

皮膚科ベストセレクション

# 乾癬・掌蹠膿疱症

## 病態の理解と治療最前線

編集●山本俊幸 福島県立医科大学

中山書店

# 序

乾癬は、近年いくつもの点で皮膚科医以外からも大変注目されている。

病態に関しては、IL-23/Th17 axis が中心的な役割を果たす代表的な疾患で、IL-17 や IL-23 に関する、科を超えた総説のなかでもしばしば取り上げられる。マウスの系でも、イミキモド塗布により比較的短期間で乾癬を模倣する皮膚病変が誘発されるモデルが確立されているため、基礎の研究者にも汎用されている。また、全身性の炎症性疾患である乾癬には、メタボリック症候群（肥満、糖尿病、脂質異常症）、心血管系病変、ぶどう膜炎、炎症性腸疾患など、さまざまな併存症がみられることがわかってきた。乾癬という疾患が皮膚科医以外からも認知され、全身の臓器炎症も TNF や IL-17 の観点から説明されつつある。

治療も、外用薬、内服薬、光線治療、生物学的製剤、顆粒球吸着除去療法など、新しい薬剤や治療法が次々に登場している。そのなかでなんといっても非常に有効な生物学的製剤の登場により、それまでの治療薬では十分な効果が得られにくかった部位（頭部乾癬、爪乾癬）や症状（紅皮症状態、関節炎、膿疱化）などにも高い効果が得られ、患者さんに大きな福音がもたらされるようになった。関節破壊の進行を抑制しうるのは生物学的製剤しかなく、また膿疱化を繰り返す汎発性膿疱性乾癬に生物学的製剤は“life-changing drug”とさえ言われている。同時に、臨床の効果が基礎研究にフィードバックされて病態の理解が進んだことや、皮膚科やリウマチ科（膠原病内科）、整形外科の境界領域とされてあまり注目されてこなかった乾癬性関節炎（関節症性乾癬）の疫学的な側面が明らかになり、多科にわたるコラボレーションの重要性が強調されたことも、患者さんの早期発見・早期治療介入に繋がる結果を生み出している。

このような背景のもと、本書を編集するにあたって、以下の特徴をもたせた。①乾癬に加え、類縁疾患や掌蹠膿疱症も取り上げ、②多角的な視点からそれぞれの項目での最新の知見を紹介した。また、③巻頭にまとめて症例写真を掲載し、若手や専門外来をこれから始めようとする皮膚科医向けに教育的な意味を込めた。さらに、④診療や論文を読み解く際に参考となる評価法や QOL の尺度なども掲載し、⑤知って得する情報や各章でカバーできなかった点を紙面の許す範囲でコラムにまとめた。治療に関しては今後も新しい薬が登場してくるだろうが、現時点での乾癬のトレンドがこの 1 冊で理解できるものと思われる。

本書が皮膚科医のみならず、乾癬診療に携わる他科の医師にも参考になることを願っている。

2020年7月

福島県立医科大学教授 山本俊幸

## 目次

乾癬・掌蹠膿疱症の皮疹	山本俊幸	x
-------------	------	---

## 1章 総論

1 疾患感受性遺伝子（尋常性乾癬，乾癬性関節炎）	馬淵智生	2
2 乾癬における自己抗原—最近の話題	佐野栄紀	9
3 爪乾癬	新井 達	15
4 小児の乾癬	和田 誠	21
<b>Column</b> superimposed psoriasis（superimposed linear psoriasis）		
	久保亮治	29
5 高齢者の乾癬	山中恵一	31
6 アドヒアランス・治療満足度	佐伯秀久	35
7 患者会の現状	安部正敏	41

## 2章 尋常性乾癬

1 乾癬の疫学	伊藤寿啓	50
2 尋常性乾癬の病因・病態の歴史	川田 暁	55
<b>Column</b> 乾癬はどの範疇に入る疾患なのか？	川田 暁	57
<b>Column</b> 乾癬の表皮と真皮の相互作用	川田 暁	60
3 ケラチノサイトからみた乾癬の病態	小川英作，奥山隆平	64
4 自然免疫（抗菌ペプチド，ILC3， $\gamma\delta$ ）からみた乾癬の病態		
	武藤 潤，佐山浩二	70
<b>Column</b> 尋常性乾癬とカンジダ	中島沙恵子	75
5 獲得免疫（Th1/17，Treg）からみた乾癬の病態	多田弥生	77
6 血管内皮細胞からみた乾癬の病態	藤本 篤，阿部理一郎	83

