

尋常性乾癬患者における 血清尿酸値の検討

原藤 緑

帝京大学医学部皮膚科学講座

背景・目的：尋常性乾癬患者は健常人と比較して血清尿酸値が高いことは報告されているが、その理由はまだ不明である。本研究では尋常性乾癬患者の血清尿酸値と皮疹の重症度 (psoriasis area and severity index, PASI)、腎機能との関連性を検討した。

対象・方法：2013年1月～2015年8月の帝京病院皮膚科初診患者のうち、病歴、臨床症状、組織学的所見から尋常性乾癬と診断した外来患者について、半年以内に内服療法、光線療法、生物学的製剤による治療を行った患者と高尿酸血症を内服加療中の患者を除外した乾癬患者男性計16名を対象とした。乾癬患者男性16名の平均年齢は 56.7 ± 1.8 歳、平均PASIは 13.34 ± 6.23 、初診時までの乾癬の平均罹病期間は約 12 ± 11 年であった。対照群は乾癬以外で皮膚科を受診した男性健常人で年齢を揃えて検討した。

結果：尋常性乾癬患者群における血清尿酸値は対照群と比較して有意に高値であった。尋常性乾癬患者群および対照群ともに血清尿酸値とeGFRには相関関係はみられなかった。尋常性乾癬患者群における血清尿酸値とPASIには相関関係はみられなかった。

結論：尋常性乾癬患者の血清尿酸値が高いことは確認できた。PASIあるいは腎機能との関連性は明らかにならなかったが、メタボリックシンドロームとの関連性は今後の検討が待たれる。

キーワード：尋常性乾癬、血清尿酸値、PASI、腎機能、eGFR

Investigating serum uric acid level of psoriasis patients

Midori Harafuji

Department of Dermatology, Teikyo University School of Medicine

Background:

It is reported that the serum uric acid level of psoriasis patients is higher than that of healthy individuals. However, the exact cause remains unclear. In this study, we investigated the relationship between the serum uric acid level and PASI (psoriasis area and severity index) or, renal function within psoriasis patients.

Method:

A total of 16 male patients were selected from outpatients who had visited the dermatology department of Teikyo University for the first time from Jun 2013 to Aug 2015 and had been diagnosed as psoriasis vulgaris based on their medical history, clinical manifestations, and histologic findings. Those who were being treated psoriasis with oral medicines, biologics or phototherapy within the last 6 months and those who were treating hyperuricemia were excluded. Subjects were finally narrowed down to only males in both the psoriasis group and the control group. Those 16 male psoriasis patients' average age was 56.7 ± 1.8 years, average PASI was 13.34 ± 6.23 , and average disease duration of psoriasis was approximately 12 ± 11 years.

Results:

The serum uric acid levels of the psoriasis patients were significantly higher than those in the control group. The serum uric acid level and eGFR level showed no significant correlation both in the psoriasis patients group and in the control group. The serum uric acid level and PASI level showed no significant correlation in the psoriasis patients group.

Conclusion:

The serum uric acid level of Japanese psoriasis patients was significantly increased compared to healthy individuals. However, there was no significant correlation between serum uric acid level and PASI or renal function. The association of serum uric acid level with metabolic syndrome requires further investigation.

Key words: Psoriasis vulgaris, serum uric acid level, PASI, kidney function, eGFR

はじめに

尋常性乾癬 (Psoriasis vulgaris: PsV) とは、全身に多発する境界明瞭な紅斑と厚い鱗屑を特徴とする慢性の炎症性皮膚疾患である¹⁾。病因としては多因子遺伝、ストレスや薬剤、感染症、外傷などの環境要因、免疫学的異常、表皮角化細胞の分化・増殖異常などが指摘されている^{1) 2)}。発症年齢は20~50歳代が多く、男女比は2:1と男性に多い傾向がある。また発症には人種差があり、欧米人の2-3%と比較して、日本人の有病率は0.02~0.1%程度と少ない³⁾。

