

臨床 2

掌蹠膿疱症におけるマクロライド療法の検討

松永義孝 片山一朗¹⁾ 門田淳一²⁾

はじめに

掌蹠膿疱症pustulosis palmaris et plantaris (PPP) は手掌, 足底に無菌性膿疱の出没を繰り返す慢性再発性の皮膚疾患である。日常診療において診察する機会も多いが, 難治性で慢性に経過することから治療に苦勞する皮膚疾患のひとつである。保険診療においても, 天疱瘡やエリテマトーデスと並んで皮膚科特定疾患 (I) に指定されている。本症は30~50歳の中年に多く, 性別では女性に多い (男性: 女性 = 1: 1.5)。皮膚症状は手掌, 足蹠の慢性再発性の膿疱を特徴とする (図1)。扁桃炎, 副鼻腔炎, 歯槽膿漏などの病巣感染, 金属アレルギーが深く関与しており, 病因との関連性が疑われているが, いまなお不明な点が多い。また本症は, 慢性再発性多病巣性骨髄炎や胸肋鎖骨間骨化症といった骨や関節症状をしばしば合併する。これらも無菌性病変であり, 共通した免疫的機序により生じていると考えられている。病理組織学的には, 初期の表皮内への単核球浸潤, 細胞間浮腫, 海綿状変性, それらに続く小水疱の形成, 多核白血球遊走による角層下单房性膿疱の形成を特徴とする (図2)。治療は, 病巣感染が疑われる場合には扁桃摘出術や歯科的治療,

また金属アレルギーが疑われるときには菌冠の交換などが行われる。全身療法としてはエトレチナート, コルヒチン, レクチゾール, サラゾピリン, シクロスポリンなどの内服を行う。局所療法としてはステロイド外用, 外用PUVA療法が行われる¹⁻³⁾。しかし, 本症に特異的に有効な治療法は現在のところ確立していない。

びまん性汎細気管支炎の治療法として定着した14員環マクロライドの少量長期療法は, その有効性に対する研究から, 抗菌作用だけでなく抗炎症作用があることが近年解明されてきている。その代表的なものが, 好中球に対する作用である。好中球の炎症局所への浸潤抑制, 好中球由来の細胞障害因子の産生抑制などにより, 炎症の慢性化を抑制することが考えられている⁴⁾。これらの薬理作用は, 病態形成に好中球が深く関与している掌蹠膿疱症においても, その効果が期待される。

そこで今回われわれは, 掌蹠膿疱症の治療にマクロライドの少量長期投与療法を試みたので報告する。

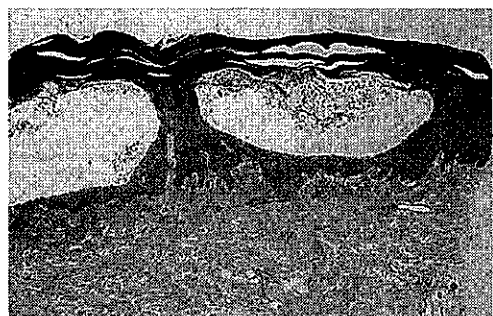
対象と方法

掌蹠膿疱症患者, 男性6名 女性14名, 計20名

図1.



図2.



¹⁾ 長崎大学医学部 皮膚科, ²⁾ 同 医学部第二内科

(23~73歳)にマクロライド療法を試みた。対象患者として、1カ月以上症状の軽快がみられない症例で、インフォームドコンセントを得られた症例を選択した。

方法は、エリスロマイシン 600mg 3×、又はクラリスロマイシン 200mg 1×を投与し、内服開始後3カ月の皮疹の経過を観察した。内服開始前の治療はそのまま継続した。なおエリスロマイシン、クラリスロマイシンそれぞれ10例に投与した。

結果

マクロライド療法開始後、膿疱、紅斑の消失した症例が8例(40%)、投与開始により膿疱、紅斑の軽快した症例が8例(40%)、不変が4例(20%)であった。早い症例で投与開始後1週間、平均して約1カ月で改善効果が認められた(図3)。投与中止後、再発が認められた症例は5例で、いずれの症例も投与再開により症状は軽快した。また現在確認できているうち、投与中止後も再発が認められない症例は4例である。1例で腹部不快感が認められた他に副作用は認めなかった。

表皮角化細胞のIL-8産生に対するクラリスロマイシンの影響についての検討

皮膚における炎症に、表皮角化細胞が深く関わ

っていることが近年多数報告されている^{5,6)}。そこで今回サイトカイン刺激による表皮角化細胞からのIL-8産生に対するクラリスロマイシンの影響を検討した。

培養ヒト表皮角化細胞(新生児包皮由来)をクラリスロマイシン0~100μg/mlで1時間pre-incubationした後、TNF-α250U/ml+INF-γ250U/mlを添加、24時間後の培養上清中のIL-8をELISA法で測定した。

その結果、クラリスロマイシンは表皮角化細胞のIL-8産生を濃度依存的に抑制することが認められた(図4)。

考察

今回われわれが行った掌蹠膿疱症に対するマクロライドの少量長期投与療法の検討において、80%の患者に症状の改善効果が認められた。うち40%の患者においては、治療開始後に皮疹が消失するといった著明な改善効果が認められた。腹部不快感以外に明らかな副作用も認めなかった。今回の結果から掌蹠膿疱症においてマクロライド療法は有効な治療法の一つとなり得る可能性が示唆された。今後さらに症例を増やし、有効例、無効例について詳しい検討を加えていきたい。

