掌蹠膿疱症に対する抗菌薬治療は奏効までの期間を短縮させ、リンパ球/単球比が掌蹠膿疱症のバイオマーカーになりうる

岩山訓典^{1,2}, 眞鍋貴行^{1,2}, 岸部麻里³, 本間 大^{2,4}, 田崎嘉一^{*1,2}
旭川医科大学病院薬剤部¹, 旭川医科大学病院臨床研究支援センター²
旭川医科大学病院皮膚科³, 旭川医科大学病院国際医療支援センター⁴

Antibacterial Treatment of Palmoplantar Pustulosis Shortens the Response Time and the Lymphocyte / Monocyte Ratio can Serve as a Biomarker of Palmoplantar Pustulosis

Kuninori Iwayama^{1,2}, Takayuki Manabe^{1,2}, Mari Kishibe³, Masaru Honma^{2,4} and Yoshikazu Tasaki^{*1,2}
Department of Hospital Pharmacy & Pharmacology, Asahikawa Medical University¹,
Clinical Research Support Center, Asahikawa Medical University Hospital²,
Department of Dermatology, Asahikawa Medical University³,
International Medical Support Center, Asahikawa Medical University Hospital⁴

〔 Received May 12, 2020
Accepted August 9, 2020 〕

Palmoplantar pustulosis (PPP) is a chronic inflammatory dermatosis characterized by sterile pustules on the palms and soles. To treat the symptoms, antimicrobial agents such as tetracyclines, macrolides, and cephalosporins are effective for PPP due to their anti-inflammatory effects. To date, there have been no reports on the response rates and time to response of the antibiotics and biomarkers to indicate the severity of PPP. In this study, we retrospectively investigated responsiveness against PPP and possible biomarkers from laboratory test data. During the 5-year study period, 65 PPP patients who visited Asahikawa Medical University Hospital were classified into two groups: non-responders (n = 22) and responders (n = 43). We compared patient background, PPP drugs and laboratory test values between the two groups. Among PPP drugs, the proportion of patients who received antimicrobial agents in the responder group was significantly higher than that in the non-responder group. Among the responder group with antimicrobial agents, the time to response was significantly shorter than that of the responder group without antimicrobial agents. In laboratory values, the changes in the levels of lymphocyte to monocyte ratio (LMR), total protein (TP), and albumin (ALB) in the responder group were significantly decreased compared with those in the non-responder group. These results suggest that antimicrobial agents contribute to the early symptomatic improvement of PPP and shortened the time to response. The reductions in LMR were observed with PPP improvement during the antimicrobial therapy, therefore, this laboratory item has the potential to serve as a biomarker for PPP.

Key words — palmoplantar pustulosis, antibacterial treatment, anti-inflammatory effect, lymphocyte to monocyte ratio

緒言

掌蹠膿疱症 (palmoplantar pustulosis: PPP) は、手掌や足蹠に無菌性の膿疱、紅斑、落屑を繰り返す慢性炎症性皮膚疾患である。病変が手掌に出る場合は常に人から見えることや、足蹠は歩行時に

疼痛を生じることから生活の質 (quality of life: QOL) が著しく損なわれやすい。また一部の症例では、PPP 性骨関節炎 (palmoplantar pustulotic arthro-osteitis: PAO) を合併して、その疼痛が加わり、さらに QOL が低下する。PPP の発症原因は、喫煙、金属アレルギー、病巣感染 (扁桃や歯牙感

*〒078-8510 北海道旭川市緑が丘東2条1丁目1-1

染、副鼻腔炎など）並びに生活習慣病の関与が知られている。^{1,2)} PPP の治療には、禁煙、病巣感染の治療（歯周炎や扁桃炎）あるいは歯科金属でアレルギーを疑う場合には金属抜去を行う。^{3,4)} PPP の薬物治療は、外用療法と全身療法に分類されるが、まず副腎皮質ステロイド薬や活性型ビタミン D₃ 製剤の外用療法から行い、病態のコントロールが十分にできない場合には、ビタミン A 誘導体、ビオチン製剤、抗菌薬などの全身療法が実施される。⁵⁻⁸⁾

