

# AMCoR

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

旭川厚生病院医誌 (2010.06) 20巻1号:9～4.

扁桃摘出後乾癬様皮疹が出現した掌蹠膿疱症  
血中炎症性サイトカインとの関連

中村哲史, 竹田恵子, 西 薫, 水元俊裕, 高橋英俊, 橋本喜夫

## 扁桃摘出後乾癬様皮疹が出現した掌蹠膿疱症 — 血中炎症性サイトカインとの関連

中村 哲史<sup>1)</sup> 竹田 恵子<sup>2)</sup> 西 薫<sup>1)</sup>  
水元 俊裕<sup>1)</sup> 高橋 英俊<sup>2)</sup> 橋本 喜夫<sup>1)</sup>

### 要 約

34歳女性。掌蹠膿疱症の診断にて近医で扁桃摘出術をうけた。術後一ヶ月から体幹、四肢、頭部に乾癬様角化性局面が出現し出したため、当科に入院した。

レチノイドの内服と紫外線治療を開始し、乾癬様皮疹は改善するも、掌蹠の皮疹は一進一退を繰り返している。

今回我々は同時に炎症性サイトカインである Interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ )、Interleukin-6 (IL-6)、Tumor necrotic factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) を測定し、皮疹との関連につき検討した。

Key Words：尋常性乾癬、掌蹠膿疱症、炎症性サイトカイン

### はじめに

掌蹠膿疱症（以下 PPP）は、未だ原因が不明で、緩解増悪を繰り返す疾患である<sup>1)2)</sup>。その一部は SAPHO 症候群と重なり<sup>3)</sup>、またその一部は膿疱性乾癬と重なるとする考えもある<sup>4)5)</sup>。古くから慢性扁桃感染に伴うことが知られており、現在でも扁桃摘出術を施行する場合がある<sup>6)7)</sup>。近年、慢性炎症の急性増悪時の TNF/ $\alpha$  生産樹状細胞 (TIP-DC) や Th17 細胞、炎症性サイトカインの異常増加などが、尋常性乾癬、SAPHO 症候群などで推測されている<sup>8)9)</sup>。今回我々は、PPP の経過中に乾癬が発症した症例を経験し、サイトカインプロファイルと治療効果から尋常性乾癬と PPP における Th17 細胞やサイトカインプロファイルの関与の程度の違いにつき検討を加え、両病態の違いにつき考察をした。

症 例 34歳女

初 診 2009年 5月25日

主 訴 体幹、四肢、頭部の角化性局面。掌蹠の小水疱、膿疱。

現病歴 2009年 2月に近医皮膚科で掌蹠膿疱症の診断を受けた。4月16日に扁桃摘出術を受けた。その後徐々に皮疹が全身に拡大したため、5月25日に当科を初診した。

既往歴 特記すべき事なし。一日 5～6本の喫煙歴あり。

家族歴 父親に尋常性乾癬。妹にアトピー性皮膚炎。

### 現 症 (掌蹠の皮疹)

掌蹠に膿疱、水疱、鱗屑、紅斑を認め、一部には亀裂がある (図1 a-c)。爪の変形と脱落も認め、数カ月の爪囲の炎症を示唆する (図1 d)。

### 病理組織学的所見 (掌蹠の皮疹)

手掌の膿疱を生検した。真皮全層に多数の好中球、リンパ球の浸潤を認める。表皮は肥厚し、表皮内に Munro の微小膿瘍と海綿状態を見る (図2 a)。表皮内への浸潤細胞は好中球が主体で (図2 b)、掌蹠膿疱症に一致する所見であった。

