

乾癬患者における房水フレア強度の定量的検討

岡本 史樹¹⁾, 佐藤 剛²⁾, 梅林 芳弘³⁾, 大塚 藤男³⁾, 本村 幸子²⁾

¹⁾筑波大学付属病院眼科, ²⁾筑波大学臨床医学系眼科, ³⁾筑波大学臨床医学系皮膚科

要 約

眼症状を訴えない乾癬患者において, 房水フレア強度が上昇しているかどうかを検討した。乾癬患者 20 名 40 眼と正常人 14 名 28 眼について, レーザーフレアセルメーター (FC-1000[®], 興和) を用いて房水フレア強度を測定し, 乾癬患者の病型, 罹病期間, 病勢, 治療方法についての房水フレア強度との関連を統計学的に検討した。乾癬の病勢は, psoriasis area and severity index (PASI) score を用いて評価した。乾癬患者の房水フレア強度は, 正常人に対して有意に高値を示した ($p < 0.01$)。尋常性乾癬患者の房水フレア強度と, その他の病型の乾癬患者との間には有意差は認めなかった。乾癬罹病期間 10 年以上の患者の房水フレア強度は, 罹病期間 10 年未満の患者

に比して有意に高値を示した ($p < 0.05$)。PASI score 10 以上の乾癬患者の房水フレア強度は, PASI score 10 未満の乾癬患者に比べて有意に高値を示した ($p < 0.05$)。乾癬の治療方法と房水フレア強度の間に統計学的な相関は認められなかった。乾癬患者においては眼科的自覚症状がなくても血液房水柵が障害され, その程度は乾癬の罹病期間や病勢により増悪する可能性が示唆された。(日眼会誌 101: 487-491, 1997)

キーワード: 乾癬, 房水フレア強度, レーザーフレアセルメーター, 血液房水柵

Quantitative Evaluation of Aqueous Flare in Psoriasis Using a Laser Flare-cell Meter

Fumiki Okamoto¹⁾, Tsuyoshi Sato²⁾, Yoshihiro Umebayashi³⁾,
Fujio Ohtsuka³⁾ and Sachiko Hommura²⁾

¹⁾Department of Ophthalmology, University Hospital of Tsukuba

²⁾Department of Ophthalmology, Institute of Clinical Medicine, University of Tsukuba

³⁾Department of Dermatology, Institute of Clinical Medicine, University of Tsukuba

Abstract

We evaluated aqueous humor protein concentration in psoriasis using a laser flare-cell meter, which can quantify aqueous flare precisely and objectively. Psoriatic severity was evaluated on the basis of psoriasis area and severity index (PASI) score. Aqueous flare was measured in 40 eyes of 20 psoriasis patients (sixteen psoriasis vulgaris, three guttate psoriasis, and one psoriatic arthritis) and 28 eyes of 14 normal controls. Aqueous flare value was significantly higher in psoriatic patients than in normal controls ($p < 0.01$). There was no difference between psoriasis vulgaris and the other types of psoriasis. Aqueous flare value was higher in patients with psoriatic history longer than 10 years than in those with less than 10 years ($p < 0.05$), and also

higher in patients with severe psoriasis (PASI score > 10) than in those with mild psoriasis (PASI score < 10) ($p < 0.05$). But no statistically significant differences in aqueous flare value were found among cyclosporin, etretinate, and psoralen ultra violet A therapies. These findings strongly suggest that patients suffering from psoriasis have slight damage of the blood-aqueous barrier even if they have no ocular symptoms, and that the degree of blood-aqueous barrier damage increases with time and severity of psoriasis. (J Jpn Ophthalmol Soc 101: 487-491, 1997)

Key words: Psoriasis, Aqueous flare, Laser flare-cell meter, Blood-aqueous barrier

別刷請求先: 305 茨城県つくば市天王台 1-1-1 筑波大学付属病院眼科 岡本 史樹
(平成8年8月12日受付, 平成9年1月27日改訂受理)

Reprint requests to: Fumiki Okamoto, M.D. Department of Ophthalmology, University Hospital of Tsukuba, 1-1-1 Tennoudai, Tsukuba-shi, Ibaragi-ken 305, Japan

(Received August 12, 1996 and accepted in revised form January 27, 1997)

