

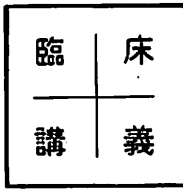
AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

皮膚科の臨床 (1987.04) 29巻4号:347～354.

尋常性乾癬の病態生理

飯塚一



尋常性乾癬の病態生理

飯塚 一*

今日のテーマは尋常性乾癬です。この病気は皮膚科ではそれほど珍しいものではありません。しかしながら乾癬は表皮という組織を考えると、一つの典型的な病態モデルになっており、ひるがえって私たちに正常な表皮の営みを考えさせてくれるという意味で、きわめて重要な疾患であります。また治療に反応し、一見正常な状態にもどすことができるという性質ももっていますから、正常表皮の機能の一面を誇張した状態で示しているといういい方もできるでしょう。

さて第1表をみてみましょう。尋常性乾癬表皮の病態生理はこの表のようにまとめることができます。

一つは表皮細胞増殖の亢進です。ご承知のように表皮は基底細胞層で分裂し、有棘細胞層、顆粒細胞層へと上方に移動しながら成熟分化し、最終的に細胞死とともに角化を完了して角層になります。この角層は正常な状態では上から順次剥げ落ちていくため、表皮は厚くもならず薄くもならず一定の厚さを保っています。つまり表皮は全体として動的平衡状態にあるわけで、表皮細胞の supply としては細胞分裂が、loss としては剥離(鱗屑)が相当し、この2つのバランスが崩れると、当然表皮の構造や機能に大きな変動もたらされることになります。

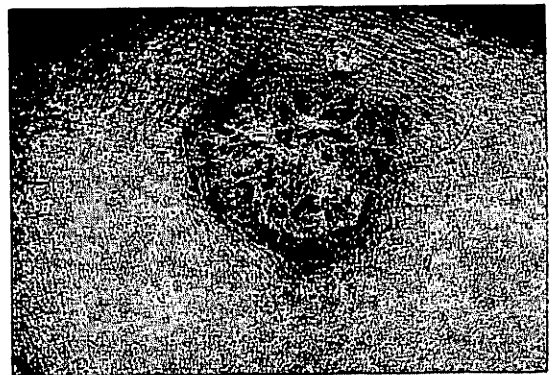
尋常性乾癬は、まず表皮細胞が増殖傾向に強く傾いた状態と理解して下さい(第1表)。臨床的には、このような特徴的な皮疹を作ってきます(第1図)。教科書的に銀白色の鱗屑をともなう浸潤性紅斑性局面といわれるものです。ここ

で大事なことは、乾癬はこの状態で正常とは異なった別のバランスを保っているということです(もちろん病変の成立ないし治癒過程といった動いている状態は除きます)。つまりどんどん表皮を作っていると同時にどんどん剥げおちている状態でもあるという意味です。そうでないと表皮は積み重なっていってしまうでしょう。この点で乾癬は腫瘍性の増殖と根本的に異なっています。先ほどいいました乾癬に特徴的な銀白色の鱗屑は、実はこのバランスを保つうえで必然的に要求される亢進した落屑状態を示しているわけです。

では、この状態をどのように定量化することができるのでしょうか? 直観的に ① どんどん

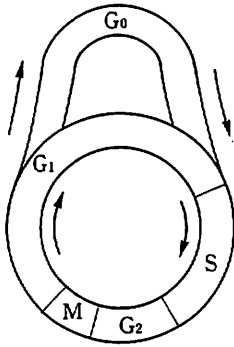
第1表 Pathophysiology of Psoriasis

- | | |
|----|--------------------------------------|
| 1. | increased keratinocyte proliferation |
| 2. | decreased epidermal turnover time |
| 3. | defective keratinization |



第1図 乾癬皮疹の臨床像
銀白色の鱗屑をともなう浸潤性紅斑性局面を認める

* Hajime IIZUKA, 旭川医科大学, 皮膚科, 教授



第2図 cell cycle の模式図

本文中の仮定の妥当性については実は大きな議論がある。この図で示す G₀ の概念がそれで、G₀ に属する細胞集団は cell cycle には直接含まれないが、なんらかのシグナルにより cycle に移行して細胞分裂に至るものと考えられている。だとすると germinative cell population は単一ではない。G₁ と G₀ に属する細胞は事実上区別がつかないため cell cycle 時間を決定するに際して growth fraction という概念を採用し、本当に cycle をまわっている細胞の割合を決定するのだが、この部分で大きな誤差が生じ、狭義の表皮の cell cycle time については今でも論争がつづいている。また、最近の移行確率モデルに従えば germinative cell population は単一となるが、この場合はそもそも cell cycle という時間的に連続した概念そのものが成立しなくなってしまう。いずれにしても後述の turnover time との関連における cell cycle time は、それらの要素をある程度含めた暫定的な平均時間として解釈すべきである。