7	上皮-免疫微小環境 (EIME)	大日輝記	89
8	乾癬と腫瘍壊死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )	戸倉新樹	98
9	乾癬と IL-23/Th17 axis, IL-36	吉崎 歩, 佐藤伸一	102
10	乾癬の動物モデル	本田哲也	108
11	乾癬のかゆみ	冨永光俊, 高森建二	113
12	Köbner 現象, photo-Köbner 現象, Renbök 現象	小宮根真弓	121
	<b>Column</b> Renbök 現象	山本俊幸	126
	<b>Column</b> 乾癬の粘膜疹	東 裕子	127
13	尋常性乾癬と感染症	今福信一	128
	<b>Column</b> 乾癬と悪性腫瘍	橋本由起	135
14	乾癬とレジデントメモリー T 細胞	渡辺 玲	138
15	乾癬と喫煙	高橋健造	145
16	全身性炎症性疾患	高橋英俊	152
	<b>Column</b> 乾癬と肉芽腫の接点	山本俊幸	159
	<b>Column</b> 乾癬と全身性エリテマトーデス	藤本 学	160
	<b>Column</b> 乾癬と全身性強皮症	山本俊幸	162
	<b>Column</b> 乾癬と皮膚筋炎	山本俊幸	163
	<b>Column</b> psoriatic disease と psoriatic march	樋口哲也	165
17	尋常性乾癬と鑑別すべき疾患	山元 修	168
	<b>Column</b> 乾癬と扁平苔癬—相違点と類似点	安田正人	173
18	外用療法	五十嵐敦之	175
	<b>Column</b> なぜ頭部乾癬は治りにくいのか?	藤田靖幸	182
19	光線療法	鳥居秀嗣	184
20	内服療法	梅澤慶紀	190
21	生物学的製剤	岸本恵美, 大槻マミ太郎	197
22	クリニックの乾癬治療	菅井順一	204

## 3 章

## 乾癬の特殊型

1	滴状乾癬	山西清文	210
2	乾癬性紅皮症の病態	山崎研志	217

3	seborrheic psoriasis, psoriasis inversa, psoriasis verrucosa	本間 大	221
	<b>Column</b> 頭部乾癬と脂漏性皮膚炎をどう鑑別するか？	本間 大	224
4	薬剤性乾癬	山口由衣	225
	<b>Column</b> 生物学的製剤によるパラドキシカル反応	伊藤 圭	230

## 4章 乾癬性関節炎

1	乾癬性関節炎の疫学	朝比奈昭彦	234
2	乾癬性関節炎の付着部炎	森田明理	241
3	乾癬性関節炎の滑膜炎	山本俊幸	245
	<b>Column</b> 乾癬性関節炎の付着部炎と IL-17, IL-23	山本俊幸	251
4	乾癬性関節炎の指趾炎	池田 啓	253
5	乾癬性関節炎モデルマウス	中島喜美子, 山本真有子	257
	<b>Column</b> PsA sine psoriasis	遠藤幸紀	264
6	乾癬性関節炎の治療	亀田秀人	266
7	乾癬性関節炎の併存症	鶴田紀子	273
8	乾癬性関節炎の鑑別診断	岸本暢将	277
	<b>Column</b> 胸肋鎖関節炎と乾癬性関節炎	山本俊幸	280

## 5章 膿疱性乾癬

1	膿疱性乾癬の臨床分類	土橋人士, 池田志孝	284
	<b>Column</b> GPP と AGEP の鑑別	鶴田大輔	290
2	膿疱性乾癬の疫学	藤田英樹, 葉山惟大	293
	<b>Column</b> 膿疱性乾癬の併存疾患	森実 真	298
3	膿疱性乾癬の病態	杉浦一充	300
	<b>Column</b> 膿疱性乾癬の発症年齢	杉浦一充	301
	<b>Column</b> 疱疹状膿痂疹 (乾癬と妊娠)	山本俊幸	304
4	膿疱性乾癬の治療	金蔵拓郎	306

