

日本口腔・咽頭科学会扁桃病巣疾患診療の手引き作成委員会

担当理事

原渕保明 旭川医科大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科

中田誠一 藤田医科大学 耳鼻咽喉科Ⅱ講座 ばんたね病院

委員長

高原幹 旭川医科大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科

委員（順不同）

赤木博文 岡山市

井下綾子 順天堂大学 耳鼻咽喉・頭頸科

大堀純一郎 鹿児島大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科

角木拓也 札幌医科大学 耳鼻咽喉科

河野正充 和歌山県立医科大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科

土井彰 高知医療センター 耳鼻咽喉科

平野愛 東北大学 耳鼻咽喉・頭頸部外科

山田健太郎 金沢医科大学 耳鼻咽喉科

編集 日本口腔・咽頭科学会

刊行にあたって

日本口腔・咽頭科学会では、この度「扁桃病巣疾患診療の手引き」を作成致しました。口腔・咽頭は、上下に約 20cm、前後に 10cm、左右に 5cm の管腔とそれを取り囲む臓器で成り立ち、人体全体の中でも非常に限られた部位であります。食物のみならず様々な体外の物を受け入れあるいは拒絶する、人体にとって非常に重要な部位であります。その中でも扁桃は、ウイルスや細菌などの微生物の体内へ侵入を防御する最前線として、全身の免疫反応を惹起する誘導組織の働きを有しています。それと同様に急性扁桃炎などの感染症や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病巣疾患の原因となることも知られております。

扁桃病巣疾患の概念は、耳鼻咽喉科領域においては古くから広く知られております。しかし、その取り扱いには一定の指針がなく、手術適応は各主治医の判断に任せられているのも事実です。日本口腔・咽頭科学会ではこの問題を解決するために、扁桃病巣疾患診療の手引き作成委員会を立ち上げ、扁桃病巣疾患の疾患

概念、病態、診断、治療、各病巣疾患における口蓋扁桃摘出術の治療成績を基礎とした治療指針をまとめ、本手引き書を作成しました。本手引き書により扁桃病巣疾患の包括的な理解が得られ、本書のデータを背景に、各病巣疾患において症例ごとの手術適応を含めた治療方針が提示できると思われま

す。本手引き書の作成にあたり 3 年もの間多大なるご尽力を頂戴した原渕保明、中田誠一担当理事をはじめとするガイドライン作成委員の先生方に心から御礼申し上げます。本手引き書が適正に使用され、扁桃病巣疾患診療の質の向上に繋がる事を切に希望します。

2021 年 6 月

日本口腔・咽頭科学会

理事長 三輪 高喜

はじめに

扁桃はリンパ組織の最前線に位置し、外界から体内へ侵入する微生物を認識し全身の免疫を誘導する免疫臓器である反面、外界から近く微生物の標的となりやすい感染・炎症臓器でもあります。扁桃病巣疾患はその扁桃が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、極めてユニークな疾患です。その発症機序に関しては、当初は感染がその病態に関与するとされていましたが、近年の基礎研究の進歩により、現在では感染と免疫の両面を併せ持つ扁桃を原因とした自己免疫・炎症疾患症候群（tonsil induced autoimmune/inflammatory syndrome: TIAS）として捉える概念が提唱されています。我々耳鼻咽喉科医は、それらの背景を十分理解し、扁桃診療にあたらなければならないと考えます。

しかし、本疾患概念は各分野に広く浸透しているとは言えません。2011年に施行したアンケート調査においても、他科のみならず耳鼻咽喉科医師においても、その認識の低さが露見した結果となりました。このことから、実際に外来で診療にあたる耳鼻咽喉科医師に対して、各関連科より紹介された扁桃病巣疾患をど

の様に診断し、口蓋扁桃摘出術の適応を決定するのかを客観的に示す治療指針が必要と考え、診療の手引きを作成する運びとなりました。

本手引き書では診断と治療において、特に各病巣疾患における口蓋扁桃摘出術の有効性を網羅的にまとめ、提示しております。さらに、本疾患概念の理解のためには基礎的なエビデンスの構築も不可欠と考え、病因と病態生理の項も追加し、詳細に記載しております。本手引き書にて積極的に口蓋扁桃摘出術を勧める耳鼻咽喉科医師が増え、病巣疾患に悩む患者さんの福音となれば幸いです。

2021年6月

扁桃病巣疾患診療の手引き作成委員会

担当理事 原渕保明

目次

第1章. 序論

I. 要約

II. 作成者

III. 背景、目的、利用者

IV. 作成手順

V. 利益相反 (COI:Conflict of Interest)

VI. 今後の予定

VII. 本手引き書の使い方

VIII. 公開前のパブリックコメント

第2章. 総論

I. 扁桃の構造と機能

II. 疾患概念、定義、歴史

III. 扁桃病巣疾患として挙げられる疾患

IV. 病因、病態生理

1. 掌蹠膿疱症
2. IgA 腎症

第3章 診断と治療

I. 診断

1. 問診、理学所見、検査所見
2. 細菌検査
3. 扁桃誘発試験

II. 治療

1. 口蓋扁桃摘出術
2. 遺残扁桃摘出術
3. 上咽頭擦過療法
4. 歯科治療

第4章. 各論

I. 掌蹠膿疱症

II. IgA 腎症

1. 成人 IgA 腎症

2. 小児 IgA 腎症

3. 腎移植後 IgA 腎症

III. 胸肋鎖骨過形成症、掌蹠膿疱症性関節炎、SAPHO 症候群

IV. PFAPA 症候群

V. IgA 血管炎

VI. 尋常性乾癬、滴状乾癬

VII. 反応性関節炎、関節リウマチ

VIII. その他の扁桃病巣疾患

索引

第 1 章 序論

I. 要約

目的

扁桃病巣疾患の疾患概念、病態、診断、治療を示し、各病巣疾患における口蓋扁桃摘出術の治療成績に関する報告をまとめ、それを基礎とした治療指針を提示する。

方法

扁桃病巣疾患の疾患概念、病態、診断、治療、各扁桃病巣疾患における口蓋扁桃摘出術の治療成績について文献を網羅的に検索、集積した。

結果

上記集積結果から、解説文を作成した。口蓋扁桃摘出術の治療成績に関しては要旨や表を作成し、よりわかりやすく表示した。

結論

扁桃病巣疾患において口蓋扁桃摘出術は有効であり、当科を受診する症例においてその有効性や手術リスクを十分に説明し、積極的に手術を勧めるべきである。

II. 作成者

本手引き書は日本口腔・咽頭科学会が企画、立案し、同学会の編集により作成された。

日本口腔・咽頭科学会 扁桃病巣疾患診療の手引き作成委員会

担当理事

原渕保明 旭川医科大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科

中田誠一 藤田医科大学 耳鼻咽喉科Ⅱ講座 ばんたね病院

委員長

高原幹 旭川医科大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科

委員（順不同）

赤木博文 岡山市

井下綾子 順天堂大学 耳鼻咽喉・頭頸科

大堀純一郎 鹿児島大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科

角木拓也 札幌医科大学 耳鼻咽喉科

河野正充 和歌山県立医科大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科

土井彰 高知医療センター 耳鼻咽喉科

平野愛 東北大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科

山田健太郎 金沢医科大学 耳鼻咽喉科

III. 背景、目的、利用者

扁桃病巣疾患は「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」と定義され、その治療として口蓋扁桃摘出術が極めて有効である疾患群を呼ぶ。掌蹠膿疱症をはじめとして IgA 腎症、胸肋鎖骨過形成症を代表的疾患として本誌で取り上げた各疾患が該当する。長らくその病態は不明であったが、近年の基礎研究の進歩により、扁桃における常在菌に対する免疫寛容の破綻がトリガーとなって生じることが解ってきた。よって、本疾患群を扁桃を原因とした自己免疫・炎症疾患症候群（tonsil induced autoimmune/inflammatory syndrome : TIAS）として捉える概念が提唱されてい

る^{1,2)}。しかし、本疾患概念は各分野に広く浸透しているとは言えない。2011年に行なったアンケート調査³⁾では皮膚科、腎臓内科医師のみならず耳鼻咽喉科医師においても、その認識の低さが露見した結果となった。従って、本ガイドラインでは実際に外来で診療にあたる耳鼻咽喉科医師を対象として、各関連科より紹介された扁桃病巣疾患をどの様に診断し、手術適応を決定するのかを示した。これらの情報は個々の医師の専門技能や経験に代わるものではないが、判断に迷った時に口蓋扁桃摘出術を勧める根拠となることを期待され作成されている。

IV. 作成手順

本手引書は、各担当委員が PubMed、医中誌 web のデータベースを用いて網羅的・系統的に文献検索を行い、各論文の質を評価し、システマティックレビューを行なった。検索対象期間は原則 2019 年 10 月までとした。しかし、その後も検索を行い、適宜必要と思われる文献を追加した。各論文の質の評価や、担当委員が作成したシステマティックレビューに関しては委員会内で検討し、修正、加筆を行なった。

2021 年 6 月に最終案について、日本口腔・咽頭科学会学術委員の評価を受け

た。さらに、日本口腔・咽頭科学会ウェブサイト公開し、パブリックコメントを募集した。これを参考に、ガイドラインの見直しや修正、追記を行い、確定した。

V. 利益相反 (COI:Conflict of Interest)

本ガイドラインは日本口腔・咽頭科学会の事業費によって作成された。日本口腔・咽頭科学会は特定の団体、企業からの支援を受けているものではなく、本ガイドラインの作成に製薬会社などの企業の資金は用いられていない。

作成に関わったメンバーは、日本口腔・咽頭科学会の規定に従い、利益相反に関する報告書を必要に応じて作成し、適切に対応した。

VI. 今後の予定

本ガイドラインは、書籍発行されてから1年後を目途に、日本口腔・咽頭科学会のウェブサイトに公開する予定である。また、然るべき手段により本手引きの臨床現場への浸透状況を評価し、次回改訂(3~5年を目途)に反映させる予定である。

VII. 本手引き書の使い方

エビデンスに基づく医療（evidence-based medicine：EBM）は現代医療に不可欠であり、EBMは医学的根拠、臨床的技能、患者の価値観の統合である。近年では、医療提供者と患者やその家族が、最善のエビデンスに基づき、患者にとって最良の治療法を選択することの重要性が注目されており、その情報提供として本手引き書は有用である。また、本手引き書は個々の医療者の経験を否定するものではなく、その記載内容を使用者自身が吟味して、自らの経験を加味して最善と考えられる選択がなされるべきである。従って、本内容は医事紛争や医療訴訟における判断基準を示すものではない。

VIII. 公開前のパブリックコメント

公開に先立ち、日本口腔・咽頭科学会のホームページにおいて、パブリックコメントを募集した。さらに、扁桃病巣疾患の診療に携わる皮膚科、腎臓内科、膠原病・リウマチ内科、整形外科、小児科の諸先生に本案に対するパブリックコメントを依頼した。以下に依頼者を示す。

氏名	所属
小林里美	社会福祉法人 聖母会 聖母病院 皮膚科部長
小林茂人	順天堂越谷病院 病院補佐 特任教授
鈴木祐介	順天堂大学医学部附属 順天堂医院 腎・高血圧内科 教授
辻 成佳	大阪南医療センター 整形外科 室長
堀田 修	堀田 修クリニック 院長
山本俊幸	福島県立医科大学 医学部 皮膚科学 教授
永野千代子	堀田 修クリニック 在宅診療主任部長

コメントに対してはその対応を本委員会で協議し訂正、加筆を行った。

引用文献

- 1) Harabuchi Y, Takahara M. Recent advances in the immunological understanding of association between tonsil and immunoglobulin A nephropathy as a tonsil-induced autoimmune/inflammatory syndrome. *Immun Inflamm Dis* 2019; 7: 86-93.
- 2) Harabuchi Y, Takahara M. Pathogenic role of palatine tonsils in palmoplantar pustulosis: A review. *J Dermatol* 2019; 46: 931-939.
- 3) 長門利純、高原幹、岸部幹、他: 「ワークショップ 他科からみた扁桃

摘出術のクリニカルエビデンス」扁桃病巣疾患における扁桃摘出術についての
アンケート調査. 口咽科 2012; 25: 61-71.

第 2 章 総論

I. 扁桃の構造と機能

構造

口蓋扁桃は前・後口蓋弓の間の凹窩である扁桃洞のなかにある。アデノイド（咽頭扁桃）や耳管扁桃、舌扁桃および咽頭側壁リンパ濾胞とともに、咽頭に環状に存在しワルダイエル咽頭輪を形成する（図1）。口蓋扁桃はワルダイエル咽頭輪の中で最も大きく、臨床的にも重要であるため、一般に扁桃といえば口蓋扁桃を指すことが多い¹⁾。その解剖学的位置から上気道における最初の砦として鼻腔、口腔から侵入する細菌やウイルスなどに対して防御的機能を有し、免疫臓器として粘膜関連リンパ組織（mucosa-associated lymphoid tissue : MALT）における上気道を担当する鼻咽頭関連リンパ組織（nasopharyngeal-associated lymphoid tissue : NALT）に属する²⁾。

口蓋扁桃には末梢リンパ節と異なり輸入リンパ管がない。口蓋扁桃の表面は非角化性扁平上皮で覆われ、この上皮は扁桃内に枝分かれ奥深く入り込み、陰窩と呼ばれる構造を形成している。この陰窩構造により扁桃の表面積は、他の咽頭粘膜全体の約6倍となっている。陰窩先端の盲端部には陰窩上皮と扁桃実質内

のリンパ球が混在する部位があり、これはリンパ上皮共生部位と呼ばれ扁桃に特徴的な構造である(図2³⁾)。リンパ上皮共生部位にはM細胞(microfold cells)、マクロファージや樹状細胞などの抗原提示や二次免疫応答の主体をなすメモリーB細胞が分布している。また、種々の細胞接着分子や数多くのサイトカインも発現しており、陰窩内に侵入した外来抗原に対し活発に免疫反応し、扁桃における抗原認識の開始点となる。

リンパ上皮共生部位の深部は扁桃実質となり、末梢リンパ節と同様にリンパ濾胞と濾胞間領域からなる。リンパ濾胞は暗殻と胚中心から構成される(図2³⁾)。暗殻は陰窩側に向かって発達しているのが特徴で、その形状から cap-zone とも呼ばれ、暗殻の深部には胚中心が存在する。このような陰窩の特有の構造を Krypto-Lymphon と呼ぶ(図2³⁾)。暗殻には小型の成熟(休止期)B細胞が存在する。暗殻と胚中心の境界には濾胞ヘルパーT細胞(Follicular Helper Cells: Tfh)が帯状に分布している⁴⁾。抗原提示を得ることによって活性化されたTfhにより暗殻の休止期B細胞はアポトーシスを免れ、活性化し、胚中心へ移動する。胚中心B細胞はクラススイッチを経て、免疫芽球へ分化、体細胞超変異(somatic hypermutation)により抗体の多様性を得る。胚中心には抗原提示細

胞の一種である濾胞樹状細胞やマクロファージが存在し、多様性 B 細胞の選択、親和性の成熟が行われる。このようにして B 細胞は濾胞内で分化、成熟し一部はメモリー B 細胞となってまた暗殻または濾胞間へ移動し、また一部は免疫グロブリン前駆細胞となって上皮下や濾胞間へ分布する²⁾ (図 3)。

濾胞間領域には、おもに CD4⁺T 細胞、免疫グロブリン前駆細胞、形質細胞、成熟樹状細胞、高血管内皮細静脈などが分布する。上皮を経た抗原は濾胞間領域の樹状細胞に取り込まれ、CD4⁺T 細胞に抗原提示を行う⁵⁾。一部は濾胞に移動し、Tfh となって上述した一連の濾胞内免疫反応を担う⁴⁾。高血管内皮細静脈はナイーブ T 細胞等の扁桃への流入、または形質細胞等の流出の起点となり、接着因子やケモカインにより厳密に調節されている⁶⁾。

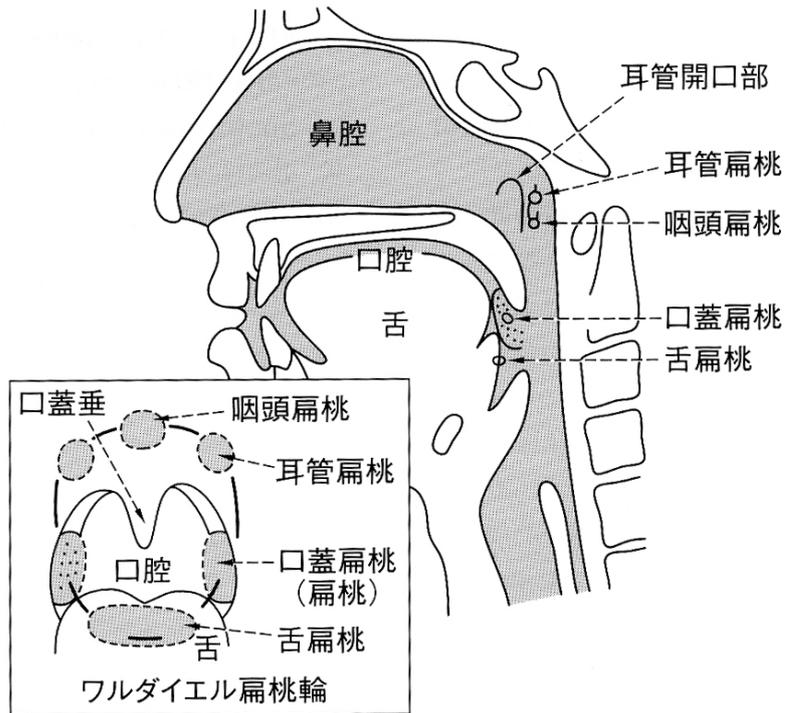


図1：扁桃の解剖学的位置とワルダイエル咽頭輪³⁾

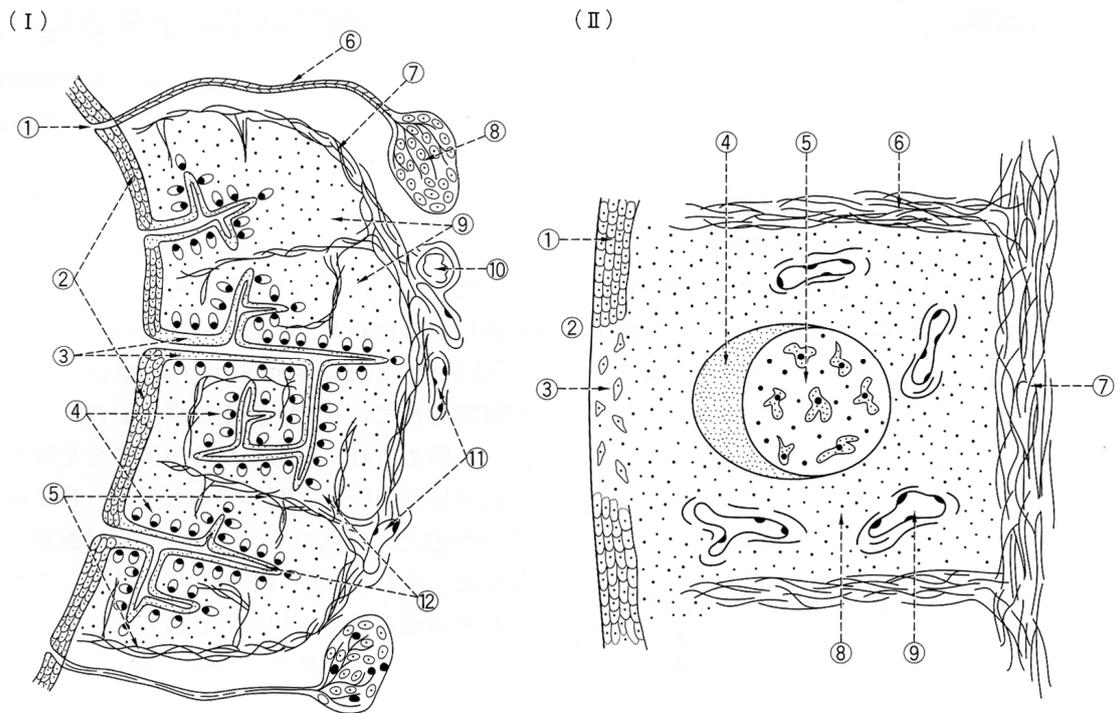


図2：扁桃の構造³⁾

(I) 扁桃の断面像

- ①開口部 ②粘膜上皮 ③陰窩上皮 ④リンパ濾胞 ⑤結合組織中隔
 ⑥管腔 ⑦被膜 ⑧扁桃周囲粘液腺 ⑨濾胞間領域 ⑩動脈 ⑪静脈
 ⑫扁桃小窩

(II) Fioretti の“Krypto-Lymphon”の模型

- ①陰窩上皮 ②扁桃陰窩腔 ③リンパ上皮共生 ④暗殻
 ⑤胚中心 ⑥被膜中隔 ⑦被膜 ⑧濾胞間領域 ⑨血管

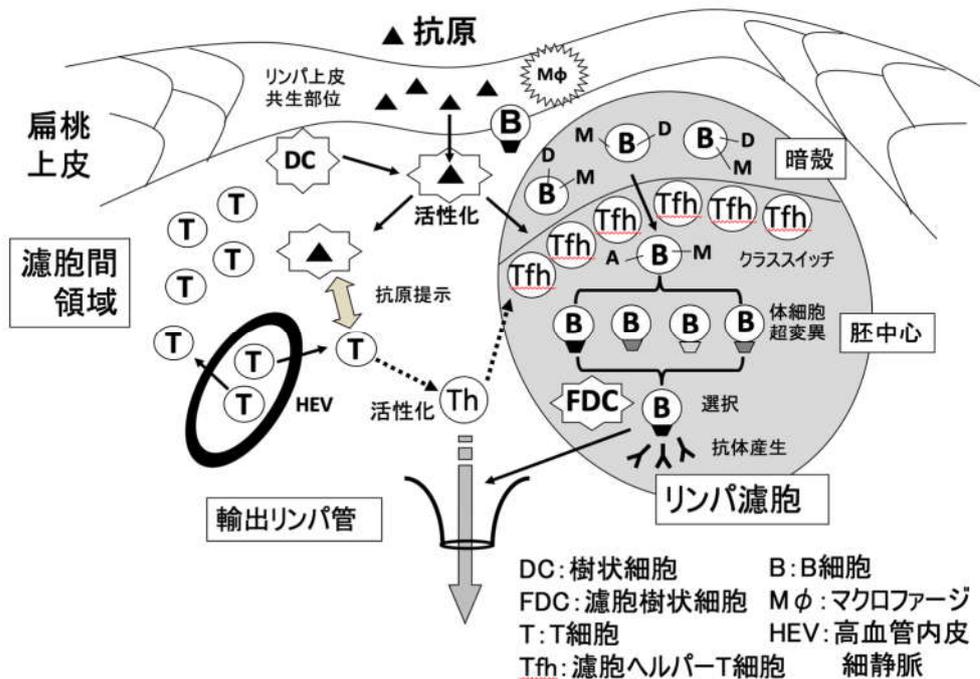


図3：扁桃における免疫応答

機能

扁桃リンパ球はマイトージェンの非存在下で培養しても、増殖反応がみられ活発な DNA 合成を示す⁷⁾とともに、IgG、IgA などの免疫グロブリンの高い産生能を有する⁵⁾。このことから、扁桃には末梢血や末梢リンパ節とは異なり、活性化リンパ球が豊富に存在していることが分かる。また、扁桃リンパ球は肺炎球菌やインフルエンザ菌などの起炎菌や上気道から侵入するダニやウイルスなどの抗原で刺激すると活性化反応を示すが^{8,9)}、 α 溶連菌などの扁桃常在菌に対しては活性化反応を示さない¹⁰⁾。

気道粘膜免疫の主役となるのは分泌型 IgA であり、MALT が誘導する。MALT には扁桃が属する NALT 以外に気管支関連リンパ組織 (bronchus-associated lymphoid tissue : BALT)、消化管系の腸管関連リンパ組織 (gut-associated lymphoid tissue : GALT) などがある。抗原特異的分泌型 IgA は抗原を認識しリンパ球を活性化する誘導組織と、実際に分泌型 IgA を産生する実効組織の両者が機能しあって誘導される^{11,12)}。誘導組織である MALT で活性化された IgA 産生前駆細胞は、その MALT では IgA を産生する形質細胞にはならず、所属リンパ節を経て全身循環に乗り、抗原が侵入した部位の実効組織へ到着し、そこで初

めて分泌型 IgA を産生、分泌するようになる¹³⁾。近年では粘膜免疫応答はその実効組織に近接する誘導組織を介する方がより強く認識されることが明らかにされている¹⁴⁾。

扁桃局所に破傷風ワクチンを感作すると、扁桃には特異的抗体を産生する前駆細胞が数多く出現し、その後血清や咽頭分泌中に抗体が検出されるようになる¹⁵⁾。これらの所見から、扁桃は生体内で咽頭に存在する菌やウイルスにすでに感作され活性化状態にあり、抗原刺激によってメモリーB 細胞や免疫グロブリン前駆細胞を咽頭や全身に送り出すはたらきをしていること、すなわち上気道粘膜免疫機構において誘導組織としての機能を有していると考えられる¹⁶⁾。

(山田 健太郎)

引用文献

- 1) 岸辺 幹. 免疫における扁桃の役割. JOHNS 2013; 29: 353-356.
- 2) 原渕保明. 扁桃とアデノイドの免疫学的機能とその異常 中耳及び IgA 腎症とのかかわり. 小児科診療 2002; 65: 1487-1495.

- 3) 朝倉光司. 扁桃の臨床解剖－形態. 形浦昭克 (編). 今日の扁桃学. 東京：金原出版; 1999: 38-44.
- 4) 氷見 徹夫、高野 賢一、亀倉 隆太、他. 扁桃・アデノイドの基礎知識と手術治療に関連する問題点. 日耳鼻 2016; 119: 701-712.
- 5) Nave H, Gebert A, Pabst R. Morphology and immunology of the human palatine tonsil. *Anat Embryol* 2001; 204: 367–373.
- 6) Brandtzaeg P. Immunology of tonsils and adenoids: everything the ENT surgeon needs to know. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2003; 67S1: S69-S76.
- 7) Yamanaka N, Kobayashi K, Himi T, et al. Spontaneous DNA synthesis in tonsillar lymphocytes and its clinical implications. *Acta Otolaryngol* 1983; 96: 181-187.
- 8) Harabuchi Y, Hamamoto M, Shirasaki H, et al. Specific immune response of the adenoids to a respiratory antigen. *Am J Otolaryngol* 1989; 10: 138-142.
- 9) Paganelli R, Levinsky RJ. Differences in specific antibody responses of human tonsillar cells to an oral and a parenteral antigen. *Scand J Immunol* 1981;

14: 353-358.

10) 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* 1999; 119: 384-391.

11) McGhee JR, Kiyono H. Mucosal immunity to vaccines: current concepts for vaccine development and immune response analysis. *Adv Exp Med Biol* 1992; 327: 3-12.

12) 妻鹿純一、田口隆、清野宏. 消化管免疫 経口免疫による IgA 応答と寛容の成立 その分子・細胞機構と臨床応用. *Medical Immunology* 1993; 25: 281-290.

13) 清野宏、岡田和也. 他領域からのトピックス 粘膜免疫システム 生体防御の最前線. *日耳鼻* 2011; 114: 843-850.