作られる状態を示すパラメーターと ② どんどん剥げおちる状態を示すパラメーターが考えられます。しかし平衡状態にあるわけですから、この2つはうち消しあっていることとなります。つまり①と②は概念的には異なるものの、結局同じ現象をみていることになり、片方だけで十分です。そこで①だけをとりこれを cell cycle time と便宜的に呼びましょう。この cell cycle time は、表皮の germinative cell population というものを想定し、この細胞集団が分裂して細胞数が2倍になるために要する平均時間と定義されます。germinative cell とは分裂する能力のある細胞のことで、いいかえると十分時間を与えると必ず分裂する細胞のことです。表皮において germinative cell はふつ

うは基底細胞で近似されますが、厳密には、基底細胞層直上の細胞層の約1/3を、また乾癬のように増殖が亢進した状態では数層まで上方の細胞集団を含んでいるものと考えられています。いずれにしても cell cycle time の概念には、均一の germinative cell というものが存在しており、また個々の germinative cell は cell cycle に従って順番に動いているという仮定があります(第2図)。

さて、cell cycle time が経過すると germinative cell population は2倍になるわけですから、細胞増殖の程度は cell cycle time の増減という形で定量化されることとなります(あるいは cell cycle time の逆数を取り、単位時間あたりの細胞増殖率という形で示すこともできます)。そこで第2表をみてみましょう。尋常性乾癬では明らかに cell cycle time が短縮しています。つまり乾癬において細胞増殖が非常に亢進していることが一応このように定量化されたわけです。

ではこれだけ考えればよいのでしょうか。乾癬で他に動いているパラメーターはないでしょうか? ここででてくるのが turnover time の概念です。turnover time というのは、今度は表皮全体を平衡状態にある閉じられた細胞集団と考え、その中で表皮細胞が分裂し、上方へ移動し、剥げおちるまでの平均時間として定義されたものです。つまり turnover time で定義された時間がたつと、表皮は全体が置きかわることとなります。したがって turnover time は当然その中に cell cycle time と名付けたパラメーターを含有しています。ただし、この2つの概念は同値ではないことに注目して下さい。たとえば turnover time が一定で、かつ細胞増殖と剥げおちるスピードが亢進したバランスも理論的にはありうるからです。実は尋常性乾癬は表皮細胞の増殖亢進と同時に、この turnover time が異常に短縮していることが大きな特徴なのです。第2表をみると乾癬では turnover time が異常に短縮していることがわかるでしょう。これで病態生理の2番目まで

第2表 Epidermal Cell Kinetics in Psoriasis

A.	Cell Cycle Time*		Turnover Time**	
Normal	457 h		28 (14+14) days	
Psoriasis	37.5 h		4 (2+2) days	

* Weinstein & Frost Arch Dermatol, 1971
** Van Scott & Farber Dermatology in General Medicine, 1971

B.	Cell Cycle Time	Transit Time		Turnover Time
		viable	horny layer	
Normal	13	12	14	39 days
Psoriasis	1.5	1.75	2	5.25 days

Weinstein et al. J Invest Dermatol, 1984, 1985

説明いたしました。

さてもう一度いいますが、第1表の1と2は独立した概念です。この2つが独立している理由は単純に言えば、turnover timeには細胞増殖のほか表皮細胞が上方へ移動し剥げおちるまでの時間の要素が入っているからです。これを transit time と名づけましょう。turnover time, cell cycle time, transit time の3つのパラメーターの間には次のような関係が成り立ちます。いずれも個々の細胞によってばらつきがありますから、平均的な時間と理解して下さい。

$$\text{turnover time} = \text{cell cycle time} + \text{transit time} \quad \dots\dots\textcircled{1}$$

