

AMCoR

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

口腔・咽頭科 (2003.06) 15巻3号:277~283.

掌蹠膿疱症の発症病態と扁桃摘出術の有効性

高原幹, 野沢はやぶさ, 岸部幹, 原渕保明

掌蹠膿疱症の発症病態と扁桃摘出術の有効性

Efficacy of tonsillectomy and etiology
of pustulosis palmaris et plantaris

略題：掌蹠膿疱症の発症病態

旭川医科大学耳鼻咽喉科

高原 幹、野沢 はやぶさ、岸部 幹、
原 洸 保明

別刷り、校正先

〒078-8510

北海道旭川市緑が丘東2条1丁目1番
1号

旭川医科大学耳鼻咽喉科教室

高原

幹

要約

掌蹠膿疱症は扁桃病巣感染症の中でも代表的疾患であり、扁桃摘出術が非常に高い治療効果をもたらす疾患である。当科における45例の検討でも、有効以上の効果は38例（85％）に認められ、高い改善率を示した。術後改善度と年齢、性別、胸肋鎖骨過形成症合併の有無、病悩期間などの患者背景や、血清ASO、ASK、IgA、IgM、IgG値、扁桃病理組織におけるT細胞領域、B細胞領域の面積比の相関を検討した所、T細胞領域において術後改善度と正の相関が認められ、術後改善度を予測する因子となり得る可能性が示唆された。

以前より、掌蹠膿疱症扁桃の病理組織において、T細胞領域の拡大が認められる

事が報告されている。この T 細胞領域では、CD25 陽性活性化 T 細胞の増加が認められ、T 細胞制御因子（CTLA-4、Smad7）の mRNA 発現低下が認められたことから、その拡大は T 細胞の制御機構の障害による活性化、増殖によるものと推測された。T 細胞制御の障害は無秩序な免疫反応を助長し、自己抗体産生に繋がることが予想され、この事が掌蹠膿疱症の病因に関与している可能性が示唆された。このことから、T 細胞の活性化を表す指標が術後の改善度を予測する因子になる事が予想される。その一つとして、T 細胞領域の計測が考えられるが、それ以外にも T 細胞の活性化を反映するより簡便な指標が存在する可能性もある。より高い改善率を目指すために、それらの指標に関してさらに検討を進める必要があると考える。

初めに

掌蹠膿疱症は扁桃病巣感染症の中でも代表的疾患であり、扁桃摘出術が非常に高い治療効果をもたらす疾患である。扁桃摘出術の効果およびその発症機序に関してはこれまでも報告され、本学会でも討論されてきた。今回我々は、当科における掌蹠膿疱症の発症病態と、扁桃摘出術の有用性に関して検討を行い、それに基づいた手術適応に関して考察したので報告する。

掌蹠膿疱症における扁桃摘出術の有効性

対象は1990年から2002年までに、旭川医科大学耳鼻咽喉科にて掌蹠膿疱症と

診断され扁桃摘出術を行い、術後経過が6ヶ月以上追跡でき治療効果を判定できた45例である。扁桃摘の効果は、患者自身の評価をもとに、10点法による術後皮疹改善度を基準とし、10を消失、9-8を著効、7-5を有効、4-1をやや有効、0を無効とした。扁桃摘出術の効果は、図1に示す様に、消失18例(40%)、著効13例(29%)、有効7例(16%)、やや有効6例(13%)、無効1例(2%)であった。有効以上の効果は38例(85%)に認められた。本疾患における扁桃摘の有効性に関しては、多数の報告があるが、大部分が80%以上の改善度を示している[坪田大, 2000 #1][坪田大, 2002 #2][原渕保明, 1999 #6]。今回の当科での検討でも同様に高い改善率を示した。このことから、本疾患の病因に口蓋扁桃が深く関与していることが考えられる。

術後改善度と相関を示す因子について

前項で示した通り、本疾患において扁桃摘の有効性が高い事は確かであるが、中には改善が思わしくない患者も存在する。その意味で術後改善度と相関を示す因子を検討することは大切であり、相関の高い因子が見つけられれば、そのまま手術適応を決める因子に応用できる可能性がある。よって、患者背景因子（年齢、性別、病悩期間）、採血データ（血清 IgM、血清 IgA、血清 IgG、ASO、血清リンパ球での CD3 サブセット、CD19 サブセット）、扁桃病理所見から得られるデータ（T細胞領域の割合、B細胞領域の割合）と術後改善度との相関を検討した。ほとんどの因子とは相関が認められなかったが、扁桃病理所見での T細胞領域の割合と術後改善度に正の相関が認められた（図2）。以前から掌蹠膿疱症での扁桃組織構築の変化として、T細胞領域の拡大と B細胞領

域の縮小が報告されている [Sakai, 1994 #3]。当科においての画像解析ソフト (NIH image) を用いた検討でも同様な結果を認めた。また、flow cytometry による検討でも T 細胞、特に CD4 陽性 T 細胞の増加と、B 細胞の低下を認めた (図 3)。この T 細胞領域、B 細胞領域の変化は他の自己免疫疾患においても検討されており、掌蹠膿疱症扁桃と同様のパターンを示す組織構築は SLE モデルマウスのリンパ節に認められている [Masuda, 1999 #4]。以上のことから、T 細胞領域拡大の機序の解析が、病因を解明する糸口となり得ると考え、基礎的な研究を行った。

T 細胞領域拡大の機序

口蓋扁桃を初めとしたリンパ関連組織では、血流に乗って流れてきたナイーブ T 細胞は高内皮性細静脈 (HEV) より、HEV に隣接する T 細胞領域に取り込まれ、次に