14) Kurono Y, Yamamoto M, Fujihashi K, et al. Nasal immunization induces *Haemophilus influenzae*-specific Th1 and Th2 responses with mucosal IgA and systemic IgG antibodies for protective immunity. *J Infect Dis* 1999; 180: 122-132.

15) Quiding-Jarbrink M, Granstrom G, Nordstrom I, et al. Induction of compartmentalized B-cell responses in human tonsils. *Infect Immun* 1995; 63: 853-857.

16) Harabuchi Y, Takahara M. Recent advances in the immunological understandings of association between tonsil and immunoglobulin A nephropathy as a tonsil-induced autoimmune/inflammatory syndrome. *Immun Inflamm Dis* 2019; 7: 86-93.

II. 疾患概念、定義、歴史

疾患概念

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」という呼称が使用されていたこともあるが、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っている。また近年の研究結果より発生機序が細菌 DNA やウイルス DNA などの PAMPs (pathogen-associated molecular patterns) や HPS などの DAMPs (damage-associated molecular patterns) が扁桃を介してアジュバントとして働く自己免疫・炎症疾患症候群であることが明らかとなってきたことから tonsil-induced autoimmune/inflammatory syndrome (TIAS)^{1,2)} という概念が提唱されている。

歴史

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齲齒の関係

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係を述べている。本症の病態として当初は病原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世紀の初めまでは 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関連疾患が扁桃病巣疾患として考えられていた。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見られるようになった。現在、掌蹠膿疱症³⁾、胸肋鎖骨過形成症³⁾およびIgA腎症⁴⁻⁶⁾は口蓋扁桃摘出術（以下扁桃摘）の極めて高い有効性が報告されている。これらの3大疾患の他に、乾癬性疾患⁷⁻⁹⁾、IgA血管炎¹⁰⁾、反応性関節炎¹¹⁾、PFAPA(periodic fever、aphthous stomatitis、pharyngitis、cervical adenitis)症候群¹²⁾などの中には扁桃摘が著効を呈した症例¹³⁾も数多く報告されている。

本邦での扁桃研究

扁桃病巣疾患の機序を解明する試みは、本邦では世界のトップランナーとして多くの研究者が携わってきた。1963年、日本扁桃研究会が発足し、扁桃病巣

疾患の臨床像や病態の解明に中心的役割を果たし、1993年の統合後は本学会がその役割を引き継いでいる。我が国の扁桃研究は海外からも高く評価されており、1978年に第1回国際扁桃シンポジウムが京都で開催されたのを初めに、第3回（1995年、札幌）、第5回（2003年、和歌山）、第7回（2010年、旭川）、と計4回本邦にて行われている。日本耳鼻咽喉科学会の宿題報告としても1961年に野坂保次教授（熊本大）、1971年に猪初男教授（新潟大）、1986年に形浦昭克教授（札幌医大）がその研究成果を発表している。

（山田 健太郎）

引用文献

- 1) Harabuchi Y, Takahara M: Recent advances in the immunological understanding of association between tonsil and immunoglobulin A nephropathy as a tonsil-induced autoimmune/inflammatory syndrome. *Immun Inflamm Dis* 2019; 7: 86-93.
- 2) Harabuchi Y, Takahara M: Pathogenic role of palatine tonsils in

palmoplantar pustulosis: A review. *J Dermatol* 2019; 46: 931-939.

3) Takahara M, Hirata Y, Ngato T, et al. Treatment outcome and prognostic factors of tonsillectomy for palmoplantar pustulosis and pustulotic arthro-osteitis: a retrospective and objective quantitative analysis of 138 patients. *J Dermatol* 2018; 45: 812-823.

4) Hotta O, Miyazaki M, Furuta T, et al. Tonsillectomy and steroid pulse therapy significantly impact on clinical remission in patients with IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 736-743.

5) Kawamura T, Yoshimura M, Miyazaki Y, et al. A multicenter randomized controlled trial of tonsillectomy combined with steroid pulse therapy in patients with immunoglobulin A nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29: 1546-1553.

6) Komatsu H, Sato Y, Miyamoto T, et al. Significance of tonsillectomy combined with steroid pulse therapy for IgA nephropathy with mild proteinuria. *Clin Exp Nephrol* 2016; 20: 94-102.

7) Thorleifsdottir RH, Sigurdardottir SL, Sigurgeirsson B, et al.

Improvement of psoriasis after tonsillectomy is associated with a decrease in the frequency of circulating T cells that recognize streptococcal determinants and homologous skin determinants. *J Immunol* 2012; 188: 5160-5165.

8) Wu W, Debbaneh M, Liao W, et al. Tonsillectomy as a treatment for psoriasis: a review. *J Dermatolog Treat* 2014; 25: 482-486.

9) Simoes JF, Ribeiro J, Paiva S, et al. The role of tonsillectomy in psoriasis treatment. *BMJ Case Rep* 2015; 30: 2015.

10) Inoue CN, Chiba Y, Morimoto T, et al. Tonsillectomy in the treatment of pediatric Henoch-Schonlein nephritis: *Clin Nephrol* 2007; 67: 298-305.

11) Kobayashi S, Tamura N, Akimoto T, et al. Reactive arthritis induced by tonsillitis. *Acta Otolaryngol Suppl* 1996; 523: 206-211.

12) Peridis S, Pilgrim G, Parpounas K, et al. PFAPA syndrome in children: a meta-analysis on surgical versus medical treatment: *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2010; 74: 1203-1208.

13) Harabuchi Y. Clinical manifestation and pathogenesis of tonsillar focal diseases: IgA nephropathy and palmoplantar pustulosis. *Adv Otorhinolaryngol*

2011; 72:1 -5.

III. 扁桃病巣疾患として挙げられる疾患

扁桃病巣疾患として挙げられる疾患は多様である（図 4）。その中で特に口蓋扁桃摘出術（以下扁桃摘）の高い有効性が示されている疾患は掌蹠膿疱症、胸肋鎖骨過形成症、IgA 腎症であり、代表的な扁桃病巣疾患として確立している。これらの疾患の他に尋常性乾癬、滴状乾癬、IgA 血管炎、結節性紅斑などの皮膚疾患、紫斑病性腎炎や溶連菌感染後糸球体腎炎などの腎疾患、PFAPA（periodic fever、aphthous stomatitis、pharyngitis、cervical adenitis）症候群、ベーチェット病、炎症性腸疾患、微熱などの炎症性疾患、関節リウマチや反応性関節炎などの骨疾患などの中に扁桃摘が著効した症例が報告されている。各疾患の詳細に関しては、各論に記載されているので参照願いたい。

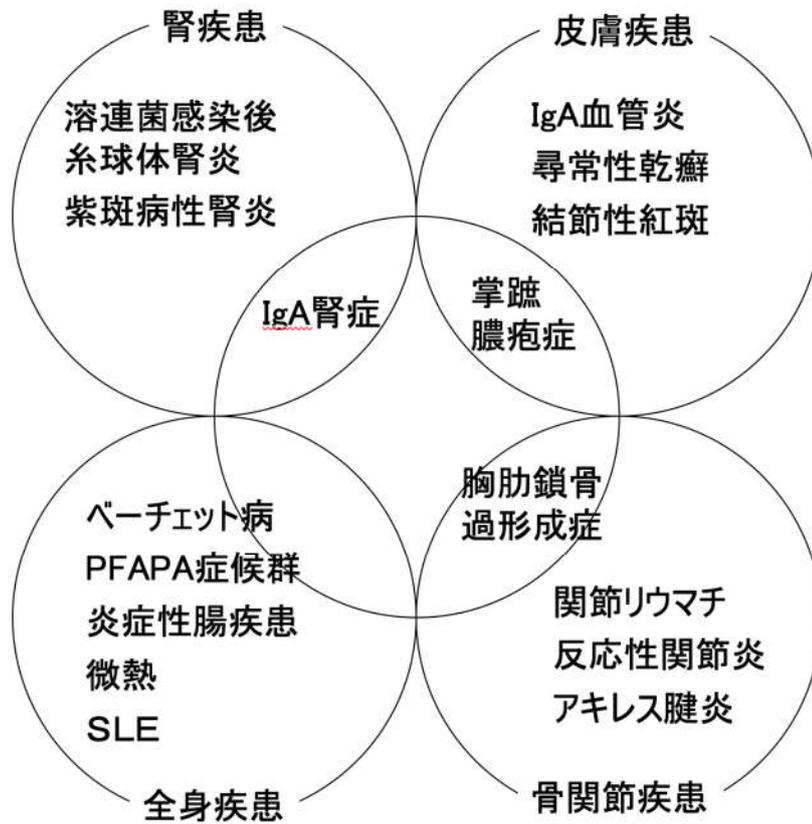


図4 扁桃病巣疾患として挙げられる疾患

(高原 幹)

IV. 病因、病態生理

1. 掌蹠膿疱症

掌蹠膿疱症とは

掌蹠膿疱症（Palmoplantar pustulosis : PPP）は主に手掌と足蹠に限局して無菌性膿疱が寛解と増悪を繰り返し、紅斑、鱗屑を伴い経過する慢性、難治性の皮膚疾患である。1935年に米国の皮膚科医である Andrews¹⁾らが扁桃を主とした病巣除去による顕著な皮疹改善効果を報告し、それ以降、本疾患は代表的な病巣疾患の一つとされている。本邦では、1965年に齊藤²⁾がPPP患者において口蓋扁桃摘出術（以下扁桃摘）を施行した症例を報告し、以降PPPにおける扁桃摘極めて高い有効性が多数報告されている。

掌蹠膿疱症扁桃における抗原認識

扁桃の陰窩上皮にはリンパ上皮共生部（Lympho-epithelial symbiosis : LES）が存在し、網状構造を呈した陰窩上皮細胞間にリンパ球が混在し、両細胞が密接にコンタクトを取ることで咽頭に侵入した外来抗原に対して抗原認識を行なっ

ている。PPP 患者の扁桃の LES では反復性扁桃炎（Recurrent tonsillitis : RT）患者の扁桃の LES と比較すると陰窩上皮層が肥厚、拡大しており、陰窩上皮細胞が胚中心を全周性に取り囲む Circular lymphoepithelial lesion with germinal center が多数認められたと報告されている³⁾。また、PPP 初代培養陰窩上皮細胞は RT での扁桃上皮細胞と比較して IL-6 の産生能が高く、扁桃 B 細胞の活性化に関与することが報告されている⁴⁾。これらの事から、PPP の口蓋扁桃における活発な抗原認識と免疫反応の増強が推測される。

掌蹠膿疱症扁桃における常在菌への過剰免疫応答

PPP 扁桃では、常在菌への過剰免疫応答が報告されている。PPP 患者の血清中や扁桃リンパ球の培養上清中には常在菌である α 連鎖球菌に対する抗体価がしばしば高値を示し、さらに α 連鎖球菌抗原存在下では PPP 患者の扁桃リンパ球を培養すると TNF- α 、IFN- γ 、IL-6 の産生が亢進することが報告されている⁵⁾。そのため、PPP 扁桃リンパ球は活性化状態にあり、マイトジェンの非存在下でも 3H-チミジンの取り込みが高く⁶⁾、扁桃 T 細胞上には CD25 や HLA class II などの活性化マーカーが高発現している^{7,8)}。その活性化の要因として副

刺激分子 cytotoxic T-lymphocyte antigen 4(CTLA-4)、inducible T-cell co-stimulator(ICOS)、transforming growth factor beta(TGF- β) 刺激伝達物質 Smad7 の発現異常が報告されている^{8,9)}。

掌蹠膿疱症扁桃における抗体産生

PPP の扁桃上皮は IL-6 を過剰産生し、B 細胞の活性化と自己抗体の産生を促す可能性がある⁴⁾。熱ショックタンパク質 (HSP) は α 連鎖球菌と皮膚との共通抗原であり、ストレス環境下で産生される蛋白である。PPP においてこの HSP が注目されており、HSP-65 は PPP 患者血清中で高値となっていること¹⁰⁾、PPP 患者の皮膚と扁桃リンパ球を移植した SCID マウスにて血清ヒト抗 HSP65-IgG 抗体価が高い傾向にあることが報告されている¹¹⁾。そのほか、PPP 患者血清では抗ケラチン抗体が高値を示し、扁桃後に下降すること¹²⁾ や末梢血での抗ケラチン抗体産生細胞数が扁桃後皮疹改善度と相関があること¹³⁾ が報告されており、ケラチンも連鎖球菌と皮膚の共通抗原の候補と考えられている。

掌蹠膿疱症扁桃 T 細胞の皮膚へのホーミング

PPP の扁桃リンパ球が掌蹠皮膚に遊走することはすでに SCID マウスの実験で証明されている¹⁴⁾。一般に細胞が血管外に遊走するためには、①細胞の血管内皮上でローリング、②内皮への強固な接着、③血管外遊走、の3つの段階が必要であり、ローリングには皮膚リンパ球抗原 (Cutaneous lymphocyte antigen : CLA)、接着には $\beta 1$ インテグリン、遊走にはケモカインレセプターである CCR6 が関与している。PPP 患者の扁桃 T 細胞では CLA、 $\beta 1$ インテグリン、CCR6 の発現が亢進しているとの報告があり¹⁵⁻¹⁷⁾、さらに扁桃前後で比較すると、扁桃後の末梢血では CLA、 $\beta 1$ インテグリン、CCR6 陽性 T 細胞が有意に低下することも示されている¹⁵⁻¹⁷⁾。また、PPP の病巣皮膚では CLA、 $\beta 1$ インテグリン、CCR6 陽性 T 細胞が数多く浸潤し、標的臓器となる病巣皮膚自体では CCR6 に対応するケモカインである CCL20 の発現が亢進しており、皮下には CLA のリガンドである E-セクレチン、 $\beta 1$ インテグリンのリガンドである vascular cell adhesion molecule (VCAM)-1 を発現する微小血管の存在を認めたとしている¹⁵⁻¹⁷⁾。

扁桃を中心とした掌蹠膿疱症の発症機序

以上から、扁桃における常在菌に対する免疫応答の異常により扁桃 B 細胞が活性化し、皮膚に共通抗原性のある HSP やケラチンなどに対する抗体産生を誘導、また、扁桃 T 細胞上の CLA、 $\beta 1$ インテグリン、CCR6 発現が亢進し、活性化した扁桃 T 細胞が末梢血を介して病巣皮膚にホーミングしている可能性が示唆される¹⁸⁾ (図 5)。

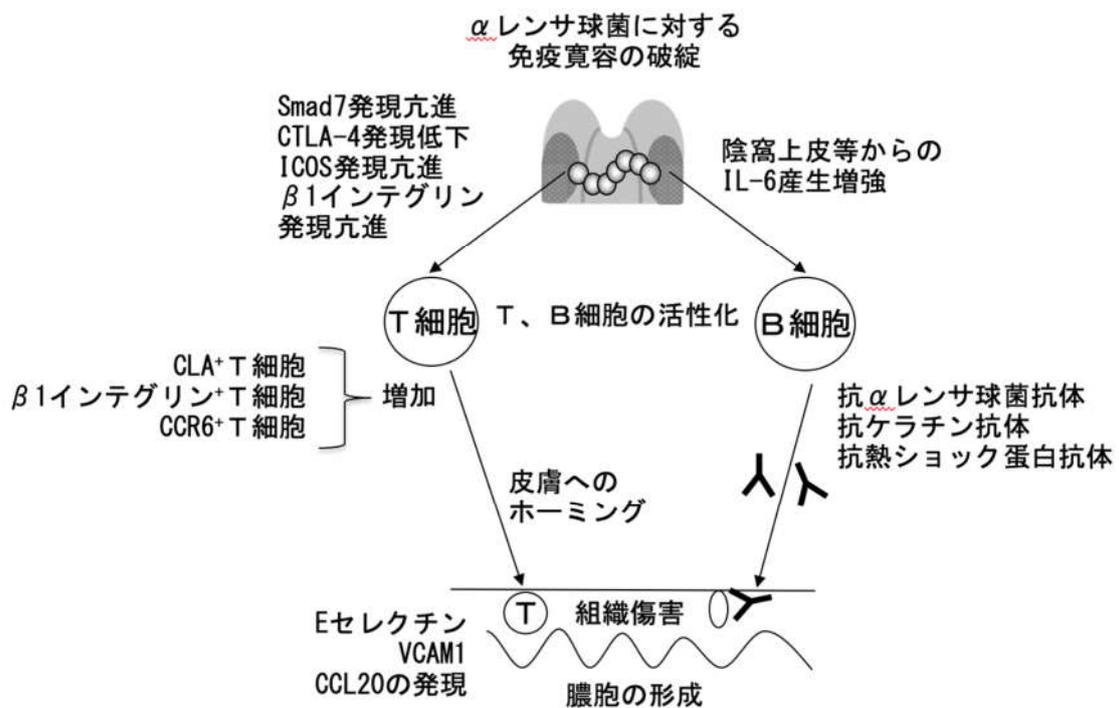


図 5：口蓋扁桃を中心とした掌蹠膿疱症の発症機序

(角木 拓也)

引用文献

- 1) Andrews G, Birkman F, Kelly R. Recalcitrant pustular eruptions of the palm and soles. *Arch Dermatol Syph* 1934; 29: 548-562.
- 2) 齊藤英雄. 扁桃と皮膚疾患. 1965; 5: 94-96.
- 3) 小柴茂、氷見徹夫. 掌蹠膿疱症(PPP)における扁桃陰窩上皮細胞の解析. *口咽科* 2011; 24: 91-96.
- 4) Koshiha S, Ichimiya S, Nagashima T, et al. Tonsillar crypt epithelium of palmoplantar pustulosis secretes interleukin-6 to support B-cell development via p63/p73 transcription factors. *J Pathol* 2008; 214: 75-84.
- 5) 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* 1999; 119: 384-391.
- 6) Yamanaka N, Kobayashi K, Himi T, et al. Spontaneous DNA synthesis in tonsillar lymphocytes and its clinical implications. *Acta Otolaryngol(Stockh)* 1983; 96: 181-187.

- 7) 上田征吾、高原幹、原渕保明. PROGRESS 掌蹠膿疱症診療と研究の最新動向・トピックス 扁桃摘出をめぐる現況. PPP フロンティア 2016; 1: 34-39.
- 8) Takahara M, Kishibe K, Nozawa H, et al. 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 2005; 115: 192-199.
- 9) Sakiyama H, Kobayashi S, Dianzani U, et al. Possible involvement of T cell co-stimulation in pustulosis palmaris et plantaris via the induction of inducible co-stimulator in chronic focal infections. J Dermatol Sci 2008; 50: 197-207.
- 10) Izaki S, Goto Y, Kaburagi Y, et al. Antibody production to heat shock proteins with Mr 65 kD (HSP65) in cutaneous inflammation: a possible relation to focal infection. Acta Otolaryngol Suppl 1996; 523: 197-200.
- 11) Hayashi M, Fujihara K, Beder LB, et al. Pathogenic role of tonsillar lymphocytes in associated with HSP60/65 in Pustulosis palmaris et plantaris. ANL 2009; 36: 578-585.
- 12) Yamanaka N, Shido F, Kataura A. Tonsillectomy-induced changes in

anti-keratin antibodies in patients with pustulosis palmaris et plantaris: a clinical correlation. *Arch Otorhinolaryngol* 1989; 246: 109-112.

13) Tanimoto Y, Fukuyama S, Tanaka N, et al. Presence of keratin-specific antibody-forming cells in palatine tonsils of patients with pustulosis palmaris et plantaris (PPP) and its correlation with prognosis after tonsillectomy. *Acta Otolaryngol* 2014; 134: 79-87.

14) 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* 2001; 45: 507-514.

15) Nozawa H, Kishibe K, Takahara M, et al. 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). *J Clin Immunol* 2005; 116: 42-53.

16) Yoshizaki T, Bandoh N, Ueda S, et al. Up-regulation of CC chemokine receptor 6 on tonsillar T cells and its induction by in vitro stimulation with alpha-

streptococci in patients with pustulosis palmaris et plantaris. Clin Exp Immunol 2009; 157: 71-82.

17) Ueda S, Takahara M, Tohtani T, et al. Up-regulation of β 1 integrin on tonsillar T cells and its induction by in vitro stimulation with α -streptococci in patients with pustulosis Palmaris et Plantaris. J Clin Immunol 2010; 30: 861-871.

18) Harabuchi Y, Takahara M. Pathogenic role of palatine tonsils in palmoplantar pustulosis: A review. J Dermatol 2019; 46: 931-939.

2. IgA 腎症

IgA 腎症とは

IgA 腎症は本邦における慢性糸球体腎炎の 30～40%を占め、無治療の場合には 20 年で約 40%が末期腎不全に陥るとされる¹⁾。病理学的にはメサンギウム領域への IgA の沈着を認め、メサンギウム細胞の増殖性変化と基質の増加を生じる。膠原病、炎症性腸疾患、悪性腫瘍、感染症などによる二次性 IgA 腎症の存在や^{2,3)}、家族性 IgA 腎症の存在も報告されており⁴⁻⁶⁾、その臨床像、病理所見も多彩である。従って本症は単一の疾患ではなく、疾患群である可能性が示唆され、その病因についての全容は未だ明らかではない。

IgA 腎症における粘膜免疫と骨髄の関連

IgA 腎症は上気道感染後に腎炎の増悪を認める事から、上気道粘膜免疫の病態への関与が想定されていた。実際、IgA 腎症患者の糸球体沈着 IgA は粘膜型多量体であり^{8,9)}、血清にも増加が認められ¹⁰⁾、関与を裏付ける証拠となっている。一方、IgA 腎症患者に正常人の骨髄移植をすると腎症が改善するが¹¹⁾、IgA 腎症患者に腎移植をしても再発率が高いことが知られている¹²⁾。また、実験的にも

IgA 腎症の自然発症マウスの骨髄を正常マウスに移植すると IgA 腎症が再現されることが報告されている¹³⁾。これらのことから、扁桃を含めた粘膜から骨髄に至る粘膜型 IgA の産生分泌経路全体が IgA 腎症の病態に関与している可能性が示唆されている。IgA には IgA1 と IgA2 のサブクラスがあるが、IgA 腎症患者の糸球体に沈着する IgA はヒンジ部の糖鎖結合に異常のある糖鎖不全 IgA1 が主である^{14,15)}。糖鎖不全 IgA1 は免疫複合体を形成、あるいは自己凝集しメサンギウムに沈着する。これによりメサンギウム細胞の活性化を引き起こし、細胞増殖、基質増加などの糸球体病変を惹起すると考えられている。

IgA 腎症における口蓋扁桃での過剰免疫応答

IgA 腎症患者血清では常在菌である *H.parainfluenzae* (HP) に対する特異的 IgA 抗体が有意に上昇し、その腎組織には HP 抗原が存在する¹⁶⁾。また、患者の扁桃リンパ球を HP 外膜抗原で刺激すると IgA が過剰産生することが報告されている¹⁷⁾。従って、IgA 腎症患者の扁桃では常在菌に対する免疫寛容が破綻し、過剰な免疫応答が生じている可能性が示唆される。細菌やウイルスの抗原構造を認識し生体防御に働く分子である Toll-like-Receptor (TLR) の関与も報告され

ている。細菌由来 DNA に含まれる CpG-ODN は TLR-9 のリガンドとなり自然免疫応答を誘導するが、IgA 腎症モデルマウスに CpG-ODN を鼻腔内投与すると、血清 IgA の増加と糸球体への沈着増強を伴う腎症の増悪を認める¹⁸⁾。また、臨床的にも扁桃における TLR-9 の高発現群では扁桃+ステロイドパルス療法の効果が高いことが報告されている¹⁹⁾。

IgA 腎症における口蓋扁桃での IgA 産生亢進

IgA 腎症扁桃単核球は polymeric IgA を過剰に産生し²⁰⁾、扁桃後有意に血清 IgA 値が低下する²¹⁾ ことから、扁桃由来の IgA が腎炎に関与している可能性が高い。TLR 群の粘膜における活性化は B-cell activating factor (BAFF) や a proliferation-inducing ligand (APRIL) といったサイトカインを介して T 細胞非依存的に B 細胞の IgA へのクラススイッチを誘導する²²⁾。実際、IgA 腎症扁桃単核球への CpG-ODN 刺激にて BAFF や APRIL の過剰産生が認められ、IgA の産生亢進を促す事が報告されている^{23,24)}。さらに、IgA 腎症扁桃の免疫染色にて APRIL は通常では発現しない胚中心 B 細胞にも確認されており、特殊な抗体産生機構の可能性を示し大変興味深い²⁵⁾。糖鎖不全 IgA に関しても、糖修飾酵

素の発現低下が IgA 腎症扁桃において認められたとの報告があり²⁶⁾、その発生母地が扁桃である可能性がある。上述した BAFF は Bcl-2 を介して糖鎖不全 IgA の産生を亢進させることが報告されており^{27,28)}、IgA 腎症扁桃での CpG-ODN による過剰免疫応答が IgA の量的および質的異常に関与している可能性がある。

IgA 腎症における口蓋扁桃における T 細胞の関与

近年、IgA 腎症の病態に関して、尿細管間質への T 細胞の浸潤も腎炎の発症、進行に関与していることが明らかになっている²⁹⁾。IgA 腎症での腎浸潤 T 細胞は 20 種ある T 細胞受容体(TCR) V β レパトア内で V β 6、8 の発現が高い事が報告されている³⁰⁾。同様に IgA 腎症の扁桃 T 細胞においても TCR V β 6 の発現亢進と HP 抗原刺激による増加、および末梢血 T 細胞における発現亢進と扁桃後の低下が報告され³¹⁾、扁桃 T 細胞が病巣系球体に浸潤している可能性が示唆される。また、IgA 腎症腎系球体への T 細胞のホーミングを担う種々のケモカインレセプターの一つとして CX3CR1 が報告されているが³²⁾、本受容体は IgA 腎症扁桃での CD8⁺T 細胞上においても強発現し、その発現には CpG-ODN への過剰免疫応答が関与している可能性が示唆されている³³⁾。

扁桃を中心とした IgA 腎症の発症機序

以上より、IgA 腎症患者扁桃においては常在菌であるパラインフルエンザ菌、あるいは細菌由来 DNA (CpG-ODN) に対する免疫応答異常が生じ、過剰な免疫応答をすることにより、腎炎惹起性 IgA の産生の増加、T 細胞上の腎ホーミング受容体の発現上昇などを介して腎症の発症、増悪に関わる可能性が示唆される (図 6)。

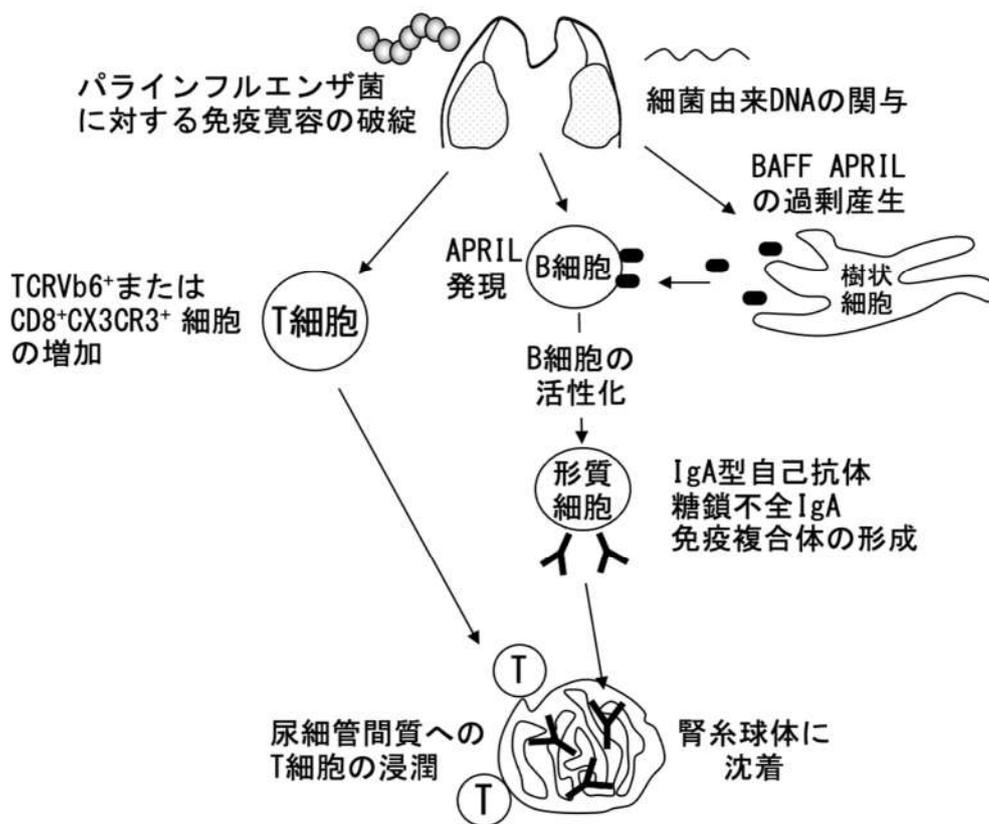


図 6：口蓋扁桃を中心とした IgA 腎症の発症機序

(平野 愛)

引用文献

- 1) Koyama A, Igarashi M, Kobayashi M. Natural history and risk factors for immunoglobulin a nephropathy in Japan. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 526-532.
- 2) Donadio JV, Grande JP. IgA Nephropathy. *N Engl J Med* 2002; 347: 738-748.
- 3) Pouria S, Barratt J. Secondary IgA Nephropathy. *Semin Nephrol* 2008; 28: 27-37.
- 4) Gharavi AG, Yan Y, Scolari F, et al. IgA nephropathy, the most common cause of glomerulonephritis, is linked to 6q22-23. *Nat Genet* 2000; 26: 354-357.
- 5) Bisceglia L, Cerullo G, Forabosco P, et al. Genetic heterogeneity in Italian families with IgA nephropathy: Suggestive linkage for two novel IgA nephropathy loci. *Am J Hum Genet* 2006; 79: 1130-1134.