ここで①式の意味をもう一度考えてみましょう。まず問題を単純化して表皮が単層の上皮だと仮定してみます。たとえば消化管粘膜のようなものです。分裂により増えた細胞は、組織構築が正常状態にあるかぎり、上方へ動かざるをえません。上にずれた細胞は仮定により組織が単層なので、ただちに剥げおちることになります。この状態では cell cycle time は turnover time に一致していることがわかります。細胞数が2倍になることは、細胞集団がちょうど全部おきかわることと同じだからです。これを逆にいうと単層上皮のように transit

time が存在しない(0である)組織では cell cycle time が turnover time に一致しているといういい方になり、これが①式の理論的裏づけになっているわけです。また、この3つのパラメーターのうち2つが決まると①式より残りの1つが自動的に決まりますから、ふつうは turnover time, cell cycle time の2つを考慮ことにしています。先ほどいいましたように turnover time には cell cycle time が内包されていますから、本当は cell cycle time と transit time の2つを考えた方が良いかもしれません。

さて、第2表をもう一度みてください。第2表のAの数字は、正常および乾癬表皮の cell cycle time と turnover time を示しています。いずれも非常に有名な数字です。たとえば表皮は約1カ月(28日)かかって置きかわるなどという表現をきいたことがあるでしょう。この表現の出典は、実はこの数字にあるのです。この表で turnover time は viable と horny layer の2つの部分に分けてあります。viable とは基底細胞層から上方、顆粒細胞層までの生きている部分の turnover という意味です。

そこで今までの議論から、これらの数字を並べてみると、根本的にこの2つの数字が矛盾していることがわかるでしょう。正常のところをみてください。cell cycle time に457時間という数字があります。これは日数に換算すると約

19日です。生きている部分の turnover time が14日しかないのに cell cycle time が19日もかかってしまったのでは、先ほどの①式は明らかに成立しません。この数字は、どちらかが（あるいは両方とも）間違っているに違いありません。

第2表のBに新しい数字を示してあります。これによると正常表皮の cell cycle time は13日、transit time は viable, horny layer あわせて26日、turnover time はしたがって39日という数字になっています。Aの数字より turnover time はかなり長くなりました。昔の4週間（約1ヵ月）という数字は、約40日という数字におきかえられたわけです。

尋常性乾癬の数字はどうでしょうか？ これもAとBでは若干異なっています。ただし最終的に乾癬において細胞増殖が亢進し、turnover time が短くなっているという結論だけは動いていません。とくに turnover time については約7倍のスピードで乾癬表皮の turnover がおこっているという結論が保持されています。

次に病態生理の3番目に入りましょう（第1表）。表皮は元来防御的な臓器で、この場合、死んだ組織すなわち角層が生体を守っています。角層はいろいろな異物、毒物が生体内に入ることやを防ぎ、同時に水が逃げていくことを防ぐことによって守っているわけです。ですから角層を作ることが表皮の根本的な機能となり、この過程を総称して角化とよんでいます。乾癬ではこの角化過程がうまくいっておらず、不完全な角層しかできていません。

さて、ふつう角層は肉眼ではみえません。ふだんみえない角層がみえているのですから、乾癬の病変部では hyperkeratosis があるに違いありません。それにもかかわらず、この角層は防御的にはきわめて不完全なのです。ここからはどんどん水分が逃げていきますし、いろいろな物質がまわりの健常部より入りやすくなっています。後者の性質は逆にいろいろな薬剤も中に入りやすい（基底細胞層に届きやすい）ことを意味しており、治療に際して、乾癬皮膚部で

局所外用療法が有効である根拠の1つにもなっていることに注目してください。steroid でも anthralin でも 乾癬皮膚部では健常部と比べ、はるかに中に入りやすくなっているのです。

では、この第1表の3にあたる角化異常は、1あるいは2とどのような関係にあるのでしょうか？。1と2の関係のように独立した現象でしょうか？。今度は違います。先ほど私たちは尋常性乾癬では約7倍のスピードで turnover がおこっていることを知ったのでした。これはいい方かえると（第2表のBから）正常の状態では約25日かかって作ればよい角層を乾癬では、わずか1/7の時間で作らなければいけないことを意味します。納期を極端に急がされた工場のようなもので、乾癬では製品である角層はそれだけで不完全なものになってしまおう。つまり乾癬の病態生理の角化異常は、2の turnover time の短縮で説明可能な現象なのです。したがって、3は2に従属することになります。

以上のことは乾癬における角化のパラメーター（ケラチン線維を含めた各種角化のマーカー）が正常とまったく異なっているといういくつかの報告に矛盾しません。なぜなら正常表皮を実験的に turnover 亢進の状態にもっていくと、乾癬と同様な角化のマーカーを示すようになることが知られているからです。つまり表皮は、急速に角化しなければならないような状況においこまれると、正常ではふつう認められないような角化パターンを呈するポテンシャルをもっており、乾癬は単に角化のスピードが速くなったために一見、特殊な角化を示すようになったと考えればよいのです。

