

IX. 参考文献

<諸外国における治療>

- 1) Zelickson BD, Muller SA: Generalized pustular psoriasis. A review of 63 cases, Arch Dermatol 127: 1339-1345, 1991.
- 2) Zelickson BD, Muller SA: Generalized pustular psoriasis in childhood. Report of thirteen cases, JAAD 24: 186-194, 1991.
- 3) Tay YK, Tham SN: The profile and outcome of pustular psoriasis in Singapore; a report of 28 cases. Int J Dermatol 36: 266-271., 1997
- 4) Farber Em, Nail L: Pustular psoriasis, Cutis 51; 29-32, 1993.
- 5) Kumar B, Dhar S, Hands S Kaur I: Methotrexate in childhood psoriasis, Pediatr Dermatol, 11; 271-273, 1994.
- 6) Kalla G, Goyal AM: Juvenile generalized pustular psoriasis, Pediatr Dermatol, 13: 45-46, 1996

<乾癬の総論>

- 1) Farber EM, Nail ML, Watson W: Natural history of psoriasis in 61 twin pairs. Arch Dermatol 1974; 109: 207-211.
- 2) Krueger GG, Bergstresser PR, Lowe NJ, Voorhees JJ, Weinstein GD: Psoriasis. J Am Acad Dermatol 1984; 11: 937-947.
- 3) Terui T, et al: Role of neutrophils in induction of acute inflammation in T-cell-mediated immune dermatosis, psoriasis: A neutrophils-associated inflammation-boosting loop. Exp Dermatol 9: 1-10, 2000.

<疫学、総論>

- 1) Ohkawara A, Yasuda H, Kobayashi H, Inaba Y, Hashimoto I, Ogawa H, Imamura S: Generalized pustular psoriasis in Japan: Two distinct groups formed by differences in symptoms and genetic background. Acta Derm-Venereol 1996; 76: 68-71.
- 2) 安田秀美、小林 仁、大河原章、今村貞夫、北村清隆、稲葉 裕：本邦における膿疱性乾癬の疫学、日皮会誌 1992; 102: 971-976.
- 3) 稲葉 裕、黒澤美智子、大野良之、川村 孝、玉腰暁子、橋本 功、大河原章：稀少難治性皮膚疾患全国疫学調査。厚生省特定疾患稀少難治性皮膚疾患調査研究班 平成6年度研究報告書 p.11-24, 1995.
- 4) 大河原章、小林 仁、西川勝司、松村和子：致死的汎発性膿疱性乾癬 - 死亡原因・治療ポイントの考察 -、厚生省特定疾患稀少難治性皮膚疾患調査研究班 平成6年度研究報告書 p.123-127, 1995.
- 5) 大河原章、小林 仁、安田秀美：汎発性膿疱性乾癬診断基準 - 感度・特異度の検討 -、厚生省特定疾患稀少難治性皮膚疾患調査研究班 平成5年度研究報告書 p.107-111, 1994.
- 6) 稲葉 裕、林 修、安田秀美、小林 仁、大河原章：膿疱性乾癬全国調査個人票の解析。厚生省特定疾患稀少難治性皮膚疾患調査研究班 平成2年度報告書 p17-21. 1991.
- 7) 大河原章、北村清隆、安田秀美、小林 仁：膿疱性乾癬 - 第3次調査の結果 -、厚生省特定疾患稀少難治性皮膚疾患調査研究班。平成元年度報告書 p31-40. 1990.
- 8) 大河原章、北村清隆、安田秀美、小林 仁、芝木晃彦：汎発性膿疱性乾癬 - 第2、3次調査における治療の検討 -、厚生省特定疾患稀少難治性皮膚疾患調査研究班 平成2年度報告書 p11-15. 1991.
- 9) 大河原章、安田秀美、小林 仁、小泉洋子：膿疱性乾癬における HLA。厚生省特定疾患稀少難治性皮膚疾患調査研究班。平成元年度報告書 p25-30. 1990.
- 10) 西川武志、安田秀美、小林 仁、大河原章：膿疱性乾癬の統計的観察。西日本皮膚科 1990; 52: 560-564

- 11) 大河原章、安田秀美：膿疱性乾癬をめぐる最近の話題。現代皮膚科学大系年刊版 '90-B、中山書店、p141-147, 1990.
- 12) Camp RDR. Pustular forms of psoriasis. in Textbook of Dermatology, edited by Rook A, et al, 5th edition, Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1992, p1446-57.
- 13) Roujeau-J-C, Bioulac-Sage P, Bourseau C, Beylot C, et al: Acute generalized exanthematous pustulosis. Arch Dermatol 1991; 127: 1333-8.
- 14) von Zumbusch LR. Psoriasis und pustuloses Exanthem. Arch Dermatol Syph 1910; 99: 335-46.
- 15) Zelichson BD, Muller SA. Generalized pustular psoriasis. A review of 63 cases. Arch Dermatol 1991; 127: 1339-1345.
- 16) Impetigo herpetiformis: A variant of pustular psoriasis or a separate entity? J Am Acad dermatol 1989; 20: 338-341.

<HLA>

- 1) 大河原章、安田秀美、小林 仁、小泉洋子：膿疱性乾癬における HLA。厚生省特定疾患稀少難治性皮膚疾患調査研究班。平成元年度報告書 p25-30, 1990.
- 2) 小澤 明、宮原素美、猪子英俊、小林 仁：汎発性膿疱性乾癬と HLA -HLA クラス II 抗原の DNA タイピング。厚生省特定疾患稀少難治性皮膚疾患調査研究班平成 6 年度報告書、p133-135.
- 3) 山本昇壮、森田栄伸、望月 満、佐藤茂樹、小林 仁：乾癬とベーチェット病。厚生省特定疾患稀少難治性皮膚疾患調査研究班平成 6 年度報告書、p141-143.
- 4) Ohkawara A, Yasuda H, Kobayashi H, Inaba Y, Hashimoto I, Ogawa H, Imamura S: Generalized pustular psoriasis in Japan: Two distinct groups formed by differences in symptoms and genetic background. Acta Derm-Venereol 1996; 76: 68-71.

<小児の GPP>

- 1) 大河原章、安田秀美、小林 仁：小児汎発性膿疱性乾癬の全国調査。厚生省特定疾患稀少難治性皮膚疾患調査研究班。平成 3 年度報告書 p17-24, 1992.
- 2) 安田秀美、小林 仁、大河原章、今村貞夫：本邦における小児汎発性膿疱性乾癬の疫学：日本皮膚科学会雑誌 1994; 104: 759-766.
- 3) 安田秀美、小林 仁、大河原章、安田和則：エトレチナート長期内服が骨および関節に与える影響…低 中年齢層における検討。日皮会誌 1995: 105; 1099-1107.
- 4) Zelichson BD, Muller SA. Generalized pustular psoriasis in childhood. J Am Acad Dermatol 1991; 24: 186-94.
- 5) Lever WF: Psoriasis. Histopathology of the skin. Ed. Lever WF & Lever GS, 7th edition, Lippincott, Philadelphia, 1990, p156.
- 6) 古川福実、阪口 順、櫻根幹久、上出康二：小児難治性稀少皮膚疾患における免疫抑制療法の実際、日本小児皮膚科学会雑誌 19 : 153-158. 2000.

<病因>

<neutrophil chemotaxis>

- 1) Basset-Seguín N, Caughman SW, Yancey KB: A 431 cells and human keratinocytes synthesize and secrete the third component of complement. J Invest Dermatol 1990; 95: 621-625.
- 2) Yancey KB, Overholser O, Domloge-Hultsch N, et al: Human keratinocytes and A-431 cells synthesize and secrete factor B, the major zymogen protease of the alternative complement pathway. J Invest Dermatol 1992; 98: 379-383.