I 緒 言

乾癬は炎症性角化症群に属する皮膚疾患であり、厚い銀白色の鱗屑を伴う境界明瞭で不整形、扁平にわずかに隆起する紅斑を主徴とする原因不明の疾患である。本邦では、その発生率は約0.03~0.1%と報告されており、性差はない¹⁾。これら乾癬患者に急性前部ぶどう膜炎を合併することが従来から知られており、その頻度は3.0~7.1%である²⁾³⁾。佐藤ら⁴⁾は、尋常性乾癬に伴う急性前部ぶどう膜炎の症例において、ぶどう膜炎が消退した時期にもレーザーフレアセルメーターにより房水フレア強度が正常値よりも僅かに高い水準にあることを、そしてその変動の観察から、ぶどう膜炎の急性増悪期前に上昇傾向を示すことを報告している。全身性炎症性疾患である乾癬は、病変部の微小血管異常が認められており、これが眼内に波及していれば血液房水柵が障害される可能性もある。今回我々は、眼症状を訴えない乾癬患者においても房水フレア強度が上昇しているかどうかを、レーザーフレアセルメーターを用いて検討したので報告する。

II 対象と方法

1. 対 象

1995年10~12月に筑波大学皮膚科に通院した乾癬患者20名(男性11名、女性9名)、年齢 35.5 ± 10.7 歳(平均値 $\pm$ 標準偏差)で、角膜混濁、強い白内障、虹彩後癒着、何らかの内眼手術の既往を含む眼科的問題のない症例を対象とした。対照は、全身的・眼科的疾患のない健康成人14名(男性8名、女性6名)、年齢 31.9 ± 12.2 歳とした。

2. 眼科的検査

乾癬患者、健康成人のすべてに対し、細隙灯顕微鏡検査、眼圧測定、眼底検査を行った。

3. 房水フレア強度の測定

被験者すべてにミドリリンP®(参天製薬)を点眼し、その30分から1時間後にレーザーフレアセルメーター(FC-1000®, 興和)を用いて両眼の房水フレア強度を測定した。測定は午後3~5時の間に同一の検者により行った。各眼の測定値はバックグラウンド値の差がシグナル値の20%以下であった5回の結果を平均し、フォトンカウント/ms(pc/ms)で表示した。また、測定値に左右差のあることが報告⁵⁾されているため、左右眼の房水フレア強度の平均値をその房水フレア強度とした。

4. 乾癬の病勢の評価

乾癬の病勢を客観的に評価する指標として psoriasis area and severity index (PASI) score を用いた。PASI score の算出は、乾癬患者20名中の16名に対し、房水フレア強度の測定時と同時期に行った。