乾癬表皮の病態生理はこのように結局、第1表の1と2にまとめられるわけですが、ここで病態生理の表現としての病理組織像を考えてみましょう（第3表、第3図）。

まずあげられるのが、hyperkeratosis with parakeratosis です。これは先ほどいった細胞増殖の亢進を代償する剝離機構、それも不完全

第3表 Histopathology of Psoriasis

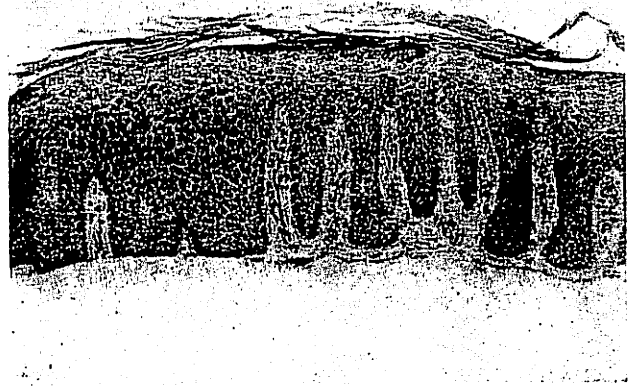
1. hyperkeratosis with parakeratosis
2. absence of granular layer
3. elongation of rete ridges
4. elongation and edema of papillae
5. increased mitoses
6. Munro's microabscess

な剝離に対応するものと考えられ
ます。角化のプロセスを角層が剝
げおちるまでも含めたより広い
現象と解釈し、この剝離機構も
turnover が速いがゆえにうまく
いっていないと考えるわけです。
また正常な状態では、顆粒層
から角層にかけて脱核現象がお
きますが、それも乾癬では turn
over が速いため間にあわないこ
とになります。

結果的に残存した核が parake
ratosis として認識されるわけ
です。

2もまったく同じ理由です。正
常では表皮細胞は角化の過程で
ケラトヒアリン顆粒を作り、こ
れが組織学的に顆粒層として認
められるわけですが、乾癬では
やはりそれも間にあわず、した
がって顆粒層が事実上なくなって
しまいます。このケラトヒアリン
顆粒は角層に至り、ケラチン線
維と共同して正常のケラチンパ
ターンを呈すると考えられてい
ますから、ここにも角化過程が
不完全になる理由が存在してい
ます。

つぎの3と4はいっしょに説明
しましょう。まず rete ridge と
papilla ということばがあり
ます。papilla は真皮乳頭で、
文字どおり真皮成分が乳頭状に
上方に突出した構造をもってい
ます。では rete ridge はどう
でしょうか？ よく尋常性乾癬
では rete ridge が棍棒状に下
方に突出しているなどといいま
す。2次元的に病理組織標本と
して見る場合はそれでよいので
すが、この場合、大事なことは
rete ridge は3次元的には決
して棍棒状にはなっていない
ということです。どういうことか
といえますと、真皮乳頭の方は
3次元的にも乳頭状に（あるいは
棍棒状に）上方に突出している
わけです。



第3図 乾癬の組織像

parakeratosis をともなり hyperkeratosis, granular layer の消失が認められる。表皮の構築は全体として basal cell layer がふえている pattern であることに注目すべきである

し、それに対応する rete ridge も棍棒状ならば、どういうことが起こるのでしょうか？ この2つを重ねあわせると、すきまができてしまうのです。カステラの底に指を開いて突きさしてみます。指を抜いてみると残ったカステラ部分、つまり表皮に相当する部分は決して棍棒状突起ではないことがわかるでしょう。rete ridge の訳として、たとえば表皮突起ということばを使いますが、よくありません。そのまま訳せば網状突起でしょうが、表皮稜ということばがあり、これが一番実際のイメージに近いようです。稜は稜線の稜、つまり尾根あるいは山脈のようなものです。

さて2と3でいっていることは rete ridge が下方に延長し、papilla が上方へ突出しているということです。この2つは表裏一体をなしています。acanthosis (表皮肥厚) という言葉をあえて使用していないことにも注目して下さい。なぜなら乾癬でみられるのは単純な acanthosis ではないからです。rete ridge 部分は確かに acanthosis が存在しますが、papilla の上の表皮は papilla が上方に突出しているためにむしろ薄くなっているのです。突出した papilla では浮腫がみられ、また血管拡張があ

