

扁桃を病巣とした 腎・皮膚・骨関節疾患の臨床と病態

旭川医科大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科学講座
教授 原 洸 保 明



原洸教授

I. はじめに

扁桃を病巣とした疾患（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傷害を引き起こす疾患」と定義され、その治療として扁桃摘出術（扁桃摘）が極めて有効である疾患群を呼ぶ。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氣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、20世紀初頭までは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腎症は扁桃摘の極めて高い有効性が報告されており、扁桃が病巣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、膿疱性乾癬、滴状乾癬、結節性紅斑、アナフィラクトイド紫斑病などの皮膚疾患、慢性関節リウマチ、反応性関節炎、SAPHO(Synovitis, Acne, Pustulosis, Hyperostosis, Osteitis) 症候群などの骨関節疾患、加えてPFAPA(periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitic/cervical adenitis) 症候群、パーチェット病などの全身疾患、炎症性腸疾患などの中には扁桃摘が著効を呈した症例も数多く報告されている。これらの疾患はSAPHO症候群のように尋常性乾癬や掌蹠膿疱症と胸肋鎖骨

過形成症、骨関節炎、IgA腎症など、互いに高頻度に合併する。したがって、これらの二次疾患の病態は一元的に解釈することが可能で、今後は「扁桃病巣性皮膚・骨関節・腎疾患； tonsil associated skin-osteoarthral renal disorder: TASORD」という概念で理解されるであろう。

II. 扁桃病巣疾患に対する扁桃摘出術の有効性

1) 掌蹠膿疱症

手掌と足蹠に無菌性の小水泡と膿疱が出現し、それが痂皮化、落屑、紅斑となり各相の皮疹が混在する皮膚疾患である。寛解と増悪を繰り返し、慢性に経過し難治性である。扁桃摘の極めて高い有効性が広く認められている(表1)。最近になって、皮疹所見をスコア化する掌蹠膿疱症重症度指数Palmoplantar Pustulosis Area and Severity Index (PPPASI)が掌蹠膿疱症の皮疹の客観的評価として提唱されている。筆者らは掌蹠膿疱症59例について扁桃摘後のPPPASIを経時的変化を検討した結果、術後1ヵ月で有意に低下し、術後1年では中央値は0、すなわち半数以上の症例で皮疹が消失した(図1)。

表1 掌蹠膿疱症における扁桃摘出術の効果

報告者	報告年	治療法	症例数	観察期間(月)	皮膚消失率(%)	有効率(%)	評価法
Ono	1977	扁桃摘	73	>3	52	84	皮膚科医の肉眼的観察
		非扁桃摘	24		11	39	
橋口	1992	扁桃摘	33	12-120	55	94	アンケート調査
坪田	1994	扁桃摘	289	3-60	54	88	自己採点法
藤原	1999	扁桃摘	181	3-144(平均21)	43	81	自己採点法
		非扁桃摘	77		25	66	
木寺	2000	扁桃摘	50	1-3	8	88	肉眼的観察
山北	2004	扁桃摘	23	18	13	61	皮膚科医の肉眼的観察
		非扁桃摘	57		0	18	
橋本	2006	扁桃摘	27	>3		90	皮膚科医の肉眼的観察
原洸	2008	扁桃摘	103	6-50(平均12)	40	89	自己採点法
藤原	2009	扁桃摘	42	18		91	PPPASI
山北	2009	扁桃摘	26	18	46	85	前向き調査(皮膚科医の肉眼的観察)
		非扁桃摘	37		15	35	
原洸	2010	扁桃摘	34	12	65	98	PPPASI