### 現 症 (四肢、体幹、頭部の皮疹)

体幹、四肢、頭部に厚い葉状鱗屑を伴った褐色局面が散在する (図3 a-c)。

### 病理組織学的所見 (四肢、体幹、頭部の皮疹)

左膝の局面を生検した。角質層は肥厚し、不全角化を認める。表皮は肥厚し、表皮内にリンパ球浸潤を認

1) 旭川厚生病院 皮膚科 〒078-8211 旭川市1条通24丁目

2) 旭川医科大学 皮膚科学教室

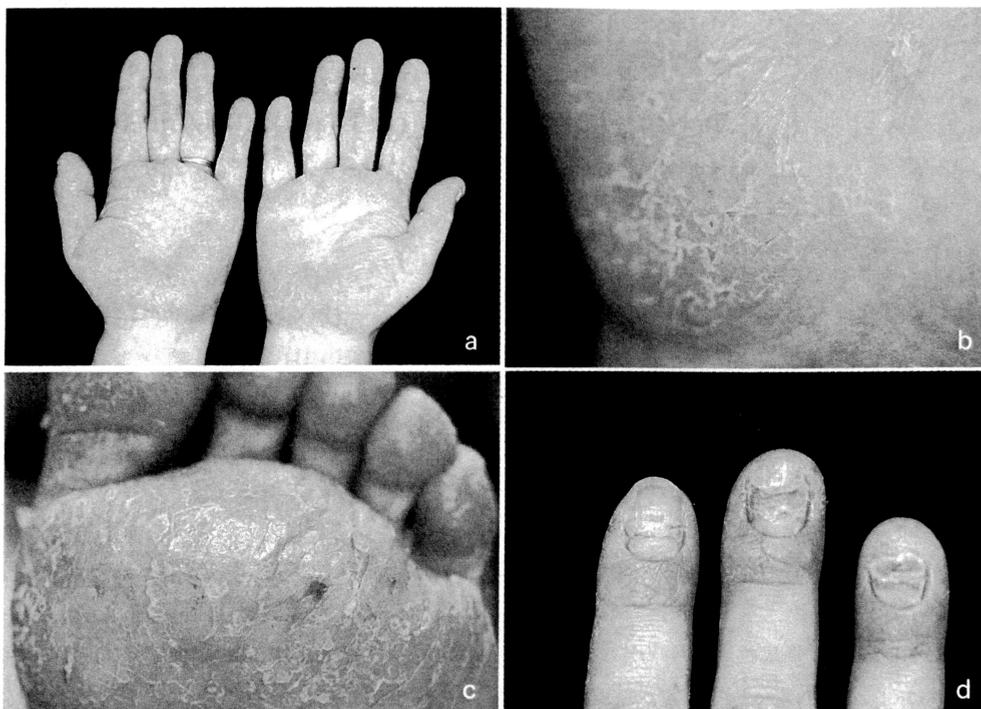


図1 掌蹠膿疱症の臨床像

- a) 両手にびまん性紅斑，鱗屑を認める。
- b) 一部に膿疱，水疱，亀裂を認める。
- c) 足底では，紅斑，鱗屑に加え，亀裂が著明である。一部に潰瘍も認める。
- d) 爪周囲の紅斑と爪の変形を見る。

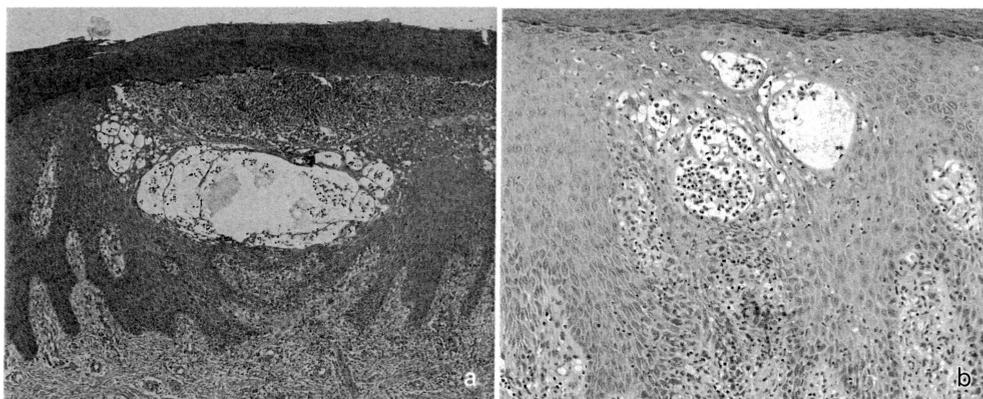


図2 手掌の病理組織像

- a) 弱拡大 角質層は過角化し，表皮は肥厚している。表皮内に水疱，Munroの微小膿瘍を見る。
- b) 強拡大 浸潤細胞は好中球，リンパ球主体である。

める (図4 a)。海綿状態は認めない。真皮乳頭層の血管拡張，血管周囲性の細胞浸潤を認め (図4 b)，尋常性乾癬に一致する所見であった。

#### 臨床検査成績

体温は36.5度，粘膜疹は認めない。体重62.8kg。白血球は9,700/mm<sup>3</sup>と上昇。CRPは0.19mg/dl。ほかに異常所見はない。HLAには疾患特異的所見はない。