5. 検討項目と検討方法

乾癬患者と健康成人における房水フレア強度の比較と、乾癬患者の病型、罹病期間、病勢、治療方法についての

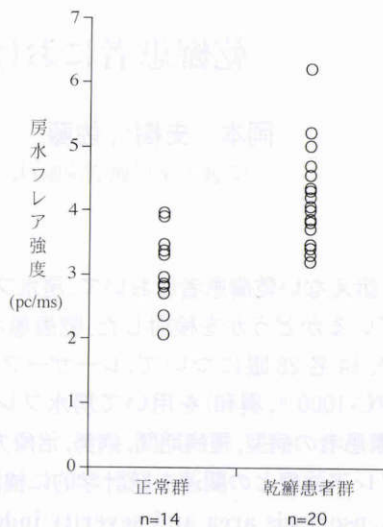


図1 正常群と乾癬群における房水フレア強度(pc/ms=フォトンカウント/ms)。

正常群に比べ、乾癬群は有意に高値を示した($p < 0.01$)。

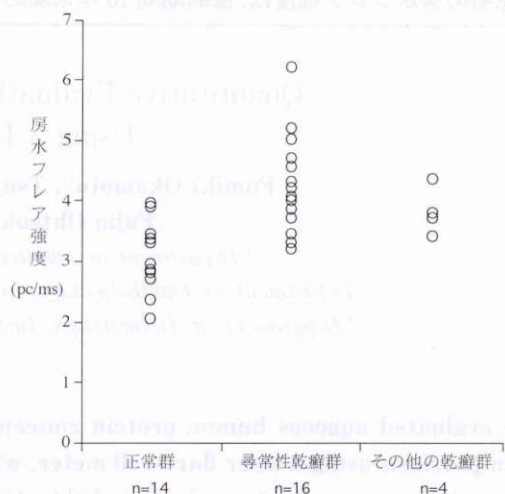


図2 正常群、寻常性乾癬群およびその他の乾癬群における房水フレア強度(pc/ms=フォトンカウント/ms)。

正常群と寻常性乾癬群、正常群とその他の乾癬群との間に有意差を認めたが、寻常性乾癬群とその他の乾癬群との間に有意差は認めなかった。

房水フレア強度との関連を統計学的に検討した。統計学的検討には Mann-Whitney U test を用いた。

III 結 果

1. 乾癬患者と健康成人の房水フレア強度

健康成人(正常群)の房水フレア強度は 3.04 ± 0.54 pc/ms(平均値 $\pm$ 標準偏差)、乾癬患者(乾癬群)における房水フレア強度は 4.18 ± 0.73 pc/msであり、正常群に比べ、乾癬群の房水フレア強度は有意($p < 0.0001$)に高値を示した(図1)。

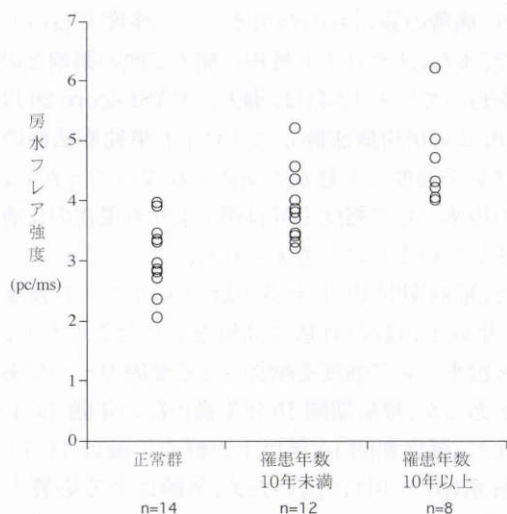


図3 正常群, 罹病期間10年未満の群および罹病期間10年以上の群における房水フレア強度 (pc/ms=フォトンカウント/ms).

罹病期間10年以上の乾癬群は, 10年未満に比べて有意に高値を示した ($p<0.05$).

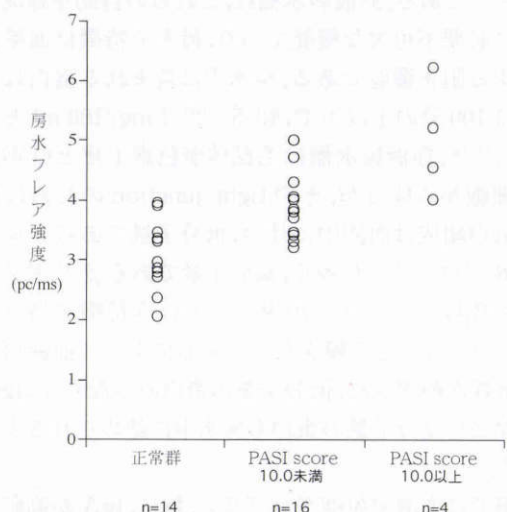


図4 正常群, psoriasis area and severity index (PASI) score 10未満の群および PASI score 10以上の群における房水フレア強度 (pc/ms=フォトンカウント/ms).

PASI score 10以上の乾癬群は, 10未満に比べて有意に高値を示した ($p<0.05$).

2. 乾癬の病型と房水フレア強度

乾癬患者22名の病型は, それぞれ尋常性乾癬16名, 関節症性乾癬1名, 膿疱性乾癬3名であった. 尋常性乾癬群の房水フレア強度は 4.28 ± 0.78 pc/ms であり, その他の病型の乾癬群 3.81 ± 0.40 pc/ms と有意差は認められなかった ($p=0.19$, 図2).

3. 乾癬の罹病期間と房水フレア強度

乾癬患者の罹病期間は 8.65 ± 4.74 年 (平均値 $\pm$ 標準偏差) であった. 罹病期間10年以上の乾癬群の房水フレア強度は 4.64 ± 0.72 pc/ms であり, 罹病期間10年未満の乾癬群の 3.88 ± 0.58 pc/ms に比べて有意 ($p<0.05$) に

高値を示した (図3).

4. 乾癬の病勢と房水フレア強度

乾癬患者の PASI score は 6.93 ± 5.22 (平均値 $\pm$ 標準偏差) であった. PASI score 10以上の乾癬群の房水フレア強度は 4.99 ± 0.95 pc/ms であり, PASI score 10未満の乾癬群 3.90 ± 0.56 pc/ms に比べて有意 ($p<0.05$) に高値を示した (図4).

