 1）。

図 1



図 2



好発部位として頭皮と肘頭、下腿、腰臀部に病変がみられやすい。頭皮の病変は生え際から項にかけて全体に赤くやや隆起していて、著明なフケがみられる。また特徴的な爪の変化を伴いやすい。爪甲は本来透明で平滑で艶があるが、乾癬では爪甲に点状の陥凹がみられたり、白く濁って表面ががさがさに変化したりする（図 2）。これらの爪甲の病変は、爪の根元である爪母に乾癬の病変が生じている結果である。また、爪甲の床の皮膚である爪床にも病変が生じ、爪甲との間に空気が入って白く見える爪甲剥離や、油滴状の病変が見えるオイルドロップと呼ばれる変化、小さな点状の出血が黒い縦線を成す線状出血 splinter's

hemorrhage もよくみられる。手の爪はいつでも観察可能で、診断的価値も高い。

乾癬の疫学

乾癬はレセプトの病名データから推測すると本邦に約 557,000 人（人口の 0.44%）が罹患していて（照井ら, 2014）、皮膚科外来患者数の第 7 位で、4.43%を占める（古江ら, 2009）比較的患者数の多い疾患である。本邦の特徴として男女比が 2:1 と男に多い。乾癬は人種による頻度の差が大きく、白人では人口の 2.3%程度と日本の 7 倍程度の患者数である。また男女比も 1:1 から 3:2 程度と日本とは異なる。この理由は遺伝的に乾癬を発症しやすい HLA-Cw6 の頻度が白人に高いこと、肥満に合併しやすく欧米では日本に比較して肥満が多いこと、逆に日本では肥満の女性が少ないことなどがその理由である。

乾癬の病型

乾癬は大まかに臨床的に 5 つの病型に分類され（表 1）临床上よく用いられる。しかし、これらは独立した病型ではなく、特徴的な臨床像、あるいは経過を表すのに用いられる。このうち関節症性乾癬は、乾癬に関節炎を伴うものであるが、これは独立した疾患でなく、尋常性乾癬に関節炎を伴う場合と、その他の病型に伴う場合の両者がある。

表 1 乾癬の古典的病型分類

- 1) 尋常性乾癬
- 2) 滴状乾癬
- 3) 膿疱性乾癬
- 4) 乾癬性紅皮症
- 5) 関節症性乾癬

乾癬と関節炎

乾癬性関節炎 psoriatic arthritis, PsA は乾癬患者に合併する関節症状の総称である。関節リウマチが免疫複合体による滑膜炎を中心とするのに対し、PsA は付着部炎や線維軟骨の炎症の頻度が高い。PsA は乾癬患者の 10~30%に合併すると考えられ、当科の患者レジストリでは何らかの関節痛を持つ患者は 10%である。PsA はかつて Moll and Wright の分類が有名で（表 2）、その診断基準は CASPAR 基準（表 3）が一般的に用いられる。画像診断では単純レントゲン写真では付着部炎は検出しにくく、通常早期の病変は発見しにくい。関節の超音波（エコー）は解像度の高い機器を用いることで炎症による血流の増加を検出できる。MRI は PsA の描出に優れ、治療による所見の改善効果も認められている（文献）。PsA の重症度評価は関節リウマチと同じ ACR や DAS-28CRP などの指標が用いられる。

表 2 関節症性乾癬の病型 (Moll&Wright の分類)

| 病 型 | 頻度 | 臨床的特長 |
|------------------------|-------|----------------------------------|
| I. 定型的関節炎型 (DIP 型) | 5~10% | DIP 関節の破壊、爪の変化を認めるもの |
| II. ムチランス型 | 5% | 手指の関節の著明な破壊によるオペラグラス様変形を認めるもの |
| III. 対称性多関節炎型 (RA 類似型) | 20% | 手指に関節リウマチと区別できない対称性の多関節炎を認めるもの |
| IV. 非対称性関節炎型 (少数指趾型) | 70% | 単一あるいは少数の指趾関節を侵す。しばしばソーセージ様指を呈する |
| V. 強直性脊椎炎型 | 5% | 脊椎や仙腸関節に炎症性変化を認めるもの |

炎症性筋骨格系疾患 (関節、脊椎、または付着部) があり、下記 5 項目で 3 点以上であれば、関節症性乾癬 と診断する。(感度 91.4%、特異度 98.7%)

表 3 関節症性乾癬の CASPAR 基準

| | | | |
|-------------------------------|-----------|-------|---|
| 1. 乾癬の証拠 (a, b, c のうちの 一つ) | a. 現存する乾癬 | (2 点) | 皮膚科医あるいはリウマチ医によって診断された乾癬性の皮疹や頭皮症状が認められる |
| | b. 乾癬の既往歴 | (1 点) | 患者の申告, かかりつけ医, 皮膚科医, リウマチ医あるいは他の医療従事者により乾癬の既往が確認されている |
| | c. 乾癬の家族歴 | (1 点) | 第一親等, 第二親等の家族に乾癬の既往歴がある |
| 2. 爪病変 | | (1 点) | 爪甲剥離, 点状陥凹, 爪甲下角質増殖などの典型的な乾癬性爪病変が認められる |
| 3. リウマチ因子陰性 | | (1 点) | リウマチ因子陰性 (基準値以下) 測定はラテックス法以外の ELISA 法または比濁法が好ましい。 |
| 4. 指炎 (a か b のどちらか) | a. 現存する指炎 | (1 点) | 指全体の腫脹が認められる |
| | b. 指炎の既往歴 | (1 点) | リウマチ医によって診断・記録された既往歴がある |
| 5. 関節近傍部の骨新生の画像所見 | | (1 点) | 手足の単純 X 線画像所見で関節辺縁近くに境界不明瞭な骨形成 (骨棘形成は除く) が認められる |

