

歯周炎を有する掌蹠膿疱症患者の血清及び唾液中のサイトカイン解析

(日本皮膚科学会誌 2022 年 132 卷 8 号 p. 1849-1861)

村井 治¹⁾, 千葉 俊美²⁾, 八重柏 隆¹⁾

5

Osamu Murai¹⁾, Toshimi Chiba²⁾ and Takashi Yaegashi¹⁾

1) 岩手医科大学歯学部歯科保存学講座歯周療法学分野 (主任: 八重柏隆教授)

1) Division of Periodontology, Department of Conservative Dentistry, Iwate Medical University (Chief: Prof. Takashi Yaegashi)

10 2) 岩手医科大学歯学部口腔医学講座関連医学分野

2) Division of Internal Medicine, Department of Oral Medicine, School of Dentistry, Iwate Medical University

15 **Title: An analysis of cytokine profiles in serum and saliva of palmoplantar pustulosis patients with periodontitis**

The chronic inflammation of periodontitis has been reported to be related to a risk factor of palmoplantar pustulosis (PPP). We therefore, investigated
20 cytokine levels in serum and saliva in PPP patients. Then, we also evaluated the correlation between eruption severity of PPP and clinical status of periodontal disease and cytokine levels in the serum and saliva. A total of 10 PPP patients, 4 periodontitis patients without systemic disease and 23 healthy subjects (controls) were enrolled. Bleeding on probing (BOP %) and

periodontal inflamed surface area (PISA) which is the inflamed area of the periodontal pocket were also examined. The palmoplantar pustulosis area and severity index (PPPASI) were determined as the grades of eruption in PPP. Serum TNF- α and IL-17 in PPP patients were significantly increased
5 compared to controls. Although serum TNF- α and IL-17 were elevated in periodontitis patients without systemic disease compared with controls, there was no significant difference. BOP and PISA in PPP patients with periodontitis showed significant positive correlation with PPPASI, serum IL-6 and IL-17. This investigation showed a marked increase in serum level of
10 inflammatory cytokines, TNF- α and IL-17. Particularly, in PPP patients with periodontitis, periodontal inflammation and serum IL-6 and IL-17 might be related to the developments of eruption in PPP.

KeyWords: Palmoplantar pustulosis, Periodontal disease, Cytokine

15

I. 研究目的

掌蹠膿疱症 (palmoplantar pustulosis : 以下 PPP) は手掌や足蹠部に鱗屑を伴う限局性紅斑と多発性無菌膿疱を特徴とする疾患であり, 歯科領域では過去に歯科用金属を原因とする PPP 発症報告例があったが, 近年では歯性感染症な
20 どの病巣感染が重要なリスク因子である事が示唆されている. 一方で PPP と歯周病患者の病態の関連は明らかになっていない. 今回我々は, 歯周炎と PPP の関連性を明らかにするため, PPP 患者における血清及び唾液中のサイトカインを測定し健常者対照群と比較した. さらに歯周炎を有する PPP 患者においては歯周炎の指標と PPP に伴う臨床的皮疹状態および各サイトカイン量との関連を

比較検討した。

II. 研究方法

1. 研究対象

岩手医科大学附属病院歯科医療センターを受診し、岩手医科大学医学部および歯学部倫理委員会の承認のもと（岩手医科大学歯学部倫理委員会承認番号 01138 号）、ヘルシンキ宣言の原則に従って研究内容を説明し、本研究に同意を得られた PPP 患者、全身疾患を有しない慢性歯周炎患者および健常者を対象とした。PPP 患者は 4 mm 以上の病的な歯周ポケットを有する歯周炎患者 10 例を対象とした。歯周炎患者の PPP 対照群として 4 mm 以上の病的な歯周ポケットを有すると診断された非 PPP 患者 4 例。さらに全身疾患及び歯周炎を有しない健常者 23 例を対照群とした。

