

AMCoR

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

耳鼻咽喉科展望 (2007.10) 50巻5号:296～305.

扁桃病巣疾患の臨床と病態

原渕保明, 高原幹, 坂東伸幸, 岸部幹, 後藤孝, 野澤はやぶさ, 吉崎智貴, 上田征吾

扁桃病巣疾患の臨床と病態

原 保 明
はら ぶち やす あき

高 原 幹
たか はら みき

坂 東 伸 幸
ばん どう のぶ ゆき

岸 部 幹
きし べ かん

後 藤 孝
ご とう たかし

野 澤 はやぶさ
の ざわ

吉 崎 智 貴
よし ざき とも き

上 田 征 吾
うえ だ せい ご

はじめに

扁桃病巣疾患とは「扁桃が原病巣となり、扁桃から離れた臓器に反応性の器質的または機能的障害を引き起こす疾患」をいう。「病巣性扁桃炎」、「扁桃病巣感染症」という呼称が現在も使われているが、その病態は感染症ではなく、自己免疫学的機序が明らかになってきているため、最近では「扁桃病巣疾患」と呼ばれるようになりつつある。病巣疾患の歴史は古く、紀元前 650 年には楔状文書に王の病気と齧歯の関係について記載され、さらにヒポクラテスは口腔疾患と関節リウマチとの関連を述べている。本症の病態として当初は原病巣の細菌感染から波及した敗血症が病因とする細菌感染そのもの、または細菌から生じる毒素が考えられていた。そのため、従来はβ溶連菌感染後の糸球体腎炎、リウマチ熱、急性関節リウマチ、心内膜炎、心筋炎などのリウマチ性疾患が扁桃病巣疾患として多かった。しかし、抗菌薬の普及によりβ溶連菌感染症が減少するにつれ、二次疾患の様相も変化がみられるようになった。現在、掌蹠膿疱症、胸肋鎖骨過形成症およびIgA腎症は扁桃の極めて高い有効性が報告されており、扁桃病巣感染症の代表的疾患として確立されている。これらの3大疾患の他に、尋常性乾癬やアレルギー性紫斑病などの皮膚疾患、慢性関節リウマチや反応性関節炎などの骨関節疾患、微熱やペーチェット病などの中には扁桃が著効を呈した症例も数多く報告されている(図1)。

近年、臨床データの集積とともに分子生物学的、免疫学的解析手法の進歩により、扁桃を病巣とした自己免疫学的機序が扁桃病巣疾患の発症に深く関与

していることが明らかになっている。本稿では扁桃病巣疾患における扁桃の有効性と発症機序に関する基礎的エビデンスについて筆者らの研究成果を中心に概説する。

1. 扁桃摘出術の有効性

1) 掌蹠膿疱症

掌蹠膿疱症 (pustulosis palmaris et plantaris ; PPP) は主として手掌および足蹠に局限して増悪、緩解を繰り返す無菌性小膿疱を生じ、次いで発赤と角化性局面をきたす難治性の慢性皮膚疾患である。中年層の女性に好発し、皮膚科の日常診療でも決して少なくない疾患である。本疾患と扁桃との関連性については、Andrewsら¹⁾の報告以降、その治療法における扁桃の極めて高い有効性が広く認められている。最近では、扁桃の極めて高い有効性が耳鼻

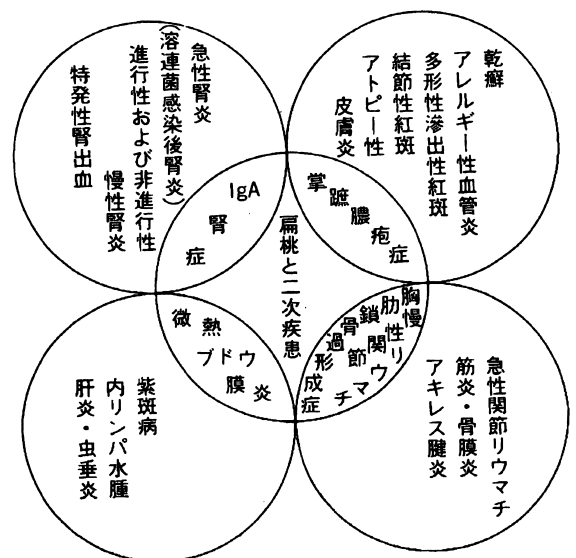


図1 今まで報告されている扁桃病巣疾患

表1 掌蹠膿疱症の扁桃摘出術適応基準

必須項目

- 1) 掌蹠膿疱症の確定診断: 皮膚科医の診断を受けたものとする。
- 2) 掌蹠膿疱症の重症度: 中等度以上

参考項目

- 3) 病歴: 扁桃炎または急性上気道炎時に皮疹の発症または増悪を認める。
- 4) 扁桃の局所所見: 埋没型で陰窩内に膿栓貯留が認められる。
- 5) 扁桃誘発試験: 陽性
- 6) 扁桃打ち消し試験: 皮疹の改善

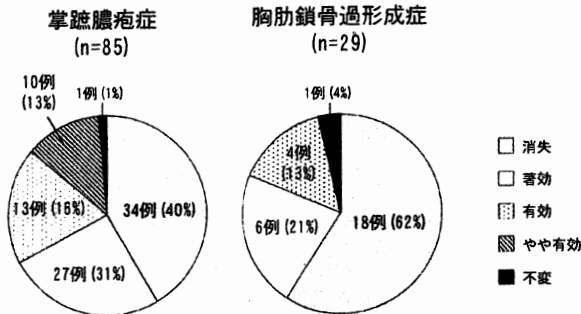


図2 掌蹠膿疱症, 胸肋鎖骨過形成症における扁桃摘出術の効果

咽喉科医はもとより皮膚科医においても広く認められ, 97%の皮膚科医が掌蹠膿疱症は病巣疾患であると考えている²⁾。

本邦における報告では, 札幌医大では289例を解析した結果, 5年までの扁桃摘の有効性は約90%と報告し³⁾, 和歌山医大では18年の長期経過例を含めて, 扁桃摘の有効例は81%であり, 扁桃摘を行わず経過を観察した非扁桃摘例では68%であったと報告している⁴⁾。