皮膚疾患である乾癬と尿酸の関連性については、古くより議論されている。尋常性乾癬患者は健常人と比較して血清尿酸値が高いこと^{4) 5) 6)}は1981年には報告されており、尋常性乾癬患者の約30-40%に高尿酸血症が認められること⁷⁾も知られている。一方で何故乾癬で血清尿酸値が高くなるのかは未だ解明されていない。概ね3つの理由が推測されている。1つめが、尿酸はDNAとRNAの構成分子であるプリン体のヒトでの最終代謝産物であるため、尋常性乾癬では表皮のターンオーバーが亢進していて、表皮での核酸合成亢進の結果、高尿酸血症となっているのではないかとする説である⁷⁾。2つめは肥満では高尿酸血症の患者が多く、尋常性乾癬患者では肥満が多いため高尿酸血症が多いのではないかとする説である⁸⁾。3つめは乾癬であることが腎障害のリスク因子であることが近年わかってきており、血清尿酸値が乾癬でよくみられる腎障害に伴い上昇しているとする説である。これまで乾癬と血清尿酸値の関係性は調べられてきているのに対して、乾癬患者における血清尿酸値とメタボリックシンドロームや腎機能との関連性はまだ精査されていない。また本邦では乾癬患者の血清尿酸値に注目した臨床研究は近年ほとんど報告されていない。

そこで我々は当科を最近2年間に受診し外用のみで加療されていた男性乾癬患者16名の血清尿酸値と皮疹の重症度 (psoriasis area and severity index: PASI ; 表1)、腎機能との関連性を検討した。

方法

1) 対象

2013年1月~2015年8月の帝京病院皮膚科初診患者のうち、病歴、臨床症状、組織学的所見から尋常性乾癬と診断した外来患者について半年以内に内服療法 (エトレチナート、シクロスポリン、メトトレキサート)、光線療法 (narrow band UVB、psoralen-ultraviolet A therapy:PUVA) や生物学的製剤 (アダリムマブ、インフリキシマブ、ウステキヌマブ、セクキヌマブ) による治療が行われていた患者と高尿酸血症を内服加療中の患者を除いた。さらに尿酸値は性差があるので、患者群と対照群で性別を男性に揃えた結果、男性患者計16名が対象となった。詳細を表2に示す。乾癬患者男性16名の平均年齢は

56.7±1.8歳、平均 PASI は 13.34±6.23、初診時までの乾癬の平均罹病期間は約 12±11 年であった。対照群は乾癬以外で皮膚科を受診した男性 11 名で平均年齢は 54.8±1.8 歳であった。乾癬患者群と対照群で年齢に有意差はなかった。乾癬患者群、対照群いずれも研究参加について口頭と書面でインフォームドコンセントを得た。

2) 尿酸値、クレアチニン値、eGFR 値の測定方法

全血を採取し、遠心分離を 3500rpm、4 分で行って血清を採取した。血清は使用するまで-80°Cで冷凍保存した。尿酸値は BioAssay System (CA, USA) の enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) キットを用いて測定した。クレアチニン値は abcam (Cambridge, UK) の ELISA キットを用いて測定した。eGFR は性別、年齢、血清クレアチニン値から日本人での算出式として下記の eGFR 推算式を用いて算出した⁹⁾。

$$\text{eGFR (ml/分/1.73m}^2\text{)} = 194 \times \text{Cr}^{-1.094} \times \text{年齢 (歳)}^{-0.287} \text{ (男性) Cr: 血清 Cr 濃度 (mg/dl)}$$

3) 統計学的解析

PASI、罹病期間、血清尿酸値、eGFR の値は平均値と標準偏差を算出した。乾癬患者群と対照群の 2 群間の比較は、Mann-Whitney の U 検定を用いた。2 群間での相関は、spearman の相関係数(r) を算出して、p<0.05 を有意差ありとした。