2. 対象者の歯周炎評価方法および掌蹠膿疱症皮疹評価方法

歯周疾患の病態を確認するため、口腔内における全ての測定部位に対する 4 mm 以上の病的な歯周ポケットが占める割合 (Probing pocket depth: 以下 PPD \geq 4 mm %) を換算した。また、歯周組織の炎症指標として、歯周組織検査時に同部から出血を認めた部位の割合 (Bleeding on probing: 以下 BOP %) 及び歯周ポケットに対する歯肉上皮表面積のうちで炎症がある面積を示す歯周炎症表面積 (Periodontal inflamed surface area: 以下 PISA mm²) を求めた。PPP における皮疹の程度は Bhushan による定量化した掌蹠膿疱症重症度指数 (Palmoplantar pustulosis area and severity index 以下 PPPASI: 掌蹠膿疱症による皮疹の面積と重症度指数) を指標とした。

3. 血液および唾液中サイトカインの測定

すべての被験者から血液サンプル (150 μ l) を専用検体チューブで右手指から採取し、遠心分離器 EC-10 (栄研科学株式会社) を用いて、血清成分と血球成

分に分離し、分離した血清を試料とした。安静時唾液は含嗽後に 5 分間安静した後に漏斗で吐出して採取し、前処理として吸入した唾液を採取直後にボルテックスにかけ遠心分離 (3,000 rpm, 15 分) 後、上清物のみを抽出した。抽出した各サンプルは -80°C で保管後に Bio-Plex[®] サスペンションアレイシステム (Bio-Rad Laboratories, Tokyo, Japan) で、27 種類のサイトカイン・ケモカイン (IL-1α, IL-1β, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12, IL-13, IL-15, IL-17, Eotaxin, FGFbasic, G-CSF, GM-CSF, IFN-γ, IP-10, MCP-1, MIP-1a, PDGF-bb, MIP-1β, RANTES, TNF-α, VEGF) などの多種サイトカイン・ケモカインの同時定量測定を行った。

10 III. 結果

1. PPP 患者群及び対照群の構成

PPP 患者群は男性 5 例、女性 5 例の計 10 例、平均年齢は 54.9 歳 (中央値 54.5 歳) であり、内 8 名が初診時点で喫煙者であった。PPP 患者の内、7 名が複数の投薬による内服治療を受けていた。患者の PPP 発症からの平均日数は 74.3 15 か月、平均治療期間は 68.7 か月、平均喫煙期間は 267.3 か月であった。歯周炎患者は 4 mm 以上の病的な歯周ポケットを有すると診断された男性 1 名、女性 3 名の計 4 名、平均年齢 55.8 歳 (中央値 54.9 歳)、全て喫煙者であった。さらに全身疾患及び歯周炎を有しない対照群 23 例を対象とした。対照群は男性 13 名、女性 10 名の計 10 例であり平均年齢 22.4 歳 (中央値 21.9 歳)、全ての被験者が 20 非喫煙者であり、全身的に特記事項は認めなかった(表 1)。

2. 被験者の歯周組織検査の比較

PPP 患者群の歯周組織検査では歯周組織の破壊程度を示す PPD \geq 4mm(%) は、全ての測定部位に対して 40.3% であった。また歯周組織の炎症指標を示す BOP (%) については全ての測定部位に対して 43.3% であった。PISA (mm³) の平均

値は 1174.5 mm²であり PPP 患者群では歯周組織に顕著な炎症傾向を認めた。歯周炎単独患者群の歯周組織検査では PPD \geq 4mm は、全ての測定部位に対して 46.8%であった。また BOP については全ての測定部位に対して 59.7%であった。PISA の平均値は 1252.9 mm²であり慢性歯周炎患者群は顕著な炎症傾向を認めた。対照群では PPD \geq 4mm は、0.2%、また BOP については 4%であり、PISA の平均値は 4.1 mm²であり対照群は PPP 患者群および歯周炎患者群と比較して歯周組織は健全な状態と考えられた (表 2)。

3. PPP 患者群の皮疹スコア (PPPASI) の状況

PPP 患者群において皮疹評価指標である PPPASI の平均値は 16.9(中央値 17.9)であった。また対照群においては PPP などの病変は認めず、PPPASI の平均値は 0 であった (表 2)。

4. PPP 患者群と対照群の血清サイトカイン及び唾液中サイトカイン量の比較

PPP 患者の血清中 TNF- α , IL-8, IL-17 量が対照群と比較して有意に増加した (表 3)。また PPP 患者の唾液中の TNF- α , IL-6, IL-8, IL-17 量は対照群と比較して増加傾向を認めたが、有意差は認めなかった。