#### 全身検査所見

入院の上，全身検索を行った。骨シンチ，頭部から骨盤までのCT検査では異常所見はない。

#### 治療と経過 (図5)

6月9日からbath-PUVA療法，及び掌蹠に局所PUVA療法を開始，6月15日からレチノイド20mgの内服を併用した。退院までの全身へのUVA総量は

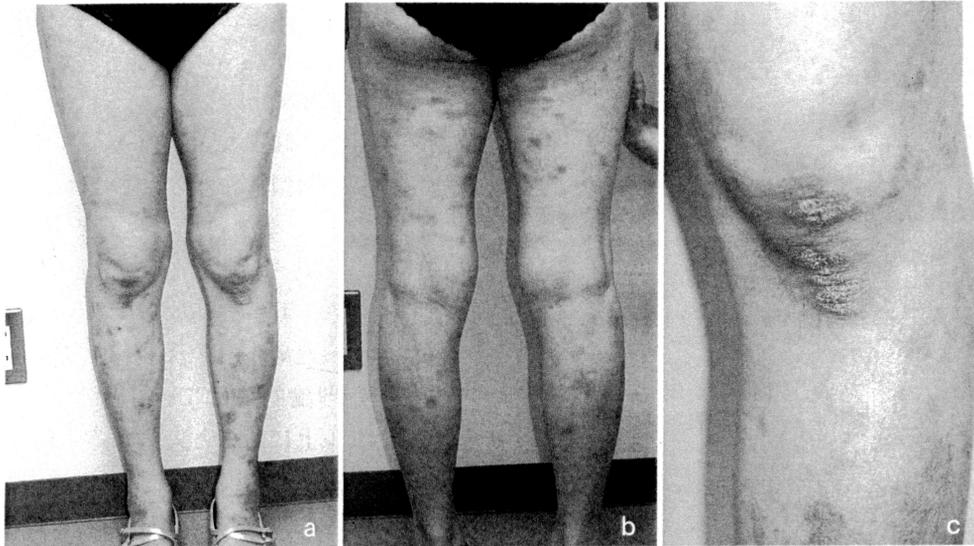


図3 乾癬様皮疹の臨床像

- a) 下肢前面。直径3 cm q 大までの褐色、葉状鱗屑をつけた局面が散在している。頭部にも同様の所見を認めた。  
 b) 下腿後面。同様の皮疹が大腿、臀部にも存在する。  
 c) 左膝の過角化を呈する局面

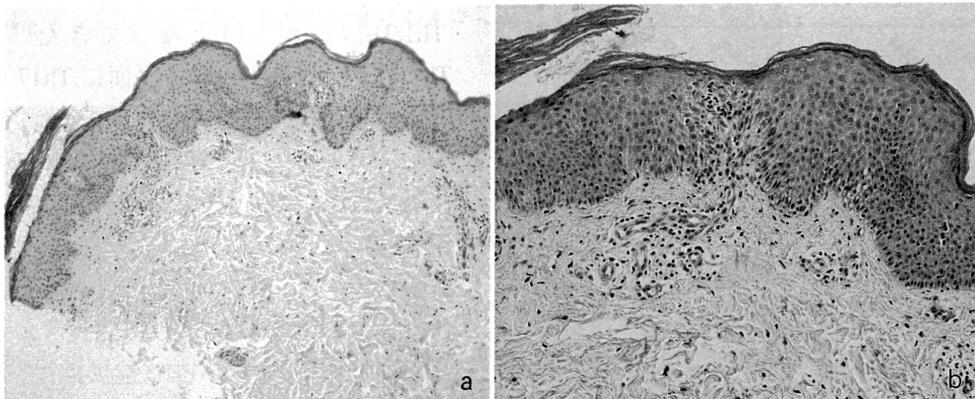


図4 下腿の病理組織像

- a) 弱拡大 角質層は過角化し、錯角化も認める。表皮は肥厚している。  
 b) 強拡大 肥厚した表皮は海綿状態を示さずに、リンパ球が表皮内に侵入している。真皮上層の血管は拡張し、周囲にリンパ球浸潤を認める。

