



乾癬の合併症

M5: 乾癬の合併症

項目

- 概要
- 心血管系疾患
- メタボリックシンドローム
- 非心血管系疾患
- 乾癬性関節炎

概 要

乾癬の合併症

- 乾癬においては心血管系疾患の発症リスクが増加しており、心血管系疾患発症リスク因子との関連が示唆されている。¹⁻⁷
- 心血管系疾患の発症は、乾癬による持続性全身性炎症と関連している可能性がある。^{8,9}
- 乾癬は他にも関節炎（乾癬性関節炎）、クローン病、慢性閉塞性肺疾患、不安、うつ、胃食道逆流性疾患、疼痛、睡眠障害/不眠症のリスク増加とも相関が認められる。¹⁻³

1. Wu Y, et al. J Drugs Dermatol. 2008; 7:373-7. 2. Mrowietz U, et al. Arch Dermatol Res. 2006; 298:309-19.
3. Gottlieb AB, et al. J Dermatolog Treat. 2008; 19:5-21. 4. Han C, et al. J Rheumatol. 2006; 33:2167-72.
5. Ludwig RJ, et al. Br J Dermatol. 2007; 156:271-6. 6. Gisondi P, et al. J Hepatol. 2009; 51:758-64.
7. Gisondi P, et al. Dermatology. 2009; 218:110-3. 8. Kourosh AS, et al. Skin Therapy Lett. 2008; 13:1-5.
9. Boehncke WH, et al. BMJ. 2010; 340:b5666.

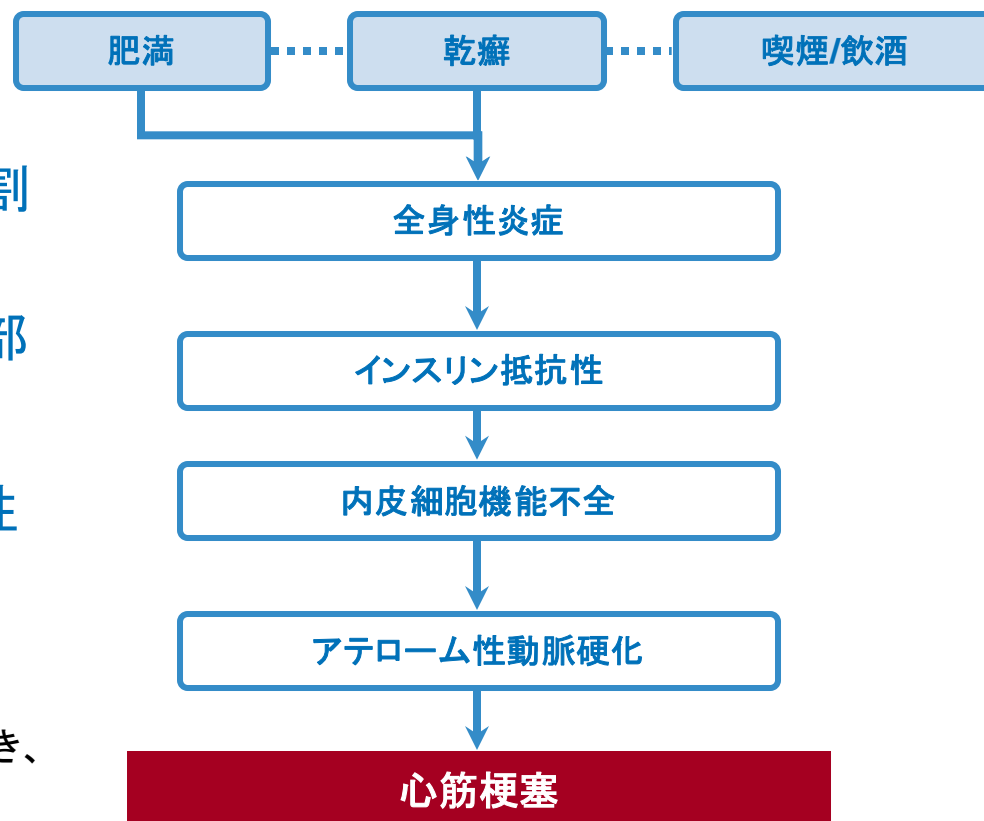
乾癬と全身性基礎疾患の関係

- 免疫調節異常と炎症が、乾癬の発症と進行に重要な役割を果たしている。^{1,2}
- 遺伝子発現解析で、乾癬皮疹部における遺伝子転写異常と中等症から重症の乾癬患者にみられる合併症との間に関連性があることが示唆されている。³

* 乾癬マーチ²

乾癬に伴う全身性炎症がインスリン抵抗性を招き、これが血管内皮細胞障害の引き金となって冠状動脈のアテローム性動脈硬化をきたし、最終的に心筋梗塞を発症させる、という概念。

乾癬マーチ^{*,2}



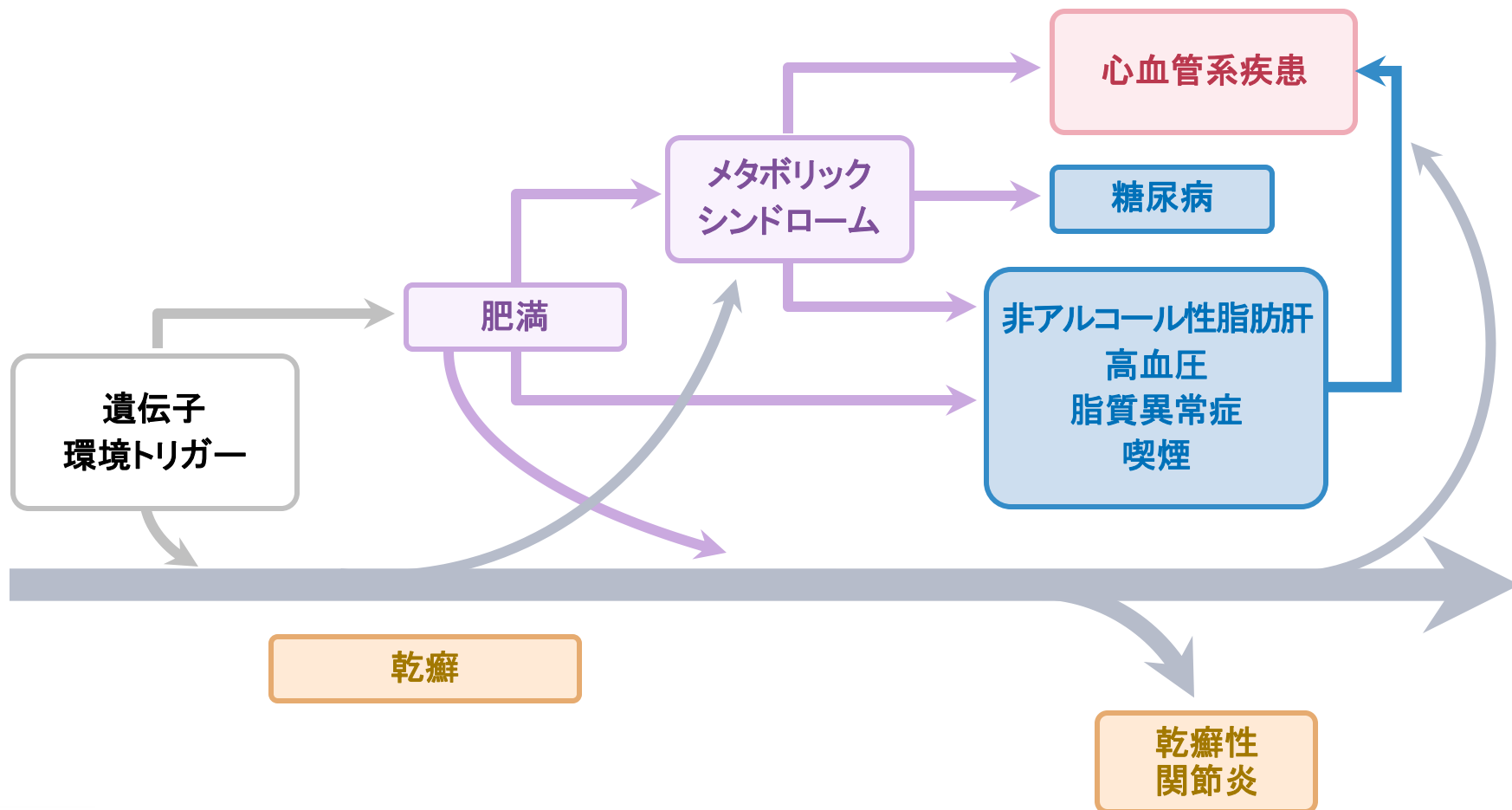
.... = 関連

1. Kourosh AS, et al. Skin Ther Lett. 2008;13:1-5.

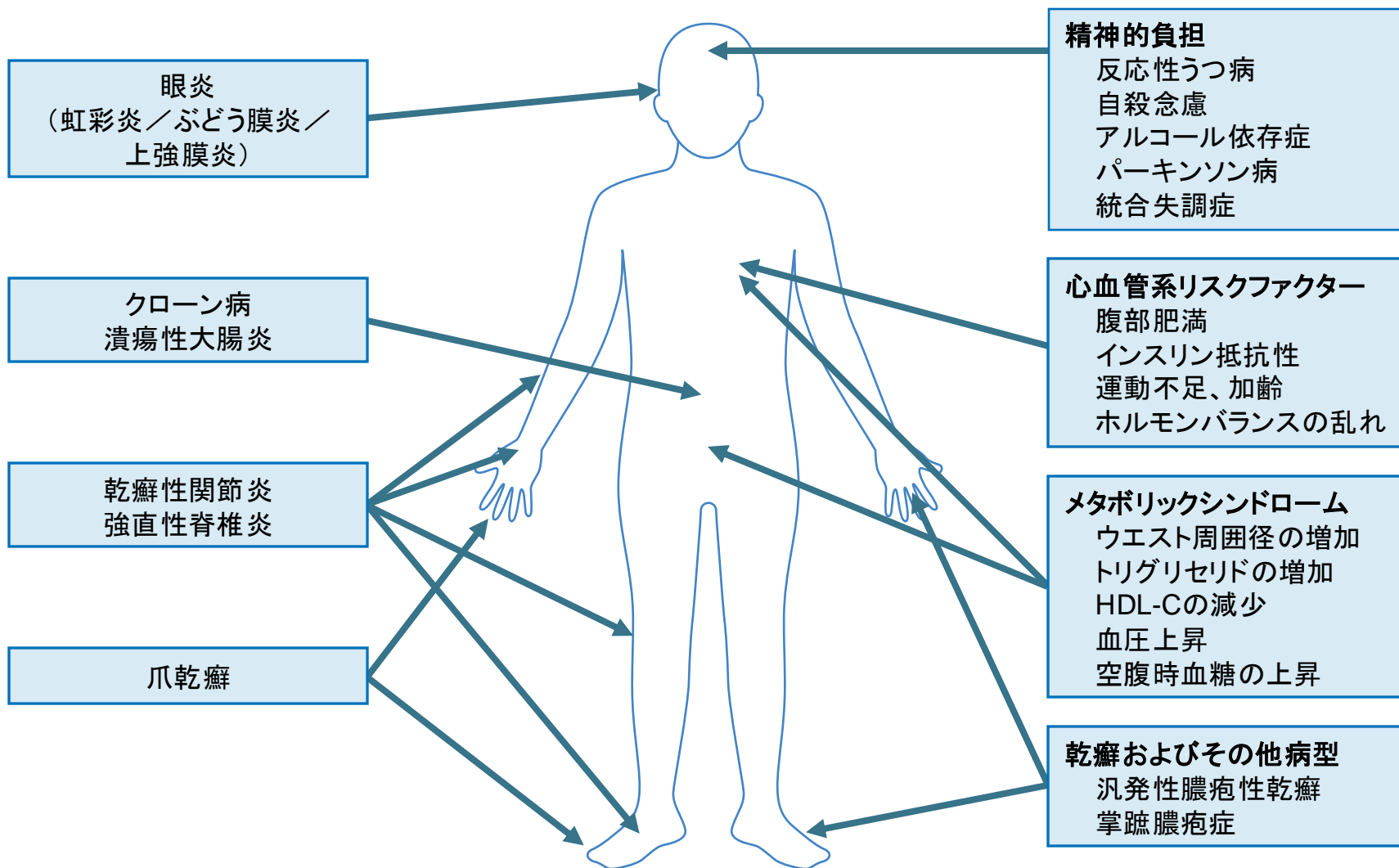
2. Boehncke WH, et al. BMJ. 2010; 340:200-3.