PPP に対して有効性を示す抗菌薬は、マクロライド系抗菌薬、テトラサイクリン系抗菌薬やセファロスポリン系抗菌薬である。^{7,9,10)} PPP の膿疱は、無菌性であることから抗菌作用以外の効果を期待した使用であることが考えられる。テトラサイクリン系抗菌薬とマクロライド系抗菌薬では、抗炎症作用を有することが報告されており、すでに慢性炎症性呼吸器疾患などでは臨床で使用されている。^{11,12)} しかしながら、PPP に対して抗菌薬を用いた薬物治療の奏効率や奏効までの期間を比較した報告はない。従って本研究では、まず抗菌薬が PPP 治療への有効性に関係しているかを明らかにするため、抗菌薬使用の有無による奏効率や奏効までの期間の比較を行った。

PPP の重症度スコアには The Palmo-plantar Pustular Psoriasis Area Severity Index (PPPASI) がある。スコア化には、膿疱・紅斑・角化の各重症度と病変面積に基づき評価するため薬物治療によりスコアが変動することから薬効の評価ができるとされている。しかし、PPPASI は評価方法が煩雑であり、医師の診察時間も長くなることから日常診療で常に評価に用いることは困難であると考えられる。そのため簡便に評価できる客観的なバイオマーカーの確立が急務であり、バイオマーカーの確立は、治療評価の向上に繋がると考えられる。PPP では、サイトカインである interleukin (IL)-8, IL-17, IL-23 が上昇することが知られており、特に PPP の病変部位は、血清中よりも多くの種類のサイトカインが発現している。¹³⁾ 病変部位のサイトカインを制御することは、PPP の病態改善に繋がることが期待できる。しかしながら、これらのサイトカインは、病変部位からの検体は侵襲が非常に高く、血清中のサイトカインの測定は費用面や

日常的に実施されないことからバイオマーカーとして導入することは困難であると考えられている。一方、PPP の類似疾患である乾癬 (psoriasis: PSO) では、日常診療でも簡便に測定ができる血小板 (platelet: PLT)、リンパ球 (lymphocyte: LYMP)、PLT/LYMP 比 (platelets to lymphocyte ratio: PLR)、好中球 (neutrophils: NEUT) /LYMP 比 (neutrophil to lymphocyte ratio: NLR) が健常人と比較して高値を示し、アルブミン (albumin: ALB) やグロブリン (globulin: GLB) は低値を示すことが知られている。^{14,15)} また PLR および NLR は、PSO の有効性指標である psoriasis area severity index (PASI) と正の相関を示すことが報告されている。^{16,17)} また慢性炎症性疾患の関節リウマチでは、健常人と比較して単球 (monocyte: MONO) が高く、LYMP, LYMP/MONO 比 (lymphocyte to monocyte ratio: LMR) が低く、さらに関節の重症度が高いほど LMR が低くなる。^{18,19)} 上記の疾患では、日常診療で測定可能なバイオマーカーが報告されているが、PPP においてはまだ検討されていない。従って日常診療で測定されている臨床検査値の中にバイオマーカーとして有用であるものが見出されることで、PPP 治療の評価が定量的かつ簡便に実施でき、医師の負担軽減にも繋がる可能性が期待できる。

本研究では、抗菌薬が PPP に対する奏効期間に及ぼす影響と日常診療で評価できるバイオマーカー候補の探索を後ろ向きに調査した。これらが明らかになれば、最適な薬物治療の実践に寄与し、PPP 患者の QOL 向上に繋がると考えられる。

方 法

1. 研究デザイン

本研究は後ろ向き観察研究であり、2014 年 1 月 1 日～2018 年 12 月 31 日の 5 年間に旭川医科大学病院皮膚科を受診して PPP の疑いとなった患者の診療記録を調査した。このうち 1) 2 回目以降の受診がない患者、2) 臨床検査値に影響を及ぼす合併症（注射の抗菌薬が投与されている重篤な感染症、化学療法施行中の悪性腫瘍、ウイルス性肝炎）を有する患者、3) 最終的に PPP の診断とならなかった患者は除外した。これらは、

