

表 2. 各種サイトカインの発現と病原性の検討

	発現	病原性		P-value
		あり	なし	
IL-2	+	7	10	NS
	-	0	3	
IL-4	+	7	6	0.045
	-	0	7	
IL-6	+	3	4	NS
	-	4	9	
IL-10	+	7	6	0.045
	-	0	7	
IFN- γ	+	7	6	NS
	-	0	7	
TGF- β	+	7	11	NS
	-	0	2	

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

久留米大学皮膚科における最近11年間の天疱瘡患者の統計学的検討

分担研究者 橋本 隆 久留米大学医学部皮膚科学教室 教授

研究要旨 久留米大学皮膚科における過去11年間の初診天疱瘡群患者55例について、統計学的に検討した。疾患分類としてその内訳は尋常性天疱瘡28例（男性9例、女性19例）、落葉状天疱瘡15例（男性5例、女性10例）、増殖性天疱瘡2例（女性2例）、紅斑性天疱瘡3例（男性3例）、腫瘍随伴性天疱瘡4例（男性1例、女性3例）、疱疹状天疱瘡3例（女性3例）であった。また各疾患において抗原抗体解析（蛍光抗体法、免疫ブロット法、ELISA法）の特徴と臨床経過（重症度分類、治療法）を示し、若干の統計的考察を行った。

共同研究者

石井文人 久留米大学医学部皮膚科 助手

A. 研究目的

天疱瘡の臨床的事項や治療を統計的に検討することは、病型の動向を含め各地域・施設の特徴を把握することができ、その病因を推測する意味においても重要であり今までも数多く統計的報告がなされている。今回、過去11年間（1996—2006）に久留米大学皮膚科を初診し天疱瘡（群）と診断された55例について、抗原抗体解析を中心に治療内容・経過などの統計的検討を行った。

B. 研究方法

1996—2006年に当院を初診し、天疱瘡（群）と診断された患者55例を対象とし、患者背景（性、年齢、病型）や抗原抗体解析（蛍光抗体法、免疫ブロット法、ELISA法）、臨床経過（重症度分類、治療法）について調べた。各天疱瘡群の診断は、臨床症状、病理組織学的、免疫組織学的所見に基づき行った。重症度判定には初診時臨床所見について厚生省天疱瘡重症度判定基準に基づき行った。

C. D. 研究結果および考察

1) 年度別症例数（図1）：11年間の症例は尋常性天疱瘡（PV）28例、落葉状天疱瘡（PF）15例、増殖性天疱瘡（PVeg）2例、紅斑性天疱瘡（PE）3例、疱疹状天疱瘡（HP）3例、腫瘍随伴性天疱瘡（PNP）4例で、計55例であった。一番高頻度にみられたのはPVであった。初診患者は毎年5例前後であった。

2) 性別と発症年齢：

性別は男性18例、女性37例で男女比はほぼ1：2と女性のほうが多かった。平均年齢は55.3歳（15～83歳）であった。病型別の詳細の結果を図2に示す。

3) 重症度：（PV, PFについて）

尋常性天疱瘡：重症12例、中等症14例、軽症1例、不明1例。落葉状天疱瘡：重症1例、中等症8例、軽症5例、不明1例。PFに比べPVでは重症例の占める比率が高かった（図3-1）。PVでは中等症、重症の症例が多く、さらに重症例は女性に多くみられた（図3-2）。

4) 臨床像：

a) 尋常性天疱瘡（28例）：

初発症状：口腔粘膜に難治性のびらんとして初発したのは17例（60.7%）であった。また皮膚症状が初発であった症例は6例

(21.4%)、不明5例(17.9%)であった。また皮膚初発例は男性に多く、粘膜初発例は女性に多くみられた。

病型：4例が口腔粘膜症状のみ(粘膜型)を示した。粘膜皮膚型の病型を示した24例中、長期期間を要した3症例(11、12、20ヶ月)を除いた21例が2ヶ月前後で初発症状(皮膚症状または粘膜症状)から粘膜皮膚型の臨床型を示した。

PV・PF間の移行例とした症例は3例であった。いずれもPVからPFへ移行した。

b) 落葉状天疱瘡(15例)：

いずれも口腔内病変は認めず、皮膚に特徴的な弛緩性水疱を形成していた。

c) 腫瘍随伴性天疱瘡(4例)：

すべての症例で重篤な口腔粘膜症状がみられた。随伴する腫瘍はそれぞれ非ホジキン性悪性リンパ腫1例、慢性リンパ球性白血病1例、Castleman腫瘍1例、良性胸腺腫1例であった。予後として3例が寛解を示し、1例が呼吸不全により死亡した。

5) 抗原抗体解析：

各種検査の陽性数、陽性率を示す(図4)。

a) 蛍光抗体直接法：

全例において、表皮細胞間にIgG、C3の沈着を認めた。IgAの沈着は認めなかった。

b) 蛍光抗体間接法：

55例中51例(92.7%)でIgG血中表皮細胞間抗体を検出した。またPNP(4例)では、全例においてラット膀胱切片を基質とした蛍光抗体間接法が陽性を示した。

c) ELISA：

全例においてDsg1またはDsg3のいずれかまたは両方が検出した。病型別にみると、PV(28例)では27例にDsg3を検出し、24例にDsg1を検出した。(粘膜皮膚型：22例でDsg1、24例でDsg3が陽性であった。粘膜優位型：Dsg3のみ陽性を示した症例は3例、Dsg1のみ陽性を示したのは1例であった。)PFでは全例(15例)Dsg1のみ陽性を示した。PNPでは全例(4例)でDsg3を検出した。(図5)

d) 免疫ブロット法：

55例中30例(54.5%)でいずれかの抗原蛋白に対する抗体を検出した。病型別にみると、PV(28例)では21例で130kDa、3例で160kDaを検出した。PF(17例)では160kDaの検出は2例のみであった。PV・PFともに160kDaの検出は低かった。PNP(4例)では、全例で210kDaと190kDaに反応し、さらに2例で230kDにも反応した。

