

図3 COS-7細胞におけるエンボプラキンC-末端部の強制発現。エンボプラキンのC-末端部は中間径線維と局在が一致する(A,B,C)が、界面活性剤処理により消失する(D)。

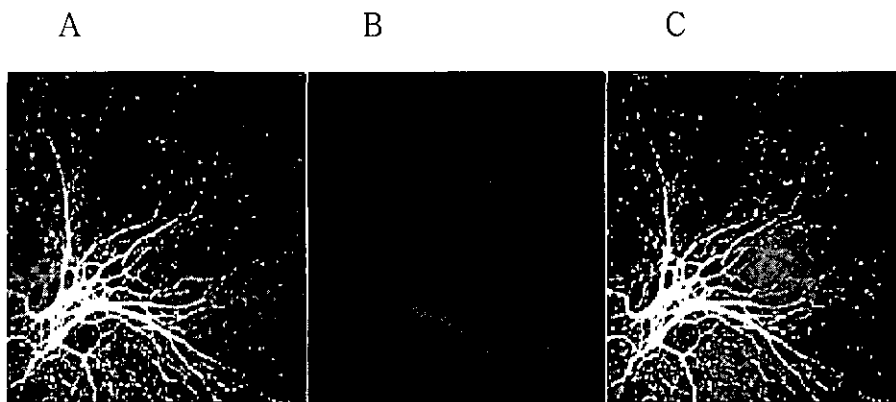


図4 COS-7細胞におけるペリプラキンC-末端部とエンボプラキンC-末端部の共発現。ペリプラキンC-末端部とエンボプラキンC-末端部は中間径線維と局在が一致し、エンボプラキンのC-末端部は界面活性剤処理により消失しない(A,B,C)。

厚生労働科学研究費補助金（難知性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

天疱瘡の予後調査：順天堂大学症例の検討

分担研究者 池田志孝 順天堂大学医学部皮膚科 助教授

研究要旨 天疱瘡の予後を明らかにする目的で、順天堂大学医学部皮膚科外来に1981年から2001年の間に少なくとも1年以上治療あるいは経過観察を行った天疱瘡患者69例につき調査を行った。その結果、19例（27.5%）が一切治療無しで経過観察されており、また1年以上症状が見られない、いわゆる「治癒」の状態にあることが明らかとなった。またこれら19例のうち、1例においてのみ、治療中止後5年後に頭部のびらんが生じた。天疱瘡では、致死率は非常に低くなっており、多くの症例が「寛解」または「治癒」の状態にあることが明らかになった。今後さらに「治癒」症例の解析を行う予定である。

共同研究者

込山悦子、小川秀興

順天堂大学医学部皮膚科

A. 研究目的

天疱瘡の予後についてはあまり調査が行われておらず、そのうち死亡率についてはなんとか検索が可能であった。即ち、ステロイド出現前は57%、出現後は20%との報告がある（大原一枝：日皮会誌 76:553, 1966）。以後1977年の広根らの調査では8.2%、1994年の佐久間らの調査では0.4%であり、死亡率については格段に改善されている。しかしながら、どの程度の例が「寛解」あるいは「治癒」の状態にあるかといった検討はなされていない。そこで今回は、我々が長期間診療している症例について検討を行った。

B. 研究方法

順天堂大学医学部皮膚科外来に1981年から2001年の間に少なくとも1年以上治療あるいは経過観察を行った天疱瘡患者69例につき、2003年5月時点での状態を調べた。他疾患のためにステロイドを投与されている例や、透析を受けている例は除外した。

天疱瘡における「寛解」の基準を表1に示す。また「治癒」（私案）としては、“一切の治療なしで経過観察されている症例で、1年以上天疱瘡の症状が見られないもの”と定義した。

C. 研究結果

- ① 病型別例数は、尋常性（PV）52例、落葉状（PF）17例の計69例で、年齢では、PVは35～91歳、PFは28～71歳であった。
- ② 69例中「治癒」は19例（27.5%）、「寛解」は31例（44.9%）、その他の「active」は19例（27.5%）であった（Fig 1）。
- ③ PV、PFとも重症度スコアが高いものに血漿交換療法が施行されており、有効率はPVでは78.5%、PFでは71.4%であった（表2）。
- ④ 表3の如く、
 - 1) PVでは、apheresisを受けている例（28例）が受けていない例（24例）より多かった。またapheresisを受けた例では2例のみが「治癒」になっており、apheresisを受けていない（軽症例）の方が「治癒」に至った例が多かった（11例）。

2) 「治癒」に至った apheresis を受けなかった例の総 PSL 量は、「治癒」に至った apheresis を受けた例のそれよりも、有意に少なかった。

3) 「治癒」に至った apheresis を受けなかった例の総 PSL 量は、「寛解」「active」にある apheresis を受けなかった例のそれよりも、有意に少なかった。

⑤ 表4の如く、

1) PF では、apheresis を受けている例(8例)が受けていない例(9例)よりやや少なかった。また apheresis を受けた例では2例のみが「治癒」になっており、apheresis を受けていない(軽症例)の方が「治癒」に至った例が多かった(4例)。

2) 「治癒」に至った apheresis を受けなかった例の総 PSL 量は、「治癒」に至った apheresis を受けた例のそれよりも、かえって多かった。

3) 「治癒」に至った apheresis を受けなかった例の総 PSL 量は、「寛解」「active」にある apheresis を受けなかった例のそれよりも、PV 同様に少なかった。

D. 考察

今回の解析では、天疱瘡の27%以上の症例が「治癒」、さらに44%以上の症例が「寛解」に至っていることが明らかとなった。また端的に表現すると、apheresis を受けていない(比較的軽症の)症例で、総 PSL 投与量の少ない(軽症)例が「治癒」に至る例の多くを占めていると云えよう。