結果

尋常性乾癬患者群と対照群における血清尿酸値および eGFR の比較

尋常性乾癬患者における尿酸値(12.96±0.94nmol)は対照群(7.08±0.31nmol)と比較し有意に高値であった。(p<0.05; 図 1)。尋常性乾癬患者における eGFR(76.97±4.72ml/分/1.73m²)は対照群(83.56±13.05ml/分/1.73m²)と比較し有意差はなかった(p=0.7897; 図 2)。以上より、乾癬患者群の方が対照群と比較して血清尿酸値は有意に高かったが、eGFR 値は差がなかった。

尋常性乾癬患者と対照群における血清尿酸値と eGFR との関連性

血清尿酸値と eGFR の相関を調べたところ、尋常性乾癬患者群では相関関係はみられなかった(r: -0.1209; p=0.6537; 図 3 上)。対照群でも相関関係はみられなかった(r: -0.3727 ; p=0.2608; 図 3 下)。以上より尋常性乾癬患者群、対照群ともに血清尿酸値と eGFR には相関関係がみられなかった。

尋常性乾癬患者群における血清尿酸値と PASI との相関

尋常性乾癬患者群における血清尿酸値と PASI との相関関係を調べたところ、

相関関係はみられなかった ($r: -0.2476$, $p=0.3525$; 図 4)。

考察

今回、乾癬患者は対照群に比較して有意に血清尿酸値が高いという結果が得られた。

血清尿酸値が上昇する背景には、尿酸の産生亢進と排泄低下がある¹⁰⁾。尿酸の産生亢進の背景には、プリン体の過剰摂取や飲酒、肥満による肝臓でのペントースリン酸経路活性化、悪性腫瘍を含む細胞増殖、細胞の新陳代謝の亢進、遺伝的体質などがある。尿酸の排出低下の原因としては、腎機能の低下、飲酒、肥満、利尿薬やアスピリンなどによる薬物の影響などがある。

乾癬は表皮細胞の増殖、分化異常を伴う疾患であり、そのため健常人の表皮のターンオーバーが約1ヶ月であるのに対して、乾癬の表皮のターンオーバーは4-5日と著しく短くなっている。結果として、表皮では核酸の生成、代謝が促進し、尿酸の産生が亢進して高尿酸血症になるとも考えられている。この説が正しいのであれば、乾癬の全身に占める皮疹面積が広いなど、乾癬の重症度と血清尿酸値が相関しそうであるが、これまでのところ一定の見解は得られていない¹¹⁾¹²⁾¹³⁾¹⁴⁾。例えば関節症性乾癬の患者では血清尿酸値と PASI は相関を認めないとの報告がされている¹²⁾一方で、尋常性乾癬患者においては血清尿酸値と PASI には相関があるとの報告も最近されている¹⁴⁾。本検討においては PASI スコアと血清尿酸値には相関関係は認められなかった。以上から、乾癬における表皮のターンオーバーの亢進が血清尿酸値の上昇に寄与する部分はあるとしても、これが主な原因とは断定しにくい。

尿酸の産生はメタボリックシンドロームでも亢進する。メタボリックシンドロームとは、内臓脂肪蓄積（臍レベルの内臓脂肪面積：男女とも 100cm^2 以上、相当するウエスト周囲長：男性 85cm 以上、女性 90cm 以上）に加えて複数の危険因子（糖代謝・脂質異常・血圧の異常の2項目以上）をもつ場合をいう¹⁵⁾。内臓脂肪の蓄積により多量の遊離脂肪酸やグリセロールが肝臓に取り込まれ、ペントースリン酸経路が活性化してプリン体の *de novo* 合成を亢進することで高尿酸血症がもたらされる。さらに異所性脂肪蓄積によりインスリン抵抗性が増し、高インスリン血症になることで、近位尿細管における尿酸輸送体を介する尿酸再吸収が亢進し、高尿酸血症がもたらされると考えられる¹⁶⁾。このメタボリックシンドロームが乾癬患者で多いということが近年報告されている¹⁷⁾。乾癬患者の約40%に肥満が認められ¹¹⁾、海外では、40歳以降で皮膚科のクリニックを受診した患者において、乾癬で受診した患者とそれ以外の疾患で受診した患者を比較したところ、有意に乾癬患者群でメボリックシンドロームが多かったとの報告がある ($30.1\% \text{ vs } 20.6\%$, $p=0.005$)¹⁷⁾。メタボリックシンドロームの構成要素が増加するにつれ血清尿酸値は上昇し¹⁸⁾、逆に血清尿酸値が上昇するに