掌蹠膿疱症に対するマクロライドの作用機序と

図3. A.O(38歳 女性)
クラリスロマイシン 200mg/日投与
投与前 投与前3カ月後

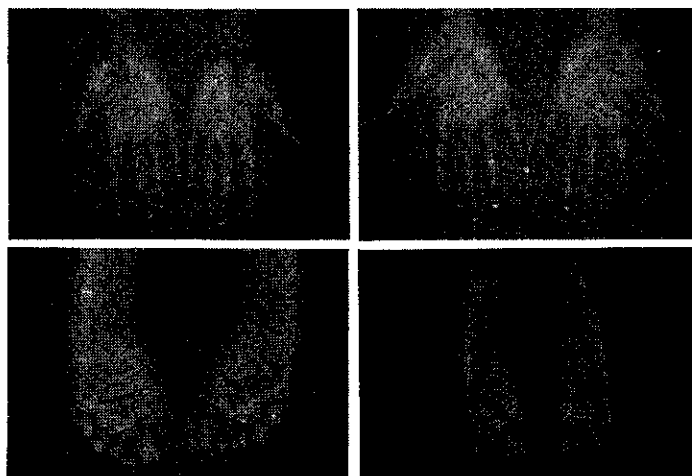
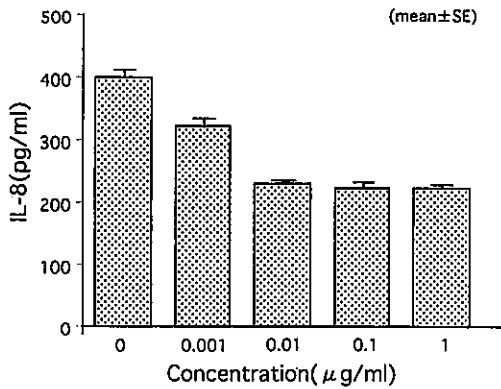


図4. クラリスロマイシンの表皮角化細胞のIL-8産生に与える影響



して①病巣感染に対する抗生剤としての作用, ②抗炎症作用が考えられる。教科書的にも, 掌蹠膿疱症で病巣感染の関与が疑われる場合は抗生剤を投与するという事は以前から記載されている。ペニシリン系, セフェム系の抗生剤が選択されることが多いが, 広い抗菌スペクトラムを持つマクロライド系抗生物質も選択肢のひとつとして加えるべきであろう。

別の作用機序として, 14員環マクロライド系抗生物質の持つ抗炎症作用が考えられる。びまん性汎細気管支炎の治療法である14員環マクロライドの少量長期療法は, その有効性に対する研究から, 抗菌作用だけでなく抗炎症作用があることが近年解明されてきている。その代表的な作用が, 好中球の炎症局所への遊走抑制, 好中球由来の細胞障害因子の産生抑制といった好中球に対するものである。病態形成に好中球が深く関与している掌蹠膿疱症においても, びまん性汎細気管支炎と同様の機序により有効であった可能性が考えられる。掌蹠膿疱症の治療でコルヒチンが用いられることは先に述べたが, これも好中球に対する効果を期待したものである。この点においても, より副作用の少ないマクロライド療法は有効であると思われる。また皮膚科領域においては, より全身

的な影響の少ない外用療法という方法も選択でき, 今後検討していきたい。

びまん性汎細気管支炎における14員環マクロライドの好中球の遊走抑制機構のひとつとして, 気道上皮からのIL-8産生抑制が考えられている⁷⁾。皮膚におけるIL-8産生に重要な細胞は表皮角化細胞である。表皮角化細胞からのIL-8産生は, 表皮への好中球の遊走およびその活性化を誘導し, 掌蹠膿疱症の病態形成, 難治化に関与していることが示唆される。われわれはクラリスロマイシンが, サイトカイン刺激による表皮角化細胞のIL-8産生を抑制することを示した。このことから掌蹠膿疱症に対するマクロライド療法の作用機序のひとつとして, 表皮角化細胞由来のIL-8を介した表皮への好中球遊走, 活性化を抑制することにより, 膿疱形成や炎症を抑制するという経路が考えられた。今後, 14員環マクロライドの表皮角化細胞のIL-8のmRNA発現に対する影響, その作用機序についてさらに検討する予定である。

文 献

- 1) 田上八朗: 掌蹠膿疱症, 現代皮膚科学大系12巻, 中山書店, 274~288, 1984
- 2) 森 俊二: 掌蹠膿疱症. 皮膚科Mook, No.3, 金原出版, 191~209, 1985
- 3) 石橋 明: 掌蹠膿疱症, 皮膚疾患 最新の治療 '97~'98. 南江堂, 111~112, 1997
- 4) 工藤翔二: マクロライドの抗炎症作用. 感染炎症免疫 vol.26~2, 10~18, 1996
- 5) JIE LI, *et al.*: Epidermal and oral Keratinocytes are Induced to produce RANTES and IL-8 by cytokine stimulation. *J. Invest. Dermatol.* 106: 661, 1996
- 6) 山田秀和: 皮膚の角化細胞(ケラチノサイト)からのサイトカイン産生. *アレルギー科* 3: 479~485, 1997
- 7) TAKIZAWA, H., *et al.*: Erythromycin suppresses interleukin 6 expression by human bronchial epithelial cells: A potential mechanism of its anti-inflammatory action. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 210: 781~786, 1995