5. PPP 患者群における歯周ポケットの存在率 (PPD%) および歯周組織の炎症 (BOP%及び PISA mm²)と皮疹スコア (PPPASI) との関係

PPD \geq 4 mmについては PPP 患者の皮疹スコアである PPPASI との相関は認めなかった。一方で BOP については PPPASI と正の相関を認めた($r=0.57$ $p<0.05$) (図 1)。また PISA については PPPASI とさらに高い正の相関を認めた($r=0.85$ $p<0.01$) (図 2)。

6. PPP 患者群における血清及び唾液中サイトカイン量と歯周ポケット (PPD \geq 4mm%) 及び歯周組織の炎症 (BOP%及び PISA mm²) との関係

PPD(%): PPD \geq 4mm と血清中 IL-17 量において有意な正の相関が認められた

($r=0.67$ $p<0.05$) (図 3) が、PPD \geq 4mm と唾液中 IL-17 量に相関性は認められなかった。血清・唾液中 TNF- α , IL-6, IL-8 量と PPD について相関性は認められなかった。

5 BOP(%) : BOP と血清中 IL-17 量において有意な正の相関が認められた($r=0.86$ $p<0.01$)が (図 4), BOP と唾液中 IL-17 量に相関性は認められなかった。血清及び唾液中 TNF- α , IL-6, IL-8 量と BOP について相関性は認められなかった。

10 PISA(mm \dot{m}) : PISA と血清中 IL-17 量において有意な正の相関が認められた($r=0.65$ $p<0.05$) (図 5)。また IL-6 量においても有意な正の相関が認められた($r=0.64$ $p<0.05$) (図 6)。PISA と唾液中 IL-6, IL-17 量に相関性は認められなかった。また血清及び唾液中 TNF- α , IL-8 量と BOP について相関性は認められなかった。

IV. 考察及び結論

15 1.PPP の臨床症状指標である PPPASI は歯周炎の臨床パラメーターの BOP(%) 及び PISA (mm \dot{m}) の両者と正の相関が認められた。そして BOP ($r=0.57$) と比較して PISA ($r=0.85$) がより高い正の相関が認められた。現時点では PISA については明確な数値基準は示されていないが、PISA を用いることで一口腔単位の歯周病を慢性炎症の程度の目安とし、BOP (%) よりも適切に PPP に対してリスク評価できる可能性が示された。

20 2. PPP 患者の血中の IL-17 および TNF- α 量は健常対照群と比較して有意に増加していた。また歯周炎患者群に対して有意差はなかったが、IL-17 および TNF- α 量は増加傾向を認めた。PPD \geq 4 mm (%)では血清中の IL-17 量について正の相関性が認められた。歯周組織の臨床的炎症指標となる BOP (%) と、血清中の IL-17 量について正の相関性が認められ、PISA (mm \dot{m}) では血清中の IL-6

と IL-17 量に有意な正の相関が認められた。これらの結果は歯周病の各指標と IL-17 が関与している可能性を示している。歯周炎の進行に伴う IL-17 の炎症性サイトカインの増加が、PPP の病変拡大に対して影響を与えている可能性が示唆された。

表 1

| 対象者概要 | 歯周炎患者群 | 掌蹠膿疱症患者 | 対照群 |
|-------|--------|---------|--------|
| | (n=4) | (n=10) | (n=23) |
| 平均年齢 | 55.8 | 54.9 | 22.4 |
| 男性 | 1 | 5 | 13 |
| 女性 | 3 | 5 | 10 |
| 喫煙者 | 4 | 8 | 0 |
| 非喫煙者 | 0 | 2 | 23 |

表 2

| 対象者概要 | 歯周炎患者群 | 掌蹠膿疱症患者 | 対照群 |
|------------------------------------|-----------------|----------------|------------|
| | (n=4) | (n=10) | (n=23) |
| 4mm以上のプロービングポケット深さの割合:% (平均値) | 46.8 (±12.6) | 40.3 (±8.6) | 0.2(±0.1) |
| プロービング時の出血割合:% (平均値) | 59.7 (±6.4) | 43.3 (±5.9) | 4 (±1.8) |
| 歯周炎評価指標:PISA mm ³ (平均値) | 1252.9 (±132.7) | 1174.5 (±52.6) | 4.1 (±1.3) |
| 残存歯数 (平均値) | 22.5(±8.2) | 21.1 (±7.3) | 25.9(±6.4) |
| 掌蹠膿疱症による皮疹の面積と重症度指数:PPPASI(平均値) | 0 | 16.9 (±4.2) | 0 |