3. Suarez-Farinas M, et al. J Invest Dermatol. 2012; 132:2552-64.

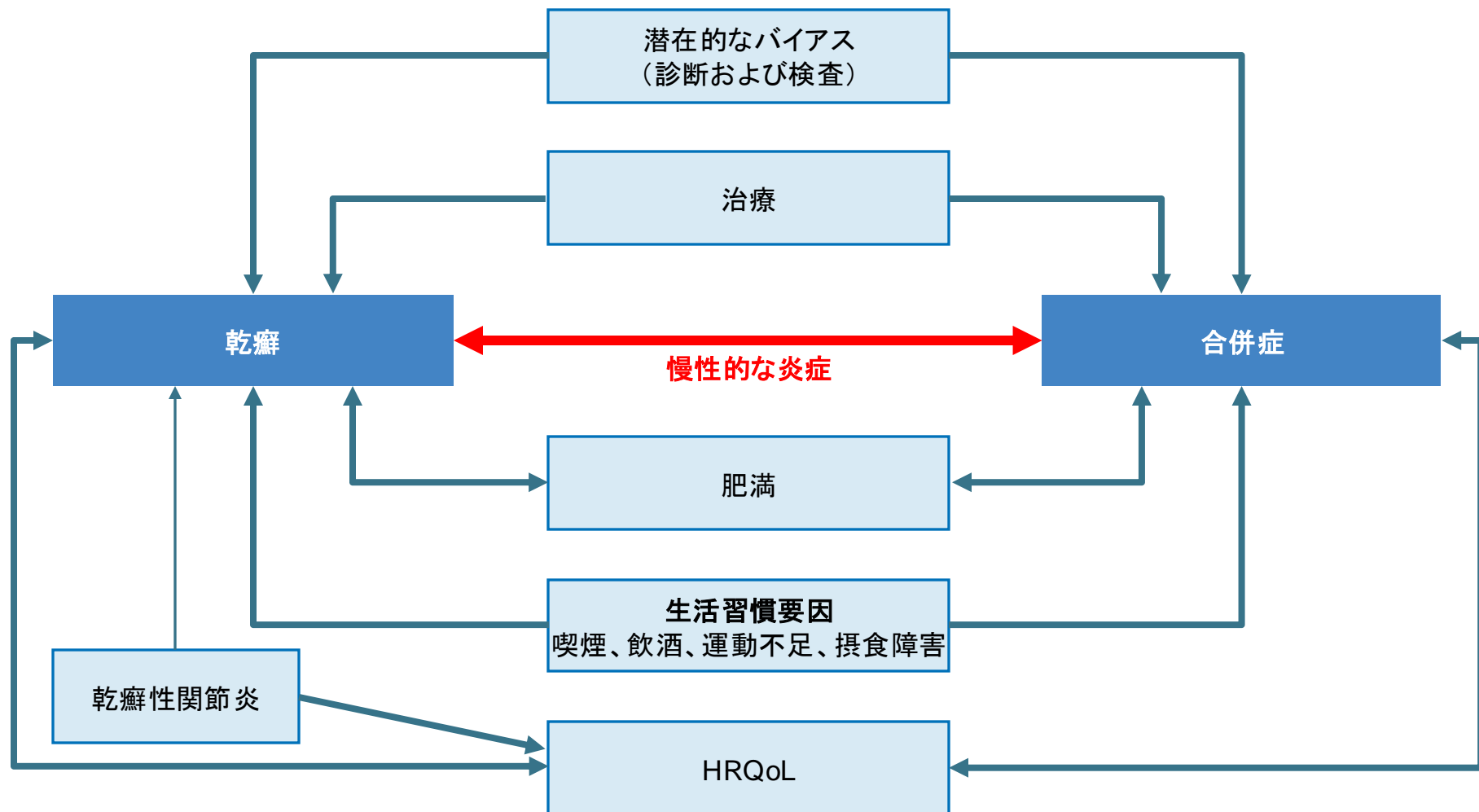
乾癬マーチと合併症の発症



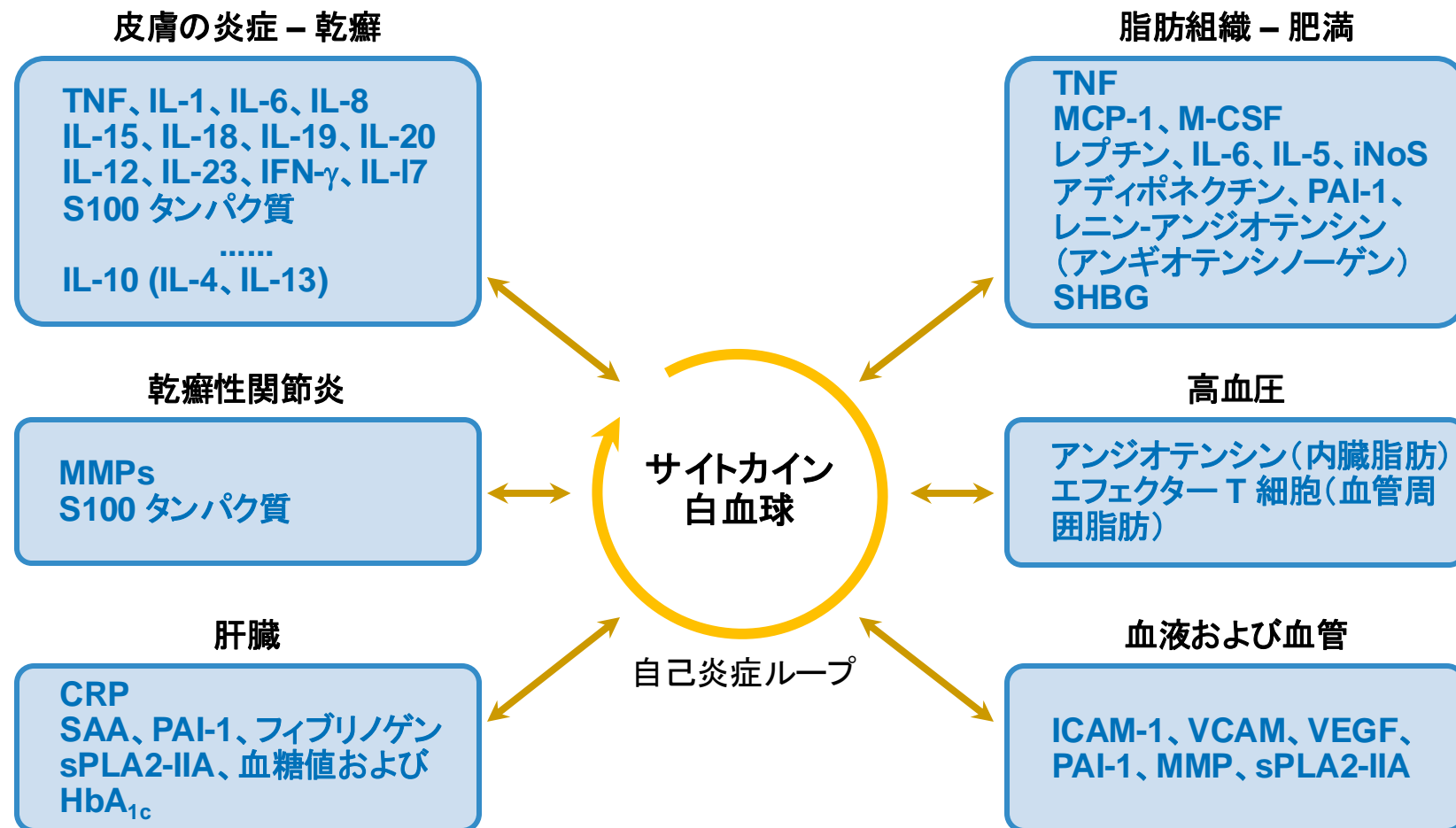
乾癬患者の合併症：患者に与える影響



乾癬と合併症の複雑な関連性

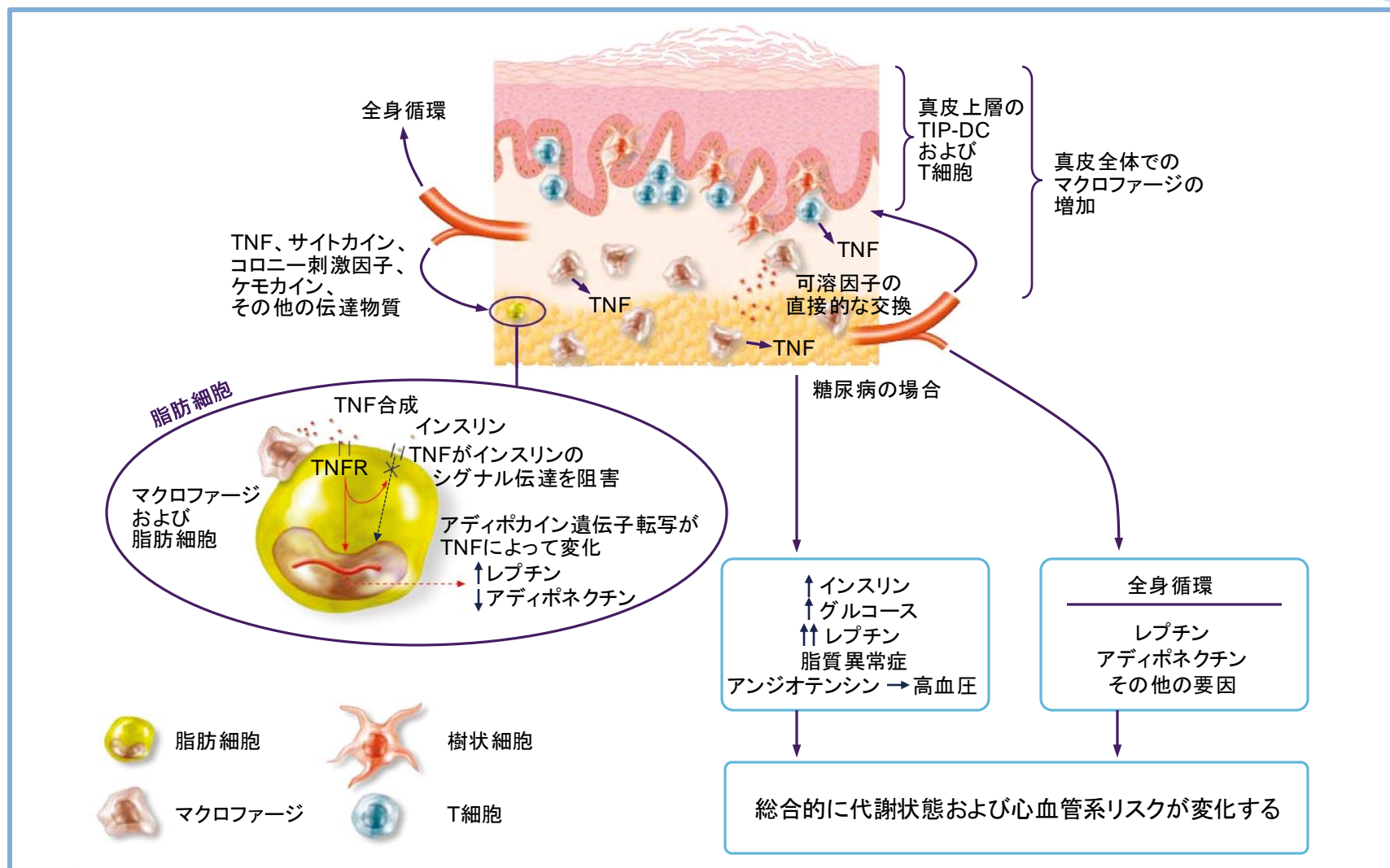


乾癬と全身性の炎症: 炎症の悪循環



CRP: C反応性タンパク、HbA_{1c}: ヘモグロビンA_{1c}、ICAM: 細胞間接着分子、IFN: インターフェロン、IL: インターロイキン、iNOS: 誘導型一酸化窒素合成酵素、MCP: 単球走化性タンパク質、M-CSF: マクロファージコロニー刺激因子、MMP: マトリックスメタロプロテアーゼ、PAI: プラスミノゲン活性化抑制因子、SAA: 血清アミロイドA、SHBG: 性ホルモン結合グロブリン、sPLA2: 分泌型ホスホリパーゼA2、TNF: 腫瘍壊死因子、VCAM: 血管細胞接着分子、VEGF: 血管内皮増殖因子

