

AMCoR

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

旭川厚生病院医誌 (2011.12) 21巻2号:46～50.

膿疱性乾癬、掌蹠膿疱症、Stevens-Johnson症候群、ベーチェット病の急性増悪期における腫瘍壊死因子アルファ、インターロイキン6、インターフェロンガンマの変動

中村 哲史, 橋本 喜夫, 西 薫, 水元 俊裕, 竹田 恵子, 高橋 英俊

膿疱性乾癬，掌蹠膿疱症，Stevens-Johnson 症候群，ベーチェット病の急性増悪期における腫瘍壊死因子アルファ，インターロイキン6，インターフェロンガンマの変動

中村 哲史¹⁾ 橋本 喜夫¹⁾ 西 薫¹⁾
水元 俊裕¹⁾ 竹田 恵子²⁾ 高橋 英俊²⁾

要 旨

炎症性サイトカインは，種々の皮膚疾患において，リンパ球および皮膚から産生され，病態の活動性や治療により増減することが知られている。しかし，病期の治療経過とともにサイトカインの時系列測定を行えた皮膚疾患についての報告はほとんどない。

今回我々は，膿疱性乾癬，掌蹠膿疱症，Stevens-Johnson 症候群，ベーチェット病で発症初期または増悪初期から寛解までの時間経過で炎症性サイトカインの時系列測定を行い報告する。

Key Words：炎症性サイトカイン，膿疱性乾癬，掌蹠膿疱症，Stevens-Johnson 症候群，ベーチェット病

はじめに

近年種々の皮膚疾患における炎症性サイトカインの重要性が示されてきている¹⁻³⁾。実際に尋常性乾癬においては抗腫瘍壊死因子 α (Tumor necrosis factor α ; TNF α)である生物学的製剤のインフリキシマブ，セツキシマブが治療に用いられ，良好な結果を得ている。TNF α は乾癬においては，現在知られているヘルパーT細胞分画である，Th1/Th2/Th17/Tregのうち，Th1/Th17細胞を誘導し，病態を引き起こすことがわかってきているが¹⁻³⁾，他の皮膚疾患ではTNF α も含めた炎症性サイトカインとそのヘルパーT細胞の関与の程度は明確ではない⁴⁻⁶⁾。サイトカインを治療前後で測定し，増加または減少したとする検討方法が現在のところ主流であるが，サイトカインは時間単位で増減するために，継続的測定やコントロールサイトカインでの標準化が極めて重要と考えられる。

今回，我々は当院で経験した膿疱性乾癬，掌蹠膿疱症，Stevens-Johnson 症候群，Behcet 病につき，その発

症から寛解まで血清中の炎症性サイトカインを測定した症例をまとめ検討を加え報告する。

症 例

症例1，31歳女性。

初診，201X年3月25日。

主訴，両下肢の痛い発疹と口腔と外陰の痛い粘膜疹。現病歴，前年9月にベーチェット病の疑いで当院眼科を受診していたが，ぶどう膜炎の所見はない。3月の中旬から発疹，粘膜疹，発熱が出現し当科を初診した。既往歴，家族歴，なし。

現 症，入院時には結節性紅斑様皮疹と口腔内アフタのみであったが入院二日目に体幹に毛のう炎様皮疹が出現した。

病理組織学的所見

結節性紅斑様皮疹から生検した。皮下脂肪組織にリンパ球を主体とした septal panniculitis が存在。

入院時検査所見

4月18日の検査では，血球系の増多，CRPの増多，補体価の増加，血清銅とIgDの増加，HLA-B51を認めた。

全身検索所見

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

全身検索にて左踵部へのPET陽性所見があり、アキレス腱炎と考えた。また大腸内視鏡で陰窩膿瘍を認め、腸管バッチェットに矛盾しない結果であった。上記臨床症状および検査結果、病理組織学的所見からBDと診断した。