6.1J/cm<sup>2</sup>、掌蹠へのUVA総量は16.1J/cm<sup>2</sup>であった。乾癬様皮疹はすみやかに消失したが(図6 a-c)、掌蹠の皮疹は一進一退であり、レチノイド内服を10mgに減量し継続中である(図7 a-d)。

## 考 按

従来、PPPは膿疱性乾癬の一部分症状(膿疱性乾癬のBarber type)として、乾癬と包括した概念で考えられた時期もあったが、近年はSAPHO症候群の一部分症状とする概念<sup>3)</sup>やTh17細胞の発見に伴い、乾癬とPPPは別のベクトルを持つ疾患である可能性も示唆さ

れてきた<sup>1)5)10)</sup>。

自験例は尋常性乾癬とPPPが合併し、さらに血中炎症性サイトカインと臨床症状を同時に観察できた症例であり、結果として、自験例での乾癬様皮疹は、急性期反応サイトカインであるTNF- $\alpha$ と関連し、PPPの膿疱形成はIL-6と関連して観察された(図5)。かつて、我々は膿疱性乾癬においてTNF- $\alpha$ とIL-6が同時に変動した症例を経験している<sup>11)</sup>が、その絶対値は自験例の3倍から4倍であり、膿疱性乾癬のような急性炎症性症候群ともいえる病態では、サイトカインフローが急速、かつ大量におこっているため、その区

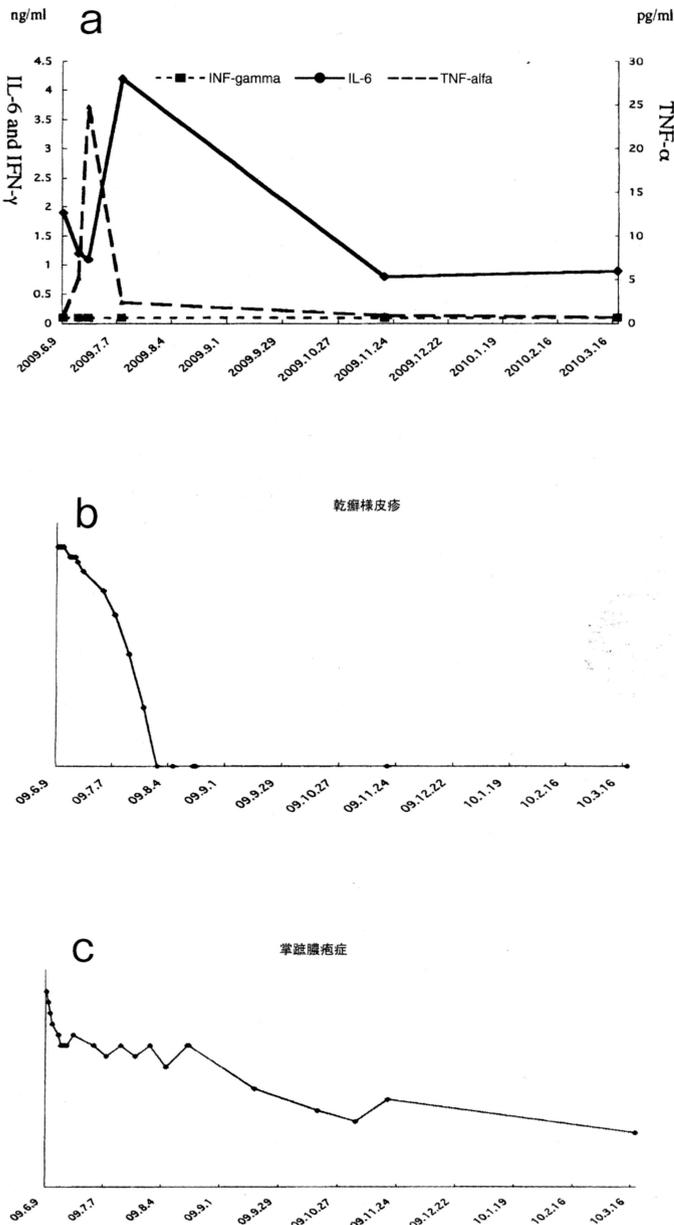


図 5

- 自験例のサイトカインプロファイルの時間経過。早期に TNF- $\alpha$  がスパイク状に増加し、その後 IL-6 が増加し、なだらかに減少した。
- 乾癬様皮疹の臨床経過。入院し約 2 ヶ月の経過で発疹は消失した。
- PPP の臨床経過。当初は急速に改善したが、その後は緩解増悪を繰り返しながら、なだらかに改善傾向を示している。

