

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

汎発性膿疱性乾癬 QOL 調査進捗状況

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 本研究は全国の多施設を対象に膿疱性乾癬患者の受診状況と二次調査で Quality of life (QOL) 調査を実施することにより膿疱性乾癬患者群の QOL を明らかにすることを目的とする。対象は、2003年1年間の受診患者とし、調査対象科は皮膚科とした。2004年1月に受診状況把握のための一次調査を日本皮膚科学会認定専門医研修指定施設として登録されている 561 施設に対して実施した。二次調査の実施については実施計画の倫理審査を主任研究者および分担研究者の所属大学で受け、承認後に実施する。

共同研究者

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

A. 研究目的

膿疱性乾癬は急激な発熱とともに全身の皮膚が潮紅し、無菌性膿疱が多発する稀な疾患である。その病因に関しては依然不明な点が多く、その病態に関しても次第に解明されつつあるとはいえ、直接治療につながる手がかりは少ないといえる。このため、これまで膿疱性乾癬では、その臨床的特徴、重症度の評価、治療法とその効果の調査を目的に全国疫学調査が実施されてきた。この調査結果は、汎発性膿疱性乾癬治療ガイドラインとして実を結んでいる。しかしながら、膿疱性乾癬患者群の QOL に関する疫学調査は遅れていた。今回我々は、全国の施設を対象に QOL 調査、および症例の重症度評価や治療内容の検討を行い膿疱性乾癬患者群の QOL を明らかにすることとした。

B. 研究方法

対象は2003年1年間の受診患者とし、2004年1月に一次調査を実施した。この一次調査は受診状況把握のためのもので、各施設に調査依頼状、診断基準（稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班平成15年度第1回総会での改訂診断基準）、調査用紙、返信用封筒を送付した（資料1-3）。調査対象科は皮膚科とし、日本皮膚科学会認定専門医研修指定施設として登録されている561施設に対して実施した。一次調査に対し回答があった施設には礼状を送付し、2月末日までに回答のない施設に対しては督促状を送付する（資料4、5）。患者を有し、かつ調査に協力可能と回答した施設を対象に QOL 調査と症例の重症度と治療内容を把握するための二次調査を実施する。二次調査の実施については、実施計画の倫理審査を主任研究者および分担研究者の所属大学（岐阜大学および岡山大学）の倫理委員会で受け、承認後に実施する。

C. 研究結果

一次調査の回収率：561 施設のうち回答があった施設は 358 施設。未回答の施設は 203 施設であり、回収率は63.8%であった。

乾癬患者の受診状況：2003年1年間に膿疱性乾癬患者が受診したと回答した施設は160施設あった。これら施設に受診した患者は計362名でその内訳は男性患者165名、女性患者197名（男女比1:1.19）で、男女比はこれまでの報告¹⁾ 1:1.2とほぼ一致していた。施設あたりの受診患者数の頻度分布を表1に示す。

二次調査への参加：症例がある施設160施設のうち二次調査に参加可能と回答した施設は142施設であった。

D. 結論

汎発性膿疱性乾癬のQOL調査を目的に今年度は一次調査を実施した。結果として、2003年一年間における各施設における患者受診状況を把握できた。来年度は二次調査によってQOL調査および症例の重症度と治療内容の評価を実施し、それによる膿疱性乾癬患者群におけるQOLの特徴を明らかにする予定である。

E. 健康危険情報

特記すべきことなし。

F. 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 folia-

ceus. *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、片山一朗。

- 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—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. 帯状疱疹. 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、中村晃一朗、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
- G. 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
- H. 引用文献**
- 1) 稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班：膿疱性乾癬. 難病の診断と治療指針（改訂版）六法出版社、東京、pp311-319, 2001

症例数	施設数
1	76 (47.5%)
2	38 (23.7%)
3	16 (10.0%)
4	13 (8.1%)
5	7 (4.4%)
6	5 (3.1%)
8	2 (1.3%)
12	2 (1.3%)
14	1 (0.6%)

表1 施設あたりの症例数の頻度

資料 1

皮膚科 責任者様

2004 年 1 月

厚生労働省厚生科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）
稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班 主任研究者 北島 康雄
（岐阜大学医学部免疫アレルギー内分分泌講座皮膚病態学）
膿疱性乾癬担当 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）