筆者らが経験した85例(女性63例, 男性22例, 平均観察期間19ヵ月)を検討したところ, 最終観察日の改善度では消失40%, 著効31%, 有効16%と皮疹の改善例は87%と高率であった(図2)。検討した症例は全て皮膚科専門医において軟膏などの保存的治療をうけても皮疹の消失がみられない難治例が多いことを考えると, 本疾患における扁桃摘の効果は顕著であると言える。また, その効果は永続的であり, 術後4, 5年経過した例であっても増悪した例はほとんどみられず, 本疾患の治療の第一選択として扁桃摘を推奨している。表1に筆者らが用いている掌蹠膿疱症に対する扁桃摘出術適応基準を示した。

2) 胸肋鎖骨過形成症 (sternocostoclavicular hyperostosis: SCCH)

本疾患は1975年, Kohlerら⁵⁾によって報告された胸骨, 肋骨, 鎖骨に異常骨化をきたす原因不明の疾患である。主な症状は, 胸肋鎖骨肥大部の疼痛で, 緩解・増悪を繰り返し徐々に進行する経過をとる。単独で発症することは稀で, 80%以上の症例で掌蹠膿疱症を合併する。掌蹠膿疱症と同様に扁桃摘が極めて有効であり, 札幌医大からの報告⁶⁾では100例中胸部痛が消失した例が52%, 著効例が10%, 有

効例が19%を占め, 有効以上の改善を示した例が81%と非常に高い改善率を示している。筆者らの29例の検討でも, 28例(96%)に有効以上の効果を認めた(図2)。

3) IgA腎症

IgA腎症は, 1968年にBerger⁷⁾が, 腎糸球体メサンギウム領域にIgAを主体とした免疫グロブリンの沈着を認める原発性糸球体腎炎の一群を報告したのが最初である。慢性糸球体腎炎の約30%以上を占め, 腎生検20年後には約40%が末期腎不全に陥ることが明らかになってきた。これまで本疾患の治療の中心は抗血小板剤とACE阻害剤であったが, 近年本疾患に対する扁桃摘出術(+ステロイドパルス療法)の高い効果が報告されており⁸⁻¹⁰⁾, 根治・寛解を目指した治療法の一つとして全国的に普及しつつある¹¹⁾。

岡山大のグループ⁸⁾は, 観察期間5年以上の扁桃摘群43例の寛解率は47%, 腎機能保持率は95%, 腎生存率は98%であり, 非扁桃摘群に比較して, 寛解率・腎機能保持率とも有意に高率であったと報告している。さらに, 観察期間10年以上の症例でも, 扁桃摘群は非扁桃摘群に比較して, 腎生存率が有意に高率であったと報告している。仙台のグループ⁹⁾は, 観察期間3年以上の症例において, 扁桃摘とステロイド投与を行った191例の寛解率は60%で, ステロイド投与のみ施行した34例の寛解率は35%であり, 両者間に有意差を認めたと述べている。新潟大の腎臓内科¹⁰⁾では48例の扁桃摘患者と70例の非扁桃摘患者を平均74.8ヵ月観察した結果, 腎機能保持率, 腎生存率ともに扁桃摘患者が有意に高く, 多変量解析の結果, 扁桃摘が独立した予後因子とされたと報告している。

筆者らは本疾患に対し腎臓内科及び泌尿器科との

協力のもと、積極的に扁桃摘出術を行っている。図3に旭川医大グループのIgA腎症の治療方針を示す。扁桃摘時に腎生検を行い、その組織診断の結果がきわめて予後良好群以外は基本的に腎臓内科にてステロイドパルス療法を施行している。1年以上経過を観察した50例（男性19例、女性31例、平均観察期間31.5ヵ月）の予後は、寛解群18例（36%）、腎機能保持群31例（62%）、腎機能低下群1例（2%）であり、腎生存率は100%であった（図4）¹²⁾。

4) 尋常性乾癬

原因不明の炎症性角化症で、四肢伸側、体幹、被髪頭部に好発する。治療により周期的に改善はするが、完全に治癒する症例は少なく極めて難治性である。上気道感染にて皮疹の悪化を認めることがあ

り、以前より扁桃病巣疾患の可能性が示唆されていた。Nyforsら¹³⁾は難治例74例に対し扁桃摘を行い、53例（72%）に症状の改善を認めたと報告している。札幌医大¹⁴⁾の検討では皮膚科的治療に抵抗性を示した45例に対する扁桃摘の有効性は消失例が25%で、有効例以上の改善例は69%であった。筆者ら¹⁵⁾はこれまで16例の乾癬患者に対し扁桃摘を施行し、その4例で皮疹が消失し、全体では11例（69%）で皮疹の改善を認めた（表2）。特に上気道炎時に皮疹の増悪を認めた症例では9例中8例（89%）に改善を認め、扁桃摘の有用性が示唆される。

