

表 1. アンケート回答施設	
旭川医科大学	山形大学
福島県立医科大学	自治医科大学
東京慈恵会医科大学	日本医科大学
金沢大学	名古屋市立大学
大阪医科大学	北中山皮膚科
高知医科大学	愛媛大学
和歌山県立医科大学	久留米大学
(14 施設)	

表 2. 病 型		
前回全国調査 ¹⁾ 92 年以降の報告例		
乾癬の先行しない GPP	58	16
乾癬の先行する GPP	7	3
乾癬皮疹の全身的膿疱化	1	—
稽留性肢端皮膚炎の汎発化	4	—
再発性環状紅斑様乾癬	2	—
角層下膿疱症	2	—
その他	—	1 (除外)
症例数	74	20

表 3. 他の先行病変		
前回全国調査 ¹⁾ 92 年以降の報告例		
脂漏性皮膚炎	32.8%	31.6%
おむつ皮膚炎	(両者をあわせて) —	

表 4. 誘発因子・悪化因子		
前回全国調査 ¹⁾ 92 年以降の報告例		
感染症	33 (56.9%)	8 (42%)
ステロイド外用	9 (15.5%)	5 (26%)
ステロイド内服	1 (1.7%)	2 (11%)
紫外線	4 (6.9%)	—
ストレス	4 (6.9%)	1 (5%)
妊娠 (成長後)	3 (5.2%)	1 (5%)
薬剤	1 (1.7%)	—
なし	—	2 (11%)
症例数	58	19

表 5. 臨床症状		
前回全国調査 ¹⁾ 92 年以降の報告例		
膿海	37 (63.8%)	16 (84%)
爪病変	24 (41.4%)	2 (11%)
地凶状舌	23 (39.7%)	4 (21%)
発熱	52 (89.7%)	17 (89%)
病巣感染	11 (19.0%)	8 (42%)
症例数	58	19

表 6. 検査所見		
前回全国調査 ¹⁾ 92 年以降の報告例		
Kogoj の海綿状膿疱	50 (94.3%)	19 (100%)
白血球増多	51 (87.9%)	16 (84%)
血沈亢進	46 (79.3%)	15 (79%)
CRP 陽性	42 (72.4%)	17 (89%)
Ca 低下	2 (3.4%)	4 (21%)
ASLO 高値	5 (8.6%)	—
症例数	58	19

表7. 治療		
治療患者数 ¹⁾ 92年以降の報告例		
エトレチナート	29 (50%)	11 (58%)
ステロイド内服	26 (45%)	8 (42%)
PUVA	31 (53%)	4 (21%)
免疫抑制薬(シクロスポリン他)	6 (10%)	8 (42%)
代謝拮抗薬 (MTX)	10 (17%)	1 (5%)
扁桃摘出術	8 (14%)	1 (5%)
コルヒチン	-	3 (16%)
症例数	58	19
(重複あり)		

表8. 予後		
前回全国調査 ¹⁾ 92年以降の報告例		
治癒	11 (19.3%)	11 (58%)*
乾癬へ移行	12 (21.1%)	1 (5%)
膿疱化の頻度減少	17 (29.8%)	4 (21%)
膿疱化の頻度不変	9 (15.8%)	1 (5%)
膿疱化の頻度増加	3 (5.3%)	2 (11%)
死亡	5 (8.8%)	-
症例数	58	19
* p<0.01		

表9. 再発					
なし	8				
あり	9	1回	1	5回	3
		2回	1	6回	1
		3回	1	9回	1
		4回	1		
不明	2				
症例数	19				

表10. 再発時の治療の選択	
エトレチナート	2例
エトレチナート+コルヒチン	1例
エトレチナート+ステロイド内服	2例
エトレチナート+PUVA	2例
エトレチナート+シクロスポリン	1例
シクロスポリン	1例
再発症例数	9例

表11. 最も有効と考えられる治療法	
エトレチナート	6例
エトレチナート+少量ステロイド内服	2例
エトレチナート+コルヒチン	2例
コルヒチン	1例
コルヒチン+ビタミンD ₃ 軟膏	1例
シクロスポリン	6例
UVB	1例
症例数	19例

3) 膿疱性乾癬の表皮構築：尋常性乾癬、 アトピー性皮膚炎苔癬化局面との比較

研究協力者：飯塚 一（旭川医科大学皮膚科）

KEYWORD=膿疱性乾癬、尋常性乾癬、アトピー性皮膚炎、組織構築

抄 録

〔目的〕膿疱性乾癬は尋常性乾癬に匹敵する表皮細胞増殖亢進を示すが、その組織構築形成原理は不明である。われわれはすでに、真皮乳頭の六方格子配列モデルにもとづく数理定量解析を行い尋常性乾癬とアトピー性皮膚炎苔癬化局面とは、組織構築が一見類似しているものの、全く異なるものであることから明らかにしている。乾癬の類症としての膿疱性乾癬は、真皮乳頭の深さが小さいため、通常、解析が困難であるが、尋常性乾癬、アトピー性皮膚炎苔癬化局面の理想状態からの変動を比較し検討することは可能である。今回、われわれは膿疱性乾癬組織構築の解析を行った。

〔方法〕膿疱性乾癬 5 例、尋常性乾癬 50 例、アトピー性皮膚炎 50 例につき計測を行った。計測は六方格子間距離 (D)、真皮乳頭幅 (W)、真皮乳頭高 (H)、真皮乳頭上方表皮厚 (B) の 4 パラメーターである。〔結果〕膿疱性乾癬の組織構築は、顆粒層マイナスの乾癬構築において H が小さい場合に合致することが明らかになった。

〔結論〕われわれの結果は、膿疱性乾癬が、顆粒層マイナスの尋常性乾癬組織構築において、H の小さい表皮に相当していることを示しており、これは、実際の観察と合致している。

ET=Epidermal remodeling in pustular psoriasis

AU=Iizuka Hajime (Asahikawa Medical College, Department of Dermatology)

AB=[Purpose] In order to determine the epidermal architectural remodeling of pustular psoriasis a quantitative analysis was performed. [Method] Samples of pustular psoriasis (7 cases), and psoriasis vulgaris (50 cases), lichenified plaques of atopic dermatitis (50 cases) were analyzed. The parameters measured were as follows: H, papilla height; W, papilla width; A, rete ridge width; B, thickness of suprapapillary epidermis. [Results] The epidermal architecture of pustular psoriasis turned out to be corresponding to granular layer minus psoriasis. [Conclusion] The epidermal architecture of pustular psoriasis corresponds to granular layer minus psoriasis.