肥満と乾癬



TIP-DC: TNF α /iNOS産生樹状細胞、TNF: 腫瘍壊死因子、TNFR: 腫瘍壊死因子受容体

乾癬の合併症

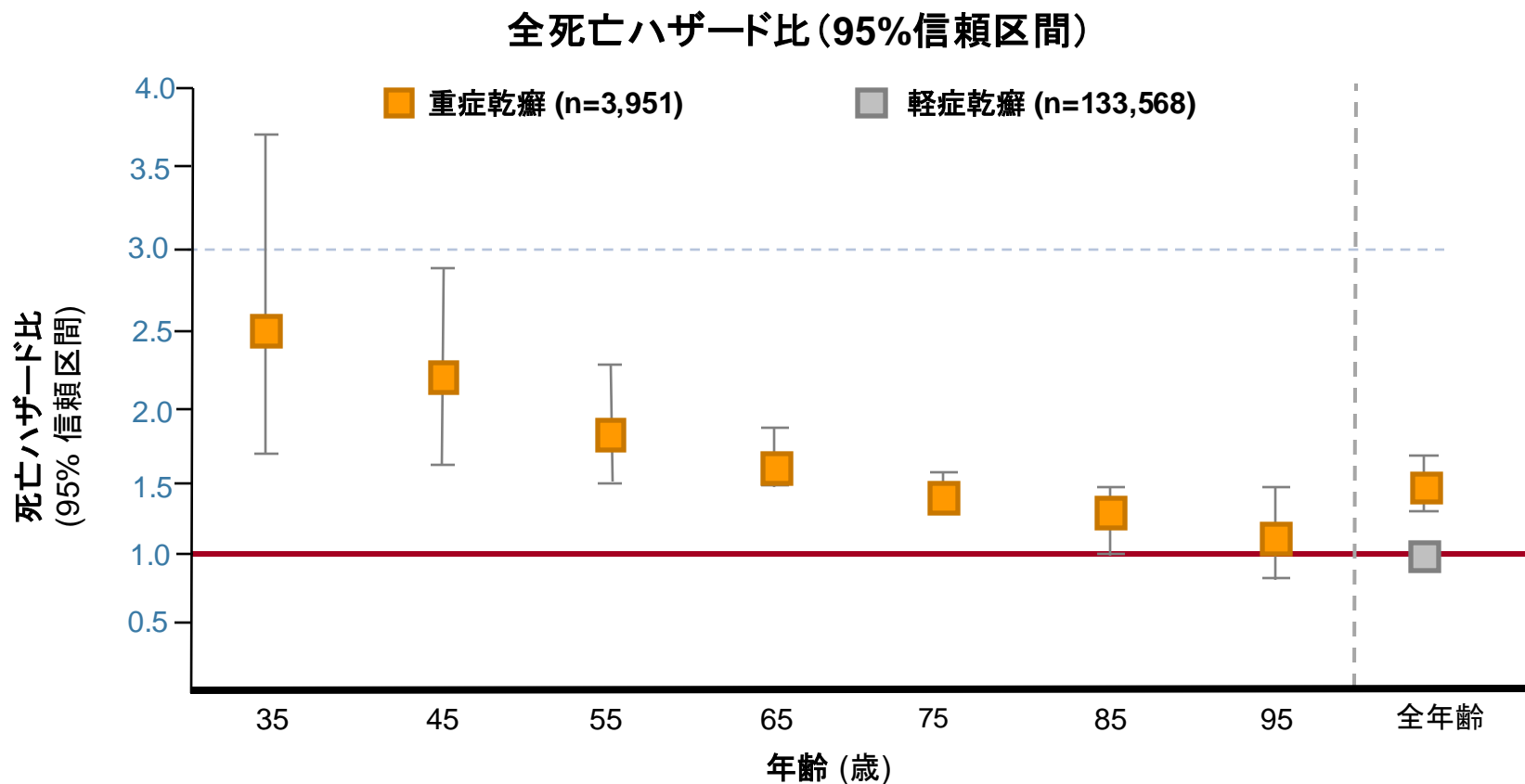
合併症	オッズ比*
心不全	1.63
虚血性心疾患	1.51
腎不全	1.45
合併症のない糖尿病	1.37
肝疾患	1.34
B型肝炎 / C型肝炎	1.34
合併症のある糖尿病	1.32
脂質異常症	1.28
高血圧	1.24
消化性潰瘍	1.22

* オッズ比 (OR): 合併症がある乾癬患者と合併症のみの相対リスク (OR=1)

横断的研究

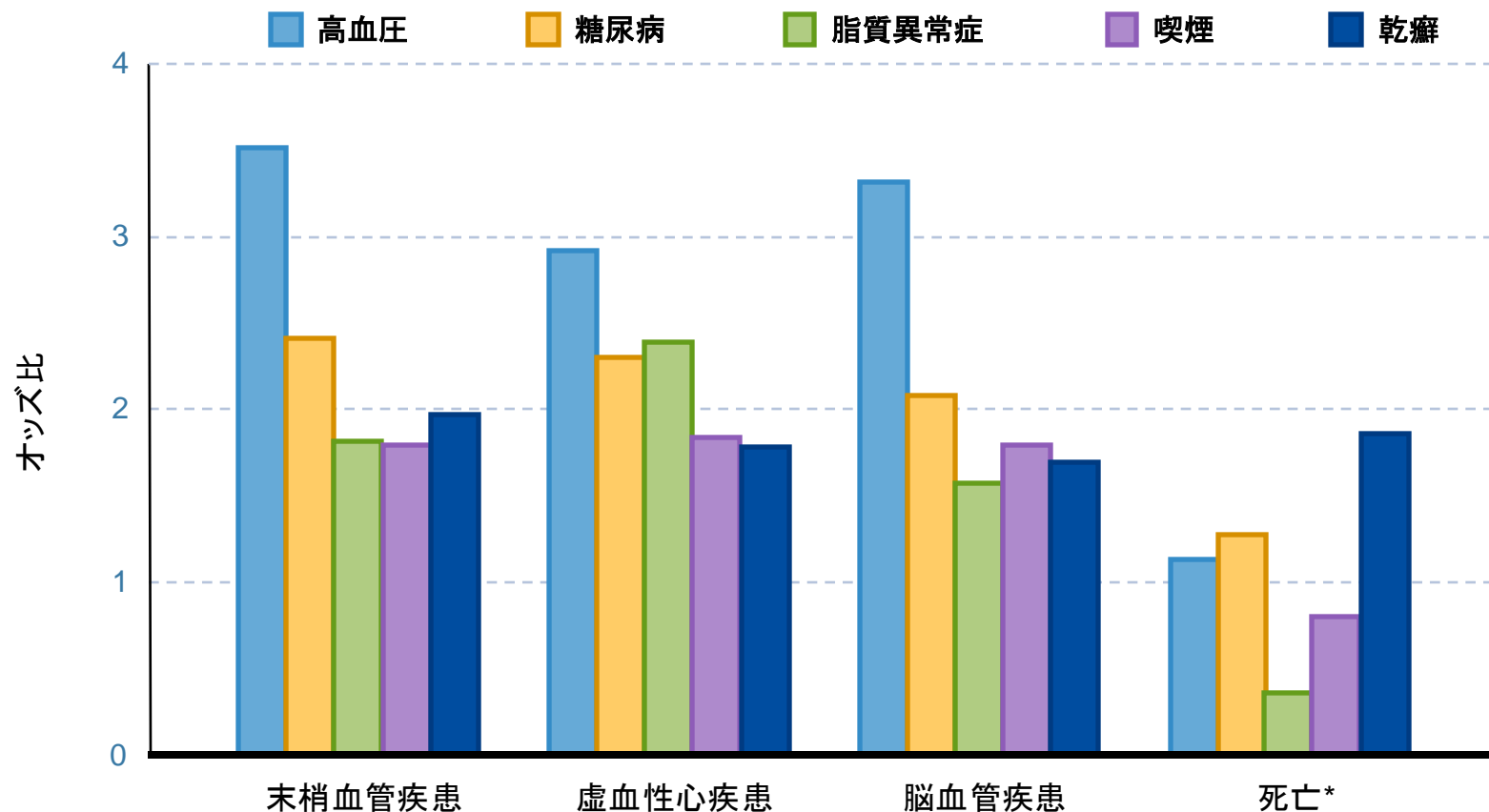
(台湾；乾癬患者1,685例、対照5,055例)

乾癬の重症度と全死亡リスクの相関



後ろ向き集団ベースコホート研究
(英国; 乾癬患者137,519例、対照575,433 例)

乾癬と心血管系リスクファクター*



* 独立変数として年齢、性別、高血圧、糖尿病、脂質異常症、喫煙、血管疾患を組み込んだロジスティック回帰モデルによる
n=5,736

観察症例対照研究(米国)