- 6) Peterson AD, Liu XQ, Wang K, et al. Genetic heterogeneity in Italian families with IgA nephropathy: Suggestive linkage for two novel IgA nephropathy loci. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2409-2415.
- 7) Iwata Y, Wada T, Uchiyama A, et al. Remission of IgA nephropathy after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation followed by immunosuppression for acute lymphocytic leukemia. *Intern Med* 2006; 45: 1291-1295.
- 8) Bene MC, Faure G, Duheille J. IgA nephropathy: characterization of the polymeric nature of mesangial deposits by in vitro binding of free secretory component. *Clin Exp Immunol* 1982; 47: 527-534.
- 9) Tomino Y, Sakai H, Miura M, et al. Detection of polymeric IgA in glomeruli from patients with IgA nephropathy. *Clin Exp Immunol* 1982; 49: 419-425.
- 10) Harper SJ, Feehally J. The pathogenic role of immunoglobulin A polymers in immunoglobulin A nephropathy. *Nephron* 1993; 65: 337-345.
- 11) Iwata Y, Wada T, Uchiyama A, et al. Remission of IgA nephropathy after

allogeneic peripheral blood stem cell transplantation followed by immunosuppression for acute lymphocytic leukemia. *Intern Med* 2006; 45: 1291-1295.

12) Myld ML, Chadban SJ. Recurrent IgA nephropathy after kidney transplantation. *Transplantation* 2016; 100: 1823-1832.

13) Suzuki H, Suzuki Y, Aizawa M, et al. Th1 polarization in murine IgA nephropathy directed by bone marrow-derived cells. *Kidney Int* 2007; 72: 319-327.

14) Horie A, Hiki Y, Odani H, et al. IgA1 molecules produced by tonsillar lymphocytes are under-O-glycosylated in IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 486-496.

15) Boyd JK, Cheung CK, Molyneux K, An update on the pathogenesis and treatment of IgA nephropathy. *Kidney Int* 2012; 81: 833-843.

16) Suzuki S, Nakatomi Y, Sato H, et al. Haemophilus parainfluenzae antigen and antibody in renal biopsy samples and serum of patients with IgA nephropathy. *Lancet* 1994; 343: 12-16

- 17) Fujieda S, Suzuki S, Sunaga H, et al. Induction of IgA against *Haemophilus parainfluenzae* antigens in tonsillar mononuclear cells from patients with IgA nephropathy. *Clin Immunol* 2000; 95: 235-243.
- 18) Suzuki H, Suzuki Y, Kano T et al. Toll-Like Receptor 9 affects severity of IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 2384-2395.
- 19) Sato D, Suzuki Y, Kano T, et al. Tonsillar TLR9 expression and efficacy of tonsillectomy with steroid pulse therapy in IgA nephropathy patients. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 1090-1097.
- 20) Egido J, Blasco R, Lozano L, et al. 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* 1984; 57: 101-106.
- 21) Tamura S, Masuda Y, Inokuchi I, et al. Effect of and indication for tonsillectomy in IgA nephropathy. *Acta Otolaryngol Suppl* 1993; 508: 23-28.
- 22) Macpherson AJ, Geuking MB, McCoy KD. Homeland security: IgA immunity at the frontiers of the body. *Trends Immunol* 2012; 33: 160-167.

- 23) Goto T, Bandoh N, Harabuchi Y, et al. Increase in B-cell-activation factor (BAFF) and IFN-gamma productions by tonsillar mononuclear cells stimulated with deoxycytidyl-deoxyguanosine oligodeoxynucleotides (CpG-ODN) in patients with IgA nephropathy. *Clin Immunol* 2008; 126: 260-269.
- 24) Takahara M, Nagato T, Nozaki Y, et al. A proliferation-inducing ligand (APRIL) induced hyper-production of IgA from tonsillar mononuclear cells in patients with IgA nephropathy. *Cell Immunol* 2019; 341: 103925.
- 25) Muto M, Manfroi B, Suzuki H, et al. Toll-Like Receptor 9 Stimulation Induces Aberrant Expression of a Proliferation-Inducing Ligand by Tonsillar Germinal Center B Cells in IgA Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28: 1227-1238.
- 26) Inoue T, Sugiyama H, Hiki Y, et al. Differential expression of glycogenes in tonsillar B lymphocytes in association with proteinuria and renal dysfunction in IgA nephropathy. *Clin Immunol* 2010; 136: 447-455.
- 27) Marquina R, Diez MA, Lopez-Hoyos M, et al. Inhibition of B cell death causes the development of an IgA nephropathy in (New Zealand white x

C57BL/6) F(1)-bcl-2 transgenic mice. *J Immunol* 2004; 172: 7177-7185.

28) Saito Y, Miyagawa Y, Onda K, et al. B-cell-activating factor inhibits CD20-mediated and B-cell receptor-mediated apoptosis in human B cells. *Immunology* 2008; 125: 570-590.

29) Segerer S, Banas B, Wornle M, et al. CXCR3 is involved in tubulointerstitial injury in human glomerulonephritis. *Am J Pathol* 2004; 164: 635-649.

30) Wu H, Zhang GY, Clarkson AR, et al. Conserved T-cell receptor beta chain CDR3 sequences in IgA nephropathy biopsies. *Kidney international*. 1999; 55: 109-119.

31) Nozawa H, Takahara M, Yoshizaki T, et al. Selective expansion of T cell receptor (TCR) V beta 6 in tonsillar and peripheral blood T cells and its induction by in vitro stimulation with *Haemophilus parainfluenzae* in patients with IgA nephropathy. *Clin Exp Immunol* 2008; 151: 25-33.

32) Cox SN, Sallustio F, Serino G, et al. Activated innate immunity and the involvement of CX3CR1-fractalkine in promoting hematuria in patients with IgA

nephropathy. *Kidney international* 2012; 82: 548-560.

33) Otaka R, Takahara M, Harabuchi Y, et al. Up-regulation of CX3CR1 on tonsillar CD8-positive cells in patients with IgA nephropathy. *Human immunology* 2017; 78: 375-383.

第3章 診断と治療

I. 診断

1. 問診、理学所見、検査所見

要旨

扁桃病巣疾患は多岐にわたり、包括して診断し得る特徴的な症状、理学所見、検査所見はない。ただし、それぞれの疾患において参考とすべき項目は存在し、それを踏まえて総合的に判断する。

問診

扁桃病巣疾患は多岐にわたり、それぞれの疾患において問診での注意事項は異なる。症例の大部分は主科からの紹介状持参で受診するため、その紹介状を吟味し、問診により補足、確認を行う。

1) 掌蹠膿疱症

重要な問診項目としては、喫煙歴と前胸部痛である。本疾患は喫煙率が高く¹⁾、口蓋扁桃摘出術（以下扁桃摘）後も喫煙を続けていると改善度が低下することが知られており²⁾、喫煙患者には術前から禁煙していただくように説明する。前胸部

痛があれば掌蹠膿疱症性関節炎を疑い、骨シンチグラフィーにて集積を確認する³⁾。掌蹠膿疱症患者の約 20-30%に合併することが知られており、関節痛も扁摘により改善する可能性が高い^{2,4)}。また、掌蹠膿疱症性関節炎の合併症例は扁摘後皮疹の改善度も高いことが報告されている²⁾。

2) IgA 腎症

紹介された症例が腎生検にて IgA 腎症と確定しているかどうか確認する。していない場合は紹介医に確認し、診断確定をお願いする。また、しばしばジピリダモール等の抗血小板薬を内服している場合があり、内服薬を確認し、術前に休薬する。腎症の程度と扁摘（+ステロイドパルス療法）の効果に関しては多数の報告があるが、適応としての基準は明確ではなく⁵⁾、今のところ手術を妨げる因子とはならない。

3) 胸肋鎖骨過形成症

8 割以上に掌蹠膿疱症を合併する⁶⁾。痤瘡-膿疱症-骨過形成-骨炎症候群（Syndrome Acne-Pustulosis-Hyperostosis-Osteitis : SAPHO）⁷⁾として紹介される場合もあり、皮膚症状に関して問診を行う。

4) IgA 血管炎

紫斑病性腎炎の合併の有無を確認する。IgA 血管炎は基本的には予後良好な疾患であるが、紫斑病性腎炎が合併すると長期経過観察が必要であり、腎不全に至る症例もあるため、長期的な予後を左右する⁸⁾。扁桃摘出は紫斑の改善だけでなく、紫斑病性腎炎の改善も期待できる⁹⁾。

5) 尋常性乾癬

本疾患では上気道感染時に皮膚症状が増悪する症例で扁桃摘出効果が高い事が報告されており¹⁰⁾、それに関して問診を行う。

6) PFAPA (Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis) 症候群

小児科が関与していない扁桃炎反復を思わせる患児において、発熱の周期性、アフタ性口内炎、リンパ節炎などの随伴症状を問診し、あれば小児科受診を勧める。PFAPA 症候群は発症後 4-8 年で自然寛解する可能性が高い疾患群であり、薬物療法が治療の第一選択である¹¹⁾。

理学所見、検査所見

本症に特異的な理学所見や検査所見はない。咽頭の視診では、口蓋扁桃は一般

に埋没型で、陰窩内膿栓、前口蓋弓発赤など非特異的な所見を呈する場合が多いとされる¹²⁾。実際、掌蹠膿疱症の扁桃摘後の皮疹改善率と扁桃肥大の程度を検討した報告では²⁾、有意な相関は認めなかった。また、採血項目として抗ストレプトリジン-O抗体価（antistreptolysin O antibody: ASO）、抗ストレプトキナーゼ抗体価（antistreptokinase: ASK）、リウマチ因子（rheumatoid factor: RF）と扁桃摘効果の相関が検討されているが^{2,13-15)}、どの報告でも関連は認められず、上記採血項目の診断的意義は乏しいと結論づけられている。ただし、各疾患固有の理学所見、例えば掌蹠膿疱症での手掌足底の特徴的な無菌性膿疱、尋常性乾癬での四肢伸側の境界明瞭な紅斑と銀白色雲母の鱗屑、胸肋鎖骨過形成症での関節部の腫脹、IgA血管炎での対称性に生じる下腿伸側の皮下出血斑（紫斑）、PFAPA症候群でのアフタ性口内炎やリンパ節炎などは確認すべきと考える。

終わりに

扁桃病巣疾患は多岐にわたり、包括して診断し得る特徴的な症状や理学所見はない。ただし、それぞれの疾患において参考とすべき項目は存在し、それを踏まえて総合的に判断する。ただし、問診や理学所見によって、より積極的に手術

を勧める事はあっても、手術適応から外れる可能性は少ない。

(高原 幹)

引用文献

- 1) Hagforsen E. The cutaneous non-neuronal cholinergic system and smoking related dermatoses: studies of the psoriasis variant palmoplantar pustulosis. *Life sciences* 2007; 80: 2227-2234.
- 2) Takahara M, Hirata Y, Nagato T, et al. Treatment outcome and prognostic factors of tonsillectomy for palmoplantar pustulosis and pustulotic arthro-osteitis: A retrospective subjective and objective quantitative analysis of 138 patients. *J Dermatol* 2018; 45: 812-823.
- 3) Sonozaki H, Mitsui H, Miyanaga Y, et al. Clinical features of 53 cases with pustulotic arthro-osteitis. *Ann Rheum Dis* 1981; 40: 547-553.
- 4) Yamamoto T. Clinical Characteristics of Japanese Patients with Palmoplantar Pustulosis. *Clin Drug Investig* 2019; 39: 241-252.

- 5) 片渕律子. 扁桃摘出術+ステロイド・パルス療法. 日本臨牀 2019; 77: 679-685.
- 6) 高原幹. 扁桃との関連が明らかになった新たな疾患: SAPHO 症候群. 口咽科 2016; 29: 111-114.
- 7) Chamot AM, Benhamou CL, Kahn MF, et al. [Acne-pustulosis-hyperostosis-osteitis syndrome. Results of a national survey. 85 cases]. Revue du rhumatisme et des maladies osteo-articulaires 1987; 54: 187-196.
- 8) 古川福実、健幸、清島真理子、他. 血管炎・血管障害診療ガイドライン 2016 年改訂版. 日皮会誌 2017; 127: 299-415.
- 9) Inoue CN, Chiba Y, Morimoto T, et al. Tonsillectomy in the treatment of pediatric Henoch-Schonlein nephritis. Clin Nephrol 2007; 67: 298-305.
- 10) Rachakonda TD, Dhillon JS, Florek AG, et al. Effect of tonsillectomy on psoriasis: a systematic review. J Am Acad Dermatol 2015; 72: 261-275.
- 11) 高原幹. 小児の反復する咽頭・扁桃炎にどう対応するか - 反復性扁桃炎 vs. PFAPA -. MB ENT 2019; 227: 43-46.
- 12) 原渕保明、形浦昭克. 扁桃病巣感染症. 日本口腔・咽頭科学会(編). 口

腔咽頭の臨床. 東京：医学書院; 1998: 164-167.

13) 山本真一郎、足立祝子、宮本直哉、他. 扁桃病巣感染症における術前検査と扁桃摘出術の効果についての検討. 耳鼻臨床 1991; 補 52: 140-144.

14) 小市健一、山地誠一、木村孝. 扁桃摘出術を施行した IgA 腎症の臨床病理学的研究 特に腎病理組織と扁桃摘の時期の検討. 日耳鼻 1993; 96: 1264-1269.

15) 小寺一希、高木誠治、内田雅文、他. 病巣感染症に対する口蓋扁桃摘出術の効果. 耳鼻 2000; 46: 21-24.

2. 細菌検査

要旨

それぞれの扁桃病巣疾患において、扁桃への微生物の感染が病態へ関与する可能性が示唆されているものの、特定の微生物の関与が証明されているものはなく、診断および治療方針の決定には大きく寄与しない。しかし、16S rRNA 遺伝子解析など現在、細菌同定検査は飛躍的な進歩を遂げており、扁桃細菌叢の研究も新たな局面を迎えている。これらの結果が集積される事で、本検査の意義が見出されることが期待される。

解説

扁桃病巣疾患は扁桃における慢性炎症が遠隔臓器に影響を及ぼし発症するとされる。慢性炎症の要因の一つとして、扁桃への病原微生物の感染が挙げられる。口蓋扁桃を含む咽頭の扁桃組織はワルダイエルの咽頭輪と呼ばれる上気道の免疫組織として機能し、常に外来抗原や口腔・咽頭の常在菌に暴露されている。これらの病原微生物に対する過剰な免疫応答が遠隔臓器に作用し、疾患の発

症や増悪に関与している可能性があり、病巣疾患のいくつかは特定の病原微生物の関与が示唆されている。

1) 掌蹠膿疱症

久々湊らは、口腔内常在菌である *Streptococcus salivarius* の細菌数が掌蹠膿疱症扁桃にて慢性扁桃炎扁桃と比較して高い事を報告している¹⁾。さらに、上田らは、掌蹠膿疱症患者における口蓋扁桃陰窩の培養検査にて、IgA 腎症や反復性扁桃炎と比較して非 A 群 β -*Streptococcus* 属の検出頻度が有意に高いことを報告している²⁾。これらの常在菌に対して掌蹠膿疱症扁桃は過剰な免疫応答を起こす事が知られており³⁾、自己抗体の産生や扁桃 T 細胞の掌蹠皮膚への浸潤等、病態に関与すると考えられる。

2) 尋常性乾癬

以前から β 溶血性レンサ球菌等の上気道感染により悪化する尋常性乾癬の一群があることが示されている⁴⁾。これらの患者は口蓋扁桃摘出術により皮疹が改善する可能性が高く、前向き比較試験においてもその有効性が示されている⁴⁾。またそれらの細菌が扁桃 T 細胞の皮膚ホーミング受容体の発現を上昇させることも実験的に示されている⁴⁾。

3) IgA 腎症

以前より IgA 腎症は *Haemophilus parainfluenzae* の関与が指摘されている。Suzuki ら^{5,6)}、Fujieda ら⁷⁾は本細菌の検出率が IgA 腎症患者の扁桃に多く、それに対する扁桃の過剰な免疫応答を確認している。また、最近では細菌の細胞表面コラーゲン結合蛋白である Cnm を有する *Streptococcus mutans*⁸⁾ や、嫌気性菌である *Treponema.sp.*、*Campylobacter rectus*⁹⁾ などの齲歯や歯周病の原因菌も IgA 腎症患者の扁桃組織より有意に多く検出され、実際 IgA 腎症の重症度や口蓋扁桃摘出術+ステロイドパルス療法の治療効果に影響する可能性も指摘されている^{8,9)}。さらに、Kusano らは 55 例の IgA 腎症扁桃全例において、*Helicobacter pylori* の存在を確認し、病態に関与する可能性を示唆している¹⁰⁾。CpG-ODN はこれらの細菌が持つ DNA の一部であり、Toll-like receptor 9 のリガンドであるが、本 DNA がその病態に関与することも指摘されている¹¹⁾。

4) PFAPA (Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis) 症候群

Tejesvi ら¹²⁾ は PFAPA 症候群扁桃と対照扁桃を群集解析し、細菌叢の違い、特に藍色細菌であり光合成を行う *Cyanobacteria* 門が PFAPA 症候群扁桃にて検

出率が高く、PFAPA 症候群の発症に関与する可能性を指摘している。また Lantto ら¹³⁾は PFAPA 症候群扁桃ではバイオフィルム形成が対照に比較して有意に増加していることを報告しており、口蓋扁桃摘出術が効果を示す理由の一因であると考察している。

扁桃病巣疾患における細菌検査の役割

上述した報告を鑑みると、現在、扁桃の細菌検査の結果による病巣疾患の診断や治療方針の決定は難しい。また、現状の細菌培養検査の限界や、扁桃の採取部位などによる結果の乖離等²⁾、その結果を慎重に判断する必要もある。最近では細菌 16S rRNA を標的とした次世代シーケンサーによる細菌叢の群集解析等、新たな検査方法による結果も散見されるようになり^{9,12,13,14)}、そのデータの蓄積により、特定の菌種と扁桃病巣疾患の病態の関係が明らかになれば、扁桃病巣疾患の診断、治療における重要性は増すと考えられる。

(河野 正充)

引用文献

- 1) 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検討. 日耳鼻 1990 ; 93 : 786-795
- 2) 上田征吾、高原幹、原渕保明、他. 扁桃病巣疾患における扁桃細菌叢の検討. 日本耳鼻咽喉科学会誌 2008; 26: 149-152.
- 3) Harabuchi Y, Takahara M. Pathogenic role of palatine tonsils in palmoplantar pustulosis: A review. J Dermatol 2019; 46: 931-939.
- 4) Sigurdardottir SL, Thorleifsdottir RH, Valdimarsson H, et al. The role of the palatine tonsils in the pathogenesis and treatment of psoriasis. Br J Dermatol 2013; 168 :237-242.
- 5) Suzuki S, Nakatomi Y, Sato H, et al. Haemophilus parainfluenzae antigen and antibody in renal biopsy samples and serum of patients with IgA nephropathy. Lancet 1994; 343: 12-16.
- 6) Suzuki S, Fujieda S, Sunaga H, et al. Immune response of tonsillar lymphocytes to Haemophilus parainfluenzae in patients with IgA nephropathy. Clin Exp

Immunol 2000; 119: 328-332.

7) Fujieda S, Suzuki S, Sunaga H, et al. Induction of IgA against Haemophilus parainfluenzae antigens in tonsillar mononuclear cells from patients with IgA nephropathy. Clin Immunol 2000; 95: 235-243.

8) Ito S, Misaki T, Naka S, et al. Specific strains of Streptococcus mutans, a pathogen of dental caries, in the tonsils, are associated with IgA nephropathy. Sci Rep 2019; 9: 20130.

9) Nagasawa Y, Iio K, Fukuda S, et al. Periodontal disease bacteria specific to tonsil in IgA nephropathy patients predicts the remission by the treatment. PLoS One 2014; 9: e81636.

10) Kusano K, Inokuchi A, Fujimoto K, et al. Coccoid Helicobacter pylori exists in the palatine tonsils of patients with IgA nephropathy. J Gastroenterol 2010; 45: 406-412.

11) Harabuchi Y, Takahara M. Recent advances in the immunological understanding of association between tonsil and immunoglobulin A nephropathy as a tonsil-induced autoimmune/inflammatory syndrome. Immun Inflamm Dis

2019; 7: 86-93.

12) Tejesvi MV, Uhari M, Tapiainen T, et al. Tonsillar microbiota in children with PFAPA (periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis) syndrome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2016; 35: 963-970.

13) Lantto U, Koivunen P, Tapiainen T, et al. Microbes of the tonsils in PFAPA (Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis and Adenitis) syndrome - a possible trigger of febrile episodes. *APMIS* 2015; 123: 523-529.

14) Watanabe H, Goto S, Mori H, et al. Comprehensive microbiome analysis of tonsillar crypts in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2017; 32: 2072-2079.

3. 扁桃誘発試験、打消試験

要旨

野坂により扁桃誘発試験の判定基準が報告されて以降、扁桃病巣疾患は大きく変化し、その見直しが必要となっている。扁桃誘発検査を現在の病巣疾患に適合するようにアレンジし、さらなる改良を進める必要がある。

扁桃誘発試験、打消試験

扁桃病巣疾患では、口蓋扁桃そのものの症状は軽度であることが多く、扁桃炎時の標的器官の変化を捉えられる頻度は少ないため、その診断は困難であった。このため、口蓋扁桃に物理的・化学的に何らかの刺激を加えて二次臓器（皮膚や骨、関節、腎など）の変化・反応を見る検査方法が開発されてきた。

上記検査法には扁桃誘発試験と扁桃打消試験がある。扁桃誘発試験は1961年に野坂が¹⁾扁桃病巣感染症の診断として報告したのが最初である。野坂によれば、超短波誘発法にて扁桃誘発後の末梢白血球数増加1000/ml以上、赤沈亢進10mm/hr以上、体温上昇0.45°C以上のどれか1項目を満たせば陽性と判断され

た¹⁾。それ以降、様々な方法と基準で扁桃誘発試験が試みられてきた。ここでは代表的な方法を述べる。

1) 扁桃誘発試験

超短波誘発法・扁桃マッサージ法がある。超短波誘発法は器械を用いて口蓋扁桃に刺激を行い、マッサージ法は手動あるいは器械にてマッサージを施行する方法である。いずれも両側口蓋扁桃に 5 分ずつ刺激を行い、判定基準は野坂の陽性基準を用いていた。

2) 扁桃打消試験

扁桃陰窩洗浄法、レーザー吸引法およびインプレートル試験の 3 種類がある。いずれの試験も 1 日 1 回、5~7 日間連日施行し、二次臓器の病状の軽快の有無を観察して判定する。扁桃陰窩洗浄法は、陰窩に対して生理食塩水で膿栓を洗浄するものである。またレーザー吸引法は、扁桃にレーザー吸引管をあて陰圧により陰窩内容物の除去を行う方法である。いずれの検査も改善の有無を観察することに加え、治療効果が期待できるという利点があり、特に扁桃性微熱においてはその診断、治療に有用である²⁾。インプレートル試験は、インプレートルを 1ml ずつ両扁桃の上極外側にある前口蓋弓粘膜下に注入し、二次臓器の変化か

ら判断するものである。しかし現在ほとんど行われていない。

3) 複合診断法

扁桃誘発試験・扁桃打消試験ともに疑陽性・偽陰性が存在し、扁桃誘発試験では疑陽性、扁桃打消試験では偽陰性となる傾向がある³⁾。このため診断的中率を高めるために再検査と併せた複合診断法が考案された³⁾。再検査が陽性であれば病巣性が高く、あるいは扁桃誘発試験が陰性であっても扁桃打消試験が陽性であれば、扁桃病巣疾患と診断された。なお、扁桃誘発試験と扁桃打消試験との関連性は明確でない。

扁桃誘発試験の再評価

野坂が判定基準を報告して以来、扁桃病巣疾患の対象となる二次疾患が増加し、扁桃病巣疾患の発症に免疫学的機序が関与することが次第に判明してきた。このため扁桃病巣疾患の診断法の見直しや免疫学的パラメータを含めた病態に応じた検査項目の導入が必要となってきた。この流れを受け 1987 年日本扁桃研究会（現日本口腔・咽頭科学会）は扁桃誘発試験の再評価のため扁桃病巣感染症診断基準の標準化に関する会議を発足させた。第 1 報から第 4 報までの報告⁴⁻⁷⁾

がなされ、掌蹠膿疱症 216 例を含む扁桃病巣疾患 567 例の扁桃誘発試験の診断適中率を検討した結果、陽性適中率は高いものの、陰性適中率が著しく低く、扁桃誘発試験は見直しが必要と結論された。

扁桃誘発試験の現状と位置づけ

上述した結果より、扁桃誘発試験の現在における臨床的意義は判然としないと言わざるを得ない⁸⁾。赤木は IgA 腎症に対して、藤原は掌蹠膿疱症に対して口蓋扁桃摘出術の適応基準^{9,10)}を示したが、どちらの疾患も扁桃誘発試験の位置づけは参考所見にとどまっている。

ただし、口蓋扁桃を刺激あるいは抑制し、パラメーターの推移を診る方法自体は直接的であり合理的な検査と考える。元々、上記3項目は1961年に提唱されたものであり、当時は扁桃病巣疾患の主体はリウマチ性疾患であった。現在の掌蹠膿疱症や IgA 腎症が主体となる様変わりした構成疾患に対して基準をそのまま当てはめるのは無理があると思われる。従って、標準化委員会でも指摘されているように、新たなそれぞれの疾患における免疫学的機序を背景としたパラメーターが必要であると思われる。実際、赤木らは IgA 腎症に対する尿潜血¹¹⁾、

Matsuda らは尿中 macrophage-colony-stimulating factor (M-CSF)¹²⁾、Asada らは掌蹠膿疱症に対する掌蹠のサーモグラフィーによる温度測定¹³⁾が扁桃誘発試験の新たなパラメーターとして有効であったと報告している。さらに現在までの基礎的解析により、掌蹠膿疱症患者の末梢血では CLA (cutaneous lymphocyte-associated antigen)¹⁴⁾、CCR6¹⁵⁾、 $\beta 1$ インテグリン陽性 T 細胞¹⁶⁾、抗ケラチン抗体が¹⁷⁾、IgA 腎症の末梢血では TCR V $\beta 6$ ¹⁸⁾、CX3CR1 陽性 T 細胞¹⁹⁾、APRIL (A proliferation-inducing ligand)²⁰⁾ が扁桃摘出後低下したと報告されている。今後はそれらのパラメーターが扁桃誘発試験の新たな指標になりうる可能性がある。

諸先生方が開発、発展させてきた扁桃誘発検査を現在の病巣疾患に適合するようにアレンジし、さらなる改良を進めるのが我々の使命であると思われる。

(土井 彰)

引用文献

- 1) 野坂保次. 扁桃病巣感染—特にその診断. 日耳鼻 1961; 64: 642-647.