は じ め に

表皮は、比較的単純な原理のもとに、全体としての組織構築を決定していると考えられる。わ

れわれはすでに、真皮乳頭の六方格子配列モデルにもとづく数理定量解析を行い、尋常性乾癬の組織構築を決定した。その後の検討により、同モデルは、アトピー性皮膚炎の苔癬化局面にも、適用可能であることが示され、その結果、尋常性乾癬とアトピー性皮膚炎苔癬化局面とは、組織構築が一見類似しているものの、全く異なるものであることが明らかになった。

乾癬の類症としての膿疱性乾癬は、真皮乳頭の深さが小さいため、通常、解析が困難であるが、上記のモデルに基づく尋常性乾癬、アトピー性皮膚炎苔化局面の理想状態からの変動を比較検討することは可能である。今回、膿疱性乾癬について解析を行ったので、その結果を示す。

対象と方法

旭川医科大学皮膚科学教室の過去22年間に得られたホルマリン固定、パラフィン包埋された定型的尋常性乾癬局面、アトピー性皮膚炎の苔癬化局面、および膿疱性乾癬の組織切片を検討した。各々の標本につき顆粒層プラス、マイナスで分けて計測を行った。計測は六方格子間距離(D)、真皮乳頭幅(W)、真皮乳頭高(H)、真皮乳頭上方表皮厚(B)の4パラメーターである。各々、典型的な部位を計測し、各標本について3計測の平均をだした。モデルは六方格子配列を示す同一形状の乳頭を配列し、かつ増殖プールの増減と表皮体積の増減が比例関係を有すると仮定した。これは、すでに述べたように各々の群で表皮交代時間が一定であるとする仮定と同値である。

結 果

表皮体積Vは、H、W、D、Bの4つのパラメーターにより、表皮真皮接合面(基底細胞層)の面積SはH、W、Dの3つのパラメーターにより、各々、一意的に指定される。すでに報告したようにH、W、D、Bの4つのパラメーターは相互依存性であり、任意の1つのパラメーターを未知数として扱うことにより理論値が導きだされ、実測データと比較できる。これを、用いて、尋常性乾癬、アトピー性皮膚炎につき、各々、顆粒層プラスマイナスで組織構築を決定し、膿疱性乾癬と比較検討した。その結果、膿疱性乾癬については、顆粒層マイナスの乾癬構築においてHが小さい場合に合致することが明らかになった(表1)。

考 察 、 結 論

乾癬様組織構築は、真皮乳頭の六方格子様配列モデルで近似されることがすでに示されている。今回アトピー性皮膚炎の苔癬化局面において同様の解析を行った。その結果、アトピー性皮膚炎表皮の組織構築も六方格子配列モデルによく合致し、かつ尋常性乾癬とは全く異なる構築を示していることが明らかになった。また膿疱性乾癬は、アトピー性皮膚炎ではなく、顆粒層マイナスの乾癬型組織構築に合致し、真皮乳頭高(H)が短縮した状態としてとらえられることも示された(表1)。いいかえると膿疱性乾癬の組織構築は、顆粒層マイナスの尋常性乾癬のそれに類似しており、膿疱性乾癬表皮は表皮構築に関する限り、尋常性乾癬と同一とみなされる。

われわれの結果は、現実の尋常性乾癬組織、アトピー性皮膚炎組織が、真皮乳頭の六方格子配列モデルから導きだされる理論値とよく合致していることを示している。これは表皮体積(V)と表皮真皮接合面面積(S)の増減に比例関係が成立するという仮定のもとに成立し、またGマイナス、Gプラスの各々につき表皮交代時間が一定であるという概念と密接に関連している。われわれの結果は、膿疱性乾癬が、顆粒層マイナスの尋常性乾癬組織構築において、Hの小さい

表皮に相当していることを示しており、これは、実際の観察と合致している。

謝 辞

研究に協力していただいた、山本明美先生、高橋英俊先生に深謝します。

参考文献

飯塚 一：尋常性乾癬と膿疱性乾癬：乾癬様組織構築の定量的解析(1)厚生省特定疾患希少難治性疾患調査研究
班平成8年度報告書 p. 44-46, 1997

飯塚 一：尋常性乾癬と膿疱性乾癬：乾癬様組織構築の定量的解析(2)厚生省特定疾患希少難治性疾患調査研究
班平成8年度報告書 p. 47-50, 1997

Iizuka H: Epidermal architecture that depends on turnover time. *J Dermatol Sci* 10: 220-223, 1995

Iizuka H, Ishida-Yamamoto A, Honda H: Epidermal remodeling in psoriasis. *Br J Dermatol* 135: 433-438,
1996

Iizuka H, Ishida-Yamamoto A: Another support for location of epidermal stem cells residing adjacent to the
tips of dermal papillae in the interfollicular epidermis. *J Invest Dermatol* 109: 697, 1997

Iizuka H, Honda H, Ishida-Yamamoto A: Epidermal remodeling in psoriasis II: a quantitative analysis of
the epidermal architecture. *J Invest Dermatol* 109: 806-810, 1997

表 1 尋常性乾癬、膿疱性乾癬、アトピー性皮膚炎の組織構築

	D	W
尋常性乾癬		
顆粒層マイナス	82.3	61.0
顆粒層プラス	104.3	73.1
アトピー性皮膚炎		
顆粒層マイナス	98.6	52.2
顆粒層プラス	97.8	51.4
膿疱性乾癬	81±6.2	66±4.3

D はモデルにおける六方格子間距離、W は真皮乳頭幅である。
膿疱性乾癬は実測値を、その他は理想条件における計算値を示す。

膿疱性乾癬は顆粒層マイナスの尋常性乾癬に近似していることがわかる。

単位 μm 。

4) 尋常性乾癬、膿疱性乾癬における corneodesmosin の局在の検討。

第1報。尋常性乾癬での発現。

研究協力者：飯塚 一（旭川医科大学皮膚科）

KEYWORD=膿疱性乾癬、尋常性乾癬、corneodesmosine、終末角化

抄 録

〔目的〕 乾癬表皮には好中球が浸潤し、角化細胞間の desmosome 結合を解離させて表皮内に膿疱が形成される。Corneodesmosin (Cdsn) は表皮分化の後期に発現される糖蛋白で、desmosome 細胞外部分で辺縁帯に架橋し、角層細胞の接着に関与すると推定されている。その遺伝子は乾癬の遺伝子座と推定されている染色体 6p 21.3 に存在することから乾癬感受性遺伝子の候補とされている。本研究は、正常表皮、尋常性および膿疱性乾癬における Cdsn の発現様式を微細構造レベルで観察し、病態との関連を検討することを目的とする。

〔方法〕 正常表皮と尋常性乾癬における Cdsn の観察を行った。6例の尋常性乾癬および3例の正常表皮の生検材料を凍結固定、凍結置換し、低温で Lowicryl K11M 樹脂に包埋し、紫外線により重合させた。準超薄切片を蛍光抗体法に、超薄切片を immunogold 法による免疫電顕に供した。

〔結果〕 正常表皮では Cdsn は有棘層上層ないし顆粒層で発現し、その最表層で層板顆粒から細胞外に放出され、desmosome の細胞外領域に局在した。尋常性乾癬表皮では Cdsn は有棘層上層で発現し、角層より2～3層下層で細胞外に放出され、desmosome 細胞外部分に局在した。これは involucrin, Cdsn が早期から架橋されることが示唆された。

ET=Corneodesmosin in psoriatic epidermis

AU=Iizuka Hajime(Asahikawa Medical College, Department of Dermatology)

AB=[Purpose] In order to determine the distribution of corneodesmosin in psoriatic hyperproliferative epidermis immunohistochemical and immunoelectron microscopic analyses were performed.