別がつかなかったと考えられた。自験例の発疹は局面型乾癬と、PPP の合併のため、反応が緩徐であり、乾癬形成と PPP の膿疱形成に参与するサイトカインがより明らかに観察できたと考えられる。

かつて局面型乾癬などでは、マクロファージからの IL-1, TNF- $\alpha$  などの炎症性サイトカインが表皮細胞に作用し Th1 サイトカインである IL-6, IFN- $\gamma$  などが産生され、乾癬の病態形成に参与すると考えられてきた。このため、Th2 サイトカインの関連しない病態の多くが理論的には Th1 サイトカイン軸に沿った同一ベクトル上にあると考えざるを得ない矛盾があった。しかし、近年は、慢性炎症の急性増悪期に TNF- $\alpha$  などに刺激されたマクロファージや TNF/iNOS 産生樹状細胞 (TIP-DC) が IL-12/IL-23 を産生、Th1/Th17 細胞を活性化し、産生される IL-1, IL-6 などが上皮細胞や線維芽細胞、内皮細胞などに作用することにより、それぞれの細胞からの IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  などのオートクリン分泌を誘導し、乾癬の病態を形成するとした Th1/Th17 説が主流となってきた<sup>5)8)</sup>。この理論は Th1/Th2 サイトカインの平面に Th17 の軸を三次元的に加えることになり、それぞれのサイトカインパターンの違いにより Th1 軸に沿っていた病態が、Th1 だけでなく、Th17 軸への偏りの程度により、異なる病態がある事を説明できる。この平面でのベクトルの違いがおそらく今回の乾癬様皮疹と TNF- $\alpha$  との相関、PPP と IL-6 との相関として表現された可能性が高いと考えた。さらに SAPHO 症候群や、膿疱性乾癬、炎症性腸疾患、慢性関節リウマチなど Th1 優位と考えられていた疾患群は、それぞれ Th1 と Th17 の関与の程度、また Th1 細胞と Th17 細胞の産生するサイトカインの量などにより、鑑別、区分できる可能性が高く<sup>8)</sup>、また、それぞれの疾患に対する生物学的製剤の効果も異なってくるのが強く予想される。逆に、生物学的製剤の効果の違いが、それぞれの病態の違いを鮮明にする可能性も示唆される<sup>9)</sup>。

自験例では、乾癬様皮疹と PPP の治療への反応が異なったこと、サイトカインパターンが異なったこと、経過も異なったことから、PPP は乾癬の部分症状とする報告とは異なり、それぞれ Th17 細胞の関与の程度の異なる別の病態である可能性が高いと考えられた。