6) 治療：

6-1) 治療内容：

PVについて皮膚症状を認める症例には全例ステロイド外用薬を使用した。また27例中ステロイド剤の全身投与を26例に行った。さらに免疫抑制剤、血漿交換療法などの併用薬剤を使用した症例数を示す(図6)。PFについて軽症例(5例)ではすべてDDS単独かステロイド外用のみで行った。中等症以上(9例)では全例DDSとステロイド全身投与の併用療法を行った。

6-2) 治療経過：

重症度推移を示す(図7)。初診時と2006年6月現在における重症度を比較してみると、PV・PFともに重症群が減り、治癒・軽症群が増えた。ほぼ全例においてステロイド内服の減量が可能となった。

6-3) 合併症(PVについて)：

糖尿病9例、皮膚感染症19例、高血圧症11例、骨粗鬆症10例であった。皮膚感染症の内訳は口腔内カンジダ症が最も多く(14例)、白癬6例、ざそう1例であった(重複含む)。その他に子宮筋腫3例、胸腺腫2例の合併があり、内臓悪性腫瘍との合併例は肺癌、胃癌、子宮癌がそれぞれ1例ずつ認められた。

E. 結論

過去11年間に久留米大学皮膚科を受診した天疱瘡患者55例について、統計学的に検討した。特に尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡、腫瘍随伴性天疱瘡について病型別に臨床、

検査所見等特徴を示した。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表 (平成18年度)

1. 論文発表

英語論文

1. Torreló A, Hashimoto T, Mediero IG, Colmenero I, Zambrano A: Pemphigus foliaceus in a child. **Clin Exp Dermatol** 31(2):288-9, 2006
2. Wozniak K, Waszczykowska E, Hashimoto T, Ishii N, Torzecka JD, Narbutt J, Rogozinski T, Schwartz RA, Kowalewski C: Anti-epiligrin cicatricial pemphigoid initially limited to the upper respiratory tract. **Br J Dermatol** 154(4):779-81, 2006
3. Heng A, Nwaneshiud A, Hashimoto T, Amagai M, Stanley JR: Intra-epidermal neutrophilic IgA/IgG anti-desmocollin pemphigus, **Br J Dermatol** 154(5):1018-1020, 2006
4. Kowalewski C, Hashimoto T, Amagai M, Jablonska S, Mackiewicz W, Wozniak K: IgA/IgG pemphigus: A new subset of pemphigus, **Acta Derm venereol (Stockh)** 86(4):357-358, 2006
5. Yamada T, Suzuki M, Koike Y, Kida K, Murata S, Ishii N, Hashimoto T, Ohtsuki M: A case of epidermolysis bullosa acquisita with autoantibody to anti-p200 pemphigoid antigen and exfoliative esophagitis. **Dermatology** 212(4):381-384, 2006
6. Kowalewski C, Hashimoto T, Amagai M, Jablonska S, Mackiewicz W, Wozniak K: IgA/IgG pemphigus. A new atypical subset of pemphigus? **Acta Dermato-Venerol** 86(4):357-358, 2006
7. Wozniak K, Kowalewski C, Hashimoto T, Glinska-Wielochowska M, Schwarz RA: Penicillin-induced anti-p200 pemphigoid. An unusual morphology. **Acta Dermato-Venerol** 2006
8. Yoshida M, Meyama Y, Yasumoto S, Hashimoto T: Vulvo-vaginal-gingival syndrome of lichen planus. **Int J Dermatol**, 45:1252-1254, 2006
9. Lazarczyk M, Wozniak K, Ishii N, Gorkiewicz-Petkov A, Hashimoto T, Schwarz R, Kowalewski C. Coexistence of psoriasis and pemphigoid--only a coincidence? **Int J Mol Med**. 2006 Oct;18(4):619-23.
10. Hattori N, Komine M, Kaneko T, Shimazu K, Tsunemi Y, Koizumi M, Goto J, Hashimoto T: A case of epidermolysis bullosa simplex with a newly found missense mutation and polymorphism in the highly conserved helix termination motif among type 1 keratin, which was previously reported as a pathologic missense mutation, **Br J Dermatol** 155:1062-1063, 2006
11. Inaoki M, Ishii N, Hashimoto T, Fujimoto W.: Cicatricial pemphigoid with widespread bullous eruption **J Dermatol** 33(10):727-729, 2006
12. Mayuzumi M, Akiyama M, Nishie W, Ukae S, Abe M, Sawamura D, Hashimoto T, Shimizu H. Childhood epidermolysis bullosa acquisita with autoantibodies against the noncollagenous 1 and 2

domains of type VII collagen: case report and review of the literature
Br J Dermatol 155(5):1048-52, 2006

13. Yokokura H, Demitsu T, Kakurai M, Umemoto N, Azuma R, Yamada T, Suzuki M, Jimbu Y, Yoneda K, Ishii N, Hashimoto T: Paraneoplastic pemphigus mimicking erosive mucosal lichen planus associated with primary hepatocellular carcinoma. **J Dermatol** 33:842-845, 2006