## 6章 掌蹠膿疱症

1	掌蹠膿疱症の疫学	平野宏文, 大久保ゆかり	314
2	掌蹠膿疱症の臨床	小林里実	319
3	掌蹠膿疱症の病態	村上正基	326
	<b>Column</b> 掌蹠膿疱症の動物モデル	十一英子	333
4	金属アレルギー	伊藤明子	335
5	口腔のマイクロバイオーーム	河野通良	338
6	皮膚のマイクロバイオーーム	松本由香, 大久保ゆかり	345
7	掌蹠膿疱症の病理組織	黒木香奈	352
8	掌蹠膿疱症の鑑別診断	葉山惟大	358
9	掌蹠膿疱症の併存症—とくに骨関節炎	山本俊幸	361
10	SAPHO 症候群の診断と治療	富田哲也, 辻 成佳	367
	<b>Column</b> 慢性再発性多発性骨髄炎 (CRMO) と SAPHO 症候群	八角高裕	373
	<b>Column</b> 小児の掌蹠膿疱症, 掌蹠膿疱症性骨関節炎	飛田璃恵, 大久保ゆかり	376
11	掌蹠膿疱症の治療方針	小林里実	378
12	掌蹠膿疱症の病巣感染—扁桃	岸部麻里	385
13	掌蹠膿疱症の病巣感染—菌性感染症	高橋慎一	391

## 7章 評価法 / 尺度

1	乾癬の評価法	土山健一郎	398
2	乾癬性関節炎の評価法	辻 成佳	403
3	掌蹠膿疱症の評価法 (PPPASI, PPSI)	村上正基	412
4	QOL の評価法	大久保ゆかり	417
	索引		424

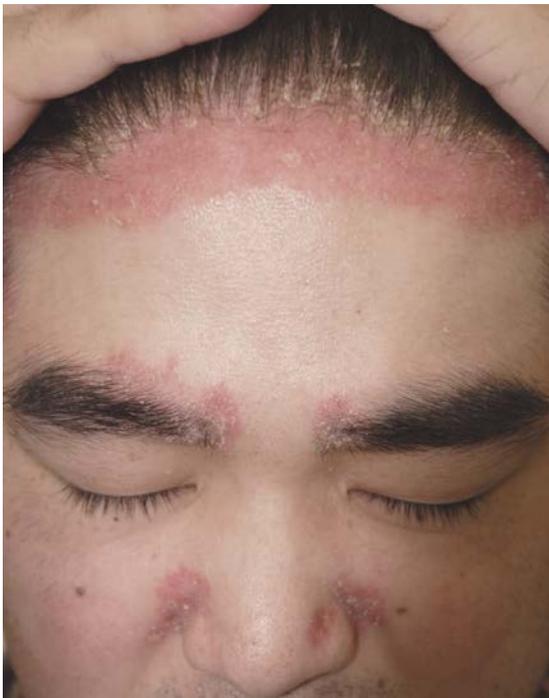
# 乾癬・掌蹠膿疱症の皮疹



① Ostraceous Psoriasis (牡蠣殻状乾癬)



② Psoriasis Verrucosa



③ Seborrheic Psoriasis



④ Annular Psoriasis



⑤ Psoriasis Inversa



⑥ 中心治癒傾向を呈する乾癬局面



⑦ 肥満を伴う患者の乾癬局面と皮膚線条



⑧ 肥満を伴う乾癬患者にみられた黒色表皮腫（腋窩）



⑨ 乾癬患者に生じた帯状疱疹（右下背部）



⑩ 乾癬患者にみられた爪白癬 (superficial white onychomycosis)