1991年の奈良医大の検討では12.9%の例が、2000年の全国調査では2.9%の症例が「治癒」の条件を満たしていることが報告されている。今回の調査とこの2つの調査結果の差については、今後さらに詳細な比較検討が必要と考えられるが、理由の1つとして、天疱瘡患者のみならず医師も天疱

瘡研究班関係者ですら、天疱瘡は治らないとの認識が強く、そのため自己抗体が検出されずかつ臨床症状がなくてもただらと少量ステロイドが継続されている可能性が考えられる。今後は自己抗体が検出されずかつ臨床症状がない症例においては、ステロイドを徐々に減量し、drug free の状態に持ってゆくように努力する必要があると思われる。またそのために apheresis 等含め、如何なる併用療法が有用であるかなど、さらに「治癒」例を詳細に検討する必要があると考えられた。

E. 結論

天疱瘡においては、致死率は非常に低くなっており、多くの症例が「寛解」および「治癒」の状態にあることが明らかとなった。本症の発症機序解明、治療ガイドライン改訂、新治療法開発などのため、今後さらに「治癒」症例の詳細な解析を行う必要があると考えられる。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表(平成15年度)

1. 論文発表

英語論文

Ikeda S, Komiyama E, Ogawa H: The prognosis of pemphigus patients will be significantly improved in the future. *Arch Dermatol Res*, 295:S69-70, 2003

日本語論文

長谷川敏男、溝口将之、須賀 康、池田志孝、小川秀興、久保健太郎、松井宏道、加川志津子、黒柳能光: 難治性皮膚潰瘍に対して同種培養真皮が奏効した先天性表皮水疱症(劣性栄養障害型)の1例、*日皮会誌*、113:1651-1659, 2003

2. 学会発表

池田志孝: 天疱瘡、第102回日本皮膚科

学会総会、平成15年5月23日、浦安市舞浜

H. 知的所有権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

表1：天疱瘡における「寛解」の基準（下記文献*より抜粋）

プレドニン換算投与量 10mg/日以下で、他に有効性が報告されている治療法を行っていない。

- ①皮膚病変の面積：紅斑、水疱などの active な皮疹なし
- ②ニコルスキー現象：陰性
- ③水疱の新生：なし または 稀に少数
- ④抗体価：40～320倍以下
- ⑤口腔粘膜疹：なし または 5%以下

* 増谷 衛ほか：厚生労働省特定疾患皮膚・結合組織疾患調査研究 稀少難治性皮膚疾患分科会、平成11年度研究報告書、95, 2000.

Fig.1 Tentative prognosis of pemphigus

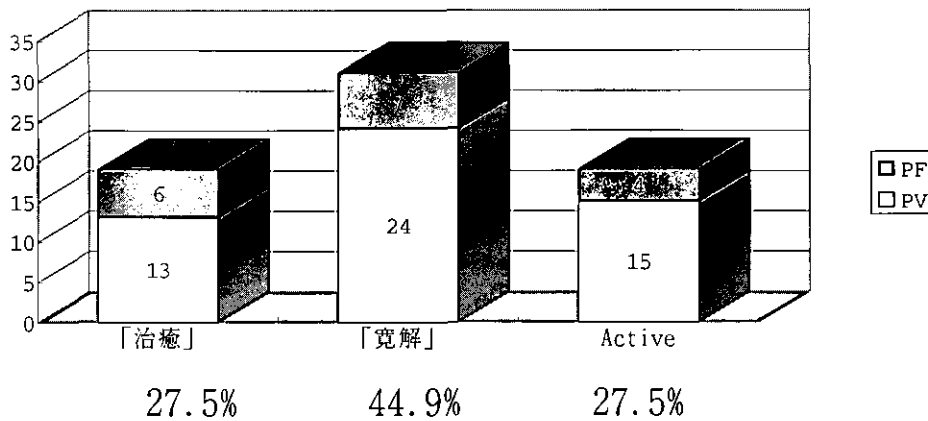


表 2: Effect of apheresis therapy on pemphigus, and comparison of the severity index of apheresis-treated group and apheresis-untreated group

1) Percentage of the patients showed clinical improvement by apheresis therapy

PV	22/28 (78.5%)
PF	5/7 (71.4%)

2) Average of the severity index of the patients before apheresis therapy

	apheresis-treated	apheresis-untreated
PV	8.7	5.0
PF	6.9	4.2

表 3: PV 症例まとめ

	apheresis (+)	apheresis (-)
「active」	42,755mg 8y9m 13 cases	124,000mg (総 PSL 量) 14y6m (罹患期間) 2 cases (患者数)
「寛解」	29,796mg 12y1m 13 cases	27,920mg 15y3m 11 cases
「治癒」	32,040mg 10y (8y4m) 2 cases	10,750mg 12y2m (9y10m) (治癒までの期間) 11 cases

表 4: PF 症例まとめ

	apheresis (+)	apheresis (-)
「active」	20,900mg 5y1m 3 cases	7,000mg (総 PSL 量) 7y (罹患期間) 1 case (患者数)
「寛解」	56,166mg 13y 3 cases	10,980mg 7y6m 4 cases
「治癒」	2,200mg 7y3m (5y3m) 2 cases	4,600mg 13y (6y9m) (治癒までの期間) 4 cases