PPP 治療薬の薬効に最も大きく影響を与える可能性があると考え、重篤な感染症は、白血球や炎症性マーカーに影響を与えること、悪性腫瘍に対する化学療法は、副作用として血球減少があること、ウイルス性肝炎では、肝機能低下による PPP 治療薬への影響を与えることから除外基準として設定した。調査期間は初診時から 52 週間までとし、診療記録中の PPP の膿疱(水疱含む)・紅斑、鱗屑、PAO に対する医師評価により奏効群と非奏効群に分類した。調査対象者は、52 週間までに上記の PPP の症状が奏効した症例を奏効群とし、1) 途中で受診が終了となった症例、2) 追加治療が必要となった症例は非奏効群とした。

2. データ収集

データは診療記録より収集した。患者背景は、性別、年齢、PAO、喫煙歴、金属アレルギー、歯科治療歴、扁桃摘出術歴、生活習慣病(高血圧症、脂質異常症、糖尿病)の有無、PPP 治療薬の処方歴とした。PPP 治療薬は、外用副腎皮質ステロイド薬、外用活性型ビタミン D₃ 製剤、ビオチン製剤、抗菌薬、非ステロイド性抗炎症薬(non-steroidal anti-inflammatory drugs: NSAIDs)と定義した。また臨床検査値が得られた症例では、白血球(white blood cells: WBC)、PLT、NEUT、LYMP、MONO、PLR、NLR、LMR、総タンパク(total protein: TP)、ALB、GLB (GLB = TP - ALB から算出)、C-反応性タンパク(C-reactive protein: CRP)について収集した。なお、CRP は <0.1 mg/dL の場合には、0.10 mg/dL として取り扱った。

3. 統計解析

患者背景のデータは名義尺度、臨床検査値は中央値(最小値、最大値)で示した。患者背景や PPP 治療薬には、Fisher の正確確率検定を使用した。臨床検査値には、Mann-Whitney の U 検定または Wilcoxon の符号付順位検定を使用した。PPP 治療薬の中で $P < 0.10$ を認めた薬剤では、二項ロジスティック解析により奏効に影響する薬剤を抽出した。奏効までに要する期間を比較するために Kaplan-Meier 曲線を作成し、一般化 Wilcoxon 検定を実施した。いずれも $P < 0.05$ を有意差ありとし

た。すべての統計解析には EZR を使用した。²⁰⁾

4. 倫理的配慮

本研究は旭川医科大学倫理委員会の承認(承認番号 18005)を得て、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に基づき実施した。

結 果

1. 患者集団

2014 年 1 月 1 日～2018 年 12 月 31 日に PPP の疑いで旭川医科大学病院皮膚科を初診した患者は 111 例であった。このうち、1) 2 回目以降の受診がない患者(25 例)、2) 臨床検査値に影響を及ぼす合併症(感染症、悪性腫瘍、肝疾患)を有する患者(13 例)、3) 最終診断で PPP と診断されなかった患者(8 例)を除外し、解析対象数は 65 例とした。さらに医師の病状評価により、非奏効群は 22 例および奏効群は 43 例に分類した(図 1)。

2. 患者背景

患者背景では、性別、年齢、PAO、喫煙歴、金属アレルギー、歯科治療歴、扁桃摘出術の既往、合併症(高血圧症、脂質異常症、糖尿病)および臨床検査値について奏効群と非奏効群の間で差異は認められなかった(表 1, 2)。

図 1 適格性基準に基づいた対象者の分類

対象は 2014 年 1 月 1 日～2018 年 12 月 31 日に旭川医科大学病院皮膚科を受診した PPP 疑いの患者を選択・除外基準および医師の評価に基づき、解析対象を非奏効群(n = 22)と奏効群(n = 43)に分類した。PPP: palmoplantar pustulosis.

表 1 患者背景

調査項目	非奏効群 (n = 22)	奏効群 (n = 43)	P
性別 (男性: 女性)	4 : 18	6 : 37	0.72
年齢 (歳)	53	56	0.44
PAO	6 (27.3%)	18 (41.9%)	0.29
喫煙歴	14 (63.6%)	30 (69.8%)	0.78
歯科治療歴	6 (27.3%)	17 (39.5%)	0.42
扁桃摘出術歴	10 (45.5%)	18 (41.9%)	0.80
金属アレルギー	4 (18.2%)	10 (23.3%)	0.76
高血圧症	5 (22.7%)	12 (27.9%)	0.77
脂質異常症	5 (22.7%)	11 (25.6%)	1.00
糖尿病	1 (4.5%)	3 (7.0%)	1.00

データは該当する患者数および割合 (%), 年齢は平均値で表している. Fisher の正確確率検定.
PAO: palmoplantar pustulotic arthro-osteitis.