5. 乾癬の治療と房水フレア強度

乾癬患者20名すべて (100%) が皮膚病変に対してステロイド軟膏を外用しており, シクロスポリン (CYA) の投与をされている者は20名中8名 (40%), エトレチナートの投与をされている者は20名中3名 (15%) であった. また, psoralen ultra violet A (PUVA) 療法を行っている者は20名中4名 (20%) であった. CYA とエトレチナートを併用している者は2名, CYA と PUVA を併用している者は1名であった. CYA 投与群と非投与群, エトレチナート投与群と非投与群および PUVA 施行群と非施行群それぞれの房水フレア強度に有意差は認められなかった. また, ステロイド外用単独治療群と併用治療群との間にも房水フレア強度に有意差は認めなかった.

IV 考 按

乾癬は炎症性角化症群に属する全身性の皮膚疾患であり, 厚い銀白色の鱗屑を伴う境界明瞭で不整形, 偏平に僅かに隆起する紅斑を主徴とする. 本邦では, その発生率は約0.03~0.1%であり, 性差はなく, 0~80歳以上まで分布するが, 発症年齢は20~30代が最も多い¹⁾. また, 乾癬はその臨床所見から尋常性乾癬, 関節症性乾癬, 膿疱性乾癬の3病型に大別され, その他, 滴状乾癬, 乾癬性紅皮症などに分類される. また, 本症には根本的な治療方法は確立されておらず, 多くの対症的治療法が試みられている. 現在の乾癬治療の主役はステロイド軟膏の外用であり, 治療効果の評価として PASI score が用いられている. 原因については未だ解明されていないが, human leukocyte antigen (HLA) 遺伝子の解析により, 遺伝的素因に加えて何らかの環境因子が働いて発症するものと考えられている. 乾癬患者に急性前部ぶどう膜炎を合併することが従来から知られ, Lambert ら²⁾は乾癬患者112例中8例に, また, Catsarou-Castari ら³⁾は101例中3例にぶどう膜炎の合併を報告しているが, 本邦における報告例^{6)~8)}は稀である. 佐藤ら⁴⁾は尋常性乾癬に伴う急性前部ぶどう膜炎の症例において, ぶどう膜炎が消退した時期にもレーザーフレアセルメーターによって房水フレア強度が正常値よりも僅かに上昇し, しかも, その変動を観察して, ぶどう膜炎の急性増悪期前に上昇傾向を示すことを報告している.

房水フレア強度は様々な因子により影響を受ける. 年齢とともに増加し, 散瞳によって変動し, また, 日内変動を有することがこれまでの報告^{9)~11)}によって明らかにさ

れている。また、レーザーフレアセルメーターの機器の構造上、測定値に左右差を生じることも知られている⁵⁾。さらに、他に房水フレア強度に影響を及ぼす薬剤も存在する。乾癬患者の個々の治療方法は異なり、これらの治療方法が及ぼす房水フレア強度への影響も考慮して比較検討する必要がある。

乾癬の治療は、まず、皮膚病変に対するステロイド軟膏の外用を行う。これにより効果が認められない場合、あるいは PASI score 20 以上の場合には、外用に加え、PUVA 療法、あるいは CYA、メトトレキセートなどの免疫抑制剤や代謝拮抗剤、エトレチナートのようなレチノイドを導入する。どの治療法を選択するかは皮膚病変の性状、各々の薬剤の副作用、入院可能な生活環境などの因子により決定される。CYA、ステロイドには免疫抑制、抗炎症作用があり、これらの薬剤によって房水フレア強度は低下する可能性があるが、今回の我々の研究では、乾癬患者の房水フレア強度は正常人に比べ有意に高かった。このことは、CYA、ステロイドなどの免疫抑制、抗炎症作用にもかかわらず、乾癬という全身の炎症性疾患により血液房水柵が障害されて房水フレア強度が増加した可能性が考えられる。また、エトレチナートの副作用として前眼部炎症があるが¹²⁾、今回の研究ではエトレチナート投与群と非投与群の房水フレア強度に有意差は認められなかった。また、PUVA 療法に関しては顔面への照射は稀であり、紫外線カットゴーグルを装用するため、眼への影響はないと考えられる。