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

天疱瘡患者の遺伝的背景 第1報 患者試料収集体制の確立

研究協力者 新関寛徳 奈良県立医科大学皮膚科学 講師

研究要旨 天疱瘡発症における遺伝的背景の関与を明らかにするために、天疱瘡患者においてゲノムワイドにマイクロサテライト多型の検討を計画した。ゲノムワイドスキャンに耐えうる十分な検体数を確保するために、班会議メンバーより6施設に依頼し、共同研究体制を確立した。6施設において当該課題に関する倫理審査を申請し、承認された施設より順次患者の登録を開始した。多施設からの収集の場合患者重複登録の可能性があるため、患者イニシャルと生年月日による重複チェックを行った。ゲノムワイドスキャンに供する検体を病型ごとに分類するために試料添付データシートを作成し、試料提供施設の病型診断と臨床、検査、病理所見に矛盾がないかを確認した。以上のごとく登録を行った施設より患者試料添付データおよび血液20ml（または抽出されたDNA）の供与を受けた。平成16年2月現在、6施設中、4施設において倫理審査承認が得られ、検体の収集中である。50例の天疱瘡患者が登録され、登録の重複はなかった。

患者50例の病型は、尋常性35例、増殖性2例、落葉状10例、紅斑性0例、その他3例（疱疹状、腫瘍随伴性、尋常性・落葉状移行例、各1例）である。尋常性天疱瘡患者35例および落葉状天疱瘡患者10例について臨床、病理、検査所見を集計したところ、過去の全国調査と矛盾しない結果が得られた。したがって、患者集団の均質性の観点からは、ゲノムワイドスキャンに耐えられる集団を収集しつつあると考えられた。

共同研究者
浅田 秀夫
奈良県立医科大学皮膚科学助教授
宮川 幸子
奈良県立医科大学皮膚科学教授
市來 善郎
岐阜大学医学部免疫アレルギー内分泌講座
皮膚病態学講師
北島 康雄
岐阜大学医学部免疫アレルギー内分泌講座
皮膚病態学教授
清水 忠道
北海道大学医学部・歯学部附属病院講師
清水 宏
北海道大学大学院医学研究科皮膚科学分野
教授
橋本 隆
久留米大学医学部皮膚科教授

池田 志孝
順天堂大学医学部皮膚科助教授
天谷 雅行
慶應義塾大学医学部皮膚科専任講師
桑名 正隆
慶應義塾大学医学部先端医科学研究所講師
岡 晃
東海大学医学部分子生命科学研究員
猪子 英俊
東海大学医学部分子生命科学教授

A. 研究目的

天疱瘡は抗表皮細胞膜（間）物質に対する自己抗体（IgG）の関与により、表皮内に棘融解性水疱を生ずる自己免疫性水疱症の代表疾患である¹⁾。本邦には、約3000-4000人の天疱瘡患者が存在するものと推定される。発病年齢は44-55歳に多く、性別では

女性にやや多い。

病因は現在のところ不明であるが、なんらかの遺伝的背景（内因）と誘因（内因、外因）により、表皮細胞膜表面に存在する細胞接着蛋白（尋常性ではカドヘリンファミリーのデスモグレイン3、落葉状ではデスモグレイン1）に対する自己抗体が産生されることが知られている。現在のところ遺伝的背景としては、著者らが日本人天疱瘡患者85例を集積し、第6染色体短腕（6p21.3）に位置するHLA-DRB1および-DQB1遺伝子との強い相関を報告した²⁾。特に尋常性天疱瘡患者は全例がDR4またはDR14を有していた。両遺伝子産物は外来抗原と結合し、Tリンパ球の活性化に関与することが知られている。患者に頻度が高いgenotypeから推測される両遺伝子産物の構造的特徴（自己抗原との結合能）が免疫反応の質的量的異常を生じ、疾患特異的な自己抗体産生に関与することが推測された。

近年、患者および、患者と異なるあるいは共通のHLAを有する健常人において、デスモグレイン蛋白に対するリンパ球増殖能が検討された。驚くべきことに、患者のみならず患者と共通のHLAを有する検体においてもリンパ球増殖能が観察された。従って前述の仮説が証明される一方、病原性を規定している遺伝的因子が、HLA遺伝子のみではないことが証明されるに至った³⁾。

現在のところ同一抗原に対する免疫反応の質的個体差を支配する遺伝子領域として2q33 (CTLA4)、5q31.1 (IL4) 遺伝子などが知られている。また、自己抗原自体の遺伝子多型 (18q12、desmoglein cluster) と落葉状天疱瘡との関連も報告されている。また、細胞内シグナル伝達分子と自己免疫疾患との関連も報告された。今後も類縁疾患から推測される候補領域は枚挙の暇がないことが予想される。

当該課題では以上の背景を踏まえて、天

疱瘡発症における遺伝的背景の関与を明らかにするために、網羅的、かつ排他的に候補領域を検索する戦略としてゲノムワイドにマイクロサテライト多型の検討することを目的とする。病因に関与する遺伝子が発見されることにより、患者個体における遺伝子の質的量的異常の検索、しいてはそれらをコントロールすることにより治療法の開発が期待されるものと考えられる。

本年度は初年度の目標として、複数施設による患者試料収集体制の確立を行った。

B. 研究方法

1. 複数施設による試料収集体制の構築

ゲノムワイドスキャンに耐えうる十分な検体数を確保するために、全国多施設からの検体収集が必要とされる。今回はまず班会議メンバーより複数施設に依頼し、共同研究体制を確立した。すなわち北海道大学、順天堂大学、慶應義塾大学、岐阜大学、奈良医科大学（以下、奈良医大）、久留米大学の6施設である（所在地順、東より）。各々の施設において当該課題に関する倫理審査を申請し、承認された施設より順次患者の登録を開始した。

2. 患者重複チェック

多施設からの収集の場合、特に人口密集地域において患者重複登録の可能性があるため、患者イニシャルと生年月日による重複チェックを行った。なお、チェックを行うのは、検体収集を行う奈良医大以外の第3施設において行った。重複がないことのみ奈良医大へ通知された後に、患者登録を行った。

3. 試料添付データシートの作成

ゲノムワイドスキャンに供する検体を病型ごとに分類するために試料添付データシートを作成し、試料提供施設の病型診断と臨床、検査、病理所見に矛盾がないかを確認した。表1にデータシートを示す。記入