心血管疾患

乾癬と心血管系疾患および心血管系リスク因子との関連性①

- 乾癬は下記疾患のリスク増加と相関している。¹⁻⁵

心血管系疾患

アテローム性動脈硬化症 / 冠動脈性心疾患

心不全

心筋梗塞

虚血性心疾患

脳血管疾患

末梢血管疾患

冠動脈の石灰化

心血管系リスク因子

糖尿病

肥満

メタボリックシンドローム

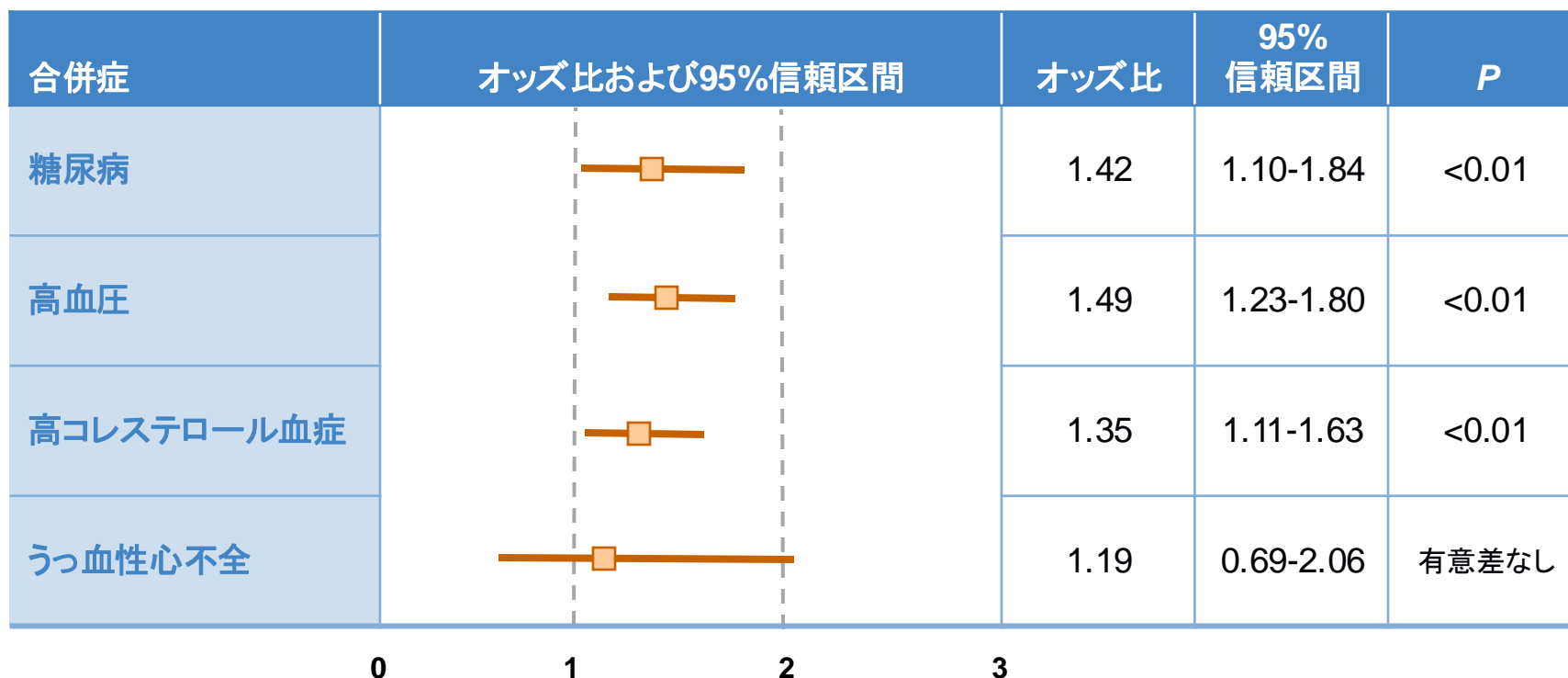
インスリン抵抗性

高血圧

脂質異常症

乾癬と心血管系疾患および心血管系リスク因子との関連性②

乾癬外来患者のリスク因子の調整オッズ比

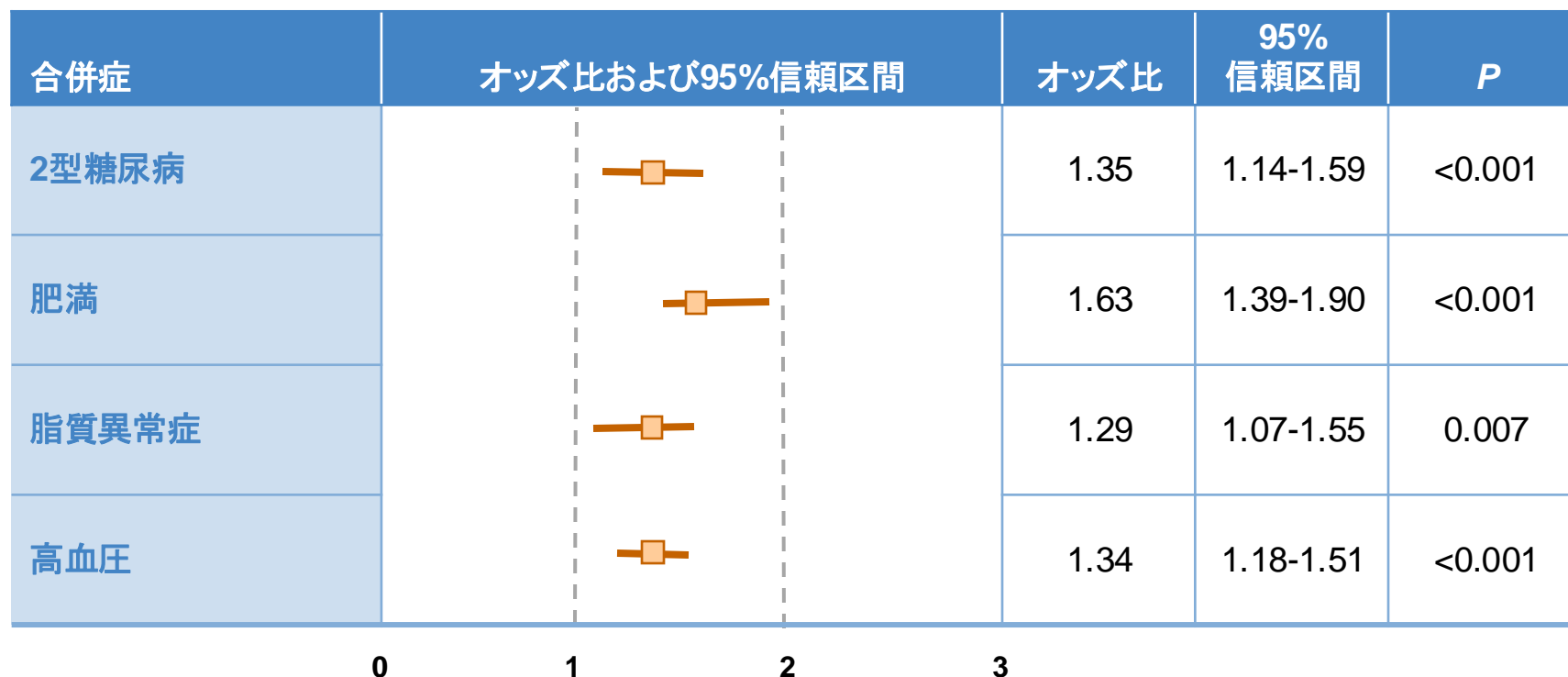


解析方法: ロジスティック回帰

2004年 National Health and Wellness Survey
米国: n=2,254 (乾癬患者1,127例、対照1,127例)

乾癬と心血管系疾患および心血管系リスク因子との関連性③

乾癬外来患者のリスク因子の調整オッズ比



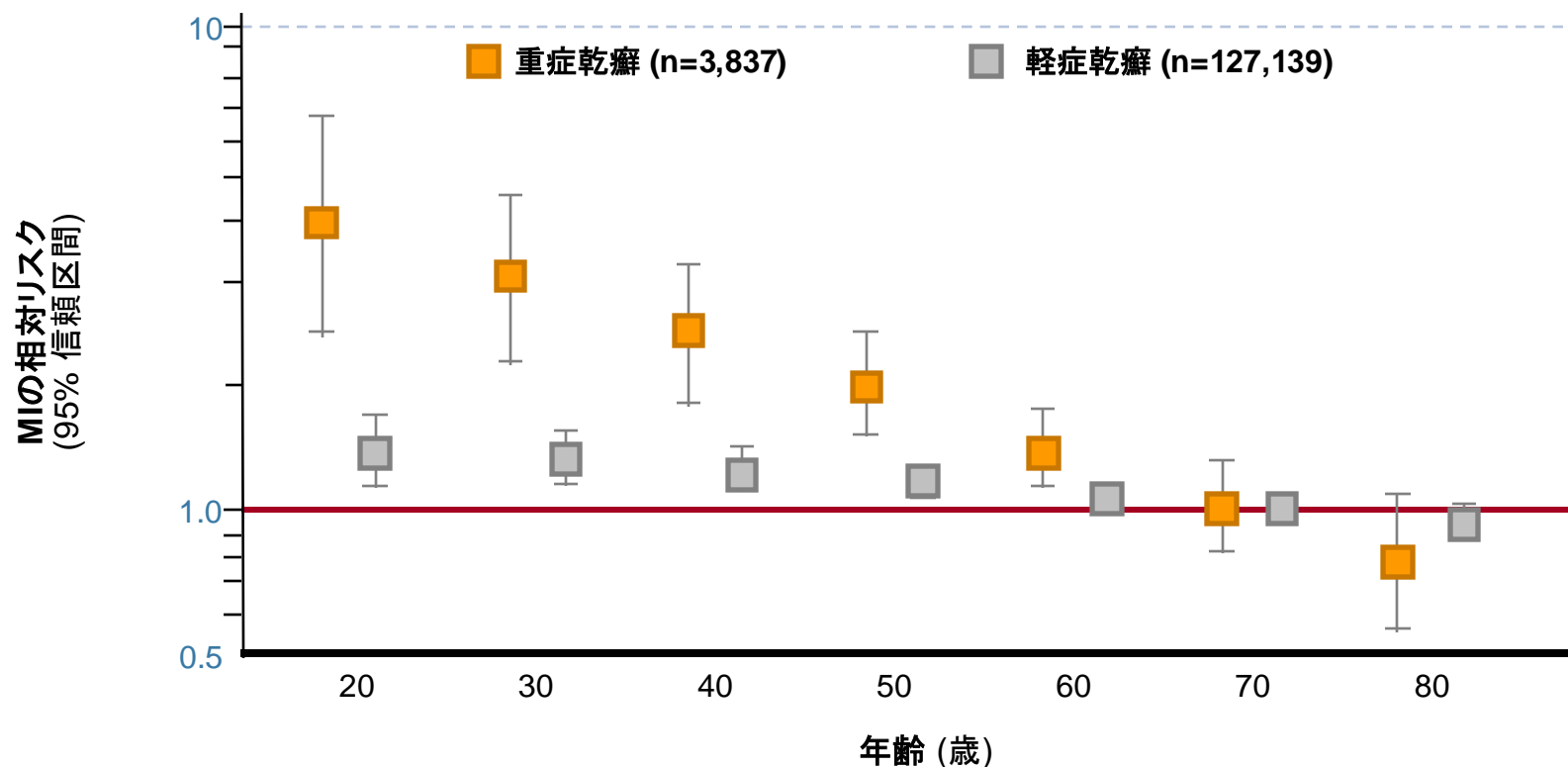
解析方法: 多変量ロジスティック回帰分析

症例対照データベース研究

ドイツ: n=6,294 (乾癬患者3,147例、対照3,147例)

乾癬と心筋梗塞（MI）リスクとの関連性

乾癬患者のMIの調整相対リスク(95%信頼区間)

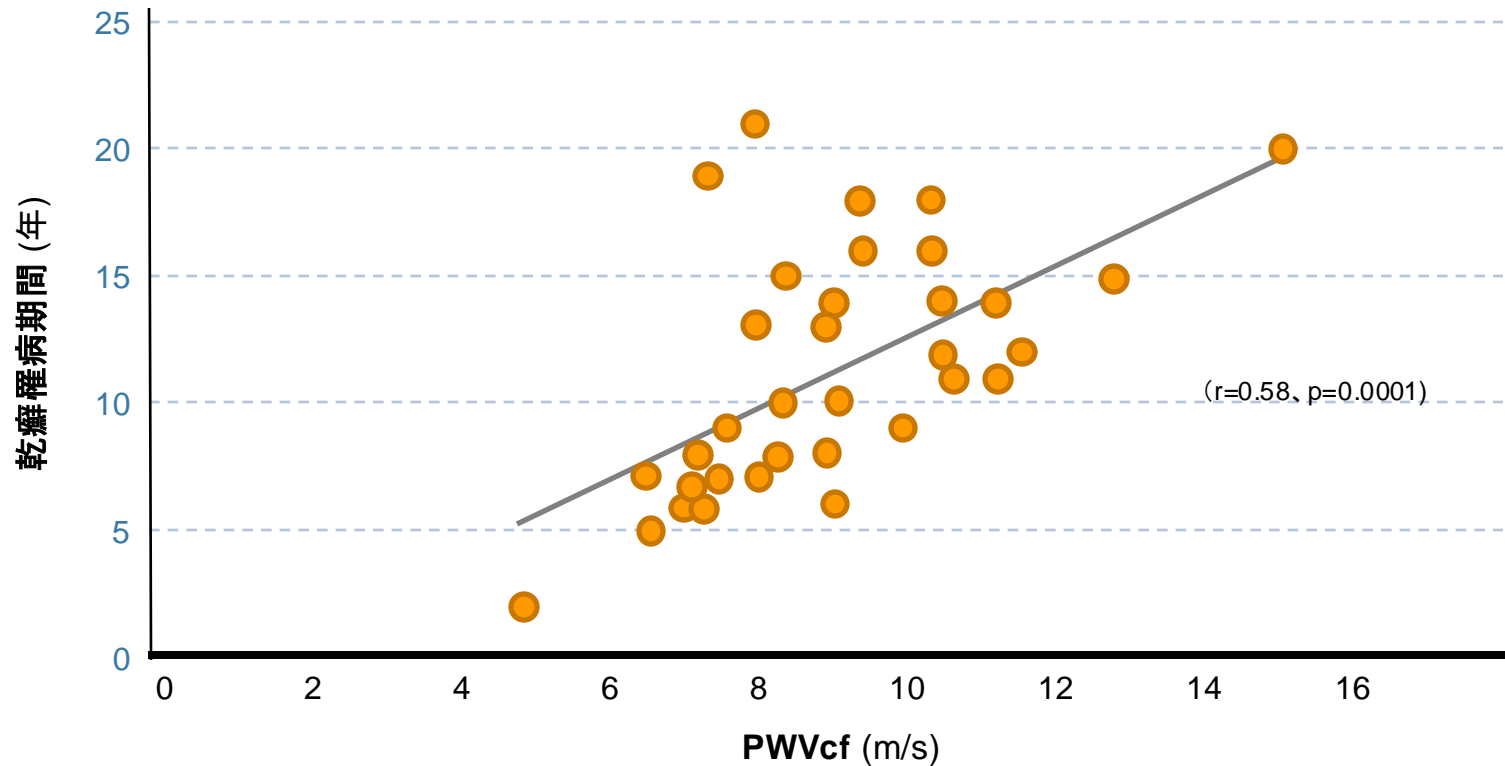


調整相対リスクを対数で示す

集団ベースの前向きコホート研究
(英国; 乾癬患者130,976例、対照556,995例)