- 2) 原渕保明、岸部幹. 耳鼻咽喉科外来診療 私の工夫 扁桃処置と上咽頭処置.
ENTONI 2010; 113: 91-98.
- 3) 形浦昭克. 扁桃病巣感染症の臨床—現状と今後の展望—. 耳臨 2002; 95: 763-772.
- 4) 形浦昭克、志藤文明、菊池恭三、他. 扁桃病巣感染症診断基準の標準化に関する会議報告 —第1報 アンケート調査結果と標準化作業プロトコール—. 日扁桃研究会誌 1989; 28: 108-113.
- 5) 形浦昭克、志藤文明、菊池恭三、他. 扁桃病巣感染症診断基準の標準化に関する委員会報告 —第2報 作業の進行状況と第1回中間集計結果—. 日扁桃研究会誌 1990; 29: 163-167.
- 6) 形浦昭克、志藤文明、菊池恭三、他. 扁桃病巣感染症診断基準の標準化に関する委員会報告 —第3報 現行診断法の意義と限界—. 日扁桃研究会誌 1993; 32: 139-145.
- 7) 形浦昭克、志藤文明、増田游、他. 扁桃誘発試験の再評価：扁桃病巣感染症診断基準の標準化に関する委員会報告 第4報. 口咽科 1997; 9: 213-221.
- 8) 高野賢一. 扁桃誘発検査. 日本医事新報 2017; 4846: 41-43.

- 9) 赤木博文、西崎和則. IgA 腎症に対する扁桃摘出術の適応基準. 口咽科 2005; 17: 197-204.
- 10) 藤原啓次、林正樹、山中昇. 掌蹠膿疱症に対する扁桃摘出術の効果とその適応. 口咽科 2009; 22: 39-42.
- 11) 赤木博文、小坂道也、福島邦博、他. IgA 腎症扁桃摘有効例の扁桃誘発試験. 耳鼻臨床 1997; 90: 1035-1040.
- 12) Matsuda M, Shikata K, Wada J, et al. Increased urinary excretion of macrophage-colony-stimulating factor (M-CSF) in patients with IgA nephropathy: tonsil stimulation enhances urinary M-CSF excretion. Nephron 1999; 81: 264-270.
- 13) Asada H, Miyagawa S, Tamura M, et al. Evaluation of provocation test monitoring palmoplantar temperature with the use of thermography for diagnosis of focal tonsillar infection in palmoplantar pustulosis. J Dermatol Sci 2003; 32: 105-113.
- 14) Nozawa H, Kishibe K, Takahara M, et al. 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). J Clin Immunol 2005; 116: 42-53.

15) Yoshizaki T, Bandoh N, Ueda S, et al. Up-regulation of CC chemokine receptor 6 on tonsillar T cells and its induction by in vitro stimulation with alpha-streptococci in patients with pustulosis palmaris et plantaris. Clin Exp Immunol 2009; 157: 71-82.

16) Ueda S, Takahara M, Tohtani T, et al. Up-regulation of β 1 integrin on tonsillar T cells and its induction by in vitro stimulation with α -streptococci in patients with pustulosis Palmaris et Plantaris. J Clin Immunol. 2010; 30: 861-871.

17) Tanimoto Y, Fukuyama S, Tanaka N, et al. Presence of Keratin-Specific Antibody forming cells in palatine tonsils of Patients with Pustulosis Palmaris et Plantaris(PPP) and its correlation with prognosis after tonsillectomy. Acta Otolaryngol 2014; 134: 79-87.

18) Nozawa H, Takahara M, Yoshizaki T, et al. Selective expansion of T cell receptor (TCR) V beta 6 in tonsillar and peripheral blood T cells and its induction by in vitro stimulation with Haemophilus parainfluenzae in patients with IgA

nephropathy. Clin Exp Immunol 2008; 151: 25-33.

19) Otaka R, Takahara M, Harabuchi Y, et al. Up-regulation of CX3CR1 on tonsillar CD8-positive cells in patients with IgA nephropathy. Human immunology 2017; 78: 375-83.

20) Takahara M, Nagato T, Nozaki Y, et al. A proliferation-inducing ligand (APRIL) induced hyper-production of IgA from tonsillar mononuclear cells in patients with IgA nephropathy. Cell Immunol 2019; 341: 103925.

II. 治療

1. 口蓋扁桃摘出術

要旨

口蓋扁桃摘出術の合併症として創痛、味覚障害、術後出血があるが生命予後に関与する可能性は極めて低く、本手術は安全な手術と考えられる。また、扁桃病巣疾患での口蓋扁桃摘出術において、その合併症の頻度は増加しない。

口蓋扁桃摘出術

口蓋扁桃摘出術（以下扁桃摘）は扁桃病巣疾患の根幹をなす治療である。本手術は耳鼻咽喉科領域で日常的に施行される手術である。通常全身麻酔で施行され、両側の扁桃を摘出する。手術時間は30分から1時間、入院期間は術後1週間程度である。本稿ではその安全性について記載する。

口蓋扁桃摘出術の合併症

1) 咽頭痛

扁桃の合併症として最も多いのが術後咽頭痛である¹⁾。これは扁桃後創部が開創となるため出現し、術後早期は自発痛も伴うが、嚥下時痛が主体である。英国の99例の前向き研究では²⁾、術後疼痛は4日目にピークを迎え、その後急速に改善し、97%の症例にて術後2週間で通常の生活に戻ることができたと報告している。また、102例を検討したアンケート調査では³⁾、痛みの消失は術後11日目、通常の生活復帰は12日目が中央値であったと報告している。このことから術後疼痛は一過性であり、通常の術後創痛として対応可能であると考えられる。

2) 味覚障害

手術操作による舌咽神経舌枝の直接的な障害、開口器による舌への圧迫、術後の投与薬による薬剤性、術後亜鉛欠乏等により術後味覚障害が出現することが知られている⁴⁾。Heiserら⁵⁾は扁桃を行った症例にアンケート調査を実施し、半年を経過した181例において味覚障害を訴えた症例は15例(8%)に及ぶと報告した。Heiserら⁶⁾はその15例を18ヶ月以上追跡調査し、症状が持続した症例は2症例(1%)のみであり、1例は移り変わる味覚異常が主で、後の1例は糖尿病を既往症として持っていたと報告している。また、Windfuhrらは⁷⁾、扁桃

摘後定期的に味覚検査を行い、術後4日目で100例中29例に異常を認めたが、3ヶ月後には全例正常となったと報告した。このことから扁桃摘後の味覚異常は一過性であり持続例は極めて少ないと考えられる。

3) 術後出血

扁桃摘後の術後出血は生命を脅かす合併症である。主な本邦と海外の報告を表1にまとめた⁸⁻¹⁶⁾。基本的に海外の報告¹³⁻¹⁶⁾は国家的な統計を利用した報告が多く、症例数は桁違いに多い。しかし、一般的に諸外国では術後早期に退院するため術後出血の定義は記録が残る全身麻酔下で止血術をした症例、または入院を必要とした症例としている報告が大部分である。本邦の報告⁸⁻¹²⁾においては症例数は少ないものの、術後出血の定義を複数設定し検討している報告が多い。全身麻酔にて止血術を施行した症例は本邦でも海外でも大きな差はなく、0.9~3.7%に認められる。軽微な出血を含めると6~23%と報告によって幅があるが、それぞれ定義に微妙な違いがあり、解釈には注意を要する。また、術後24時間以内の早期出血は軽微な出血を含めても2%以下に止まり、術後出血の大部分は遅発性であることが理解できる。早期出血(術後24時間以内)は手術手技、晚期出血は食事再開のタイミングや、創部感染などが影響していることが知られている¹⁷⁾。

晩期出血を防ぐためにうがい等による創感染の予防やこまめな創部観察による早期の感染や出血の診断と対応が必要と考えられる。

扁桃による死亡率は、最近の報告では 82527 件に 2 例 (0.002%) と報告されている¹⁸⁾。その 2 例は幼児であり、出血による気道閉塞による死亡であったが、早期退院後自宅で出血をきたした症例であった。本邦であれば入院中であり、救命し得た可能性がある。

報告者	報告年	症例数	手術	年齢 (中央値)	性別 (男:女)	主な疾患と症例数	術後出血例	早期出血例	全身麻酔下 止血例	出血に関する因子
土井 ⁸⁾	2008	142	扁桃摘	2-64 (24)	76:66	習慣性扁桃炎 67 扁桃病巣疾患 54 睡眠時無呼吸 31	27 (19%)	1 (0.7%)	4 (2.8%)	習慣性扁桃炎
岡田 ⁹⁾	2009	242	扁桃摘	15-66 (28)	122:120	習慣性扁桃炎 214 扁桃病巣疾患 22 睡眠時無呼吸 6	56 (23%)	4 (1.7%)	9 (3.7%)	男性
長瀬 ¹⁰⁾	2011	1161	扁桃摘± アデノイド 切除						11 (1.0%)	
生駒 ¹¹⁾	2016	692	扁桃摘	15歳以下 57%	430:262	習慣性扁桃炎 396 扁桃病巣疾患 23 睡眠時無呼吸 273	80 (12%)	11 (1.6%)	18 (2.6%)	
渡辺 ¹²⁾	2017	248	扁桃摘			習慣性扁桃炎 105 IgA腎症 51 睡眠時無呼吸 85	30 (12%)		5 (2.0%)	
Seshamani ¹³⁾	2014	36210	扁桃摘± アデノイド 切除	18-65			2308 (6.4%)		(1.5%)	高齢、男性、 術後抗菌剤非投与
Brant ¹⁴⁾	2016	12542	扁桃摘± アデノイド 切除	16-90 (30)	4197:8332	Infection 8835 Hypertrophy 2052			452 (3.6%)	高齢、男性、 糖尿病、出血性素因
Østvoll ¹⁵⁾	2018	256053	扁桃摘± アデノイド 切除	(12)	124580 :131473	Infection 109322 Obstruction 128898			2160 (0.9%)	高齢、男性、 炎症 (Infection)
Hsueh ¹⁶⁾	2019	27365	扁桃摘	>20 (38)	15649 :11716	Infection 15894 Obstruction 11471			261 (1%)	高齢、男性、高血圧、 非ステロイド性消炎鎮 痛剤、ステロイド

扁桃摘: 口蓋扁桃摘出術

表 1 口蓋扁桃摘出術における術後出血の報告

(高原 幹)

引用文献

- 1) 熊井琢美、高原幹、原渕保明. 掌蹠膿疱症と病巣感染 扁桃と皮膚疾患 (耳鼻科の立場から) . Visual Dermatology 2017; 16: 1156-1160.
- 2) Murthy P, Laing MR. Dissection tonsillectomy: pattern of post-operative pain, medication and resumption of normal activity. J Laryngol Otol 1998; 112: 41-44.
- 3) Salonen A, Kokki H, Nuutinen J. Recovery after tonsillectomy in adults: a three-week follow-up study. Laryngoscope 2002; 112: 94-98.
- 4) 大塚健司、富田寛、山内由紀、他. 口蓋扁桃摘出術後の味覚障害. 日耳鼻 1994; 97: 1079-1088.
- 5) Heiser C, Landis BN, Giger R, et al. Taste disturbance following tonsillectomy--a prospective study. Laryngoscope 2010; 120: 2119-2124.
- 6) Heiser C, Landis BN, Giger R, et al. Taste disorders after tonsillectomy: a long-term follow-up. Laryngoscope 2012; 122: 1265-1266.
- 7) Windfuhr JP, Sack F, Sesterhenn AM, et al. Post-tonsillectomy taste

disorders. Eur Arch Otorhinolaryngol 2010; 267: 289-293.

8) 土井彰、田村耕三、赤木博文. 口蓋扁桃摘出術：術後出血例の検討. 口咽科 2008; 20: 305-310.

9) 岡田昌浩、小林泰輔、中村光士郎. 口蓋扁桃摘出術における術後出血の検討. 耳鼻臨床 2009; 102: 219-223.

10) 長瀬輝顕、和氣貴祥、岡崎雅、他. 当院耳鼻咽喉科医師の扁桃手術と術後合併症の検討. 耳鼻臨床 2011; 補 130: 95-100.

11) 生駒亮、折館伸彦. 口蓋扁桃摘出術の術後出血に関する検討 危険因子と対策について. 口咽科 2016; 29: 71-75.

12) 渡辺浩介、平賀幸弘、森山元大. IgA 腎症に対する口蓋扁桃摘出術の有効性と安全性の検討. 耳鼻臨床 2017; 110: 187-193.

13) Seshamani M, Vogtmann E, Gatwood J, et al. Prevalence of complications from adult tonsillectomy and impact on health care expenditures. Otolaryngol Head Neck Surg 2014; 150: 574-581.

14) Brant JA, Bur AM, Chai R, et al. Reoperation following Adult Tonsillectomy: Review of the American College of Surgeons National Surgical

Quality Improvement Program. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2016; 154: 779-784.

15) Ostvoll E, Sunnergren O, Stalfors J. Increasing Readmission Rates for Hemorrhage after Tonsil Surgery: A Longitudinal (26 Years) National Study. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2018; 158: 167-176.

16) Hsueh WY, Hsu WC, Ko JY, et al. Postoperative hemorrhage following tonsillectomy in adults: Analysis of population-based inpatient cohort in Taiwan. *ANL* 2019; 46: 397-406.

17) 中条恭子、平屋有紀子、高橋昌寛、他. 当科で行った口蓋扁桃摘出後の後出血症例の検討. *耳展* 2017; 60: 17-22.

18) Ostvoll E, Sunnergren O, Ericsson E, et al. Mortality after tonsil surgery, a population study, covering eight years and 82,527 operations in Sweden. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2015; 272: 737-743.

19) 渡辺浩介、松岡伴和、小田切奨太、他. IgA 腎症に対する口蓋扁桃摘出術 94 例の検討. *耳鼻臨床* 2020; 113: 149-154.

2. 遺残扁桃摘出術

要旨

扁桃病巣疾患において扁桃摘出後症状が改善せず遺残扁桃を認める症例において、遺残扁桃摘出術は症状を改善させる可能性があり、遺残扁桃摘出術を提案する。

遺残扁桃について

一般に口蓋扁桃摘出術（以下扁桃摘）後の遺残について小島ら¹⁾は扁桃摘後追跡調査にて口腔内を観察できた 236 例中 13 例（5.5%）に扁桃遺残を認めたと報告している。また遺残部位に関して朴澤ら²⁾は再手術時に遺残扁桃が確認された 24 例中 22 例（91.7%）が扁桃窩下方であったとしている。扁桃病巣疾患において、扁桃遺残は症状改善の妨げとなる可能性があり、特に扁桃下極と舌扁桃の移行部における切除の際に注意が必要である³⁾。

遺残扁桃摘出の効果

朴澤ら²⁾は扁桃摘+ステロイドパルス療法後も寛解が得られなかった IgA 腎症において、遺残扁桃が確認され、かつ遺残扁桃摘を行い 1 年以上経過観察した 13

例中 11 例 (84.6%) で尿所見が消失し寛解が得られたとした。尿異常所見が寛解するまでは 1 から 5 ヶ月 (平均 2 ヶ月) であった。遺残扁桃の片側の重量は 0.28~1.13g (平均 0.53g) で、病理所見では全例で扁桃組織が確認され、胚中心を伴うリンパ濾胞の形成と濾胞間構造の発達は 77.3%で確認された。また免疫組織学的にも IgA 産生細胞の上皮下への増生も確認された。また饒波ら⁴⁾の報告では IgA 腎症に対して扁桃単独もしくは扁桃+ステロイドパルス療法を行った 44 例中 4 例 (9%) で扁桃遺残を認めたが腎機能悪化例は認めず、追加切除は行わなかったとしている。

これらのことから遺残扁桃に対する追加切除の効果を期待したいところではあるが、扁桃病巣疾患における遺残扁桃摘出の有用性を検討した報告は朴澤ら²⁾の 1 編のみであった。これは扁桃摘後、耳鼻咽喉科医が長期に介入する症例が少ないためではないかと考えられる。従って、可能であれば術後の長期的な診察、あるいは原疾患の改善が乏しい場合は当科に再診させていただくよう紹介医に連絡しておくことが必要と思われる。また遺残扁桃の診断、治療は患者との信頼関係を損なう可能性があり、術前からの丁寧な説明や、信頼関係の構築が必要と思われる。

(山田 健太郎)

引用文献

- 1) 小島未知郎. 口蓋扁桃摘出術とその長期観察. 日扁桃研究会誌 1987; 26: 173-79.
- 2) 朴澤孝治、高橋悦、安達美佳. 遺残扁桃が IgA 腎症の予後に及ぼす影響. 口咽科 2011; 24: 167-170.
- 3) 太田伸男、斎藤雄太郎. 扁桃摘後の遺残扁桃の処置. MB-ENT 2018; 220: 57-61.
- 4) 饒波正史、古波蔵健太郎、鈴木幹男. IgA 腎症に対する口蓋扁桃摘出術の長期効果. 耳鼻免疫アレルギー 2018; 36: 1-6.

3. 上咽頭擦過療法 (EAT : Epipharyngeal Abrasive Therapy)

要旨

扁桃病巣疾患において口蓋扁桃摘出術後に症状が残存する症例において、上咽頭擦過療法により症状が改善する可能性があり、上咽頭擦過療法を提案する。

上咽頭擦過療法とは

上咽頭は細菌やウイルスなどの抗原に常時曝露されているため、容易に炎症が惹起、持続しやすい慢性炎症臓器である。上咽頭擦過療法(EAT:Epipharyngeal Abrasive Therapy)はその慢性上咽頭炎に対して行われる外来処置であり、通常内視鏡で上咽頭を確認しつつ、0.5~1%塩化亜鉛溶液を含んだ綿棒により局所を擦過し、収斂する。本治療の歴史は古く、1960年代に東京医科歯科大学の堀口申作教授¹⁾、大阪医科大学の山崎春三教授がその有効性についてまとめ^{1,2)}、詳細に報告している。

慢性上咽頭炎は古くて新しい概念であり、後鼻漏や咳嗽といった上咽頭局所の炎症から連想される症状のみならず、めまいや全身倦怠感、肩こり、目のかす

み等多彩な症状の原因疾患として見直されている。同時に、その根本的な治療法として上咽頭擦過療法の有用性が、近年日本口腔・咽頭学会を初めとした耳鼻咽喉科関連学会にて多数報告され、その実地臨床における注目度の高さからパネルディスカッション、シンポジウム、セミナー等が企画、開催されている。その状況を踏まえ、日本口腔・咽頭科学会において上咽頭擦過療法委員会（原淵保明委員長）が発足し、今後の科学的エビデンスの構築を視野に入れた多施設共同前向き調査が予定されている。

上咽頭擦過療法の効果

扁桃病巣疾患における上咽頭擦過療法に関する報告は多くないが、その有効性を示唆する報告が散見される。堀田ら³⁻⁶⁾は IgA 腎症 686 例中、682 例に上咽頭炎を認め、口蓋扁桃摘出術（以下扁桃摘）およびステロイドパルス療法の併用後に血尿が残存した 19 例および血尿が再燃した 5 例の合計 24 例に対し上咽頭処置を施行したところ、20 例（83%）で血尿が消失したと報告している。さらに、頻回再発性・ステロイド依存性微小変化型ネフローゼ症候群の 7 例においても上咽頭処置により寛解期間の延長、維持ステロイド量の減少に至ったと報告し

ている。また小林ら⁷⁾は扁桃摘が無効であり、鼻閉など鼻症状を呈した掌蹠膿疱症2例に対し上咽頭処置を施行したところ、2例とも皮疹の改善を認めたと報告している。その他、岡田ら⁸⁾はステロイド使用が長期化している慢性リウマチ患者19例に対し上咽頭処置を施行したところ、症状の改善、血液検査での炎症反応の低下、ステロイドの離脱に至った症例を報告している。

上咽頭擦過療法の位置づけ

慢性上咽頭炎における上咽頭処置の効果発現の機序として堀田ら³⁻⁶⁾は、①塩化亜鉛自体の収斂作用、殺菌作用、②上咽頭擦過による瀉血作用、③迷走神経刺激作用による可能性を指摘している。扁桃病巣疾患においては扁桃摘のみで改善に至らなかった症例における残存した扁桃組織への収斂作用が主であると考えられるが、他の機序が関わっている可能性もある。現在のところ、上咽頭擦過療法は扁桃摘後の非改善例に対する治療と位置づけられる。一方で、何らかの理由で手術が行えない症例において、上咽頭擦過療法は外来で行うことができる治療として、一考の価値があると考えられる。

(角木 拓也)

引用文献

- 1) 堀口申作. 全身諸疾患と耳鼻咽喉科 特に鼻咽腔炎. 日耳鼻. 1966; 69(補 1): 1-82.
- 2) 山崎春三. 鼻咽腔炎. 耳鼻咽喉科. 1970; 42: 807-13.
- 3) Hotta O, Tanaka A, Oda T. Chronic epipharyngitis: A missing background of IgA nephropathy. Autoimmun Rev 2019; 18: 835-836.
- 4) 堀田 修、永野 千代子. 慢性上咽頭炎の関連が示唆される多彩な病態と上咽頭擦過療法に関する考察. 口咽科 2018; 31: 69-75.
- 5) 堀田 修、田中 亜矢樹、谷 俊治. 専門医が知っておくべき扁桃病巣疾患の新展開 内科疾患における上咽頭処置の重要性 今、またブレイクスルーの予感. 口咽科 2016; 29: 99-106.
- 6) 堀田 修. 病巣感染としての慢性上咽頭炎の意義. 口咽科 2010; 23: 37-42.
- 7) 小林 里実. 新しい病態 皮膚疾患と扁桃 最近の知見. 耳喉頭頸

2012; 84: 801-805.

8) 岡田 素行. 慢性関節リウマチと鼻咽喉炎. 日耳鼻 1976 ;79: 878-890.

4. 歯科治療

要旨

扁桃病巣疾患において、菌性感染への治療は症状の改善が期待でき、歯科治療を提案する。

歯科治療の種類

歯科治療はいくつかのアプローチがある。主には歯周病に対する治療であるが、金属アレルギーに対しての金属除去や、歯周病治療後に再発や進行を抑制することを目的とした、プラークコントロールなどの Supportive periodontal therapy (SPT) も歯科治療としての介入方法に含まれる。

歯科治療の効果

扁桃病巣疾患に対する歯科治療は単独またはステロイド治療や口蓋扁桃摘出術（以下扁桃摘）などと組み合わせて行われることが多い。山北ら¹⁾は掌蹠膿疱症 80 例のうち扁桃摘群 23 例、扁桃摘未施行の 57 例うち 16 例（全例少なくとも 1 つ

以上の金属アレルギーあり)を歯科治療群として比較検討した。皮膚科医による肉眼的観察にて皮疹を評価し有効率は扁摘群で 60.8%、歯科治療群で 43.8%と有意差は認められなかったが、皮疹消失例は扁摘群で 13%、歯科治療群では 0%と扁摘がより有用であると考察している。Kouno ら²⁾は掌蹠膿疱症 85 例(男性 27%、女性 73%)を歯科感染病巣治療群(70 例)、パッチテスト陽性の歯科金属除去群(9 例)、扁摘群(6 例)に分け、皮疹所見を Palmoplantar pustulosis area severity index (PPPASI)で客観的にスコアリング評価した。金属アレルギーは金属パッチテストを施行した 58 例中 29 例(50%)でみられ、金属の種類としては Hg が最も多く(17%)、次いで Ni(14%)、Au(14%)等であった。治療結果は歯性感染治療群で 63%(44/70 例)、歯科金属除去群で 33%(3/9 例)、扁摘群で 100%(6/6 例)の PPPASI スコア改善を認め、歯性感染は歯科金属アレルギーよりも密接に掌蹠膿疱症に関与しているとした。さらに Masui ら³⁾は歯科金属を有し、実際その金属アレルギーを持つ掌蹠膿疱症 47 例について歯科金属除去群 24 例と非除去群 23 例の検討を行い、PPPASI スコアの改善に有意差がないと報告した。歯科金属除去群では 79.1%(19/24 例)でスコア改善がみられたが、消失例はなく、そのうち 16 例が金属除去と同時に歯性感染治療を受

けていた。また、非除去群 23 例において皮疹が消失した 6 例は、全例が菌性感
染治療を受けていた。このことから、掌蹠膿疱症患者に対して歯科金属除去を検
討する前に、菌性感染病巣を検索、治療することが重要であると結論づけてい
る。

また Inoue ら⁴⁾は小児 Henoch-Schönlein 紫斑病 40 例（平均年齢 6.7 歳）の
全例に歯周病治療＋副鼻腔などの耳鼻咽喉科治療＋抗菌薬投与を行ったところ、
77%（31/40 例）で臨床的寛解が得られたと報告した。さらに小児 IgA 腎症 11
例（平均年齢 10.4 歳）の全例で前述の歯周病治療＋副鼻腔などの耳鼻咽喉科治
療＋抗菌薬投与を行い、扁桃摘＋ステロイドパルス療法を加えたところ、100%
（9/9 例）で臨床的寛解が得られたとし、口腔や鼻副鼻腔などの局所感染を制御
することが重要であるとしている。

SPT は病状安定となった歯周組織を維持するための治療として取り扱われる。
伊藤⁵⁾は Ig A 腎症を伴う限局性慢性歯周炎患者に対して 4 年間歯周治療を行い、
その後 SPT へ移行し良好な腎機能を維持していると報告している。

歯科治療の位置づけ

山北ら¹⁾ や Kouno ら²⁾の報告を鑑みるに、歯科治療の効果は扁桃摘に勝るものではない。ただし、歯科治療は外来にて施行可能であるため、菌性感染が強く疑われる症例においては、紹介医と相談の上、歯科治療を優先しても良いと考える。また、扁桃摘後に症状が改善しない症例において、菌性感染や金属アレルギーの精査、治療も必要であると考ええる。

(山田 健太郎)

引用文献

- 1) 山北高志. 掌蹠膿疱症に対する口蓋扁桃摘出術の有効性. 日皮会誌 2004; 114: 2319-2326.
- 2) M. Kouno. Retrospective analysis of the clinical response of palmoplantar pustulosis after dental infection control and dental metal removal. J Dermatol 2017; 44: 695-698.
- 3) Y. Masui. Dental metal allergy is not the main cause of palmoplantar pustulosis. JEADV 2019; 33: e180-181.