表 2 初診時の臨床検査値

臨床検査値	非奏効群 (n = 12 - 13)	奏効群 (n = 18 - 21)	P
WBC (/ μ L)	6,940 (4,040, 10,810)	7,190 (3,130, 10,080)	0.88
PLT ($\times 10^3$ / μ L)	290 (194, 377)	286 (171, 422)	0.99
NEUT (/ μ L)	4,685 (1,900, 7,760)	3,970 (1,703, 7,130)	0.82
LYMP (/ μ L)	2,050 (1,230, 3,460)	1,930 (1,080, 3,880)	0.79
MONO (/ μ L)	355 (240, 560)	370 (180, 560)	1.00
PLR	149 (58, 252)	128 (77, 227)	1.00
NLR	2.0 (0.98, 4.6)	2.1 (0.69, 3.7)	0.85
LMR	6.3 (3.0, 9.0)	5.1 (3.0, 16.1)	1.00
TP (g/dL)	7.2 (6.5, 8.0)	7.4 (6.6, 8.2)	0.37
ALB (g/dL)	4.2 (3.3, 4.7)	4.3 (3.8, 5.1)	0.24
GLB (g/dL)	3.2 (2.4, 4.1)	3.0 (2.5, 4.1)	0.85
CRP (mg/dL)	0.21 (0.10, 0.92)	0.19 (0.10, 2.0)	0.43

患者により測定項目が異なるため人数が変動している. データは中央値 (最小値, 最大値) で表記.
Mann-Whitney の U 検定. WBC: white blood cells, PLT: platelet, NEUT: neutrophils, LYMP: lymphocyte,
MONO: monocyte, PLR: platelets to lymphocyte ratio, NLR: neutrophil to lymphocyte ratio, LMR:
lymphocyte to monocyte ratio, TP: total protein, ALB: albumin, GLB: globulin, CRP: C-reactive protein.

3. 奏効群には抗菌薬を使用した患者が多い

PPP の薬物治療において, 奏効群と非奏効群で用いられている薬を調べたところ抗菌薬を使用した患者の割合は, 奏効群 (37 例: 86.0%) が非奏効群 (4 例: 18.1%) より有意に高かった ($P < 0.01$). ビオチンの使用患者の割合は, 奏効群

の方が高い傾向を示したが統計学的有意差は認められなかった ($P = 0.066$). 一方, 外用ステロイド薬, 外用ビタミン D₃ 薬, NSAIDs は両群間に違いは認められなかった (表 3).

さらに抗菌薬が示した PPP の奏効にビオチンの効果が影響しているのかを調べるために奏効を

表3 処方された PPP 治療薬

PPP 治療薬	非奏効群 (n = 22)	奏効群 (n = 43)	P
外用副腎皮質ステロイド薬	19 (86.3%)	37 (86.0%)	1.00
外用活性型ビタミン D ₃ 製剤	5 (22.7%)	11 (25.6%)	1.00
ビオチン	10 (45.5%)	30 (69.8%)	0.066
抗菌薬	4 (18.2%)	37 (86.0%)	< 0.01
NSAIDs	0	4 (9.3%)	0.29

データは該当する患者数と割合 (%) を表している。Fisher の正確確率検定。PPP: palmoplantar pustulosis, NSAIDs: non-steroidal anti-inflammatory drugs.

図2 奏効群における治療期間および抗菌薬の処方割合

A: カプランマイヤー曲線は、縦軸を奏効率、横軸を治療期間 (週) として、奏効群における抗菌薬未使用群 (点線, n = 6)、抗菌薬使用群 (実線, n = 37) を示す。一般化 Wilcoxon 検定。B: 抗菌薬を処方された患者数および割合を表す。□テトラサイクリン系抗菌薬 ■マクロライド系抗菌薬 ▨セファロスポリン系抗菌薬

目的変数とし、説明変数をビオチン、抗菌薬で二項ロジスティック解析を行ったところ、ビオチンの odds ratio (OR) は 2.44 (95% confidence interval (CI) 0.591 – 10.0, $P = 0.22$), 抗菌薬の OR は 26.6 (95% CI 6.51 – 109, $P < 0.01$) であり、PPP の奏効にビオチンの関与は認められず、抗菌薬が寄与していた。