乾癬と動脈硬化の進展との相関

頸動脈-大腿動脈脈波伝播速度(PWVcf)と乾癬罹病期間の間に正の相関がみとめられた
(動脈硬化の程度とPWVcfは正の相関を示す)



解析方法:ピアソン検定
横断的研究
(イタリア; 成人乾癬患者39例、対照38例)

乾癬での全身性炎症と 早期アテローム性動脈硬化の関連性

- 動脈壁の硬化と心血管系イベントのリスク増加に関連がある
- 香港での試験結果から、若年*の乾癬患者での全身性炎症と早期アテローム性動脈硬化に関連があることが示唆された
 - 健康な対照群と比較して、動脈壁の硬化は増加するが、微小血管機能障害は認められなかった
 - 動脈壁の硬化と高感度CRPに正の関連性が認められた
 - 高感度CRPは、動脈壁硬化の独立した予測因子である

* 平均年齢：44歳

CRP: C反応性タンパク

重症乾癬と心血管系疾患による死亡率との関連性

変数	コントロール(n=14,330)	重症乾癬患者(n=3,603)
追跡期間(年、平均 ± SD)	3.4 ± 2.8	3.4 ± 2.7
MACEの発現数(%)	148 (2.90)	384 (4.50)
1,000人年での発現率 (95%CI)	11.6 (10.7 - 12.6)	16.4 (14.3 - 18.9)
MACEに対する調整ハザード 比(95%CI)	参照値	1.53 (1.26 - 1.85)

CI: 信頼区間、MACE: 重大な心血管系有害事象、SD: 標準偏差

MACEの推定10年リスク：6.2%

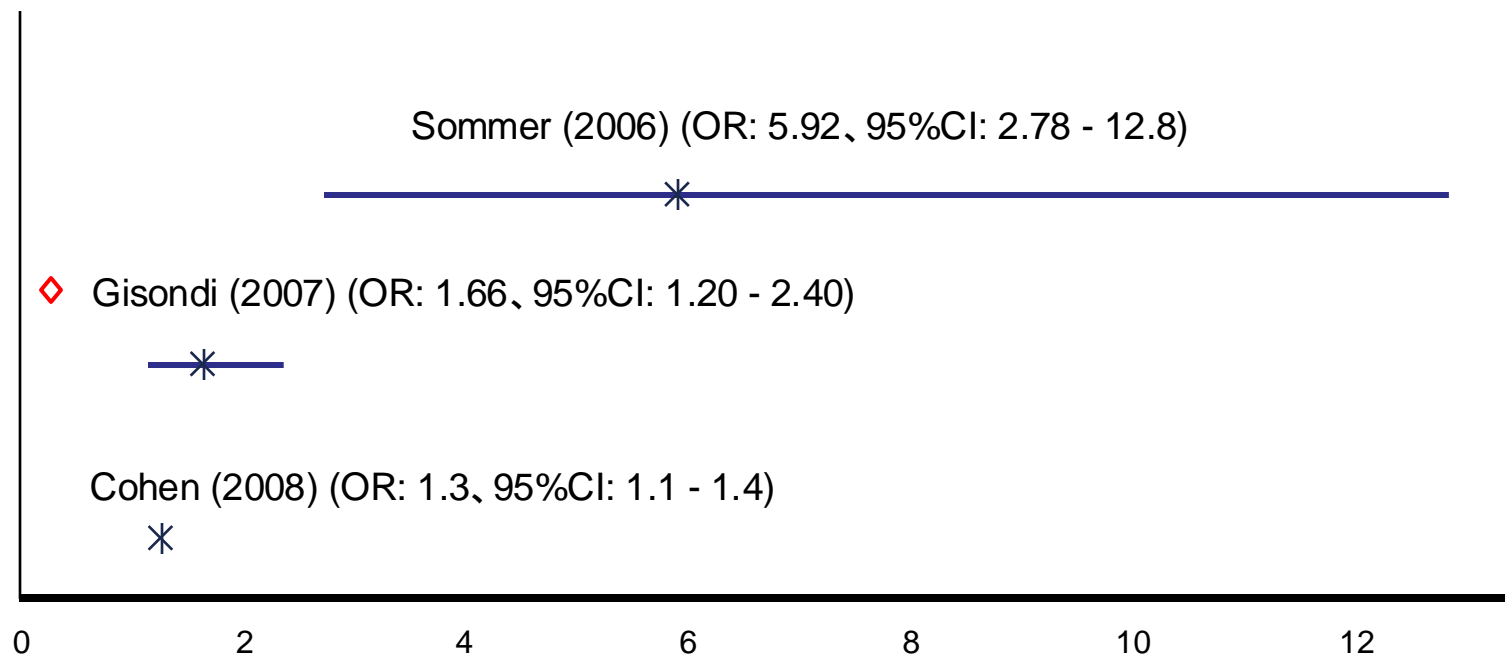
メタボリックシンドローム

メタボリックシンドロームの定義

	WHO	NCEP ATP III	IDF	JASSO
定義の基準	DMまたはインスリン抵抗性に加え、2項目以上の危険因子(下記)に該当	3項目以上の危険因子(下記)に該当	腹囲増加に加え、2項目以上の危険因子(下記)に該当	腹囲増加に加え、2項目以上の危険因子(下記)に該当
肥満	ウエスト・ヒップ比 男性:>0.9 女性:>0.85 および(または) BMI:30kg/m ²	腹囲 男性:>102cm 女性:>88cm	民族別に定められた腹囲基準	腹囲 男性:>85cm 女性:>90cm
トリグリセリド	>150mg/dL	>150 mg/dLまたは濃度上昇のため薬物療法を受けている	>150 mg/dLまたは濃度上昇のため薬物療法を受けている	トリグリセリド>150mg/dL および(または) HDL<40mg/dL
HDL コレステロール	男性:<35 mg/dL 女性:<39 mg/dL	男性:<40 mg/dL 女性:<50 mg/dL または濃度上昇のため薬物療法を受けている	男性:<40 mg/dL 女性:<50 mg/dL または濃度上昇のため薬物療法を受けている	
血圧	>140/90mmHg	収縮期>130mmHgまたは拡張期>85mmHgまたは高血圧のため薬物療法を受けている	収縮期>130mmHgまたは拡張期>85mmHgまたは高血圧のため薬物療法を受けている	収縮期>130mmHgまたは拡張期>85mmHgまたは高血圧のため薬物療法を受けている
空腹時血糖値	空腹時血中ブドウ糖不良または2型糖尿病	>100mg/dLまたはDMのため薬物療法を受けている	>100mg/dLまたはDMのため薬物療法を受けている	>100mg/dLまたはDMのため薬物療法を受けている
微量アルブミン尿	クレアチニン1 gあたりアルブミン>30mg			

BMI: Body Mass Index、DM: 糖尿病、HDL: 高密度リポタンパク質、IDF: 国際糖尿病連合、JASSO: 日本肥満学会、NCEP ATP III: 全米コレステロール教育プログラム成人治療委員会III、WHO: 世界保健機関

乾癬患者における メタボリックシンドロームのリスク



CI: 信頼区間、OR: オッズ比

対象患者数および対照

Sommer: 乾癬患者群 625例、対照群(皮膚科外来患者) 1,044例

Gisondi: 乾癬患者群 338例、対照群(皮膚科外来患者) 334例

Cohen: 乾癬患者群 16,851例、対照群(一般集団) 48,681例

◇ 軽症～中等症の乾癬

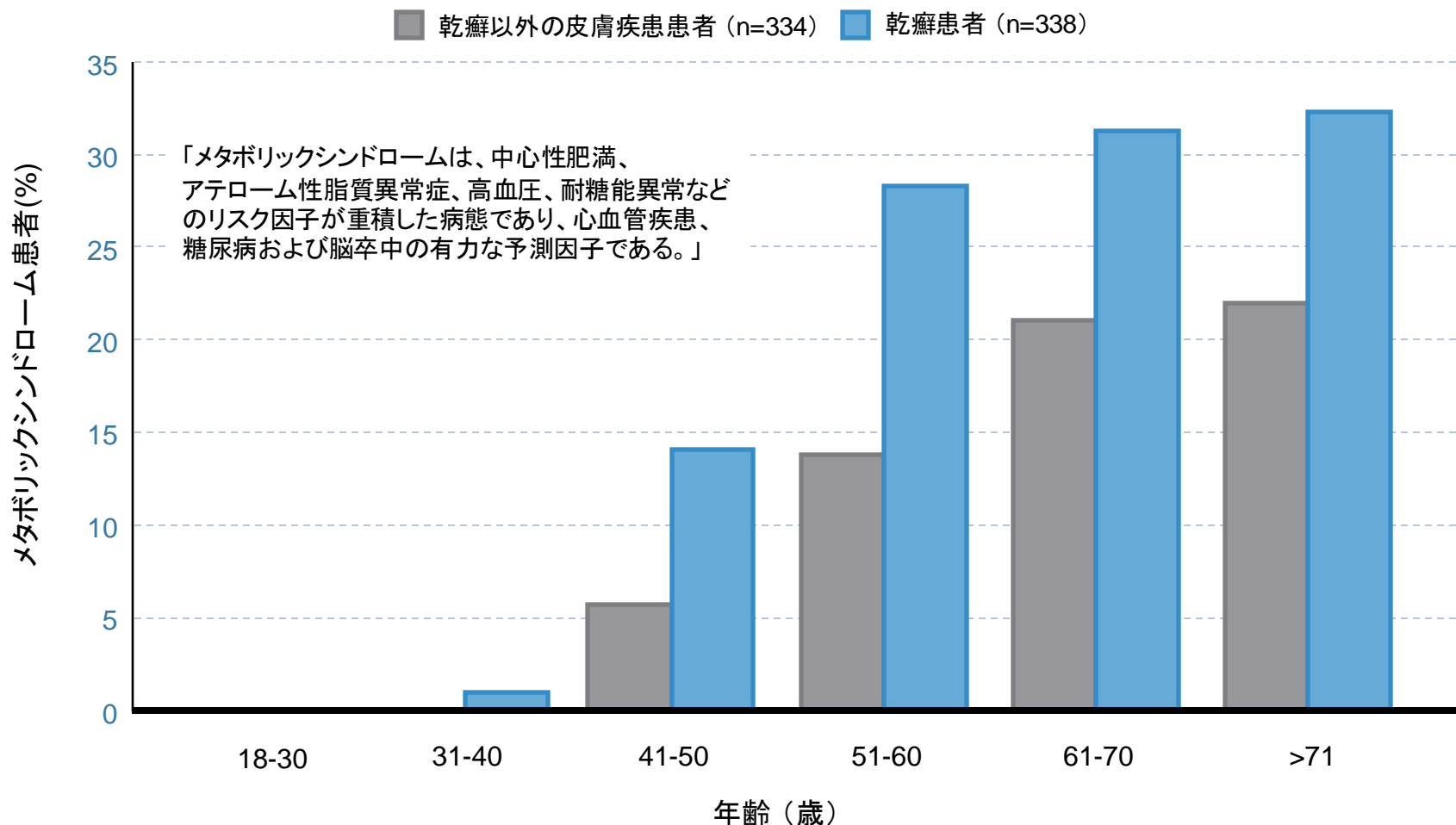
各論文のメタボリックシンドロームの定義

Sommer: World Health Organizationの定義[2型糖尿病、以下のいずれか2つに該当: 降圧薬服用または高血圧(収縮期 >140mmHg、拡張期 >90mmHg)、血漿トリグリセリド >1.7mmol/L、HDLコレステロール <0.9mmol/L(男性)/ 1.0mmol/L(女性)、BMI >30kg/m²またはウエスト・ヒップ比 >0.9(男性)/ >0.85(女性)、尿中アルブミン排泄率 ≥20μg/分またはアルブミン・クレアチニン比 ≥30mg/g]

Gisondi: National Cholesterol Education Program's Adult Panel[中心性肥満(胴囲男性 >102cm、胴囲女性 >88cm)、高トリグリセリド血症 >1.7mmol/L、HDLコレステロール <1.0mmol/L(男性)/ <1.3mmol/L(女性)、血圧 >135/85mmHg、空腹時血糖値 >6.1mmol/L]

Cohen: 次の2つに該当する肥満: トリグリセリド増加、HDLコレステロール低下、高血圧または糖尿病

乾癬とメタボリックシンドロームとの関連性



病院ベースの症例対照研究 (イタリア)