皮膚消失率: 術後皮疹が消失した症例の割合、有効率: 術後皮疹が50%以上改善した症例の割合
自己採点法: 皮疹の程度を術前を10とし、術後を数値で表す方法。

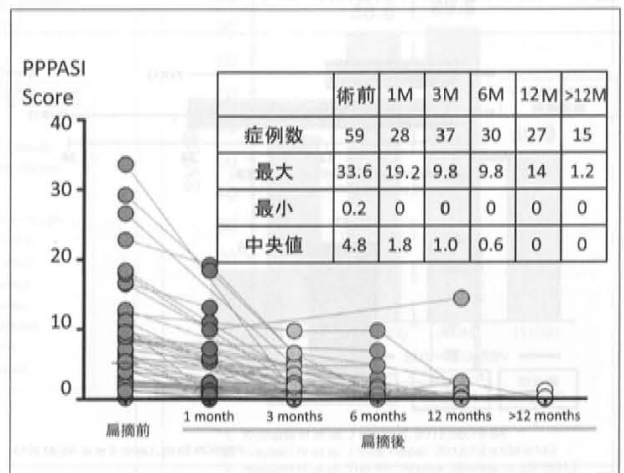


図1 扁桃摘出後のPPPASI score

2) 骨関節炎

掌蹠膿疱症では患者の30-40%に骨関節炎が合併し、掌蹠膿疱症性骨関節炎 (pustulosis associated osteoarthritis: PAO) と呼ばれる。

その80%が胸鎖・胸肋関節に起こり胸肋鎖骨過形成症 (stercostohyperostosis: SCCH) と呼ばれる。他に、仙腸関節まれに膝関節・大腿骨・下顎骨に起こる場合もある。また、掌蹠膿疱症と骨関節炎に加えて滑膜炎や挫瘡が加わった場合をSAPHO症候群と呼ばれるが、これには乾癬、強直性脊椎炎、椎間板炎などが合併した場合も含まれる。

SAPHO症候群の症状で最も多いSCCHに対する扁桃摘の有効性は掌蹠膿疱症と同様に極めて高い。筆者らが扁桃摘を行った40例の自己採点法による検討では、消失70%、著効15%、有効10%と関節痛の改善度は95%と非常に高率であった (表2)。

表2 SAPHO症候群に対する扁桃摘手術の効果

著者	発表年	記載疾患	症例数	掌蹠膿疱症合併	改善例	改善率
三輪ら	1985	胸肋鎖骨間骨化症	3	2	3	100%
増田ら	1989	掌蹠膿疱症性関節炎	7	5	6	86%
武田ら	1991	掌蹠膿疱症性関節炎	10	10	8	80%
Kataura, et al	1996	胸肋鎖骨過形成症	100	79	72	81%
自験例	2011	SAPHO症候群	40	39	36	90%

3) IgA腎症

IgA腎症は原発性糸球体腎炎の中で約30%以上を占める最も多い疾患であるが、1968年にBergerらが最初に報告した比較的新しい腎疾患である。当初は予後良好とされていたが、その後、発症20-30年後には患者の30-40%が末期腎不全に陥る予後不良であることが明らかにされている。急性扁桃炎を含む上気道炎によりIgA腎症患者の尿所見が悪化することやそれを契機にIgA腎症が発症することは以前より知られていた。1983年の扁桃摘の有効性を示した3施設からの報告以降、耳鼻咽喉科の分野では扁桃病巣疾患としてIgA腎症を捉えるようになった。

近年では扁桃摘にステロイドパルス療法を加えた治療法の極めて優れた成績が報告され、本疾患の標準的治療法として広く認められるようになった (表3)。さらに、2011年には腎臓内科医が中心に行った全国多施設前向き比較調査によって、中間報告ではあるが扁桃摘+ステロイドパルス療法がステロイドパルス療法単独より有効であることが統計学的にも証明され、IgA腎症ガイドラインにも推奨される治療法として記載される。