Values represent the mean±SD

表 3

血液中サイトカイン量

| | 歯周炎患者群 (n=4) | 掌蹠膿疱症患者群 (n=10) | 対照群 (n=23) |
|---------|------------------------|-------------------------|---------------|
| RANTES | 89.2±69.5 | 78.4±87.6 | 66.7±52.3 |
| MIP-1β | 78.8±62.4 | 62.4±58.5 | 54.5±16.9 |
| TNF-α | 26.4±18.5 | 28.8±15.2 ^{※※} | 17.8±14.5 |
| PDGF-bb | 38.5±27.2 | 36.7±31.3 | 31.1±18.3 |
| IL-1β | 160.5±97.2 | 169.2±81.4 | 135.3±37.7 |
| IL-6 | 26.7±10.3 [※] | 23.1±16.7 | 12.5±27.5 |
| IL-8 | 17.9±8.4 | 27.1±16.7 ^{※※} | 16.9±16.2 |
| IL-17 | 88.4±29.6 | 193.2±54.5 [※] | 76.1±46.8 |

Values represent the mean±SD, pg/mL

※ : significantly Different between the groups(P<0.05)

※※ : significantly Different between the groups(P<0.01)

図 1

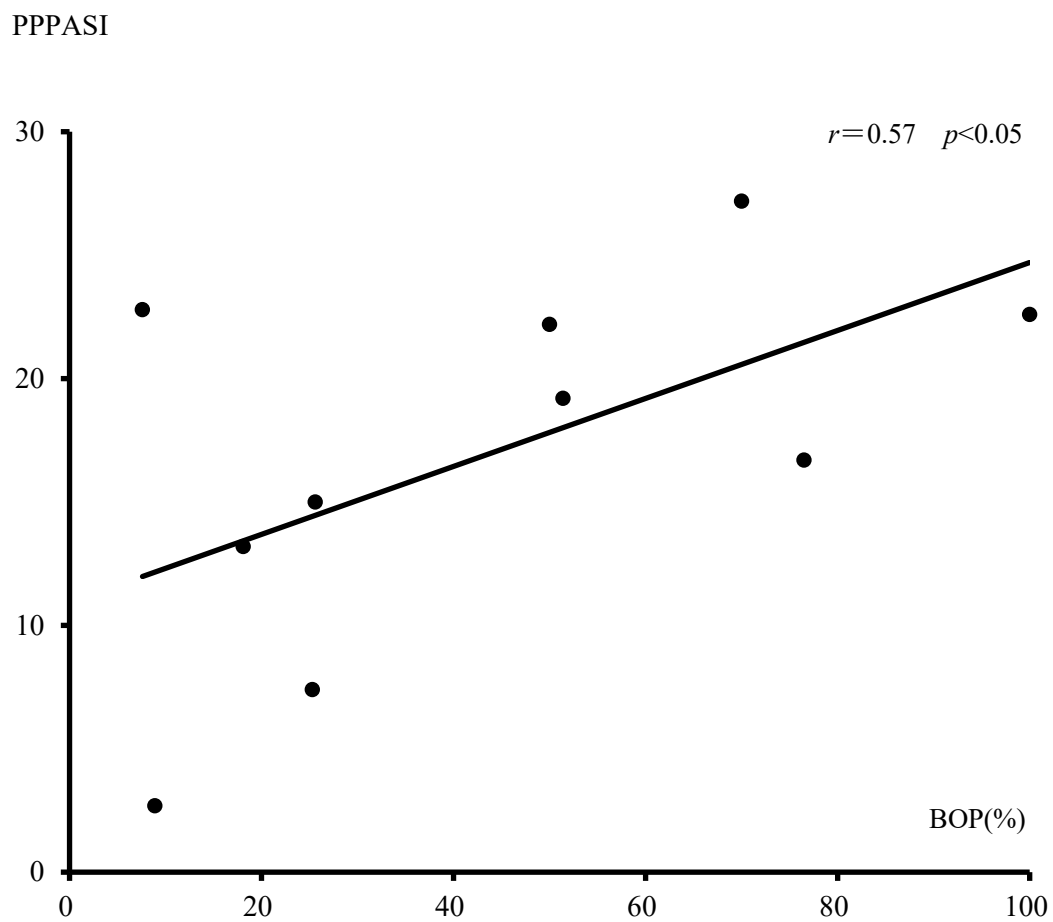


図 2

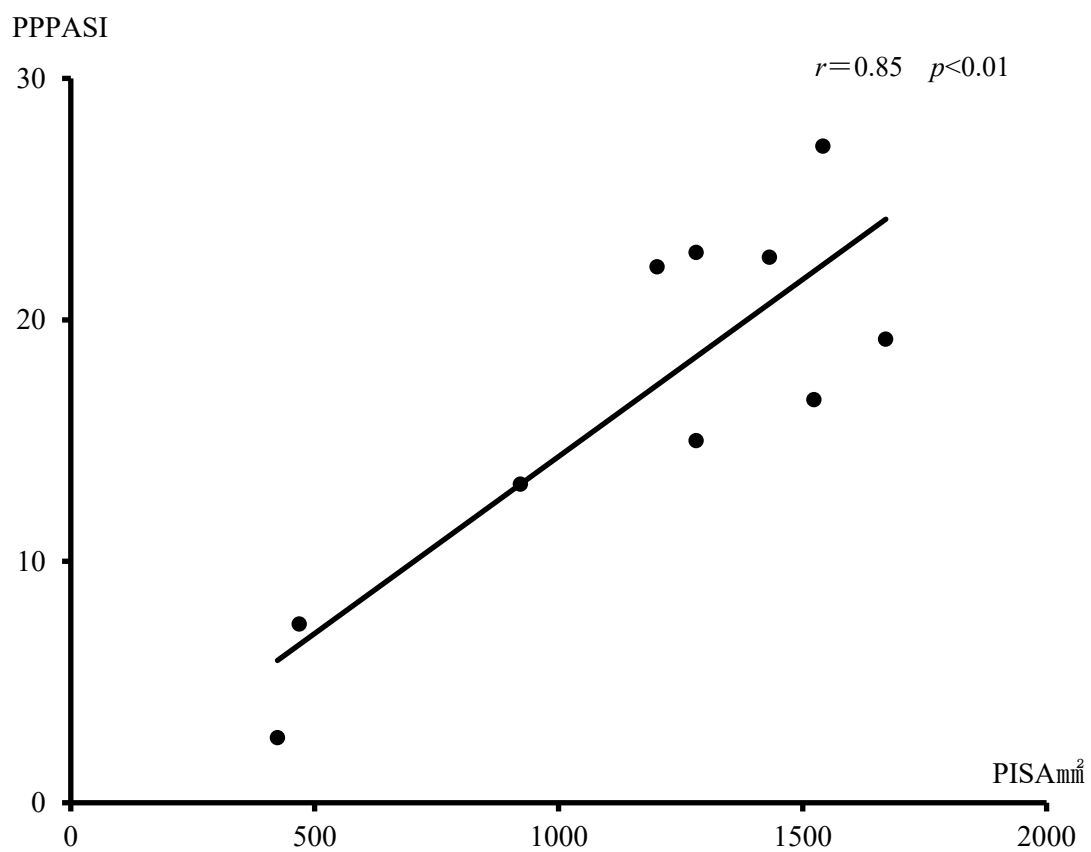


図 3

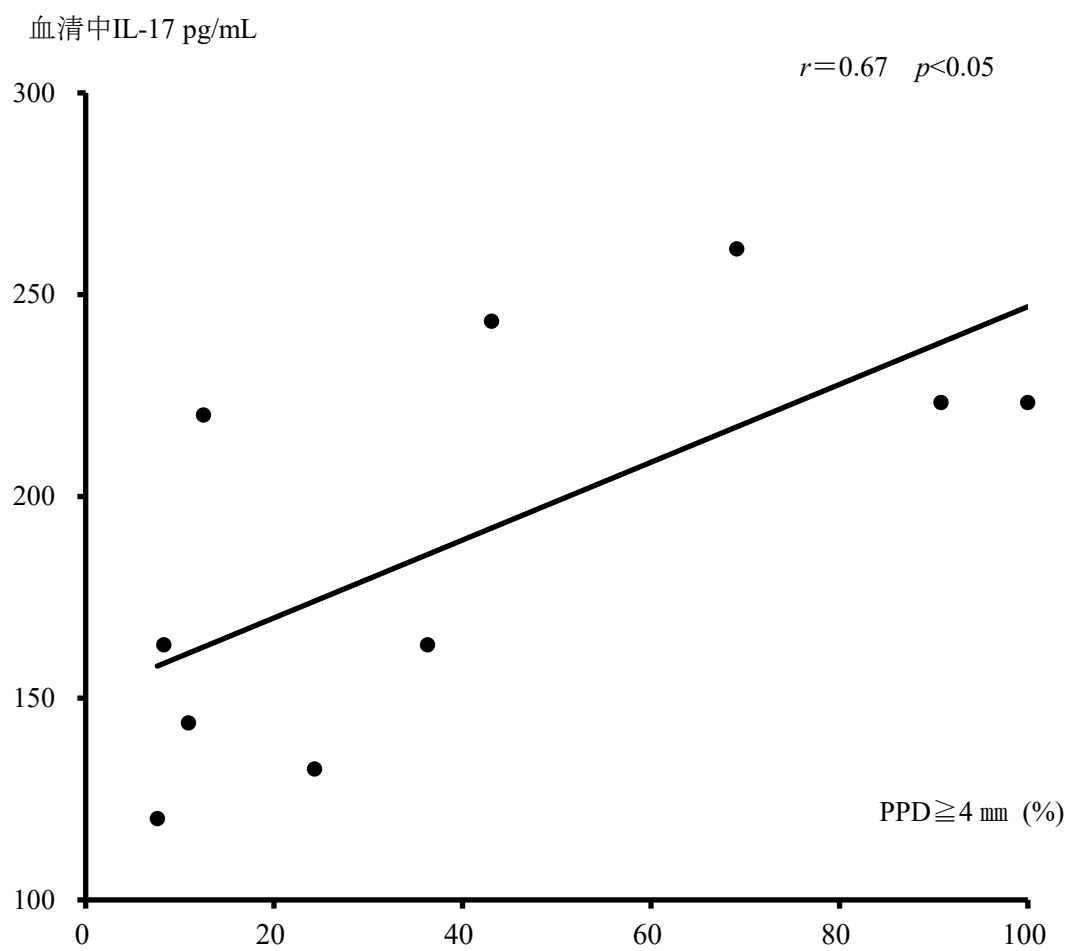


図 4

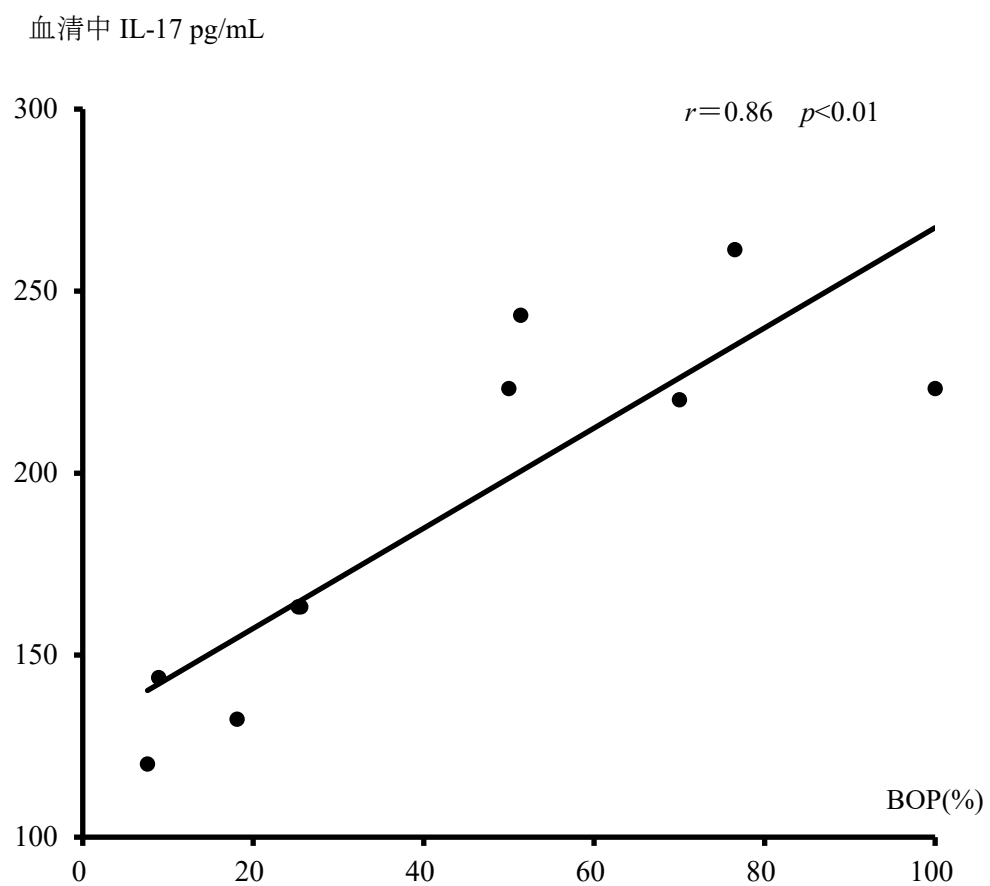


図 5

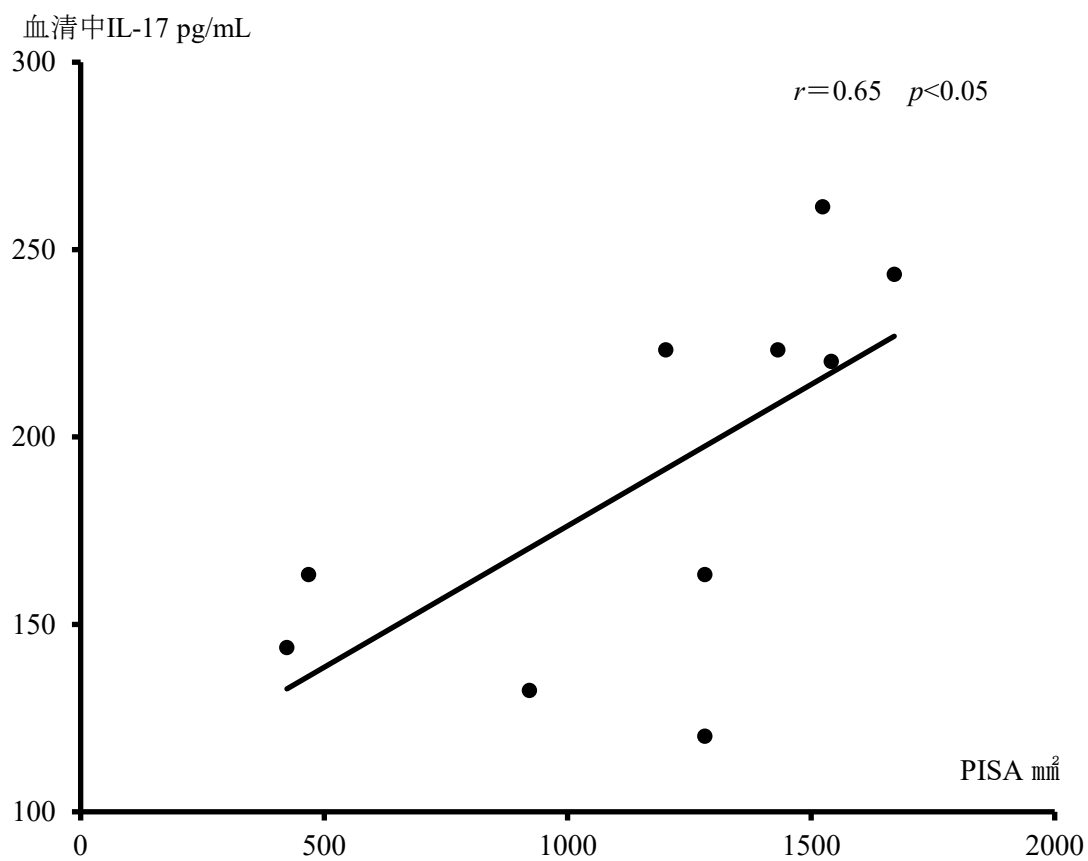


図 6