項目は、切り取り線より上に患者氏名、診療録 ID、生年月日などの個人情報管理者保管用のデータ、切り取り線より下、すなわち奈良医大に送付されるデータとして、ゲノムワイドスキャンに関連する情報記入欄を設けた。試料運用に必要なデータとして、共同研究整理番号（後日奈良医大にて決定）、機関別匿名化番号、採血年月日、採血施設での匿名化の状態、である。次に demographic data として、発症年齢、採血時年齢、性別、天疱瘡家族歴の有無、である。次に臨床、病理、検査所見として、疾患分類、症状および所見 1. 臨床的診断項目 4 項目、2. 病理組織学的診断項目（棘融解による表皮内水疱）、3. 免疫組織学的診断項目(1)表皮細胞間の IgG（時に補体）の沈着、(2)流血中の抗表皮細胞間抗体 間接蛍光抗体法 抗体価、ELISA 法による抗デスマoglein 抗体（Desmoglein 1 および 3ELISA 結果および Index、採取年月日）である。臨床、病理、検査所見は、特定疾患治療研究事業による天疱瘡臨床調査個人票¹⁾ に基いて記入項目を選択した。当該課題の特徴として、ある一時期の所見ではなく、発症から採血までの全経過中の結果を記入していただくように配慮した。すなわちデータシートにおいて、採血時だけでなく初診時から経過中に観察された所見（症状および所見）、経過中の最大値（間接蛍光抗体法）、複数回採血の際は活動期の結果（ELISA 法による抗デスマoglein 抗体）の記入を依頼した。

4. 試料採取

以上のごとく登録を行った施設より抗凝固剤（原則として EDTA）入り採血管にて血液 20ml または抽出された DNA の供与を受けた。採血量は遺伝性疾患の原因遺伝子検索で通常用いられる量の約 2 倍である。この理由は、1) 発症より採血の期間までの平均年数（表 2）が示す如く、ステロイド剤の全身投与が、末梢血からの

DNA 抽出量に影響を与えることを考慮して設定した、2) pooled DNA 法を用いたゲノムワイドスキャンにおいて、RNA を消化した DNA のみの試料を検索に供する必要があるため、の 2 点である。DNA の抽出には、フェノール抽出法を用いた。

C. 研究結果

1. 対象

平成 16 年 2 月現在の進行状況を以下に述べる。6 施設中、4 施設において倫理審査承認が得られ、検体の収集が開始された。50 例の天疱瘡患者が登録され、登録の重複はなかった。

患者 50 例の病型は、尋常性 35 例、増殖性 2 例、落葉状 10 例、紅斑性 0 例、その他 3 例（疱疹状、腫瘍随伴性、尋常性・落葉状移行例、各 1 例）である。全例で家族歴はなかった。

2. 臨床、病理、検査所見の集計結果

天疱瘡患者試料添付データ（表 2）より尋常性 35 例、落葉状 10 例の集計を行った。

発症年齢、男女比ともこれまでの報告と矛盾しないものであった^{4,5)}。

臨床診断項目については 1994 年の全国調査⁴⁾ と若干の違いが認められたが、これは観察期間の違いなどによるのかもしれない。

病理組織および免疫組織学的診断項目では、3. (1), 3. (2)（蛍光抗体直接法、間接法）は測定しえた症例はすべて陽性であった。また、間接法を施行していない症例はすべて ELISA が施行されていた。

Desmoglein (DSG) ELISA については、尋常性において DSG3 抗体が 33/35 例で陽性であった。陰性例 2 例は初診時は蛍光抗体間接法陽性であったが、ELISA は未施行であった。しかし ELISA 施行時は非活動期（治療後）であった。同様に落葉状についても DSG1 抗体 1 例で陰性であったが、ELISA は未施行であった。しかし ELISA 施行時は非活動期（治療後）であ

った。

D. 考察

今回収集しえた症例数は中間報告的なものであり、demographic feature は日本人天疱瘡患者の全体像を反映したものではない。特に尋常性、落葉状の患者比率は3.5:1であり、過去の全国調査と4.1:1(1977)⁹⁾、2.3:1 (1994)⁹⁾ と少し異なるものであった。今後症例数を増やすことで、是正されるものと思われる。

それにも関わらず、病型別の集計では発症年齢、男女比が過去の報告例とほぼ一致したことはむしろ予想外であった。これは、診断法の進歩のみならず、過去の報告が厚生省診断基準により、診断法を統一して集計した成果のひとつであると考えられる。多施設により患者収集を行う場合、診断の均質性が問題になるが、過去の集計結果と当該課題で収集した患者群での結果が一致しているということは、サンプリングした患者群の均質性が高いことを示している。従って当該課題のごとく遺伝子多型を association study で解析する際に、最も重要な条件のひとつが満たされていると考えられる。

E. 結論

今回収集しえた尋常性天疱瘡患者35例および落葉状天疱瘡患者10例について臨床、病理、検査所見を集計したところ、過去の全国調査と矛盾しない結果が得られた。したがって、患者集団の均質性の観点からは、ゲノムワイドスキャンに耐えられる集団を収集しつつあると考えられた。

引用文献

- 1) <http://www.nanbyou.or.jp/sikkan/074.htm>
- 2) Miyagawa S, Amagai M, Niizeki H, Yamashina Y, Kaneshige T, Nishikawa T, Shirai T, Inoko H.

HLA-DRB1 polymorphisms and autoimmune responses to desmogleins in Japanese patients with pemphigus. *Tissue Antigens* 54:333-40, 1999.