拝啓

初春の候、益々ご清祥のこととお慶び申し上げます。

このたび、厚生科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）「稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班」の研究により、わが国における膿疱性乾癬の患者の quality of life (QOL) を把握するための調査を実施することになりました。

つきましては、ご多忙中のところ大変恐縮でございますが、過去 1 年間（2003 年 1 月 1 日～2003 年 12 月 31 日）の貴診療科におきまして、加療中の膿疱性乾癬患者数と QOL 調査への参加の可否を同封の調査用紙にご記入の上、2004 年 2 月 20 日までにご返送くださいますようお願い申し上げます。なお、同封の診断基準もご参照下さい。

また該当する患者がない場合も、「1. なし」に○をつけ、ご返送くださいますようお願い申し上げます。

膿疱性乾癬にて加療中の患者があり、QOL 二次調査に参加可能の場合には、後日 QOL 調査票をお送りさせていただきますので、あわせてご協力くださいますよう重ねてお願い申し上げます。

この件に関しましてご不明の点がございましたら、下記までお問い合わせください。

何卒ご協力のほど、よろしくお願い申し上げます。

敬具

問い合わせ：〒700-8558 岡山市鹿田町 2-5-1

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

稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班 膿疱性乾癬担当 岩月 啓氏

QOL 調査責任者 松浦 浩徳

電話：086-235-7282

FAX：086-235-7283

資料 2

稀少難治性皮膚疾患 膿疱性乾癬 QOL 一次調査用紙

記載医師御氏名 _____

記載年月日 2004 年 ____ 月 ____ 日

- ・ 2003 年に受診した膿疱性乾癬患者数
 - 1. なし
 - 2. あり 男 ____ 例
女 ____ 例
- ・ QOL 調査(二次調査)参加に関する可否
 - 1. 可
 - 2. 不可

記入上の注意事項

1. 2003 年 1 年間(2003 年 1 月 1 日～2003 年 12 月 31 日)に貴診療科を受診した膿疱性乾癬の患者数についてご記入下さい。
2. 該当する患者のない場合でも「1. なし」に○をつけ、ご返送下さい。
3. QOL 二次調査参加の可否についてもご回答下さい。
4. QOL 二次調査参加が可能な施設におきましては後日、各症例について二次調査を行いますのでご協力下さい。
5. ご住所、貴施設名、貴診療科などに誤りがありましたら、ご連絡いただければ幸いです。

2004 年 2 月 20 日までにご返送いただければ幸いです

資料 3

膿疱性乾癬の診断基準

[主要項目]

通常は全身症状と全身の潮紅皮膚上に多発する無菌性膿疱を確認する。また、その他の臨床症状を参考にして、病理組織学的に Kogoj 海綿状膿疱を証明し、経過中に表の(4)の①、②、③を最低満たす。

[参考事項]

- 1) 尋常性乾癬が明らかに先行し、副腎皮質ホルモン剤などの治療により膿疱化した症例は原則として本症から除くが、皮膚科専門医が一定期間注意深く観察した結果、繰り返し容易に膿疱化する症例で本症に含めた方がよいと判断した症例は、本症に含む。
- 2) 教科書で circinate annulare form と分類されている病型は、通常全身症状が軽微なので対象外とするが、明らかに汎発性膿疱性乾癬に移行した症例は、本症に含む。
- 3) 一定期間の慎重な観察により角層下膿疱症、膿疱型薬疹 (acute generalized exanthematous pustulosis を含む。)と診断された症例は除く。
- 4) 汎発性膿疱性乾癬に包括しうる疾患
 - ① 疱疹状膿痂疹: 妊娠、ホルモンなどの異常に伴う膿疱性乾癬と理解。
 - ② 稽留性肢端皮膚炎の汎発化: 厳密な意味での本症は極めて稀で、かつ予後も不良なため診断は慎重に行う。
 - ③ 小児の膿疱性乾癬; 汎発性膿疱性乾癬に含む。
- 5) 一過性に膿疱化した症例は原則として本症に包含されないが、治療が継続されているために再発が抑えられている場合にはこの限りではない。