つれてメタボリックシンドロームの罹患率は高くなるという報告もある¹⁹⁾。乾癬の重症度とメタボリックシンドロームのリスクには相関はないものの¹⁷⁾、乾癬患者はメタボリックシンドロームでよくみられる糖尿病、高血圧症、高脂血症、ひいては心筋梗塞になりやすいと言われている²⁰⁾。乾癬と心筋梗塞の関係をわかりやすく示した「Psoriatic March」という概念が近年提唱されている²¹⁾。乾癬の炎症がインスリン抵抗性を引き起こし、それが血管内皮細胞の機能障害、アテローム性動脈硬化症、ひいては心筋梗塞の発症にマーチのようにつながっていくという考えである。この際、肥満でみられる全身炎症と乾癬での皮膚の炎症は、互いの炎症を増悪させうる関係にあると考えられている。

本検討の乾癬患者のBMIは25と肥満傾向を示したため、乾癬患者の血清尿酸値が上昇していた可能性が考えられる。一方でメタボリックシンドロームかどうか、腹囲、血糖、コレステロール、血圧を測定し確認できていないことが本検討の問題点であり、今後の検討課題である。

次に尿酸排泄低下の原因として、腎機能低下がある。最近では乾癬は中等度から重症の慢性腎不全の独立したリスク因子であると報告されている²²⁾。本研究ではNSAIDs、シクロスポリンなど血清尿酸値に影響を与えうる内服薬を投与されている患者は対象から除外したうえでクレアチニンやeGFRを調べた。しかし乾癬患者は対照群と比較してeGFRで有意差はなかった。これは対照患者数が少なかったことや最重症の乾癬はほとんど本検討には組み入れられていないことが影響しているかもしれない。乾癬が腎機能低下を招く機序は不明だが、ごく最近、中等度～重症の乾癬では糸球体疾患、特にIgA腎症のリスクが高く、これにより腎機能が低下しているのではないかと報告されている²³⁾。また血清尿酸値が高いと腎機能が悪化するが²⁴⁾、乾癬が慢性腎不全の独立したリスク因子であるとの報告²²⁾では、尿酸値による補正が行われていない。今後乾癬での腎機能障害において血清尿酸値の補正も行った大規模な検討が必要と考える。クレアチニン値尿酸値の測定は今回はELISA法で測定したが、通常酵素法での測定を検討する。また血清尿酸値上昇の解析には尿中尿酸排泄量の測定が不可欠であり、尿酸排泄量低下型かあるいは産生過剰型か今後検討する。

以上、今回の検討では乾癬患者の血清尿酸値が高いことは確認できたが、PASIあるいは腎機能との関連性はなかった。今後n数を増やし、最重症例を組み入れての検討が必要と考える。

最後に乾癬患者において認められる高尿酸血症を治療する意味があるかどうかであるが、アロプリノール内服群とプラセボを二重盲検で比較したところ、血清尿酸値を下げても乾癬の皮疹に影響はないという報告があるため²⁵⁾、皮疹の改善にはつながらないであろう。しかし乾癬で多いと言われている心血管イベントや腎障害は高尿酸血症に伴ってみられる病態でもあるため、そのリスクを

減らすという点では、血清尿酸値を下げる意味はあると思われる。

以上本研究から導ける結論は、尋常性乾癬患者は血清尿酸値が有意に高く、その要因として皮疹のターンオーバーの亢進や腎機能低下は考えにくいがメタボリックシンドロームによる可能性は考え得るということである。

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渡辺晋一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多田弥生准教授に深謝致します。ELISA に関するご指導を賜りました Hau 先生、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鎌田昌洋先生、武岡伸太郎先生、冲永昌悟先生、清水輝夫先生、櫻木麻依子さんに感謝致します。