4. 抗菌薬使用群では、PPP 治療の奏効に要する期間が短い

抗菌薬の使用により奏効までの期間が短くなると考え、奏効群の中で当院皮膚科初診時に抗菌薬が処方されなかった抗菌薬未使用群 (n = 6) と処方された使用群 (n = 37) に分類し、奏効するまでの期間を比較した。抗菌薬未使用群の 50% の患者が奏効するまでの期間は 24 週間であったが、抗菌薬使用群は 4 週間と、抗菌薬の使用により有意に期間を短縮させた ($P = 0.017$, 図 2A)。次に奏効群で使用された抗菌薬 (n = 37) を調べ

たところ、テトラサイクリン系抗菌薬が 25 名 (68.0%) に使用されており、マクロライド系抗菌薬およびセファロスポリン系抗菌薬は共に 6 名 (16.0%) であった (図 2B)。

5. PPP 治療の奏効群では LMR, TP, ALB が低下した

PPP 治療の客観的バイオマーカーを探索するために非奏効群と奏効群のそれぞれの中で治療前後の臨床検査値について比較した。非奏効群では統計学的有意差を示す項目はなかった (図 3A~L)。一方、奏効群では、PLT が 291 (206, 422) から 267 (201, 430) $\times 10^3/\mu\text{L}$ ($P = 0.037$, 図 3B), LMR は 4.9 (4.1, 16.1) から 4.5 (2.6, 10.9) ($P = 0.020$, 図 3H), TP は 7.4 (7.0, 8.2) から 7.0 (6.1, 8.4) g/dL ($P = 0.024$, 図 3I), ALB は 4.3 (3.8, 4.9) から 4.2 (3.2, 4.6) g/dL ($P = 0.021$, 図 3J) へ有意に低下した。

奏効群の PLT, LMR, TP, ALB で有意差が認

図3 治療開始前後における各臨床検査値の比較

A: WBC, B: PLT, C: NEUT, D: LYMP, E: MONO, F: PLR, G: NLR, H: LMR, I: TP, J: ALB, K: GLB, L: CRP について各群の治療開始前後の臨床検査値または両群の治療開始前後の変化量を比較した。各群の治療前後の臨床検査値には Wilcoxon の符号付順位検定, 両群の治療前後の臨床検査値の変化量には Mann-Whitney の U 検定を使用し, $P < 0.05$ を有意差ありとした (* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$)。WBC: white blood cells, PLT: platelet, NEUT: neutrophils, LYMP: lymphocyte, MONO: monocyte, PLR: platelets to lymphocyte ratio, NLR: neutrophil to lymphocyte ratio, LMR: lymphocyte to monocyte ratio, TP: total protein, ALB: albumin, GLB: globulin, CRP: C-reactive protein.

められたことからバイオマーカーの可能性を考え、両群の治療開始前からの変化量を比較した。非奏効群の PLT は 13 (−93, 39), 奏効群の PLT では −21 (−46, 22) であり、両群間に差は認められなかった ($P = 0.59$, 図 3B)。一方、非奏効群の LMR は 0.128 (−0.191, 1.77), 奏効群の LMR では −1.18 (−5.15, 0.55) であり、非奏効群と比較して有意に低下した ($P = 0.040$, 図 3H)。また非奏効群の TP は 0.30 (0, 1.1) に対して奏効群の TP は −0.35 (−1.3, 0.2) であり、さらに非奏効群の ALB は 0.50 (0, 1.1), 奏効群の ALB は −0.25 (−0.9, 0.1) であり、いずれも非奏効群と比較して有意に低下した (それぞれ $P = 0.013$, $P < 0.01$, 図 3I, J)。

考 察

本研究では 1) PPP 治療には抗菌薬を用いると、大幅に奏効までの期間を短縮すること、2) LMR が PPP 治療の客観的バイオマーカーになる可能性を明らかにした。