表

-
- 1) 発熱・全身倦怠感等の全身症状を伴う。
 - 2) 全身または広範囲の潮紅皮膚面に無菌性膿疱が多発し、ときに融合し、膿海を形成することがある。
 - 3) 病理組織学的に Kogoj の海綿状膿疱を証明する。
 - 4) 経過中に下記の臨床所見のいくつかを満たす。
 - ① 白血球増多、核左方移動
 - ② 赤沈の亢進、CRP 陽性、ASLO の高値
 - ③ IgG 又は IgA の上昇
 - ④ 低蛋白血症、低カルシウム血症など
 - 5) 以上の臨床的、組織学的所見を繰り返し生じること。
-

資料 4

皮膚科 責任者様

2004年2月

厚生労働省厚生科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）

稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班 主任研究者 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）

膿疱性乾癬担当 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）

拝啓

春寒の候、益々ご清祥のこととお慶び申し上げます。

このたびは、ご多忙中にもかかわらず、膿疱性乾癬患者の quality of life(QOL)一次調査にご協力頂きまして大変ありがとうございました。症例の有無にかかわらず、貴重な資料となりましたことを申し添えます。

なお、膿疱性乾癬にて加療中の患者があり、QOL二次調査に参加可能とご回答いただきました施設には、後日 QOL 調査票をお送りさせていただきますので、ご協力くださいますようお願い申し上げます。二次調査は、本年春以降の見込みです。

まずは、とり急ぎお礼申し上げます。

敬具

上記に関する問い合わせ先：〒700-8558 岡山市鹿田町2-5-1

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

稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班 膿疱性乾癬担当 岩月 啓氏

QOL 調査責任者 松浦 浩徳

電話：086-235-7282

FAX：086-235-7283

資料 5

皮膚科 責任者様

2004 年 2 月

厚生労働省厚生科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）

稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班 主任研究者 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）

膿疱性乾癬担当 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）

拝啓

春寒の候、益々ご清祥のこととお慶び申し上げます。

このたび、厚生科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）「稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班」の研究により、わが国における膿疱性乾癬の患者の quality of life (QOL) を把握するために一次調査をお願いしておりましたが、まだ十分な回答数を得ることができておりません。症例の有無に関係なく貴重な資料となりますので、是非ご回答いただければと考えております。

この件に関しましてご不明の点がございましたら、下記までお問い合わせください。

ご多忙中とは存じますが、何卒ご協力のほど、よろしくお願い申し上げます。

なお、都合により行き違いになりました場合にはご容赦願います。

敬具

本件に関する問い合わせ先：〒700-8558 岡山市鹿田町 2 - 5 - 1

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

稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班 膿疱性乾癬担当 岩月 啓氏

QOL 調査責任者 松浦 浩徳

電話：086-235-7282

FAX：086-235-7283

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

ゲノムワイドな遺伝的相関解析による乾癬感受性遺伝子の同定

分担研究者 小澤 明 東海大学医学部専門診療学系（皮膚科学） 教授

研究要旨 汎発性膿疱性乾癬の免疫遺伝学的背景，病態形成機序を解明することを目的とし，その前段階として，尋常性乾癬について解析を行う。平成15年度は，マイクロサテライトマーカーを用いたゲノムワイドな遺伝的相関解析の1次スクリーニングを推進した。これらの解析手順・解析結果を踏まえて，汎発性膿疱性乾癬の遺伝子解析に応用していく。