4) Chiyoko N. Inoue. Periodontal and ENT Therapy in the Treatment of Pediatric Henoch-Schönlein Purpura and IgA Nephropathy. Adv Otorhinolaryngol 2011; 72: 53-6.

5) 伊藤小百合. IgA 腎症を伴う限局型慢性歯周炎患者の一症例. 日歯周誌 2013; 55: 357-365.

第 4 章. 各論

I. 掌蹠膿疱症

要旨

掌蹠膿疱症において、口蓋扁桃摘出術により皮疹の改善が期待でき、治療オプションとして口蓋扁桃摘出術を推奨する。

掌蹠膿疱症とは

掌蹠膿疱症とは、主として手掌と足蹠に無菌性膿疱を生じ、それが痂皮化、落屑し、これを繰り返して各相の皮疹が混在し、特長的な皮疹を呈する皮膚疾患である。日本人の中年女性に多く、重症例では接触痛や歩行痛などで日常生活に支障を来すが、その多くは外用療法や光線療法に抵抗を示し難治性である¹⁾。1934年に米国の皮膚科医である Andrews ら²⁾は、口蓋扁桃摘出術（以下扁桃摘）にて皮疹が改善した3症例を世界で初めて紹介し、本邦では1965年齊藤ら³⁾が5例を報告した。それ以降、扁桃摘の極めて高い有効性が多数報告され、現在は代表的な扁桃病巣疾患として認識されている。

口蓋扁桃摘出術の効果

扁桃摘による皮疹の改善効果を検討した主な報告を表3にまとめた⁴⁻¹³⁾。耳鼻咽喉科からの報告として、浜本ら⁶⁾は扁桃摘後3ヶ月以上経過を観察した318例を検討し、皮疹消失率(術後皮疹が消失した症例数の割合)は46%、皮疹改善率(皮疹が術前に比較して50%以上改善した症例数の割合)は96%と報告している。Kukiら⁵⁾は扁桃摘117症例と非扁桃摘62症例とを比較し、皮疹改善率はそれぞれ74%、58%と差を認めたと報告した。さらに藤原ら⁷⁾は平均21ヶ月と比較的長期に経過を観察し、扁桃摘症例181例の皮疹改善率は81%であり、非扁桃摘群77例では68%であったと報告している。坪田ら⁸⁾は浜本ら⁶⁾が報告した症例において10年以上経過観察ができた33症例を検討し、皮疹改善率は91%、皮疹消失率は61%と長期においてもその効果は継続することを報告している。また、乾らの¹²⁾アンケート調査での報告では、比較的長期において患者満足度は扁桃摘30症例で70%、非扁桃摘92症例で34%であり、扁桃摘という侵襲度の高い治療介入においても患者満足度は高いことが示されている。

皮膚科からの報告として、1977年にOno⁴⁾は扁桃摘群73例と非扁桃摘群84例を比較検討し、扁桃摘群では治癒53%、著効以上が79%であったのに対して、非扁桃

摘群では著効以上が 38%と、両群間に統計学的有意差があることを報告している。さらに、山北ら⁹⁾も扁摘群 23 例では治癒例 3 例 (13%) を含め全体の 61% に皮疹の改善が認められ、歯科治療群、内服治療群に比較して治療効果が高いことを報告している。また、山北ら¹¹⁾はさらに重症度などの患者背景に差のない扁摘群 26 例と非扁摘群 37 例の前向き研究を行った。18 ヶ月観察した際の評価は、扁摘群では治癒 45%を含めて改善例が 85%であったのに対して、非扁摘群の改善例は 35%で両群間に統計学的有意差を認めたことを報告した。

最近になって、掌蹠膿疱症の皮疹所見をスコア化する Palmoplantar Pustulosis Area and Severity Index (PPPASI)¹⁴⁾を用いて、扁摘の皮疹改善効果を客観的に評価する検討が行われている。藤原ら¹⁰⁾は 42 例の扁摘効果について PPPASI を用いて評価し、91%に有効以上の効果を認めたと報告している。Takahara ら¹³⁾は掌蹠膿疱症 80 例において扁摘前後の PPPASI の経時的変化を検討した。その結果、術後 1 ヶ月から PPPASI は有意に低下し、術後 1 年で中央値は 0 になった。また、 Kaplan・マイヤー法による検討では、12 ヶ月後で 44%、24 ヶ月後で 78%の症例に皮疹消失を、70%と 95%に皮疹改善を認めると算出された。

報告者	報告年	治療	症例数	観察期間 か月 (中央値)	皮疹消失	皮疹改善	評価法	改善に寄与 する因子
Ono ⁴⁾	1977	扁桃摘	73	>3	39(53%)	58(79%)*	皮膚科医診察	病悩期間 が短い
		扁桃摘	84		23(27%)	32(38%)		
Kuki ⁵⁾	1992	扁桃摘	117		54(46%)	87(74%)	耳鼻科医診察	扁桃炎の既往
		扁桃摘	62		21(34%)	36(58%)		
浜本 ⁶⁾	1999	扁桃摘	318	3-60	(46%)	(96%)	耳鼻科医診察	PAO合併 非喫煙 術後禁煙
藤原 ⁷⁾	1999	扁桃摘	181	3-144 (21)	78(43%)	147(81%)	アンケート調査	高齢者
		扁桃摘	77		19(25%)	52(68%)		
坪田 ⁸⁾	2000	扁桃摘	33	>120	20(61%)	30(91%)	アンケート調査	
山北 ⁹⁾	2004	扁桃摘	23	18	3(13%)	14(61%)*	皮膚科医診察	病悩期間 が短い
		歯科治療	16		0(0%)	7(44%)		
		経口内服	17		0(0%)	3(18%)		
藤原 ¹⁰⁾	2009	扁桃摘	42	18		(91%)	PPPASI	
山北 ¹¹⁾	2009	扁桃摘	26	18	(46%)	(85%)*	皮膚科医診察 (前向き調査)	
		扁桃摘	37		(15%)	(35%)		
乾 ¹²⁾	2012	扁桃摘	30	(108)		21(70%)*	アンケート調査	有効率は患者 満足度を記載
		扁桃摘	92		(60)	31(34%)		
Takahara ¹³⁾	2018	扁桃摘	138	3-120 (12)	60(43%)	128(93%)	自覚的評価	PAO合併 術後禁煙
		扁桃摘	80		42(53%)	72(90%)		

扁桃摘: 口蓋扁桃摘出術 皮疹改善: 術後皮疹が50%以上改善 *: p<0.01

PAO: palmoplantar pustulotic arthro-osteitis PPPASI: palmoplantar pustulosis area and severity index

表2 掌蹠膿疱症に対する口蓋扁桃摘出術の効果

口蓋扁桃摘出術の適応

現在のところ、掌蹠膿疱症における手術適応を決定する因子として明らか
なものは報告されていない。ただし、女性¹⁵⁾、高齢者⁷⁾、発症から手術までの病悩
期間が短い症例^{4,9)}、扁桃炎の既往がある症例⁵⁾、掌蹠膿疱症性関節炎を合併す

る症例^{6,13)}、術前 PPPASI が低い軽症例¹³⁾、非喫煙症例^{6,15)}、術後禁煙症例^{6,13)}において効果が高いとの報告がある。しかし年齢^{5,13,15)}、性別^{9,13)}、病悩期間¹³⁾、喫煙歴^{9,13)}は術後の改善に影響しないという報告もあり、意見が一致していない。したがって、紹介受診となった患者全例において、扁桃摘出手術リスクを踏まえ上記改善率を提示し、積極的に手術を勧めるべきと考える。

(高原 幹)

引用文献

- 1) 小林里美. 掌蹠膿疱症の臨床. リウマチ科 2020; 63: 469-478.
- 2) Andrews GC, Birkman FW, Kelly RJ. Recalcitrant pustular eruptions of the palms and soles. Arch Dermatol Syphilol 1934; 29: 548-562.
- 3) 斉藤英雄. 扁桃と皮膚疾患. 日扁桃研究会誌 1965; 5: 94-96.
- 4) Ono T. Evaluation of tonsillectomy as a treatment for pustulosis palmaris et plantaris. J Dermatol 1977; 4: 163-172.
- 5) Kuki K, Kimura T, Hayashi Y, et al. Focus tonsils and skin diseases with

special reference to palmoplantar pustulosis. Adv Otorhinolaryngol 1992; 47: 196-202.

6) 浜本誠、形浦昭克. 掌蹠膿疱症に対する扁桃摘の治療成績. 耳鼻臨床 1999; 92: 115-118.

7) 藤原啓次、山本良一、山中昇. 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にして. 耳鼻臨床 1999; 92: 109-122.

8) 坪田大、浜本誠、石川忠孝、他. 掌蹠膿疱症に対する扁桃摘の臨床効果: その長期予後. 口咽科 2000; 12: 329-335.

9) 山北高志、鷺見康子、矢上晶子、他. 掌蹠膿疱症に対する口蓋扁桃摘出術の有効性 80例の検討. 日皮会誌 2004; 114: 2319-2326.

10) 藤原啓次、林正樹、山中昇. 掌蹠膿疱症に対する扁桃摘出術の効果とその適応. 口咽科 2009; 22: 39-42.

11) 山北高志、清水善徳、内藤健晴、他. 掌蹠膿疱症に対する扁桃摘出術の有効性. 口咽科 2009; 22: 49-54.

12) 乾智一、比嘉輝之、比嘉麻乃、他. 口蓋扁桃摘出術を行った掌蹠膿疱症患者へのアンケート調査. 耳鼻臨床 2012; 105: 653-659.

- 13) Takahara M, Hirata Y, Nagato T, et al. Treatment outcome and prognostic factors of tonsillectomy for palmoplantar pustulosis and pustulotic arthro-osteitis: A retrospective subjective and objective quantitative analysis of 138 patients. *J Dermatol* 2018; 45: 812-823.
- 14) Bhushan M, Burden AD, McElhone K, et al. Oral liarozole in the treatment of palmoplantar pustular psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Dermatol* 2001; 145: 546-553.
- 15) 石川忠孝、浜本誠、大黒慎二、他. 掌跖膿疱症に対する口蓋扁桃摘出術の効果と喫煙との関係. *耳展* 1997; 40: 186-191.

II. IgA 腎症

1. 成人 IgA 腎症

要旨

成人 IgA 腎症において、口蓋扁桃摘出術あるいは口蓋扁桃摘出術＋ステロイドパルス療法はともに臨床的寛解を含めた尿所見の改善効果や腎機能保存を期待でき、治療オプションとして口蓋扁桃摘出術を推奨する。

成人 IgA 腎症に対する口蓋扁桃摘出術の効果

IgA 腎症に対する口蓋扁桃摘出術(以下扁桃摘)については、扁桃摘単独療法と扁桃摘にステロイドパルスを併用した療法(扁桃摘＋ステロイドパルス療法：以下扁桃摘パルス療法)がある。扁桃摘による IgA 腎症における改善効果を検討した報告は多数認められる。評価には大きく二つのパラメーターがあり、本来なら腎保存をエンドポイントとするべきであるが、その評価には 10 年以上の経過観察が必要であり、特に前向き臨床試験の検討項目としては現実的ではない。その代用として尿蛋白および尿潜血の陰性化(臨床的寛解)があり、将来的な腎保存を予見する

因子 (surrogate marker) となり得ることが堀田らの検討によって示されている¹⁾。IgA 腎症における扁桃摘の有効性を表 4¹⁻¹⁶⁾ にまとめた。IgA 腎症に対する扁桃摘の治療効果は、1990 年代よりアジアや欧州で検証され始めた。特に日本においては、2001 年の Hotta ら¹⁾による扁桃摘パルス療法の治療効果の報告後、扁桃摘パルス療法に関する研究報告が盛んに行われてきた。本稿では、これまでに報告されてきた扁桃摘の治療効果を、扁桃摘と扁桃摘パルス療法それぞれにおける治療アウトカムを臨床的寛解と末期腎不全 (end stage kidney disease : ESKD) への進展に分けて解説する。

口蓋扁桃摘出術

1) 臨床的寛解をアウトカムとした研究

中国からランダム化比較試験の結果が報告されている¹¹⁾。扁桃摘群 49 例と非扁桃摘群 49 例を平均 4 年間追跡し、治療開始時の臨床所見と腎組織所見に差はなかったが、尿所見の陰性化率は尿潜血 91.8% vs. 46.9%、尿蛋白 95.9% vs. 51.0% と扁桃摘群で有意に高く、それぞれの消失をエンドポイントとしたカプラン・マイヤー法では陰性化に至るまでの期間も有意に短かった(尿潜血 3.1 か月 vs. 24.9

か月、尿蛋白 2.5 か月 vs.26.1 か月)。さらに、尿所見の再燃率も扁摘群で有意に低かった。観察研究では日本および中国から 3 編^{4,5,9)}あり、いずれの報告においても扁摘群では非扁摘群よりも臨床的寛解率が高かった。Chen ら⁵⁾は平均観察期間 11±4 年と長期間の扁摘群と非扁摘群の比較で、臨床的寛解率は扁摘群で有意に高い (46% vs. 28%) ことを示した。Maeda ら⁹⁾は初期治療としてステロイド療法を受けていない扁摘群 20 例と非扁摘群 111 例のサブ解析において、扁摘群では臨床的寛解率が高いことを示した。さらに扁摘前の性別、年齢、臨床所見、腎組織所見を調整した多変量解析においても、扁摘による臨床的寛解は非扁摘と比べてハザード比 3.90 (95%信頼区間 2.46-6.18) をもって優位性があることが示されている。

2) 末期腎不全 (ESKD) をアウトカムとした研究

6 つの観察研究の報告があった^{3-5,9,15,16)}。いずれも扁摘群では非扁摘群と比較して ESKD への進展が有意に抑制されていた。耳鼻咽喉科からの報告として、Akagi ら³⁾は扁摘単独群 41 例と非扁摘群 30 例を平均 13 年間と長期間観察し、扁摘群では腎生存率 95%と非扁摘群 73%より有意に高い ($p<0.05$) と報告している。扁摘群の術前腎生検による組織障害が軽度であるほうが重度腎組織障害

よりも扁桃摘が有効（96.0% vs 62.5%, $p < 0.01$ ）で、扁桃摘効果を予測する因子として術前腎生検での組織所見は有用であると考察している。

Matsumoto¹⁵⁾らは、プライマリーエンドポイントをESKDの発症またはESKD発症前のすべての死因とした複合アウトカム、セカンダリーエンドポイントをeGFRの半減として解析を行った。母集団である扁桃摘群87例と非扁桃摘群120例、さらに傾向スコアを用いてマッチングさせた各群87例のログランク検定では、有意差をもって扁桃摘群のESKD発症が抑制されていた。さらに症例数を減らした扁桃摘群37例、非扁桃摘群57例のマイルドコホートにおいても、扁桃摘群ではESKD進行症例を認めず、2群間での χ^2 検定にて有意差を認めた。ただし、ログランク検定や周辺構造モデルを利用した多変量解析では傾向はあるものの有意差は認められなかった（ $p=0.086$ 、 $p=0.072$ ）。さらに、Hiranoら¹⁶⁾は2002年～2004年に登録したIgA腎症1065例を平均5.8年追跡した日本の全国多施設コホート研究について報告している。年齢、性差、臨床像などの背景因子をプロペンシティスコアマッチングにて行った扁桃摘群153例では、非扁桃摘群153例よりも血清クレアチニン値の1.5倍または人工透析導入に至る頻度および腎生検後1年でのステロイド薬やレニン・アンギオテンシン系(RAS)阻害薬による追

加治療を有意に抑制した。さらに、腎生存をエンドポイントとした全症例における多変量解析において扁摘が有意に腎生存に寄与していることが示された。

国外からの報告として、Chen ら⁵⁾は、上述のように 10 年以上の長期成績の結果、腎生存率は扁摘群、非扁摘群にて 96%、88%と差は認めなかったが、ログランク検定で $p=0.059$ と扁摘群で有意な傾向を認め、より長期的な経過観察によって有意差を認める可能性があると考えしている。eGFR の 50%減少または ESKD を複合エンドポイントとする欧州多施設研究 (VALIGA コホート)¹²⁾では、扁摘の治療効果は認められなかったとしている。本研究は 1147 例からのネステッドケースコントロール研究で、扁摘群 61 例と非扁摘群 988 例を抽出している。うち扁摘群には IgA 腎症診断前の小児期に扁摘がなされた 44 例を含み、両群から背景因子を是正した各 41 例を抽出し比較した結果、有意差はないと結論付けている ($p=0.105$)。腎生検後扁摘を行った 17 例では ESKD に至った症例は認めなかったが、背景因子を合わせた非扁摘群 51 例においても ESKD となった症例は 2 例であり、有意差は認められていない。なお、本研究は平均観察期間が 4.7 年と短いことも留意すべきである。

口蓋扁桃摘出術＋ステロイドパルス療法

1) 臨床的寛解をアウトカムとした研究

ランダム化比較試験は日本からの 1 編の報告があった¹⁰⁾。多施設エントリーによる扁桃摘パルス療法群（ステロイドパルス療法は隔月で 3 コース）33 例とステロイド療法単独群 39 例において、治療 1 年間という短期間では臨床的寛解率は 47% vs. 29%（表より推定）で有意差は認めなかったが、尿蛋白の減少率は扁桃摘パルス療法群のほうが有意に高く、多変量解析でもオッズ比 2.98(95%信頼区間 1.01-2.83、 $p=0.049$)と扁桃摘パルス療法の優位性を示した。

非ランダム化比較試験も日本から 1 編の報告⁷⁾があった。扁桃摘パルス療法群 35 例とステロイドパルス療法群 20 例の 4.5 年後の臨床的寛解率は、54.3 vs. 25.0%であり、扁桃摘パルス療法群で有意に高かった。また、日本からの観察研究の報告^{1,6,8,14)}では、いずれの研究でも扁桃摘パルス療法は対照群と比較して優位に高い臨床的寛解率を示した。ただし、これらの観察研究では、対照群の治療内容がステロイドパルス療法、経口ステロイド療法、免疫抑制薬、扁桃摘単独など多岐にわたること、扁桃摘パルス療法におけるステロイドパルス療法の内容の違い、臨床的寛解の定義の違いがある。

2) ESKD をアウトカウムとした研究

ランダム化比較試験を含めた前向き試験の報告はなかった。Sato ら²⁾は、扁摘パルス療法施行 30 例を含む血清クレアチニン値 1.5mg/dl 以上の 70 例を平均 5.9 年間追跡した。扁摘パルス療法はステロイドパルス療法、その他の治療法と比較して、ESKD への進展を有意に低下させ、治療前血清クレアチニン値が 1.5~2.0mg/dl ではより効果的であることを示した。Hoshino ら¹³⁾は、扁摘パルス療法施行 209 例を含む 1127 例を平均 8.3 年追跡し、全症例において扁摘パルス療法は、ステロイドパルス療法、経口ステロイド、RAS 阻害薬と比較して ESKD への進展リスクを減少することをログランク検定にて示した。さらにグループ解析によって、CKD ステージ G1-2 で尿蛋白 1g/gCre 以上ではその傾向が顕著となるが、それ以外の条件ではステロイドパルス療法と比較して扁摘パルス療法の優位性は認められなかったと報告した。

報告者	報告年	治療法	症例数	年齢	性別 (男:女)	観察期間 か月(中央値)	臨床的寛解	腎生存例	備考
Hotta ¹⁾	2001	扁桃摘出術	191	33.5±12.1		82.3±38.2	114(59.7%)*		寛解に至った48%(157例/全体329例)の独立因子として扁桃摘出術が寄与。寛解症例はその後腎機能低下なく、サロゲートマーカーとして有用。
		パルス	34	36.9±13.6		全329例	12(35.3%)		
Sato ²⁾	2003	扁桃摘出術	30	46.3±10.7	20:10			26(86.7%)*	血清Cr>1.5mg/dlの重症例を対象とした研究。血清Cr 2-2.5mg/dlの症例においては群間に差を認めず。
		ステロイド	25	47.5±13.9	20:5	12-137(70.3)		11(44.0%)	
Akagi ³⁾	2004	扁桃摘出術	41	8-58(29.78)	19:22	120-262(158.9)	10(24%)	39(95%)*	扁桃摘出術の術前腎組織障害度が軽度であるほど扁桃摘出術による腎機能保存が期待できる。
		非扁桃摘出術	30	12-50(33.0)	13:17	120-206(151.1)	4(13%)	22(73%)	
Komatsu ⁴⁾	2005	扁桃摘出術+ステロイド	104	31.4±13.5	112:125	69.5±50.5	33(32%)*	95(91%)	扁桃摘出術群では28%に、非扁桃摘出術群では37%にステロイド投与を行なった。ログランク検定、単変量、多変量解析では扁桃摘出術は腎生存に有意に寄与していた。
		非扁桃摘出術+ステロイド	133			56.7±40.5	22(17%)	112(84%)	
Chen ⁵⁾	2007	扁桃摘出術+ステロイド	54	24.7±9.08		139.8±49.7	25(46%)**	52(96%)	ログランク検定では扁桃摘出術は腎生存に寄与する傾向にあった(p=0.059)。
		非扁桃摘出術+ステロイド	58	29.8±9.87		120.7±49.6	16(28%)	51(88%)	
Miyazaki ⁶⁾	2007	扁桃摘出術	75				52(69%)**		蛋白尿と血清Cr値によりステージ分類を行うと、全体において軽症例が寛解率が高い。
		パルス	18	34.4±11.8	43:58	60	7(39%)		
Komatsu ⁷⁾	2008	扁桃摘出術	35	30.9±12.3	11:24	49.3±15.6	19(54%)**	35(100%)	非ランダム化比較試験。腎死:血清Cr値2倍以上。扁桃摘出術+パルス群(n=11)のみで治療後メザンギウム増殖抑制を認める。
		パルス	20	27.0±10.7	10:10	62.4±27.0	5(25%)	19(95%)	
Kawaguchi ⁸⁾	2010	扁桃摘出術	240	31±12.8	112:128			174(73%)*	扁桃摘出術群では組織学病変が重症例で臨床的寛解となる確率が有意に高い。
		扁桃摘出術	67	34.1±13.6	32:35	24		23(34%)	
		パルス	23	46.4±15.2	12:11			9(39%)	
		その他	58	43.5±13.6	21:37			10(17%)	
Maeda ⁹⁾	2012	扁桃摘出術+ステロイド	70	25.2-36.7(31.0)	19:51	(84)	34.2%/年*	腎機能低下例 0.5%/年*	腎機能低下:GFRが正常の30%以下に低下。扁桃摘出術群では71%に、非扁桃摘出術群では15%にステロイド投与を行なった。寛解率、腎機能低下はログランク検定による推定値。
		非扁桃摘出術+ステロイド	130	23.0-48.5(32.1)	48:82		9.3%/年	腎機能低下例 4.8%/年	
Kawamura ¹⁰⁾	2014	扁桃摘出術	33	36±13	17:16			約47%	ランダム化比較試験。臨床的寛解率は表からの推定値。蛋白尿の消失率は扁桃摘出術+パルス群で有意に高い結果となっている。
		パルス	39	40±13	18:21	12		約29%	
Yang ¹¹⁾	2016	扁桃摘出術+内服薬	49	28.78±7.08	22:27	(48)	45(92%)*	23(47%)*	ランダム化比較試験。血尿(上段)と蛋白尿(下段)を分けて記載している。臨床的寛解は不明。内服薬:tripterygium glycosides
		内服薬	49	31.28±10.64	23:26			23(47%)*	
Feehally ¹²⁾	2016	扁桃摘出術	41	34.9±16.0	21:20	23-77(39)		38(93%)	腎死:透析開始、あるいはeGFR50%以下。扁桃摘出術1例、非扁桃摘出術98例をnested case control studyで背景を是正した両群41例を抽出している。扁桃摘出術1例中、17例のみがIgA腎症診断後に扁桃摘出術を行なっている。
		非扁桃摘出術	41	36.1±17.9	21:20	28-93(54)		33(80%)	
Hoshino ¹³⁾	2016	扁桃摘出術	209	36.4±11.7	110:99	84.0±52.8		99.3/96.3	5年/10年/15年/20年の腎生存率を記載。Kaplan-Meier法にて扁桃摘出術は他の治療より有意に腎生存に寄与していた。さらにグループ解析にてCKD grade1-2で蛋白尿1g以上の症例にて腎生存に寄与していた。
		パルス	103	46.2±18.3	49:54	79.2±64.8		/86.3/86.3%**	
		ステロイド	300	40.6±15.7	166:134	124.8±87.6		90.6/85.7	
		ARB	515	48.8±14.4	313:202	96.0±76.8		/85.7/85.7%	
Komatsu ¹⁴⁾	2016	扁桃摘出術	46	32.1±12.9	15:31	52.1±27	33(72%)**	0(0%)	腎死:透析開始、あるいは血清Cr値2倍以上。扁桃摘出術+ステロイド+パルスは臨床的寛解の独立した予後因子であった。
		ステロイド	9	34.0±13.6	5:4	63.5±45.7	4(44%)	0(0%)	
		その他(扁桃摘出術7例)	24	38.6±17.4	11:13	61.9±37.4	10(42%)	1(4.2%)	
Matsumoto ¹⁵⁾	2018	扁桃摘出術	37	24-37(26)	8:29	45-134(72)		37(100%)**	扁桃摘出術7例、非扁桃摘出術120例をmild cohortにて症例を抽出。
		非扁桃摘出術	57	24-42(30)	25:32	39-242(109)		50(88%)	
Hirano ¹⁶⁾	2019	扁桃摘出術+ステロイド	153	24-46(31)	66:87	228-102(70)		146(95%)*	腎死:透析開始、あるいは血清Cr値1.5倍以上。扁桃摘出術群では65%に、非扁桃摘出術群では63%にステロイド投与を行なった。腎生存はログランク検定でも有意差あり。
		非扁桃摘出術+ステロイド	153	23-44(30)	70:83	全1065例		133(87%)	

扁桃摘出術:口蓋扁桃摘出術 パルス:ステロイドパルス療法 ステロイド:ステロイド療法 ARB:Angiotensin II Receptor Blocker *p<0.01 **p<0.05

表3 成人 IgA 腎症に対する口蓋扁桃摘出術の効果

成人 IgA 腎症における口蓋扁桃摘出手術の適応

現在のところ、IgA 腎症における扁桃摘の適応基準は明確なものはないが、本邦からの最新のもの¹⁶⁾を含め大部分の報告が扁桃摘の有用性を示唆している。扁桃摘と保存的治療を比較する RCT を行うのが理想であり、すでに本邦でも RCT が行われている¹⁰⁾。現在報告されているのは治療後 1 年だけの結果であるが、その後の長期観察結果が期待される。

以上をまとめると、扁桃摘が IgA 腎症の予後改善に働く可能性が高く、紹介受診となった患者全例において、扁桃摘の手術リスクを踏まえ上記改善率を提示し、治療オプションとして積極的に扁桃摘を勧めるべきと考えられる。

(井下 綾子)

引用文献

- 1) Hotta O, Miyazaki M, Furuta T, et al. Tonsillectomy and steroid pulse

therapy significantly impact on clinical remission in patients with IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 736-743.