り、これが臨床的に紅斑性局面の紅斑として認識されます。papilla の上の表皮はむしろ薄くなっていますから、爪で角層を剥がしていくと、その部ではその直下の拡張した血管から血液が滲み出てくることになります。これが Auspitz 現象とよばれるものです。乾癬は臨床的に浸潤をふれ、表皮が非常に厚くなっているようにみえますが、単純な acanthosis と異なり、血管は実はすぐそばにあるのです。Auspitz 現象が大事な理由はここに 있습니다。単純な acanthosis なら血管ははるかかなたにあり Auspitz 現象は認められません。

さて3と4からなる特徴的な組織構築の意味するものは何でしょうか？ 尋常性乾癬を、私たちは細胞増殖の亢進と turnover time の短縮として理解したのでした。第3表の1, 2, 5はこの表現として説明されますが、3と4はどうでしょう。そこでこのような組織構築で表皮の構造のどこが一番変わったかを考えてみましょう。すでにいいましたように、表皮で細胞分裂がみられるのは基本的に基底細胞層で、このことは尋常性乾癬においても例外ではありません。乾癬では数層上の細胞でも分裂がおこっているのですが、中心はあくまでも基底細胞層なのです。そこで、その目で乾癬の3と4からなる pattern をみてみましょう。そうすると、この構築の意味が明らかになってきます。この pattern は結果的に基底細胞層の面積を非常に大きくしているのです。ちょうど表皮が異常に多く分裂しなければならぬような状況においこまれたために、表皮は（分裂に参与する）基底細胞層の面積を増やして対応しているようにもみえます。皆さんは atrophy というのを知っているでしょう。表皮が非常に薄くなり、表皮細胞の supply がほとんどなくなっている状態です。このとき、組織構築はどうなっているのでしょうか？ そうです。尋常性乾癬と逆に rete ridge も papilla もないツルンとした平面になっています。そしてこれは基底細胞層の面積という意味では、もっとも少ない状態になっていることもわかるでしょう。

こうして乾癬の病理組織の1から5までは乾癬の病態生理に直結した現象として説明されたわけです。両者は相互に必然的な結びつきになっています。ですから表皮細胞増殖が亢進し、turnover time が短縮している状態では、たとえ乾癬でなくても類似の組織像が期待されます。他の表皮の炎症性疾患で、乾癬様組織反応 (psoriasiform tissue reaction) といういい方をすることがありますが、これは今まで述べたような組織構築をパターン化して病態生理的にとらえたものなのです。逆に乾癬という病気は、このような病態がなぜかある特定の個人に、一見何の理由もなくおこってしまうところに問題があるのです。

さて最後に Munro's microabscess が残りしました。これは典型的には角層下の多核白血球の集合した像として認められるものですが、これだけは以上述べてきた乾癬の病態生理とうまく関係づけられません。つまり今まであげてきた病態生理と直接結びつかない独立した現象であり、それゆえにきわめて重要です。なぜなら他の組織所見は病態生理の1と2から期待される像であり、いわば乾癬の病態生理の下部構造になっていますが、この所見だけは、もしかすると他の病態生理の原因となりうる、より primary な現象かもしれないからです。

この Munro's microabscess は、表皮に多核白血球が集まってくる状態として一般化されます。この所見は乾癬のもっとも初期にみられる現象の一つであると同時に、むしろそれが病変の主体を占めることがあります。膿疱性乾癬における Kogoj の spongiform pustule といわれるものです。なぜ多核白血球が集まってくるかについては、現在大きく2通りの説があり、炎症性変化にともなうアラキドン酸代謝産物 (12 HETE, leukotriene B₄) によるものと補体の活性化産物である C_{5a} によるものとと考えられています。乾癬皮膚疹部表皮では両者ともにその代謝産物の存在が認められており、おそらく両方とも白血球の遊走に参与しているものと考えられています。

残念ながら、この白血球の遊走が表皮細胞の増殖の亢進や turnover time の短縮とどのように結びついているかを示す直接証拠がありません。そもそもアラキドン酸代謝産物は、炎症において非特異的に出現してきますし、 C_{5a} についても、この物質が遊離されるのは補体の活性化経路の中期以降ですから、classical pathway, alternate pathway のいずれでもよいわけで、その意味では非特異的です。必ずしも免疫複合体による活性化でなくてもよいのです。