5) アレルギー性紫斑病

全身のアレルギー性血管炎により、特徴的な皮下

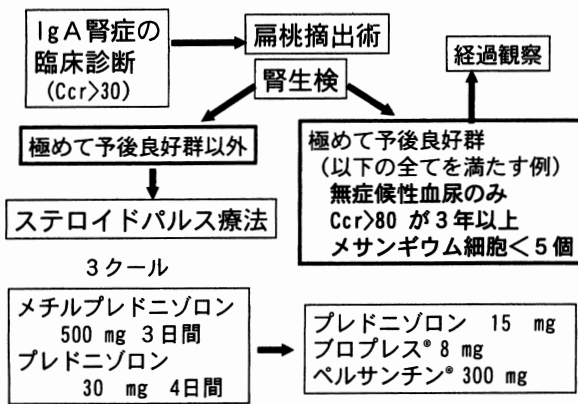


図3 旭川医大におけるIgA腎症の治療方針

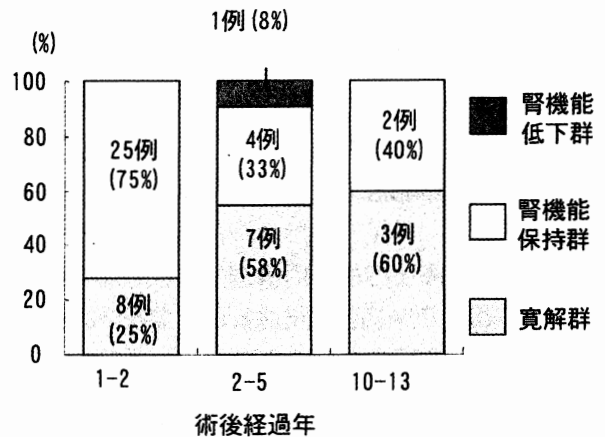


図4 IgA腎症における扁桃摘出術の経時的治療効果

表2 乾癬に対する扁桃摘出術の効果

症例	年齢・性	病型	病悩期間	合併症	上気道炎での増悪	ASO(IU/ml)	扁桃誘発試験	術後観察期間	最終改善度
1	27・女性	尋常性乾癬	11年	なし	なし	未施行	陰性	15年	不変
2	23・女性	滴状乾癬	2年	なし	なし	461	未施行	16年	著効
3	38・男性	尋常性乾癬	11年	なし	なし	未施行	未施行	11年	有効
4	46・女性	尋常性乾癬	0年	PPP	あり	未施行	未施行	8年	消失
5	18・男性	尋常性乾癬	1年	なし	あり	354	陰性	6年	不変
6	9・女性	尋常性乾癬	5年	なし	あり	<50	陰性	7年	著効
7	16・女性	尋常性乾癬	1年	なし	なし	396	陰性	6年	消失
8	14・男性	尋常性乾癬	7年	なし	あり	431	陰性	6年	消失
9	45・男性	尋常性乾癬	10年	なし	あり	278	陰性	5年	消失
10	18・女性	滴状乾癬	1年	なし	あり	<50	陰性	3年	著効
11	27・女性	滴状乾癬	0年	なし	あり	208	陽性	1年	やや有効
12	31・女性	尋常性乾癬	3年	IgA腎症	なし	未施行	未施行	3年	不変
13	35・男性	尋常性乾癬	10年	なし	なし	271	陰性	2年	不変
14	37・男性	尋常性乾癬	14年	なし	なし	123	未施行	1年	不変
15	31・男性	尋常性乾癬	15年	なし	あり	162	未施行	1年	有効
16	29・男性	滴状乾癬	1年	なし	あり	243	陰性	3ヶ月	有効

表3 アレルギー紫斑病に対する扁桃摘出術の効果

症例	年齢・性	病悩期間	合併症	反復性扁桃炎	上気道炎での増悪	血清IgA値	扁桃誘発試験	術後観察期間	改善度
1	28・男性	3年	なし	あり	なし	未検	未施行	10年	消失
2	51・男性	1年	なし	あり	なし	高値	陰性	6年	著効
3	18・女性	10年	腎炎	あり	なし	高値	未施行	5年	著効
4	28・女性	5年	なし	あり	あり	正常	陰性	2年	著効
5	31・男性	10年	なし	あり	なし	正常	未施行	2年	改善
6	22・女性	6年	なし	あり	なし	正常	陽性	1.5年	改善
7	32・女性	0年	腎炎	あり	なし	正常	陰性	1年	消失
8	23・女性	0年	なし	あり	あり	正常	陰性	0.5年	著効

表4 ベーチェット病に対する扁桃摘出術の効果

症例	年齢・性	病悩期間	口内炎	皮膚症状	眼症状	陰部潰瘍	上気道炎での増悪	扁桃誘発試験	ASO(IU/ml)	術後観察期間
1	44・男性	1.5年	+	+	+	+	なし	陰性	115	2年
2	12・女性	4ヶ月	+	+	+	-	あり	陽性	1254	3年
3	57・女性	20年	+	+	+	+	あり	未施行	<50	1年
4	29・男性	6年	+	+	-	+	あり	陰性	437	1年
5	49・女性	9年	+	+	-	+	なし	陰性	未検	3年
6	32・女性	4年	+	+	+	+	あり	陰性	208	1年
7	28・女性	8年	+	+	-	+	あり	陰性	114	1年
8	65・女性	20年	+	-	-	+	あり	未施行	未検	6ヶ月

出血斑とともに腹部症状、関節症状、腎症状など多彩な臨床症状を呈する疾患であり、発症に先立ちしばしば扁桃炎などの上気道感染がみられる。検査所見として約半数の患者にIgAの高値を認め、IgA腎症と極めて類似した組織型を呈する紫斑病性腎炎を合併する。筆者ら¹⁶⁾は本疾患8例における扁桃摘出術の効果を検討し、全例に皮疹などの症状が改善したことを報告している(表3)。また、仙台のグループ¹⁷⁾は内科的治療ではコントロールが困難である紫斑病性腎炎の小児例7例に扁桃摘を施行し、全例で血尿、蛋白尿とも消失したことを報告している。したがって、内科的治療でコントロールが困難なアレルギー性紫斑病にも、扁桃摘は有効と考えられる。

6) ベーチェット病

口腔粘膜の再発性アフタ性潰瘍、ぶどう膜炎などの眼病変、結節性紅斑などの皮膚症状、外陰部潰瘍など多彩な症状を呈する全身性の炎症性疾患であり、時に難治性である。本症の中には扁桃炎を契機に発症する例や、発症後に上気道炎や扁桃炎により症状が増悪する症例が多いことが報告されている¹⁸⁾。札幌医大¹⁹⁾では13例に対し扁桃摘を行ったところ、80%の症例にアフタ性口内炎、皮膚症上、外陰部潰瘍などの症状の出現頻度、期間および程度

の改善を認めたと報告している。筆者ら²⁰⁾は本疾患4例における扁桃摘出術の効果を検討し、全例に症状スコアが改善したことを報告している。現在、上記の報告例も含め8例のベーチェット病に対し扁桃摘を施行しており、口腔内アフタは8例中7例で改善(消失5例)、皮膚症状は7例中全例で改善(消失5例)、眼症状は4例中3例で消失、陰部潰瘍は7例中全例で改善(消失6例)しており、非常に高い扁桃摘の効果が認められる(表4)。

2. 扁桃病巣疾患の発症機序

1) 扁桃常在菌に対する免疫寛容の破綻

口腔、咽頭、消化管には常在菌が存在し、粘膜免疫はそれに過剰に反応しないように免疫寛容機構が働いていると考えられている。すなわち、通常の生体内では抗原として認識されないが、掌蹠膿疱症やIgA腎症ではこれらの菌や細菌由来DNAに対する免疫寛容が破綻し、過剰免疫応答している。