日本語論文

- 橋本 隆、石井文人：IgA 天疱瘡—臨床像と抗原解析を中心に、皮膚疾患の最新医療、先端医療シリーズ38、先端医療技術研究所、pp.127-130、2006年2月27日
- 橋本 隆：類天疱瘡、体の悩み 聞いて効く、産経新聞、2006.2.22, p.3
- 橋本 隆：IgA pemphigus、難治性皮膚疾患の病態と治療、第2版、編集：小川秀興、pp.29-31、吉川印刷所、東京、2005年12月1日（全ページpp.347）
- 石井文人、濱田尚宏、安元慎一郎、橋本 隆：臨床的に peeling skin syndrome を疑った1例、第20回角化症研究会記録集（東京商工会議所）、協和企画、pp.96-98, 2006
- 辛島正志、橋本 隆：BPAG1(BP230)と中間径線維との細胞生物学的相互作用の検討、第20回角化症研究会記録集（東京商工会議所）、協和企画、pp.12-15, 2006
- 橋本 隆：増える「水疱性類天疱瘡」を見逃すな、日経メディカルオンライン、2006.4.3
- 吉田まり子、濱田尚宏、安元慎一郎、橋本 隆、天谷雅行、橋本公二：BP230 ELISA法の開発について、臨皮、60(5増):79-82, 2006
- 石田和加、野本浩生、牧野輝彦、日野孝之、北川太郎、諸橋正昭、石井文人、橋本 隆：B細胞リンパ腫に伴った腫瘍随伴性天疱瘡の1例、臨皮、60(4):331-334, 2006
- 名嘉眞武国、橋本 隆：水疱性類天疱瘡、皮膚病診療、28(5):571-574, 2006
- 川島拓也、永山博敏、鈴木良夫、石井文人、橋本 隆：小児の後天性表皮水疱症、皮膚病診療、28(5):583-586, 2006
- 橋本 隆：きょうの健康、類天疱瘡の治療薬の副作用が心配、きょうの健康、連載：なんでも健康相談、pp.135、2006年7月号
- 橋本 隆：自己免疫性水疱症の全身療法、皮膚科のコツと落とし穴、編集：西岡 清、pp.126-127、中山書店、東京、2006年6月15日（全ページ：252）
- 橋本 隆：羅針盤：皮膚疾患の診断のために水疱性病変をよく見よう、Visual Dermatology、8(5):751, 2006
- 橋本 隆：水疱をみたら—水疱を示す疾患の病診連携—、Visual Dermatology、8(5):754-757, 2006
- 田中倫子、濱田尚宏、橋本 隆：後天性表皮水疱症、Visual Dermatology、8(5):778-780, 2006
- 石井文人、橋本 隆：Peeling skin syndrome、Visual Dermatology、8(5):784-785, 2006
- 濱田尚宏、橋本 隆：Hemorrhagic Darier's disease、Visual Dermatology、8(5):786-787, 2006
- 橋川恵子、石井文人、橋本 隆：Transient bullous dermolysis of the newborn、Visual Dermatology、8(5):792-793, 2006
- 橋本 隆：掌蹠に水疱を形成した1例（診断例）、Visual Dermatology、8(5):794-795, 2006
- 樋口雅子、橋本 隆：水疱を形成した激しい接触皮膚炎、Visual Dermatol

- ogy、8(5):810-811, 2006
21. 橋本 隆：はじめに一自己免疫性水疱症—最新の話題、医学のあゆみ、218(11):931, 2006
 22. 橋本 隆：2種の自己抗原未同定の自己免疫性水疱症における抗原解析—自己免疫性水疱症—最新の話題、医学のあゆみ、218(11):966-970, 2006
 23. 坂口正展、芦田雅士、上田正登、石井文人、橋本 隆：BP180のNC16a部位とC末端部位に対する自己抗体を示した粘膜類天疱瘡の1例、皮膚臨床、48(9):1129-1132, 2006
 24. 橋本 隆：自己免疫性水疱症の結成診断、皮膚科のコツと落とし穴、編集：西岡 清、pp.156-157、中山書店、東京、2006年9月5日（全ページ：206）
 25. 石井文人、橋本 隆：自己免疫性水疱症検査、臨床検査、臨床検査、50(8):897-900, 2006
 26. 名嘉真国武、前山泰彦、夏秋洋平、橋本 隆：自己免疫性水疱症検査、臨床検査、臨床検査、50(8):907-911, 2006
 27. 浅野千賀、三浦義則、黒田 啓、藤本栄大、多島新吾、大西善博、石井文人、橋本 隆：尋常性乾癬に合併した自己免疫性表皮下水疱症、臨床検査、60(11):990-994, 2006
- H. 知的所有権の出願・登録状況（予定を含む）
該当なし。

図とその説明

	PV	Pveg	PF	PE	HP	PNP	Total
1996	2	0	1	0	0	1	4
1997	1	0	2	0	0	1	4
1998	4	1	0	0	1	0	6
1999	4	0	1	1	0	0	6
2000	3	0	1	0	1	0	5
2001	1	1	1	0	0	0	3
2002	2	0	2	1	1	0	6
2003	3	0	3	1	0	0	8
2004	2	0	0	0	0	2	5
2005	2	0	2	0	0	0	4
2006	2	0	2	0	0	0	4
	28	2	15	3	3	4	55

図1 年度別症例数

Pemphigus vulgaris : PV (mucosal dominant PV:PV-m, mucocutaneous PV:PV-mc)
 Pemphigus foliaceus : PF, Pemphigus vegetans: Pveg, Pemphigus erythmatosus :
 PE, Pemphigus herpetiformis : HP, Paraneoplastic pemphigus : PNP

天疱瘡の病型別頻度、性、年齢

病型	性別				平均発症年齢			
	男性 (%)	女性 (%)	男女比	計 (%)	男性	女性	計	分布
PV	9 (50%)	19 (51%)	1 : 2.1	28 (51%)	47	55.5	52.8	33-80
PVeg	-	2 (5%)	-	2 (3%)	-	60.5	60.5	45-76
PF	5 (28%)	10 (28%)	1 : 2	15 (27%)	58.6	60.9	60.1	17-73
PE	3 (17%)	-	-	3 (6%)	37	-	37	15-69
HP	-	3 (8%)	-	3 (6%)	-	75.7	75.7	70-83
PNP	1 (5%)	3 (8%)	1 : 3	4 (7%)	40	55.3	51.5	33-79
	18	37	1 : 2.1	55	48.2	58.8	55.3	15-83

図2 天疱瘡の病型別頻度、性、年齢

図3-1 天疱瘡の病型別重症度分布

	軽症	中等症	重症	不明
PV (28)	1	14	12	1
Pveg (2)	0	2	0	0
PF (15)	5	8	1	1
PE (3)	1	2	0	0

図3-2 尋常性天疱瘡の重症度分布

	軽症 (1)	中等症 (14)	重症 (12)
男性	0	6	3
女性	1	8	9

図3-3 落葉状天疱瘡の重症度分布

	軽症 (5)	中等症 (8)	重症 (1)
男性	2	2	1
女性	3	6	0

図3 重症度分布

	施行数	陽性数	%
DIF	52	52	100%
IIF	55	51	92.7%
ELISA	55	55	100%
IB	55	30	54.5%

図4 抗原抗体解析の陽性率

Direct immunofluorescence: DIF, Indirect immunofluorescence: IIF,
 Enzyme-linked immunosorbent assay: ELISA, Immunoblotting: IB