乾癬の病態と治療

乾癬がなぜ生じるのか、はっきりした理由はまだ解明されていないが、患者には Th17 系の免疫が亢進しているという特徴がある。Th17 免疫は主に細胞外病原体である細菌や真菌に対して免疫と上皮組織が協調して対抗するひとつの系統の免疫で、その指揮系統は病原体を認識する樹状細胞に始まり、Th17 系統の T 細胞を活性化し、それらが好中球などの現場で働く細胞を動員する。これらには TNF- α , IL-23, IL-17 といったサイトカインが用いられる。従ってこれらのサイトカインを人工的に除去すると乾癬は改善する。具体的にはそれぞれのサイトカインに対する抗体を作成して投与することで、乾癬や関節炎の劇的な改善が得られる。現在本邦で乾癬に対して使用できる抗体療法は表 4 の 4 種類である。このうち抗 TNF- α 抗体は関節リウマチやベーチェット病、クローン病、潰瘍性大腸炎にも用いられるが、抗 IL-12/23p40 抗体、抗 IL-17 抗体は乾癬、および関節症性乾癬のみの保険適用である。2015 年 12 月抗 IL-17 抗体 secukinumab は膿疱性乾癬に保険適用された。乾癬は軽症から重症まで大きな幅があり、治療方法は主に重症度によって選択される。福岡大学での患者レジストリ 957 例の内訳では、全体の 50%が軽症、30%が中等症、20%が重症であった。軽症では基本が外用療法で、重症化に従って紫外線療法、免疫抑制薬（メトトレキサート、シクロスポリン）の内服が併用され、それでも効果に乏しい場合に生物学的製剤が用いられる。

表4 現在用いられている乾癬の生物学的製剤

| 一般名 | 商品名 | 標的分子 | 保険適応 |
|----------|---------|---------------|--------------------|
| アダリムマブ | ヒュミラ | TNF- α | 尋常性乾癬、関節症性乾癬 |
| インフリキシマブ | レミケード | TNF- α | 尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬 |
| ウステキヌマブ | ステラール | IL-12/23 p40 | 尋常性乾癬、関節症性乾癬 |
| セクキヌマブ | コセンティクス | IL-17A | 尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬 |

掌蹠膿疱症とは

掌蹠膿疱症 *palmoplantar pustulosis*, PPP は掌蹠すなわち手のひらと足の裏に膿疱が多発する疾患で、同時に同部の皮膚の過角化を来す。(図 3) 膿疱は無菌性である。

図 3



その他に特徴的な胸鎖関節炎、肋軟骨の炎症を伴いやすい特徴を持ち、これも乾癬性関節炎と同じ脊椎感染症の一部である。しかし、乾癬と全く違う患者分布を取り、主に中年以降の女性に多く、そのほとんどが喫煙者、あるいはかつての喫煙者であるという特徴がある。慢性に経過するが、乾癬とは異なり、数年で寛解することも多く、また、寛解と再燃を繰り返す場合もある。病巣感染がその発症要因の一部と考えられ、特に扁桃炎と強い因果関係が知られている。一部の患者では扁桃の摘出術で症状が寛解・軽快する。扁桃炎が誘因となる事は喫煙者に多いという特徴と関係があると思われる。

掌蹠膿疱症は世界的には認識が異なり、欧米ではこの診断名が独立した疾患として認められていない。これは、掌蹠型の乾癬として乾癬の一部に分類されていたり、SAPHO (synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis) 症候群と診断されている。近年、掌蹠膿疱症が独立疾患であることが欧米でも少しずつ認識されてきている。

掌蹠膿疱症の病態は未だ不明であるが、稽留性肢端皮膚炎や膿疱性乾癬など無菌性膿疱を作りやすい好中球の機能亢進がその中心にある膿疱症と考えられており、乾癬と同じく IL-23 を除去する抗体が奏効することがよりその裏付けとなっている。欧米に PPP の概念がないので、治療は主に本邦で開発されている。抗 IL-23p19 抗体が PPP に対して効果があることが本邦で示され、現在開発途上にある。その他に掌蹠膿疱症の治療にはステロイド外用、ビタミン D3 軟膏外用、紫外線療法、レチノイド、シクロスポリン、などが用いられ効果があるが根治は難しい。扁桃摘出は 50~80%の患者に軽快の効果が見られる。一方、本邦では歯科金属の除去とビオチン内服が古くから行われているが有効であるというエビデンスはない。