- 3) Basset-Seguín N, Porneuf M, Dereure O, et al: C3d. g deposits in inflammatory skin diseases: Use of psoriatic skin as a model of cutaneous inflammation. *J Invest Dermatol* 1993; 101: 827-831.
- 4) Rosenberg EW, Noah PW, Skinner RB Jr. Psoriasis is a visible manifestation of the skin's defense against micro-organisms. *J Dermatol* 1994; 21: 375-381.

<Adhesion molecules, capillaries, fibroblasts>

- 1) Picker LJ, Kishimoto TK, Smith CW, Warnock RA, Butcher EC: ELAM-1 is an adhesion molecule for skin-homing T cells. *Nature* 1991; 349: 796-799.
- 2) Piquet PF, Gran GE, Vassalli P: Subcutaneous effusion of tumor necrosis factor induces local proliferation of fibroblasts, capillaries, and epidermal cells or massive tissue necrosis. *Am J Pathol* 1990; 136: 103-110.
- 3) Van Osselaer N, Van Damme J, Rampart M, Herman AG: Increased microvascular permeability in vivo response to intradermal injection of neutrophil-activating protein (NAP-2) in rabbit skin. *Am J Pathol* 1991; 138: 23-27.
- 4) Griffiths CEM, Barker JNWN, Kunkel S, Nickoloff BJ: Modulation of leukocyte adhesion molecules, a T cell chemotaxin and a regulatory cytokine in allergic contact dermatitis (rhus dermatitis). *Br J Dermatol* 1991; 124: 519-526.
- 5) Barker JNWN, Mitra RS, Griffiths CEM, Dixit VM, Nickoloff BJ: Keratinocyte as initiators of inflammation. *Lancet* 1991; 337: 211-214. IL-1, 4, TNF- α , and IFN- γ upregulation in psoriasis.
- 6) Lee ML, To SST, Cooper A, et al: Augmented lymphocyte binding to cultured endothelium in psoriasis. *Clin Exp Immunol* 1993; 91: 346-350.
- 7) Diamond MS, Stauton DE, Marlin SD, Springer TA: Binding to the integrin Mac-1 (CD11b/CD18) to the third immunoglobulin-like domain of ICAM-1 (CD54) and its regulation by glycosylation. *Cell* 1991; 65: 961
- 8) Hughes BJ, Hollers JC, Crockett-Torabi E, Smith CW: Recruitment of CD11b/CD18 to the neutrophil surface and adherence-dependent cell locomotion. *J Clin Invest* 1992; 90: 1687

<Superantigen>

- 1) Tokura Y, Yagi J, O'Mally M, Lewis JM, Takigawa M, Edelson RL, Tigelaar RE: Superantigenic staphylococcal endotoxins induce T-cell proliferation in the presence of Langerhans cells or class II-bearing keratinocytes and stimulate keratinocytes to produce T-cell-activating cytokines. *J Invest Dermatol* 1994; 102: 31-38.
- 2) Tomai MA, Aelion JA, Dockter ME, et al: T cell receptor V gene usage by human T cells stimulated with the superantigen streptococcal M protein. *J Exp Med* 1991; 174: 285-288.
- 3) Baker BS, Fry L: The immunology of psoriasis. *Br J Dermatol* 1992; 126: 1-9.

<Infiltrating cells in psoriasis>

- 1) Nikaein A, Phillips C, Gilber SC, et al: Characterization of skin-infiltrating lymphocytes in patients with psoriasis. *J Invest Dermatol* 1991; 96: 3-9.
- 2) Morganroth GS, Chan LS, Weinstein GS, et al: Proliferating cells in psoriatic dermis are comprised primarily of T cells, endothelial cells, and factor X III a+ perivascular dendritic cells. *J Invest Dermatol* 1991; 96: 333-340.
- 3) Baadsgaard O, Tong P, Elder JT, et al: UM4D4+ (CDw60) T-cells are compartmentalized into psoriatic skin and release lymphokines that induce a keratinocyte phenotype expressed in psoriatic

- lesions. *J Invest Dermatol* 1990; 95: 275-282.
- 4) Cooper KD: Psoriasis: leukocytes and cytokines. In: Sauder DN, editor, *Immunodermatology. Dermatologic Clinics* 1990; 8: 737-745.
 - 5) Nickoloff BJ, Griffiths C: Lymphocyte trafficking in psoriasis. *J Invest Dermatol* 1990; 95 (suppl): 35-37.

<Cytokines>

総論

- 1) 大河原章、小林 仁、安田秀美、芝木晃彦、皆川知紀：汎発性膿疱性乾癬患者血清中のサイトカインレベルの測定。厚生省特定疾患稀少難治性皮膚疾患調査研究班。平成3年度報告書 p25-28, 1992.
- 2) 大河原章、小林 仁、松江弘之、川嶋利瑞：膿疱性乾癬発症機序におけるサイトカインの役割 - 汎発性膿疱性乾癬患者血清中のサイトカインレベルの測定 (第二報) -。厚生省特定疾患稀少難治性皮膚疾患調査研究班。平成5年度報告書 p149-153, 1994.
- 3) 大河原章、川嶋利瑞、アレックス・カプラン、松江弘之、小林 仁：膿疱性乾癬とIL-8: in vivo and in vitro study. 厚生省特定疾患稀少難治性皮膚疾患調査研究班平成6年度報告書、p177-180.
- 4) Gomi T, Shiohara T, Munakata T, Imanishi K, Nagashima M: Interleukin- tumor necrosis factor- and interferon-, in psoriasis. *Arch Dermatol* 1991; 127: 827-830.
- 5) Gearing AJH, Fincham NJ, Bird CR, et al: Cytokines in skin lesions of psoriasis. *Cytokine* 1990; 2: 68-75.

インターフェロン

- 1) Barker JNWN, Karabin GD, Stoof TJ, Sama VJ, Dixit VM, Nickoloff BJ: Detection of interferon-gamma mRNA in psoriatic epidermis by polymerase chain reaction. *J Dermatol Sci* 1991; 2: 106-111.

IL-8

- 1) Kristensen M, Chu CQ, Eedy DJ, et al: Localization of tumor necrosis factor-alpha (TNF-) and its receptors in normal and psoriatic skin: epidermal cells express the 55kD but not the 75kD TNF receptor. *Clin Exp Immunol* 1993; 94: 354-362.
- 2) Nickoloff BJ, Karabin GD, Barker JNWN, et al: Localization of IL-8 and its inducer TNF-a in psoriasis. *Am J Pathol* 1991; 138: 129-140.
- 3) Nickoloff BJ, Karabin GD, Barker JNWN, et al: Cellular localization of interleukin-8 and its inducer tumor necrosis factor-alpha in psoriasis. *Am J Pathol* 1991; 138: 129-140.

TNF

- 1) Piquet PF, Gran GE, Vassalli P: Subcutaneous effusion of tumor necrosis factor induces local proliferation of fibroblasts, capillaries, and epidermal cells or massive tissue necrosis. *Am J Pathol* 1990; 136: 103-110.
- 2) Koeck A et al: Human keratinocytes are a source for tumor necrosis factor: Evidence for synthesis and release upon stimulation with endotoxin and ultraviolet light. *J Exp Med* 1990; 172: 1609.

IL-6

- 1) Grossman M, Kruger J, Yourish D, et al: Interleukin-6 is expressed in high levels in psoriatic skin and stimulates proliferation of cultured keratinocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 6367-6371.

IL-1

- 1) Cooper. KD, Hammerberg C, Baadsgaard O, et al: IL-1 activity is reduced in psoriatic skin: decreased IL-1 alpha and increased non-functional IL-1 beta. J Immunol 1990;. 144: 4593-4603.
- 2) Hammerberg C, Arend WP, Fisher GJ, et al: Interleukin-1 receptor antagonist in normal and psoriatic epidermis. J Clin Invest 1992; 90: 571-583.