Disease	Number	ELISA positive		immunoblot positive			
		Dsg1	Dsg3	130kD	160kD	190kD	210kD (230kD)
PV	28	24	27	21	3	0	0
Pveg	2	2	2	2	1	0	0
PF	15	15	0	0	2	0	0
PE	3	3	0	0	1	0	0
HP	3	3	0	0	1	0	0
PNP	4	1	4	0	0	4	4 (2)

図5 各病型別のELISA, 免疫ブロット法の陽性数

(1) 副腎皮質ステロイド(全身投与)	26 例
(2) 副腎皮質ステロイド以外の薬剤の全身投与(重複含む)	
①免疫抑制剤使用	
アザチオプリン(イムラン®)	3 例
ミゾリビン(ブレディニン®)	7 例
シクロスポリン(ネオーラル®)	1 例
ミコフェノール酸モフェチル(セルセプト®)	1 例
②DDS 使用	4 例
③血漿交換療法	11 例
④トラニラスト(リザベン®)	3 例
⑤MINO/NAD	3 例
⑥Intravenous Immunoglobulin (IVIg)	1 例

図6 尋常性天疱瘡の治療内容

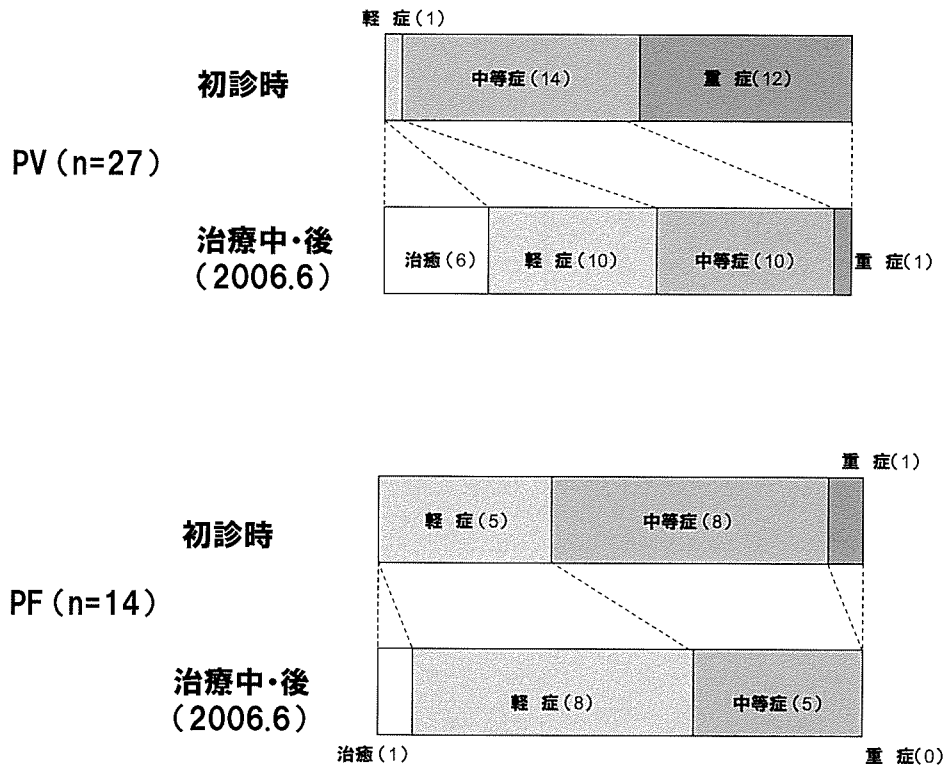


図7 臨床経過 重症度改善の推移

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

久留米大学皮膚科における本年度の腫瘍随伴性天疱瘡患者の抗原抗体解析

分担研究者 橋本 隆 久留米大学医学部皮膚科学教室 教授

研究要旨 今年度に久留米大学に依頼のあった腫瘍随伴性天疱瘡と診断された17症例（19検体）について若干の統計的考察を行った。疾基礎疾患となる腫瘍の統計的分類としてその大まかな内訳は各種リンパ腫6例、白血病2例、肉腫1例、筋線維芽細胞腫1例、不明2例であった。また各症例について抗原抗体解析（蛍光抗体法、免疫ブロット法、ELISA法、抗 Dsg3 IgG 抗体のエピトープ解析）を行いその特徴について考察を行った。

共同研究者
天谷雅行
慶應義塾大学医学部皮膚科学教室 教授
石井文人
久留米大学医学部皮膚科学教室 助手
大山文悟
久留米大学医学部皮膚科学教室 助手

（19検体は）本年度に当教室へ解析依頼のあった症例である。

A. 研究目的

腫瘍随伴性天疱瘡（以下 PNP と略する）はデスモグレインやプラキンファミリー分子など複数の表皮構成蛋白質に対する自己抗体が存在する。その自己抗体のもつ抗原の解析を行うことはその多彩な臨床像を推測する上でも重要であり、今までにも数多くの報告がなされている。今回は本年度に国内外より当科に解析依頼のあった PNP17 症例（19検体）について抗原抗体解析を行った。

B. 研究方法

本年度国内外より PNP 疑いで久留米大学皮膚科に抗原抗体解析依頼のあった症例のうち、PNP と診断された PNP 患者を対象とし、患者背景、臨床症状、抗原抗体解析（蛍光抗体法、免疫ブロット法、ELISA法、抗 Dsg3 IgG 抗体のエピトープ解析）について検討した。今回検討した17症例

C. 研究結果

1) 基礎疾患：

PNP と診断された17症例のうち、随伴する腫瘍は、リンパ球系増殖性腫瘍（良性、悪性を含む各種リンパ腫）8例、白血病2例、肉腫1例、筋線維芽細胞腫1例、不明は5例であった（図1）。

2) 臨床症状：

臨床症状が記載された8例のうち、全例に粘膜病変を認めた。そのうち、1例は粘膜病変のみであった。5例に躯幹、四肢にびらん、水疱を認めた。2例は躯幹、四肢に紅斑および丘疹を認めただけで、びらんや水疱は認められなかった。