筆者ら²¹⁻²³⁾は掌蹠膿疱症扁桃リンパ球が常在細菌である α レンサ球菌に対して過剰反応を示し、免疫寛容機構が破綻している可能性があることを報告してきた。掌蹠膿疱症患者での扁桃リンパ球の培養上清中には α レンサ球菌に対する抗体価が高値

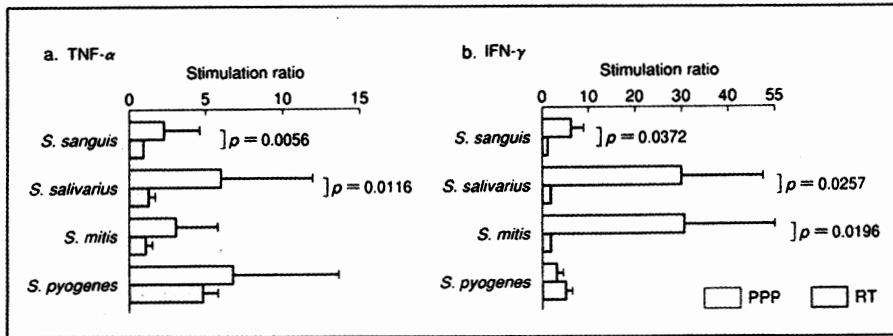


図5 α レンサ球菌抗原刺激下における扁桃リンパ球のTNF- α (a), およびIFN- γ (b) 産生 (文献²³⁾ より一部改変)

扁桃リンパ球を α レンサ球菌抗原刺激下で5日間培養し、培養上清中のサイトカイン量をELISAで測定した。掌蹠膿疱症の扁桃リンパ球では α レンサ球菌抗原刺激によってTNF- α およびIFN- γ の産生が亢進し、反復性扁桃炎と比較して有意にStimulation ratioが高い。一方、病原菌である*S. pyogenes*刺激では両者に差を認めない。Stimulation ratio: 抗原刺激下でのサイトカイン産生量/非刺激下での産生量, PPP: 掌蹠膿疱症, RT: 反復性扁桃炎

を示し²¹⁾, 患者血清中の α レンサ球菌に対する特異的IgG抗体価が高値を示す²²⁾。さらに, α レンサ球菌抗原存在下で扁桃リンパ球を培養すると、掌蹠膿疱症患者扁桃リンパ球では活性化反応がみられ、TNF- α , IFN- γ およびIL-6の産生が亢進する(図5)²³⁾。

一方、IgA腎症では免疫応答の標的としてパラインフルエンザ菌が注目されてきた。Suzukiら²⁴⁾はIgA腎症扁桃の細菌培養にて高率にパラインフルエンザ菌が検出されること、その血清にパラインフルエンザ菌特異的IgA抗体が有意に上昇していること、その腎組織においてパラインフルエンザ菌抗原が存在していることを報告し、咽頭常在菌であるパラインフルエンザ菌が免疫複合体の標的抗原である可能性を示唆した。筆者ら²⁵⁾も扁桃実質における細菌培養検査を行ったところ、パラインフルエンザ菌がIgA腎症の扁桃では18例中8例(44%)と対照群と比較して有意に高率に検出した。

常在菌が死活することによって生じる細菌由来DNAも免疫応答の標的として候補になる。筆者ら²⁶⁾はIgA腎症の扁桃単核球を細菌由来DNAの免疫活性を示すCpG-oligodeoxynucleotide (ODN)にて試験管内で刺激すると、扁桃単核球培養上清中のIFN- γ とIgAが過剰産生されることを確認している(図6)。

2) 病巣扁桃における抗体産生

扁桃がIgA腎症におけるIgA産生の部位あるこ

とを支持する所見はいくつか報告されている。Egidoら²⁷⁾はIgA腎症の扁桃リンパ球ではIgA陽性B細胞が増加しており、マイトージェン刺激下で培養すると多量体IgAの産生亢進がみられたと報告している。免疫組織学的にはIgA陽性B細胞やIgA形質細胞、しかもJ鎖を有する多量体IgA産生細胞が増加していることを指摘した報告²⁸⁾が散見される。Fujiedaら²⁹⁾は扁桃リンパ球をパラインフルエンザ菌外膜抗原で刺激するとIgA腎症ではIgAの過剰産生が認められることを報告した。筆者ら²⁶⁾はT細胞依存性経路以外に、T細胞非依存性経路で主役を成す分子BAFF (B cell activating factor belonging to the TNF family)に注目した。IgA腎症の扁桃細胞をCpG-ODNで刺激したところ、BAFF, IFN- γ , さらにIgAが過剰産生することを確認した(図6)。したがって、IgA過剰産生のメカニズムのひとつとして、細菌由来DNAの刺激によるIFN- γ を含んだサイトカインを介したBAFFの過剰発現が関与している可能性がある。

掌蹠膿疱症においては、 α 連鎖球菌と皮膚の共通抗原の候補として熱ショック蛋白(Heat shock protein: HSP)が注目されている。すなわち、HSP-72kdやHSP-65kdは扁桃陰窩上皮、皮膚および α 連鎖球菌菌体成分の中に存在することが証明されており、掌蹠膿疱症患者では血清の抗HSP抗体が上昇していることが報告されている³⁰⁾。

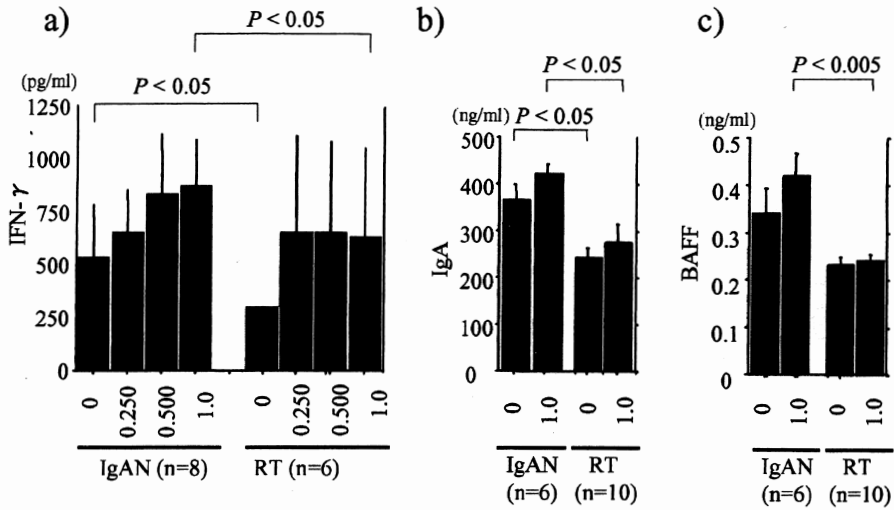


図6 IgA腎症 (IgAN) および反復性扁桃炎 (RT) 由来扁桃単核球における CpG-ODN 刺激による INF- γ (a), IgA (b), BAFF (c) の産生 (文献²⁶⁾ より一部改変)