<治療>

- 1) 安田秀美、小林 仁、大河原章、安田和則：エトレチナート長期内服が骨および関節に与える影響－低 中年年齢層における検討－. 日皮会誌 1995: 105; 1099-1107.
- 2) 大河原章、北村清隆、小林 仁、安田秀美、芝木晃彦：汎発性膿疱性乾癬 －第2、3次全国調査における治療の検討－. 厚生省特定疾患稀少難治性皮膚疾患調査研究班. 平成2年度報告書 p11-15, 1991.

レチノイド

- 1) 清家正博、他：トシル酸スルタミシリンとエトレチナートが奏効した膿疱性乾癬の1例、日皮会誌 109：71、2000.
- 2) 音山和宣：膿疱性乾癬に移行した尋常性乾癬、皮膚診療 21：815-818, 1999.
- 5) 佐谷庸子、他：薬剤により誘発、増悪した膿疱性乾癬、皮膚 37：261-267, 1995.
- 6) Juangin G et al: Evaluation of the effectiveness of childhood generalized pustular psoriasis treatment in 30 cases, J Dermatol 26: 141-149, 1999.
- 7) Magis NL, et al: The treatment of psoriasis with etretinate and acitretin: a follow up of actual use, Eur J Dermatol 10: 517-21, 2000.
- 8) Tay YK & Tham SN: The profile and outcome of pustular psoriasis in Singapore: a report of 28 cases, Int J Dermatol 36: 266-271, 1997.
- 9) Gollnick HP: Oral rethinoids efficacy and foxicity in psoriasis, Br J Dermatol 135 (Supple49): 6-17, 1996.
- 10) Cunningham WJ & Geiger JM: Practical use of retinoids in psoriasis, Semin Dermatol 11: 291-301 1992.
- 11) 北島康雄：角層とビタミンA、皮膚病診療 3：670-674、1981.
- 12) 北島康雄：ビタミンA誘導体：皮膚科Mook No 6 皮膚科最近の治療法、金原出版株式会社、東京 1986、P110-116.
- 13) Yasuo K, Shunji M, Effects of Retinoid (ro 10-9359) on the Plasma Membrane of Keratinocytes in Patients with Psoriasis: A Freeze-Fracture Analysis, The Journal of Insetigative Dermatology 80: 174-180, 1983.

シクロスポリン

- 1) 山口京美、他：シクロスポリンが奏効した膿疱性乾癬の1例、日皮会誌 109: 1493、1999.
- 2) 水野 寛、他：膿疱性乾癬の1例、西日皮会誌 61: 250、1999.
- 3) 北浦健一、他：サイクロスポリン治療により皮膚症状軽快した膿疱性乾癬合併C型肝炎にサイクロスポリン、INF投与にて乾癬の増悪をみた1症例、肝臓 37 (Supple2): 96、1996.
- 4) 八田尚人、他：シクロスポリン内服が奏効した小児膿疱性乾癬の1例、臨床皮膚 49：1034-1036、1995.
- 5) Gerogala S, et al: Generalized pustular psoriasis developing during withdrawal of short-term cyclosorin therapy, Br J Dermatol 142: 1057-1058, 2000.
- 6) Finch TM & Tan CY: Pustular psoriasis exacerbated by pregnancy and controlled by cyclosrinA, Br J Dermatol 142: 582-584, 2000.

- 7) De Silva BD, et al: Generalized pustular psoriasis following withdrawal of oral cyclosporin treatment for palmo-plantar pustulosis. Clin Exp Dermatol 24: 10-13, 1999.
- 8) Mahendran R&Grech C: Generalized pustular psoriasis following a short course of cyclosporin. Br J Dermatol 139: 934, 1998.

メトトレキサート

- 1) Boffa MJ & Chalmers RJ: Methotrexate for psoriasis, Clin Exp Dermatol 21: 399-408, 1996.
- 2) Collins P & Rogers S: The efficacy of methotrexate in psoriasis a review of 40 cases. Clin Exp Dermatol 17: 257-260, 1992.

ステロイド投与有効報告

- 1) 河出英明子、他：大腿骨頭壊死をきたした膿疱性乾癬の1例、皮膚臨床 42：505-508、2000.
- 2) 持富勇次、他：ステロイドパルス療法が著効を示した膿疱性乾癬、西日皮膚 59：552-554、1997.

PUVA療法

- 1) 川嶋愛雄：PUVA療法の工夫 膿疱性乾癬、皮膚診療 19、582-583、1997.
- 2) Hunt MJ, et al: Generalized pustular psoriasis responsive to UVA and oral cyclosporin therapy. Australas J Dermatol 38, 199-201, 1998.
- 3) Muchenberger S, et al: The combination of oral acetrein and bath PUVA for the treatment of severe psoriasis. Br J Dermatol 137: 587-589, 1997.

活性型ビタミンD₃外用

- 1) 大山正俊、他：タカルシトール外用療法が奏効した汎発性膿疱性乾癬、皮膚臨床 41：1289-1293、1999.
- 2) Theirs BH: The use of topical calcipotrience/calcipotriol in conditions other than plaque-type psoriasis, J Am Acad Dermatol 37: 69-71. 1997.
- 3) Georgaia S, et al: Generalized pustular psoriasis precipitated by topical calcipotriol cream, Int J Dermatol 33: 515-516, 1994.

扁桃摘出術

- 1) 崎濱秀樹、他：小児膿疱性乾癬の1例、西日皮膚 60: 393、1998.

その他

- 1) 布施伸子、他：コルヒチンが奏効した小児膿疱性乾癬の1例、臨床皮膚 52、345-347、1998.
- 2) Nomura K, Remission of pustular psoriasis after cholecystectomy: role of focal infection in pustularization of psoriasis. J Dermatol 22, 122-124, 1995.

X. 2000 年度ガイドラインにご意見をいただいた先生

(五十音順、敬称略)

飯塚	一	旭川医科大学皮膚科学教室	教授
稲葉	裕	順天堂大学医学部衛生学	教授
金子	史男	福島県立医科大学皮膚科学教室	教授
北島	康雄	岐阜大学医学部皮膚科学教室	教授
佐藤	美貴	岐阜大学医学部皮膚科学教室	講師
鳥居	秀嗣	東京大学医学部附属病院皮膚科	
中村	晃一郎	東京大学医学部皮膚科学	講師
橋本	隆	久留米大学医学部皮膚科学教室	教授
藤本	亘	岡山大学医学部皮膚科学	助教授
古川	福美	和歌山県立医科大学皮膚科学教室	教授
水谷	仁	三重大学医学部皮膚科学	教授
三橋	善比古	山形大学医学部皮膚科学講座	助教授
山本	明美	旭川医科大学皮膚科学教室	助教授

厚生省特定疾患 皮膚・結合組織疾患研究

平成 12 年度稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班

区 分	氏 名	所 属	職 名
主任研究者	小川 秀 興	順天堂大学医学部皮膚科	教 授
分担研究者	金田 安 史	大阪大学大学院医学研究科遺伝子治療講座	教 授
	北島 康 雄	岐阜大学医学部皮膚科	“
	田上 八 朗	東北大学医学部皮膚科	“
	西川 武 二	慶應義塾大学医学部皮膚科	“
	橋本 隆	久留米大学医学部皮膚科	“
	玉井 克 人	弘前大学医学部皮膚科	助教授
	長田 元 伸	東京医科歯科大学疾患遺伝子実験センター	助 手
協力研究員	飯塚 一	旭川医科大学皮膚科	教 授
	池田 志 孝	順天堂大学医学部皮膚科	講 師
	小澤 明	東海大学医学部皮膚科	教 授
	金子 史 男	福島県立医科大学皮膚科	“
	清水 宏	北海道大学医学部皮膚科	“
	中村 晃一郎	東京大学医学部皮膚科	講 師
	橋本 公 二	愛媛大学医学部皮膚科	教 授
	藤本 巨	岡山大学医学部皮膚科	講 師
	古川 福 美	和歌山医科大学皮膚科	教 授
	真鍋 求	秋田大学医学部皮膚科	“
	水谷 仁	三重大学医学部皮膚科	“
	三橋 善比古	山形大学医学部皮膚科	助教授
	武藤 正 彦	山口大学医学部皮膚科	教 授
(疫学班長)	稲 葉 裕	順天堂大学医学部衛生学	教 授
(事務局) 経理事務連絡 担当責任者	池 田 志 孝	順天堂大学医学部皮膚科 〒113-8421 東京都文京区本郷2-1-1 TEL(03)5802-1089 FAX(03)3813-9443	講 師