3) 抗原抗体解析：

a) 蛍光抗体間接法：

通常正常ヒト皮膚切片を基質とした蛍光抗体間接法では全17症例のうち、12症例14検体が抗表皮細胞膜に陽性であった。またラット膀胱切片を基質とした蛍光抗体間接法では、9症例9検体がラット膀胱移行上皮に陽性であった（図2）。この陽性率については、過去の症例78検体について検討すると、正常ヒト皮膚 IIF では63検体（80%）、ラット膀胱 IIF では63検体（80%）

に陽性であった。

b) 免疫ブロット法:

表皮抽出液を用いた免疫ブロット法では、17症例18検体について、190kD 抗原蛋白(ペリプラキン) および 210kD 抗原蛋白(エンボプラキン) に対する IgG 抗体がともに検出された。その18検体のうち、1症例1検体が 230kD 抗原蛋白に対する IgG 抗体が同時に検出された。なお1症例1検体においては各種抗原蛋白は検出されなかった(図3)。

c) ELISA 法:

17症例19検体のうち、Dsg3 ELISA が陽性であったのは、13症例15検体であった。その内、8症例8検体では Dsg3 ELISA が単独で陽性であった。7検体については Dsg1 ELISA も陽性であった。1症例においては Dsg1 ELISA が単独で陽性であった。3症例については Dsg ELISA は Dsg1、Dsg3 とともに陰性であった(図4)。

d) 抗 Dsg3 IgG 抗体のエピトープ解析: Dsg3 ELISA 陽性 (>20; ELISA index) 15検体のうち、12症例14検体について抗 Dsg3 IgG 抗体が認識するエピトープの解析を行った。われわれは、共同研究者の慶応義塾大学医学部皮膚科学教室の天谷らと共に、Dsg2 を認識する自己抗体が天疱瘡患者血清中には存在しないという事実を用いて新規スワッピング分子の作製を試みた。すなわち、Dsg2 の細胞外領域の各ドメインを Dsg3 の細胞外領域の各ドメインに置換した Dsg3/Dsg2 のスワッピング分子をバキュロウイルス発現系を用いて作製した。そのスワッピング分子を用いた免疫沈降法により抗 Dsg3 IgG 抗体を持つ PNP 患者のエピトープ解析を行った。PNP 患者血清14検体のすべてが、組み換え Dsg3 と反応したのに対し、組み換え Dsg2 と反応する血清は認められなかった。また、14検体(100%) すべての血清が、Dsg3 の EC1 領域と反応した。これに対し、EC2 領域と反応したのは9検体(64%) であった。一

方尋常性天疱瘡と異なり、10検体(71%) が EC3 領域と反応し、12検体(85%) が EC4 領域と反応した(図5)。

D. 結論

本年度、国内外から当科に解析依頼のあった PNP 患者に16症例について、抗原抗体解析を行った。特に、抗 Dsg3 IgG 抗体を持つ血清に関しては詳細なエピトープの解析を行った。従来施行されている蛍光抗体法、免疫ブロット法、ELISA 法に加えて、自己抗体が認識する抗原のエピトープを詳細に解析することは PNP の多彩な臨床像を推測する上でも有用であることが示唆された。

E. 健康危険情報

該当なし。

F. 研究発表(平成18年度)

1. 論文発表

英語論文

1. Torrelo A, Hashimoto T, Mediero IG, Colmenero I, Zambrano A: Pemphigus foliaceus in a child. **Clin Exp Dermatol** 31(2):288-9, 2006
2. Wozniak K, Waszczykowska E, Hashimoto T, Ishii N, Torzecka JD, Narbutt J, Rogozinski T, Schwartz RA, Kowalewski C: Anti-epiligrin cicatricial pemphigoid initially limited to the upper respiratory tract. **Br J Dermatol** 154(4):779-81, 2006
3. Heng A, Nwaneshiud A, Hashimoto T, Amagai M, Stanley JR: Intraepidermal neutrophilic IgA/IgG anti-desmocollin pemphigus. **Br J Dermatol** 154(5):1018-1020, 2006
4. Kowalewski C, Hashimoto T,

- Amagai M, Jablonska S, Mackiewicz W, Wozniak K: IgA/IgG pemphigus: A new subset of pemphigus, **Acta Derm venereol** (Stockh) 86(4):357-358, 2006
5. Yamada T, Suzuki M, Koike Y, Kida K, Murata S, Ishii N, Hashimoto T, Ohtsuki M: A case of epidermolysis bullosa acquisita with autoantibody to anti-p200 pemphigoid antigen and exfoliative esophagitis. **Dermatology**. 212(4): 381-384, 2006
 6. Kowalewski C, Hashimoto T, Amagai M, Jablonska S, Mackiewicz W, Wozniak K: IgA/IgG pemphigus. A new atypical subset of pemphigus? **Acta Dermato-Venereol** 86(4):357-358, 2006
 7. Wozniak K, Kowalewski C, Hashimoto T, Glinska-Wielochowska M, Schwarz RA: Penicillin-induced anti-p200 pemphigoid. An unusual morphology. **Acta Dermato-Venerol** 2006
 8. Yoshida M, Meyama Y, Yasumoto S, Hashimoto T: Vulvo-vaginal-gingival syndrome of lichen planus. **Int J Dermatol**, 45:1252-1254, 2006
 9. Lazarczyk M, Wozniak K, Ishii N, Gorkiewicz-Petkov A, Hashimoto T, Schwarz R, Kowalewski C. Co-existence of psoriasis and pemphigoid--only a coincidence? **Int J Mol Med**. 2006 Oct;18(4):619-23.
 10. Hattori N, Komine M, Kaneko T, Shimazu K, Tsunemi Y, Koizumi M, Goto J, Hashimoto T: A case of epidermolysis bullosa simplex with a newly found missence mutation and polymorphism in the highly conserved helix termination motif among type 1 keratin, which was previously reported as a pathologic missense mutation, **Br J Dermatol** 155:1062-1063, 2006
 11. Inaoki M, Ishii N, Hashimoto T, Fujimoto W.: Cicatricial pemphigoid with widespread bullous eruption **J Dermatol** 33(10):727-729, 2006
 12. Mayuzumi M, Akiyama M, Nishie W, Ukae S, Abe M, Sawamura D, Hashimoto T, Shimizu H. Childhood epidermolysis bullosa acquisita with autoantibodies against the noncollagenous 1 and 2 domains of type VII collagen: case report and review of the literature **Br J Dermatol** 155(5):1048-52, 2006
 13. Yokokura H, Demitsu T, Kakurai M, Umemoto N, Azuma R, Yamada T, Suzuki M, Jimbu Y, Yoneda K, Ishii N, Hashimoto T: Paraneoplastic pemphigus mimicking erosive mucosal lichen planus associated with primary hepatocellular carcinoma. **J Dermatol** 33:842-845, 2006
 14. Dilling A, Rose C, Hashimoto T, Zillikens D, Shimanovich I: Anti-p200 pemphigoid: A novel autoimmune subepidermal blistering disease. **J Dermatol** 34(1):1-8, 2007
- 日本語論文
1. 橋本 隆、石井文人: IgA 天疱瘡-臨床像と抗原解析を中心に、皮膚疾患の最新医療、先端医療シリーズ38、先端医療技術研究所、pp.127-130, 2006年 2月27日
 2. 橋本 隆: 類天疱瘡、体の悩み 聞いて効く、産経新聞、2006.2.22, p.3
 3. 橋本 隆: IgA pemphigus、難治性