共同研究者

梅澤慶紀

東海大学医学部専門診療学系講師

飯塚万利子

東海大学医学部専門診療学系助手

馬淵智生

東海大学医学部専門診療学系大学院生

猪子英俊

東海大学医学部分子生命科学教授

田宮 元

東海大学医学部分子生命科学助手

岡 晃

東海大学医学部分子生命科学奨励研究員

中山樹一郎

福岡大学医学部皮膚科学教授

久保田由美子

福岡大学医学部皮膚科学助教授

照井 正

東北大学大学院医学部内科病態学助教授

小澤麻紀

東北大学大学院医学部内科病態学助手

橋本 隆

久留米大学医学部皮膚科学教授

安元慎一郎

久留米大学医学部皮膚科学助教授

池田志孝

順天堂大学医学部皮膚科学助教授

松本義也

愛知医科大学皮膚科学教授

飯島正文

昭和大学医学部皮膚科学教授

末木博彦

昭和大学医学部皮膚科学助教授

A. 研究目的

汎発性膿疱性乾癬の免疫遺伝学的背景，病態形成機序を解明する。

B. 研究方法

多施設から集めた尋常性乾癬患者群および健康対照群の血液由来のDNAを対象とし，マイクロサテライトマーカーを用いてゲノムワイドに遺伝的相関解析を行う。

C. 研究結果

尋常性乾癬患者385症例をサンプリングし，全染色体において1次スクリーニングを進めた。解析を予定している27,158個のマイクロサテライトマーカーのうち90%以上にあたる25,555個の解析を終了し，2,395個に有意な相関が認められた。また，第6染色体HLA領域においては，1次スクリーニングで有意な相関を示したマーカーについて2次スクリーニングおよびIndividual typingを行った。その結果，既報告の疾患感受性候補遺伝子領域にも有意な相関が認められた。

また，汎発性膿疱性乾癬患者3例をサン

プリングした。

D. 考察

ゲノムワイドな遺伝的相関解析の1次スクリーニングで有意な相関が認められたマーカーの中には、疾患感受性候補遺伝子領域に位置するマーカーも含まれていた。しかし、1次スクリーニングのみでは偽陽性が多数含まれており、別の患者群および健康対照群を対象として2次・3次スクリーニングを行う必要がある。HLA領域においては、2次スクリーニングおよびIndividual typingを行った結果、既報告の疾患感受性候補遺伝子領域にも有意な相関が認められており、本解析の信頼性が再確認された。

E. 結論

本解析で得られた情報と、昨年度までに行ったマイクロアレイを用いた遺伝子発現プロファイリング結果とを照らし合わせることによって、より迅速な疾患関連遺伝子の同定を目指す。その手法を生かして、汎発性膿疱性乾癬の遺伝子解析を進める。同時に、多施設の協力を得て、汎発性膿疱性乾癬のサンプリングも進める。

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

なし

日本語論文

なし

2. 学会発表

- 馬渕智生, 飯塚万利子, 梅澤慶紀, 松山 孝, 小澤 明, 岡 晃, 徳保江里子, 猪子英俊, 久保田由美子, 中山樹一郎, 小澤麻紀, 照井 正, 安元慎一郎, 橋本 隆, 池田志孝, 松本義也

ゲノムワイドな遺伝的相関解析による乾癬感受性遺伝子の同定—17, 19番染色体—

日本皮膚科学会第780回東京地方会, 平成15年3月15日, 東京

- Mabuchi T, Matsuzaka Y, Okamoto K, Tamiya G, Iizuka M, Umezawa Y, Matsuyama T, Inoko H, Ozawa A, Identification of the *hRDH-E2* gene, a novel member of the SDR family, and its increased expression in psoriatic lesion International Investigative Dermatology 2003 (IID 2003), April 29-May 4, 2003, Miami
- 馬渕智生, 飯塚万利子, 小澤 明, 岡本浩一, 松坂恭成, 岡 晃, 田宮元, 猪子英俊
マイクロアレイ解析の治療への展望
第18回日本乾癬学会, 平成15年9月12-13日, 高山
- Mabuchi T, Iizuka M, Umezawa Y, Ohta Y, Matsuyama T, Kawakubo Y, Ozawa A, Okamoto K, Oka A, Tamiya G, Inoko H
Genome-wide Association Study of Psoriasis Using Polymorphic Microsatellite Markers
The Jeju Psoriasis Symposium 2003, December 21-22, 2003, Jeju Island

H. 知的所有権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

特記すべき事項なし

2. 実用新案登録

特記すべき事項なし

3. その他

特記すべき事項なし

厚生労働科学研究費助成金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

汎発性膿疱性乾癬の治療に関する研究

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

研究要旨 汎発性膿疱性乾癬（GPP）の治療について「GPP ガイドライン2002」が作成された。このガイドラインの有用性を検討するため当施設で経験した GPP 6 例について治療計画をたて、その有用性を検討した。対象は男性 3 例、女性 3 例、平均年齢40.3歳（15～88歳）。乾癬先行例は 2 例。重症度スコア（皮膚症状、発熱、白血球数、赤沈、血清 Alb 値、Ca 値をスコア化したもの）は 2～6 点（平均 3.8 点）、ガイドライン内の重症度評価は軽症 1 例、中等症 5 例であった。軽症例ではシクロスポリン（CyA）3.0mg/kg/日を、中等症では CyA 3.0～4.0mg/kg/日により治療を開始した。これらの治療により 6 例中 5 例で症状の改善を認めた。