※本ガイドラインは、厚生省特定疾患 皮膚・結合組織疾患研究「稀少難治性皮膚疾患に関する研究班 (班長：小川秀興)」において、その補助金を得て行った研究成果をとりまとめたものである。

9) 膿疱性乾癬の病態

研究協力者：飯塚 一（旭川医科大学皮膚科）

はじめに

汎発性膿疱性乾癬（GPP）は、悪寒、戦慄、高熱とともに、全身皮膚の膿疱化をきたし、適切な治療がなされないと、低タンパク血症、低カルシウム血症などをともない稀には致死的となる重篤な皮膚疾患である^{1)~4)}。その原因はいまだ不明であるばかりでなくその病態の捉え方も、様々な診断名の存在が示すごとく混乱している（表1）。

臨床型

現在までの疫学調査により、GPPは大きく2つに分けられることが提案されている^{2)~4)}。1つは、小児で発症しやすく、膿疱化を繰り返し、乾癬様皮疹を伴いにくい群であり、もう1つは幅広い年代で発症し、乾癬様皮疹と膿疱化の移行を繰り返す群である。また尋常性乾癬も膿疱化をきたすことはあるが、GPPとは異なり、膿疱化の回数が1回のみであること、粘膜症状が少ないこと、間擦部の膿疱が少ないこと、膿疱化の誘因として治療の影響が疑われる例が多いことなどの特徴があるとされている。いいかえるとGPPに相当する病態を見た場合、上にあげた3つの可能性が存在することになるが、これらの区別が明確になされうるかについては議論があり、病態の極期においては臨床像から区別することは事実上、不可能に近い。

GPPに関する1つの考え方は、尋常性乾癬とGPPは病因論的に同一のスペクトル線上にあるが、後者は、何らかの素因により膿疱が前面に出やすいため、このような特徴的な病態を示すというものである。尋常性乾癬自体、病理組織レベルでは好中球の浸潤をとまないMunro微小膿瘍という名でよばれることはよく知られている。GPPでは、尋常性乾癬と比べ、この膿疱化の部分が前面に出るため、臨床的、病理組織学的に尋常性乾癬と比べ、この膿疱化の部分が前面に出るため、臨床的、病理組織学的に尋常性乾癬と異なった特徴的な病像を示すと考える。この場合は膿疱化がおりやすい順番に、前述した小児に発症しやすく乾癬様皮疹となりにくいもの（典型的なGPP）⁵⁾、乾癬様皮疹と膿疱化を繰り返す群、そして尋常性乾癬が膿疱化した群が、同一スペクトル線上に並べられる。この場合、膿疱性乾癬は広い意味の尋常性乾癬に含まれることになるため、尋常性乾癬の捉え方が問題となってくる。なお膿疱性乾癬と尋常性乾癬との間にHLAの違いが報告されているが^{4)~6)}、HLA近傍に疾患遺伝子座が存在し、それにとまなう連鎖不平衡が、膿疱性乾癬では尋常性乾癬と若干異なるHLA型と相関すると解釈すれば矛盾は生じない。

膿疱性乾癬の臨床的な特徴

GPPにおいては、その名称が示すごとく膿疱が前面にでる。また通常の尋常性乾癬と比べ炎症症状が強く、皮膚では紅斑が出現し全身症状をとまなうなどの特徴がある。さらに誘発因子として感染症との関連が強いこともあげられる。ただし膿疱性乾癬も時間がたてば、臨床的に乾癬との移行がありえるし、本来、好中球より表皮細胞を標的とするレチノイドが有効であるな

ど^{7), 8)}、単純に好中球が病態の主座を占めるとは考えにくい特徴がある。なお膿疱性乾癬の極期では種々の血中サイトカインも上昇するが⁹⁾⁻¹¹⁾、これはおそらく二次的な所見と思われる。

膿疱性乾癬の病理組織像

Kogoj 海綿状膿疱が特徴的とされている (図1)。ただし好中球が表皮を通過し角層に至る場合は、好中球は必ず表皮細胞間を通らなくてはならないから、多数の好中球が角層をめがけて入り込む像を現在進行形でみれば、海綿状膿疱は大なり小なり必発の所見となる。いいかえると角層下膿疱をきたす疾患は、病変形成のある時期、必ず海綿状膿疱を認めることになる。したがって海綿状膿疱は膿疱性乾癬に特徴的な所見ではあるが、非特異的な所見と考えられる。

尋常性乾癬における好中球の浸潤

尋常性乾癬においても病理組織学的には好中球の浸潤が認められ、Munro 微小膿瘍の名称で知られている。好中球を引き寄せる因子としては、表皮細胞由来の IL-8、Gro- α などのケモカイン¹²⁾⁻¹⁴⁾、LTB₄、PAF などのアラキドン酸代謝産物¹⁵⁾、さらに補体が alternative pathway を活性化することにより形成された C5a などがあげられる¹⁶⁾⁻¹⁸⁾。興味深いことに表皮細胞自身が IFN- γ 刺激などで C3 を産生することが知られており^{19), 20)}、表皮細胞はその意味からも炎症誘発細胞としての挙動を示すことになる。

さらに、個々の表皮細胞は IL-1 という primary cytokine を含有する袋という見方がある²¹⁾。表皮細胞の障害はしたがって IL-1 を介する炎症反応の引き金になりうるし、皮膚バリアの破壊は IL-1 α の産生と分泌を増強させるという報告²²⁾は、その意味からも興味深い。ただし少なくとも尋常性乾癬では IL-1 の生物学的活性は低下しているようにみえるため^{23), 24)}、これがもともと低いのか、あるいは IL-1 を介する炎症ループが亢進したことによる negative feedback 所見と解釈すべきなのか、さらなる検討は必要である。

膿疱性乾癬における表皮構築

膿疱性乾癬は、尋常性乾癬と異なり表皮構築の変化はあまり強くない (図1)。しかしながら、臨床的に膿疱性乾癬と尋常性乾癬が移行することはよく知られた事実である。われわれの解析でも示されたごとく膿疱性乾癬において表皮細胞の増殖は尋常性乾癬と比べ決して落ちていない²⁵⁾。尋常性乾癬で見られる特徴的な表皮の組織構築は、表皮細胞の増殖亢進が、ある程度以上、時間的に続いたときに見られる定常状態としての所見であるし、ここには各種炎症性サイトカインも関与する²⁶⁾。したがって膿疱性乾癬であっても表皮細胞の増殖亢進が一定時間以上続けば尋常性乾癬との組織学的な移行はありうることになる。

誘発因子

膿疱性乾癬の誘発因子として、全身ステロイド (特に離脱時)、妊娠 (疱疹状膿痂疹)、感染症、薬剤などがあげられる。全身ステロイドは炎症を強力に抑制するため、ステロイドの減量時に急性炎症の表現として膿疱化がおりうることは予想される所見である。感染症は急性の好中球反応をひきおこすが、同時にスーパー抗原を介する免疫反応の引き金になるという見方もある²⁷⁾。さらに欧米で通常、膿疱性乾癬の限局型とみなされる掌蹠膿疱症が、扁桃炎を含めた感染症と関連することは良く知られた事実である。

このほか膿疱性乾癬の誘発因子として薬剤がある。膿疱型薬疹という言い方になるが、これが往々にして膿疱性乾癬に移行する。本質的には薬剤特異性を有するアレルギー反応であるが、興味あることにしばしばパッチテストで膿疱をきたす²⁹⁾。このことはアレルギー型薬疹でも膿疱型においては、おそらく場としての表皮の影響により、膿疱型反応が起こりうること、そしてそこにはその個体の素因が関与していることを示唆している。