- 皮膚疾患の病態と治療、第2版、編集：小川秀興、pp.29-31、吉川印刷所、東京、2005年12月1日（全ページpp.347）
4. 石井文人、濱田尚宏、安元慎一郎、橋本 隆：臨床的に peeling skin syndrome を疑った1例、第20回角化症研究会記録集（東京商工会議所）、協和企画、pp.96-98、2006
 5. 辛島正志、橋本 隆：BPAG1 (BP230) と中間径線維との細胞生物学的相互作用の検討、第20回角化症研究会記録集（東京商工会議所）、協和企画、pp.12-15、2006
 6. 橋本 隆：増える「水疱性類天疱瘡」を見逃すな、日経メディカルオンライン、2006.4.3
 7. 吉田まり子、濱田尚宏、安元慎一郎、橋本 隆、天谷雅行、橋本公二：BP230 ELISA 法の開発について、臨皮、60（5増）：79-82、2006
 8. 石田和加、野本浩生、牧野輝彦、日野孝之、北川太郎、諸橋正昭、石井文人、橋本 隆：B細胞リンパ腫に伴った腫瘍随伴性天疱瘡の1例、臨皮、60(4):331-334、2006
 9. 名嘉真武国、橋本 隆：水疱性類天疱瘡、皮膚病診療、28(5):571-574、2006
 10. 川島拓也、永山博敏、鈴木良夫、石井文人、橋本 隆：小児の後天性表皮水疱症、皮膚病診療、28(5):583-586、2006
 11. 橋本 隆：きょうの健康、類天疱瘡の治療薬の副作用が心配、きょうの健康、連載：なんでも健康相談、pp.135、2006年7月号
 12. 橋本 隆：自己免疫性水疱症の全身療法、皮膚科のコツと落とし穴、編集：西岡 清、pp.126-127、中山書店、東京、2006年6月15日（全ページ：252）
 13. 橋本 隆：羅針盤：皮膚疾患の診断のために水疱性病変をよく見よう、Visual Dermatology、8(5):751、2006
 14. 橋本 隆：水疱をみたら—水疱を示す疾患の病診連携—、Visual Dermatology、8(5):754-757、2006
 15. 田中倫子、濱田尚宏、橋本 隆：後天性表皮水疱症、Visual Dermatology、8(5):778-780、2006
 16. 石井文人、橋本 隆：Peeling skin syndrome、Visual Dermatology、8(5):784-785、2006
 17. 濱田尚宏、橋本 隆：Hemorrhagic Darier's disease、Visual Dermatology、8(5):786-787、2006
 18. 橋川恵子、石井文人、橋本 隆：Transient bullous dermolysis of the newborn、Visual Dermatology、8(5):792-793、2006
 19. 橋本 隆：掌蹠に水疱を形成した1例（診断例）、Visual Dermatology、8(5):794-795、2006
 20. 樋口雅子、橋本 隆：水疱を形成した激しい接触皮膚炎、Visual Dermatology、8(5):810-811、2006
 21. 橋本 隆：はじめに一自己免疫性水疱症—最新の話、医学のあゆみ、218(11):931、2006
 22. 橋本 隆：2種の自己抗原未同定の自己免疫性水疱症における抗原解析—自己免疫性水疱症—最新の話、医学のあゆみ、218(11):966-970、2006
 23. 坂口正展、芦田雅士、上田正登、石井文人、橋本 隆：BP180のNC16a部位とC末端部位に対する自己抗体を示した粘膜類天疱瘡の1例、皮膚臨床、48(9):1129-1132、2006
 24. 橋本 隆：自己免疫性水疱症の結成診断、皮膚科のコツと落とし穴、編集：西岡 清、pp.156-157、中山書店、東京、2006年9月5日（全ページ：206）
 25. 石井文人、橋本 隆：自己免疫性水疱症検査、臨床検査、臨床検査、50(8):897-900、2006
 26. 名嘉真国武、前山泰彦、夏秋洋平、橋

- 本 隆：自己免疫性水疱症検査、臨床検査、臨床検査、50(8):907-911, 2006
27. 浅野千賀、三浦義則、黒田 啓、藤本栄大、多島新吾、大西善博、石井文人、橋本 隆：尋常性乾癬に合併した自己免疫性表皮下水疱症、臨床検査、60(11):990-994, 2006

2. 学会発表

1. 36th European Society of Dermatological Science annual meeting(7-9, September, 2006, Paris, France)
Bungo Ohyama, Koji Nishifuji, Takashi Hashimoto, Masayuki Amagai “Conformational epitope analysis of IgG autoantibodies

against desmoglein 3 in pemphigus vulgaris using Dsg3/Dsg2 domain-swapped molecules”

2. 第13回 分子皮膚科学フォーラム（平成18（2006）年11月17～18日、東京）
大山文悟、石井文人、西藤公司、橋本隆、天谷雅行、「臨床病型の異なる天疱瘡患者血清における抗デスモグレイン3 IgG 自己抗体のエピトープ解析：Dsg3/Dsg2 スワッピング分子を用いた検討」