治療と経過

4月22日からコルヒチン1mgを開始し、解熱したため、現在外来で同治療を継続中である。

その他3症例

その臨床治療経過につき既に報告しており⁷⁻¹⁰⁾、簡単な経過と治療法につき述べるにとどめる。

症例2、膿疱性乾癬(以下PP)^{7,8)}。全身の鱗屑を伴う赤褐色紅斑を主訴に当科を初診。臨床像、病理組織像から典型例と診断。汎発性膿疱性乾癬の重症度判定ではスコア5で中等度と診断した。食前シクロスポ

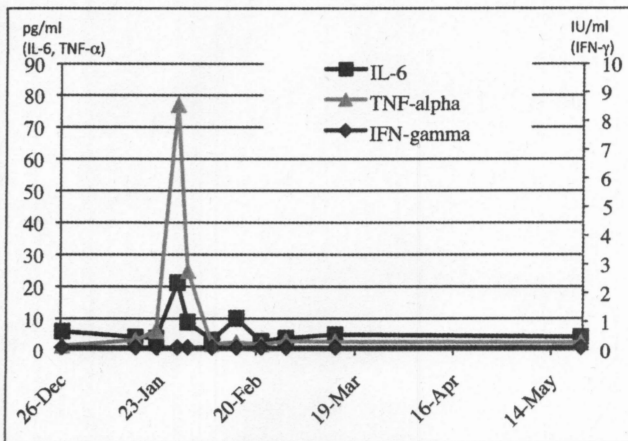
リン内服単独でコントロールされ、寛解した。

症例3、掌蹠膿疱症(以下PPP)⁹⁾。体幹、四肢、頭部の角化性局面。掌蹠の小水疱、膿疱を主訴に受診。一ヶ月前に扁桃摘出術を受けた。臨床像、病理組織学的所見から掌蹠膿疱症の急性増悪として典型。局所PUVA療法とレチノイド20mgの内服にて改善した。

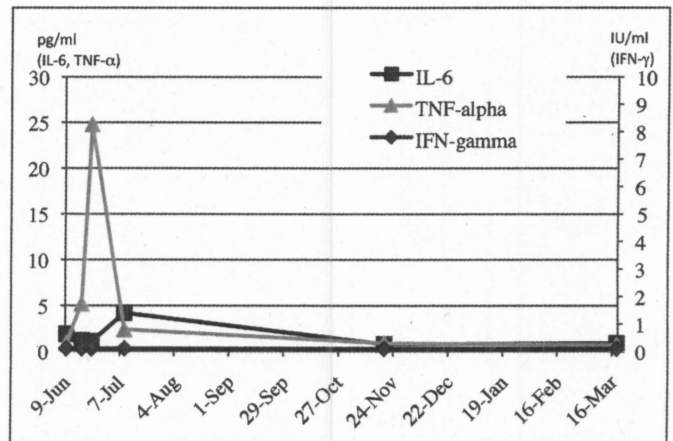
症例4、Stevens-Johnson症候群(以下SJS)¹⁰⁾。四肢、体幹の紅斑と39度の発熱にて近医皮膚科より紹介。全身の皮疹に対しプレドニン30mgを開始するも、粘膜に発疹が出現、また組織学的に液状変成、表皮の孤立性細胞壊死がみられ多型紅斑から進行したSJSと診断し、メチルプレドニゾロン1000mgパルス療法後80mgから漸減し、改善した。