[Methods] Samples of psoriatic involved epidermis (6 cases) and normal epidermis (3 cases) were analyzed by immunoelectron microscopy. Tissue samples were cryoprotected, rapidly frozen in liquid propane at -190°C , subjected to cryosubstitution in methanol, and embedded in Lowicryl K11M.

Immunostaining was performed using two monoclonal anti-corneodesmosin antibodies, G36-19 and F28-27. [Results] In normal epidermis corneodesmosin was expressed in a single cell layer of the upper stratum granulosum. In the psoriatic epidermis corneodesmosin was detected on multiple layers of the epidermis in the stratum spinosum.

The location of corneodesmosin was on the cell surface within the desmosomes. Release of corneodesmosin into the extracellular space in normal skin was restricted to the most superficial granular cells while in psoriasis corneodesmosin release occurred at 2 to 3 cell layers below the cornified cell layer. [Conclusion] Extracellular release of corneodesmosin occurred at a lower level of the epidermis in psoriasis than in normal skin.

はじめに

Corneodesmosin(Cdsn)は足底角層のホモジェネートを免疫して得られた抗体に反応する物質として発見された、52~56KDaの塩基性、セリン、グリシンに富むアミノ酸配列をもつ糖蛋白で、リン酸化も受ける。Cdsnは表皮上層で発現し、層板顆粒によって細胞辺縁に運ばれ、角層細胞に移行する直前で細胞外に放出され、desmosomeの細胞外部分で共有結合を介して強固に辺縁帯に架橋される。このためCdsnは角層での細胞接着にはたらき、またその段階的な蛋白分解は角層細胞剥離に関与していると推定されている。さらにCdsnをコードする遺伝子S geneは乾癬の遺伝子座と推定されている染色体6p 21.3に存在することから、乾癬感受性遺伝子の有力候補とされている。

われわれは、これまで膿疱性乾癬病変部では好中球の遊走や組織破壊を防ぐはたらきをする蛋白分解酵素阻害作用をもつ分子elafinの量的不足があることを報告した。今回我々は、表皮内で膿疱が形成されるさいには好中球の表皮内浸潤をdesmosome部分でブロックするcorneodesmosinの働きが不十分の場合に、組織破壊が起こり、膿疱が形成される、という仮説をたてた。本研究は、正常表皮、尋常性および膿疱性乾癬におけるCdsnの発現様式を微細構造レベルで観察し、病態との関連を検討することを目的とする。今回の第1報では尋常性乾癬における観察をおこなったが、Cdsnは正常表皮よりも早く発現し、細胞外に放出されていることがわかった。これはinvolucrinの辺縁帯への局在の時期とほぼ一致しており、乾癬表皮における異常角化では辺縁帯にinvolucrin, Cdsnが早期から架橋されていることが示唆された。

材料と方法

6例の尋常性乾癬および3例の正常表皮の生検材料を凍結固定、凍結置換し、低温でLowicryl K11M樹脂に包埋し、紫外線により重合させた。準超薄切片を蛍光抗体法に、超薄切片をimmunogold法による免疫電顕に供した。用いた1次抗体は抗Cdsnモノクローナル抗体G36-19およびF28-27(いずれもCdsnの中央ドメインを認識する)、および、抗インボルクリン抗体BT601(Biomedical Technologies, Stoughton, MA)である。

結 果

正常表皮ではCdsnは顆粒層で発現し、その最表層で層板顆粒から細胞外に放出され、desmosomeの細胞外領域に局在した(図1)。尋常性乾癬表皮では有棘層上層で発現し、角層より2~3層下層で細胞外に放出され、desmosome細胞外部分に局在した(図2)。これはinvolucrinの辺縁帯への局在の時期とほぼ一致していた。

考 察 、 結 論

今回、われわれは尋常性乾癬での観察を行ったところ、Cdsn は正常表皮よりも早く発現し、角層より 2～3 層下層で細胞外に放出され、これは involucrin の辺縁帯への局在の時期とほぼ一致していた。このことから乾癬表皮では辺縁帯に involucrin, Cdsn が早期から架橋されることが示唆される。これは増殖亢進状態にあって成熟した角層にいたり loricrin を主体とする完全な辺縁帯をつくるだけの時間のない乾癬表皮が involucrin, Cdsn を用いてまがりなりにも辺縁帯を早期に形成し、表皮のバリア機能の保持を計ろうとしている状態と考えることができよう。

謝 辞

研究に協力していただいた、山本明美先生、中根 宏先生に深謝します。

参考文献

- Serr G, Mils V, Haftek M, Vincent C, Croute F, Reano A, Ouhayoun J-P, Bettinger S, Soleilhavoup J-P: Identification of late differentiation antigens on human epithelia, expressed in re-organized desmosomes and bound to cross-linked envelope. *J Invest Dermatol* 97: 1061-1072, 1991
- Haftek M, Simon M, Kanitakis J, Marechal S, Claudy A, Serre G, Schmidt D: Expression of corneodesmosin in the granular layer and stratum corneum of normal and diseased epidermis. *Br J Dermatol* 137: 864-871, 1997
- Simon M, Montezin M, Guerrin M, Durieux J-J, Serre G: Characterization and purification of human corneodesmosin, an epidermal basic glycoprotein associated with corneocyte-specific modified desmosomes. *J Biol Chem* 272: 31770-31776, 1997
- Guerrin M, Simon M, Montezin M, Haftek M, Vincent C, Serre G: Expression cloning of human corneodesmosin proves its identity with the product of the S gene and allows improved characterization of its processing during keratinocyte differentiation. *J Biol Chem* 273: 22640-22647, 1998
- Ishida-Yamamoto A, Eady RAJ, Watt FM, Roop DR, Hohl D, Iizuka H: Immunoelectron microscopic analysis of cornified cell envelope formation in normal and psoriatic epidermis. *J Histochem Cytochem* 44: 167-175, 1996