Ⅲ. 扁桃病巣疾患の発症機序

最近の免疫学的アプローチによって扁桃病巣疾患

表3 IgA腎症に対する扁桃摘 (+ステロイドパルス療法) の治療効果

報告者	報告年	治療法	症例数	平均観察期間(月)	臨床的効果		備考
					寛解率(%)	腎生存率(%)	
小坂 ¹⁾	1990	扁桃摘	43	105	47%*	98%	
		非扁桃摘	42		12%	83%	
Hotta ²⁾	2001	扁桃摘+ステロイド	191	82	60%*		血清Cr値<1.4mg/dl
		ステロイド	34		35%		
Xie ³⁾	2003	扁桃摘	48	193		90%*	
		非扁桃摘	73			73%	
Sato ⁴⁾	2003	扁桃摘+パルス	30	70		73%*	血清Cr値>1.5mg/dl
		ステロイド	25			56%	
		補助的治療	15			13%	
Akagi ⁵⁾	2004	扁桃摘	41	158		95%*	
		非扁桃摘	30			13%	
Komatsu ⁶⁾	2005	扁桃摘	104	62		88%*	
		非扁桃摘	133			17%	
Miyazaki ⁷⁾	2007	扁桃摘+パルス	75	60		70%*	
		パルス	18			39%	
Chen ⁸⁾	2007	扁桃摘	54	130		46%*	67%の症例が1日尿蛋白量<1g
		非扁桃摘	58			28%	
Komatsu ⁹⁾	2008	扁桃摘+パルス	35	24		62%*	非ランダム化前向き試験
		パルス	20			18%	
Kawaguchi ¹⁰⁾	2010	扁桃摘+パルス	240			78%*	尿蛋白>0.5g/日
		パルス	23			39%	
		補助的治療	67			45%	
		補助的治療	58			29%	
Maeda ¹¹⁾	2012	扁桃摘	70	84		34% (per year)*	
		非扁桃摘	130			9% (per year)	

パルス:ステロイドパルス療法 *統計学的有意差あり

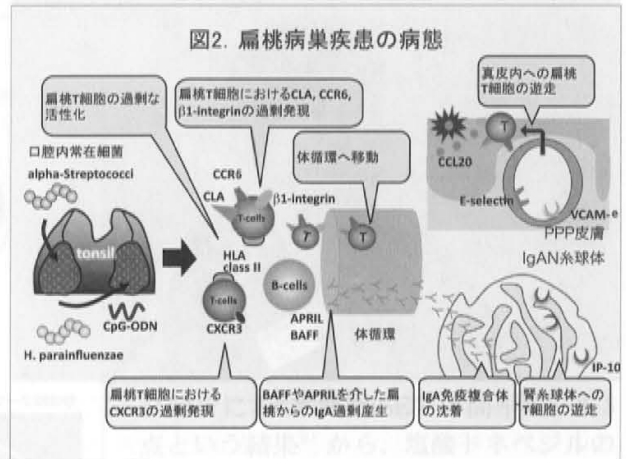


図2 扁桃病巣疾患の病態

の発症機序が解明されつつある (図2)。通常、扁桃の免疫反応は病原菌に対して働き、α溶連菌などの扁桃常在菌に対しては免疫寛容機構が働いているため、活性化反応を示さない。しかしながら、掌蹠膿疱症やIgA腎症の扁桃では免疫寛容が破綻しており、常在菌や細菌由来DNAに対して過剰な免疫応答している。その結果、扁桃B細胞が活性化され、皮膚に共通抗原性のある熱ショック蛋白などに対する抗体産生が誘導される。あるいは自然免疫系を介したT細胞非依存性のIgAや炎症性サイトカインが産生される。これらは体循環を介して皮膚や腎などの標的臓器に運ばれる。一方、扁桃T細胞も活性化され、特に皮膚親和性受容体 (CLA) やケモカイン受容体を有する扁桃T細胞は皮膚や腎にホーミングし、これらの結果、標的臓器の組織傷害が生じると考えられる。

Ⅳ. おわりに

本疾患の多くは、難治性で内科的治療として長期に渡りステロイドや免疫抑制剤などを服用する場合もある。これらの患者にとって侵襲の少ない扁桃摘を施行することによって症状の改善をみることは多大

な福音となる。扁桃摘は全く安全な手術であり、医療経済的にも極めて有効といえる。これらの疾患を扱う多くの臨床医が今後さらに扁桃病巣疾患について注目していただくことを切に希望したい。