日本人におけるメタボリックシンドローム 関連疾患の合併頻度

	関連疾患の罹患者数		オッズ比 (95%信頼区間)	p値
	乾癬、n(%)	対照、n(%)		
患者数	175	154	—	有意差なし
男／女	127 / 48	108 / 46	—	有意差なし
年齢、歳 (範囲)	55.8 ± 20.2 (21-88)	57.3 ± 23.6 (19-92)	—	有意差なし
インスリン抵抗性／ 糖尿病	36 (20.6)	14 (9.1)	1.71 (1.05-2.79)	<0.05
脂質異常症	60 (34.3)	25 (16.2)	2.73 (1.59-4.69)	<0.01
高血圧	48 (27.4)	23 (14.9)	2.03 (1.15-3.59)	<0.01
メタボリック シンドローム	48 (27.4)	25 (16.2)	1.82 (1.12-3.21)	<0.05

肥満と乾癬

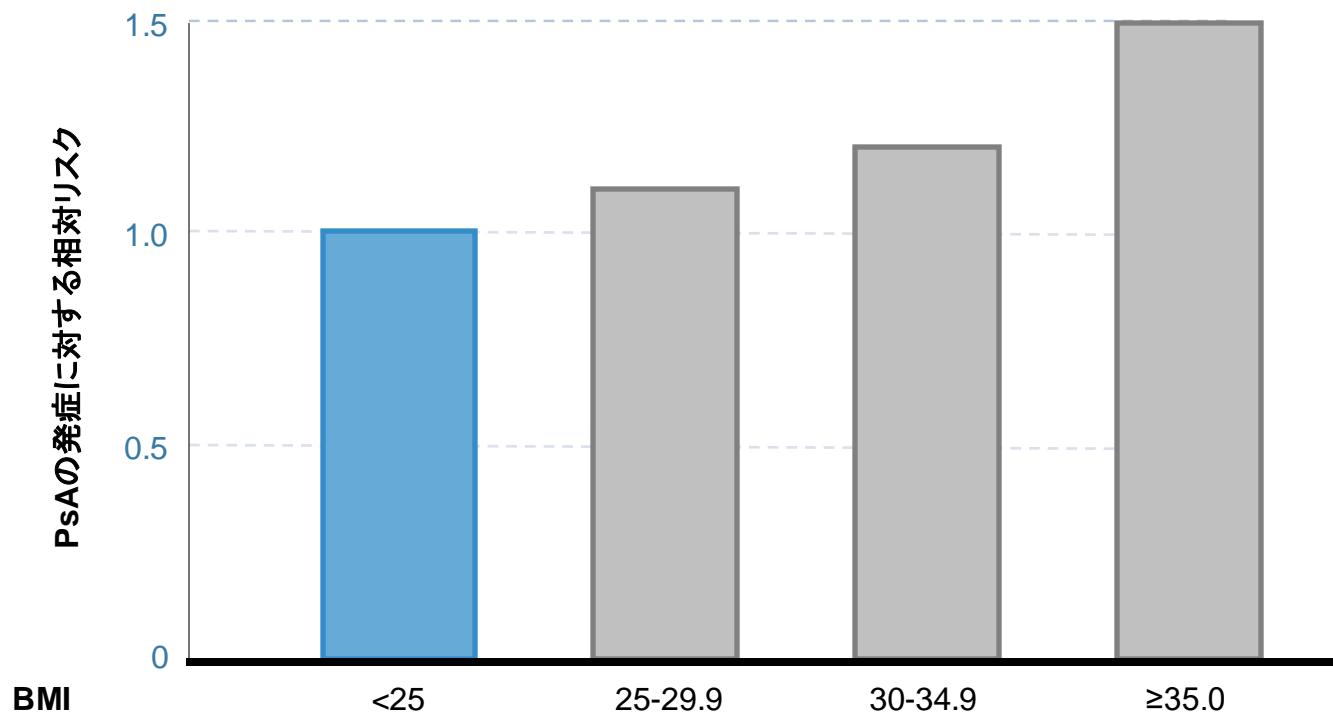
肥満は乾癬の関連リスクファクターであり、乾癬の発症に先行している

- BMIは乾癬の発症に関連して独立したリスクファクターである¹
- 女性では、肥満度の上昇および体重増加は乾癬の罹患率に対する大きなリスクファクターである²
- 成人期初期の肥満は乾癬性関節炎のリスクファクターであることが示されている³

BMI: Body Mass Index

BMIと乾癬性関節炎の発症リスクの関連性

BMIが増加すると乾癬性関節炎の発症リスクが増加する

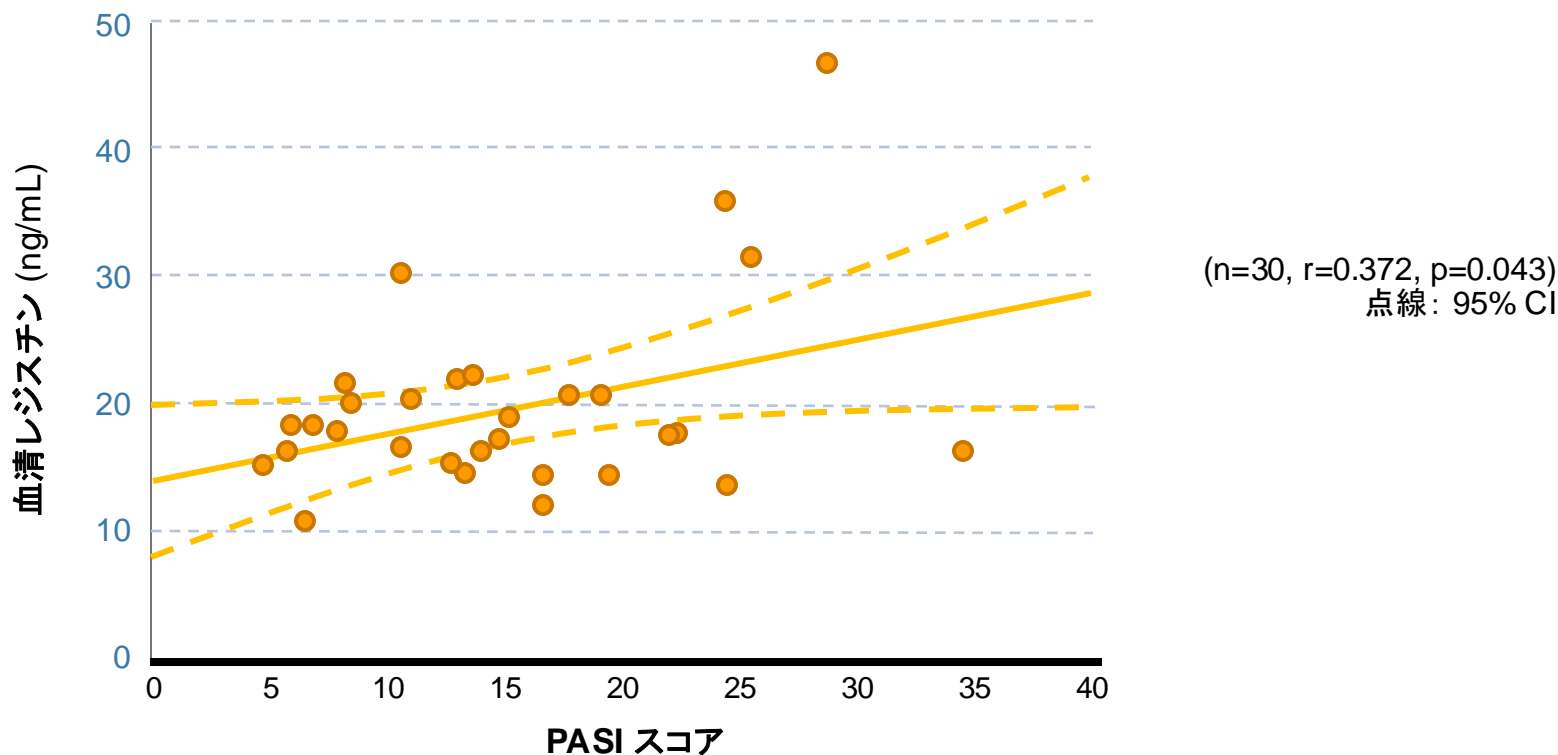


BMI: Body Mass Index、PsA: 乾癬性関節炎

肥満と全身性炎症

肥満は、持続性で軽度の全身性炎症と関連性がある

血清レジスチン*濃度と疾患重症度(PASI)の相関¹



* レジスチン: インスリン抵抗性の機序で潜在的に重要な役割を担う脂肪組織によって生成される²

CI: 信頼区間、PASI: Psoriasis Area and Severity Index

1. Johnston A, et al. Br J Dermatol. 2008;159:342-50.

2. Stepien M, et al. Arch Med Sci. 2012; 8:431-6.

FDG-PET/CT検査による中等症から重症乾癬患者の全身性および血管の炎症



FDG-PET/CT

- 炎症を高感度で特定する
- 乾癬患者の皮膚炎や無症候性の血管炎、関節炎、肝炎などを特定する際に用いられる

FDG-PET/CT: [18F]-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography–Computed Tomography

乾癬と糖尿病との関連性

乾癬患者と対照群における糖尿病

年齢（歳）	対照群		対照群における 糖尿病の割合（%）		乾癬患者		乾癬患者における 糖尿病の割合（%）		乾癬患者における 糖尿病のオッズ比		
	男性	女性	男性	女性	男性	女性	男性	女性	男性	女性	合計
0 - 14	10,023	9,674	0.1	0.1	258	327	0	0.3	0	2.96	2.10
15 - 24	5,618	5,856	0.3	0.2	471	680	0.2	0.7	0.74	3.61	2.14
25 - 34	5,503	5,350	0.7	0.6	1,021	997	1.1	0.9	1.65	1.42	1.54
35 - 44	3,784	4,170	2.7	2.2	1,020	910	5.3	4.0	2.04 *	1.85 *	1.98 *
45 - 54	4,136	4,504	6.7	5.6	1,811	1,672	12.3	11.2	1.96 *	2.12 *	2.04 *
55 - 64	3,193	3,473	17.1	13.0	1,643	1,639	19.1	20.2	1.14	1.69 *	1.39 *
65 - 74	2,193	2,798	23.2	21.9	1,235	1,209	28.7	24.5	1.33 *	1.16	1.25 *
75 - 120	1,854	2,856	23.6	21.8	990	968	24.8	26.5	1.07	1.30 *	1.19 *
合計	36,304	38,681	5.3	5.4	8,449	8,402	14.2	13.4	2.96 *	2.70 *	2.83 *
年齢で調整 [†]	-	-	9.3	8.7	-	-	11.8	12.1	1.32 *	1.45 *	1.38 **

χ^2 検定

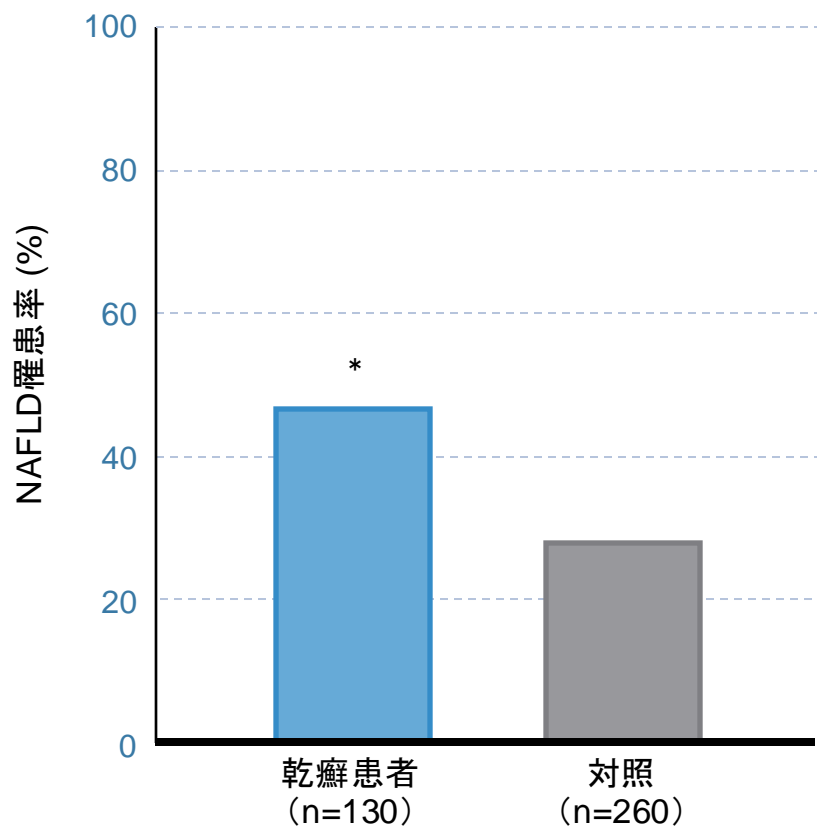
* p<0.05、[†]20歳以上の患者を年齢で調整、[‡]年齢と性別で調整

非アルコール性脂肪肝（non-alcoholic fatty liver disease : NAFLD）とは？

- インスリン抵抗性であり、2型糖尿病および肥満と強い関連性があるという特徴がある¹⁻³
- 過剰な飲酒がない肝脂肪変化によって定義づけられる¹
- 単純脂肪肝から肝細胞炎症（非アルコール性脂肪肝炎：NASH）および進行性線維症、肝硬変までの広範囲な疾患範囲^{1,2}
- NAFLDは、原発性（メタボリックシンドロームに関連）または二次性（栄養または薬物、毒物、代謝あるいはその他の疾患に関連）^{1,2}