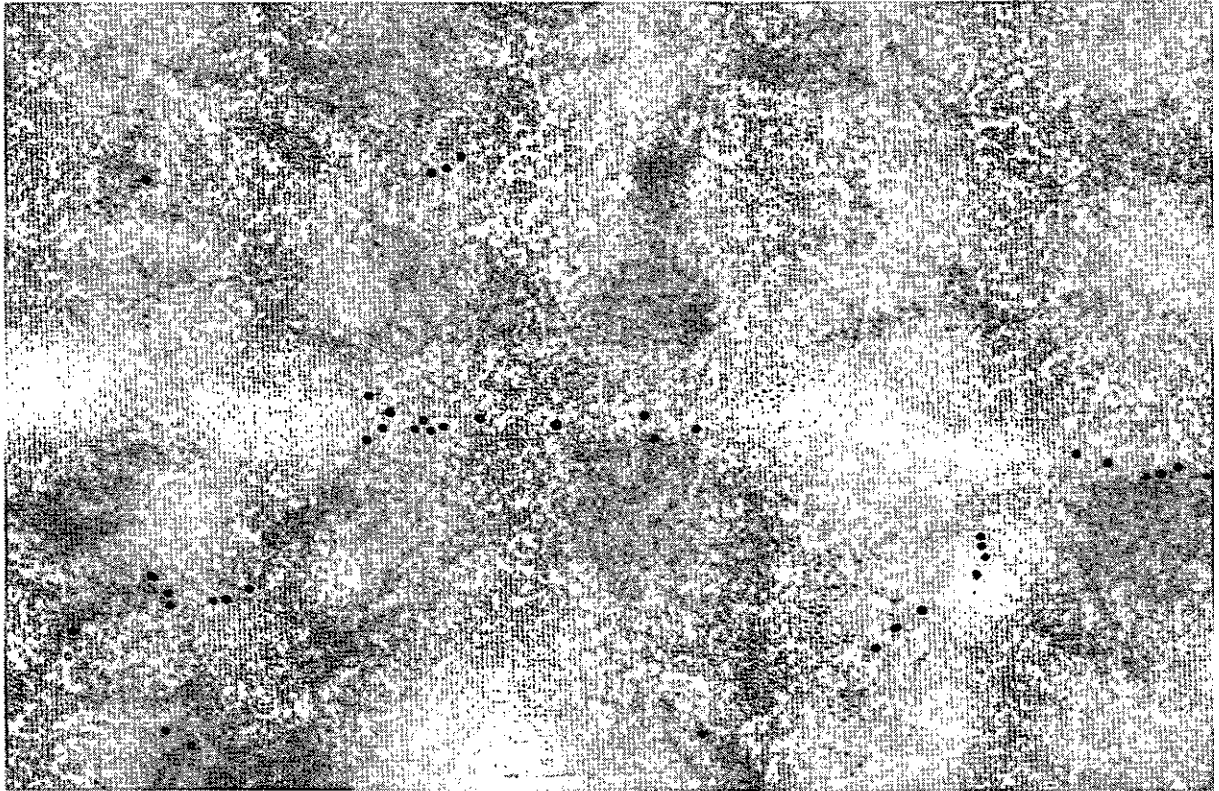


図1 正常表皮における corneodesmosin
デスモソーム部分を示す。Involucrin (small dot=5 nm)と corneodesmosin (large dot=10 nm)の共存
を認める。

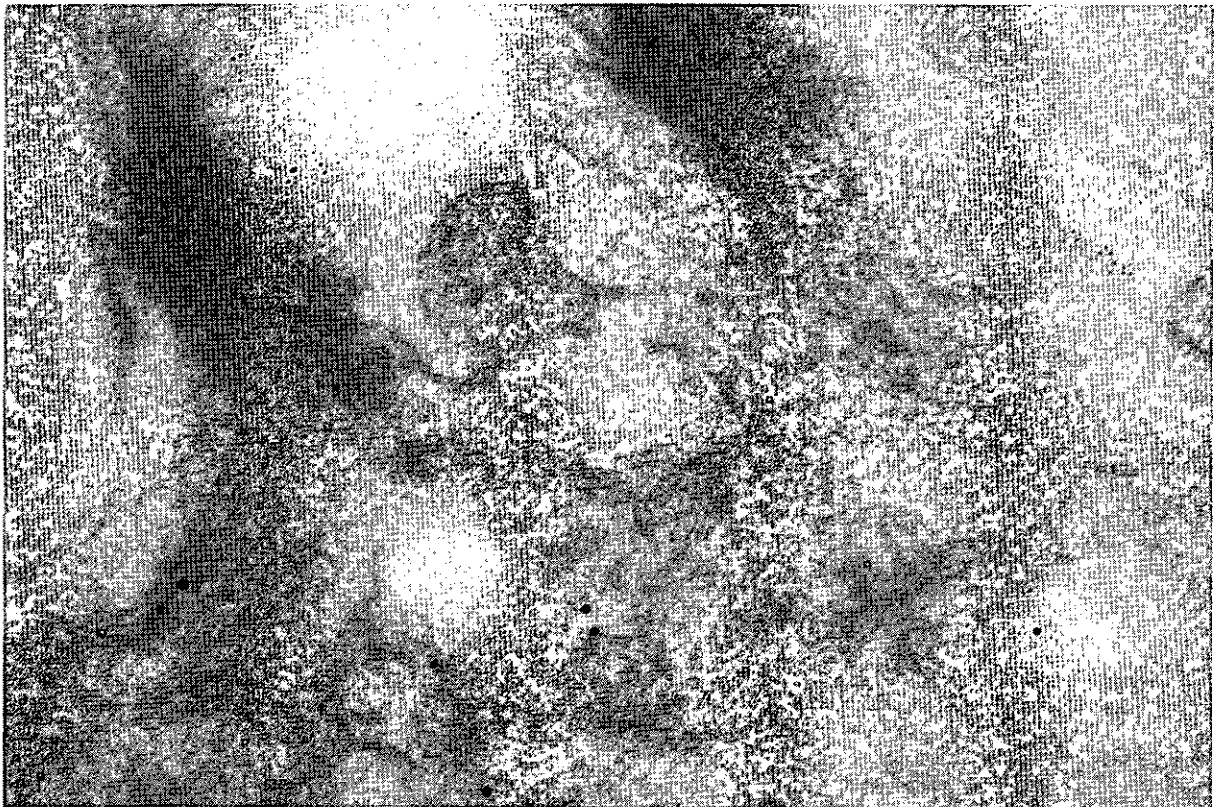


図2 乾癬表皮における corneodesmosin
乾癬表皮では corneodesmosin は正常表皮よりも早く発現し、これは involucrin の辺縁帯への局在の時期
とほぼ一致している。Small dot(5 nm)は involucrin を、large dot(10 nm)は corneodesmosin を示す。

5) 乾癬および膿疱性乾癬患者の末梢血樹状細胞における CD11c 陽性細胞と陰性細胞の比率

分担研究者：田 上 八 朗 (東北大学医学部皮膚科)

共同研究者：相 場 節 也、小 澤 宏 明、小 澤 麻 紀

(東北大学医学部皮膚科)

要 約

生体の免疫反応の方向づけをするヘルパー T細胞の2つの成分のバランスが、アトピー性皮膚炎 (AD) では Th2 側にシフトしているのに対して、膿疱性乾癬を含む乾癬では Th1 側に傾いていると考えられている。さらに、それぞれの T細胞を誘導する DC1 および DC2 という概念が最近唱えられている。我々は DC1 は CD11c 陽性であるが DC2 は陰性であるとされている点に注目し、乾癬または膿疱性乾癬患者の末梢血中の樹状細胞のうち、CD11c 陽性細胞と陰性細胞の比率を健常人ならびに AD 患者と比較した。乾癬患者では CD11c 陽性/陰性細胞の比が健常人より高く、では逆に低い傾向を示した。そのうち経過を追うことができた乾癬の症例の中には、臨床症状の改善に伴って細胞比が健常人に近づいたものがみられた。今回の結果は乾癬や AD の免疫異常が T細胞のみならず、抗原提示細胞のレベルで起こり、かつ、その異常が治療によって補正されうる可能性を示すものである。