扁桃単核球を 0.25 μ M, 0.5 μ M, 1.0 μ M の CpG-ODN 存在下に 3 日間培養し, 培養上清中の INF- γ (a), IgA (b), BAFF (c) の濃度を ELISA にて測定した。IgA 腎症 (IgAN) 反復性扁桃炎 (RT) とともに, 濃度依存性に産生が増加し, 至適濃度 (1.0 μ M) では IgA 腎症が習慣性扁桃炎より有意にそれぞれの産生が高かった。

表5 扁桃リンパ球サブセットの割合

	PPP (n=20)	OSAS (n=15)	p 値
CD3+ / total cells	49.05 (42.5-55.1)	39.30 (34.4-43.4)	0.0037
CD4+ / total cells	41.65 (36.5-46.9)	33.40 (25.3-37.4)	0.0089
CD4+CD25+ / total cells	4.75 (2.7-10.3)	2.30 (1.1-4.0)	0.017
CD4+CD25+ / CD4+ cells	11.70 (7.5-22.3)	6.80 (4.3-12.6)	0.049
CD4+CD29+ / total cells	11.10 (8.8-16.7)	6.50 (5.9-8.8)	0.016
CD4+CD29+ / CD4+ cells	26.80 (23.7-37.5)	22.1 (17.9-24.2)	0.026
CD4+CD45RA+ / total cells	10.35 (8.5-13.4)	8.90 (7.1-10.9)	NS
CD4+CD45RA+ / CD4+ cells	26.90 (21.6-31.5)	27.40 (21.8-37.8)	NS
CD3+CTLA4+ / total cells	1.07 (0.7-1.2)	1.12 (0.6-1.4)	NS
CD20+ / total cells	49.60 (48.3-60.2)	61.40 (54.3-66.3)	NS
IgM+ / CD20+ cells	53.30 (49.5-62.0)	62.10 (49.5-69.4)	NS
IgA+ / CD20+ cells	12.50 (11.7-14.7)	16.00 (12.8-27.7)	0.046
IgG+ / CD20+ cells	31.20 (23.3-38.4)	24.70(19.2-32.0)	NS

表の値は中央値% (25%-75%区域) を表す。

PPP: 掌蹠膿疱症 OSAS: 睡眠時無呼吸症候群 NS: 有意差なし

P 値は Mann-Whitney U 検定にて解析した

3) 病巣扁桃における T 細胞の活性化

筆者ら³¹⁾ は掌蹠膿疱症の扁桃について NIH イメージを用いた免疫組織学的解析を行ったところ, リンパ濾胞 (B 領域) の萎縮と T 領域の拡大を認めた。さらに, 扁桃リンパ球サブセットについてフローサイトメトリーを用いた解析を行ったところ,

CD3 陽性 T 細胞の増加を確認するとともに, 活性化 T 細胞である CD4⁺CD25⁺ 細胞の増加を認めた。これらの成績から病巣扁桃の T 細胞は活性化されていることが示唆される (表 5)。

T 細胞の活性化は副刺激分子 CD28 により促進され, CTLA-4 により抑制される。また調節性 T 細胞

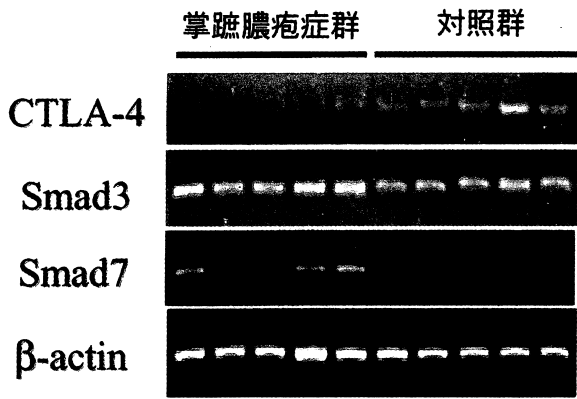


図7 扁桃T細胞におけるCTLA-4, Smad3, Smad7 mRNA発現 (文献³¹⁾より一部改変)

扁桃リンパ球からマグネットビーズ法にてCD3細胞を分離した後、RT-PCR法にて同定した。掌蹠膿疱症の扁桃T細胞ではT細胞の抑制にかかわる副刺激分子CTLA-4の発現は低下し、TGF-βの細胞内シグナル伝達にかかわるSmad7の発現が増強している。

から産生されるTGF-βによっても制御される。扁桃T細胞におけるこれらの因子のmRNAレベルでの発現について解析したところ、掌蹠膿疱症の扁桃T細胞ではCTLA-4発現が低下していた。一方、TGF-β発現については有意差がなかった。しかし、TGF-βの細胞内シグナル伝達物質でTGF-βによる転写活性を抑制するSmad7の過剰発現を認め³¹⁾(図7)。したがって、掌蹠膿疱症の扁桃T細胞活性化の機序にCTLA-4発現低下による副刺激分子による制御機構の障害とSmad7の過剰発現によるTGF-β細胞内伝達経路の障害が関与していると考えられる。

自己免疫疾患の標的臓器では20種のT細胞受容体(T cell receptor: TCR) Vβファミリーのうち、特定のTCR Vβを有するT細胞が増加していることが報告されている。筆者ら³²⁾はIgA腎症における扁桃T細胞のレパートリーについて解析した。その結果、IgA腎症の扁桃T細胞ではTCR Vβ6の発現がmRNAレベル、蛋白レベルともに増加していることが判明した。さらに、パラインフルエンザ菌体抗原で刺激したところ、TCR Vβ6陽性T細胞の頻度が増加した(図8)。したがって、IgA腎症の扁桃にみられるパラインフルエンザ菌に対する過剰免疫応答にはTCR Vβ6が関連している可能性が示唆される。