乾癬は臨床的に尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬の3病型に大別されるが、尋常性乾癬でも関節症を伴えば関節症性乾癬となり、無菌性膿疱性病変を伴えば膿疱性乾癬となる¹³⁾。関節症性乾癬や膿疱性乾癬は尋常性乾癬に比べて全身的な炎症症状が強く、特に関節症性乾癬にぶどう膜炎が合併しやすいと報告²³⁾されている。今回の検討では、尋常性乾癬の患者とその他の乾癬の患者との間に房水フレア強度の有意差は認められなかったが、その原因として対象数の少なさが挙げられる。尋常性乾癬 18 名に対し、その他の乾癬は 4 名、特に関節症性乾癬は 1 名であった。関節症状、あるいは炎症症状の比較的高い関節症性乾癬や膿疱性乾癬の対象数を増して検討すれば、各乾癬病型の房水フレア強度に有意差の可能性があるも否定できない。

乾癬の病勢を客観的に評価する指標として PASI score がある。これは頭部、体幹、上肢、下肢ごとに皮膚所見と病巣範囲をスコア化して算出するものである¹⁴⁾。PASI score による重症度の区分は明確に規定されていないが、10 以下は軽症、10~20 はやや中等度、20 以上が中症で CYA、PUVA、エトレチナートのいずれかを導入する目安となる。今回我々は、PASI score 10 未満と 10 以上の群で分けたところ、PASI score 10 以上の群の房水フレア強度が 10 未満の群より有意に高値を示す結果

となり、病勢の強いものが房水フレア強度も高いと考えられた。また、ステロイド外用に加えて他の薬剤との併用療法を行っている 12 名は、過去に PASI score 20 以上であるが、この併用療法群とステロイド単独療法群の間で房水フレア強度に有意差を認められないことから、乾癬患者の房水フレア強度上昇は過去よりも現在の皮膚病勢を反映しているものと考えられる。

また、罹病期間 10 年未満の群の房水フレア強度に比べ、10 年以上の群が有意に高値を示したことから、罹病期間も房水フレア強度を増加させる要因の一つである可能性があるが、罹病期間 10 年未満の群の年齢 29.4 ± 5.3 歳に比べ、罹病期間 10 年以上の群の年齢は 44.5 ± 10.5 歳と有意 ($p < 0.01$) に高いため、年齢による影響も無視できない。

房水は、眼球の形状保持に不可欠な要素であるとともに、中間透光体の構成要素の一つとして透明性の保持が重要である。また、房水循環によってそれに接する角膜、水晶体のような無血管組織に酸素や栄養を補給する一つのルートである。血液房水柵は、これらの目的を達成するために必要不可欠な機能であり、最大の特徴は血漿蛋白に対する阻止機能である。房水中に含まれる蛋白は血中濃度の 100 分の 1 以下で、 $13.5 \sim 23.7 \text{ mg/100 ml}$ とされている¹⁵⁾¹⁶⁾。血液房水柵は毛様体無色素上皮と虹彩血管内皮細胞から成るが、その tight junction のために房水中の蛋白組成は血液の中に比べ、低分子量であるアルブミンや β グロブリンが多く、高分子量である β リポ蛋白や免疫グロブリンが少ないという特徴を持っている¹⁷⁾。しかし、ぶどう膜炎などの炎症によって血液房水柵の選択性が障害され、低分子量の蛋白のみならず、IgG や IgA などの高分子量の蛋白も房水中に認められるようになる¹⁸⁾。

乾癬では血清中免疫グロブリン、特に、IgA が高値となり病勢と平行して変動し、さらに、リウマチ因子類似の IgG に対する IgA 抗体、IgG 抗体が産生されると報告^{19)~22)}されている。また、乾癬患者の皮膚病変部に微小血管の過形成を認め²³⁾、血管壁や真皮表皮接合部に C₃、IgA、IgM の沈着を認めている²⁴⁾。乾癬は全身性疾患なので、このような血管病変が眼内に存在する可能性もあり、これが血液房水柵の障害につながり、乾癬患者における房水フレア強度の上昇の原因ではないかと考えられる。

現在、我々は乾癬患者の血清蛋白と房水フレア強度の関係を検討中であり、乾癬患者の病勢や血清蛋白の変動と房水フレア強度の関係については長期的な追跡と検討が必要であると考えている。

今回の研究では、乾癬患者の房水フレア強度が正常人に比べ有意に高値を示した。さらに、乾癬に 10 年以上の長期にわたって罹患している患者、乾癬の病勢の比較的高い患者で房水フレア強度は高値を示した。このことから、乾癬による炎症は血液房水柵を障害し房水フレア値