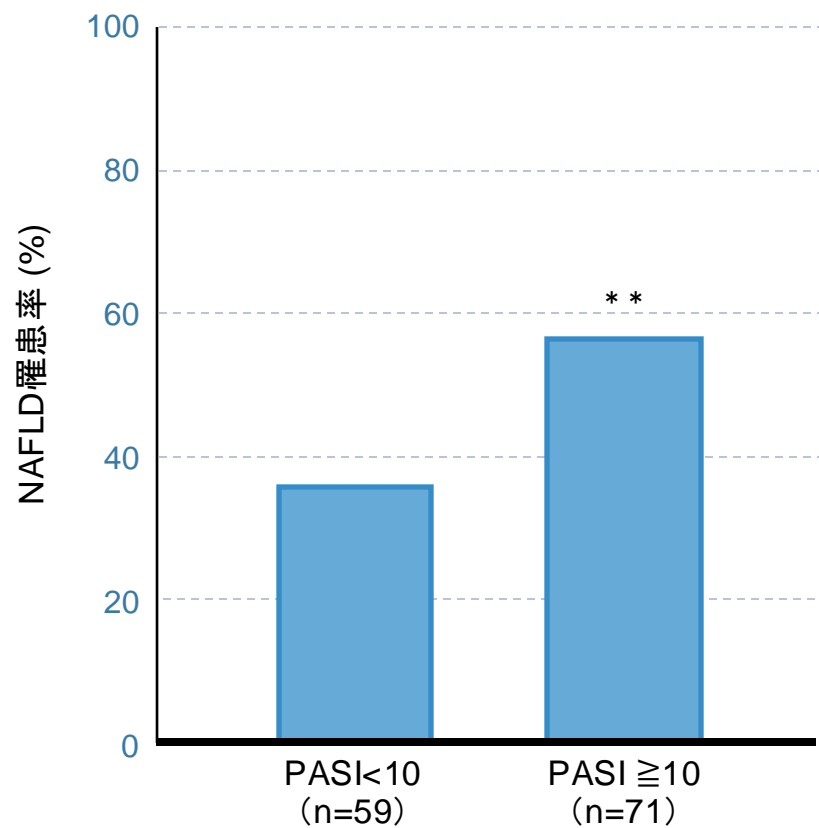
乾癬は非アルコール性脂肪肝 (NAFLD) と関連する

乾癬患者のNAFLD罹患率



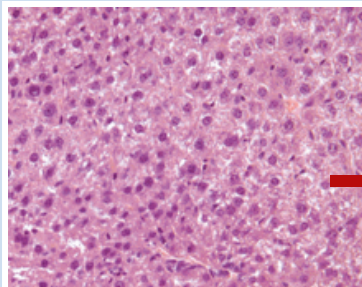
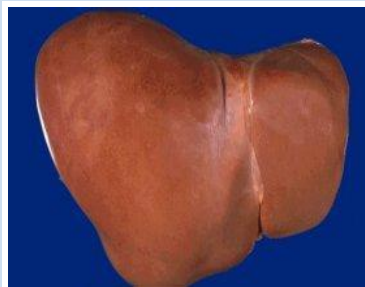
* $p < 0.0001$ (多変量前方段階的重回帰分析)

乾癬の重症度別NAFLD罹患率

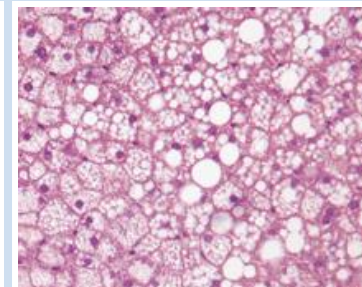


** $p < 0.01$ (多変量前方段階的重回帰分析)

非アルコール性脂肪肝（NAFLD） 疾患の範囲¹



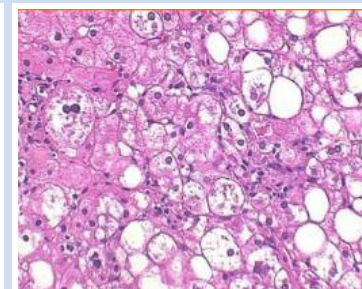
正常肝臓



脂肪症のみ



肝硬変(HCC)



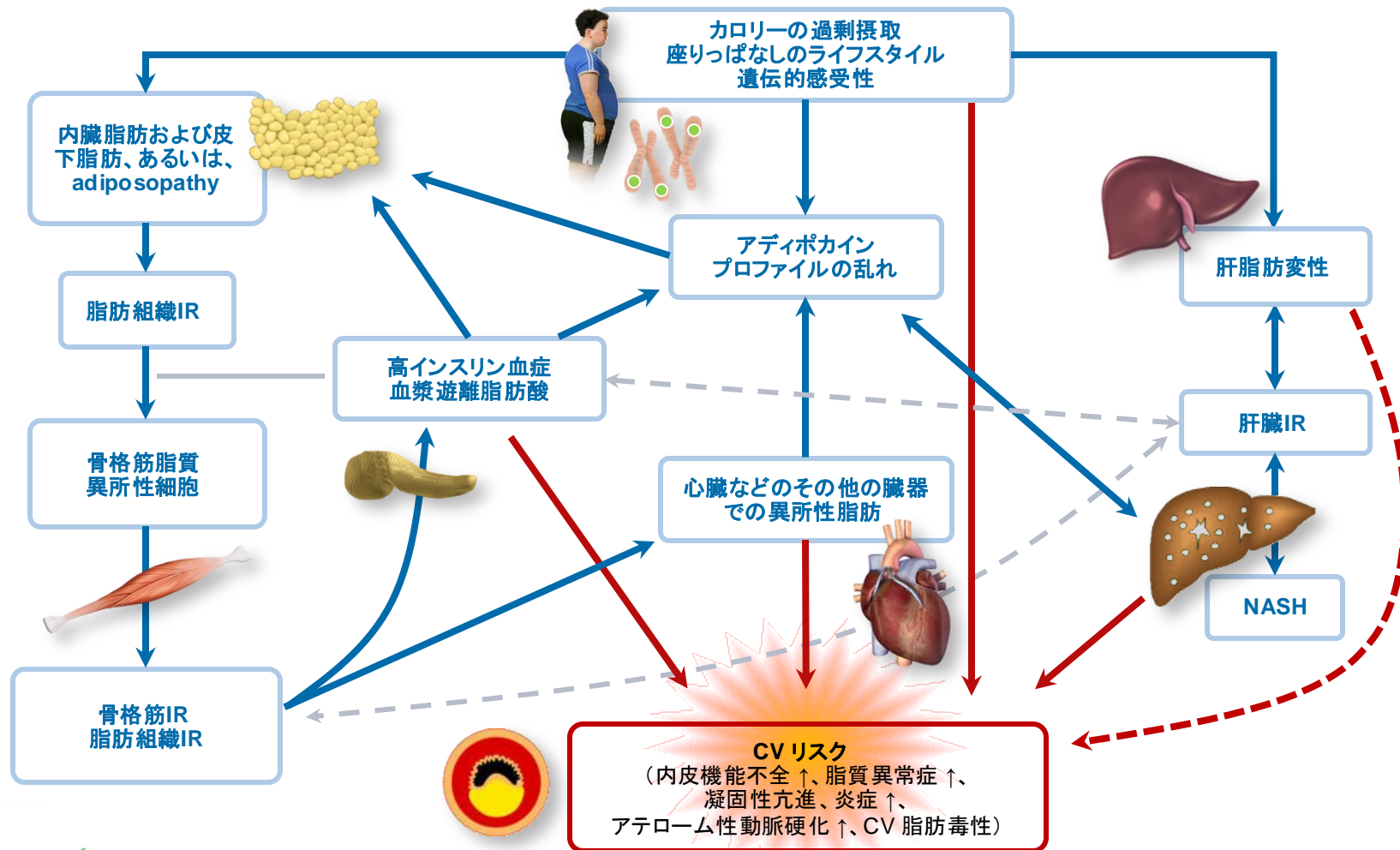
非アルコール性脂肪肝炎(NASH)

写真提供: Dr P Gisondi

- 炎症
- 線維症

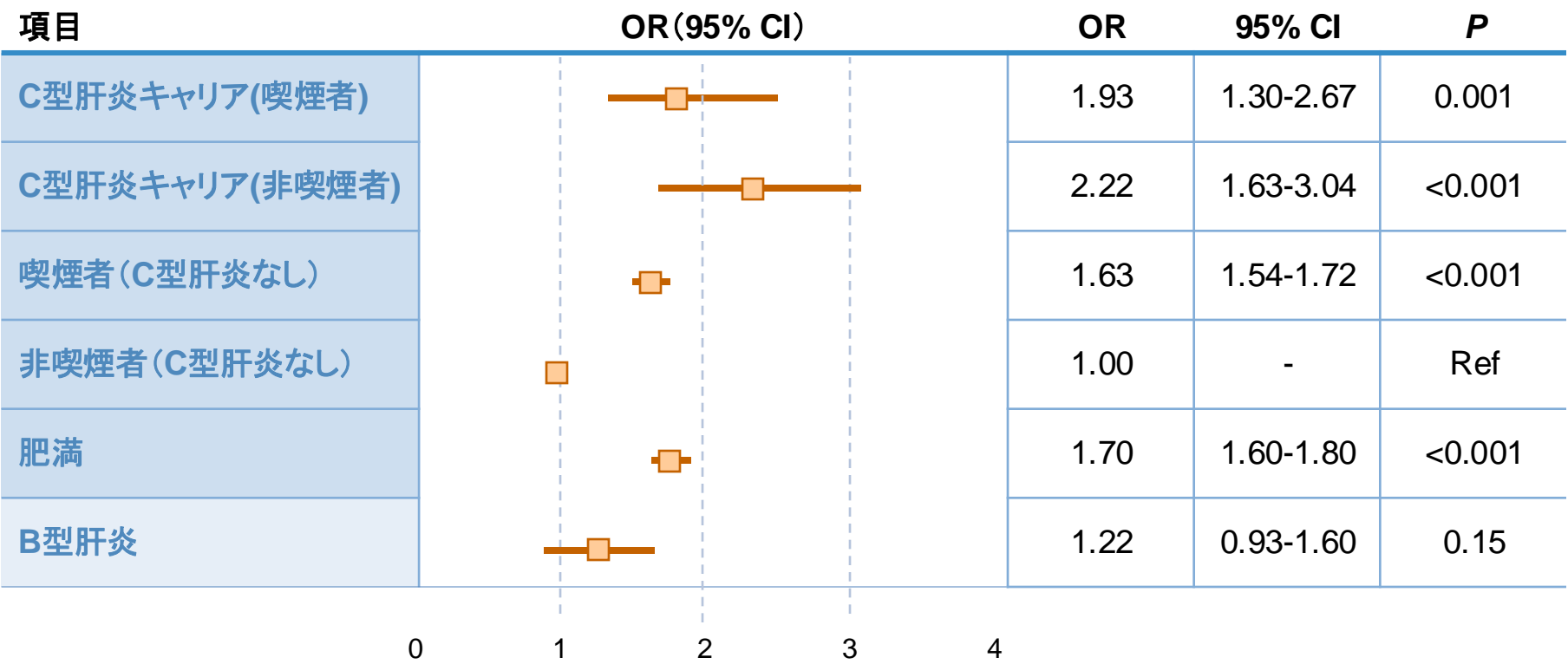
心血管系疾患とNAFLD

NAFLDは心血管系疾患のリスクファクターである



CV: 心血管系、IR: インスリン抵抗性、NAFLD: 非アルコール性脂肪肝、
NASH: 非アルコール性脂肪肝炎

乾癬と肝炎（B型/C型）



症例対照研究
データベース: Clalit Health Services
イスラエル: n=36,789 (乾癬患者 12,502例、対照 24,287例)
解析方法: 多変量ロジスティック回帰