は じ め に

CD4 陽性のヘルパー T細胞には Th1 と Th2 と呼ばれる2つの分画があり、それぞれ特有の免疫反応を支配していることが知られている。皮膚科の分野で Th1 /Th2 バランスと病態の関係の面で有名なのは乾癬とアトピー性皮膚炎 (AD) であり、乾癬では Th1 側に、AD では Th2 側にシフトしているとする報告は数多い。このように T細胞が分化し増殖し活性化して、免疫反応において効果を発揮するためには、抗原提示細胞が必須である。Th1 と Th2 は Th0 と呼ばれているナイーブな前駆細胞からそれぞれ分化する過程において樹状細胞にもいわば DC1 と DC2 と呼ばれる2種類の分画があって、それぞれが Th0 を Th1 と Th2 に分化させるという報告がみられる。特に、Rissoan らは、ヒトの場合、DC1 と DC2 の表現型の違いは CD11c であるという興味深い報告をしている。今回我々は、乾癬および膿疱性乾癬患者の末梢血中の樹状細胞の分画に DC1 と DC2 といった違いがあるのか、そしてもしあるとしたら、その違いが Th1 と Th2 のバランスにどのように関係しているか、を明らかにすることを目的として、アトピー性皮膚炎患者を対象としつつ末梢血樹状細胞の CD11c 発現の有無をフローサイトメトリーを用いて検討した。

材料および方法

東北大学部附属病院皮膚科を受診した膿疱性乾癬3名を含む乾癬患者15名、AD14名患者および健常ボランティア (HC) 15名から、末梢血を採取、比重遠心にて単核球を分離した。これらを蛍光抗体で標識し、フローサイトメトリーで解析した。まず、T細胞、B細胞、単球、NK細胞などの細胞が発現する lineage marker を抗 lin-1 抗体 (Becton-Dickinson 社) を使って除

き、HLA-DR で樹状細胞を同定し、さらにその CD11c の発現の有無を調べ、陽性陰性細胞の比率を求めた。さらに、乾癬患者の中で psoriasis area and severity index (PASI) スコアの判定が可能であった症例については CD11c 陽性陰性細胞比と臨床症状の相関についても検討した。

結 果

末梢血単核球中の lineage marker 陰性でかつ HLA-DR 陽性の樹状細胞をそれぞれのグループ間で比較検討してみると有意差は見られなかったが、乾癬患者では健常人と比較して、CD11c 陽性細胞の割合が多い傾向が見られた ($P < 0.1$)。一方、AD 患者では CD11c 陽性細胞の割合が低い傾向を示した。乾癬患者と AD 患者間で比較すると乾癬患者は有意に CD11c 陽性細胞が多かった ($P < 0.05$) (図 1)。しかしながら、3 例の膿疱性患者においてとくに他の乾癬患者と際違った違いを認められることはできなかった。次に乾癬患者で重症度を評価できた症例 3 例において、PASI と DC1 /DC2 の比率の相関を調べてみると、皮疹の軽快に伴って末梢血樹状細胞中の DC1 /DC2 が下がる傾向を示す乾癬患者が 2 例あった (図 2)。

考 察

Th1 が優位の代表的皮膚疾患である乾癬において、それを分化誘導する、いわゆる DC1 が末梢血中にも優位であろうと我々は考えて今回の研究を行った。その結果、はっきりと有意差を証明できなかったものの、その傾向が存在することは確かめられた。コントロールとして調べた、Th2 にシフトしている AD では逆に DC2 が多い傾向が見られたことや、乾癬と AD の間には有意差があったことから、Th1 や Th2 への分化を誘導させる DC1 /DC2 の段階ですでに少なくとも数の上ではそれぞれの方向へ進んでいるということが示された。さらには、今回の検索からは末梢血の樹状細胞のポピュレーションすべてがシフトしているわけではなく、少なくともその一部においてそのような傾向のある細胞群が存在することが示唆された。治療による軽快に伴って偏位が是正される傾向を示した乾癬患者が 3 例中 2 例あったことも、上記の仮説を支持している。今後、乾癬、AD とも症例を重ね、それらのサブタイプや重症度との関連を詳しく調べることによって、両疾患の樹状細胞における病態を明らかにすることが可能であると考えられる。

参考文献

- 1) T Mosmann and S Sad: The expanding universe of T-cell subsets ; Immunol Today, 17, 138-146, 1996
- 2) M-C Risoan, V Soumelis, N Kadowaki, G Grouard, F Briere, R W Malefyt, Y-J Liu: Reciprocal control of T helper cell and dendritic cell differentiation ; Science, 283, 1183-1186, 1999
- 3) 小澤宏明、相場節也：アトピー性皮膚炎の成因をめぐって 抗原提示細胞の関与 ; 臨床免疫, 33, 438-442, 2000
- 4) L M Austin, M Ozawa, T Kikuchi, I B Walters, J G Krueger: The majority of epidermal T cells in psoriasis vulgaris lesions can produce type 1 cytokines, interferon- γ , interleukin-2, and tumor necrosis factor- α , defining Tc1 (cytotoxic T lymphocyte) and Th1 effector populations: a type 1 differentiation bias is also measured in circulating blood T cells in psoriatic patients ; J Invest Dermatol, 113, 752-759, 1999

英 文 抄 録

Various reports have been made that the balance between T helper (Th) 1 and Th2 cells is shifted toward Th1 side in psoriasis in contrast to atopic dermatitis (AD) in which there is a shift to Th2 cell predominance. Recently, Rissoan et al. reported that dendritic cell (DC) subtypes, such as DC1 and DC2, are essential for Th0 cells to differentiate Th1 and Th2, respectively. In this study, we tried to elucidate if there is any such a shift in DC subtypes by analyzing the peripheral blood mononuclear cells (PBMC) obtained from the patients with psoriasis and those with AD, based on CD11c expression on lineage marker negative and HLA-DR⁺ DC in PBMC.

The ratio of CD11c⁺ DC1/CD11c⁻ DC2 was marginally increased in psoriasis patients compared with the healthy volunteers ($P < 0.1$). On the other hand, the ratio had a clear tendency to decrease in AD patients. Therefore, there is a significant difference in CD11c⁻ DC1/CD11c⁻ ratio between the psoriatic patients and AD patients groups. However, those with pustular psoriasis did not show any extreme shift in this ratio. We further found that in 2 out of 3 psoriasis patients, the ratio showed a decrease with successful treatment leading to clinical improvement.

These data indicate that the immunological abnormality in psoriasis may exist already on DC level and this abnormality may be corrected with adequate treatments.