G. 知的所有権の出願・登録状況（予定を含む）

該当なし。

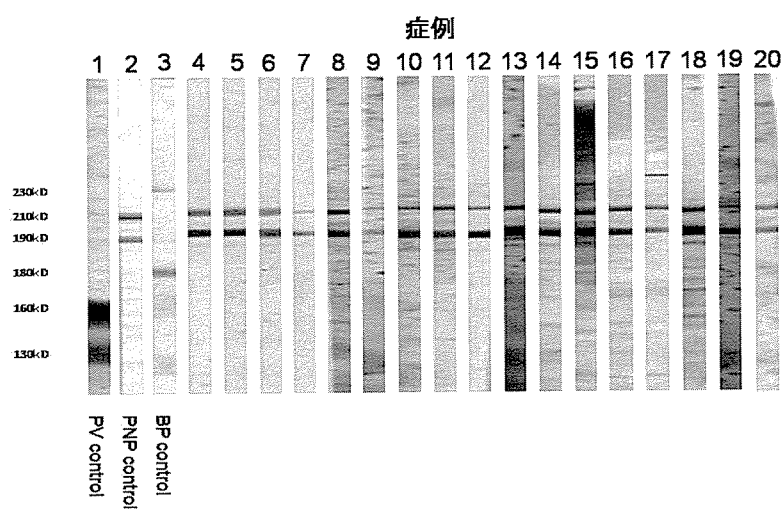
(図1)

随伴腫瘍	症例数
リンパ腫 (悪性・両性を含む各種リンパ腫)	8(47%)
白血病	2(12%)
肉腫	1(6%)
筋線維芽細胞腫	1(6%)
不明	5(29%)

(図2)

基質	陽性	陰性	計	過去の総計
正常ヒト皮膚	14 (78%)	4 (22%)	18	63 / 78 (80%)
ラット膀胱上皮	9 (50%)	9 (50%)	18	63 / 78 (80%)

(図 3)

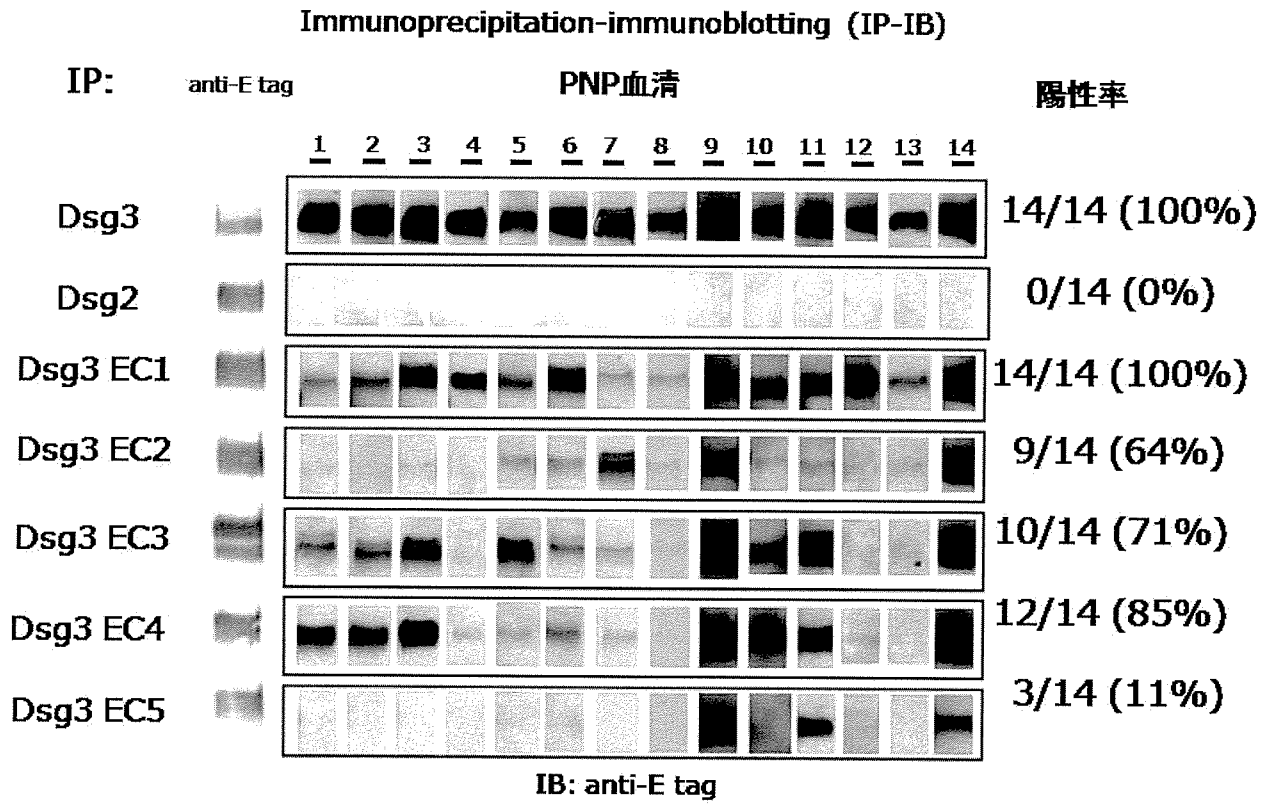


(図 4)

Dsg ELISA IgG	検体数	陽性率
Dsg3単独陽性	8	79%
Dsg1とDsg3陽性	7	
Dsg1単独陽性	1	5%
共に陰性	3	16%

ELISA index score >20 を陽性とした

(图 3)