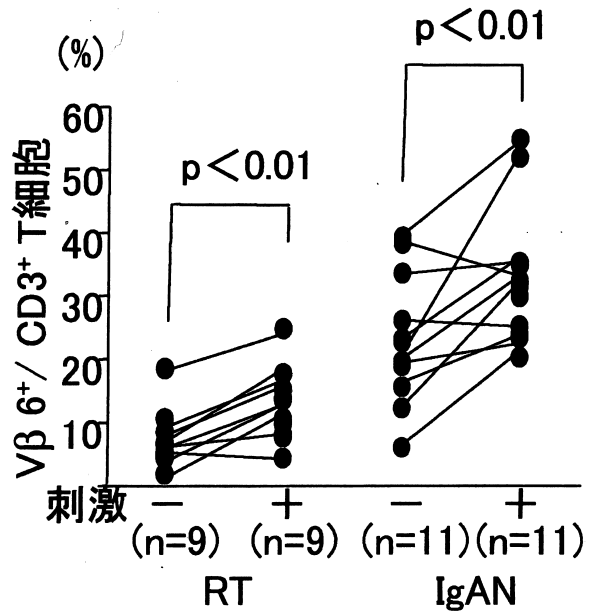


図8 扁桃T細胞におけるパラインフルエンザ菌体抗原刺激によるTCR Vβ6陽性細胞の変化 (文献³²⁾より一部改変)

反復性扁桃炎(RT)、IgA腎症(IgAN)ともにパラインフルエンザ菌体抗原刺激によってはTCR Vβ6陽性細胞が有意に増加したが、その割合は刺激前、刺激後ともにIgA腎症が有意に高かった。

4) 病巣扁桃から標的部位への扁桃T細胞のホーミング

掌蹠膿疱症の扁桃リンパ球は掌蹠皮膚に高い親和性を有することが報告されている。Yamanakaら³³⁾は掌蹠膿疱症の皮膚をSCIDマウスに移植し、生着した後に同一患者の扁桃リンパ球と末梢血リンパ球を移入したところ、扁桃リンパ球では高率に掌蹠皮膚に浸潤することを証明した。筆者ら³⁴⁾はT細胞に発現し、皮膚に選択的に浸潤するリンパ球のホーミングレセプターである皮膚リンパ球抗原(cutaneous lymphocyte antigen: CLA)に着目し、掌蹠皮膚と扁桃におけるCLA発現について解析した。その結果、掌蹠膿疱症の扁桃T細胞ではCLAの発現が増強していることを見いだした。興味深いことに、このCLA陽性T細胞はαレンサ球菌菌体抗原の存在下に培養すると、掌蹠膿疱症では増加するのに対し、対照群では変化しない(図9)。一方、扁桃摘前後の末梢血中のCLA陽性T細胞を調べてみると、扁桃摘後にCLA陽性T細胞は有意に低下することが判明した。さらに掌蹠膿疱症の病巣皮膚では膿疱周囲にCLA陽性T細胞が多数浸潤しており、表

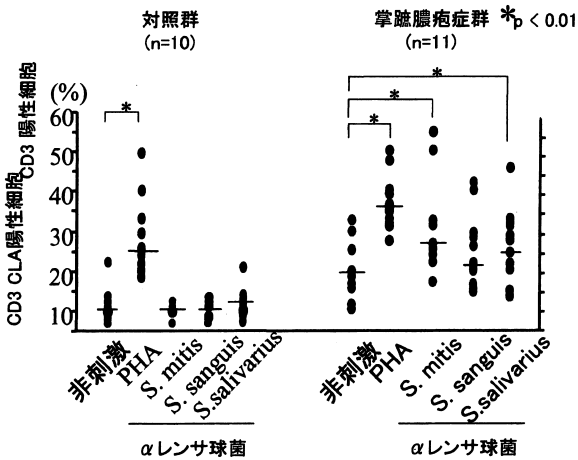


図9 α 連鎖球菌刺激による扁桃T細胞のCLA発現(文献³⁴⁾より一部改変)。

扁桃リンパ球を α レンサ球菌菌体抗原の存在下に3日間培養した後、two-color flow cytometryにて解析した。CLA陽性T細胞は掌蹠膿疱症では対照群と比べ非刺激下においても多く、 α レンサ球菌菌体抗原で刺激すると掌蹠膿疱症では増加するのに対し、対象群では変化しない。PHA:フィトヘマグルチニン, * $p < 0.05$ 。

a) CCR陽性T細胞

b) CXCR3陽性T細胞

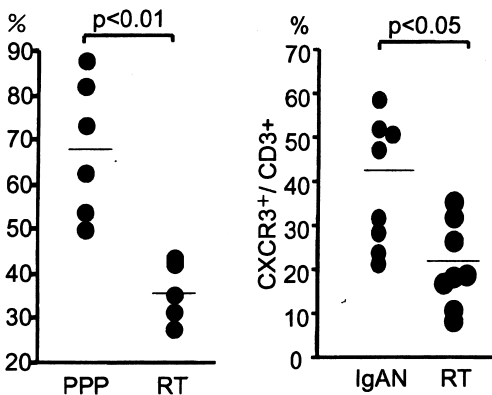


図10 扁桃T細胞におけるケモカインレセプターの発現(文献^{35,36)}より一部改変)

扁桃リンパ球を分離した後、two-color flow cytometryにて解析した。掌蹠膿疱症(PPP)扁桃リンパ球ではCCR6発現が、IgA腎症(IgAN)扁桃リンパ球ではCXCR3発現がそれぞれ反復性扁桃炎(RT)に比べて有意に上昇している。

皮下にCLAのリガンドであるE-セレクトリンを発現する微少血管の存在を認めた。

最近、ケモカイン・ケモカインレセプター系がリンパ球のホーミングに関係していることが注目されている。筆者ら^{35,36)}は病巣扁桃におけるケモカイン

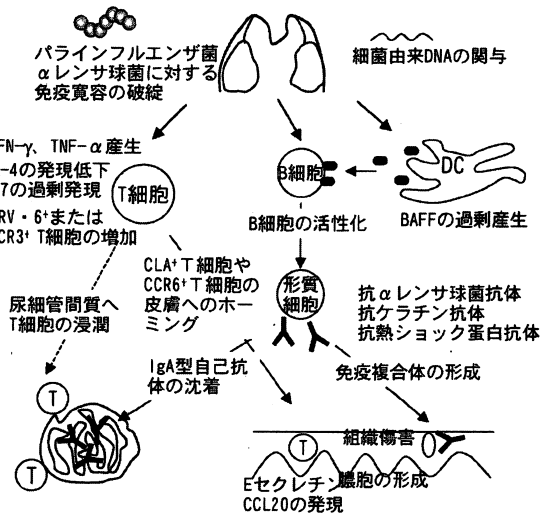


図11 扁桃病巣疾患の発症機序(仮説)