2) Sato M, Hotta O, Tomioka S, et al. Cohort study of advanced IgA nephropathy: efficacy and limitations of corticosteroids with tonsillectomy. *Nephron Clin Pract* 2003; 93: 137-145.

3) Akagi H, Kosaka M, Doi A, et al. Long-term results of tonsillectomy as a treatment for IgA nephropathy. *Acta Otolaryngol* 2004; 555: 38-42.

4) Komatsu H, Fujimoto S, Hara S, et al. Multivariate analysis of prognostic factors and effect of treatment in patients with IgA nephropathy. *Ren Fail* 2005; 27: 45-52.

5) Chen Y, Tang Z, Wang Q, et al. Long-term efficacy of tonsillectomy in Chinese patients with IgA nephropathy. *Am J Nephrol* 2007; 27: 170-175.

6) Miyazaki M, Hotta O, Komatsuda A, et al. A multicenter prospective cohort study of tonsillectomy and steroid therapy in Japanese patients with IgA nephropathy: a 5-year report. *Contrib Nephrol* 2007; 157: 94-98.

7) Komatsu H, Fujimoto S, Hara S, et al. Effect of tonsillectomy plus steroid

pulse therapy on clinical remission of IgA nephropathy: a controlled study. Clin J Am Soc Nephrol 2008; 3: 1301-1307.

8) Kawaguchi T, Ieiri Nm Yamazaki S, et al. Clinical effectiveness of steroid pulse therapy combined with tonsillectomy in patients with immunoglobulin A nephropathy presenting glomerular haematuria and minimal proteinuria. Nephrology (Carlton) 2010; 15: 116-123.

9) Maeda I, Hayashi T, Sato KK, et al. Tonsillectomy has beneficial effects on remission and progression of IgA nephropathy independent of steroid therapy. Nephron Dial Transplant 2012; 27: 2806-2813.

10) Kawamura T, Yoshimura M, Miyazaki Y, et al. A multicenter randomized controlled trial of tonsillectomy combined with steroid pulse therapy in patients with immunoglobulin A nephropathy. Nephron Dial Transplant 2014; 29: 1546-1553.

11) Yang D, He L, Peng X, et al. The efficacy of tonsillectomy on clinical remission and relapse in patients with IgA nephropathy: a randomized controlled trial. Ren Fail 2016; 38: 242-248.

- 12) Feehally J, Coppo R, Troyanov S, et al. Tonsillectomy in a European Cohort of 1,147 Patients with IgA Nephropathy. *Nephron* 2016; 132: 15-24.
- 13) Hoshino J, Fujii T, Usui J, et al. Renal outcome after tonsillectomy plus corticosteroid pulse therapy in patients with immunoglobulin A nephropathy: results of a multicenter cohort study. *Clin Exp Nephrol* 2016; 20: 618-627.
- 14) Komatsu H, Sato Y, Miyamoto T, et al. Significance of tonsillectomy combined with steroid pulse therapy for IgA nephropathy with mild proteinuria. *Clin Exp Nephrol* 2016; 20: 94-102.
- 15) Matsumoto K, Ikeda Y, Yamaguchi S, et al. Long-term outcomes of tonsillectomy for IgA nephropathy patients: A retrospective cohort study, two-centre analysis with the inverse probability therapy weighting method. *Nephrology* 2018; 23: 846-854.
- 16) Hirano K, et al. Association between tonsillectomy and outcomes in patients with immunoglobulin A nephropathy. *JAMA Netw Open* 2019; 2: e194772.

2. 小児 IgA 腎症

要旨

重症小児 IgA 腎症に対して、口蓋扁桃摘出術(+ステロイドパルス)は血尿・蛋白尿の改善、腎機能低下の予防が期待され、治療オプションとして口蓋扁桃摘出術を推奨する。

小児 IgA 腎症

小児 IgA 腎症は、本邦ではとくに学校検尿システムにより小児 IgA 腎症患者が早期に発見できる背景があるため、諸外国と異なり発症早期の患者を対象とした臨床試験がなされてきた¹⁻²⁾。その予後に関しては、本邦の検討では、発症後 15 年目で 57%の症例は尿所見が正常化しているが、9%は腎不全に進行し、34%の症例で血尿・蛋白尿が持続していたと報告されており、必ずしも良好ではないことが示されている¹⁻³⁾。小児 IgA 腎症の治療については、本邦では日本小児腎臓病学会による「小児 IgA 腎症診療ガイドライン 2020(以下、小児 2020)」が 10 年ぶりに改訂された⁴⁾。その改定版においても、小児 IgA 腎症の治療の主

体は薬物療法で、組織学重症度による軽症例においては、レニン・アンギオテンシン系(RAS)阻害薬を中心とする治療、重症例には 2 年間の副腎皮質ステロイド薬、免疫抑制薬、RAS 阻害薬の 3 剤、これに加えて抗凝固薬、抗血小板薬を加えた多剤併用療法（カクテル療法）が奨励されている⁴⁻⁷⁾。

小児 IgA 腎症に対する口蓋扁桃摘出術(+ステロイドパルス療法)

小児 IgA 腎症に対する口蓋扁桃摘出術(以下扁桃摘)については、扁桃摘単独療法と扁桃摘+ステロイドパルス療法（以下扁桃摘パルス療法）がある。代表的な報告を表 4 にまとめた⁸⁻¹⁴⁾。

1) 重症度、あるいは手術時期における有効性の比較

竹村ら¹⁰⁾は、予後比較的良好群 12 例と予後比較的不良群 19 例の扁桃摘前後の臨床像と腎組織を評価した結果、両群ともに扁桃摘後尿所見の改善効果が得られ、腎組織においてもほぼ同等の改善を示した。また、診断から扁桃摘までの期間が短いほど、尿所見、腎病理所見の改善が認められた。Yamada ら¹³⁾は扁桃摘と短期間のステロイドパルスを行った重症 IgA 腎症群 24 例と軽症 IgA 腎症群 30 例を中央値 5 年間観察した結果、両群とも尿蛋白および尿潜血の陰性化（臨床的寛解）

を高率に認め、腎機能低下症例を認めなかったと報告した。Nishi ら¹¹⁾は、扁桃摘除の時期を診断時より 3 年以内に施行した群 13 例と 3 年以後に施行した群 12 例に分け、後ろ向きに臨床像、腎組織、予後を検討した結果、3 年以内に施行した群において臨床的寛解が多くみられ、組織学的活動性も有意に抑制されることを報告した。

2) 多剤併用療法と口蓋扁桃摘出術+ステロイドパルス療法の比較

Kawasaki ら⁸⁾は、びまん性メサンギウム増殖を示す重症小児 IgA 腎症患者 32 例を対象に、ランダムに扁桃摘除パルス+抗凝固薬+抗血小板薬群 16 例と副腎皮質ステロイド+免疫抑制薬+抗凝固薬+抗血小板薬による多剤併用療法群 16 例に振り分け、平均約 3 年間追跡した。その結果、扁桃摘除パルス療法群は 12 例(75%)、多剤併用療法群は 9 例(56%)に尿所見寛解を認め、両群ともに腎病理所見での急性変化 (activity index: AI) の改善と慢性変化 (chronicity index: CI) の増悪がないことを報告した。さらに、観察期間中、多剤併用療法群では扁桃炎等に伴う尿所見の増悪が半数以上にみられたが、扁桃摘除パルス療法群では認められなかった。さらに Kawasaki ら¹⁴⁾は、引き続き症例を平均 7-11 年と長期に観察し、多剤併用療法群 44 例と扁桃摘除パルス療法群 17 例を後ろ向きに比較した結果、両

群で同等の高い臨床的寛解率と、腎機能の保持、腎病理所見の改善を認めたとしている。また、多剤併用療法群での悪化 5 症例は扁桃摘出術+ステロイドパルス療法を施行したと報告している。

3) 治療抵抗性小児 IgA 腎症への口蓋扁桃摘出術+ステロイドパルス療法の効果

Kawasaki ら⁹⁾は 2 年間の副腎皮質ステロイド、抗凝固薬、抗血小板薬の 3 剤併用療法にても臨床的寛解を認めなかった 11 例に扁桃摘出術+ステロイドパルス療法を行った。その結果、術後平均 24.7 ヶ月で 7 例に尿所見の寛解を認め、残る 4 例も軽微な尿所見異常が残存したのみであり、腎病理所見においても、検査した 6 例全例に AI の、4 例に CI の改善を認めたと報告している。さらに Kawasaki ら¹²⁾は、多剤併用療法での再発症例で層別化した検討を行い、扁桃摘出術+ステロイドパルス療法初回治療群 18 例と、多剤併用薬物療法での再発症例への扁桃摘出術+ステロイドパルス療法群 15 例を中央値 8 年以上と長期的に比較した結果、両群とも術後尿所見、血清クレアチニン値、腎糸球体半月体形成の有意な減少を認めたが、群間の差はなかったと報告している。

報告者	報告年	治療法	症例数	年齢(中央値) 性別	観察期間	臨床的寛解	腎組織	備考
Kawasaki ⁸⁾	2006	扁桃摘出術 +抗凝固薬 +抗血小板薬	16例(重症例)	年齢 13.0±2.0 男:女 9:7	36.1±7.9か月	12(75%)	両群ともAIの改善あり CIの増悪認めず	前向き試験 治療後腎機能低下症例は両群なし 多剤併用療法群では扁桃炎に伴う 尿所見の増悪が半数以上あり
		多剤併用療法	16例(重症例)	年齢 11.3±3.0 男:女 8:8	37.6±8.5か月	9(56%)		
Kawasaki ⁹⁾	2009	多剤併用療法無効→ 扁桃摘出術 +抗凝固薬 +抗血小板薬	11例	年齢 11.7±2.0 男:女 7:4	平均24.7か月	7(64%)	扁桃後再生検6例 AI:全例で改善 CI:4例で改善	多剤併用療法では、免疫抑制剤は 使用されていず 治療後も腎機能低下症例なし
竹村 ¹⁰⁾	2010	扁桃摘	31例 予後比較的良好12 予後比較的不良19 多剤併用薬物治療後15	不明	不明	尿潜血 改善31(100%) 尿蛋白 有意に改善	扁桃後再生検19例 AI:ほぼ全例に改善 CI:詳細不明	診断から5年以内の扁桃摘で尿異常所 見、診断から3年以内の扁桃摘で腎病 理所見改善効果が高い 扁桃摘前腎病理の違いは扁桃摘後の尿 所見、腎病理改善に寄与せず
Nishi ¹¹⁾	2012	扁桃摘	25例 診断-扁桃摘<3年 13 それ以上 12	年齢 14.3±5.6 男:女 13:12	中央値 2.3年	10(40%)	扁桃後再生検19例 AI:早期扁桃摘群で有意に低下 CI:いずれの群でも変化なし	診断後3年以内の扁桃摘では尿所見 の完全寛解が多く、組織学的活動性 も有意に抑制される
Kawasaki ¹²⁾	2017	扁桃摘パルス	18例	年齢 11.6±2.5 男:女 10:8	8.9±2.5年	17(94%)		
		多剤併用療法後再発 →扁桃摘パルス +抗凝固薬 +抗血小板薬	15例	年齢 11.7±2.0 男:女 11:4	8.2±4.1年	13(87%)	IgA・C3沈着・線維化 ・半月体形成低下 (Oxford分類)	多剤併用療法だが、11例は免疫抑 制剤は使用されていない (Kawasaki, 2009の11症例を含む) 両群とも治療後腎機能低下症例なし
Yamada ¹³⁾	2018	扁桃摘パルス	54例 重症IgAN 24 中等症IgAN 30	年齢 4.8-17.9 (12.2) 男:女 32:22	中央値5年 (2-10)	尿潜血 消失47(87%) 尿蛋白 消失54(100%)	評価なし	重症:尿蛋白高度、腎病理重症 ログランク検定で重症群が有意に尿 蛋白消失が低い 腎機能低下症例なし
Kawasaki ¹⁴⁾	2018	扁桃摘パルス	17例	年齢 11-13(12) 男:女 10:7	7.1-11.2年(10)	15(88%)	両群ともに半月体形成 ・糸球体硬化減少 (Oxford分類)	両群ともに腎機能低下症例なし 多剤併用療法群での悪化5例は扁桃 摘パルスを施行
		多剤併用薬物療法	44例	年齢 10-14(12) 男:女 28:26	8.2-11.3年(9.2)	30(68%)		

扁桃摘:口蓋扁桃摘出術 パルス:ステロイドパルス療法 多剤併用療法:副腎皮質ステロイド+免疫抑制剤+抗凝固薬+抗血小板薬 AI: activity index CI: Chronicity index

表4 小児IgA腎症に対する口蓋扁桃摘出術の効果

小児IgA腎症への口蓋扁桃摘出手術(+ステロイドパルス療法)の適応

上記結果から、小児IgA腎症に対する治療オプションとしての扁桃摘(+ステロイドパルス療法)は多剤併用療法と同様に有効であると考えられる。小児IgA腎症診療ガイドライン2020では、重症例における多剤併用療法にて効果が不十分なIgA腎症における選択肢として本治療が言及されている⁴⁾。そのため、紹介される症例は治療抵抗性IgA腎症である場合が多いと考えられるが、その状態においても本治療による治療効果が期待できるため、扁桃摘の手術リスクを踏まえ上記改善率を提示し、積極的に手術を勧めるべきであると考えられる。

(井下 綾子)

引用文献

- 1) Yoshikawa N, Iijima K, Ito H. IgA nephropathy in children. *Nephron* 1999; 83: 1-12.
- 2) Nozawa R, Suzuki J, Takahashi A, et al. Clinicopathological features and the prognosis of IgA nephropathy in Japanese children on long-term observation. *Clin Nephrol* 2005; 64: 171-179.
- 3) Yoshikawa N, Tanaka R, Iijima K. Pathophysiology and treatment of IgA nephropathy in children. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 446-457.
- 4) 日本小児腎臓病学会（編）．小児 IgA 腎症診療ガイドライン 2020. 東京：診断と治療社；2020.
- 5) Yoshikawa N, Ito H, Sakai T, et al. A controlled trial of combined therapy for newly diagnosed severe childhood IgA nephropathy. The Japanese Pediatric IgA Nephropathy Treatment Study Group. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 101-109.

- 6) Yoshikawa N, Honda M, Iijima K, et al. Steroid treatment for severe childhood IgA nephropathy: a randomized, controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 511-517.
- 7) Yoshikawa N, Nakanishi K, Ishikura K, et al. Combination therapy with mizoribine for severe childhood IgA nephropathy: a pilot study. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 757-763.
- 8) Kawasaki Y, Takano K, Suyama K, et al. Efficacy of tonsillectomy pulse therapy versus multiple-drug therapy for IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 1701-1706.
- 9) Kawasaki Y, Suyama K, Abe Y, et al. Tonsillectomy with methylprednisolone pulse therapy as rescue treatment for steroid-resistant IgA nephropathy in children. *Tohoku J Exp Med* 2009; 218: 11-16.
- 10) 竹村豊、岡田満、柳田英彦、他. 小児 IgA 腎症に対する扁桃腺摘出療法の臨床病理学的有効性の検討. *日児腎誌* 2010; 23: 84-87.
- 11) Nishi H, Sugimoto K, Fujita S, et al. Effect and therapeutic mechanisms of tonsillectomy for childhood IgA nephropathy. *Nephrology* 2012; 17: 658-664.

12) Kawasaki Y, Maeda R, Kanno S, et al. Long-term follow up of pediatric immunoglobulin A nephropathy treated with tonsillectomy plus methylprednisolone pulse therapy. *Pediatr Int* 2017; 59: 41-47.

13) Yamada A, Fujinaga S, Sakuraya K, et al. Initial treatment with pulse methylprednisolone followed by short-term prednisolone and tonsillectomy for childhood IgA nephropathy. *Clin Exp Nephrol* 2018; 22: 1143–1149.

14) Kawasaki Y, Maeda R, Kanno S, et al. Comparison of long-term follow-up outcomes between multiple-drugs combination therapy and tonsillectomy pulse therapy for pediatric IgA nephropathy. *Clin Exp Nephrol* 2018; 22: 917-923.

3. 腎移植後 IgA 腎症

要旨

腎移植後 IgA 腎症において、口蓋扁桃摘出術は尿所見の改善、腎障害進行抑制が期待され、治療オプションとして口蓋扁桃摘出術を推奨する。

腎移植後 IgA 腎症における口蓋扁桃摘出術

腎移植後 IgA 腎症患者における口蓋扁桃摘出術（以下扁桃摘）後の尿所見（血尿、蛋白尿）や血清クレアチニンの変化について記載ある報告を表にまとめた¹⁴⁾。報告は全部で 14 編あり、耳鼻咽喉科と泌尿器科から 5 編ずつ、移植外科から 4 編の報告がある。一部の報告を除き、科によって報告内容は大きく変わらない。大部分は本邦からの報告であり、約半数はステロイドパルス療法を併用している。移植腎 IgA 腎症への扁桃摘の予後に関する報告は次第に増えており、扁桃摘後の尿所見の改善、腎障害進行抑制の報告が多い。扁桃摘後の観察期間が短い報告が大部分であり、現状では扁桃摘のみで腎移植後 IgA 腎症が完治するとは言及できないが、少なくとも進行を抑制する効果はあると考えられる。予防的扁桃摘は腎移植前後で再発前に行う計画的扁桃摘であるが、まだ報告が少なく明確な結論は出ていない。

腎移植から再発、口蓋扁桃摘出術までの期間

1) 腎移植からの再発時期

植木ら¹⁾は 44 か月後に、鈴木ら⁶⁾は平均 72 か月後（40～144 か月後）に、Sakai ら²⁾は 72 か月後に、土井ら¹⁴⁾は平均 85 か月後（60～90 か月後）に、

Tsuchiya ら⁵⁾は 18 か月後と 36 か月後に、Kennnoki ら⁴⁾は、移植 1 か月、12 か月、18 か月後のプロトコル腎生検で再発を認め、Wang ら¹⁰⁾は平均 20 か月後に異常尿所見を認めそれより 3~5 か月後に腎生検を行い、再発を認めたとしている。

2) 腎移植から扁桃摘までの期間

倉田ら⁷⁾は平均 74 か月後 (15~180 か月) に、Ushigome ら³⁾は平均 52 か月後 (17~102 か月) に、田中ら¹³⁾は平均 45 か月後に、Koshino ら⁸⁾は平均 76 か月後に、Hotta ら⁹⁾は平均 44 か月後に扁桃摘を行っている。腎移植から扁桃摘までの期間が短いことは、再発・再燃までの期間がさらに短いことを意味している。今回提示した報告の中で、腎移植から再発・再燃の期間が 1 年程度の症例が存在し、IgA 腎症の活動性が高い症例の存在が示唆される。

口蓋扁桃摘出術による効果

1) 口蓋扁桃摘出術 (+ステロイドパルス療法) による効果

耳鼻咽喉科からの報告では、植木ら¹⁾は腎移植後 IgA 腎症に扁桃摘を行い、扁桃摘後 1 年 3 か月後に尿所見の悪化を認めステロイドパルス療法を追加し、約 1

か月後に尿蛋白が改善した症例を報告している。倉田ら⁷⁾は12例に扁摘、1例に扁摘+ステロイドパルス療法（以下扁摘パルス療法）を行い、平均13.4か月の観察で血清クレアチニン9例改善、尿蛋白は改善傾向にあり、特に腎障害度が軽度の症例では有意な改善を認めたと報告している。これらの報告が短期間の観察であるのに対し、鈴木ら⁶⁾は移植腎IgA腎症5例に扁摘を行い、4例が扁摘後21～68か月の観察期間にて尿蛋白および尿潜血の陰性化（臨床的寛解）となり腎死を予防できたと報告している。土井ら¹⁴⁾は移植腎IgA腎症に扁摘を行った4症例の10年予後を報告し、3例で臨床的寛解、全例において腎機能の悪化を認めなかったと報告している。一方泌尿器科からの報告ではSakaiら²⁾は症例報告で扁摘後57か月の観察を行っており、扁摘6か月後に蛋白尿、3年後に尿潜血の消失を見たとしている。Tsuchiyaら⁵⁾は2例に扁摘パルス療法を行い各々11か月、2年間の観察で、扁摘1か月後と3か月後に蛋白尿が消失したと報告している。Wangら¹⁰⁾は5例の扁摘症例において、扁摘後平均11.2か月で蛋白尿は平均60.8mg/day減少、血清クレアチニンは軽度の改善傾向にあったとしている。移植外科からの報告では、Ushigomeら³⁾は4例に扁摘を行い扁摘後8～18か月の観察で、扁摘後4～13か月で臨床的寛解を認めたと報告している。

Hotta ら⁹⁾は 15 症例に扁桃摘出術を行い、扁桃摘出 12 か月後に尿潜血は 6 例から 1 例に減少し、重度蛋白尿があった 3 例はいずれも尿蛋白は改善したと報告している。

Koshino ら⁸⁾は腎障害度により重度 2 例、中等度 1 例、軽度 4 例の 3 群に分け扁桃摘出術を行い、軽度腎障害例 4 例に尿所見や血清クレアチニンの速やかな改善を認めたと報告している。

2) 口蓋扁桃摘出術施行例と非施行例における予後の比較

Kennnoki ら⁴⁾は移植腎 IgA 腎症を扁桃摘群 16 例と非扁桃摘群 12 例に分け予後を追跡し、扁桃摘群は蛋白尿が改善したが、非扁桃摘群は蛋白尿の改善は認めなかったと報告している。また、田中ら¹³⁾は扁桃摘群 14 例と非扁桃摘群 9 例において非扁桃摘群 3 例が透析となったが、扁桃摘群は全例腎死を予防できたと報告している。

3) 予防的口蓋扁桃摘出術

Sato ら¹¹⁾は IgA 腎症により腎不全に陥った症例を予防的扁桃摘群 28 例（うち 7 例は透析前の小児期に手術施行）、非扁桃摘群 50 例に分け、移植前扁桃摘群は平均 26.4 か月、非扁桃摘群は平均 45.6 か月の経過観察を行い、2 群間に再発率の差を認めなかったと報告している。永井ら¹²⁾は腎不全の原因が IgA 腎症でかつ腎移植を受けた 39 例に予防的扁桃摘出術を行い、最長 5 年の観察で臨床的・病理学的に

再発を認めなかったと報告し、13～50%に認めるとされる移植腎 IgA 腎症において¹⁵⁾、一定の予防効果があるのではないかと考察している。鈴木ら⁶⁾は1例に移植前扁摘を行い 68 か月の経過観察で再発を認めなかったと報告している。

また、予防的扁摘ではないが、田中ら¹³⁾は初回の IgA 腎症発症時に扁摘パルスを行った後腎移植となった 17 例において、1 例のみが再発、透析となったと報告し、IgA 腎症での扁摘パルス療法は腎移植となったとしてもその後の再発防止に効果がある可能性があるとして報告している。

報告者	報告年	治療法	症例数	観察期間 か月 (中央値)	尿所見	腎機能	備考
植木 ¹⁾	2006	扁桃摘出術	1	18	蛋白定量正常化		蛋白定量正常
Sakai ²⁾	2009	扁桃摘出術	1	57	寛解(100%)	悪化なし	術後6カ月で蛋白尿、36カ月で尿潜血消失
Ushigome ³⁾	2009	扁桃摘出術	4	8-18(13.5)	寛解(100%)	悪化なし	扁桃摘後中央値9.5カ月で寛解
Kennnoki ⁴⁾	2009	扁桃摘出術	16	(62.1)*	蛋白尿改善	悪化なし	扁桃摘後約17カ月観察 *再発から観察終了までの期間
		非扁桃摘出術	12	(59.8)*	蛋白尿改善無し	悪化なし	
Tsuchiya ⁵⁾	2010	扁桃摘出術	2	18	寛解(100%)	悪化なし	扁桃摘後5カ月で寛解
鈴木 ⁶⁾	2011	予防的扁桃摘出術	1	68	悪化なし	悪化なし	透析例は尿所見非寛解例
		扁桃摘出術	5	21-67(45)	4例(80%)寛解	1例透析	
倉田 ⁷⁾	2012	扁桃摘出術	12	1-23(13)	5例(42%)寛解	悪化なし	血清クレアチニン9例改善
		扁桃摘出術	1	9	非寛解	悪化なし	
Koshino ⁸⁾	2013	扁桃摘出術	7	>36(6例)	3例(43%)寛解	2例透析	透析2例は再発時の腎病理所見が重症
Hotta ⁹⁾	2013	扁桃摘出術	15	12	血尿消失 5/6例(83%) 蛋白尿消失 2/9例(22%)	悪化なし	
Wang ¹⁰⁾	2014	扁桃摘出術	5	6-20(11)	蛋白尿改善	悪化なし	扁桃摘のみ2例、症例別には記載なし
Sato ¹¹⁾	2014	予防的扁桃摘出術	28	(26.4)	4例再発(14%)	悪化なし	7例が透析前に扁桃摘
		非扁桃摘出術	50	(45.6)	8例再発(16%)	悪化なし	
永井 ¹²⁾	2016	予防的扁桃摘出術	25	>24	再発なし	悪化なし	24カ月以内も含めると39例、全て再発なし
田中 ¹³⁾	2017	扁桃摘出術	14	(約52)	8例(57%)寛解	悪化なし	寛解:尿蛋白0.3g/day未満 3例透析
		非扁桃摘出術	9		不明		
土井 ¹⁴⁾	2020	扁桃摘出術	3	120ヶ月	2例(66%)寛解	悪化なし	長期経過を観察
		扁桃摘出術	1		寛解(100%)	悪化なし	

扁桃摘:口蓋扁桃摘出術 パルス:ステロイドパルス療法 寛解:臨時的寛解

表5 移植腎 IgA 腎症に対する口蓋扁桃摘出術の効果

口蓋扁桃摘出術の適応

現時点において、扁桃摘は移植腎 IgA 腎症に対する尿所見の改善、移植腎廃絶に有効である可能性が高く、紹介受診となった患者全例において、扁桃摘の手術リスクを踏まえ上記改善率を提示し、治療オプションとして積極的に扁桃摘を検討すべきである。また、予防的扁桃摘は報告が少なくエビデンスに乏しいが、短期間

で再発するような IgA 腎症の活動性が高い症例や、扁桃摘希望症例には考慮してよいと思われる。ただし、予防的扁桃摘での移植前扁桃摘は扁桃摘周術期の管理が難しく、移植後の扁桃摘が推奨されている¹²⁾。

(土井 彰)

引用文献

- 1) 植木雄志、篠田秀夫、川崎隆、他. 腎移植後再発 IgA 腎症に施行した扁桃摘出術例. 耳鼻臨床 2006; 99: 467-471.
- 2) Sakai K, Saneshige M, Takasu J, et al. Clinical remission and pathological progression after tonsillectomy in a renal transplant patient with recurrent IgA nephropathy. Clin Transplant 2009; Supple 20: 44-48.
- 3) Ushigome H, Suzuki T, Fujiki M, et al. Efficacy of tonsillectomy for patients with recurrence of IgA nephropathy after kidney transplantation. Clin Transplant 2009; Suppl 20: 17-22.
- 4) Kennoki T, Ishida H, Yamaguchi Y, et al. Proteinuria-reducing effects

of tonsillectomy alone in IgA nephropathy recurring after kidney transplantation.