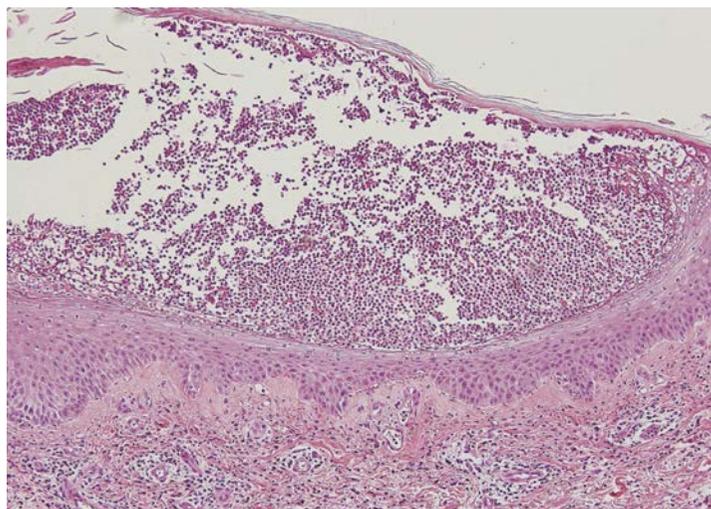
## 膿疱性乾癬の病態

### 急激な全身性炎症に無菌性膿疱が多発する

- 汎発性膿疱性乾癬（generalized pustular psoriasis：GPP）は急激な発熱とともに全身の皮膚が潮紅し，無菌性膿疱が多発する（①）。病理組織学的には Kogoj 海綿状膿疱（好中球性角層下膿疱）を形成する（②）。上気道感染，抗菌薬などの薬剤，妊娠，全身性のステロイド投与などにより誘発され，再発を繰り返すことが本症の特徴である。
- GPP では無菌性膿疱の前後に尋常性乾癬（psoriasis vulgaris：PsV）の典型的皮疹を呈するタイプの「PsV を伴う GPP」と呈さないタイプの「PsV を伴わない GPP」に大別される。経過中に全身性炎症に伴う臨床検査異常を示し，しばしば粘膜症状，関節炎，好中球性胆管炎等を合併するほか，まれに心・循環器不全，呼吸不全，眼症状，二次性アミロイドーシスを合併することがある。



① GPP（DITRA）臨床写真  
潮紅を背景に無菌性の膿疱が多発している。



② DITRA の症例における Kogoj 海綿状膿疱（好中球性角層下膿疱）

## IL36RN 遺伝子変異と CARD14 遺伝子変異が原因となる

- GPP にはインターロイキン 36 受容体拮抗因子 (IL-36Ra) 欠損症 (deficiency of interleukin-thirty six receptor antagonist : DITRA), あるいは CARD14 (caspase recruitment domain family member 14) 関連乾癬 (CARD14 mediated psoriasis : CAMPS) という自己炎症性角化症 (auto-inflammatory keratinization diseases : AIKD) が高頻度に含まれる<sup>1)</sup>.
- 原因遺伝子は *IL36RN* 遺伝子あるいは *CARD14* 遺伝子である. *IL36RN* 遺伝子変異では遺伝子産物の IL-36Ra の機能欠損が, *CARD14* 遺伝子変異では遺伝子産物の CARD14 の機能獲得変異体が GPP を発症させる要因となる. *IL36RN* 遺伝子変異による GPP および類縁疾患が DITRA, *CARD14* 遺伝子変異による GPP および類縁疾患が CAMPS である.

### 尋常性乾癬を伴わない膿疱性乾癬の大半は IL-36Ra 欠損症 (DITRA)

- DITRA の臨床型の最も典型的なものは GPP である. 従来 GPP の病因は不明であったが, 「PsV を伴わない GPP の大半は DITRA である」ことが, また, 基本的には常染色体劣性遺伝型を背景とするが, ときにはヘテロ接合体変異を背景としても発症することが解明された<sup>2,3)</sup>.
- わが国では *IL36RN* c.28C>T と *IL36RN* c.115+6T>C という 2 つの創始者変異があり, 2 つの変異を合わせて人口の 2% にキャリアがいる<sup>3)</sup>. 後者の変異は中国由来の変異と考えられていて, 中国では人口の 4% にキャリアがいる.
- 疱疹状膿痂疹でも DITRA の症例が存在する. 急性汎発性発疹性膿疱症の一部にも DITRA の症例が存在する. 再発性環状紅斑様乾癬は軽症の GPP 類縁疾患で厚生労働省の GPP のガイドラインでは GPP に含めないが, この疾患でも DITRA の症例がある. このように, 従来臨床型から GPP と鑑別さ