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

A. 研究目的

汎発性膿疱性乾癬（以下 GPP）に対する治療について、2002年度、「GPP 治療ガイドライン2002」が作成された。今回、そのガイドラインに基づいた治療を 6 例に行い、「GPP 治療ガイドライン」の有用性について検討する。

B. 研究方法

東海大学医学部付属病院皮膚科を受診した GPP 6 例について、ガイドラインに基づいた治療計画をたて、治療を行った。対象は男性 3 例、女性 3 例、平均年齢40.3歳（15～88歳）。乾癬先行例は 2 例。重症度スコア（皮膚症状、発熱、白血球数、赤沈、血清 Alb 値、Ca 値をスコア化したもの）は 2～6 点（平均 3.8 点）、ガイドライン内の重症度評価は軽症 1 例、中等症 5 例であった。軽症例ではシクロスポリン（CyA）3.0mg/kg/日を、中等症では CyA 3.0～4.0mg/kg/日により治療を開始した。

C. 研究結果

GPP 中等症 5 例中 4 例、軽症 1 例中 1 例に対し CyA 治療により 2～4 週で症状の改善を認めた。無効であった症例については治療薬を CyA からエトレチナートに変更し症状の改善を認めた。

D. 考案

GPP はときに生命予後に影響を及ぼすことがある難治性皮膚疾患であるが、本症例の発症頻度は低く、同一施設内での治療の検討は困難である。そのため GPP の治療については確立したガイドラインはなかったが、2002年度厚生労働省班会議で「GPP 治療ガイドライン2002」が作成された。このガイドラインの特徴は、患者の皮膚症状（紅斑、膿疱、膿海、粘膜疹）の評価と、発熱、赤沈、白血球数、血清 Alb、血清 Ca により重症度評価を行い「軽症」、「中等症」、「重症」に分類する。そして、それぞれの重症度によって各治療法について、重症度別の治療法が示されている点である。今回その有用性を検討する目的で、当施設の GPP 6 例について本ガイドラインを用い、重症度判定を行い CyA 治療を行った。その結果 6 例中 5 例で有効性が認

められた。また、CyAが無効であった症例についても重症度判定に基づきエトレチナート治療を行い、最終的に症状の改善を認めた。これらのことより本ガイドラインは臨床的に有用であると思われた。

E. 結 論

今回6症例と検討症例は少なかったものの臨床的にガイドラインは臨床的に有用であると思われた。今後、「GPP治療ガイドライン」の有用性を検討するためには、多施設における症例を集積する必要がある。また、小児、高齢者における治療や、補助療法としての外用療法についても症例を集積し、検討する必要がある。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表（平成15年度）

1. 論文発表

英語論文

- 1) Umezawa Y, Ozawa A, Terui T, et al: Therapeutic guidelines for the treatment of generalized pustular psoriasis base on a proposed classification of disease. Arch Dermatol Res 295 ;S43-S54, 2003.

日本語論文

- 1) 照井 正、田上八朗：汎発性膿疱性乾癬治療ガイドライン2002の解説. 臨床皮膚科 57;125-130, 2003.

H. 知的所有権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許所得
なし。
2. 実用新案登録
なし。
3. その他
特になし

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

乾癬ゲノムのエピジェネティック解析

分担研究者 本間 好 福島医大・生体情報伝達研究所・生体物質 教授

研究要旨 尋常性乾癬や膿胞性乾癬の病態形成にエピジェネティック因子が関与するかどうかを明らかにするために、ゲノム DNA のメチル化状態を簡便に検出できるゲノムアレイシステムを開発した。バージョン1 アレイは Hox 遺伝子群などホメオボックスドメインを含む転写因子 300 種の遺伝子に含まれる CpG island 断片を、バージョン2 は細胞増殖・アポトーシスの情報伝達に関与するシグナル分子 300 種の遺伝子断片を搭載している。特に遺伝子発現に直接関与するプロモーター領域の CpG island をクローニングしてアレイに搭載している点が特色である。これらのアレイとメチル化ゲノム断片を増幅し蛍光プローブを製作する方法を組み合わせることにより、効率よくメチル化遺伝子プロモーターが特定できることを確認した。このシステムを用いて、尋常性乾癬および膿胞性乾癬の血液から採取したゲノムの解析をすすめている。