Transplantation 2009; 88: 935-941.

5) Tsuchiya T, Ito S, Yamaguchi Y, et al. Tonsillectomy and steroid pulse therapy for recurrent IgA nephropathy in renal allograft. Clin Nephrol 2010; 73: 68-71.

6) 鈴木久美子、武田英彦、熊川孝三. 移植腎 IgA 腎症例に対する口蓋扁桃摘出術の長期予後. 耳臨 2011; 104: 893-897.

7) 倉田奈都子、高橋正時、古宇田寛子. 腎移植後再発 IgA 腎症に対する口蓋扁桃摘出術の検討. 日耳鼻 2012; 115: 29-36.

8) Koshino K, Ushigome H, Sakai K, et al. Outcome of tonsillectomy for recurrent IgA nephropathy after kidney transplantation. Clin Transplant 2013; Suppl 26: 22-28.

9) Hotta K, Fukasawa Y, Akimoto M, et al. Tonsillectomy ameliorates histological damage of recurrent immunoglobulin A nephropathy after kidney transplantation. Nephrology 2013; 18: 808-812.

10) Wang Y, Ichimaru N, Kyo M, et al. Beneficial effects of tonsillectomy

for mesangial immunoglobulin A (IgA) deposition and clinical outcome in five kidney transplant patients with recurrent IgA nephropathy : case report .
Transplant Proc 2014; 46: 607-609.

11) Sato Y, Ishida H, Shimizu T, et al. Evaluation of tonsillectomy before kidney transplantation in patients with IgA nephropathy. Transplant Immunology 2014; 30: 12-17.

12) 永井世里、竹本直樹、江崎伸一、他：IgA 腎症における腎移植後予防的扁桃摘出術. 口咽科 2016; 29: 189 – 193.

13) 田中希穂、木下和也、丸井裕二、他：腎移植後 IgA 腎症における扁桃摘出術の有効性の検討. 日本腎移植会誌. 2017; 5: 160 – 166.

14) 土井彰、小桜謙一、出原悠子、他：移植腎 IgA 腎症に対する扁桃・パルス療法 第 3 報 ～10 年予後～. 口咽科 2020; 33: 83 – 87.

15) Choy BY, Chan TM, Lo SK, et al. Renal transplantation in patients with primary immunoglobulin A nephropathy. Nephrol Dial Transplant 2003;18: 2399–2404.

III. 胸肋鎖骨過形成症、掌蹠膿疱症性骨関節炎、SAPHO 症候群

要旨

胸肋鎖骨過形成症、掌蹠膿疱症性骨関節炎、SAPHO 症候群において口蓋扁桃摘出術により関節痛の改善が期待され、治療オプションとして口蓋扁桃的手術を推奨する。

疾患概念

鎖骨や前胸壁に生じる無菌性の肥厚性骨病変は、従来から胸肋鎖骨過形成症 (sternocostoclavicular hyperostosis : SCCH) と呼ばれていた。その後、掌蹠膿疱症と合併率が高いことを Sonozaki ら¹⁾が 53 例について報告し、掌蹠膿疱症性骨関節炎 (pustulotic arthro-osteitis : PAO) という名称を提唱した。さらに他の膿疱性皮膚病変においても合併する例が多数報告されるようになったため、1987 年、Chamot と Kahn²⁾は胸肋鎖骨関節をはじめとする骨関節疾患に痤瘡をともなう症例、掌蹠膿疱症を合併する症例、骨関節疾患のみの症例、計 85 例を報告し痤瘡-膿疱症-骨過形成-骨炎症候群 (Syndrome Acne-Pustulosis-

Hyperostosis-Osteitis : SAPHO) としてまとめ、症候群として報告した。現在、SAPHO 症候群は S を Synovitis (滑膜炎) として扱い、骨関節の炎症と無菌性の膿疱性皮膚疾患の合併が基本的な疾患概念である。1988 年に提唱された診断基準では、①瘡癤に伴う骨関節病変、②掌蹠膿疱症に伴う骨関節病変、③胸肋鎖骨部、脊椎、または四肢の骨肥厚、④慢性反復性多発骨髄炎のうちいずれか 1 項目を満たすものとされ、③と④に関しては皮膚病変の合併は問わないとされている³⁾。従って、SCCH と PAO は SAPHO 症候群に含まれる疾患となる。

口蓋扁桃摘出術の効果

上記疾患における口蓋扁桃摘出術 (以下扁桃摘) 後の疼痛改善、消失について記載のある報告は、症例報告や少数の症例検討は多数あるものの、10 例以上の症例検討に限ると数編に限られる。複数症例を検討している主な報告を表 6⁴⁻¹⁰⁾にまとめた。

Kataura ら⁸⁾、大黒ら¹¹⁾は、SCCH 単独 21 例、PAO79 例において 3 か月以上経過を観察できた 89 例を検討し、50%以上の疼痛改善が 80.9%、消失が 51.7%に認められたと報告している。PAO に関しては、Takahara ら¹⁰⁾が PAO 50 例

に対して疼痛のVASによる10段階評価が2以下を改善と定義し、改善が86%、消失が72%であったとしている。SAPHO症候群51例に対しては高原ら⁹⁾が、VASによる評価にて疼痛消失が68%、50%以上の自覚症状の改善を92%に認めたとしている。以上の報告から、本疾患群に対する扁摘による疼痛に対する有効性は80%以上と高く、症状の消失も50%から70%程度の症例で期待される。

これらの報告の観察期間は3～180か月とばらつきがあるが、扁摘の関節痛の消失をエンドポイントとして Kaplan-Meier 法にて検討した報告では、術後6ヶ月で68%、術後12ヶ月で78%の症例に消失が期待でき、その後プラトーに達するとの結果となった⁶⁾。従って、扁摘後の疼痛改善は早期から認められ、術後1年程度で安定すると予想される。扁摘後の治療効果判定には1年程度の経過観察が望ましい。

報告者	報告年	対象疾患	症例数	年齢(中央値)	男性:女性	PPP合併	観察期間か月(中央値)	疼痛消失	疼痛改善	改善定義
梅谷 ⁴⁾	1980	SCCH	2	44、58	1:1	1	12-24	2(100%)		
三輪 ⁵⁾	1985	SCCH	3	36、44、62	0:3	2		3(100%)		
増田 ⁶⁾	1989	SCCH	7	18-63(46)	1:6	5		3(43%)	6(86%)	
武田 ⁷⁾	1991	PAO	10	26-56(42)	2:8	10	平均43	2(20%)	8(80%)	疼痛が自覚的に改善
kataura ⁸⁾	1996	SCCH	100		19:81	79	>3	46(52%)	72(81%)	疼痛が自覚的に50%以上改善
高原 ⁹⁾	2016	SAPHO	51	22-74(49)	19:32	44	3-180(15)	35(69%)	47(92%)	疼痛が自覚的に50%以上改善
takahara ¹⁰⁾	2018	PAO	50	15-74(52)	16:34	50	3-60(12)	36(72%)	43(86%)	疼痛が自覚的に80%以上改善

SCCH: sternocostoclavicular hyperostosis PAO: palmoplantar pustulotic arthro-osteitis, SAPHO: Syndrome Acne-Pustulosis-Hyperostosis-Osteitis PPP: palmoplantar pustulosis

表6 胸肋鎖骨過形成症、掌蹠膿疱症性骨関節炎、SAPHO 症候群に対する口蓋

扁桃摘出術の効果

口蓋扁桃摘出術の適応

SCCH、PAO、SAPHO と診断されればその有効性から適応とされ、紹介受診となった患者全例において、手術リスクを踏まえ上記改善率を提示し、治療オプションとして積極的に扁桃摘出を勧めるべきと考えられる。診断には、胸肋鎖骨関節の疼痛や肥厚の症状と骨シンチグラフィーが有用である。掌蹠膿疱症を合併することが多く、掌蹠膿疱症の患者に、胸肋鎖骨関節の疼痛や、関節痛の問診を行

うことが重要である。現時点で本疾患群に特徴的な扁桃の所見や、細菌検査結果、血清学的検査結果はなく、術前に扁桃の有効性を診断するには至っていない。

(大堀 純一郎)

引用文献

- 1) Sonozaki H, Mitsui H, Miyanaga Y, et al. Clinical features of 53 cases with pustulotic arthro-osteitis. *Ann Rheum Dis* 1981; 40: 547-553.
- 2) Chamot AM, Benhamou CL, Kahn MF, et al. [Acne-pustulosis-hyperostosis-osteitis syndrome. Results of a national survey. 85 cases]. *REV RHUM MAL OSTEO-M* 1987; 54: 187-196.
- 3) Benhamou CL, Chamot AM, Kahn MF. Synovitis-acne-pustulosis hyperostosis-osteomyelitis syndrome (SAPHO). A new syndrome among the spondyloarthropathies ? *Clin Exp Rheumatol* 1988; 6: 109-112.
- 4) 梅谷芳雄、小野多知夫、五十嵐文雄、他. 扁桃病巣感染と思われる胸肋

鎖骨過形成症(Sternokosto-Klavikulare Hyperostose)の 2 症例. 日扁桃研究会誌
1980; 19: 82-87.

5) 三輪高喜、小森貴、加勢満. 扁桃が病巣と思われた胸肋鎖骨間骨化症の
3 症例. 日扁桃研究会誌 1985; 24: 58-63.

6) 増田はつみ、岡田康司. 掌跖膿疱症性骨関節炎の 7 症例. 日扁桃研究会誌
1989; 28: 155-161.

7) 武田信巳、浜本肇、武田記和、他. 掌跖膿疱症性骨関節炎に対する自験
31 例の検討. 静岡県立総合病院医誌 1991; 7: 17-26.

8) Kataura A, Tsubota H. Clinical analyses of focus tonsil and related
diseases in Japan. Acta otolaryngol Suppl 1996; 523: 161—164.

9) 高原幹. 専門医が知っておくべき扁桃病巣疾患の新展開 扁桃との関連
が明らかになった新たな疾患 SAPHO 症候群. 口咽科 2016; 29: 111-114.

10) Takahara M, Hirata Y, Nagato T, et al. Treatment outcome and
prognostic factors of tonsillectomy for palmoplantar pustulosis and pustulotic
arthro-osteitis: A retrospective subjective and objective quantitative analysis of
138 patients. J Dermatol 2018; 45: 812-823.

- 11) 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 1994; 97: 1601-1607.

IV. PFAPA 症候群

要旨

PFAPA 症候群において、口蓋扁桃摘出術により周期的発熱の消失が期待され、治療オプションとして口蓋扁桃摘出術を推奨する。

PFAPA 症候群とは

PFAPA (periodic fever、aphthous stomatitis、pharyngitis、cervical adenitis) 症候群は周期性発熱を主症状とした広義の自己炎症性疾患であるが、その発症機序は解明されていない。1989 年に Marshall ら¹⁾より初めて報告がなされ、1999 年に Thomas らによって診断基準が作成された²⁾。その後、成人発症例も包括する診断基準が Padeh らによって報告されている (表 7)³⁾。さらに本邦では「自己炎症疾患とその類縁疾患に対する新規診療基盤の確立」研究班より、診断フローチャートが作成されている (図 7)⁴⁾。本邦での疫学は明らかになっていないが、周期性発熱症候群の中では最も頻度が高く、発症頻度は 5000 人に 1 人程度とされる。長期予後は良好であり自然寛解が期待できるが、高熱を周期的

に反復するため発作時における患者および保護者らの負担は大きく、積極的な治療を要することが多い。

Thomasの診断基準²⁰

- I : 5歳までに発症する、周期的に反復する発熱発作
- II : 上気道炎を欠き、次のうち少なくとも一つの炎症所見を有する
 - アフタ性口内炎
 - 頸部リンパ節炎
 - 咽頭炎
- III : 周期性好中球減少症を除外できる
- IV : 間欠期は全く症状を示さない
- V : 正常な成長、精神運動発達

Padehの診断基準³⁰

- 1: 毎月の発熱(いかなる年齢においても周期性の発熱がある)
- 2: 滲出性扁桃炎かつ咽頭培養で陰性
- 3: 頸部リンパ節炎
- 4: ときにアフタ性口内炎
- 5: 発作間欠期は完全に無症状
- 6: ステロイドの単回使用で速やかに改善

表 7 PFAPA 症候群の診断基準

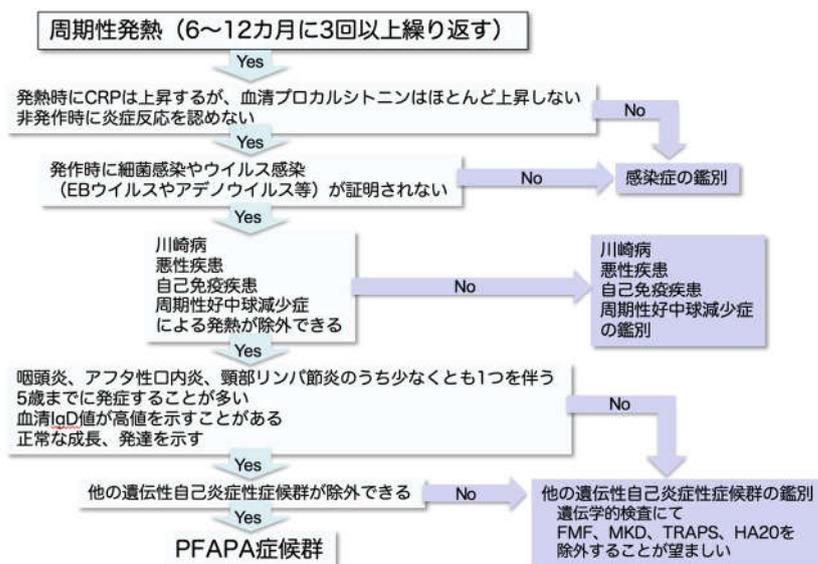


図 7 PFAPA 診断フローチャート

PFAPA 症候群の保存的治療

PFAPA 症候群に対する保存的治療は、発熱発作時のステロイドおよび発症予防を目的としたシメチジン、ロイコトリエン拮抗薬、コルヒチンがある。ステロイドは発熱発作を頓挫させ、速やかに解熱を得ることができる。一方で、ステロイドは病原微生物に対する免疫応答を抑制するため、発熱発作毎に感染症による発熱の可能性を除外する必要がある。またステロイド投与により発作期間が短縮する例が報告されている⁵⁾。

口蓋扁桃摘出術の効果

PFAPA 症候群に対する口蓋扁桃摘出術（以下扁桃摘）の効果を検討した主な報告を表 8 にまとめた⁶⁻¹⁴⁾。全ての報告において、治療効果に関するアウトカムは PFAPA 症候群の主症状である周期性発熱発作の消失である。無作為比較試験は 2 報あり^{6, 8)}、いずれも扁桃摘により経過観察群と比較して著明な発熱発作の減少を報告している。Renko ら⁶⁾の報告では、PFAPA 症候群の小児に対し扁桃摘を施行した 14 例において 6 か月以内の発熱発作はなく、改善率は 100%であった。

一方、経過観察群 12 例では改善率は 50%にとどまり、6 ヶ月の経過観察のうち、最終的に 5 例が扁桃摘を受け、いずれの患者も手術後に発熱発作は消失している。Garavello ら⁸⁾の報告では、PFAPA 症候群の小児に対し、扁桃摘およびアデノイド切除術を施行した 19 例のうち、12 例（63%）で術後 18 か月まで発熱発作が 1 度もなかったのに対し、保存的治療を行った 20 例のうち、発熱発作の消失を確認できたのは 1 例（5%）のみであった。また手術群で完全寛解に至らなかった症例でも、経過観察群と比較して発作間欠期の延長と、発作期間の減少を認め、19 例全例が術後 1 年以降で発熱発作が消失した。これらの報告は観察期間が Renko らは 1 年、Garavello らは 18 ヶ月と比較的短く、症例数も少ないことがコクランライブラリーでも指摘されているが¹⁵⁾、Lantto ら¹¹⁾は扁桃摘（一部アデノイド切除も追加）を行なった症例で診断基準を満たす 58 例を長期的に検討し、中央値 107 か月の検討で 56 例（98%）が発熱消失を維持していると報告している。また、Licameli ら⁹⁾は 102 例と多数の手術症例を中央値 43 か月と比較的長期間でまとめ、99 例は術後すぐに発熱発作が消失し再発なく、1 例は半年経過して消失、1 例は発熱発作頻度の減少が認められたと報告している。それに対し、Vigo ら¹⁰⁾は扁桃摘 41 例と保存的治療 234 例を 4 年以上の経過でまとめ、

発熱消失はそれぞれ 27 例 (66%)、147 例 (63%) と差が認められなかったと報告している。扁桃摘効果が他の報告と比較して低いが、後ろ向きの検討で扁桃摘の適応が家族歴を有する症例やステロイド抵抗性の症例など偏っていること、扁桃摘後の経過観察期間が不明であること、扁桃摘効果が不十分だった症例でもその後の保存的治療により発熱が消失している事などが関与している可能性がある。

本邦での報告では原ら¹³⁾が 19 例に扁桃摘を行い、15 例 (79%) は発熱が消失し再発なく、残り 3 例も発熱頻度の低下を認めたと報告している。

著者	年	症例数	年齢 (中央値)	男:女	治療	期間:か月 (中央値)	発熱消失数	備考
Renko M ⁶⁾	2007	14	1.5-14(4.2)	8:6	扁桃摘	6	14(100%)*	Randomized Controlled Trial(RCT)
		12	1.5-7.2(4)	8:4	経過観察	6	6(50%)	非消失6例中5例に扁桃摘を行い、全例改善
Licameli G ⁷⁾	2008	27	2-18	13:14	扁桃摘+アデノイド切除	8-41	26(96%)	
Garavello W ⁸⁾	2009	19	3-13(5.4)	9:10	扁桃摘+アデノイド切除	18	12(63%)*	RCT 1年後の発熱消失率100% ステロイド使用率50%
		20	2-12(4.9)	13:7	経過観察	18	1(5%)	ステロイド使用率88%
Licameli G ⁹⁾	2012	102	1.5-14.9(4.8)	不明	扁桃摘+アデノイド切除	6-77(43)	99(97%)	残りの3例の1例は改善、1例は半年後消失
Vigo G ¹⁰⁾	2014	41	1.6-13.1(5.3)#	23:18	扁桃摘	20-149(69)\$	27(66%)	扁桃摘適応 家族歴、ステロイド抵抗等
		234	(3.1)#	139:95	ステロイド 経過観察	12-201(52)\$	147(63%)	扁桃摘後経過観察期間は不明
Lantto U ¹¹⁾	2016	58	1.3-8.8(3.3)	38:20	扁桃摘+アデノイド切除	35-239(107)	56(97%)	手術症例を後方追試で診断基準に 当てはまるものを抽出
Erdogan F ¹²⁾	2016	75	(4.4)	49:26	扁桃摘+アデノイド切除	(24)	74(99%)	ステロイド抵抗性の症例に手術を推奨
		30	(4.9)	17:13	ステロイド	(24)	17(57%)	
原 ¹³⁾	2017	19	4-14(6)	10:9	扁桃摘	4-38	15(79%)	残りの3症例も発熱頻度は低下
Aktas O ¹⁴⁾	2019	23	3-7(4.2)	14:7	扁桃摘+アデノイド切除	>12	21(91%)	

扁桃摘:口蓋扁桃摘出術 *有意差あり(p<0.01) #推定値 \$全経過観察期間

表 8 PFAPA 症候群における口蓋扁桃摘出術の効果

PFAPA 症候群における口蓋扁桃摘出術の適応

PFAPA 症候群に対する扁桃摘の効果は顕著であり、小児科から紹介される症例において積極的に手術を勧めるべきであると思われる。PFAPA 症候群に対するアデノイド切除術併用の効果に関しては検討がされていないため不明であるが、扁桃摘単独での報告^{6,13)}においても 9 割以上の消失率を認めるため、アデノイド切除術を併用せずとも十分な効果が期待できると考えられる。

(河野 正充)

引用文献

- 1) Marshall GS, Edwards KM, Lawton AR. PFAPA syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8: 658-659
- 2) Thomas KT, Feder HM Jr, Lawton AR, et al. Periodic fever syndrome in children. *J Pediatr* 1999; 135: 15-21
- 3) Padeh S. Periodic fever syndromes. *Pediatr Clin North Am* 2005; 52: 577-609
- 4) 「自己炎症疾患とその類縁疾患に対する新規診療基盤の確立」研究班.

自己炎症疾患とその類縁疾患に対する新規診療基盤の確立. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業. 2013.

5) Yazgan H, Gültekin E, Yazıcılar O, et al. Comparison of conventional and low dose steroid in the treatment of PFAPA syndrome: preliminary study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2012; 76: 1588-1590.

6) Renko M, Salo E, Putto-Laurila A, et al. A randomized, controlled trial of tonsillectomy in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis syndrome. *J Pediatr* 2007; 151: 289-292.

7) Licameli G, Jeffrey J, Luz J, et al. Effect of adenotonsillectomy in PFAPA syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2008; 134: 136-140.

8) Garavello W, Romagnoli M, Gaini RM. Effectiveness of adenotonsillectomy in PFAPA syndrome: a randomized study. *J Pediatr*. 2009; 155: 250-253.

9) Licameli G, Lawton M, Kenna M, et al. Long-term surgical outcomes of adenotonsillectomy for PFAPA syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2012; 138: 902-906.

- 10) Vigo G, Martini G, Zoppi S, et al. Tonsillectomy efficacy in children with PFAPA syndrome is comparable to the standard medical treatment: a long-term observational study. *Clin Exp Rheumatol* 2014; 32: S156-159.
- 11) Lantto U, Koivunen P, Tapiainen T, et al. Long-Term Outcome of Classic and Incomplete PFAPA (Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Adenitis) Syndrome after Tonsillectomy. *J Pediatr* 2016; 179: 172-177.
- 12) Erdogan F, Kulak K, Öztürk O, et al. Surgery vs medical treatment in the management of PFAPA syndrome: a comparative trial. *Paediatr Int Child Health* 2016; 36: 270-274.
- 13) 原真理子、吉浜圭祐、小森学、他. 口蓋扁桃摘出術を施行した Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis syndrome の検討. *日耳鼻* 2017; 120: 209-216.
- 14) Aktas O, Aytuluk HG, Caliskan SK, et al. Long-term follow-up of tonsillectomy efficacy in children with PFAPA syndrome. *Braz J Otorhinolaryngol* 2019; 85: 78-82.
- 15) Burton MJ, Pollard AJ, Ramsden JD, et al. Tonsillectomy for periodic

fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome (PFAPA).

Cochrane Database of Systematic Reviews 2019, Issue 12. Art. No.: CD008669.

V. IgA 血管炎

要旨

IgA 血管炎において、口蓋扁桃摘出術により皮疹、血尿、蛋白尿、腹痛等の臨床症状の早期の改善が期待され、特に難治例や腎炎合併例において治療オプションとして口蓋扁桃摘出術を推奨する。

IgA 血管炎とは

IgA 血管炎は以前はヘノッホ・シェーンライン紫斑病とも呼ばれ、細小動脈から毛細血管の IgA 沈着を伴う血管炎により紫斑、関節痛/関節炎、腹痛、腎炎（紫斑病性腎炎）等の症状を来す疾患である。好発年齢は 6 歳とされ、男児にやや多い。一般に予後は良好であるが、紫斑病性腎炎の合併例の中には末期腎不全に至る例も存在する。紫斑病性腎炎では IgA 腎症と同様に糸球体への IgA の沈着や上気道炎での増悪を認め、背景に共通の免疫異常が関与していると推測される。

口蓋扁桃摘出術の効果

IgA 血管炎に対する口蓋扁桃摘出術（以下扁桃摘）の効果に対する報告は複数認められ、すべてがその有効性を示すものである（表9）¹⁻⁸⁾。Yan ら⁶⁾は反復性の発熱や咽頭痛と、口蓋扁桃の表面不整、陰窩拡大があると定義された慢性扁桃炎を伴う IgA 血管炎症例に対する無作為化臨床試験を行っている。抗菌薬や抗ヒスタミン剤投与による保存的治療のみの群と扁桃摘を追加した群において、両群ともに症状や尿所見の寛解を認めたが、扁桃摘群では皮疹・血尿・蛋白尿・腹痛の4症状の持続期間が有意に短縮した。その他の後ろ向き比較試験として、Umeda ら⁸⁾は紫斑病性腎炎を扁桃摘＋ステロイドパルス療法（以下扁桃摘パルス療法）群とパルス療法群で比較検討し、臨床的寛解は両群ともほぼ全例に認められたが、パルス群でのみ尿所見異常の再発を認め、非再発をエンドポイントとしたログランク検定にて有意に扁桃摘パルス療法群にて再発が少ないことを示した。観察研究においては、永野ら⁷⁾は190例と多数の症例を検討し、全例に皮疹の改善、臨床的寛解、腎機能保持を認めたと報告している。他の報告においても、扁桃摘による紫斑などの症状の改善⁴⁾、紫斑病性腎炎における尿蛋白および尿潜血の陰性化（臨床的寛解）¹⁻⁵⁾、腎機能保存^{2,5)}が報告されており、扁桃摘の効果は高いと考えられる。

口蓋扁桃摘出術の適応

Yan ら⁶⁾の報告では扁桃群に比較して期間は延長するものの、保存的治療群においても最終的には臨床症状が改善している。安達ら¹⁾、Inoue ら^{2,3)}、永野ら⁷⁾は保存的治療で改善しない症例に対して扁桃摘を実施し、全例で治癒したと報告している。紫斑病性腎炎の合併は本疾患の長期予後を左右する重要な因子であるが⁹⁾、安達ら¹⁾、Inoue ら²⁾、Kanai ら⁵⁾、Yan ら⁶⁾、永野ら⁷⁾は紫斑病性腎炎合併症例を多数検討し、全例尿所見の改善を認め、Inoue ら²⁾、Kanai ら⁵⁾、永野ら⁷⁾はさらに腎機能の悪化を認めなかったと報告している。加えて、Inoue ら²⁾は扁桃摘までの期間と臨床的寛解までの期間に相関があることを報告している。従って保存的治療に抵抗する症例、腎炎の合併のある症例に対しては特に早期に扁桃摘の実施を検討することが勧められる。

安達らは 4/7 例 (57%) に上気道感染を¹⁾、Inoue らは 28/40 例 (70%) に歯周炎や扁桃炎、副鼻腔炎といった感染を合併したと報告しており³⁾、高原らは 10/11 例 (91%) に扁桃炎の既往があったと報告している⁴⁾。Yan らの RCT においても対象者は慢性扁桃炎を合併した IgA 血管炎症例としており¹⁾、上気道

感染との関連が示唆される。

報告者	報告年	治療法	症例数	腎炎合併	年齢(中央値)	観察期間:か月(中央値)	皮疹改善	臨床的寛解	腎機能保持	備考
安達 ¹⁾	2006	扁桃摘出術	7	7	3-13(8)	64-86(74)		7(100%)		術後1年で全例寛解
Inoue ²⁾	2007	扁桃摘出術	16	16	4-13(7)	26-112(59)		16(100%)	16(100%)	術後2年で全例寛解 早期扁桃摘出症例は寛解までの期間も短い
Inoue ³⁾	2008	扁桃摘出術 ±アデノイド切除	8	3	3-14(7)	<3	8(100%)	3(100%)		難治例に対してのみ扁桃摘出を実施
高原 ⁴⁾	2009	扁桃摘出術	11	3	16-51(28)	24-120(36)	11(100%)	1(33%)		非寛解2例も尿所見改善
Kanai ⁵⁾	2011	扁桃摘出術	9	9	5-11(7)	31-53(44)		8(89%)	9(100%)	扁桃摘出後腎生検にて悪化は1例
Yan ⁶⁾	2015	扁桃摘出術	26	26	3-12	不明	26(100%)	26(100%)		Randomized Controlled Trial 扁桃摘出群で症状の持続時間が短縮した
		保存的治療	30	30			30(100%)	30(100%)		
永野 ⁷⁾	2018	扁桃摘出術 ±アデノイド切除 ±パルス	190	40	(6.9)	60-216	190(100%)	40(100%)	40(100%)	全例で完治と記載
Umeda ⁸⁾	2020	扁桃摘出術	31	31	5.9-9.0(6.7)	24-57.6(40.8)		29(94%)	尿所見再発0(0%)	非再発期間のログランク検定にて2群間で有意差あり
		パルス	40	40	6.2-10.7(7.7)	70.8-118.8(92.4)		40(100%)	尿所見再発10(25%)	

扁桃摘出術:口蓋扁桃摘出術 パルス:ステロイドパルス療法

表9 IgA 血管炎に対する口蓋扁桃摘出術の効果

(平野 愛)

引用文献

1) 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 2006; 109: 696-702

2) Inoue CN, Chiba Y, Morimoto T, et al. Tonsillectomy in the treatment

of pediatric Henoch-Schönlein nephritis. Clin Nephrol 2007; 67: 298-305.