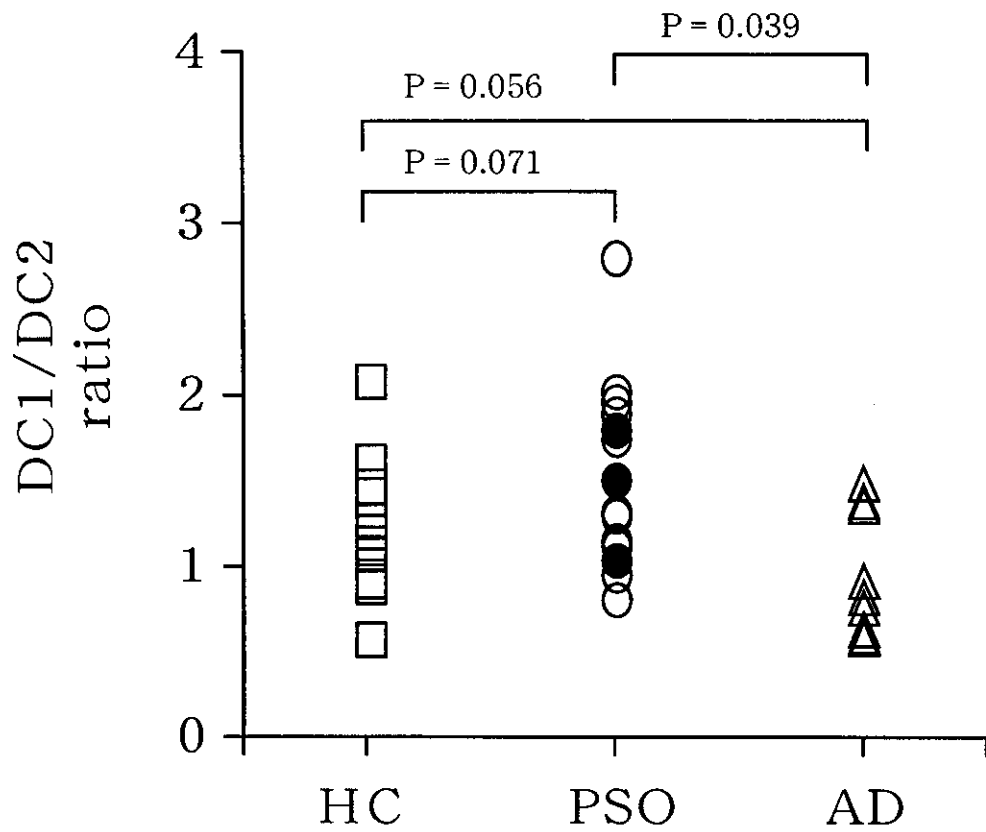


図1 乾癬 (PSO)、アトピー性皮膚炎(AD)患者および健常人(HC)末梢血樹状細胞中の DC1 と DC2 の比率

末梢血単核球中の lineage marker 陰性かつ HLA-DR 陽性の樹状細胞において、乾癬患者では健常人と比較して、CD11c 陽性細胞の割合が多い傾向から見られ、逆に AD 患者では CD11c 陽性細胞の割合が低い傾向を示した。●は膿疱性乾癬患者を示す。

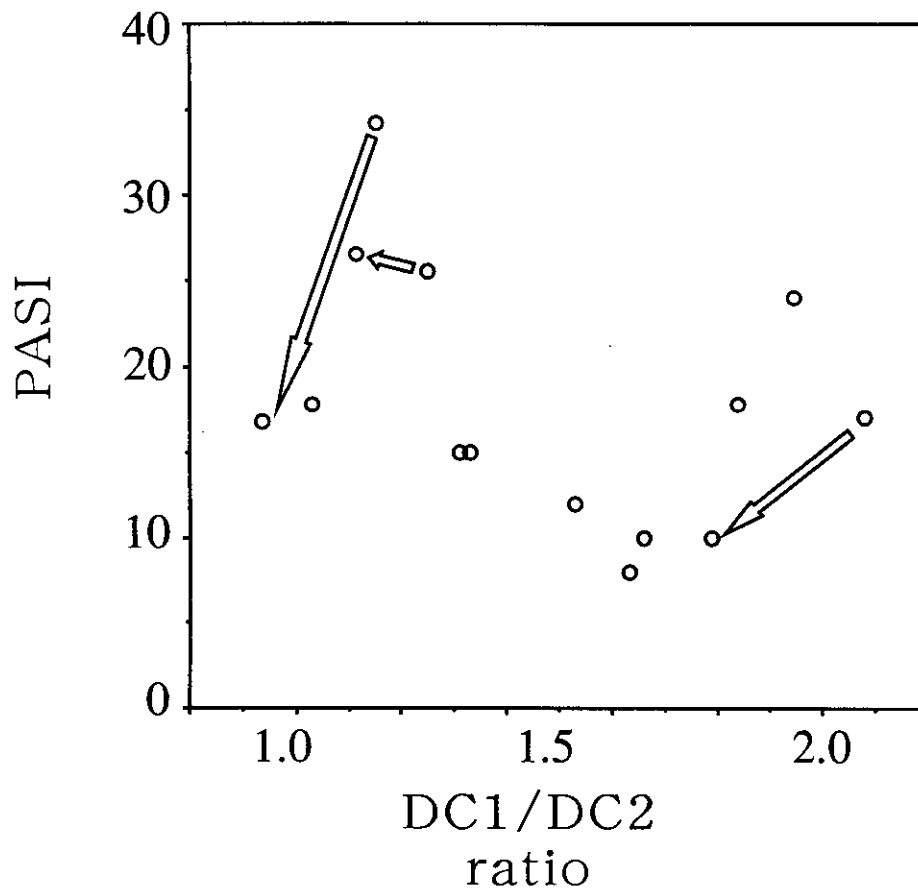


図2 乾癬患者末梢血樹状細胞中のDC1とDC2の比率と重症度
 乾癬患者で重症度(PASI)とDC1/DC2の比率の関係。矢印は同一患者の経過による変化を示す。評価できた3例において、PASIとDC1/DC2の比率の相関をみると、皮疹の軽快に伴って末梢血樹状細胞中のDC1/DC2が下がる傾向を示す乾癬患者が2例あった。

6) 乾癬における抹消血単球の機能について

研究協力者：金子史男（福島県立医科大学皮膚科）

共同研究者：西部明子、岩月啓氏（福島県立医科大学皮膚科）

研究要旨

乾癬の病態形成に炎症細胞や樹状細胞が関与していると考えられているが、その機序は十分に明らかになっていない。乾癬性関節炎は、膿疱性乾癬や紅皮症性乾癬など炎症症状の強い重症の乾癬に合併する頻度が高く、いったん関節炎を発症すると QOL が低下し治療には難渋する。しかしながら、関節炎の発症機序もいまだ不明である。われわれは、乾癬の皮疹および関節症の機序を明らかにするために抹消血単球（PBMC）、とくに単球に着目した。単球を PBMC より付着法で分離し、培養上清中の炎症性サイトカイン（TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8）を測定し、関節症の有無で比較した。乾癬患者 PBMC のサイトカイン産生は健常人より亢進しており、とくに関節症を有する患者単球では著明に亢進していた。同一患者ではサイトカイン mRNA の発現は皮疹の改善に伴い減少した。単球由来炎症性サイトカインが乾癬の皮膚や関節症の病態形成に関与していると考えられた。