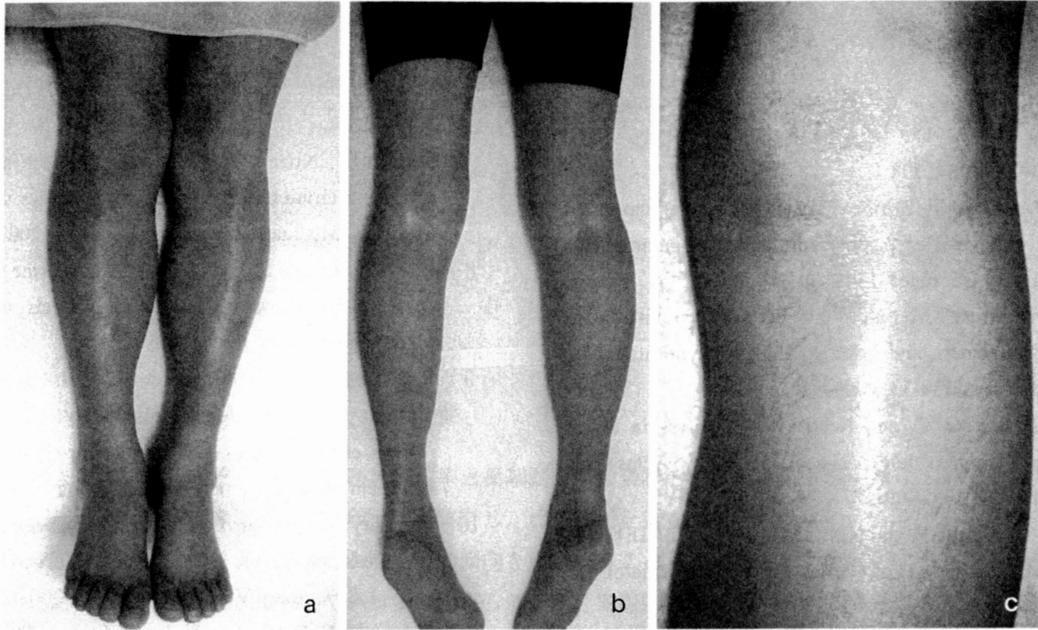


図6 乾癬様皮疹の臨床像

- a) 下肢前面。褐色局面は消腿した。
- b) 下腿後面。皮疹は消腿した。
- c) 左膝の局面はわずかに紅斑を認めるのみとなった。

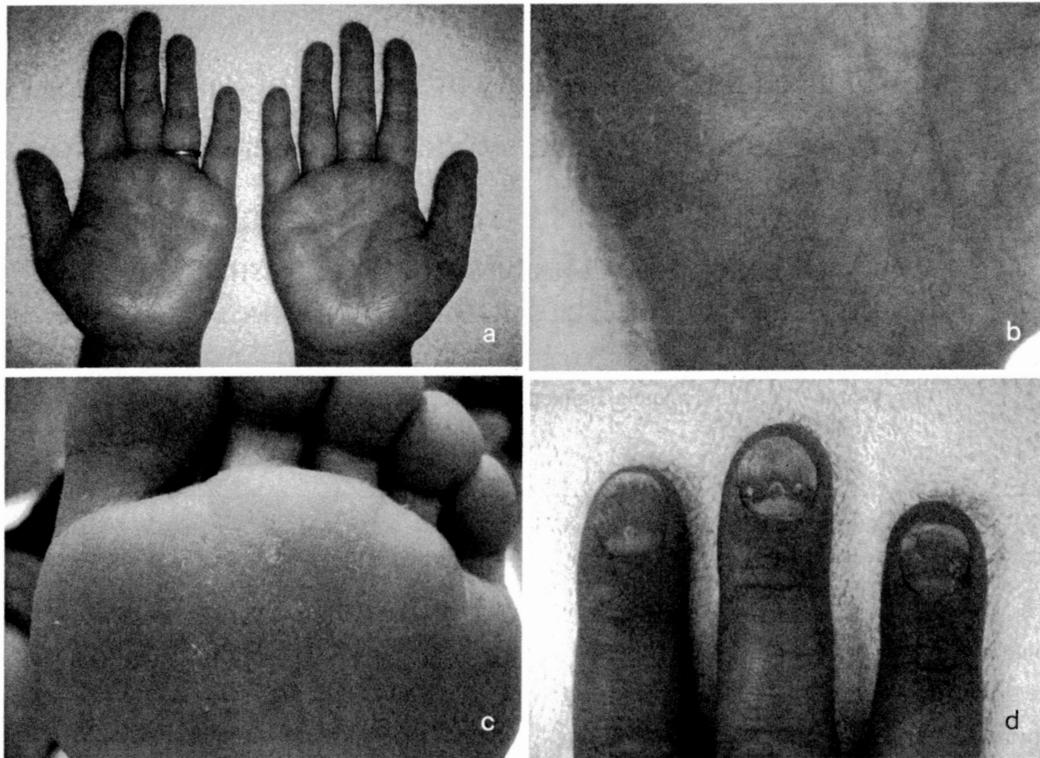


図7 治療後の掌蹠膿疱症の臨床像

- a) 両手にび慢性紅斑，鱗屑は減少している。
- b) 一部に水疱，亀裂が残存する。
- c) 足底での著名な亀裂は改善したが，紅斑，鱗屑は一進一退を繰り返している。
- d) 爪周囲の紅斑は減少したが，爪の変形の改善には至っていない。