- 3) Veldman C, Stauber A, Wassmuth R, Uter W, Schuler G, Hertl M. Dichotomy of autoreactive Th1 and Th2 cell responses to desmoglein 3 in patients with pemphigus vulgaris (PV) and healthy carriers of PV-associated HLA class II alleles. *J Immunol* 170:635-42, 2003.
- 4) 佐久間正寛、稲葉 裕、小川秀興. 天疱瘡 QOL 調査票の解析 (第1報). 厚生省特定疾患皮膚・結合組織疾患調査研究班稀少難治性皮膚疾患分科会、平成9年度研究報告; 1998. p.83-109.
- 5) 小川秀興, 佐久間正寛. 天疱瘡の重症度と治療効果に関する全国アンケート調査について (第1報). 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; 1995. p.191-203
- 6) 広川浩一. 天疱瘡の疫学調査 (第3報). 厚生省特定疾患調査研究班 (天疱瘡) 昭和51年度研究報告書

F. 健康危険情報

特記すべき事項なし。

G. 研究発表 (平成15年度)

1. 論文発表 英語論文

1. Hashigucci K, Niizeki H, Naruse T, Ota M, Inamoto N, Nishikawa T, Inoko H: A clinical feature associated with polymorphisms of the TNF region in Japanese patients with *palmoplantar pustulosis*. *Human Immunol* 64:530-537, 2003
2. Niizeki H, Yokoyama M, Inamoto

N, Nishikawa T, Naruse T, Inoko H, Hashigucci K. Lack of association of the interleukin-1 receptor antagonist gene with palmoplantar pustulosis in Japanese. **Eur J Immunogenet** 30:249-252, 2003.

3. Niizeki H, Shmyhlo M, Hashigucci K, Nakayama H: Polymorphism of the TNFB gene but not the promoter region of the *TNFA* gene is associated with contact metal allergy. **Environ Dermatol** 10, 2004, in press

日本語論文

なし

2. 学会発表

北村華奈、新関寛徳、古林郁乃、浅田秀夫、宮川幸子、橋本隆、Detlef Zillikens

Oral pemphigoid の 1 例

第25回水疱症研究会

平成15年11月23日、橿原市

H. 知的所有権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表1 天疱瘡患者試料添付データシート

機関別匿名化番号	ここに貴院でつけた匿名化番号をご記入ください				
採血年月日	西暦 20 年 月 日				
ふりがな 検体試料提供者氏名	イニシャル (姓 ・ 名)				
診療録 ID	_____				
生年月日	西暦 年 月 日				
疾患分類	尋常性	増殖性	落葉状	紅斑性	その他 ()
匿名化の状態	連結可能 ・ 連結不可能				
切り取り線	使用後シュレッターで廃棄			切り取り線	
共同研究整理番号	PM	後日番号をお知らせします			
機関別匿名化番号	ここに貴院でつけた匿名化番号をご記入ください				
採血年月日	西暦 20 年 月 日				
採血施設での匿名化の状態	連結可能 ・ 連結不可能				
発症年齢	歳				
採血時年齢	歳				
性別	男 ・ 女				
天疱瘡家族歴の有無	あり ・ なし ・ 不明 ありの場合 (続柄)				
疾患分類	尋常性	増殖性	落葉状	紅斑性	その他 ()
症状および所見	採血時だけでなく初診時から経過中に観察された所見をご記入ください				
1. 臨床的診断項目					
(1) 皮膚に多発する破れやすい弛緩性水疱					あり ・ なし ・ 不明
(2) 水疱に続発する進行性、難治性のびらん、ないし鱗屑痂皮性局面					あり ・ なし ・ 不明
(3) 可視粘膜部の非感染性水疱・びらん、アフタ性病変					あり ・ なし ・ 不明
(4) ニコルスキー現象					あり ・ なし ・ 不明
2. 病理組織学的診断項目					
棘融解による表皮内水疱	基底層直上に裂隙 ・ 角層直下に裂隙 ・ どちらでもない				
3. 免疫組織学的診断項目					
(1) 表皮細胞間の IgG (時に補体) の沈着					あり ・ なし ・ 不明
(2) 流血中の抗表皮細胞間抗体					
①間接蛍光抗体法	抗体価最高	倍 経過中の最大値をご記入ください			
②ELISA 法による抗デスマグレイン抗体	複数回採血の際は活動期の結果をご記入ください				
Desmoglein 1 ELISA	陽性 ・ 陰性 ・ 不明 (index				採取年月日 20 年 月 日)
Desmoglein 3 ELISA	陽性 ・ 陰性 ・ 不明 (index				採取年月日 20 年 月 日)

表2 尋常性および落葉状天疱瘡症例における臨床、病理、検査所見の集計

	尋常性 N=35	落葉状 N=10
発症年齢	51 ± 2 歳 (24-78)	54 ± 5 歳 (17-73)
採血時年齢	56 ± 2 歳 (24-78)	61 ± 6 歳 (19-82)
発症から採血までの期間	4.9 ± 1.1 歳 (0-25)	6.7 ± 1.5 歳 (1-15)
性別	14 : 21 (1.5)	4 : 6 (1.5)
天疱瘡家族歴	0 / 35 (0%)	0/10 (0%)
症状および所見		
1. 臨床的診断項目		
(1) 皮膚に多発する破れやすい弛緩性水疱	31/35 (89%)	10/10 (100%)
(2) 水疱に続発する進行性、難治性の びらん、ないし鱗屑痂皮性局面	30/35 (86%)*	10/10 (100%)
(3) 可視粘膜部の非感染性水疱・びらん、 アフタ性病変	35/35 (100%)*	0/10 (0%)
(4) ニコルスキー現象	31/35 (89%)	9/10 (90%)
2. 病理組織学的診断項目		
棘融解による表皮内水疱	基底層直上に裂隙 33/35 (94%)	角層直下に裂隙 10/10 (100%)
3. 免疫組織学的診断項目		
(1) 表皮細胞間の IgG (時に補体) の沈着	34/34 (100%)	10/10 (100%)
(2) 流血中の抗表皮細胞間抗体		
① 間接蛍光抗体法	1027 ± 700 倍 (29 例)	800 ± 257 倍 (8 例)
② ELISA 法による抗デスマogleイン抗体		
Desmoglein 1 ELISA 陽性例	20/33 (61%)	9/10 (90%)
Desmoglein 3 ELISA 陽性例	33/35 (94%)	0/9 (0%)