レセプターの発現をフローサイトメトリーによって解析した(図10)。その結果、掌蹠膿疱症の扁桃T細胞ではCCR6発現が、IgA腎症の扁桃T細胞ではCXCR3発現が増強していることを見出した。一方、標的臓器である掌蹠膿疱症皮膚ではCCR6に対応するケモカインであるCCL20発現が、IgA腎症の腎臓ではCXCR3に対応するケモカインのひとつであるIP-10発現がそれぞれ亢進していることが判明した。掌蹠膿疱症やIgA腎症の扁桃における常在菌に対する過剰免疫応答(免疫寛容の破綻)がCLAやケモカインレセプターの発現を亢進させ、扁桃T細胞が末梢血を介して掌蹠の皮膚や腎臓にホーミングしている可能性が示唆される。

5) 扁桃病巣疾患の発症機序

これまでの筆者らの研究成績をもとに、扁桃病巣疾患の発症機構を考察した(図11)。扁桃病巣疾患の扁桃では、遺伝的素因を含む何らかの素因によって常在菌に対して免疫寛容が破綻しており、これらの菌体成分や菌DNAに対して過剰な免疫応答する。その結果、扁桃T細胞が活性化される。その活性化の機序には抑制性副刺激分子であるCTLA4発現の低下やsmad7の発現上昇が関連していると思われる。T細胞の活性化は、掌蹠膿疱症ではCLA陽性T細胞やCCR6陽性T細胞、IgA腎症ではCXCR3陽性T細胞が特に活性化され、増殖し、末梢血中を經由しそのリガンドであるE-セレクトリンやCCL20が高発現している掌蹠皮膚や腎尿管間質にホーミングし、組織障害をもたらすと考えられ

る。

また、扁桃T細胞の活性化によって扁桃B細胞の多クローン性増殖が起こり、ケラチンやコラーゲンを含む陰窩上皮感作B細胞から抗ケラチン、抗コラーゲン抗体、抗熱ショック蛋白抗体などの抗体が産生され血中に放出される。IgA腎症におけるIgA過剰産生には、このようなT細胞依存性の活性化の他にT細胞非依存性のBAFFを介したB細胞の活性化が関与していると思われる。血中に入った自己抗体は共通抗原性を有する掌蹠皮膚や腎糸球体に沈着し、免疫複合体を形成し、組織障害が起こると考えられる。

3. おわりに

代表的な扁桃病巣疾患である掌蹠膿疱症、胸肋鎖骨過形成症、IgA腎症に加え乾癬、アレルギー性紫斑病、ベーチェット病などにおいて扁桃摘の治療効果が非常に期待できる。これらの疾患は難治性であり一般的に内科的治療ではコントロールが難しい。反復性扁桃炎の既往や上気道炎時に原疾患の悪化をみるなど扁桃との関連を示唆するような所見があれば積極的に扁桃摘を考慮すべきであると考えられる。また、上述した研究結果は細菌に対する過剰な免疫応答の場を取り去る扁桃摘が掌蹠膿疱症やIgA腎症の治療として重要であることの裏付けとなる。しかしながら、扁桃病巣疾患の認知度は診療科や地域によって差があり、必ずしも十分に認知されているとは言えないのが現状である。また逆に他科から「扁桃病巣疾患として扁桃摘出術を依頼しても当院の耳鼻咽喉科は施行しない」という苦情も多々耳にする。扁桃病巣疾患に関しては今後よりいっそうの啓蒙が他科医師のみならず耳鼻咽喉科医師に対しても必要であろう。

文 献

- 1) Andrews GC, Machacek GF: Recalcitrant pustular eruptions of the palms and soles. Arch Dermatol Syph 29: 548~562, 1934.
- 2) 藤原啓次, 山本良一, 林 泰弘, 山中 昇: 皮膚科から見た掌蹠膿疱症と扁桃病巣感染症. 耳鼻臨床 92: 269~275, 1999.
- 3) 坪田 大, 形浦昭克, 久々湊靖: 掌蹠膿疱症における口蓋扁桃摘出術の皮疹改善に対する効果—当科臨床例 289 例の検討—. 日耳鼻 97: 1621~1630, 1994.
- 4) 藤原啓次, 山本良一, 林 泰弘, 山中 昇: IgA腎症及び掌蹠膿疱症と扁桃摘掌蹠膿疱症—扁桃摘群と非扁桃摘群における治療成績を中心として—. 耳鼻臨床 92: 119~122, 1999.
- 5) Kohler H, Uehlinger E, Kutzner J, Weihrauch TR, Wilbert L, et al: Sterno-costo-clavicular hyperostosis: a hitherto undescribed entity (author's transl). Dtsch Med Wochenschr 100: 1519~1523, 1975.
- 6) 大黒慎二, 形浦昭克, 久々湊靖: 扁桃摘出術と骨関節疾患—胸肋鎖骨過形成症と慢性関節リウマチについて—. 日耳鼻 97: 1601~1607, 1994.
- 7) Berger J: IgA glomerular deposits in renal disease. Transplant Proc 1: 939~944, 1969.
- 8) 小坂道也: IgA腎症扁桃摘例の長期予後 非扁桃摘例との腎病理所見による比較検討. 日耳鼻 101: 916~923, 1998.
- 9) Hotta O, Miyazaki M, Furuta T, Tomioka S, Chiba S, et al: Tonsillectomy and steroid pulse therapy significantly impact on clinical remission in patients with IgA nephropathy. Am J Kidney Dis 38: 736~743, 2001.
- 10) Xie Y, Nishi S, Ueno M, Imai N, Sakatsume M, et al: The efficacy of tonsillectomy on long-term renal survival in patients with IgA nephropathy. Kidney Int 63: 1861~1867, 2003.
- 11) 鈴木正樹, 九鬼清典, 平岡政信, 藤原啓次, 山中 昇: 扁桃病巣疾患のエビデンス IgA腎症IgA腎症治療における扁桃摘出術の位置づけ 腎臓内科医, 小児科医, 耳鼻咽喉科医へのアンケート調査から. 口咽科 18: 223~229, 2006.
- 12) 後藤 孝, 坂東伸幸, 吉崎智貴, 高原 幹, 野中 聡, 他: IgA腎症に対する扁桃摘出術の臨床効果と予後予測因子の検討. 日耳鼻 110: 53~59, 2007.
- 13) Nyfors A, Rasmussen PA, Lemholt K: Improvement of racalcitrant psoriasis vulgaris after tonsillectomy. J Laryngol Otol 90: 789~794, 1976.
- 14) 浜本 誠, 形浦昭克, 久々湊靖: 尋常性乾癬に対する扁桃摘出術の効果. 耳鼻臨床 87: 1537~1541, 1994.
- 15) 高原 幹, 坂東伸幸, 今田正信, 林 達哉, 野中 聡, 他: 乾癬における扁桃摘出術の有用性と扁桃の免疫組織学検索. 日耳鼻 104: 1065~1070, 2001.
- 16) 高原 幹, 荻野 武, 小林吉史, 林 達哉, 野中 聡, 他: アレルギー性紫斑病での扁桃摘出