## 文 献

- 1) Eriksson MO, Hagforsen E, Lundin IP et al: Palmoplantar pustulosis: a clinical and immunohistological study. *Br J Dermatol* 138 : 390-8, 1998
- 2) Murakami M, Ohtake T, Horibe Y et al: Acrosyringium is the main site of the vesicle/ pustule formation in palmoplantar pustulosis. *J Invest Dermatol* 130 : 2010-6, 2010
- 3) Magray M and Khan MA : New insights into synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis (SAPHO) syndrome. *Curr Rheumatol Rep* 11 : 329-33, 2009
- 4) Mak RK, Hundhausen C, and Nestle FO: Progress in understanding the immunopathogenesis of psoriasis. *Actas Dermosifiliogr* 100 : 2-13, 2009
- 5) Di Cesare A, Di Meglio P, and Nestle FO: The IL-23/ Th17 axis in the immunopathogenesis of psoriasis. *J Invest Dermatol*, 129 : 1339-50, 2009
- 6) Takahashi K, Aiba S, Uddin Z et al: Normal proliferative responses of peripheral blood mononuclear cells to streptococcal preparation OK-432 in patients with pustulosis palmaris et plantaris constitute a distinct feature from the reduced responses observed in those with psoriasis vulgaris, pustular psoriasis, and acrodermatitis continua of Hallopeau. *J Dermatol Sci* 25 : 87-92, 2001
- 7) Shimizu T, Niizeki H, Takeuchi O et al: Induction of macrophage migration inhibitory factor precedes the onset of acute tonsillitis. *Mediators Inflamm* 13 : 293-5, 2004
- 8) Kunz M, Ibrahim SM: Cytokines and cytokine profiles in human autoimmune diseases and animal models of autoimmunity. *Mediators Inflamm*, Epub, 2009
- 9) Rallis E, Korfitis C Stavropoulou E et al: Onset of palmoplantar pustular psoriasis while on adalimumab for psoriatic arthritis: A 'class effect' of TNF- $\alpha$  antagonists or simply an anti psoriatic treatment adverse reaction? *J Dermatolog Treat* 21:13-5, 2010
- 10) Immoury A, Sayed F EL, Dhaybi R et al: Palmoplantar pustulosis should not be considered as a variant of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Veneol* 22 : 392-3, 2008
- 11) Nakamura S, Hashimoto Y, Igawa S et al: Childhood generalized pustular psoriasis treated by preprandial ciclosporin administration: serum cytokine pattern during the course of disease. *Clin Exp Dermatol* 34 : e1023-4, 2009

## Psoriatic Eruptions Induced by Tonsillectomy in a Patient of Palmoplantar Pustulosis. The Relationships between with Inflammatory Cytokines Pattern and Clinical Symptoms.

Satoshi NAKAMURA<sup>1)</sup>, Keiko TAKEDA<sup>2)</sup>, Kaoru NISHI<sup>1)</sup>  
Toshihiro MIZUMOTO<sup>1)</sup>, Hidetoshi TAKAHASHI<sup>2)</sup>, Yoshio HASHIMOTO<sup>1)</sup>

Key Words : Psoriasis vulgaris, Palmoplantar pustulosis, Inflammatory cytokines

Dept. of Dermatology, Asahikawa Kosei Hospital, 1-24, Asahikawa, 078-8211, Japan  
Dept. of Dermatology, Asahikawa Medical College

We report a case of plaque type psoriasis occurred in a patient of palmoplantar pustulosis induced by tonsillectomy. We got favorable results for the lesions of plaque type psoriasis by using both retinoid and psoralen plus ultraviolet A therapies. Surprisingly, the clinical responses of palmoplantar pustulosis were different from psoriasis by the same therapies. Together with therapy managements, we measured the cytokines of Th1 lymph-

ocytes as IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , and IL-6. Recent reports shows, as discussed for the plaque type psoriasis, palmoplantar pustulosis may be related with Th1/Th17 cytokines. We discuss the different of Th1/Th17 helper T cell between plaque type psoriasis and palmoplantar pustulosis. In this report, we clarified the different status of psoriasis and palmoplantar pustulosis.