#### 用語解説

**自己炎症性角化症**: 角化細胞に存在する自然免疫に関連する蛋白質をコードする 1 遺伝子の変異ないし多型が病因の炎症性角化症を発症する疾患群である. 蕁麻疹様皮疹をきたす自己炎症性疾患とは皮膚所見が異なるという観点から, Akiyama らにより 2017 年提唱された. 自己炎症性角化症には DITRA, CAMPS, familial keratosis lichenoides chronica が含まれる. 自己炎症性疾患の概念は 1999 年 TNF 受容体関連周期性症候群の原因遺伝子として *TNFRSF1A* 遺伝子を論文で報告した Kastner らが論文上で autoinflammatory syndrome という造語を使用したことに端を発する. 自然免疫の異常によって自己免疫や感染症の直接的な関与なしに全身性の炎症が起る疾患群である.

## Column

### 膿疱性乾癬の発症年齢

#### 若年発症への *IL36RN* 遺伝子変異の関与

日本人の症例も含む 15 本の論文に記載された膿疱性乾癬 233 例をまとめた解析によると, 膿疱性乾癬の発症年齢は *IL36RN* 遺伝子変異があると  $17 \pm 2.4$  歳で, この遺伝子の変異がないと  $33 \pm 1.5$  歳で有意差があった. つまり, *IL36RN* 遺伝子変異のある人はない人と比べて 16 歳若い. 小児の膿疱性乾癬では成人の膿疱

性乾癬と比べて *IL36RN* 遺伝子変異が見つかる可能性が高い. (杉浦一充)

#### 文献

- 1) Hussain S, Berki DM, Choon SE, et al. *IL36RN* mutations define a severe autoinflammatory phenotype of generalized pustular psoriasis. *J Allergy Clin Immunol* 2015 ; 135 : 1067-70.e9.

むね PPP 患者の 10~30% という報告が多いが、施設によってはより高頻度にみられる<sup>3,4)</sup>。

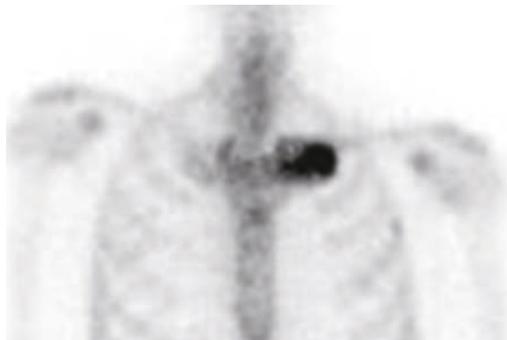
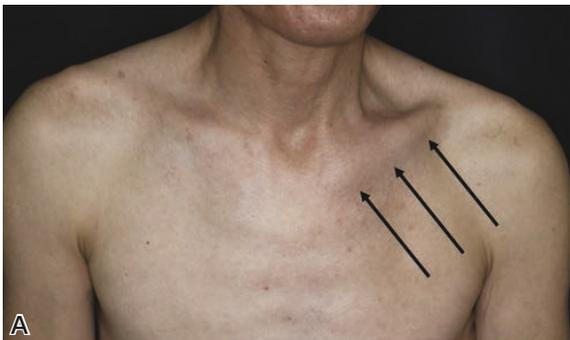
- いずれにしる、紹介患者を受け入れる基幹病院での数値であり、クリニックや診療所を含む、健康保険組合のレセプト情報を利用したデータだと 4.2% という数値が出ている<sup>5)</sup>。

## ■ 掌蹠膿疱症性骨関節炎の関節炎は大半が前胸壁

- 関節痛がみられる部位は前胸壁が圧倒的に多く (② A)、ほかには、脊椎、仙腸関節、末梢関節も侵される。骨シンチグラフィで <sup>99m</sup>Tc の集積がみられる (② B)。わが国のデータでは、82% (36/44) が胸肋鎖関節に集積を認め、ほかに腰椎、仙腸関節、胸椎、末梢関節にも集積がみられた<sup>6)</sup>。