文献

- 1)Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med* 2009; 361: 496-503.
- 2)Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet* 2007; 370: 263-71.
- 3)Kawada A, Tezuka T, Nakamizo Y, et al. A survey of psoriasis patients in Japan from 1982 to 2001. *J Dermatol Sci* 2003; 31: 59-64.
- 4)Goldman M. Uric acid in the etiology of psoriasis. *Am J Dermatopathol* 1981; 3: 397-404.
- 5)Gisoni P, Targher G, Cagali A, et al. Hyperuricemia in patients with chronic plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2013; 70: 127-30
- 6)Isha, Jain VK Lal H. C-Reactive Protein and Uric Acid Levels in Patients with Psoriasis. *Ind J Clin Biochem* 2011; 26: 309-11.
- 7)Eisen AZ, Seegmiller JE. Uric acid metabolism in psoriasis. *J Clin Invest* 1961; 40: 1486-94.
- 8)Takahashi H, Takahashi I, Honma M. Prevalence of metabolic syndrome in Japanese psoriasis patients. *J Dermatol Sci* 2010; 57: 143-4.
- 9)日本腎臓学会編. 腎機能の評価法: 成人. CKD 診療ガイド. 東京: 東京医学社; 2012. P.18.
- 10)嶺尾郁夫, 木村武量, 末原節代, 他. 【痛風・高尿酸血症をめぐって】高尿酸血症とメタボリックシンドローム. *総合臨床* 2010; 59: 257-62.
- 11)Cassano N, Carbonara M, Panaro M, et al. Role of serum uric acid in conditioning the association of psoriasis with metabolic syndrome. *Eur J Dermatol* 2011; 21: 808-9.
- 12)Bruce IN, Schentag CT, Gladman DD. Hyperuricemia in psoriasis arthritis: prevalence and associated features. *J Clin Rheumatol* 2000; 6: 6-9.
- 13)武田行正, 小林博人, 井本敏弘. 乾癬患者の血清尿酸値. *皮膚* 1989; 6: 785-7.
- 14)Yilmaz E, Tamer E, Artuz F, et al. Evaluation of serum uric acid levels in psoriasis vulgaris. *Turk J Med Sci* 2017; 47: 531-534.
- 15)Teramoto T, Sasaki J, Ueshima H, et al. Metabolic syndrome. *J Atheroscler Thromb* 2008; 15: 1-5.
- 16)DeFronzo RA, Goldberg M, Agus ZS. The effects of glucose and insulin on renal electrolyte transport. *J Clin Invest* 1976; 58: 83-90.
- 17)Gisoni P, Tessari G, Conti A, et al. Prevalence of metabolic syndrome in

patients with psoriasis: hospital-based case-control study. *Br J Dermatol* 2007; 157: 68-73.

18)Hjortnaes J, Algra A, Olijhoek J, et al. Serum uric acid levels and risk for vascular diseases in patients with metabolic syndrome. *J Rheumatol* 2007; 34: 1882-7.

19)Ishizaka N, Ishizaka Y, Toda E, et al. Association between serum uric acid, metabolic syndrome, and carotid atherosclerosis in Japanese individuals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 1038-44.

20)Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey, C, Vazquez-Rodriguez TR, et al. Asymptomatic hyperuricemia and serum uric acid concentration correlate with subclinical atherosclerosis in psoriatic arthritis patients without clinically evident cardiovascular disease. *Semin Arthritis Rheum* 2009; 39: 157-62.

21)Boehncke WH, Boehncke S, Tobin AM, et al. The 'psoriatic march': a concept of how severe psoriasis may drive cardiovascular comorbidity. *Exp Dermatol* 2011; 20: 303-7.

22)Farmer CK, Stevens PE. Chronic kidney disease:Psoriasis-a risk factor for chronic kidney disease? *Nat Rev Nephrol* 2014; 10: 12-3.