初めに患者背景を奏効群と非奏効群で比較した場合、いずれの項目でも差異は認められず、これらの因子が本研究の結果に影響する可能性は少ないことが示唆された (表 1, 2)。今回詳細な検討はできなかったものの、合併症 (高血圧症, 脂質異常症, 糖尿病) の割合は、非奏効群, 奏効群ともに同程度であったことから疾患およびこれらの治療薬が PPP の治療効果に影響を及ぼしている可能性は低いと示唆される。また本研究の患者背景は、PPP の疫学調査の結果とおおむね一致していることから PPP の患者集団を反映していると考えられた。²⁾

PPP 患者に使用された PPP 治療薬の種類を調べたところ、抗菌薬が奏効群で使用割合が高く、また抗菌薬投与により奏効までの期間を短縮させた (表 3, 図 2A, B)。また他の PPP 治療薬の影響は見られなかったことから、PPP に対する抗菌薬治療が最も有用であることを明らかにした。テトラサイクリン系抗菌薬は、転写因子 NF- κ B を介した IL-6, IL-8 や TNF- α などのサイトカインの産生を抑制させることにより抗炎症作用を示す。^{21, 22)} また、テトラサイクリン系抗菌薬は金属キレート作

用を有しており、金属アレルギーが病因である PPP への効果が期待される。また今回使用されたマクロライド系抗菌薬についても、我々はこれまでに clarithromycin が NF- κ B を介した IL-8 の産生を抑制による抗炎症作用を示すことを明らかにしている。²³⁾ さらに PPP で形成される膿疱は無菌性であることから、テトラサイクリン系抗菌薬、マクロライド系抗菌薬の PPP に対する効果は、抗菌作用ではなく、抗炎症作用が PPP の奏効までの期間短縮に影響している可能性が示唆された。一方で、セファロsporin 系抗菌薬には抗炎症作用を示す報告はなく、テトラサイクリン系抗菌薬やマクロライド系抗菌薬とは別の作用である可能性が考えられた。本研究では抗菌薬による PPP への有効性メカニズムの検討はできなかったが、今後有効性メカニズムの解明も必要である。抗菌薬が PPP 治療に有用であることを本研究で明らかにしたが、長期間の使用には耐性菌出現の懸念がある。これを解決するため現在、抗菌作用を示さず、抗炎症作用を有するテトラサイクリン系抗菌薬の誘導体やマクロライド系抗菌薬の誘導体の開発が行われているが、これらが臨床使用できるまでには長い時間を要する。²⁴⁻²⁶⁾ また、PPP の治療薬は限られていることから既存の治療で効果を示さない場合には、今後も抗菌薬による治療は行われる可能性が高い。PPP に対する抗菌薬治療の最大のリスクは、抗菌薬の長期投与による耐性菌の出現である。そのためリスク管理として、PPP に対する抗菌薬の投与前や投与後の定期的な耐性菌のチェックや抗菌薬の投与により PPP が改善した場合に休薬を行う等によりリスクの最小化に努める必要がある。また、感染症を発症した場合には、PPP で使用する抗菌薬とは異なるメカニズムの抗菌薬を使用することも併せて考えていく必要があり、これらを実施することで耐性菌の出現を最小限にし、PPP 治療に対する抗菌薬の効果を最大限に得られるような体制を構築できると考えられる。

臨床検査値の治療前後の変化量において、奏効群の LMR, TP, ALB は、非奏効群と比較して有意に低下した (図 3H~J)。このことから PPP の治療指標として LMR, TP, ALB の 3 つが候補に

なりうることが示唆された。今回は結果として、奏効群（ $n = 10$ ）の患者はすべて抗菌薬投与例であったこと、非奏効群（ $n = 5$ ）はすべて非投与例であったことから、これらの臨床検査値の変動は、抗菌薬投与による PPP の症状改善が寄与している可能性が示唆された。今後、抗菌薬と LMR の関連性について症例を増やして検討する必要がある。また、血漿タンパク結合率の高い抗菌薬ペニシリン G が血液中の ALB と結合し、ALB の臨床検査値が低下した報告がある。²⁷⁾ テトラサイクリン系抗菌薬のタンパク結合率が 65% と比較的高いことから、テトラサイクリン系抗菌薬も ALB 値や TP を低下させた可能性がある。従って、テトラサイクリン系抗菌薬と ALB の相互作用により TP および ALB が低下した可能性があることから PPP 治療の評価指標として適していないと考えられた。従って LMR が、PPP の治療効果のモニタリングに有用である可能性が示唆された。また未だ確立した治療法がない PPP の効果判定は、PPPASI しかないため PPP 治療薬の選択や他剤への切り替えが困難である。今後、PPP の重症度と LMR の相関関係を明らかにすることで簡便な治療薬の選択や治療効果の評価が可能になると考える。