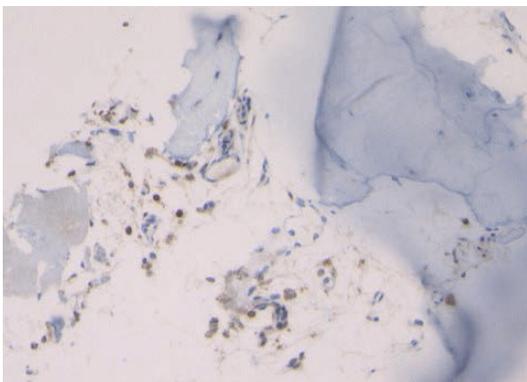
## ■ 病理組織像は骨生検で T 細胞浸潤

- 骨生検を施行する機会は多くない。後述する SAPHO (synovitis <滑膜炎>, acne <痤瘡>, pustulosis <膿疱症>, hyperostosis <骨化過剰症>, osteitis <骨炎>) 症候群での報告になるが、骨生検像の検討では、初期には多核白血球、形質細胞の浸潤と浮腫がみられ、晩期には炎症が目立たなくな



### ② 掌蹠膿疱症性骨関節炎

A: 左鎖骨部の腫脹, B: 同一患者の骨シンチグラフィ。



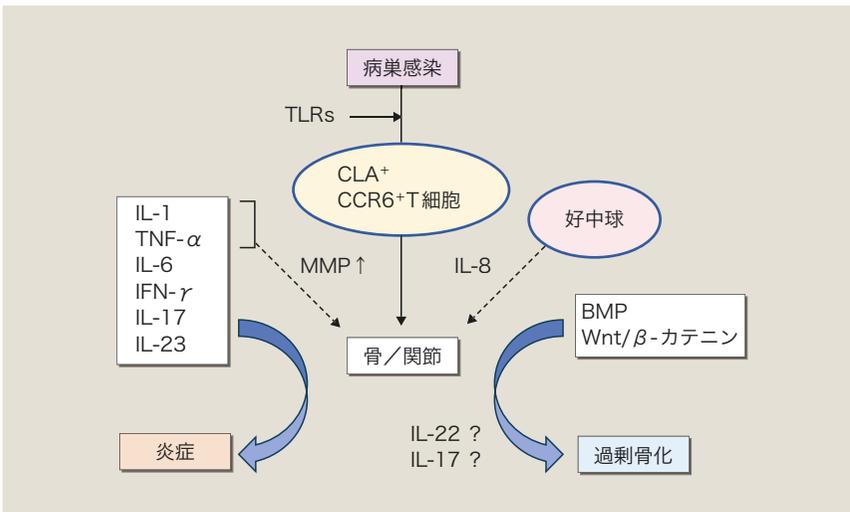
### ③ 掌蹠膿疱症性骨関節炎の骨生検組織像 (CD4 染色)

り線維化の像へと移行する。

- 自験 PAO 症例では、骨生検組織へマトキシリン・エオジン（HE）染色像で血管周囲性に CD4 優位の T 細胞が浸潤していた（③）。

#### ■ 掌蹠膿疱症性骨関節炎の病態は自然免疫活性化による炎症と骨増殖

- PPP 患者が、扁桃炎を機に関節炎を生じることがしばしばある。最近の論文を見ると、 $\alpha$ 溶血性レンサ球菌感染により扁桃組織の B 細胞、T 細胞が活性化される。T 細胞は CLA, CCR6,  $\beta 1$  インテグリンを発現し、末梢血を経て、CCL20 を発現する皮膚（手足）へと遊走する機序が想定されている<sup>7)</sup>。似た機序が関節組織でも考えられる（④）<sup>8)</sup>。骨関節組織では、炎症と骨増殖とが起きていると考えられ、前者にはインターロイキン（interleukin：IL）-1, 腫瘍壊死因子（tumor necrosis factor：TNF）、インターフェロン（interferon：IFN）- $\gamma$ , IL-17, IL-23 などが、また後者には骨形成因子（bone morphogenetic protein：BMP）、Wnt, IL-17, IL-22 などの関与が想定される。
- SAPHO 症候群の骨組織からアクネ桿菌（*Propionibacterium acnes* 〈*Cutibacterium acnes*〉）が検出されたとする報告が散見される（⑤）<sup>9)</sup>。*P. acnes* は IL-1, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  や IL-17 の産生を促すことが報告されており、骨関節症状への関与も今後さらに検討されるべきと考える。
- PAO は付着部炎であるが、なぜ前胸壁に圧倒的に多いのかはわかっていない。日常生活を送る際の些細な外的負荷（起床時、体動時）が最も普通に加わる部位なのかもしれないが（deep Köbner）、推測の域を出ない。いずれ