結果と考察

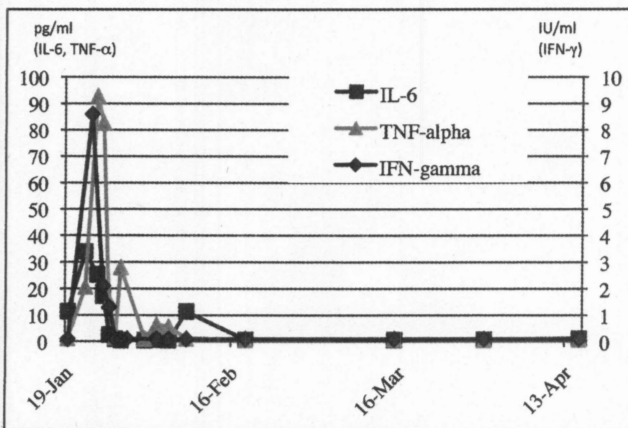
4病態の発症直後から、寛解までの全経過における、



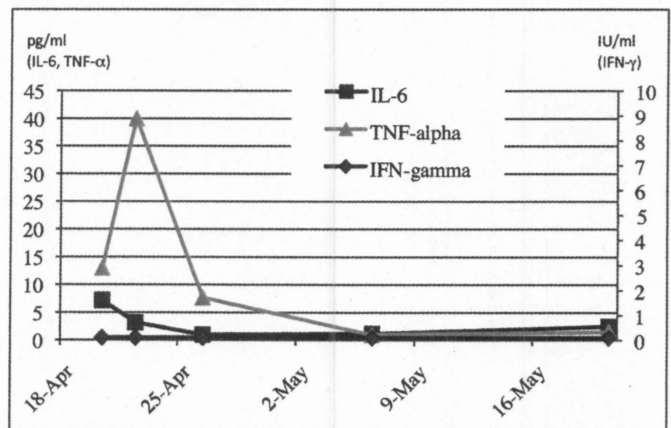
Pustular psoriasis



Palmoplantar pustulosis

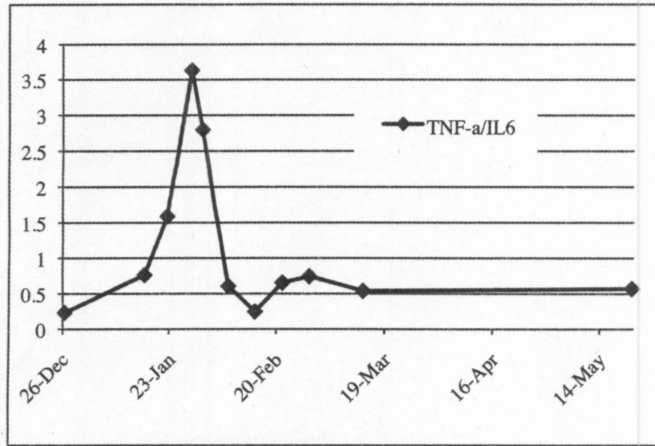


Stevens-Johnson syndrome

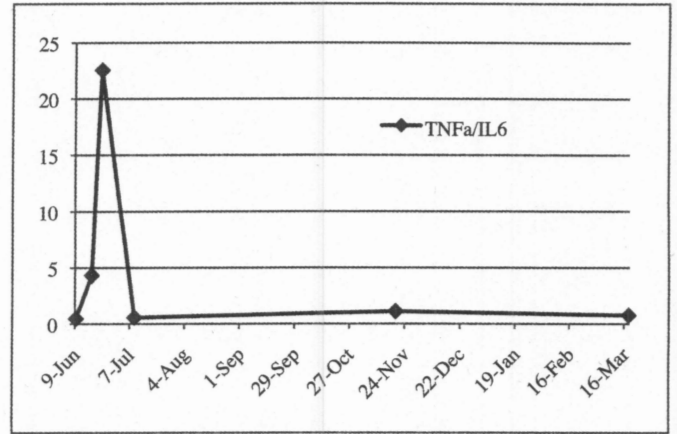


Bechet disease

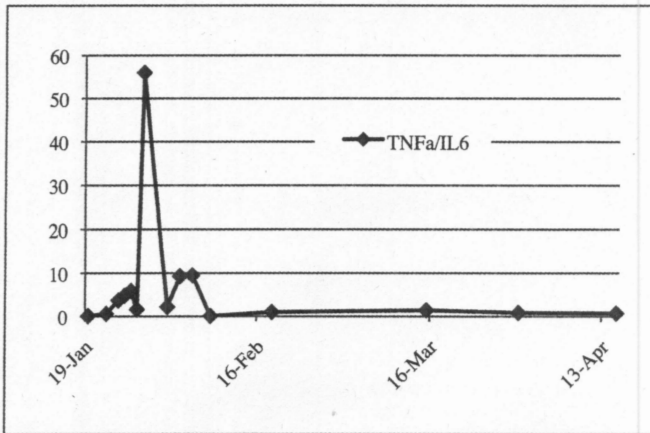
図1 pustular psoriasis, palmoplantar pustulosis, Stevens-Johnson 症候群, Bechet disease 患者のサイトカインパターン。サイトカインが測定できなくなるまで経過を観察した。