はじめに

乾癬病変部にはさまざまな炎症細胞が浸潤している。炎症細胞には CD4T 細胞、CD8T 細胞のほか種々の樹状細胞がみられる。真皮に浸潤する樹状細胞には、Langerhans 細胞、真皮樹状細胞、単球由来マクロファージなどがあり、抗原提示能、遊走能、貪食能を有するほか、種々のサイトカインやケモカインを産生し、炎症反応を惹起することにより乾癬の病態形成に関与していると考えられている。しかしながら、その機序は十分には明らかになっていない。また、乾癬患者のうち約 5% が関節症を合併し、ときに関節症により QOL が著しく低下する。とくに膿疱性乾癬や紅皮症性乾癬といった重症の乾癬で関節症の合併頻度が高いが、関節症発症の機序も明らかになっていない。今回われわれは、とくに抹消血単球に着目して検討した。

対象および方法

1. 対象

患者群、コントロール群いずれも同意を得られた人より採血を行った。対象とした乾癬患者は 30 名（男性 24 名、女性 6 名）、平均年齢 46.5 歳、PASI score は 2.0 から 24.3 で軽症から重症の皮疹を呈していた。健常人 27 名（男性 20 名、女性 7 名）、平均年齢 38.1 歳をコントロール群とした。患者群のうち関節症を示したのは 6 名で、Veale の分類では asymmetric arthritis type が 2 名、symmetric arthritis type が 2 名、predominant spondylitis type が 2 名であった。

2. 方法

乾癬患者より抹消血単核球（PBMC）を分離し、単球分画の HLA-DR の発現を flowcytometry で検討した。

CD14、CD4、CD8 細胞を positive selection し、それぞれの細胞分画で、炎症サイトカイン

である interleukin(IL)-1 β 、IL-6、IL-8 mRNA の発現を RT-PCR で確認し、signal density を house keeping gene で補正し健常人コントロールと比較した。さらに、単球分画での IL-1 β 、IL-6、IL-8 mRNA の発現を治療前後で比較検討した。

PBMC を無刺激および conA、LPS で刺激し、48 時間培養後の上清中の炎症性サイトカイン (TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、L-8) 産生量を ELISA で測定した。つぎに、PBMC から付着法で得られた単球を無刺激および LPS で刺激し 24 時間培養後のサイトカイン産生量を測定し、付着細胞数で補正した。さらに、これらの結果を関節症状の有無で比較検討した。

結果および考察

PBMC 分離直後での単球分画の HLA-DR の発現は乾癬患者ではコントロールに比べて亢進していた。

単球、CD4 細胞、CD8 細胞分画での IL-1 β 、IL-6、IL-8 mRNA の発現は乾癬患者ではコントロールより亢進しており、また、単球分画のほうが CD4 細胞、CD8 細胞に比べて亢進していた。さらに、付着法で得られた単球数は乾癬患者の方が有意に多かった。治療前後で乾癬患者単球のサイトカイン mRNA の発現を治療前後で比較すると、皮疹の改善に伴い発現レベルは低下した (Fig.1)。すなわち、乾癬患者抹消血単球は活性化されていることが示唆され、炎症性サイトカインの産生は皮疹の重症度と相関していた。抹消血中での単球の活性化は、単球が局所浸潤前すでに活性化されている可能性、炎症部位で活性化されたリンパ球や Langerhans 細胞、マクロファージなどの作用によって 2 次的に活性化された可能性が示唆される。

培養 PBMC の TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8 産生は無刺激下では乾癬患者のほうがコントロールに比べて亢進しており、一方、conA、LPS 刺激下での培養ではすべての sample で無刺激時より産生は亢進していたが、刺激に対する反応性は低下していた。培養単球の TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8 産生は PBMC のときと同様に無刺激下では乾癬患者の方が亢進しており、LPS 刺激下では低反応であった。乾癬患者 PBMC および単球の刺激に対する低反応性を示したこれらの結果は、乾癬患者 PBMC および単球が抹消血中ですでに活性化された状態にあるために、新たな刺激に対しては不応性を示していることを反映しているのかもしれない。PASI score 高値例ではいずれもサイトカインの産生レベルが高い傾向が見られた。さらに、関節症の有無で比較すると、関節症を有する群では関節症の無い群に比べてあきらかに炎症性サイトカインの産生が亢進していた (Fig.2)。

これらの結果より、乾癬患者 PBMC および抹消血単球は活性化しており乾癬の皮疹および病態形成に関与していることが示唆された。とくに炎症性サイトカインの亢進は皮膚症状よりむしろ関節症状と関係していると考えられた [1、2]。

参考文献

1. Mizutani H, Ohmoto Y, Mizutani T, et.: Role of increased production of monocytes TNF- α , IL-1 β and IL-6 in psoriasis: relation to focal infection, disease activity and responses to treatments. J Dermatol Sci. 14 (1997) 145-153.
2. Nishibu A, Iwatsuki K, Kaneko F, et al.: Overexpression of monocyte-derived cytokines in active psoriasis: a relation to coexist arthropathy. J Dermatol Sci. 21 (1999) 63-70.

An overexpression of inflammatory cytokines has been found in the lesional skin as well as peripheral blood in patients with psoriasis although its etiological significance is not yet understood. In order to evaluate the elevated cytokines in the peripheral blood, we investigated cytokine profiles of the peripheral blood mononuclear cells (PBMC) and monocytes in 30 patients with psoriasis (6 patients revealed arthropathy) and 27 healthy controls. Without stimulation, both PBMC and monocytes from psoriatic patients produced higher levels of inflammatory cytokines (tumor necrosis factor (TNF) - α , interleukin (IL) -1 β , IL-6 and IL-8) than those from normal controls, but they exhibited a lower stimulatory response to conA or LPS. In the freshly isolated monocytes expressed the cytokine-mRNAs strongly in an unstimulated condition. The elevated mRNA expression of monocytes was decreased in each psoriatic patient after successful treatment. Meanwhile, monocytes from psoriatic those of patients with arthropathies revealed significantly higher levels of cytokines than patients without arthropathies. Our results suggest that monocytes produced the inflammatory cytokines in the PBMCs from psoriatic patients, and the elevated levels of inflammatory cytokines might be correlated with the existence of cutaneous lesions and arthropathies.