膿疱性乾癬の病態（仮説）

膿疱性乾癬では、尋常性乾癬と比べ炎症が前面に出るし、また関節症性乾癬や乾癬性紅皮症ともしばしば移行する。いいかえると、膿疱性乾癬とは、広い意味の乾癬のなかで炎症反応が強く惹起され、かつ膿疱化が起こりやすい病型と考えられる。ステロイドが有効であったり（ステロイドは膿疱性乾癬を誘発させるが治療としては有効である。）シクロスポリンが有効であったりすることは、炎症ないしリンパ球の関与を想定させるものであり、その意味で炎症性疾患としての膿疱性乾癬の病態とつながっている。

一方、前述したように膿疱性乾癬では尋常性乾癬との移行がありえるし、本来、好中球より表皮細胞を標的とするレチノイドが治療上有効であるなど、単純に好中球を中心とする急性炎症性疾患とは考え難い特徴がある。この点で、膿疱性乾癬においても、場としての表皮の関与を完全に否定することは難しい。むしろ膿疱性乾癬ではなぜ表皮に好中球が集まってくるのかという問題提起の方がおそらくはるかに重要である。

尋常性乾癬の病態に関し、創傷治癒とする見方があり^{29), 30)}、表皮欠損がない状態での創傷シグナルの過剰発現というとらえかたで、表皮構築の変化を含む尋常性乾癬の病態の大部分が説明可能である³¹⁾⁻³³⁾。ここで創傷（表皮欠損）とは典型的な急性炎症であることを考慮すると、好中球の浸潤は予想される所見となる。なぜなら創傷にともなう表皮欠損では細菌感染が直ちに起こるのであろうし、その場合、生態防御としての好中球浸潤は生物学的に極めて重要な意味を持つからである。尋常性乾癬が創傷治癒機構の表皮と類似の反応をおこしていると考えれば、乾癬においては好中球浸潤が期待されるし、Munro 微小膿瘍はその表現と考えられる。一方、多数の好中球にさらされる表皮細胞は、好中球からみずから守るべく SKALP/elafin といった好中球由来の protease を強力に阻害する inhibitor を産生分泌することになる^{34), 35)}。

ここで膿疱性乾癬を広い意味の乾癬のスペクトラムの範疇に属すると考えると、表皮の過剰な創傷治癒機構としての乾癬において、膿疱性乾癬は急性炎症反応としての好中球が前面に出た状態となり、炎症性サイトカインによる全身症状を含めその病態は説明可能であるし、炎症における感染症との関連も自然なものとなる。さらに膿疱性乾癬の表皮の組織機構も、時間がたてば尋常性乾癬に移行することも説明される。この仮説はその意味で一応の論理的整合性は持っているが、その検証にはさらなる研究が必要であろう。

最 後 に

膿疱性乾癬は好中球の活性化を基盤に持つ疾患である。しかし、たとえばベーチェット病も好中球の活性化という意味では類似の疾患である。ベーチェット病においても、反応の場は異なるとはいえ、炎症の主体をなす細胞は好中球であるし、ステロイド内服は減量時、眼症状を誘発させるので原則として使用しないなど病態上よく似た点もある。一方、相違として、ベーチェット病には（表皮細胞に働くであろう）レチノイドは効かないし、膿疱性乾癬は（好中球を抑える）

コルヒチンでは一部の例外を除き⁹⁶⁾抑えることはできない。その意味で、膿疱性乾癬では、好中球の他に、やはり場としての正常とは異なる表皮の関与が存在するであろうことが予想され、それが尋常性乾癬との移行の形で臨床的に表現されるものと思われる。いいかえると、ベーチェット病は炎症をひきおこす好中球そのものに病態がより関連する疾患と捉えられるのに対し、膿疱性乾癬は、好中球が引き寄せられる場としての表皮との関連のもとに考えるべき疾患ということになる。

参考文献

- 1) Zelickson BD, Muller SA: Generalized pustular psoriasis. Arch Dermatol 127: 1339-1345, 1991
- 2) 安田秀美、小林 仁、大河原章、今村貞夫、北村清隆、稲葉 裕：本邦における膿疱性乾癬の疫学。日皮会誌 102：971-976、1992
- 3) 古川福実、安田秀美、大河原章、今村貞夫：膿疱性乾癬と尋常性乾癬。日本臨床（増刊号）51：976-981、1993
- 4) Ohkawara A, Yasuda H, Kobayashi H, et al: Generalized pustular psoriasis in Japan: two distinct groups formed differences in symptoms and genetic background. Acta Dermatovenereol 76: 68-71, 1996
- 5) 伊藤康裕、坂井博之、飯塚 一：小児汎発性膿疱性乾癬の1例。皮膚臨床 41：1795-1797, 1999
- 6) 大河原章、安田秀美、小林 仁、小泉洋子：膿疱性乾癬におけるHLA。厚生省特定疾患稀少難治性疾患調査研究班平成元年度報告書 p.25-30. 1990
- 7) 大河原章、小林 仁、川嶋利瑞、ほか：膿疱性乾癬全国調査の結果：治療の検討。厚生省特定疾患稀少難治性疾患調査研究班平成7年度報告書 p.157-161. 1996
- 8) Ozawa A, Ohkido M, Haruki Y, Kobayashi H, Ohkawara A, Ohno Y, Inaba Y, Ogawa H: Treatment of generalized pustular psoriasis: a multicenter study in Japan. J Dermatol 26: 141-149, 1999
- 9) 大河原章、小林 仁、安田秀美、芝木晃彦ほか：汎発性膿疱性乾癬患者血清中のサイトカイン濃度の測定。厚生省特定疾患稀少難治性疾患調査研究班平成3年度報告書 p.25-28. 1992
- 10) 大河原章、川嶋利瑞ほか：汎発性膿疱性乾癬患者血清サイトカイン濃度の測定。厚生省特定疾患稀少難治性疾患調査研究班平成7年度報告書 p.197-201, 1996
- 11) Seishima M, Seishima M, Takemura M, Saito K, Kitajima Y: Increased serum soluble Fas, tumor necrosis factor alpha and interleukin 6 concentrations in generalized pustular psoriasis. Dermatology 196: 371-372, 1998
- 12) Schroeder J-M, Gregory H, Young J, Christophers E: Neutrophil-activating proteins in psoriasis. J Invest Dermatol 98: 241-247, 1992
- 13) Nickoloff BJ, Karabin GD, Barker JNWN, Griffiths CEM, Sarma V, Mitra RS, Elder JT, Kunkel SL, Dixit VM: Cellular localization of interleukin-8 and its inducer, tumor necrosis factor-alpha in psoriasis. Am J Pathol 138: 129-140, 1991
- 14) 中村晃一郎：ケモカイントランシジェニックマウスを用いた膿疱性乾癬の病態の解析。厚生省特定疾患稀少難治性疾患調査研究班平成10年度報告書 p.85-88, 2000
- 15) Ruzicka T: Eicosanoids in psoriasis. J Dermatol Sci 1: 415-424, 1990
- 16) Tagami H, Iwatsuki K, Takematsu H: Psoriasis and leukocyte chemotaxis. J Invest Dermatol 88 (3): 18s-23s, 1987
- 17) Takematsu H, Tagami H: Quantification of chemotactic peptides (C5a anaphylatoxin and IL-8) in