共同研究者
畑田出穂
群馬大学・遺伝子実験施設・助教授
中村晃一郎
福島医大・医・皮膚科 助教授
鎌滝章央
福島医大・生情研・生体物質 助手

はじめとしてホメオボックスドメインを含む転写因子 300 種、アレイ 2.には細胞増殖やアポトーシスに関与する遺伝子 300 種を搭載した。各遺伝子のプロモーター CpG island をクローニングしシーケンスを確認した後、各ゲノムクローンを鋳型にした PCR 産物をアレイ化した。

A. 研究目的

尋常性乾癬や膿胞性乾癬の病態形成にエピジェネティック因子が関与するかどうかを明らかにする。得られた結果より、新しい診断方法や治療法の可能性について検討する。

ゲノムサンプルとして、尋常性乾癬 3 例および膿胞性乾癬 9 例を、またコントロールとして、正常ゲノム 30 例をプールしたものをを用いた。プローブは、メチル化ゲノム断片を選択的に増幅する方法 (Hatada I, et al, J Hum Genet 47:448-451, 2002) で Cy3 または Cy5 で蛍光ラベル化し作製した。

B. 研究方法

プロモーター領域の CpG island のメチル化状態が、その遺伝子の転写調節に関与することが知られている。多くの遺伝子のプロモーター CpG island のメチル化を効率よく簡便に検出するために独自のゲノムアレイシステムを開発した。

既報に準じてハイブリダイズ操作を行った後、GenePix (Axon Instruments) を用いて結果を解析した。

アレイ 1 には、Hox、SOX、PAX、LIM の各ファミリーに含まれる遺伝子を

C. 研究結果

独自に開発したメチル化検出アレイシステムの有効性を、正常ゲノムとがん細胞から抽出したゲノムを用いて検討した。両方でメチル化に差が認められたクローンにつ

いて、実際にメチル化特異的 PCR (MSP) でメチル化状態を解析したところ、アレイと MSP との結果が一致したことから、このシステムの有効性が確認された。

次に、正常ゲノム30例のゲノムプールをコントロールとして、尋常性乾癬3例および膿胞性乾癬9例を解析した。いくつかのクローンでメチル化状態の違いが観察された。

D. 考察

ゲノムのメチル化状態を効率よく簡便に検出する独自のアレイスキャンニングシステムを開発し、乾癬患者および正常由来のゲノムを用いて、600 遺伝子のプロモーター CpG island のメチル化状態をスクリーニングした。その結果、両者でメチル化状態の異なる遺伝子が存在することが明らかとなった。これらは乾癬の発症にエピジェネティクス因子が関与する可能性を示唆する。

以前、我々は乾癬患者ケラチノサイトにおける恒常的な EGFR 過剰発現の解析から、エピジェネティクス、特にゲノムのメチル化の変化が病態形成に関与する可能性を指摘した。今回、それが確認されたことは重要であるが、さらにゲノムメチル化の変化が一遺伝子に限らないことが明らかになったことは極めて有意義である。現在、詳細な解析を行っているので、その結果を待ちたい。

今回明らかにされつつある知見は病態メカニズムの理解に貢献する。また新しい診断方法や治療法の確立が期待できる。

E. 結論

600 遺伝子のプロモーター CpG island のメチル化状態を効率よく簡便に検出する独自のゲノムアレイシステムを開発した。

乾癬患者および正常由来のゲノムを用いたスクリーニングにより、両者でメチル化状態の異なる遺伝子が複数存在することが

明らかとなった。

得られた知見を病態メカニズムの理解や新しい診断方法・治療法の確立へ応用することが今後の検討課題である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表 (平成15年度)