*p<0.05 (χ^2 test with Yate's correction) Vs 全国調査(1994)⁵⁾

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

日本乾癬学会登録データからの膿疱性乾癬症例の抽出・解析

分担研究者 岩月啓氏 岡山大学大学院医歯学総合研究科
皮膚・粘膜・結合織学分野 教授

研究要旨 膿疱性乾癬の病像は多彩であり、その病因もいまだ不明である。膿疱性乾癬に関しては、平成6年に2回目の全国調査が行われて以来、全国的な規模での調査は実施されていない。このため、最近の膿疱性乾癬の動向は把握できていないのが実情である。今回我々はこの点を補う意味で、1995年から2001年までに登録された日本乾癬学会のデータより膿疱性乾癬症例を抽出し解析を実施した。また膿疱性乾癬症例より小児の膿疱性乾癬症例を抽出し、以前の調査研究班による全国調査と比較し、その傾向を検討した。1995年から2001年の期間に111名（男性42名、女性69名）の患者が登録されており、これまでの全国調査の報告と同様に、発症年齢分布では女性の若年者が多い傾向が認められた。111名のうち、37%が以前に膿疱性乾癬の既往があり、臨床症状の重症度も既往時にくらべて80%が不変ないしは悪化しており、再発を繰り返す症例への対応が必要と考えられる。治療では、全身投与としてステロイドとレチノイドの使用に大差はなく、ステロイド、レチノイドを軸にPUVA、シクロスポリンが併用されることが多く、これまでの治療に不応性の難治例に対しては新しい治療法を導入する必要があると思われた。膿疱性乾癬111例のうち、小児膿疱性乾癬は13例（男児1例、女児12例）あり、10歳未満のものが8例とその大半を占めていた。臨床症状では13例中、12例が重症ないしは中等症に該当していた。また病型として、乾癬の先行しないものが9例と大半を占めており、これは以前の調査研究班の全国調査と同様の傾向をとっていた。小児膿疱性乾癬の治療では、レチノイド・抗炎症剤が主体であったが、シクロスポリン内服が増加傾向を示していた。レチノイドの小児成長期に対する副作用の問題等、その投与に慎重であることを考慮すると、小児においては、シクロスポリンも一つの選択し得る治療の柱となる可能性があると思われた。

研究協力者

小澤 明 東海大学医学部専門診療学系
(皮膚科学) 教授

共同研究者

梅澤慶紀 東海大学医学部専門診療学系
(皮膚科学) 講師

松浦浩徳 岡山大学医学部・歯学部附属病
院皮膚科 助手

大藤玲子 岡山大学医学部・歯学部附属病
院皮膚科 医員

皮膚の潮紅と無菌性膿疱の多発を認める原因不明の疾患である。平成6年に2回目の全国調査が行われて以来全国的な規模での調査は実施されていないのが実情である。今回我々は、この点を補う意味で、1995年から2001年までに登録された日本乾癬学会のデータより膿疱性乾癬症例を抽出し解析を実施した。あわせて小児膿疱性乾癬症例を抽出し、以前の調査研究班の全国調査と比較しその傾向を検討した。

B. 研究方法

日本乾癬学会倫理委員会に登録データの解析を申請し、承諾を受けたのちデータの

A. 研究目的

膿疱性乾癬は、急激な発熱とともに全身

提供をうけ、膿疱性乾癬症例を抽出した。1995年から2001年の登録分を解析した。(1998年より乾癬登録ケースケードが改訂)このうちさらに15歳以下の小児膿疱性乾癬症例を抽出し解析した。

C. 研究結果

1995年から2001年までの日本乾癬学会登録データの中の膿疱性乾癬は111例(男性42例、女性69例)であった。以前に膿疱性乾癬の既往があるものが41例、膿疱性乾癬初発であるものが38例、尋常性乾癬の既往があるもの22例であった。また臨床症状では重症66例(60%)、中等症36例(32%)、軽症9例(8%)であった。治療では全身投与としてレチノイドが39例(35%)、ステロイド35例(32%)、PUVA21例(19%)であった。

膿疱性乾癬111例のうちの小児膿疱性乾癬は13例(男児1例、女児12例)であった。小児では病型として、乾癬の先行の有無について、乾癬の既往のあるものが4例(31%)、乾癬の先行しない再発のあるものが6例(46%)で、また臨床症状では重症9例(69%)、中等症3例(23%)、軽症1例(8%)であった。小児膿疱性乾癬の治療では全身投与に抗炎症剤が6例(46%)、レチノイド、シクロスポリンがそれぞれ5例(39%)、ステロイドが4例(30%)に用いられていた(表1、表3～5)。

D. 考察

全乾癬患者登録数のうち膿疱性乾癬症例は111例、年間平均16例で、全登録数のうちの平均0.96%を占めていた。男性42例、女性69例と女性に多く、発症年齢は女性に若年発症の傾向が認められた。111例のうち、以前に膿疱性乾癬の既往があるものが41例と全体の37%と最多を占めており、膿疱性乾癬初発であるものが38例(34%)、尋常性乾癬の既往があるもの22例(20%)であった。膿疱性乾癬の既往のあった41例

で臨床症状の重症度変化をみると、悪化したもの7例(17%)、不変のもの26例(63%) (表2)で、80%が不変ないし悪化しており、再発を繰り返す症例への対応が必要と考えられた。治療では全身投与としてステロイドとレチノイドの使用に大差はなく、ステロイド、レチノイドを軸にPUVA、シクロスポリンが併用されることが多く、これまでの治療に不応性の難治例に対しては新しい治療法を導入する必要があると思われた。