- psoriatic lesional skin. Arch Dermatol 129: 74-80, 1993
- 18) Terui T, Ozawa M, Tagami H: Role of neutrophils in induction of acute inflammation in T-cell-mediated immune dermatosis, psoriasis: a neutrophil-associated inflammation-boosting loop. Exp Dermatol 9: 1-10, 2000
 - 19) Terui T, Zhen YX, Kato T, Tagami H: Mechanism of human polymorphonuclear leukocyte adhesion to serum-treated corneocytes. J Invest Dermatol 104: 297-301, 1995
 - 20) Terui T, Ishii K, Ozawa M, Tabata N, Kato T, Tagami H: C3 production of cultured human epidermal keratinocytes is enhanced by IFN gamma and TNF alpha through different pathways. J Invest Dermatol 108: 62-67, 1997
 - 21) 水谷 仁: epidermal injury と サイトカイン。皮膚病診療 13: 868-873、1991
 - 22) Wood LC, Elias PM, Calhoun C, Tsai JC, Grunfeld C, Feingold KR: Barrier disruption stimulates interleukin-1 alpha expression and release from a pre-formed pool in murine epidermis. J Invest Dermatol 106: 397-403, 1996
 - 23) Cooper KD, Hammerberg C, Baadsgaard O, Elder JT, Chan LS, Suder D, Voorhees JJ, Fisher GJ: IL-1 activity is reduced in psoriatic skin. Decreased IL-1 alpha and increased nonfunctional IL-1 beta. J Immunol 144: 4593-4603, 1990
 - 24) Debets R, Hegmans JP, Crouphs P, Troost RJ, Prins JB, Benner R, Prens EP: The IL-1 system in psoriatic skin: IL-1 antagonist sphere of influence in lesional psoriatic epidermis. J Immunol 158: 2955-63, 1997
 - 25) 飯塚 一: 表皮細胞増殖亢進からみた膿疱性乾癬。厚生省特定疾患稀少難治性疾患調査研究班平成 10 年度報告書 p.66-70. 1999
 - 26) 金子史男、尾山徳孝、吉川康之、岩月啓氏: 乾癬の病態形成に関わる表皮の発原因子 (特にサイトカイン、増殖因子の発現について)。厚生省特定疾患稀少難治性疾患調査研究班平成 7 年度報告書 p.191-196、1996
 - 27) 古川福実: 乾癬患者末梢血単核球の細菌性スーパー抗原に対する反応: 経過中に見られた SEB、TSST-1 に対する反応性の乖離。厚生省特定疾患稀少難治性疾患調査研究班平成 7 年度報告書 p.173-176、1996
 - 28) 川岸尚子、坂井博之、飯塚 一: 塩酸ジルチアゼムにより誘発された汎発性膿疱性乾癬の 1 例。臨皮 51: 802-804、1997
 - 29) Mansbridge JN, Knapp AM: Changes in keratinocyte maturation during wound healing. J Invest Dermatol 89: 253-263, 1987
 - 30) 飯塚 一: 尋常性乾癬の病態。表皮細胞の解析。日本皮膚科学会専門医委員会刊 1991
 - 31) Iizuka H, Ishida-Yamamoto A, Honda H: Epidermal remodelling in psoriasis. Br J Dermatol 135: 433-438, 1996
 - 32) 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
 - 33) Iizuka H, Honda H, Ishida-Yamamoto A: Epidermal remodelling in psoriasis(III): a hexagonally-arranged cylindrical papilla model reveals the nature of psoriatic architecture. J Dermatol Sci 21: 105-112, 1999
 - 34) 飯塚 一: 膿疱性乾癬における SKALP/elafin の免疫組織学的局在。厚生省特定疾患稀少難治性疾患調査研究班平成 11 年度報告書 p.55-58、2000
 - 35) 飯塚 一: 膿疱性乾癬、膿疱性乾癬における SKALP/elafin の発現: 免疫電顕による超微細分布の検討。厚生省特定疾患稀少難治性疾患調査研究班平成 11 年度報告書 p.59-63、2000
 - 36) 三橋善比古: 小児汎発性膿疱性乾癬に対するタカルシトール外用、コルヒチン内服併用療法。厚生省特定疾患稀少難治性疾患調査研究班平成 11 年度報告書 p.47-51、2000

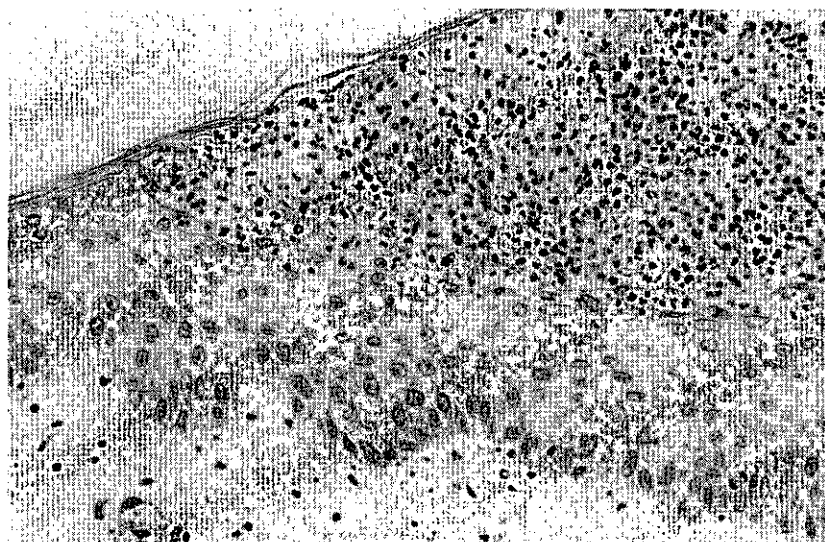


図1 膿疱性乾癬の病理組織。

Kogoj 海綿状膿疱を認める。表皮構築は尋常性乾癬のそれとは相当異なっているが両者の移行はあり得る。

表1 膿疱性乾癬とその類症

汎発性膿疱性乾癬

尋常性乾癬の全身的膿疱化

疱疹状膿痂疹

稽留性肢端皮膚炎の汎発化

掌跖膿疱症の汎発化

角層下膿疱症

再発性環状紅斑様乾癬

全身性膿疱性細菌疹

10) 汎発性膿疱性乾癬における今後の検討課題

研究協力者：武 藤 正 彦（山口大学医学部分子感知医科学講座皮膚科）

ヒトゲノムプロジェクトの研究成果によると、高次複雑系の象徴であるヒトの遺伝子の数は40,000でショウジョウバエのそれのわずか2倍程度である。当初、ヒトの遺伝子数は100,000個は存在するだろうと予想されていたが、かなり下方修正されたことになる。しかも、個体間の遺伝情報の99.9%は共通であるという。何故、人類集団が病者集団（高感受性集団）と健常者集団に分類されるのか。その根底には、若干の遺伝子の突然変異等による構造異常に加え、転写因子など遺伝子の制御を司る蛋白と諸々の環境因子（細菌、ウイルス、薬剤など）との相互作用を介した細胞間あるいは細胞内情報伝達の乱れの誘発など、複数の異常が存在しているものと推測される。

従来のオーソドックスな遺伝学的解析と免疫学的解析により得られた研究成果を基礎にして、多因子疾患としての汎発性膿疱性乾癬の病因解明、さらには治療法開発に向けて歩むべき方向性について述べたい。

1. 現在までの研究成果

本邦において、尋常性乾癬の多発家系は60家系存在することがアンケート調査の結果から判明した。汎発性膿疱性乾癬でも、数家系であるがその多発家系が存在する。他方、HLAとの相関解析の結果から、HLA領域内に一つの汎発性膿疱性乾癬の発症候補遺伝子を想定することができる。

尋常性乾癬と汎発性膿疱性乾癬は同じ範疇の疾患であるか、との問いに対し、著者個人の見解としては重なり合う部分もあるが異なったものであるとの立場をとりたい。例えば、尋常性乾癬はHLA-Cw*06と非常に強い相関を示すが、他方、汎発性膿疱性乾癬はHLA-DQB1*03および弱いながらもHLA-A2と相関を示しており、相関するHLAが両疾患で異なるからである。