- 論文発表
 1. Sekimata M, Homma Y: Sequence-specific transcriptional repression by an MBD2-interacting zinc finger protein MIZF. *Nucleic Acids Res* 32:590-597, 2004
 2. Yamaga M, Sekimata M, Fujii M, Kawai K, Kamata H, Hirata H, Homma Y, Yagisawa H: A PLC δ 1-binding protein, p122/PhoGAP, is localized in caveolin-enriched membrane domains and regulates caveolin internalization. *Genes Cells* 9:25-37, 2004
- 学会発表
 1. 関亦正幸, 本間好: エピジェネティック制御によるビメンチン遺伝子の転写調節機構の解析. 第26回分子生物学会年会, 2003
 2. 北村卓也, 鎌滝章央, 関亦正幸, 菊地臣一, 本間好: MCA 法を用いた関節リウマチ患者における異常メチル化 CpG island 部位の特定. 第26回分子生物学会年会, 2003
 3. 本間美和子, 本間好: 細胞周期進行における CK2 機能の解析. 第26回分子生物学会年会, 2003
 4. Yamaga M, Sekimata M, Kawai K, Fujii M, Kamata H, Hirata H, Homma Y, Yagisawa H: A PLC δ -binding protein, P122/PhoGAP, is localized in Caveolae and

regulates caveolar membrane traffic. 第76回生化学会大会, 2003

5. Homma MK, Homma Y: Phosphorylation of eIF5 by CK2 is essential for the progression of cell cycle. 第76回生化学会大会, 2003
6. Sekimata M, Homma Y: Sequence-specific transcriptional repression by an MBD2-interacting zinc finger protein MIZF. 第76回生化学会大会, 2003

H. 知的所有権の出願・登録状況 (予定を含む)
なし

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

膿疱性乾癬の病因と治療
—乾癬における IL-8 と補体成分 C3 の免疫組織学的検討—

研究協力者 照井 正 東北大学大学院医学系研究科皮膚科学分野 助教授

研究要旨 尋常性乾癬における IL-8 と補体成分 C3 の分布を凍結切片を用いて検討した。IL-8 は病変部の基底層および直上の有棘層ケラチノサイト (KC) に陽性所見を認めた。また、角層内に存在する好中球にも陽性所見が認められた。補体の分布については、native C3 と活性化で生じる C3b を区別するため抗 C3a 抗体と抗 C3b 抗体を用いて免疫染色を行った。Munro 微小膿瘍近傍にある角層下 KC の細胞質はいずれの抗体でもびまん性反応が観察され、同 KC から C3 が産生されていることが示唆された。また、同 KC の細胞膜に沿って C3b の沈着が強くみられ、同部位での補体の活性化を反映していると考えた。一方、対照として健常皮膚と接触皮膚炎についても同様に検討したところ、IL-8 については健常皮膚、接触皮膚炎とも基底層 KC に陽性であった。また、海綿状態の KC にも陽性所見が認められた。補体は健常皮膚 KC では陰性であった。接触皮膚炎の組織では、海綿状態を示す部位の KC の細胞質にびまん性に陽性所見が得られ、補体の活性化はないが KC から native C3 が産生されていることが示唆された。以上の結果より、尋常性乾癬における角層下膿疱形成過程において、IL-8 は好中球が表皮に浸潤する際に必要であるが、組織での濃度勾配を考慮すると、表皮に浸潤した好中球がさらに角層下に至る過程では角層下での補体の活性化より生じる C5a が重要な役割を果たしていることが示唆された。

共同研究者
小澤麻紀
東北大学大学院医学系研究科皮膚科学分野
助手

International (USA) から、マウス抗ヒト C3a と C3b モノクローナル抗体は Progen (Germany) から購入した。

A. 研究目的

乾癬の病変部における好中球走化因子である IL-8 と補体成分 C3 の局在を免疫組織学的に調べ、さらに、補体に関しては C3a と C3b に対する二つの抗体を使い局所での補体の活性化の有無を調べた。

B. 研究方法

尋常性乾癬患者 5 人、接触皮膚炎患者 1 人から生検を行い、凍結切片を作成し、免疫組織化学染色を施行した。マウス抗ヒト IL-8 モノクローナル抗体は BioSource