CI: 信頼区間、OR: オッズ比

非心血管系疾患

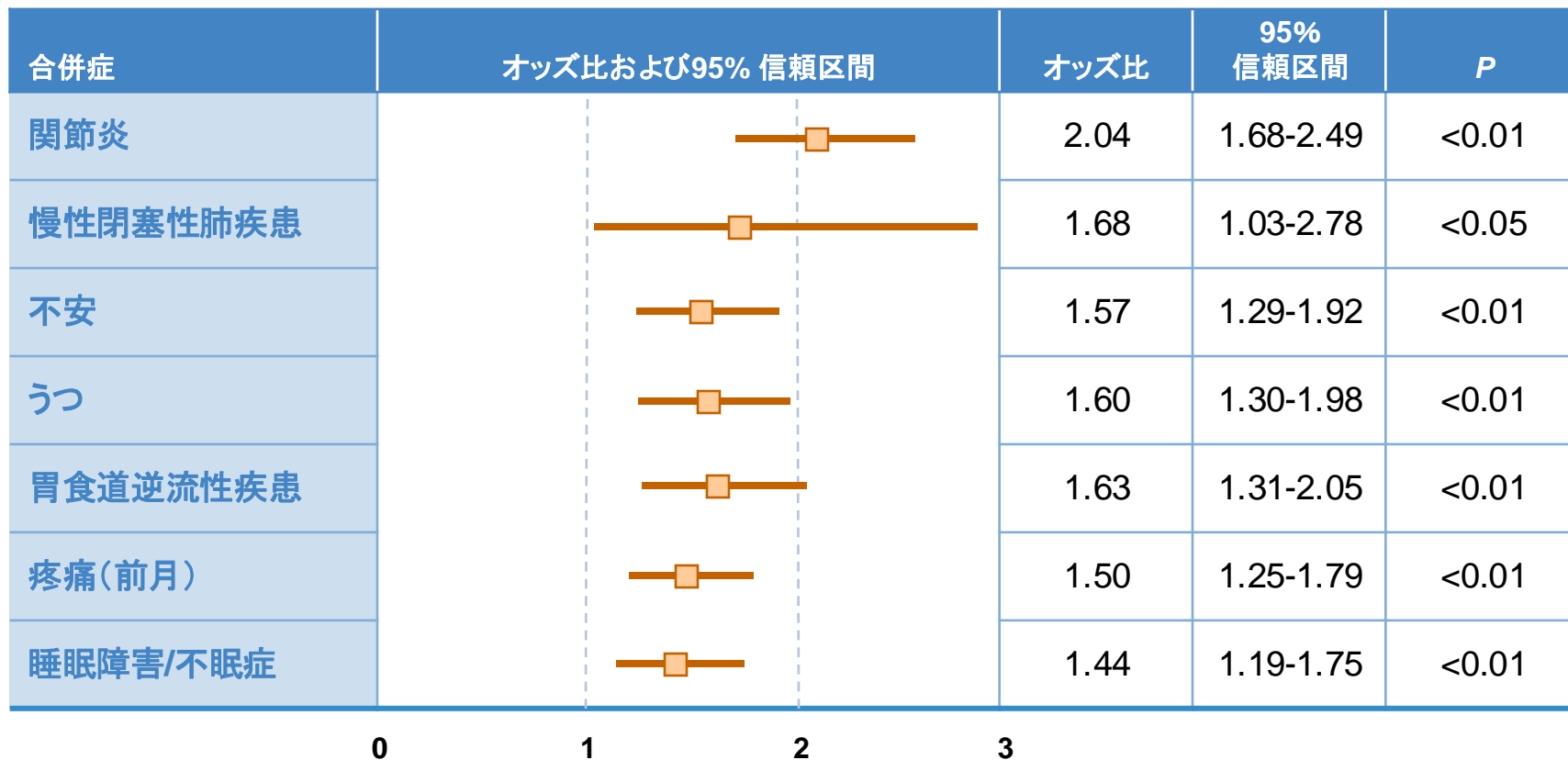
乾癬の合併症（非心血管系合併症）の罹患率との相関

- 乾癬は下記疾患リスクの増加と相関している。¹⁻³

全身性炎症性疾患	その他の合併症
関節炎（乾癬性関節炎）	不安
クローン病	うつ
慢性閉塞性肺疾患	胃食道逆流性疾患
	疼痛
	睡眠障害/不眠症

乾癬と合併症（非心血管系合併症） の罹患率との相関

乾癬外来患者におけるリスク因子の調整オッズ比



解析方法: ロジスティック回帰

2004年 National Health and Wellness Survey
米国: n=2,254 (乾癬患者 4,147例、対照 3,147例)

乾癬と炎症性腸疾患（IBD）

- 最もよくみられるIBDであるクローン病（CD）および潰瘍性大腸炎（UC）の罹患率が乾癬患者で高いことがヨーロッパでの試験で示唆された¹⁻³
- しかし、台湾の国内データベースの最近の分析では、乾癬患者でのCDのリスクの増加は認められなかった⁴

1. Cohen AD, et al. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2009; 23:561-5.
2. Einarsdottir E, et al. BMC Med Genet. 2009;10:8.
3. Fiorino G, et al. Aliment Pharmacol Ther. 2009; 29:921-7.
4. Tsai TF, et al. J Dermatol Sci. 2011; 63:40-6.

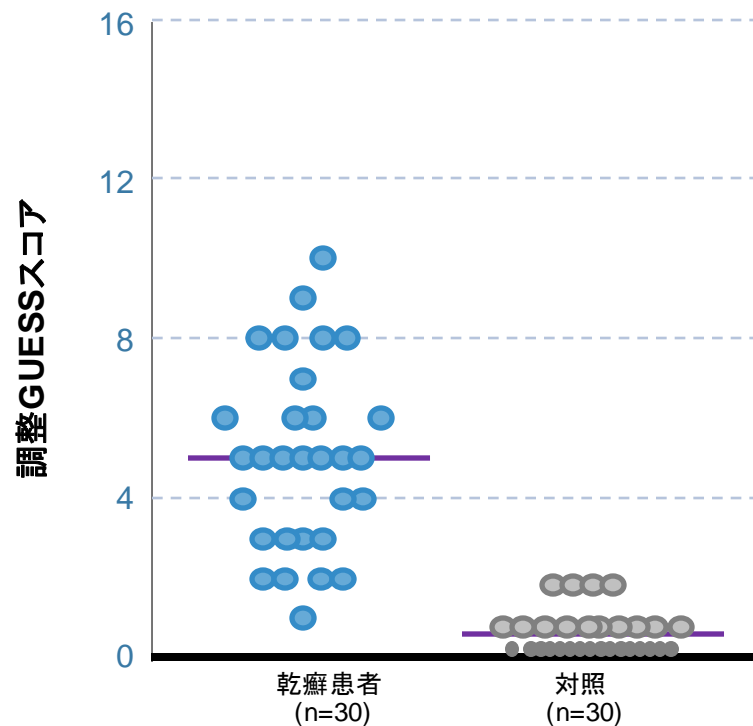
乾癬と眼の合併症

- 乾癬による眼の症状も含まれている可能性がある
 - － 直接的な皮膚症状: まぶたでの紅斑や腫脹、痂皮、鱗屑、ならびに眼瞼炎など
 - － ぶどう膜炎などの免疫疾患
- アジア人患者を対象としたシンガポールの試験で以下が示唆された
 - － アジア人の乾癬患者に眼の合併症はよく認められる
 - － 眼の症状について、病歴聴取の際に必ず聞くべきである

乾癬性關節炎

である

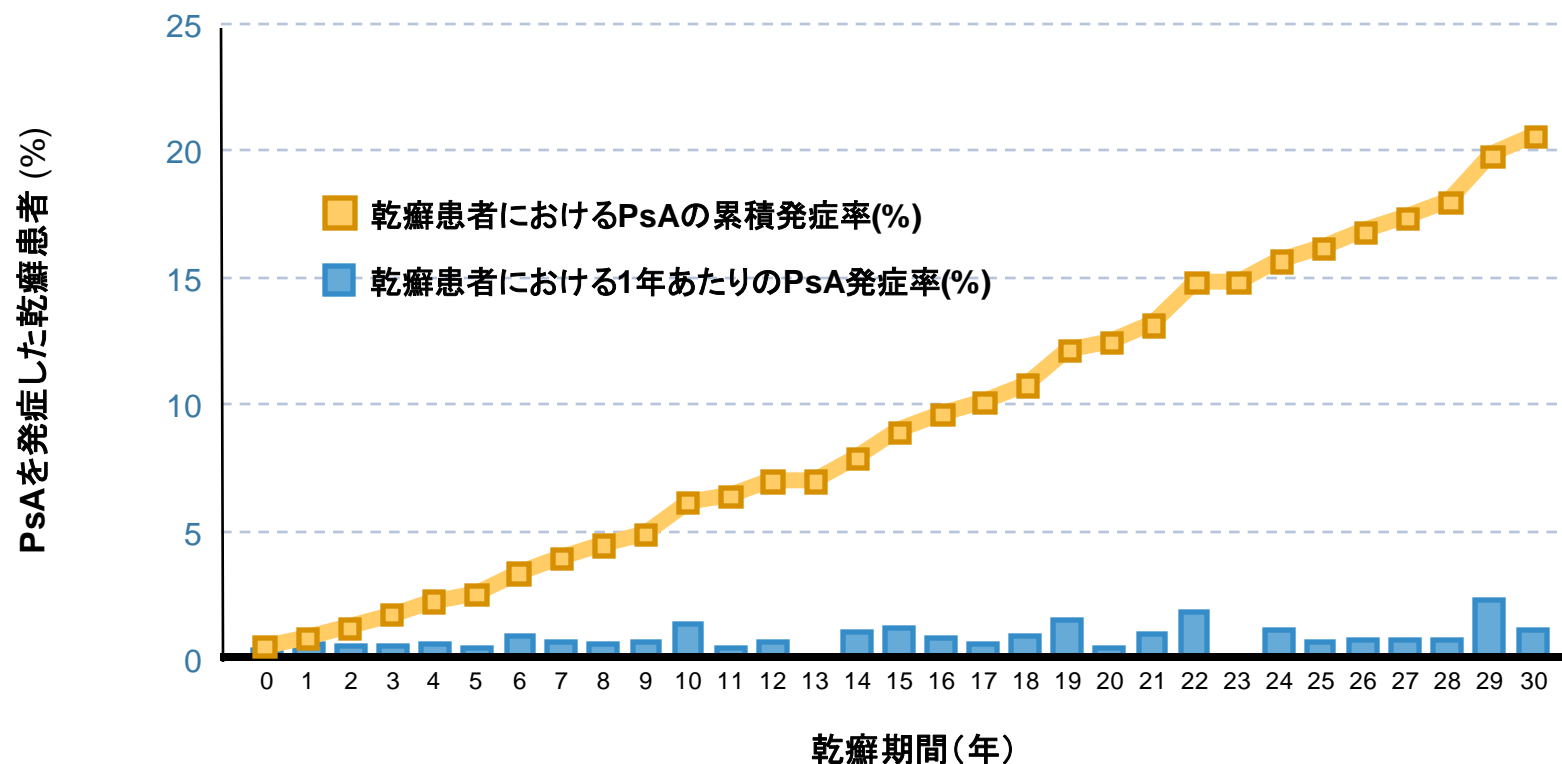
乾癬患者の調整GUESSスコア*



* 単純X線撮影で認められた石灰化所見を除いてスコアリングしたもの

乾癬での乾癬性関節炎リスク

乾癬患者群における経時的PsA発現率および累積罹患率



PsA: 乾癬性関節炎

横断的観察研究

(英国ほか; 乾癬患者1,560例、うち126例がPsA)