2. 汎発性膿疱性乾癬の遺伝解析指針

汎発性膿疱性乾癬の多発家系を収集することは現状では極めて困難である。したがって、全ゲノム的手法による遺伝解析は無理である。一方、HLAと本症との有意な相関がすでに報告されており、候補遺伝子的手法を用いることが可能である。感受性領域に存在する既知の遺伝子について、SNPによるmapを作成して相関解析を行い、有意差が認められたものについてはハプロタイプを作成し、汎発性膿疱性乾癬原因遺伝子としての意義を検討する。

その他、IL-8をはじめ、サイトカインとその受容体、シグナル伝達に関与する遺伝子群についても多型解析を試みる必要がある。この意味においても、われわれが汎発性膿疱性乾癬多発家系の遺伝子を既に収集していることが将来有力な武器になりうるものと考えている。本症の発症に寄与する原因遺伝子のうち、主要効果を担う遺伝子が一つでも明らかになれば、該当する遺伝子を用いたモデル開発が可能となる。そこで得られる研究成果は、エトレチナートやシクロスポリンが汎発性膿疱性乾癬の主な治療薬となっている現状の中で、新たな創薬開発への道を拓くことになる。さらに、汎発性膿疱性乾癬の発症に寄与する環境因子を明らかにすることも可能とな

る。溶連菌感染の他にどのような因子が発症に関っているのかを明らかにすることは、本症の発症の予防を考える上で極めて重要である。

3. 食文化の違いに伴う遺伝子発現の違いはあるのか？

糖尿病を例にとると、日本人を含む農耕民族の間では脂肪摂取が少ないため、インスリンの分泌を促進する gastric inhibitory polypeptide (GIP) の作用が弱く、インスリン分泌障害を主体とした糖尿病が発症する。これに対して、欧米人などは牧畜民族であり、GIP の作用が強く、インスリン抵抗性を主体とした糖尿病が発症するとの仮説が提唱されている。

乾癬においても、食文化の欧米化に伴いその有病率が次第に高くなる傾向がある。食文化の変遷に伴う消化管シグナルのネットワークの変動と汎発性膿疱性乾癬を含む乾癬発症との関わりについての解析も今後の課題となりうる。

4. プロテオーム解析方法論の開発

これまでに述べてきたゲノム解析と対比する形で、ゲノムの機能と動態を解析することも必要である。そのために、網羅的に蛋白を解析する二次元電気泳動法を開発し、汎発性膿疱性乾癬関連蛋白の検索を行い、異常蛋白発現を調べる。このためには、血液、病巣部、非病巣部の組織を予め集めておく必要がある。もし、汎発性膿疱性乾癬の病因蛋白を単離できれば、X線構造解析による立体構造の決定を行い、次いでその立体構造から予期される阻害剤の分子設計を行う道も拓かれる。

病態メカニズムの分子機構の理解を深めることにより、多因子疾患としての汎発性膿疱性乾癬の研究を一層推進し、その挑戦が実を結ぶことを期待したい。

11) 膿疱性乾癬の疾患モデルマウス

分担研究者：水谷 仁（三重大学医学部皮膚科学）

膿疱性乾癬と尋常性乾癬の混同については議論の余地のあるところであるが、一部の症例において尋常性乾癬と膿疱性乾癬双方の皮膚所見を示す症例があるところから、膿疱性乾癬が尋常性乾癬の延長線上にあることは了解されるであろう。多くの難治性疾患と異なり、乾癬研究における最大の問題点は乾癬の遺伝学的、免疫学的な診断根拠の希薄性にある。当研究班の対象とする多くの難治性皮膚疾患においては特異的な細胞、免疫、遺伝学的な特徴が存在しており疾患の解析を可能にしている。しかるに乾癬の診断はあくまでもヒトにおける皮膚表現形と組織学的特徴を根拠にしており、いまだ表皮細胞、白血球、血管その他の組織のいずれに具体的な異常が存在するかさえも決定されていない [Nickoloff, 1999# 6]。そのためマウス疾患モデルを作成するにあたって、モデルとしての指標となる組織すら無いというのが現状である。さらに膿疱性乾癬についてはヒトにおける診断基準がそのまま適応できず一層困難となっている。さらに動物モデルとヒトとの大きな違いは皮膚の構造上の差異が存在することである。ヒトとの構造上の差の少ないものとしては豚が挙げられるが、飼育期間、飼育条件、世代長、解析用の免疫学的手段の欠如から不可能である。疾患モデルの最大の使命は新治療法の開発であるため、世代の短く、遺伝、免疫学的背景の明らかなマウスをモデルとせざるを得ない。

残念ながら現在膿疱性乾癬と考えられるマウスや、膿疱性乾癬モデルとして作成されたマウスモデルは知られていない。そのため既知のものは尋常性乾癬のモデルマウスに限られる。尋常性乾癬のモデルマウスは比較的多く報告があるが^(1,2)、乾癬の表現形の一部を満たすのみであり、尋常性乾癬モデルとしての地位を確立しているものはない。その理由として多くが表皮の増殖、肥厚をターゲットあるいは乾癬モデルの指標にしているため、炎症細胞浸潤や血管拡張がない、逆に炎症に注目したモデルでは顆粒層が厚くなったり表皮の分化が乾癬と異なる⁽³⁾。

マウスモデル作成のためのストラテジーとしては、①突然変異マウス、②突然変異マウスの交配、③疾患皮膚移植モデル^(4,5)、④トランスジェニックマウス^(1,3,6)、⑤ノックアウトマウス等の手法が考えられる。①、②に関してはアトピー性皮膚炎、リウマチやSLEのモデルマウスのように類似する突然変異マウスが知られておらず、利用は不可能である。

現在最も乾癬を忠実に再現されているとされているのは③の疾患皮膚移植モデルである。古くはヌードマウスに乾癬病巣部皮膚が移植され、表皮肥厚などの尋常性乾癬としての特徴を維持する事に成功している。最近になりSCIDマウスが用いられるようになり、Nickoloff等は患者皮膚移植後、患者白血球移植により表皮の変化と細胞浸潤を実現しているが、膿疱化を実現するには到っていない^(7,8)。

④のトランスジェニックマウスに関しては多数の報告があるが、接着分子の過剰発現モデル、細胞増殖因子の過剰モデル、炎症性サイトカインの過剰モデル、炎症性サイトカインのシグナル伝達分子の過剰モデル、ケモカインの過剰モデル、などが提唱されている。多くのものが表皮の肥厚をその乾癬モデルである根拠に挙げているが、細胞浸潤は決定的でなく、組織学的な明らかな角層下膿疱を示すものは殆どなく、肉眼的な膿疱形成の報告はない。これはヒト皮膚に比べマウスの表皮は1-2層さらに角層も菲薄であるため、ヒトで膿疱を形成しうる条件であっても、

膿疱が早期に破裂し肉眼的膿疱を形成し得ない可能性がのこる。このことは接触皮膚炎モデルにおいてもマウスでは海綿状態を作成困難なところから、この可能性は高いと考えられる。

我々が作成した膿疱性乾癬モデルは膿疱性乾癬表皮内に Caspase-1 活性が高いため、ケラチンプロモーターを用いて表皮特異的に Caspase-1 を発現させたモデルである。膿疱性乾癬皮膚同様に急性期にはピラン潰瘍を形成し、皮膚の病理組織においても錯角化、角層下膿疱、表皮肥厚、細胞浸潤、血管拡張と膿疱性乾癬の殆どの症状を再現できているが、肉眼的膿疱と組織学的には表皮内膿疱の形成が明らかでない⁶⁾。上述のようにマウスの表皮角層の薄さにより膿疱が形成されていないだけの可能性は残る。しかし、乾癬においては、従来そのサイトカインプロファイルは Th1 であるとされており、このモデルが Th2 サイトカインプロファイルを持つところから完全な膿疱性乾癬とするには余地がある。そこでもう 1 ステップの免疫学的負荷あるいは免疫学的異常が膿疱性乾癬の表現形の再現には必要な可能性がある。