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

天疱瘡の臨床調査個人票データを用いた予後評価の検討

分担研究者 黒沢美智子 順天堂大学医学部衛生学講師

研究要旨 現在厚労省の主導で進められている臨床調査個人票データベースを用いて、天疱瘡患者の予後を把握するための累積データの利用について検討することを目的とする。今回天疱瘡の臨床調査個人票H13～17年度全国分の利用申請を行い、電子化データを入手した。各県の入力状況を把握し、予後の分析方法について検討した。厚生労働省のH16年度都道府県別特定疾患治療研究医療受給証所持者数（HP）を参照し、天疱瘡のH15、16年の両年が良好に入力されていると思われる7県（青森県、山形県、栃木県、富山県、福井県、高知県、長崎県）のデータを抽出した。そしてH15年度新規H16年度更新連結データ（19例）、H15年度更新H16年度更新連結データ（198例）、計217例を分析に用いた。H15年度の重症度分布は軽症164例（75.6%）、中等度38例（17.5%）、重症15例（6.9%）であった。1年間で軽症・中等度から悪化する割合は1.8%、5.3%と僅かで、中等度・重症から軽快する割合は47.4%、73.3%と高かった。非継続率は中等度で低く、軽症者と重症者では約2割と高かった。天疱瘡の正確な予後を検討するためには受給継続した患者の変化を捉えるだけでなく、非継続の理由（治癒、死亡等）を確認することが重要である。今後は2～3年間の予後、また症状や治療法によって予後が異なるかどうか等、検討する予定である。

共同研究者

稲葉 裕 順天堂大学医学部衛生学教授
池田志孝 順天堂大学医学部皮膚科学教授
北島康雄 岐阜大学大学院医学研究科教授
永井正規 埼玉医科大学公衆衛生学教授

今回は天疱瘡のH13～17年度までの各県の臨床調査個人票の入力状況を把握し、1年間の重症度の変化に着目した予後の分析方法を検討した。

臨床調査個人票の電子化データはH13年度分より全国の都道府県で入力開始されている。昨年度の分析で入力率は全国均一ではなく、都道府県によって大きく異なっていることがわかった。そこで今回は厚生労働省のH16年度都道府県別特定疾患治療研究医療受給証所持者数（HP）を参照し、天疱瘡のH15、16年の両年が良好に入力されていると思われる県のデータを抽出し、予後の検討が可能かどうか試行した。まずH15年度新規・更新データをH16年度更新データにリンケージさせ、受給継続者数と非継続者数を確認し、天疱瘡の予後を検討するために重症度の変化に着目して確認することとした。

A. 研究目的

現在厚労省の主導で進められている臨床調査個人票データベースを利用申請して、天疱瘡患者の予後を把握するための累積データの利用について検討することを目的とする。

B. 研究方法

H18年10月に厚生労働省に稀少難治性皮膚疾患（天疱瘡、表皮水疱症、膿疱性乾癬）のH13～17年度全国分臨床調査個人票データの利用申請を行い、11月初旬に電子化データを入手した。

天疱瘡の重症度判定基準は稀少難治性皮膚疾患研究班で作成され、「皮膚病変部の面積」、「Nikolsky 現象」、「水疱の新生数(／日)」、「天疱瘡抗体価(間接蛍光抗体価、ELISA法)」、「口腔内粘膜病変」の5項目のスコアの合計点より、5点以下を「軽症」、6－9点を「中等度」、10点以上を「重症」と分類している(資料参照)。

受給継続者の内、H15年度とH16年度で重症度に「変化なし」、軽症から重症になった例を「悪化」、重症から軽症になった例を「軽快」、重症度「不明」、H16年度にデータがない人を「非継続」としてH15年度の重症度別に例数と割合を確認した。

(倫理面への配慮)

電子化データは全て匿名で、個人を特定することはできない。また使用者は研究班の分担研究者、研究協力者に限定されている。

C. 研究結果と D. 考察

表1に天疱瘡の臨床調査個人票H13～17年度分の電子化データ数と入力率を示す。昨年度9月に入手した際、H15～16年度データの入力率は55～56%であったが、今年度10月に入手した同年度データは約64%と上昇していた。

厚生労働省のH16年度都道府県別特定疾患治療研究医療受給証所持者数(HP)を参照し、天疱瘡のH15、16年の両年が良好に入力されていると思われるのは7県(青森県、山形県、栃木県、富山県、福井県、高知県、長崎県)であったので、これらのデータを抽出した。そしてH15年度新規H16年度更新連結データ(19例)、H15年度更新H16年度更新連結データ(198例)、計217例を分析に用いた。H15年度旧申請書での入力データとH15年度の重症度不明(12例)は分析から除外した。

表2にH15年度の重症度別に見たH16年度の予後を示す。H15年度に軽症だったの

は164例で全体の75.6%であった。164例の内、H16年度に変化なし(同じく軽症)だったのは125例で76.2%、悪化(全て中等度)していたのは3例(1.8%)であった。H16年度の重症度不明は5例(3.0%)、H16年度に継続していなかったのは31例(18.9%)であった。またH15年度に重症度が中等度だった38例(全体の17.5%)の内、H16年度に軽快(軽症)していたのは18例(47.4%)、変化なし(同じく中等度)が15例(39.5%)、悪化していたのは2例(5.3%)、非継続は3例(7.9%)であった。H15年度に重症15例(全体の6.9%)の内、H16年度に軽快していたのは11例(73.3%)、変化なし(同じく重症)が1例(6.7%)、非継続は3例(20.0%)であった。1年間で軽症・中等度から悪化する割合は1.8%、5.3%と僅かで、逆に中等度・重症から軽快する割合は47.4%、73.3%と高かった。非継続率はH15年度軽症者と重症者で多く、中等度で7.9%と低かった。軽症で非継続者は症状が落ち着いているために継続申請しなかった可能性もある。平成15年度より軽快者は受給者から登録者に変更できる制度ができ、厚労省のHP統計表データベース⁵⁾で平成16年度特定疾患(難病)医療受給者証・登録者証の変更状況(対象疾患・性・都道府県別)を確認したところ、今回の分析対象県で受給者から登録者への変更人数は1名のみであり、この情報だけで非継続者の予後を把握するのは難しいと思われる。重症者で継続申請しなかった人の理由は軽症の非継続者とは異なると思われる。天疱瘡の正確な予後を検討するためには継続した患者の変化を捉えるだけでなく、非継続の理由(治癒、死亡等)を確認することが重要である。

今回は1年間の予後を検討したが、今後は2～3年間の予後、また症状や治療法によって予後が異なるかどうか検討したい。