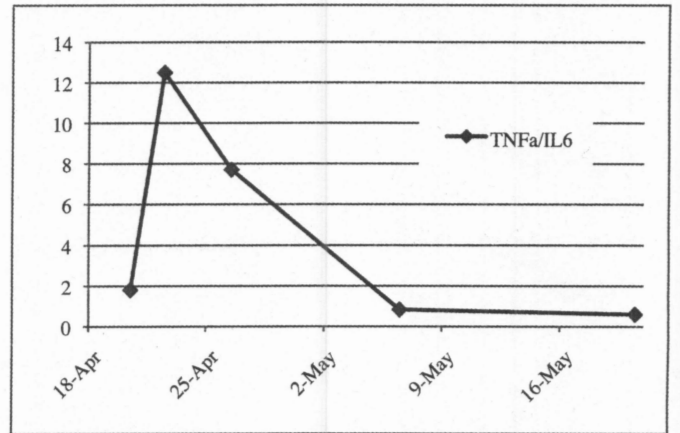
Pustular psoriasis



Palmoplantar pustulosis



Stevens-Johnson syndrome



Bechet disease

図2 腫瘍壊死因子 (TNF)-α/インターロイキン (IL)-6の比の計算。病初期から寛解までの経過を計算した。

Tumor necrosis factor α (TNF α), interleukin-6 (IL6), interferon γ (IFN γ) の経過を測定した (図1)。PPでの最大 TNF α と IL-6 はそれぞれ 77pg/mL (正常 0.6-2.8pg/ml) と 21.2pg/mL (正常 < 4.0pg/ml), であった。PPP では TNF α と IL-6 はそれぞれ 24.8pg/mL と 4.2pg/mL であり, SJS では TNF α , IL-6, そして IFN γ はそれぞれ 93pg/mL, 33.9pg/mL, 8.6IU/mL (正常 0.1IU/ml) であった。BD では TNF α と IL-6 は 40 pg/mL, 7.2pg/mL であった (図3)。

TNF α はその病態, 発熱, 発疹の程度, CRP の値など炎症反応の強さに比例して増加していた。IL-6 は TNF α と同時に皮膚やマクロファージから産生されるが, 同時に Th17 リンパ球から TNF α とは別に産生されるため, IL6 と TNF α の比をとることにより, 疾患の重症度を平均化して Th17 リンパ球の関与が測定できる可能性がある (Th17 からの IL6 が多くなれ

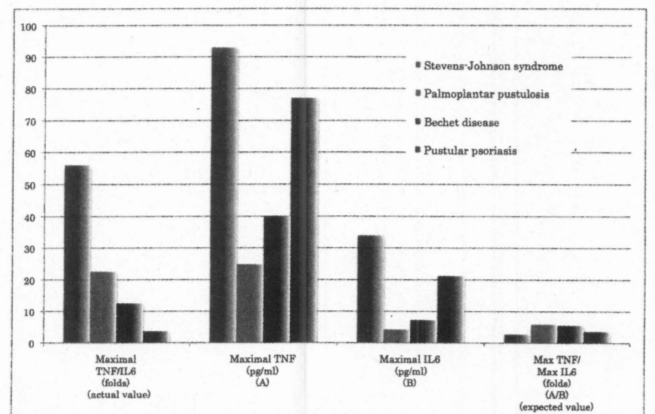


図3 Stevens-Johnson 症候群, palmoplantar pustulosis, Bechet disease, pustular psoriasis での各種サイトカイン量の比較。予想値 (expected value) は各疾患での TNF α と IL6 の最大値での比を, 測定値 (actual value) は図2 で得られた最大値を示す。