また膿疱性乾癬111例のうちの小児膿疱性乾癬は10歳未満のもの8例と、より若年発症の傾向が認められた。臨床症状では13例中、大半のものが重症・中等症に該当しており、また病型として、乾癬の先行しないものが9例と大半を占め、これは以前の全国調査と同様の傾向をとっていた^{1,2)}。小児膿疱性乾癬の治療では、レチノイド・抗炎症剤が主体であったが、シクロスポリン内服が増加傾向を示していた。これはレチノイドが成長期の骨の発育への問題、肝障害・催奇形性に対する副作用の問題等、その投与には慎重であることを考慮すると、シクロスポリンも一つの選択しうる治療の柱となる可能性があると思われた。

E. 結論

1995年から2001年までに登録された日本乾癬学会のデータより膿疱性乾癬症例の抽出・解析を実施した。111名の患者が登録されており全乾癬患者数に占める膿疱性乾癬の割合は変化が認められなかった。111名のうち37%が再発を経験しており、そのうち80%は臨床症状が不変ないしは悪化していた。

また小児膿疱性乾癬症例13例を抽出した。以前に報告された調査研究班の全国調査と比較すると、病型には同様の傾向があった。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表 (平成15年度)

1. 論文発表

英語論文

1. Tojo M, Kiyosawa H, Iwatsuki K, Nakamura K and Kaneko F: Expression of the GL12 oncogene and its isoforms in human basal cell carcinoma. **Brit J Dermatol** 148: 892-897, 2003.
2. Akiyama H, Hamada T, Huh W-K, Yamasaki O, Oono T, Fujimoto W and Iwatsuki K: Confocal laser scanning microscopic observation of glycocalyx production by *Staphylococcus aureus* in skin lesions of bullous impetigo, atopic dermatitis and pemphigus foliaceus. **Brit J Dermatol** 148: 526-532, 2003.
3. Akiyama H, Morizane S, Yamasaki O, Oono T and Iwatsuki K: Assessment of *Streptococcus pyogenes* microcolony formation in infected skin by confocal laser scanning microscopy. **J Dermatol Sci** 32: 193-199, 2003.
4. Oono T, Huh W-K, Shirafuji Y, Akiyama H, Iwatsuki K: Localization of human beta-defensin-2 and human neutrophil peptides in superficial folliculitis. **Brit J Dermatol** 148:188-190, 2003.
5. Katagiri Y, Mitsuhashi Y, Kondo S, Kanazawa C, Iwatsuki K and Tsunoda T: Hydroa vacciniforme-like eruptions in a patient with chronic active EB virus infection. **J Dermatol** 30:400-404, 2003.
6. Kawakami Y, Nishibu A, Kikuchi S, Ohtsuka M, Nakamura K, Nozawa Y, Abe M, Iwatsuki K and Kaneko F: Multicentric Castleman's disease associated with inherited epidermolysis bollosa. **J Dermatol** 3:689-693, 2003.
7. Kunisada M, Adachi A, Matsumoto S, Ogawa Y, Horikawa T and Iwatsuki K: Nasal-type natural killer cell lymphoma preceded by benign panniculitis arising in an asymptomatic HTLV-1 carrier. **Int J Dermatol** 42:710-714, 2003.

邦文論文

1. 瀧川雅浩、川島 眞、古江増隆、飯塚一、伊藤雅章、中川秀己、塩原哲夫、島田眞路、竹原和彦、宮地良樹、古川福実、岩月啓氏、橋本公二、片山一郎. アトピー性皮膚炎の診療に対する医師の認識についてのアンケート調査 (第3報). **臨床皮膚科** 57:343-352, 2003
2. 高橋祥子、藤井一恭、辻 和英、岩月啓氏. シックハウス症候群—皮膚科学の見地から—アレルギー・免疫 10: 1585-1594, 2003
3. 安藤典子、小川陽一、水谷三記子、北嶋敏之、島田眞路、柳 光章、寺本輝代、岩月啓氏. 鼻腔内浸潤を伴った blastic NK cell lymphoma の1例. **Skin Cancer** 18:66-69, 2003
4. 瀬津名美子、浅越健治、原 香津恵、荒田次郎、岩月啓氏. 骨破壊を伴い再発した仙骨部の verrucous carcinoma—局所浸潤についての免疫組織学的考察—. **Skin Cancer** 18:174-178, 2003
5. 鈴木大介、山本剛伸、木村恵美子、牧野英一、秋山尚範、岩月啓氏、小野公義、山田 琢. Blastic NK cell lymphoma の1例. **Skin Cancer** 18:222, 2003
6. 大塚幹夫、岸本和裕、紺野嘉宣、今泉桂、佐藤正隆、金子史男、北條 洋、阿部正文、岩月啓氏. Marginal zone