C. 研究結果 (図)

1. IL-8 の染色性：尋常性乾癬において、IL-8 は基底層からその上に位置する有棘層が陽性であった。また、角層内に存在する好中球に一致して陽性所見が得られた。しかし、正常皮膚と接触皮膚炎病変部皮膚の基底細胞も陽性であった。また、接触皮膚炎では、海綿状態を示す有棘細胞が陽性であった。
2. 補体成分 C3 の染色性：Native C3 は補体の活性化で C3a アナフィラトキシン (以下 C3a と略す) を放出して C3b に分解される。抗 C3a 抗体は C3a と native

C3と反応するが、C3bとは反応しない。C3aは可溶性であり免疫染色の行程で溶出するため検出できない。したがって抗C3a抗体はnative C3を検出すると考えられる。一方、抗C3b抗体はC3aと反応せず、native C3とC3bのいずれとも反応する。

尋常性乾癬病変部の染色の結果、Munro微小膿瘍近傍にある角層下ケラチノサイト(KC)の細胞質は抗C3aおよび抗C3bのいずれとも反応し、この部分でのnative C3が産生されていることを示す。一方、同EKと角層細胞の細胞膜に沿ってC3bの沈着が強くみられ、同部位での補体の活性化を反映していると考えた。健常皮膚KCでは補体は陰性であった。接触皮膚炎の組織では、海綿状態を示す部位のKCの細胞質にびまん性陽性所見が得られた。すなわち、接触皮膚炎でもnative C3の産生があるが、細胞膜における補体の活性化は乾癬特有の変化であることがわかった。

D. 考察

免疫染色の結果、IL-8は尋常性乾癬病変部の基底層KCで強く発現されており、好中球が皮膚に浸潤する過程において重要な役割を果たしていると考えられる。しかし、その組織における濃度勾配を考えると、表皮内での角層下膿瘍の形成過程はIL-8のみでは説明ができず、角層下まで好中球が浸潤するにはさらなる走化因子の存在が必要である。

福島県立医科大学の中村らの報告(unpublished data)によれば好中球遊走活性を有するGro- α を基底細胞層で強発現させたマウスを使った実験の結果、好中球は表皮内には浸潤せず、表皮下に並んで観察された事実からも、基底層でのIL-8の発現のみでは角層下への好中球集積は説明できないことを示す。

補体の染色結果からは、尋常性乾癬の病

変部角層下において補体の活性化が起きていることが示唆された。この補体の活性化で産生されるC5aにより、最終的に好中球が角層下まで引き寄せられ、角層下膿瘍を形成すると考えた。

E. 結論

尋常性乾癬の角層で観察される好中球集積には表皮基底層で産生されるIL-8だけでなく、補体に関連することを示した。とくに有棘層上層で産生される補体成分C3が補体の活性化を促進し、その結果生じる好中球遊走因子であるC5aが角層下への好中球集積に重要な働きをしていることが示された。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表(平成15年度)

1. 論文発表

英語論文

1. Ozawa M, Terui T, Tagami H: Localization of IL-8 and complement components in lesional skin of psoriasis vulgaris and pustulosis palmaris et plantaris. (Submitted)
2. Hirao T, Terui T, Takeuchi I, Kobayashi H, Okada M, Takahashi M, Tagami H: The ratio of immature cornified envelopes does not correlate with parakeratosis in inflammatory skin disorders. *Exp Dermatol* 12:591-601, 2003.
3. Umezawa Y, Ozawa A, Kawashima T, Shimizu H, Terui T, Tagami H, Ikeda S, Ogawa H, Kawada A, Tezuka T, Igarashi A, Harada S: Therapeutic guidelines for the treatment of generalized pustular psoriasis based on a proposed classification of the disease severity,

Arch Dermatol Res 295 (Suppl 1):
S43-S54, 2003.

日本語論文

1. 照井 正、田上八朗: 最近のトピックス2003 汎発性膿疱性乾癬治療ガイドライン2002. 臨床皮膚科 57(5増): 125-130, 2003
2. 照井 正: 外来診療に必要な皮膚科検査実践マニュアル —膿疱症に関する検査. MB Derma, 2004 (印刷中)
2. 学会発表
小澤麻紀、照井 正、相場節也、田上八

朗: 尋常性乾癬における好中球遊走因子の発現. 第18回日本乾癬学会総会, 高山, 2003

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。