ば $TNF\alpha/IL6$ の値は低くなる) (図2)。もし、 $IL6$ と $TNF\alpha$ が皮膚やマクロファージから同時に産生された場合の $TNF\alpha/IL6$ 予想値は、SJS, PPP, BD, そして PP でそれぞれ、2.74, 5.9, 5.56, 3.63 と計算される (図3)。これらの最大測定値の比は疾病間でも最大二倍程度の違いであり、この比により炎症の程度が異なる種々の皮膚疾患群のサイトカインを比較、標準化できると考えられた。実際に時系列で測定した $TNF\alpha/IL6$ の最大値は SJS, PPP, BD, そして PP でそれぞれ、56, 22.6, 12.5, 3.63 と SJS, PPP, BD の順に予想値と比べ、明らかに乖離していた (図2, 図3)。この最大測定値の比の乖離は、Th1 からの $IFN\gamma$ 産生増加に伴う Th17 抑制作用と Th17 細胞からの $IL6$ 産生の時間差が考えられた。

興味深いことに Th1/Th17 サイトカイン関与の高い PP の病態ではその値は一致しており、 $IL6$ と $TNF\alpha$ の産生が協調して作用し、治療によりほぼ同時期に減少に転じたことを示している。乾癬では多くの炎症性皮膚疾患の中で最も早く抗 $TNF\alpha$ 作用のある生物学的製剤が保険診療を得た疾患であり、今回の結果は乾癬での同薬剤の有用性を裏付ける結果となった²⁾⁷⁾。

BD は好中球機能異常による自己免疫疾患の範疇に入る疾患と考えられてきていたが、近年は Th17 サイトカイン異常でも病態の説明が可能で、かつ、HLA-B*51:01 以外に $IL12-23$ 受容体の一部に遺伝子異常が見つかるにあたり¹¹⁾、Th1/Th2/Th17/Treg 関連炎症性皮膚疾患と考える報告が相次いでいる⁵⁾。自験例の測定でも、PPP より $TNF\alpha/IL6$ 比は低く、先の PP の結果も勘案すると、BD も抗 $TNF\alpha$ の効果的な疾患群の一つとなる可能性が高い。実際に同薬剤でのぶどう膜炎奏効例も報告されている。

さらに PPP は乾癬の手掌足底型、いわゆる Barbar type と関連する報告もかつてはみられていたが、近年は違う疾患ベクトルを持つ可能性が強く示唆されており⁶⁾⁹⁾、自験例でも、PPP での $TNF\alpha/IL6$ 比は比較的高かった。実際に生物学的製剤の治療効果や他の免疫抑制剤での治療効果も乾癬ほど効果的ではなく、サイトカインバランスからも乾癬と異なる疾患であることが明らかとなった⁶⁾⁹⁾。

Th1 サイトカイン関連疾患として典型例と考えられるのが SJS であり⁴⁾¹⁰⁾、本疾患では、免疫抑制剤併用投与や易感染性を来す薬剤の使用は推奨されておらず、むしろ感染併発による生命予後への影響もまれに存在

する。Th1 由来の $IFN\gamma$ の血中濃度が測定できたことは、 $IFN\gamma$ がケラチノサイトや Th17 細胞を抑制し、 $IL6$ 産生に時間差を呈した可能性がある。実際に SJS の治療には抗 $TNF\alpha$ での治療報告は少ない。今回の検討で SJS に対するステロイドパルスの終了日には測定したすべての炎症性サイトカインが検出限界以下になっており (図1)、種々な炎症性疾患でのステロイドパルス療法の治療効果を、サイトカイン産生抑制の側面から証明した形となった。

今回の検討では $TNF\alpha$ 、 $IL6$ 、 $IFN\gamma$ を種々の皮膚疾患で時系列、かつ急性発症時の初期から測定し、すべての皮膚疾患で $TNF\alpha$ と $IL6$ の上昇が治療により減少に転じた。しかし、その時間経過は疾患により異なり、 $TNF\alpha/IL6$ の比がその違いを明確にした。一概にいえないが文献的考察も加えると Th17 の関与が影響した可能性が高く、PP, BD, PPP, SJS の順に Th17 の関与が示唆された。この結果は現在までの報告と一致し、 $TNF\alpha$ と $IL6$ の測定にて疾患の炎症の程度を知るだけでなく、種々の皮膚疾患の病態の解明にも役立つ方法の一つと考えられた。