本研究の限界点は、抗菌薬の作用メカニズムが明らかにできていないこと、PPPASI と LMR やサイトカイン量および抗菌薬との相関を実施できていないことである。将来的に探索されたバイオマーカーと PPPASI の相関性を明らかにすることで、簡便な評価を可能にし、医師の負担の軽減や PPP の治療効果予測に繋がることが期待できる。本研究の成果が適正な PPP 治療法の確立やバイオマーカーの同定に繋がり、PPP 患者の QOL 向上の一助になることを期待する。

謝 辞

本研究は JSPS 科研費 18H00384 の助成を受けたものである。

利益相反

開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) Harabuchi Y, Takahara M, Pathogenic role of palatine tonsils in palmoplantar pustulosis: A review, *J Dermatol*, 2019, **46**, 931-939.
- 2) Kubota K, Kamijima Y, Sato T, Ooba N, Koide D, Iizuka H, Nakagawa H, Epidemiology of psoriasis and palmoplantar pustulosis: a nationwide study using the Japanese national claims database, *BMJ Open*, 2015, **5**, e006450. doi: 10.1136/bmjopen-2014-006450.
- 3) Kouno M, Nishiyama A, Minabe M, Iguchi N, Ukichi K, Nomura T, Katakura A, Takahashi S, Retrospective analysis of the clinical response of palmoplantar pustulosis after dental infection control and dental metal removal, *J Dermatol*, 2017, **44**, 695-698.
- 4) Takahara M, Hirata Y, Nagato T, Kishibe K, Katada A, Hayashi T, Kishibe M, Ishida-Yamamoto A, Harabuchi Y, Treatment outcome and prognostic factors of tonsillectomy for palmoplantar pustulosis and pustulotic arthro-osteitis: A retrospective subjective and objective quantitative analysis of 138 patients, *J Dermatol*, 2018, **45**, 812-823.
- 5) Hayashi S, Shimaoka Y, Hamasaki Y, Hatamochi A, Palmoplantar pustulosis and pustulotic arthro-osteitis treatment with potassium iodide and tetracycline, a novel remedy with an old drug: a review of 25 patients, *Int J Dermatol*, 2017, **56**, 889-893.
- 6) Kragballe K, Larsen FG, A hydrocolloid occlusive dressing plus triamcinolone acetonide cream is superior to clobetasol cream in palmo-plantar pustulosis, *Acta Derm Venereol* 1991, **71**, 540-542.
- 7) Murakami M, Masuda K, Utsunomiya R, Oda F, Namba C, Sayama K, Cefcapene Pivoxil Hydrochloride Is a Potentially New Treatment for Palmoplantar Pustulosis with Pustulotic Arthro-Osteitis, *Dermatology*, 2015, **231**, 304-311.
- 8) Umezawa Y, Nakagawa H, Tamaki K, Phase III clinical study of maxacalcitol ointment in patients with palmoplantar pustulosis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *J Dermatol*, 2016, **43**, 288-293.
- 9) Matsunaga Y, Katayama I, Monden J, Therapeutic