⑤のノックアウトマウスに関してはインターフェロンシグナル異常が乾癬様の表皮肥厚を起こす可能性が示唆されているが、尋常性乾癬の特徴を全て備えるわけではなく、膿疱性乾癬とは全く異なる。今後多くの遺伝子とその機能検索の中でノックアウトされてゆくことは必定でその中で乾癬あるいは膿疱性乾癬の表現形をもつものの出現が期待される。

今後意図的な膿疱性乾癬モデルの作成においては、ヒトの膿疱性乾癬のメカニズムの解析に依存するところが大きい。アトピーのように一定のサイトカインプロファイルを持つものについてはそれを誘導する経路を網羅的に高発現あるいは無発現モデルを作成する方向が的をはずれる可能性は少ないが、乾癬においてはヒトにおけるあきらかな免疫あるいは遺伝的異常の決定が遺伝子操作マウスモデルには必要と思われる。しかし、前述のようにヒトとマウスでは毛の有無に始まり、皮膚の構造、物理学的性質の差異が存在し、マウスに予測される乾癬、膿疱性乾癬の表現形の決定も重要な課題といえよう。

参考文献

- 1) Blumberg, H. et al: Cell. 104: 9, 2001
- 2) Schon, M. P.: J. Invest. Dermatol. 112: 1999
- 3) Groves, R., W. et al.: Proc Natl Acad Sci USA. 92: 11874, 1995
- 4) Nickoloff, B. J. et al.: American Journal of Pathology. 155: 145, 1999
- 5) Sugai, J. et al.: J Dermatol Sci. 17: 85, 1998
- 6) Yamanaka, K. et al.: J. Immunol. 165: 997, 2000
- 7) Nickoloff, B. J. et al.: Experimental Dermatology. 9: 359, 2000
- 8) Nickoloff, B. J. et al.: Journal of Dermatological Science. 24: 212, 2000

12) 全身皮膚への遺伝子治療の展望

分担研究者：金 田 安 史（大阪大学医学系研究科遺伝子治療学）

表皮水疱症を代表とする難治性皮膚疾患に対する究極的な治療法は遺伝子治療である。遺伝子治療を可能にするためには高効率で低侵襲の遺伝子導入ベクターを開発すること、導入遺伝子発現を治療に十分なレベルで維持することが求められる。表皮水疱症については、collagen type VIIの変異によってひきおこされることも明らかにされ、その遺伝子も分離されている。しかし全身の皮膚組織にいかにして遺伝子を導入し発現させることができるか、その発現レベル、期間を治療に十分な程度保証することができるかという技術的な問題が大きく、いまだ解決されていない。1つの方法として代替皮膚を構築し移植する方法も検討され、培養皮膚シートの作成はいくつかのグループが成功している。しかしそれでも一部を覆うことしかできず、全身の皮膚の治療は実際には不可能である。先天性表皮水疱症のような重篤な全身性・遺伝性の皮膚疾患治療をめざすために、広範囲の皮膚に安全に遺伝子を導入し長期に発現を誘導する方法の開発が必要である。そのためには極めて早期に遺伝子導入を行わねばならない。すなわち胎児期や新生児期での安全な遺伝子導入が必要である。

さらに遺伝子発現が長期に協力を持続することも求められるが、実際には必要時に誘導できるようなシステムが望ましい。しかし遺伝病を対象とするのなら遺伝子変異が明らかになった部位の修復が理想的である。

まず導入の方法であるが、皮膚への直接注入では極めて限局した部位での発現しかみられない。たとえば、我々が開発したHVJ-AVE (artificial viral envelope) liposomeを用いてhairless mouseの皮膚に遺伝子導入を行った場合、導入3日後に皮下組織に遺伝子発現が認められたが、効率は低く散在していた。表皮には発現は認めなかった。

そこでマウス皮膚全体への遺伝子導入をめざし、マウス胎仔への遺伝子導入を行った。妊娠13-15日のマウスの羊水中にGFP、Luciferaseの発現プラスミドベクター及びFITC-ODN (Fluorescence isothiocyanate-labeled oligodeoxyribonucleotides)の導入を行い、発現の部位とレベルを検討した。マウス羊水中への導入技術はガラスピペットを用いて検討し、10 μ lまでの導入が可能である。導入効率を増強させる為に、硫酸プロタミンや造影剤や超音波処理を用いた。動物実験は全て大阪大学医学部動物実験ガイドラインに沿って行われた。Luciferaseの発現ベクターpCMV-Luciをマウス胎仔にガラスピペットで導入したが、ほとんど発現は認めなかった。導入効率を増強させるため、硫酸プロタミン10ug/mlと混合し注入した。羊膜への遺伝子発現は亢進したが、皮膚での発現は増強できなかった。そこで超音波をかけて物理的に押し込む方法を試みた。これによりNaked DNAの羊膜への導入は約10倍上昇したが、皮膚への導入効率は変わらず、また硫酸プロタミンとの併用の効果はなかった。次に超音波造影に使用される造影剤をNaked DNAと混合し、2Hzの超音波を5秒間子宮上からかけた。これにより皮膚への導入効率（ルシフェラーゼ遺伝子発現）は数百倍増強された。この方法で、FITC-ODNの導入、GFP発現ベクターの導入を行ったところ、GFPの発現は表皮と考えられる層にスポット状にみられ、FITC-ODNの導入も皮膚にスポット状に取り込みが認められた。このときに他の臓器への導入は見られず、ルシフェラーゼ活性でみても皮膚での活性の数百分の一以下であった。

また出生率は約 50%であった。

このように、超音波と造影剤を併用すると、naked DNA がマウス胎仔皮膚に効率よく導入可能であり、遺伝子治療への期待を高めさせた。同様に新生仔期のマウスに遺伝子導入を行うのもよいであろう。この際には HVJ-liposome の温浴なども有効かもしれない。特に毛嚢などに導入が認められる場合があり、皮膚の幹細胞への導入がおこるかどうかが注目される所である。もし、導入できるのであれば、逆にこれを利用して幹細胞を分離することも可能かもしれない。

次に遺伝子発現であるが、プラスミドによる導入では一過性であり、組織では 1 - 4 週間程度である。一過性の発現で十分な場合もあるが、遺伝病の治療では導入遺伝子の長期発現及び発現効率の増強が求められる。我々は長期遺伝子発現のためにウイルスの潜伏感染装置を利用したレプリコンベクターを開発し、これを HVJ-liposome と組み合わせることにより組織内での安定な遺伝子発現の可能性について検討し、ウイルスの複製起点 oriP 配列とそれに結合する核蛋白 EBNA-1 の配列をもつ EB replicon vector を改良型 HVJ-liposome でマウス肝臓、骨格筋、腎臓において各々 35 日、96 日、70 日まで認められた。潜伏感染装置を持たないと各々 7、28、7 日で発現がなくなった。EBV のシステムはヒトではもっと効果があると期待されるが、より長期の発現のためには染色体への挿入が考えられる。しかし我々の経験では、挿入された遺伝子でも外来性のものは転写抑制がかかる場合が多いことがわかった。またランダムな挿入は癌化など危険性も高い。したがって特定の部位への挿入か、変異部位の修正が理想的である。まだ再現性、効率の面からもこれらの技術の実用性は極めて低い。しかしさらなる開発研究が望まれる所である。また導入遺伝子の発現を必要時に増強できる系の開発も必要である。我々は EBNA-1、oriP プラスミドの共導入による増強系、ヒストンアセチル化阻害剤 FR901228 の共導入系による増強系を開発し、また熱ショックプロモーターと熱処理を組み合わせた発現誘導についても報告している。これらの技術は長期発現系と組み合わせることができれば有効性も高まるであろう。

このように導入と発現の面から、全身皮膚の遺伝子治療の研究は進展が望まれており、決して不可能なことではなく、この数年の研究成果の蓄積によって、進むべき方向性が徐々に明らかになってきたように感じている。