表皮下で抗原を取り込んだ樹状細胞（DC）から抗原提示を受け活性化し、増殖するとされている [坪田大, 1999 #7] [中野英樹, 1998 #8]。T細胞領域の拡大は HEV からのナイーブ T細胞の取り込みの亢進、あるいは T細胞の過剰な活性化による増殖が亢進している可能性があり、それぞれに関して検討した。検討方法としては、ナイーブ T細胞の表面マーカーとして CD45 RA、活性化 T細胞の表面マーカーとして CD25 を用い、CD4 との two color flow cytometry を行った。結果は、掌蹠膿疱症扁桃リンパ球では CD4 + CD45 RA + 細胞に差は認めなかったものの、CD4 + CD25 + 細胞にて有為な増加を認めた。（図4）このことから、T細胞領域の拡大に活性化リンパ球の増殖が関係している可能性が示唆された。

T細胞活性化の機序

次に、T細胞活性化の機序について検討した。T細胞の活性化は抗原提示による刺激以外に、副刺激分子 CD28 により活性化が促進され、CTLA-4 により活性化が抑制される [瀬戸口 るり, 1999 #9] [東みゆき, 2000 #10]。また、調節性 T細胞から出される TGF- β によっても T細胞の活性化は抑制される [Letterio, 1998 #11]。そのそれぞれについて、扁桃リンパ球から CD3 陽性 T細胞を磁器ビーズ法にて選択し、RT-PCR 法にてその発現を mRNA レベルにて検討した (図 5)。その結果、CTLA-4 の mRNA 発現が掌蹠膿疱症扁桃 T細胞にて低下しており、T細胞の活性化の要因の一つになっている可能性が示唆された。また、TGF- β の mRNA 発現は疾患群間で差は認められなかったが、TGF- β の細胞内シグナル伝達物質として最近注目されている Smad について検討を進めた。TGF- β がリセプターと結合すると、Smad3/4 がリン

酸化され、転写因子を活性化する。Smad 7はそのリン酸化を抑制し、TGF- β による転写活性を抑制するとされている。実際、同様に粘膜免疫の異常がその成因に関与すると言われているクローン病では、TGF- β の変化はないもののSmad 7の発現上昇が認められたという報告がある [Monteleone, 2001 #5]。上記と同様の手法にてRT-PCRを施行した所、Smad 7のmRNA発現が掌蹠膿疱症扁桃T細胞にて上昇しており(図6)、CTLA-4と同様にT細胞の活性化の要因の一つになっている可能性が示唆された。これらの変化はTリンパ球の活性化の根幹に位置するものなのか、2次性の変化に過ぎないのかは不明であるが、少なくともTリンパ球の過剰な活性化は、B細胞のポリクローナルな活性化を促す危険性があり、自己抗体を産生する地盤になり得ることが予想される。扁桃摘出を施行する事により、この

免疫反応の場が消失する事によって、症状が改善するものと考えられる。

掌蹠膿疱症の手術適応

いままでの結果をふまえ掌蹠膿疱症の手術適応について考察してみると、扁桃摘除の効果が約9割と言うその高い有効率は、掌蹠膿疱症と言う疾患自体が手術適応と考えても良いと考える。しかし、以上の結果から扁桃リンパ球におけるT細胞の活性化が病因となり得る事が考えられ、その活性化を表す指標が術後の改善度を予測する因子になる事が予想される。その一つとして、扁桃組織の免疫染色によるT細胞領域の計測が考えられるが、それ以外にもT細胞の活性化を反映するより簡便な指標が存在する可能性もある。より高い改善率を目指すために、それらの指標に関してさらに検討を進める必要があると考える。

引用文献

- 1) 坪田大, 浜本誠, 石川忠孝, 他: 掌蹠膿疱症に対する扁桃摘の臨床効果: その長期予後. 口腔・咽頭科 12: 329-335, 2000.
- 2) 坪田大 氷見徹夫: 口蓋扁桃摘出術(扁桃)の適応と成績, 山下敏雄 編集: 扁桃の観血的治療 update(Entoni 03). 全日本病院出版会 2002、1-6頁.
- 3) 原渕保明: 病巣感染症と扁桃摘出術の有用性. 日本医事新報 11: 37-43, 1999.
- 4) Sakai T, Kawaguchi M, Ishizawa S, et al.: Histological features of palatine tonsils in pustulosis palmaris et plantaris: a morphometric study. Pathol Int 44: 186-193., 1994.
- 5) Masuda A, Kasajima T: Follicular

dendritic cell dysfunction and disorganization of lymphoid structures in MRL/lpr mice. Lab Invest 79: 849-857, 1999.

6) 坪田大 形浦昭克：免疫学の新知見からみる扁桃の機能．形浦昭克 編集：今日の扁桃学．金原出版、東京、1999、24-37頁．

7) 中野英樹：接着分子 T細胞のリンパ組織への homing. Annual Review 免疫 12: 156-165, 1998.

8) 瀬戸口るり 芝崎太：CTLA-4(CD152)からのシグナル．臨床免疫 31: 489-496, 1999.

9) 東みゆき：CD抗原と疾患 リンパ球細胞表面機能分子の世界。T細胞抗原認識および共刺激 -CD28/CD152-B7

costimulation と疾患 -. 医学のあゆみ 193: 787-792, 2000.

10) Letterio JJ, Roberts AB: Regulation

of immune responses by TGF-beta. Annu Rev Immunol 16: 137-161, 1998.

11) Heldin CH, Kohei M, Dijke P:
TGF-beta signaling from cell membrane to nucleus through SMAD proteins.
Nature 390; 465-471, 1997.

12) Monteleone G, Kumberova A, Croft NM, et al.: Blocking Smad7 restores TGF-beta1 signaling in chronic inflammatory bowel disease. J Clin Invest 108: 601-609, 2001.