- effects of macrolides on patients with palmoplantar pustulosis, *Jpn J Antibiot*, 2001, **54** (Suppl A), 106-108.
- 10) Thomsen K, Osterbye P, Pustulosis palmaris et plantaris, *Br J Dermatol*, 1973, **89**, 293-296.
 - 11) Dalvi P, Singh A, Trivedi H, Ghanchi F, Parmar D, Mistry S, Effect of doxycycline in patients of moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease with stable symptoms, *Ann Thorac Med*, 2011, **6**, 221-226.
 - 12) Kudoh S, Azuma A, Yamamoto M, Izumi T, Ando M, Improvement of survival in patients with diffuse panbronchiolitis treated with low-dose erythromycin, *Am J Respir Crit Care Med*, 1998, **157**, 1829-1832.
 - 13) Murakami M, Hagforsen E, Morhenn V, Ishida-Yamamoto A, Iizuka H, Patients with palmoplantar pustulosis have increased IL-17 and IL-22 levels both in the lesion and serum, *Exp Dermatol*, 2011, **20**, 845-847.
 - 14) Kim DS, Shin D, Lee MS, Kim HJ, Kim DY, Kim SM, Lee MG, Assessments of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in Korean patients with psoriasis vulgaris and psoriatic arthritis, *J Dermatol*, 2016, **43**, 305-310.
 - 15) Sheikh G, Masood Q, Majeed S, Hassan I, Comparison of levels of serum copper, zinc, albumin, globulin and alkaline phosphatase in psoriatic patients and controls: A hospital based casecontrol study, *Indian Dermatol Online J*, 2015, **6**, 81-83. doi: 10.4103/2229-5178.153006.
 - 16) Asahina A, Kubo N, Umezawa Y, Honda H, Yanaba K, Nakagawa H, Neutrophil-lymphocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio and mean platelet volume in Japanese patients with psoriasis and psoriatic arthritis: Response to therapy with biologics, *J Dermatol*, 2017, **44**, 1112-1121.
 - 17) Polat M, Bugdayci G, Kaya H, Oguzman H, Evaluation of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in Turkish patients with chronic plaque psoriasis, *Acta Dermatovenereol Alp Pannonica Adriat*, 2017, **26**, 97-100.
 - 18) Du J, Chen S, Shi J, Zhu X, Ying H, Zhang Y, Chen S, Shen B, Li J, The association between the lymphocyte-monocyte ratio and disease activity in rheumatoid arthritis, *Clin Rheumatol*, 2017, **36**, 2689-2695.
 - 19) Gasparyan AY, Ayvazyan L, Mukanova U, Yessirkepov M, Kitas GD, The Platelet-to-Lymphocyte Ratio as an Inflammatory Marker in Rheumatic Diseases, *Annals of Laboratory Medicine*, 2019, **39**, 345-357.
 - 20) Kanda Y, Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZ' for medical statistics, *Bone Marrow Transplant*, 2013, **48**, 452-458.
 - 21) Henehan M, Montuno M, De Benedetto A, Doxycycline as an anti-inflammatory agent: updates in dermatology, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2017, **31**, 1800-1808.
 - 22) Sato T, Hirohara A, Izumi Y, Nakatomi T, Iwayama K, Ohtaki K, Hayase N, Effects of Minocycline on H₂O₂-induced Cell Death and Interleukin-8 Production in Human Small Airway Epithelial Cells, *Int J Pharmacol*, 2019, **15**, 509-514. doi: 10.3923/ijp.2019.509.514.
 - 23) Iwayama K, Kusakabe A, Ohtsu K, Nawano T, Tatsunami R, Ohtaki K, Tampo Y, Hayase N, Long-term treatment of clarithromycin at a low concentration improves hydrogen peroxide-induced oxidant/antioxidant imbalance in human small airway epithelial cells by increasing Nrf2 mRNA expression, *BMC Pharmacol Toxicol*, 2017, **18**, 15. doi: 10.1186/s40360-017-0119-8.
 - 24) Li YJ, Shimizu T, Hirata Y, Inagaki H, Takizawa H, Azuma A, Kawada T, Sugawara I, Kudoh S, Sunazuka T, Omura S, EM, EM703 inhibit NF- κ B activation induced by oxidative stress from diesel exhaust particle in human bronchial epithelial cells: importance in IL-8 transcription, *Pulm Pharmacol Ther*, 2013, **26**, 318-324.
 - 25) Okade H, Funatsu T, Eto M, Furuya Y, Mizunaga S, Nomura N, Mitsuyama J, Yamagishi Y, Mikamo H, Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on serotype distribution and susceptibility trends of pediatric non-invasive Streptococcus pneumoniae isolates in Tokai, Japan over a 5-year period, *J Infect Chemother*, 2014, **20**, 423-428.
 - 26) Sapadin AN, Fleischmajer R, Tetracyclines: nonantibiotic properties and their clinical implications, *J Am Acad Dermatol*, 2006, **54**, 258-265.
 - 27) Ono M, Aoki Y, Masumoto M, Hotta T, Uchida Y, Kayamori Y, Kang D, High-dose penicillin G-treatment causes underestimation of serum albumin measured by a modified BCP method, *Clin Chim Acta*, 2009, **407**, 75-76.