本研究は平成23年度北海道厚生病院基金から援助を受け行った。

文 献

- 1) Iwakura Y, Ishigame H: The $IL23/IL17$ axis in inflammation. *J Clin Invest* 116: 1218-1222, 2006
- 2) Asarch A, Barac O, Loo DS, et al: Th17 cells: A new therapeutic target in inflammatory dermatoses. *J Dermatol Treat* 19: 318-326, 2008
- 3) Fujishima S, Watanabe H, Kawaguchi M, et al: Involvement of $IL-17F$ via the induction of psoriasis. *Arch Dermatol Res* 302: 499-505, 2010
- 4) Caproni M, Torchia D, Schincaglia E, et al: Expression of cytokines and chemokine receptors in the cutaneous lesions of erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome/ toxic epidermal necrolysis. *Clin Lab Invest* 155: 722-728, 2006
- 5) Kim J, Park JA, Lee EY, et al: Imbalance of Th17 to Th1 cells in Behcet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 28: s16-s19, 2010
- 6) de Waal AC, van de Kerthof PC.: Pustulosis Palmoplantaris is a disease distinct from psoriasis. *J Dermatol Treat* 22: 102-105, 2011
- 7) Nakamura S, Hashimoto Y, Igawa S, et al: Childhood generalized pustular psoriasis treated by preprandial ciclosporin administration: serum cytokine pattern during the course of the

- disease. *Clin Exp Dermatol* 34 : e1023-e1024, 2009
- 8) 中村哲史, 橋本喜夫, 井川哲子, ほか: シクロスポリン食前投与が有効であった小児膿疱性乾癬. *旭川厚生医誌* 18 : 66-72, 2008
- 9) 中村哲史, 竹田恵子, 西 薫, ほか: 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, *旭川厚生医誌* 20 : 9-14, 2010
- 10) 中村哲史, 竹田恵子, 橋本喜夫, ほか: Stevens-Johnson 症候群 ステロイドパルス療法とガンマグロブリン点滴療法による炎症性サイトカインの変動, *皮膚科の臨床* 53 : 1403-1408, 2011
- 11) Mizuki N, Meguro A, Ota M, et al: Genome-wide association studies identify IL23R-IL12RB2 and IL10 as Behcet disease susceptibility loci, *Nat Genet* 42 : 703-706, 2010

Levels of Tumor Necrosis Factor-alpha, Interleukin-6, and Interferon-gamma During the Active Phases of Pustular Psoriasis, Palmoplantar Pustulosis, Stevens-Johnson Syndrome, and Bechet's Disease.

Satoshi NAKAMURA¹⁾, Yoshio HASHIMOTO¹⁾, Kaoru NISHI¹⁾,
Toshihiro MIZUMOTO¹⁾, Keiko TAKEDA²⁾, Hidetoshi TAKAHASHI²⁾

Key Words : inflammatory cytokines, Pustular psoriasis, palmoplantar pustulosis, Stevens-Johnson syndrome, Bechet disease

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

²⁾Dept. of Dermatology, Asahikawa Medical University

Inflammatory serum cytokines are produced by lymphocytes and target organs in inflammatory skin diseases. Changes in cytokines fluctuate daily during disease activity. Comparisons of serum cytokine levels, cytokine species, or flow cytometric changes during the disease course might not be adequate. In addition, daily target organ examinations are difficult.

In this report, we determined disease-specific cytokine balances by continuously measuring the levels of in-

flammatory cytokines (interleukin-6 [IL-6], interferon gamma [IFN-gamma], and tumor necrosis factor-alpha [TNF-alpha, TNF- α]) in patients with pustular psoriasis (PP), palmoplantar pustulosis (PPP), Stevens-Johnson syndrome (SJS), and Bechet's disease (BD) during the course of the disease. For the purpose to clarify the effectiveness of the biological drugs, for example, anti-TNF-alpha/anti-IL6 drugs, we measured these cytokines of various inflammatory cutaneous diseases.