23)Grewal SK, Wan J, Denburg MR, et al. The risk of IgA nephropathy and glomerular disease in patients with psoriasis: A population based cohort study. *Br J Dermatol* 2016; doi 10. 1111 / bjd. 14961.

24)Iseki K, Iseki C, Kinjo K. Changes in serum uric acid have a reciprocal effect on eGFR change: a 10-year follow-up study of community-based screening in Okinawa, Japan. *Hypertens Res* 2013; 36: 650-4.

25)Eleasar JF, Mark AN. Allopurinol in psoriasis-a double-blind study. *Br J Dermatol* 1973; 89: 83-6.

図 1 : 乾癬患者群と対象患者群の血清尿酸値の比較。

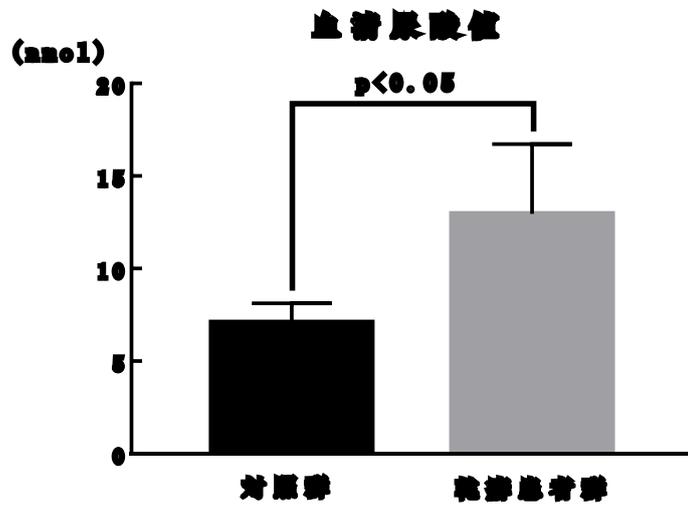
図 2 : 乾癬患者群と対照群の血清尿酸値と eGFR の相関図。

図 3 : (上) 乾癬患者群における血清尿酸値と eGFR の相関図。(下) 対照群における血清尿酸値と eGFR の相関図。

図 4 : 乾癬患者群における血清尿酸値と PASI スコアの相関図。

表 1 : psoriasis area and severity index: PASI の説明。

表 2 : 乾癬患者 16 名と対照群 11 名の詳細。



☒ 1

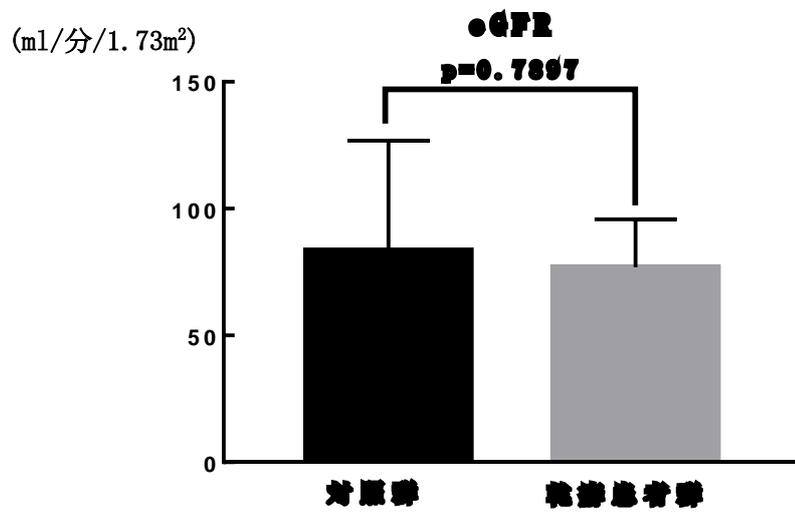


图 2

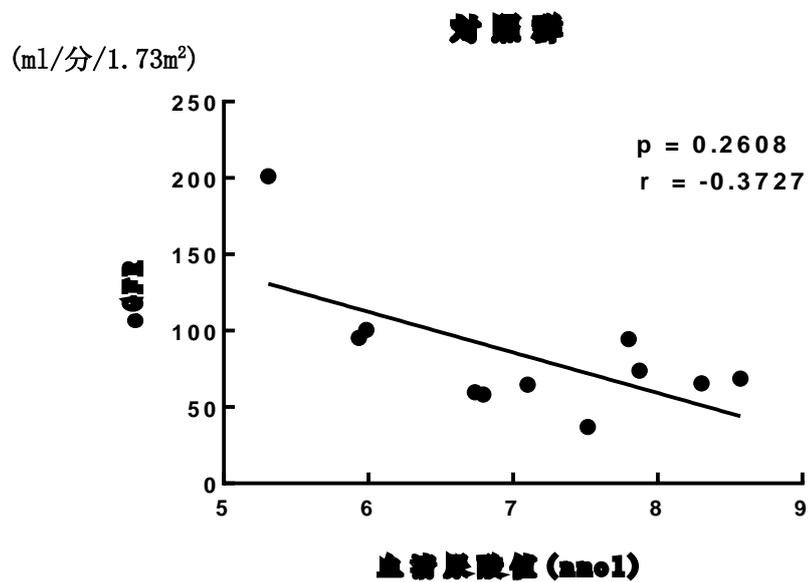
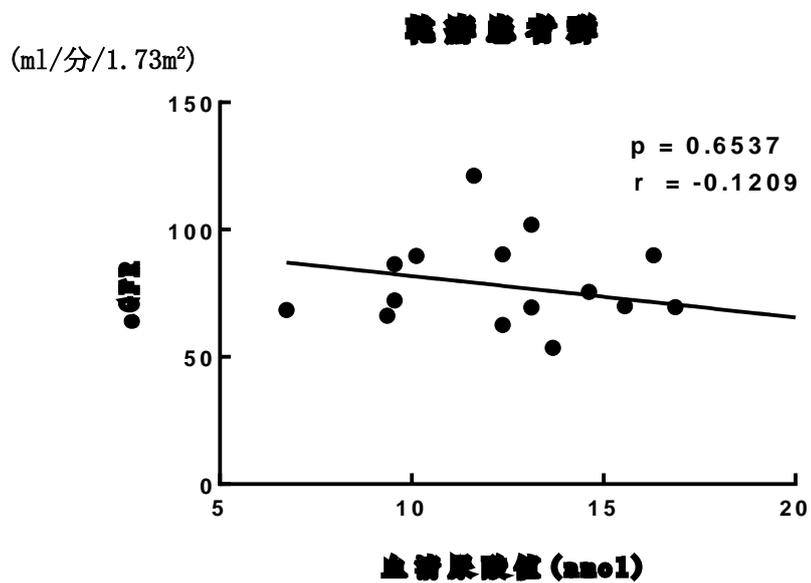
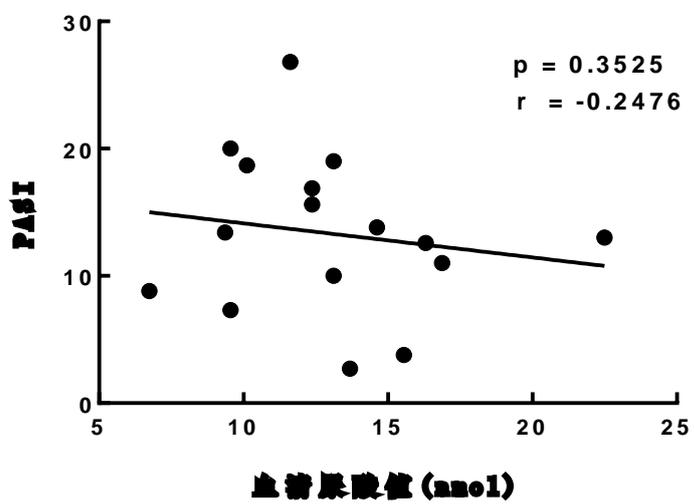


図 3

乾癆患者群



☒ 4