- 術—その有用性と免疫組織化学的検索—。耳鼻臨床 94:525~530, 2001.
- 17) 安達美佳, 松谷幸子: 小児紫斑病性腎炎に対する口蓋扁桃摘出術の効果。日耳鼻 109:696~702, 2006.
- 18) 橋本番史: ベーチェット病と扁桃炎, 齲歯, 厚生省特定疾患ベーチェット病調査研究班 昭和63年度研究業績。厚生省, 東京, 1989, 66~67.
- 19) 久々湊靖, 秋田信人, 浜本 誠: ベーチェット病における扁桃摘出効果の検討。耳鼻臨床 88:65~70, 1995.
- 20) 小林祐希, 野澤はやぶさ, 後藤 孝, 吉崎智貴, 高原 幹, 他: 扁桃摘出術が有効であったベーチェット病の4症例。口咽科 17:289~296, 2005.
- 21) 久々湊靖, 志藤文明: 掌蹠膿疱症患者扁桃リンパ球のレンサ球菌に対する免疫応答に関する研究。日耳鼻 93:949~961, 1990.
- 22) 久々湊靖, 志藤文明: 掌蹠膿疱症患者における扁桃陰窩内細菌叢と血清中抗レンサ球菌抗体に関する研究。日耳鼻 93:786~795, 1990.
- 23) Murakata H, Harabuchi Y, Kataura A: Increased interleukin-6, interferon-gamma and tumour necrosis factor-alpha production by tonsillar mononuclear cells stimulated with alpha-streptococci in patients with pustulosis palmaris et plantaris. Acta Otolaryngol 119:384~391, 1999.
- 24) Suzuki S, Nakatomi Y, Sato H, Tsukada H, Arakawa M: Haemophilus parainfluenzae antigen and antibody in renal biopsy samples and serum of patients with IgA nephropathy. Lancet 343:12~16, 1994.
- 25) 高原 幹, 岸部 幹, 野澤はやぶさ, 原測保明: 扁桃細菌叢の検討。日耳鼻感染症 21:165~169, 2003.
- 26) 後藤 孝, 坂東伸幸, 吉崎智貴, 野澤はやぶさ, 高原 幹, 他: 扁桃リンパ球におけるCpG-ODNによるIgA産生能。耳鼻免疫アレルギー 24:222, 2006.
- 27) Egidio J, Blasco R, Lozano L, Sancho J, Garcia-Hoyo R: Immunological abnormalities in the tonsils of patients with IgA nephropathy: inversion in the ratio of IgA:IgG bearing lymphocytes and increased polymeric IgA synthesis. Clin Exp Immunol 57:101~106, 1984.
- 28) Nagy J, Brandtzaeg P: Tonsillar distribution of IgA and IgG immunocytes and production of IgA subclasses and J chain in tonsillitis vary with the presence or absence of IgA nephropathy. Scand J Immunol 27:393~399, 1988.
- 29) Fujieda S, Suzuki S, Sunaga H, Yamamoto H, Seki M, et al: Induction of IgA against Haemophilus parainfluenzae antigens in tonsillar mononuclear cells from patients with IgA nephropathy. Clin Immunol 95:235~243, 2000.
- 30) Izaki S, Goto Y, Kaburagi Y, Kitamura K, Nomaguchi H: Antibody production to heat shock proteins with Mr 65 kD (HSP65) in cutaneous inflammation: a possible relation to focal infection. Acta Otolaryngol Suppl 523:197~200, 1996.
- 31) Takahara M, Kishibe K, Nozawa H, Harabuchi Y: Increase of activated T-cells and up-regulation of Smad7 without elevation of TGF-beta expression in tonsils from patients with pustulosis palmaris et plantaris. Clin Immunol 115:192~199, 2005.
- 32) Takahara M, Kishibe K, Nozawa H, Harabuchi Y: T-cell repertoire in the tonsils of patients with IgA nephropathy. Acta Otolaryngol Suppl:25~27, 2004.
- 33) Yamanaka N, Yamamoto Y, Kuki K: Engraftment of tonsillar mononuclear cells in human skin/SCID mouse chimera—validation of a novel xenogeneic transplantation model for autoimmune diseases. Microbiol Immunol 45:507~514, 2001.
- 34) Nozawa H, Kishibe K, Takahara M, Harabuchi Y: Expression of cutaneous lymphocyte-associated antigen (CLA) in tonsillar T-cells and its induction by in vitro stimulation with alpha-streptococci in patients with pustulosis palmaris et plantaris (PPP). Clin Immunol 116:42~53, 2005.
- 35) 吉崎智貴, 坂東伸幸, 高原 幹, 野澤はやぶさ, 後藤 孝: 掌蹠膿疱症扁桃におけるケモカインレセプターの発現。耳鼻免疫アレルギー 24:54, 2006.
- 36) 坂東伸幸, 後藤 孝, 吉崎智貴, 野澤はやぶさ, 高原 幹: 扁桃病巣疾患のエビデンス—IgA腎症—IgA腎症と扁桃との関連性, 基礎的エビデンス。口咽科 18:231~236, 2006.