を上昇させ、その程度は乾癬の罹病期間や病勢に関係があると考えられた。我々は眼症状を訴えない乾癬患者において、房水フレア強度が増加していることを初めて見出した。今後、乾癬に長期罹患している患者や病勢の強い患者は皮膚科的検査のみならず、眼科的検査も必用である可能性が示唆された。

文 献

- 1) 小澤 明：乾癬の治療における最新の知見。日本医事新報 No 3459: 3—17, 1990.
- 2) Lambert JR, Wright V: Eye inflammation in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 35: 354—356, 1976.
- 3) Catsarou-Catsari A, Katsambas A, Theodoropoulos P, Stratigos J: Ophthalmological manifestations in patients with psoriasis. *Acta Derm Venereol* 64: 557—559, 1984.
- 4) 佐藤 剛, 本村幸子, 飯島茂子, 飯塚 正, 鈴木庸一, 小沢忠彦：乾癬に伴う急性前部ぶどう膜炎の一例。眼臨 89: 389—392, 1995.
- 5) 釣巻 穰：レーザーフレアセルメーター測定値の左右眼差。日眼会誌 98: 258—263, 1994.
- 6) 鈴木参郎助, 村木康秀, 安藤靖恭, 田中悦子, 神園純一, 宗司西美：尋常性乾癬に合併した急性前部ぶどう膜炎の2症例。眼紀 44: 1039—1044, 1993.
- 7) 平井さと子, 沢田壺子：ブドウ膜炎を伴った乾癬の1例。日皮会誌 90: 605—609, 1980.
- 8) 山本保範, 多田 玲, 下村嘉一, 湯浅武之助：膿疱性乾癬にみられた前房蓄膿を伴うぶどう膜炎。臨眼 36: 217—221, 1982.
- 9) 大鹿哲郎, 新家 真, 増田寛次郎：正常人眼における前房フレアの日内変動フレア・セルメーターを用いて。日眼会誌 92: 1196—1201, 1988.
- 10) 大鹿哲郎, 加藤 聡, 稲用和也, 森 樹郎, 新家 真：散瞳による正常人前房フレア・細胞の変化。日眼会誌 93: 698—704, 1989.
- 11) Sawa M: Clinical application of laser flare-cell meter. *Jpn J Ophthalmol* 34: 346—363, 1990.
- 12) Havener WH: Vitamins. *Ocular Pharmacology* 6: 510—519, 1994.
- 13) 竹松英明, 萩野篤彦：関節症性乾癬・膿疱性乾癬。田上八朗(編)：皮膚科 Mook No 2, 乾癬とその周辺疾患。金原出版, 東京, 138—153, 1984.
- 14) Fredriksson T, Pettersson U: Severe psoriasis—Oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica* 157: 238—244, 1978.
- 15) Krause U, Rautino V: Protein of the normal human aqueous humor. *Ophthalmologica* 159: 178—185, 1969.
- 16) Dernouchamps JP: The proteins of the aqueous humor. *Doc Ophthalmol* 53: 193—248, 1982.
- 17) Stjernschantz J, Uusitalo R, Palkama A: The aqueous protein of the rat in the normal eye and after aqueous withdrawal. *Exp Eye Res* 16: 215—221, 1973.
- 18) Krause U, Rautino V: The proteins of the pathologic human aqueous humor. *Ophthalmologica* 160: 280—287, 1970.
- 19) Varelzidis A, Theodoridis A: Serum immunoglobulin in psoriasis before and after violet light therapy. *Br J Dermatol* 85: 14—17, 1971.
- 20) Kikindjanin V, Milakov J: Serum immunoglobulin and complement levels in patients with psoriasis vulgaris. *Allerg Immunol* 22: 143—146, 1976.
- 21) Guilhou JJ, Clot J, Meynadier J, Lapinski H: Immunological aspects of psoriasis; Immunoglobulins and anti-IgG factors. *Br J Dermatol* 94: 501—507, 1976.
- 22) Florin-Christensen: Anti- γ -globulin factors in psoriasis. *Dermatologica* 149: 220—224, 1974.
- 23) Ryan TJ: The blood vessels of the skin. *J Invest Dermatol* 67: 110—118, 1976.
- 24) Ullman S, Halberg P, Hentyer B: Deposits of immunoglobulin and complement in psoriatic lesions. *J Cutaneous Pathol* 7: 271—275, 1980.