#### ④ 掌蹠膿疱症性骨関節炎の病態（仮説）

BMP：骨形成因子，CCR：CCケモカイン受容体，CLA：皮膚リンパ球関連抗原，IFN- $\gamma$ ：インターフェロン $\gamma$ ，MMP：マトリックスメタロプロテアーゼ，TLR：Toll様受容体，TNF- $\alpha$ ：腫瘍壊死因子 $\alpha$ （Yamamoto T. J Dermatol 2013<sup>8)</sup>より改変）

## Column

## なぜ頭部乾癬は治りにくいか？

## 頭部は乾癬の好発部位である

乾癬はさまざまな部位に皮疹を生じるが、被髪頭部、とくに生え際は代表的な好発部位であり、乾癬患者の約80%で頭部病変を生じる<sup>1)</sup> (①)。とくに頭部は瘙痒を伴いやすく、患者が最も精神的ストレスを感じやすい症状の一つである<sup>2)</sup>。

落屑を伴う紅斑は“ふけ”の増加として認知され、清潔感を損なうことも患者のQOLを下げる大きな要因になる。また、牡蠣殻状の角質が頭皮に付着する rupioid psoriasis や、大型の厚い痂皮が毛髪に固着する pityriasis amiantacea は特異的な外観を呈し、日常生活に支障をきたす<sup>3)</sup> (②)。

## Köbner 現象による頭部乾癬

一般的に、他の部位と比較しても頭部乾癬は治りにくい。その理由はいろいろと推察することが可能であるが、大きく Köbner 現象に起因するものと、それ以外のものに分けることができる。前者としては、

- ① 毛髪の伸長自体が継続的な物理的刺激となつて、乾癬の皮疹を惹起しうる、
- ② 先に述べたように頭部は瘙痒や落屑による違和感を自覚しやすく、容易に手が伸びるために意識的・無意識的に搔破しやすい、
- ③ 患者の生活様式によっては、ヘアドライヤーやヘアアイロンなど、頭髪のケアが日常的な慢性刺激になる、
- ④ 常に毛髪が牽引されるような髪型や、職場でのヘルメット着用なども、意識されにくい外的刺激因子に



① 頭部にみられた乾癬  
生え際に好発する。

なる、  
といった要素があげられる。

## 頭部病変は全身性炎症を反映する？

近年、乾癬は全身性炎症の一部としての理解が進んでいるが、その最たるものである乾癬性関節炎 (PsA) のリスク因子として知られるのが、爪病変・殿裂部そして頭部病変である<sup>4)</sup>。すなわち、頭部に病変をもつ患者では全身性炎症としての程度が高く、必要な治療強度も他の部位と比較して強い可能性がある。ただし、爪以外の皮膚症状と PsA とのあいだに相関がないとする報告もある<sup>5)</sup>。

## 頭部乾癬は外用が困難である

また、頭皮は毛髪の奥にあるため、患者にとって外用薬が非常に使いにくい部位である。重症の頭部乾癬に対して、入院してオリーブ油パックで落屑を除去しつつ、医療者の手で全体に外用を1日2回行えば、大多数の患者は症状が緩和される。しかし、これと同様の処置を日常生活で継続することは、いくら指導したところで非現実的である。再発を繰り返すうちに患者は絶望し、ますます治療のアドヒアランスが低下する。

頭部に現実的に使用可能な外用薬は、最近までローションやクリーム基剤の製品が主体であったため、べとつ



② 尋常性乾癬患者にみられた頭部の著しい痂皮 (pityriasis amiantacea) (文献3) と同一症例。