さらに角層は、生体の免疫監視機構からはずれている異物であり、正常人でも抗角層抗体が流血中に存在していることを考慮に入れますと、乾癬では流血中の抗角層抗体が角層に届きやすいために免疫複合体ができ、結果的に補体を活性化して C_{5a} が遊離してくることも考えられます。なぜなら先ほどいったように乾癬皮膚部では角化異常があるために、いろいろな物質が通過しやすくなっているからです。血液由来の漿液成分が下から上に通過しやすいことも十分考えられるでしょう。こうなると C_{5a} の生成に関していえば、病変をひきおこす trigger であるというより、むしろ病変があるから補体が活性化されたことになってしまいます。また、アラキドン酸代謝産物も、結局表皮に炎症性の病変があるからでできた2次的現象であると考えてもなんら矛盾しないでしょう。

ここに至って私たちは、乾癬の本当の病変成立過程が実はまったくわかっていないのだということに気づかされたわけです。では結局、乾癬とにいったい何なのでしょう？

ここで手がかりになるのが先ほどの psoriasiform tissue reaction の概念です。慢性の炎症があると表皮はしばしば乾癬様組織構築を呈します。脂漏性湿疹が最も有名ですが、慢性湿疹でさえ乾癬様の組織をきたすことがあります。このことは、正常の表皮であっても炎症が十分続くと、表皮は psoriasiform tissue reaction をおこすポテンシャルをもっていることを意味します。乾癬では単にそれがより強

く誇張された状態であらわれたにすぎません。逆にいうと、軽度の炎症性変化で一気に細胞増殖と turnover rate の亢進にいつまでも状態(素因)が乾癬であるということになります。たとえば正常人では、刺激として認識されないような、こする程度の刺激で発疹が出現します。Köbner 現象という名で知られていますが、この程度の刺激で皮膚の発現には十分なのです。先ほどの白血球の遊走についても、この現象が primary か secondary かはさておき、この細胞が種々の炎症性 mediator をもっていることを考えますと、もし白血球が集まってくれば、素因のある乾癬の患者では、正常人よりずっと早く psoriasiform tissue reaction をおこすであろうことが期待されます。このような状態(素因)こそが乾癬の本体であろうと私たちは実は考えているわけです。

乾癬には遺伝関係があり、HLA-Cw₆ と強く link することが知られています。欧米と比べて日本人に乾癬の少ない理由は、Cw₆ の発現頻度が人種的に少ないからとされています。ただしこの相関の意味するものは、乾癬の病態に関与する遺伝子座がもしあるとすると、その1つが C locus の近傍にありそうだとことを示唆しているにすぎません。Cw₆ と関係のない乾癬も、また家族歴のない乾癬もむしろ存在しています。

いずれにしても乾癬の場合、素因としてあり、また遺伝するのは、表皮の調節系における脆弱性であると私たちは考えています。脆弱性ですから一見正常にみえるわけで、なんらかの(たとえば炎症性の)刺激がきて初めて機能欠損が発現されることになります。そこで乾癬無疹部表皮における正常表皮とは異なった弱さを、それもなんらかの刺激のあとに初めて発現してくるような弱さを捜していこうということになります。たとえば、表皮細胞増殖の抑制機構に潜在的な欠損がないかどうかを考えるわけですが、残念ながらスペースの関係でここではこれ以上たちいることができません。

この講義で示された乾癬についての理解は、むしろ最終的なものではなく、厳密に言えば私たちの作業仮説にすぎません。人によっては相当異なった答案も成立するはずですが、いずれにしても、この病気は表皮の病態生理の上できわめてユニークな位置を占めますし、psoriasiform tissue reaction ということばで一括される反応の prototype としても非常に重要です。また、ひるがえって正常の表皮の営みを、不断に turnover を繰返しながら過不足なく動的平衡状態を保っている正常表皮というものを、私たちに示し考えさせてくれるという意味

で、非常に示唆に富む教育的な疾患であるということもいえるのです。

文 献

- 1) 田上八朗編：皮膚科 Mook. 乾癬とその周辺疾患，金原出版，1985.
- 2) Miura Y: Current Concepts on Pathogenesis of Psoriasis, Hokkaido University Medical Library Series 18, Sapporo, Japan, 1985.
- 3) Weinstein GD et al: J Invest Dermatol, 82: 623, 1984. & 85: 579, 1985.
- 4) 飯塚 一：表皮の turnover time, 日医新報, 3277: 139, 1987.