- 3) Inoue CN, Nagasaka T, Matsutani S, et al. Efficacy of early dental and ENT therapy in preventing nephropathy in pediatric Henoch-Schönlein purpura. *Clin Rheumatol* 2008; 27: 1489-1496.
- 4) 高原幹、上田征吾、東谷敏孝、他. 尋常性乾癬、アナフィラクトイド紫斑病、ベーチェット病等の扁桃病巣皮膚疾患における扁桃摘出術の有効性. *口咽科* 2009; 22: 43-47.
- 5) Kanai H, Sawanobori E, Kobayashi A, et al. Early treatment with methylprednisolone pulse therapy combined with tonsillectomy for heavy proteinuric henoch-schönlein purpura nephritis in children. *Nephron Extra* 2011; 1: 101-111.
- 6) Yan M, Wang Z, Niu N, et al. Relationship between chronic tonsillitis and Henoch-Schonlein purpura. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8: 14060-14064.
- 7) 永野千代子. Tonsil induced autoimmune/inflammatory syndrome (TIAS)としてのIgA血管炎. *アレルギー・免疫* 2018; 25: 84-93.
- 8) Umeda C, Fujinaga S, Endo A, et al. Preventive Effect of Tonsillectomy on Recurrence of Henoch- Schönlein Purpura Nephritis after Intravenous

Methylprednisolone Pulse Therapy. Tohoku J. Exp. Med 2020; 250: 61-69.

9) 禾千絵子、鈴木祐介. 血管炎 (第2版) -基礎と臨床のクロストーク 小
型血管炎 IgA 血管炎 疫学・病態. 日本臨床 2018; 76: 388-392.

VI. 尋常性乾癬、滴状乾癬

要旨

尋常性乾癬、滴状乾癬において、口蓋扁桃摘出術による皮疹の改善が期待され、治療オプションとして口蓋扁桃摘出術を推奨する。

尋常性乾癬、滴状乾癬とは

尋常性乾癬は原因不明の炎症性角化症であり、境界明瞭な紅斑と銀白色雲母の鱗屑が四肢伸側などに好発する皮膚疾患である。周期的に改善はするものの、完全に治癒する症例は少なく極めて難治性であると言われている。滴状乾癬は乾癬の1型であり溶連菌などの急性上気道炎後、尋常性乾癬よりも小型の鱗屑を伴った紅斑が出現する疾患である。予後は良好だが、再発を繰り返すものや慢性に経過し尋常性乾癬に移行する症例も存在する。これらの疾患は上気道感染により皮疹の発症、増悪が認められることがあり、以前より扁桃病巣疾患として口蓋扁桃摘出術（以下扁桃摘）の有効性が指摘されてきた¹⁾。

口蓋扁桃摘出術の効果

乾癬に対する扁桃摘による皮疹の改善効果を検討した報告は複数認められる。

その有効性を表 10¹⁻⁷⁾にまとめた。耳鼻咽喉科からの報告として、浜本ら⁴⁾は皮膚科での保存的加療に対し抵抗性を示した難治性の尋常性乾癬患者で扁桃摘後 6 か月以上経過を観察した 35 例を検討し、皮疹改善率(術前の皮疹と比較し、50%以上改善した症例数の割合)はおよそ半数である 48.6%であり、皮疹消失率(術後に皮疹が消失した症例数の割合)は 28.6%であったと報告している。高橋ら³⁾は扁桃摘後 3 年以上経過観察可能であった 21 例の乾癬症例のうち、扁桃摘後 1 年での皮疹改善率は 41%であり、扁桃摘後 3 年での皮疹改善率は 62%であったと報告している。また、高原ら¹⁾は平均 5.9 年と長期間の経過観察をした乾癬症例を尋常性乾癬 12 例と滴状乾癬 5 例に分けて扁桃摘の有効性を報告しているが、尋常性乾癬の皮疹改善率は 58%、皮疹消失率は 33%、滴状乾癬の皮疹改善率は 100%、皮疹消失率は 40%であったと報告している。Hone⁵⁾らは皮膚科での治療に抵抗性を示した乾癬患者 13 例を尋常性乾癬 7 例と滴状乾癬 6 例に分けて扁桃摘の有効性を検討したところ、尋常性乾癬では皮疹改善率 57%、皮疹消失率 28%であったのに対し、滴状乾癬では皮疹改善率 100%、皮疹消失率 83%であったと報告

している。さらに Nyfors ²⁾らは皮膚科での治療に抵抗性を示し、扁摘を行なった尋常性乾癬患者 74 例を対象にアンケート調査を実施し、皮疹改善率は 71%、皮疹消失率は 32%であったと報告している。

皮膚科からの報告として、飯田ら ⁶⁾は扁摘後 6 か月以上経過観察可能であった乾癬患者 41 例を検討し、皮疹改善(皮疹の体表に占める範囲が術前の 0~20%以上減少)したものは 37%、著効(皮疹の体表に占める範囲が術前の 80~100%以上減少)したものは 15%と報告している。また、女性では 50%、20 歳以下では 86%、滴状乾癬 4 例では 75%に皮疹改善を認め、扁摘効果が高いことを考察している。であったことも報告している。また、Thorleifsdottir ら ^{7, 8)}は乾癬患者に対する扁摘の効果を検討した報告では唯一となるランダム化比較試験を行っている。咽頭痛に伴う皮疹の増悪の既往がある尋常性乾癬患者 29 例を扁摘群 15 例、非扁摘群 14 例に分け、24 か月間の観察期間での皮疹所見を Psoriasis area and severity index (PASI) でスコアリングし ⁷⁾、乾癬症状による生活への影響を Psoriasis disability index (PDI)、Psoriasis life stress inventory (PDLI) で評価した ⁸⁾。その結果、PASI スコアについては非扁摘群では観察期間中スコアの変化を認めなかったのに対し、扁摘群では PASI30 (PASI スコアが 30%以上改善

した症例)は86%であり、非扁桃摘群と比較し、扁桃摘群で統計学的有意差をもって皮疹が改善していたことを報告している⁷⁾。さらに、非扁桃摘群では観察期間中ほとんどPDI、PDLIスコアの変化を認めなかったのに対し、扁桃摘群ではPDIスコアは平均50%低下し、PDLIスコアは平均59%低下しており、非扁桃摘群と比較し、扁桃摘群では統計学的有意差をもって乾癬症状による生活への影響が改善していたことも報告している⁸⁾。

口蓋扁桃摘出術の適応

現在のところ、乾癬における手術適応を決定する因子として明らかなものは報告されていない。しかし、若年^{4, 6)}、女性^{4, 6, 8, 9)}、扁桃炎・上気道炎に伴う皮疹の増悪の既往を認める^{1, 7, 11)}症例において効果が高いとする報告が複数存在する。さらに、上記3因子がお互いに相関し合うことも報告されている¹¹⁾。

滴状乾癬症例の報告は尋常性乾癬症例と比較すると症例数が明らかに少ないが、本疾患では特に扁桃摘効果が高い^{1, 5, 6, 10, 11)}とする報告が多い。扁桃摘の手術リスクを踏まえ上記予後因子や改善率を患者に提示し、治療オプションとして手術を勧めるべきと考える。

報告者	報告年	治療法	症例数	病型	男:女	年齢(平均)	観察期間: か月(平均)	消失例	有効例	評価法	改善因子、備考
Nyfors ²⁾	1976	扁桃摘	74	尋常性	18:56	4-33(14)	7-204(54)	24(32%)	53(72%)	自覚的評価	小児、青年期における検討
高橋 ³⁾	1989	扁桃摘	21						13(62%)	耳鼻科医診察	
浜本 ⁴⁾	1994	扁桃摘	35	尋常性	16:19	5-61(27)	>6	10(29%)	17(49%)	耳鼻科医診察	若年女性
Hone ⁵⁾	1996	扁桃摘	7	尋常性	1:12	6-28(17)	6-52(26)	2(28%)	4(57%)	自覚的評価	
			6	滴状				5(83%)	6(100%)		
飯田 ⁶⁾	1997	扁桃摘	37	尋常性	25:16	5-65(29)	>6	6(15%)	12(32%)	耳鼻科医診察	若年者、女性、滴状乾癬
			4	滴状					3(75%)		
高原 ¹⁾	2009	扁桃摘	12	尋常性	7:5	9-46(29)	36-180(72)	4(33%)	7(58%)	自覚的評価	扁桃炎、上気道炎による皮疹の増悪の既往
			5	滴状	1:4	18-29(25)	12-192(60)	2(40%)	5(100%)		
Thorleifsdottir ⁷⁾	2012	扁桃摘	15	尋常性	3:12	(35)	24		13(87%)	PASI	Randomized Controlled Trial 咽頭炎後皮疹の増悪の既往 がある症例を検討
		非扁桃摘	14		6:8	(35)			0(0%)		

扁桃摘:口蓋扁桃摘出術 有効例:術後皮疹が30%以上改善した症例数 PASI:Psoriasis area and severity index

表 10 乾癬に対する口蓋扁桃摘出術の効果に関する報告

(角木 拓也)

引用文献

- 1) 高原幹、上田征吾、東谷敏孝、他. 扁桃病巣皮膚疾患に対する扁桃摘出術の効果と限界 尋常性乾癬、アナフィラクトイド紫斑病、ベーチェット病等の扁桃病巣皮膚疾患における扁桃摘出術の有効性. 口咽科 2009; 22: 43-47.
- 2) Nyfors A, Rasmussen PA, Lemholt K. et al. Improvement of recalcitrant psoriasis vulgaris after tonsillectomy. Acta Derm Venereol. 1976 ;56: 235-8.
- 3) 高橋志光、坂倉康夫、鈴木恵理、他. 皮膚科疾患における扁桃病巣感染症 扁桃病巣感染症の二次疾患に及ぼす影響と扁桃誘発試験の診断的価値につ

いて. 日扁桃研究会誌 1989; 28: 131-137.

4) 浜本誠、形浦昭克、久々湊靖、他. 尋常性乾癬に対する扁桃摘出術の効果. 耳鼻臨床 1994; 87: 1537-1541.

5) Hone SW, Donnelly MJ, Powell F, Blayney AW. Clearance of recalcitrant psoriasis after tonsillectomy. Otolaryngol Allied Sci 1996; 21: 546-547.

6) 飯田憲治、堀越貴志、田中智、他. 乾癬に対する扁桃摘出術の適応について. 日皮会誌 1997; 107: 631-634.

7) Thorleifsdottir RH, Sigurdardottir SL, Sigurgeirsson B, et al. Improvement of psoriasis after tonsillectomy is associated with a decrease in the frequency of circulating T cells that recognize streptococcal determinants and homologous skin determinants. J Immunol 2012; 188: 5160-5165.

8) Thorleifsdottir RH, Sigurdardottir SL, Sigurgeirsson B, et al. Patient-reported Outcomes and Clinical Response in Patients with Moderate-to-severe Plaque Psoriasis Treated with Tonsillectomy: A Randomized Controlled Trial. Acta Derm Venereol. 2017; 97: 340-345.

9) 高原幹、板東伸幸、今田正信、他. 乾癬における扁桃摘出術の有用性と

扁桃の免疫組織学的検索. 日耳鼻 2001; 104: 1065-1070.

10) 小林博人、石崎宏、武田行正、他. 乾癬の扁桃摘出術. 皮膚 1987; 29: 748-752.

11) Thorleifsdottir RH, Eysteinsdóttir JH, Olafsson JH, et al. Throat Infections are Associated with Exacerbation in a Substantial Proportion of Patients with Chronic Plaque Psoriasis. *Acta Derm Venereol* 2016; 96: 788-791.

VII. 反応性関節炎、関節リウマチ

要旨

反応性関節炎、関節リウマチにおいて、口蓋扁桃摘出術は症状改善に有効である可能性があり、治療オプションとして口蓋扁桃摘出術を提案する。

反応性関節炎

細菌感染に起因する扁桃炎に伴って生じた関節炎を反応性関節炎と呼び、扁桃病巣疾患の一つと考えられている。多くは血清のリウマトイド因子は陰性で、足、膝などに非対称性の関節炎を起こす。ただし、近年では反応性関節炎を HLA-B27 と関連している症例のみに限局し、それ以外を感染症関連関節炎と区別して呼ぶことも提唱されている^{1,2)}。小林ら^{3,4)}は反応性関節炎の患者 21 例中、抗菌薬投与により治癒に至らなかった 8 例に対し口蓋扁桃摘出術（以後扁桃摘）を行い、全例が治癒したと報告している。

関節リウマチ

関節リウマチに対しては、大黒ら⁵⁾、Katauraら⁶⁾が18例に対して扁桃摘出術を実施し、66.7%で関節痛などの症状が改善したと報告している。後藤は関節リウマチ患者300例に無選択的に扁桃摘出術を行ったところ、術後短期(約1週間)観察で93.4%、また長期(2年間)観察で83.3%の症例に症状の改善を認めたと報告している⁷⁾。しかし、リウマチ因子が陰性の関節リウマチでは反応性関節炎と鑑別が時に難しく²⁾、特に年次の古い報告に関してはその解釈に注意が必要である。

口蓋扁桃摘出術の効果

反応性関節炎、関節リウマチいずれも後ろ向きの観察研究が数編報告されているのみであり、報告施設が限られているため情報が限定的で一般的な評価は難しいが、トリガーが扁桃炎と考えられる反応性関節炎については常識的に考えて扁桃摘出術は有効である可能性が高い。両疾患において、その改善率を説明し、治療法の選択肢として扁桃摘出術を提案して良いと考えられる。

引用文献

- 1) Sieper J, Braun J, Kingsley GH. Report on the Fourth International

Workshop on Reactive Arthritis. Arthritis Rheum 2000 ; 43 : 720-734.

2) 小林茂人、谷口義典、田村直人. 反応性関節炎:-レンサ球菌感染後の反応性関節炎・扁桃炎に伴う関節炎-. 日本臨床 2021 ; 79 : 1060-1066.

3) Kobayashi S, Tamura N, Akimoto T, et al. Reactive arthritis induced by tonsillitis. Acta Otolaryngol Suppl. 1996; 523: 206-211.

4) 小林茂人、市川銀一郎. 扁桃炎に伴う反応性関節炎と扁桃摘出術の効果. 日脊椎関節炎会誌 2011; 3: 17-20.

5) 大黒慎二、形浦昭克、久々湊靖、他. 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 1994; 97: 1601-1607.

6) Kataura A, Tsubota H. Clinical analyses of focus tonsil and related diseases in Japan. Acta Otolaryngol Suppl 1996; 523: 161-164.

7) 後藤敏郎. 慢性関節リウマチ患者の扁桃摘出の効果 常在性感染巣としての扁桃病巣の潜在性. 医事新報 1984; 3157: 43-46.

VIII. その他の扁桃病巣疾患

要約

各論で記載した以外の扁桃病巣疾患としてベーチェット病、結節性紅斑、潰瘍性大腸炎、微熱があり、それぞれ症例報告あるいは少数の症例研究にて口蓋扁桃摘出術の有効性が報告されている。よって、本人や主科の意見等を踏まえ、治療オプションとして口蓋扁桃摘出術を提案する。

はじめに

扁桃病巣疾患の代表として掌蹠膿疱症、胸肋鎖骨過形成症、IgA 腎症があり、それ以外に尋常性乾癬、IgA 血管炎、結節性紅斑などの皮膚疾患、紫斑病性腎炎や溶連菌感染後糸球体腎炎などの腎疾患、PFAPA (periodic fever、aphthous stomatitis、pharyngitis、cervical adenitis) 症候群、ベーチェット病、炎症性腸疾患などの炎症性疾患、関節リウマチや反応性関節炎などの骨疾患が報告されている。本稿ではこの中で各論にて扱っていない疾患について言及する。

ペーチェット病

ペーチェット病は、口腔咽頭などの消化管粘膜潰瘍、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原因不明の難治性の炎症性疾患である。ペーチェット病と扁桃の関連性に関しては、橋本ら¹⁾は120例のペーチェット病のうち、上気道炎や扁桃炎により発病または症状が悪化する例が73例(60%)に認められることを報告している。また、ペーチェット病では *Streptococcus sanguis* への過剰免疫応答が病因に深く関与していることが知られているが²⁾、口腔内常在菌である *S.sanguis* が、ペーチェット病患者扁桃から多く検出されることから³⁾、その過剰免疫応答の場が扁桃である可能性が示唆される。実際に本疾患における口蓋扁桃摘出術（以下扁桃摘）の有効性を検討した久々湊らの報告では⁴⁾、10例中皮膚症状と口内アフタの改善は8例に認められ、高原らの報告では⁵⁾、8例全例少なくとも一つ以上の症状の改善を認めた。また、二つ以上症状が消失した3症例では扁桃炎の既往、上気道炎時の症状増悪が認められ、これらの因子を持つ症例は扁桃摘の効果が高いことが推測された。

結節性紅斑

主に下腿に円形ないし不規則形のしこりと圧痛を伴う紅斑が多発する皮膚疾患で、原因は多彩だが、上気道炎に伴い発症することが多く、細菌感染に伴う反応性のアレルギー反応であると考えられている。通常は数週間で改善するが、慢性に経過する症例も存在する。以前より扁桃との関連性が示唆されており、扁桃摘が著効した結節性紅斑例が複数報告されている^{5,6)}。

潰瘍性大腸炎

潰瘍性大腸炎は大腸粘膜にびらん、潰瘍をびまん性に形成する疾患であり、患者は粘血便、腹痛、発熱を主症状とし、多くの場合寛解と再燃を繰り返し慢性に経過する。本症の原因は不明であるが、その発症に免疫異常や腸内細菌が関与しているという考え方が有力である。以前より扁桃との関連性が示唆されており、扁桃摘が著効した潰瘍性大腸炎例が複数報告されている⁷⁻⁹⁾。

微熱

微熱の定義は諸家により若干異なるが、一般的には長期間 38°Cを超えない発

熱が持続、あるいは一定刻に出現する病状を指す¹⁰⁾。他科にて感染症、悪性腫瘍、膠原病等の明らかな原因が同定できず、耳鼻咽喉科領域の精査として紹介されることが多い¹¹⁾。扁桃所見にて陰窩内の膿栓が観察され圧迫等により流出する。中山ら¹⁰⁾は原因不明の微熱 23 症例に扁桃摘を行い、消失 20 例 (87%)、竹内ら¹²⁾は 20 症例中消失 15 例 (75%)、改善 2 例 (10%)、村形らは¹³⁾ 30 症例中 22 例 (73%) に症状の改善を認めたと報告している。さらに打ち消し試験としての扁桃陰窩洗浄の陽性適中率は 84%、陰性適中率は 80% と高率であり、本疾患の病巣診断のため行うべき検査と考える¹³⁾。

終わりに

上記疾患はそれぞれ症例報告あるいは少数の症例研究ではあるが扁桃摘の有効性が報告されている。よって、本人や主科の意見を踏まえ、扁桃摘を提案して良いと考えられる。

(高原 幹)

引用文献

- 1) 橋本喬史. ベーチェット病と扁桃炎、齲齒. 厚生省特定疾患ベーチェット病調査研究班（編）. 昭和 63 年度研究業績. 東京：厚生省; 1989: 66-67.
- 2) Hirohata S, Oka H, Mizushima Y. Streptococcal-related antigens stimulate production of IL6 and interferon-gamma by T cells from patients with Behcet's disease. *Cell Immunol* 1992; 140: 410-419.
- 3) 大野重昭、小竹聡、吉川浩二、他. ベーチェット病における口腔内細菌叢の検索. 厚生省特定疾患ベーチェット病調査研究班（編）. 昭和 61 年度研究業績. 東京：厚生省; 1987: 142-145.
- 4) 久々湊靖、秋田信人、浜本誠、他. ベーチェット病における扁桃摘出効果の検討. *耳鼻臨床* 1995; 88: 65-70.
- 5) 高原幹、上田征吾、東谷敏孝、他. 尋常性乾癬、アナフィラクトイド紫斑病、ベーチェット病などの扁桃病巣皮膚疾患における扁桃摘出術の有効性. *口咽科* 2009; 22: 43-47.
- 6) 小寺一希、高木誠治、内田雅文、他. 病巣感染症に対する口蓋扁桃摘出術の効果. *耳鼻* 2000; 46: 21-24.

- 7) 郭宗佐、周明仁、水野正浩、他. 扁桃病巣感染が疑われた潰瘍性大腸炎の一症例. 日扁桃研究会誌 1989; 28: 218-224.
- 8) 南谷肇子、蔦佳明、江川博、他. 口蓋扁桃摘出術により臨床症状の改善をみた潰瘍性大腸炎の一症例. 日扁桃研究会誌 1991; 30: 128-134.
- 9) 若島純一、原渕保明、山口治浩. 扁桃摘出術が著効を呈した潰瘍性大腸炎例. 耳鼻臨床 1997; 90: 693-697.
- 10) 中山将太郎、山田朋之、大石公直、他. 扁桃と微熱の臨床的考察. 耳鼻咽喉科 1979; 51: 553-557.
- 11) 村形寿郎. 微熱. 形浦昭克(編). 今日の扁桃学. 東京: 金原出版; 1999: 207-208.
- 12) 竹内淳、八木沢幹夫、徳田寿一、他. 当科における扁桃性病巣感染症 特に微熱症例. 耳鼻臨床 1993; 補 65: 102-105.
- 13) 村形寿郎、氷見徹夫、浜本誠、他. 微熱に対する扁桃摘出術の効果. 耳鼻臨床 1995; 補 84: 77-81.

索引（日本語）

あ

IgA 血管炎

IgA 腎症

遺残扁桃

か

潰瘍性大腸炎

カクテル療法

関節リウマチ

胸肋鎖骨過形成症

金属アレルギー

結節性紅斑

抗ケラチン抗体

抗ストレプトキナーゼ抗体価

抗streptolysin-O 抗体価

骨シンチグラフィ

さ

SAPHO 症候群

歯科治療

菌性感染

紫斑病性腎炎

周期性発熱症候群

術後出血

上咽頭処置

掌蹠膿疱症

掌蹠膿疱症性関節炎

腎移植後 IgA 腎症

尋常性乾癬

ステロイドパルス療法

た

多剤併用療法

T細胞受容体

滴状感染

糖鎖不全 IgA1

な

熱ショックタンパク質

は

パラインフルエンザ菌

反応性関節炎

PFAPA 症候群

微熱

皮膚リンパ球抗原

β 1 インテグリン

ペーチェット病

扁桃打消試験

扁桃摘出術

扁桃摘出術+ステロイドパルス療法

扁桃摘出術合併症

扁桃誘発試験

ま

慢性上咽頭炎

味覚障害

や

溶血性レンサ球菌（溶連菌）

予防的扁桃摘

臨床的寛解

ら

リンパ上皮共生

リンパ濾胞

濾胞ヘルパーT細胞

わ

ワルダイエル咽頭輪

索引、略語集 (英語)

Arabic number

16S rRNA

A

A proliferation-inducing ligand: APRIL

Antistreptokinase: ASK

Antistreptolysin O antibody: ASO

B

B-cell activating factor: BAFF

Beta-1 integrin: β 1 integrin

C

Chemokine receptor 6: CCR6

COI: Conflict of interest

CpG oligodeoxynucleotide: CpG-ODN

Cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4: CTLA-4

CX3C chemokine receptor 1: CX3CR1

D

Damage-associated molecular patterns: DAMPs

E

Evidence-based medicine: EBM

End stage kidney disease: ESKD

F

Follicular Helper Cells: Tfh

H

Haemophilus parainfluenzae: HP

Heat-shock protein: HSP

I

IgA nephropathy: IgAN

Inducible T-cell co-stimulator, inducible T-cell costimulator: ICOS

Interferon-gamma: IFN- γ

Interleukin-6: IL-6

K

Krypto-Lymphon

L

Lympho-epithelial symbiosis: LES

M

Mucosa-associated lymphoid tissue: MALT

N

Nasopharyngeal-associated lymphoid tissue: NALT

P

Palmoplantar Pustulosis Area and Severity Index: PPPASI

Palmoplantar Pustulosis: PPP

Pathogen-associated molecular patterns: PAMPs

Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis syndrome: PFAPA
syndrome

Psoriasis area and severity index: PASI

Psoriasis disability index: PDI

Psoriasis life stress inventory: PDLI

Pustulotic arthro-osteitis: PAO

R

Randomized clinical (controlled) trial: RCT

S

Smad7

Sternocostoclavicular hyperostosis: SCCH

Streptococcus salivarius

Supportive periodontal therapy: SPT

Surrogate marker

Syndrome Acne-Pustulosis-Hyperostosis-Osteitis: SAPHO

Synovitis Acne-Pustulosis-Hyperostosis-Osteitis Syndrome: SAPHO syndrome

T

T-cell receptor: TCR

Toll-like-Receptor: TLR

Tonsil-induced autoimmune/inflammatory syndrome: TIAS

Tumor necrosis factor-alpha: TNF- α