- B-cell lymphoma (MZL) と angio-immunoblastic T cell lymphoma (AILD) の組織像を示した composite lymphoma? Skin Cancer 18:224, 2003
7. 森實 真、山田 潤、山本剛伸、大野貴司、岩月啓氏. 平滑筋母斑の1例. 皮膚科の臨床 45:988-989, 2003
 8. 笹木慶子、山本剛伸、濱田利久、藤本亘、岩月啓氏、荒田次. Erythrodermic actinic reticuloid—セザリー症候群との鑑別を中心に—. 西日本皮膚科 65:15-19, 2003
 9. 岩月啓氏. 種痘様水疱症. Visual Dermatol 2:434-435, 2003
 10. 岩月啓氏. 紅皮症型光線性類細網症. Visual Dermatol 2:456-457, 2003
 11. 岩月啓氏. EBウイルス感染症と皮膚疾患(上). 日本醫時新報 4135:33-36, 2003
 12. 岩月啓氏. EBウイルス感染症と皮膚疾患(下). 日本醫時新報 4136:33-36, 2003
 13. 岩月啓氏. 蚊刺過敏症、種痘様水疱症とリンパ腫. 毎日ライフ 10:39-42, 2003
 14. 岩月啓氏. EBウイルス感染症. MB Derma 78:49-60, 2003
 15. 岩月啓氏. いわゆるシックハウス症候群と皮膚・粘膜症状. Aesthet Dermatol 13:146-153, 2003
 16. 東條理子、岩月啓氏. 光線性類細網症と薬剤誘発性偽リンパ腫. MB Derma 71:69-78, 2003
 17. 山本剛伸、岩月啓氏. EBウイルスと皮膚悪性リンパ腫. Medicina 40:1018-1021, 2003
 18. 秋山尚範、岩月啓氏. トキシックショック症候群. 救急医学 27:552-554, 2003
 19. 秋山尚範、岩月啓氏. 秋山尚範、岩月啓氏. 小児科診療 66:増刊201-208, 2003
 20. 秋山尚範、岩月啓氏. 外用副腎皮質ホルモン薬. 外科治療 88:969-972, 2003
 21. 秋山尚範、大野貴司、岩月啓氏. MRSA感染症の対処法. MB Derma 76:67-73, 2003
 22. 秋山尚範、岩月啓氏. 皮膚の劇症型感染症. MB Derma 78:別冊1-10, 2003
 23. 秋山尚範、岩月啓氏. 伝染性膿痂疹. 皮膚科の臨床 45:1475-1481, 2003
 24. 松浦浩徳、岩月啓氏. 中毒疹・薬疹. 救急医学 27:582-583, 2003
 25. 山崎 修、岩月啓氏. 細菌感染. MB Derma 75:55-60, 2003
- 邦文著書
1. 岩月啓氏. 紫斑. 山口・北原編. 今日の治療指針 東京:医学書院; pp785-786, 2003
 2. 岩月啓氏. EBウイルスと皮膚疾患. 玉置編. 最新皮膚科学大系第15巻ウイルス性疾患性感染症 東京:中山書店; pp170-184, 2003
 3. 岩月啓氏. 種痘様水疱症と蚊刺過敏症. 柳井・清水編. EBウイルス 東京:診断と治療社; pp239-246, 2003
 4. 岩月啓氏. EBウイルスと皮膚疾患. 東京:日本皮膚科学会; pp1-19, 2003
 5. 岩月啓氏. 15感染症A.ウイルス. 小野・溝口編. 皮膚科専門医試験問題解説集 東京:金原出版; pp148-155, 2003
 6. 岩月啓氏. ウイルス感染症. 皮膚科領域の感染症—診断と治療指針—大阪:マキャン・ヘルスケア; pp49-84, 2003
 7. 岩月啓氏. 蚊刺過敏症. 玉置編. 最新皮膚科学大系第16巻動物性皮膚症環境因子による皮膚障害 東京:中山書店; pp10-14, 2003
 8. 岩月啓氏. 種痘様水疱症. 玉置編. 最新皮膚科学大系第16巻動物性皮膚症環境因子による皮膚障害 東京:中山書店; pp329-332, 2003

9. 岩月啓氏. 細菌感染症. 玉置編. 日本皮膚科白書 東京：日本皮膚科学会；pp80-86, 2003
 10. 岩月啓氏. シックハウス症候群. 玉置編. 日本皮膚科白書 東京：日本皮膚科学会；pp274-279, 2003
 11. 岩月啓氏. 带状疱疹 山口・北原編. 今日の治療指針2004 東京：医学書院；pp827-828, 2003
 12. 松浦浩徳、岩月啓氏. 膿疱性乾癬 pustular psoriasis・その他の膿疱性疾患. 石川・宮地編：図解皮膚科学テキスト 東京：中外医学社；pp121-124, 2003
2. 学会発表
1. 松浦浩徳、大藤玲子、岩月啓氏. 岡山皮膚難病支援ネットワーク設立. 第230回日本皮膚科学会岡山地方会、2003
 2. 大藤玲子、松浦浩徳、岩月啓氏、梅澤

慶紀、小澤 明、中村晃一郎、金子史男. 膿疱性乾癬の疫学と重症度階層化の試み. 第15回日本乾癬学会

H. 知的所有権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

I. 引用文献

1. 安田秀美ほか：本邦における小児膿疱性乾癬の疫学. 日皮会誌 104: 759-766, 1994
2. 櫻根幹久, 古川福美：小児汎発性膿疱性乾癬に対する予後アンケート調査. 臨皮 56:199-202, 2002

表1 病型と重症度(成人例)

再発・既往あり	41(37%)	重症	66(60%)
初発	38(34%)	中等症	36(32%)
尋常性乾癬の既往	22(20%)	軽症	9(8%)
その他の既往	10(9%)		
症例数 111(100%)		症例数 111(100%)	

表2 重症度変化(成人例)

不変	26(63%)
悪化	7(17%)
軽減	8(20%)

表3 治療(成人例)

レチノイド	39(35%)
ステロイド	35(32%)
PUVA	21(19%)
抗炎症剤	19(17%)
MTX	13(12%)
シクロスポリン	11(10%)
その他の抗腫瘍剤	4(4%)
漢方	6(5%)

表4 病型と重症度(小児例)

再発・既往のあるもの	6(46%)	重症	9(69%)
尋常性乾癬の既往	4(31%)	中等症	3(23%)
初発	3(23%)	軽症	1(8%)
症例数 13例(100%)		症例数 13例(100%)	

表5 治療(小児例)

抗炎症剤	6(46%)
シクロスポリン	5(39%)
レチノイド	5(39%)
ステロイド	4(30%)
PUVA	4(30%)
MTX	3(23%)
漢方	2(15%)