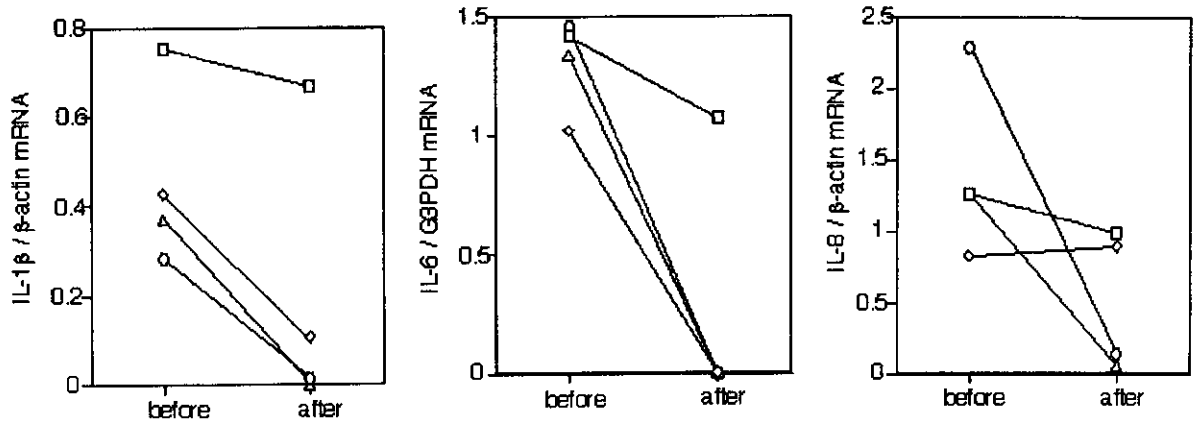


Fig.1 乾癬患者 4 例の治療前後での末梢血単球の proinflammatory cytokine mRNA の変化

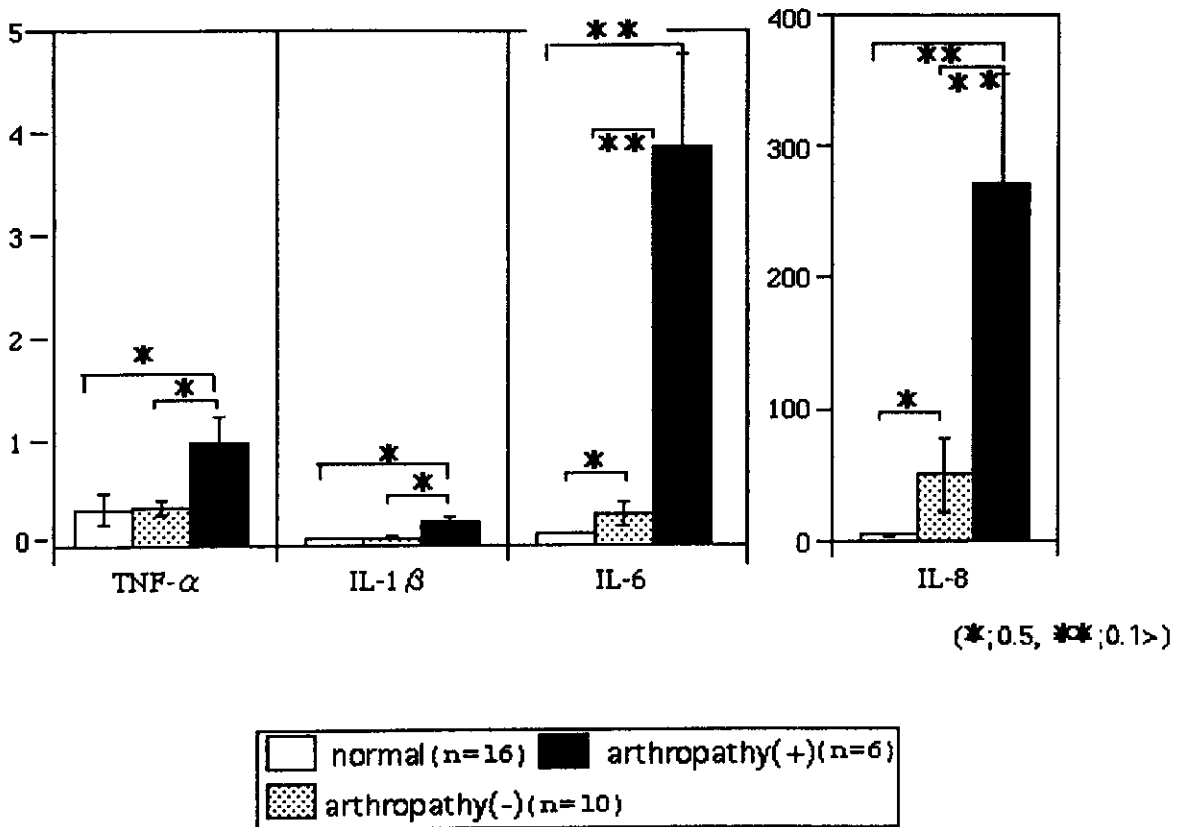


Fig.2 乾癬患者培養末梢血単球の産生する proinflammatory cytokine level (細胞数で補正)

7) 小児汎発性膿疱性乾癬の一例と福島県内の汎発性膿疱性乾癬の検討

研究協力者：金子史男（福島県立医科大学皮膚科学講座）

共同研究者：山口亜紀、東條理子、西部明子

（福島県立医科大学皮膚科）

要 約

汎発性膿疱性乾癬の発症については成人では尋常性乾癬を前駆症状として発症するもの、妊娠を契機として発症するもの、局所から拡大するものなど種々あるが、中でもとりわけ症例数の少ない小児汎発性膿疱性乾癬を一例経験したので報告する。さらに、福島県内の教室関連病院における、これまでの汎発性膿疱性乾癬の実態を検討した。

はじめに

汎発性膿疱性乾癬の治療ガイドライン作成にあたり、その一助になる事を願い、福島県内の汎発性膿疱性乾癬について報告する。

方 法

「膿疱性乾癬臨床調査」と題したアンケートを作成し、福島県内関連病院に配布した。調査内容は、これまでの経験症例および現在加療中の症例に関しては、最近1年間の経過、皮疹の推移、その他の臨床症状、血液所見、膿疱化の誘因、先行した皮膚病変、治療とその効果、治療の副作用などである。回収後それらを項目別にまとめた。

結 果

症例は4歳、女児。乾癬の先行しない小児汎発性膿疱性乾癬（generalized pustular psoriasis; GPP）と診断したり。感染症、精神的ストレス、生活様式の乱れ、などが臨床症状の増悪因子となった例である。初期治療はシクロスポリン内服（計13ヶ月間。初期量2.9mg/kg/day 最高投与量4.0, 維持量1.25~2.6）。内服中の再発は3回で、その内2回はシクロスポリン増量、1回は抗生剤内服にて軽快。シクロスポリン中止後PUVA療法、活性型ビタミンD3内服、誘因の除去などにより寛解を得た後現在は無治療で経過観察中である。

福島医大および関連病院で、1978年から2000年までの22年間に経験したGPPは11例で、男女比は6:5、発症年齢は4歳~77歳で平均年齢は41.2歳、16歳未満の小児例は2例であった。尋常性乾癬の先行の有無は無いものが7例、有りが2例。経過は膿疱化が減少して軽快した例が5例、膿疱化は不変で増悪寛解を繰り返す例が2例、不明4例であった。皮疹の推移は尋常性乾癬に移行したものが1例（9%）、膿疱化と膿疱化の間に尋常性乾癬の皮疹を認めるものが3例（27%）、膿疱化を繰り返すものが7例（64%）、であった。臨床症状は全体の73%に発熱、56%に関節痛を認めいずれも全例に白血球およびCRPの上昇を認めた。誘因は感染症が最も多かった。治療は単独投与および複数療法を含めてエトレチナートが9例（82%）、シクロスポリンが4例（36%）で、有効性はいずれも全例が有効以上であり、また重篤な副作用は認められな