

疾病なし群としては岡山大学の尋常性乾癬の患者10名のデータを解析に用いた。

表1のように診断基準主症状の発熱あるいは全身倦怠感の感度がもっとも低く、広範囲の膿疱の多発と病理組織学的な角層下膿疱の証明の感度がもっとも高い。すべての主症状を満たすものを確定例とすると当診断基準の感度は78%となった。一方、特異度に関しては、尋常性乾癬患者では、診断基準にみられる主症状はほとんど満たさないことから、組織所見を除いて、特異度はほぼ100%となった。さらに、特異度が100%であるため、尤度比は適切に算出できなかった。

重症度スコアについては、今回は表2のように血清アルブミン値を追加した。グラフ1にみられるように皮疹を用いた重症度スコアについては、紅斑面積の項目以外は中等度のもっとも多く分布している。検査値を用いた重症度スコアについては、グラフ2のように、CRPのみが中等度の範囲にもっとも多く分布がみられた。今回加えた血清アルブミンに関しては、低下、わずかな低下、正常のそれぞれがほぼ均等に分布していた。CRPとアルブミンに関しては、2005年の臨床調査個人票データの新規患者全体について調べてみたがCRPは5施設からのデータとほぼ同様の分布を示したが、血清アルブミン値に関してはほぼ正常の群がもっとも多く分布していた。

#### D. 考察

今回使用した疾患無し群に関しては、一施設、10例のみの症例で今後統計的解析を行う上でより多くの症例が必要と思われた。また、小児型については疾患群の症例集積が必要であった。

診断基準それぞれの主症状の感度については、発熱あるいは全身倦怠感等の全身症状を伴う、の項目が感度が低く、結果として、確定診断例の感度も低下した。診断基準として同項目を今後どのように扱うかが

課題と思われる。

皮疹による重症度スコアは、膿疱を伴う紅斑、浮腫性紅斑のそれぞれの体表面積に対する割合は現在の区分でおおよそ中等度の多く分布しており、適切と考えられたが、紅斑の面積に関しては、高度と区分されている群に偏っているため、紅斑の面積に関しては、体表面積に対する割合をより多い場合を高度とする方が適切ではないかと考えられた。

検査所見による重症度スコアは、中等度にもっとも多く分布が示されかつ皮疹による重症度スコアに似た分布を示す検査値はCRPのみであり、他の検査値の重症度とて有用性については明らかにできなかった。CRPに関しては、2005年の新規患者全体についてもほぼ同様の結果をえることができた。

今後は、臨床調査個人票データの新規及び更新患者全体について症状及び検査値について解析し、今回の結果の確認及びより有用な検査などにつき検討する必要がある。

#### E. 結論

診断基準主症状の発熱あるいは全身倦怠感等の全身症状を伴うという項目が診断基準全体の感度を下げている可能性が示唆された。また、重症度スコアの検査値としてCRP以外の有用な検査値の必要も考えられた。

#### F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

#### G. 研究発表 (平成18年度)

##### 3. 論文発表

- 1) Setsu N, Matsuura H, Hirakawa S, Arata J, Iwatsuki K: Interferon- $\gamma$ -induced 15-lipoxygenase-2 expression in normal human epidermal keratinocytes, and a pathogenic link to psoriasis vulgaris. **Eur J**

*Dermatol* 16:141-145, 2006.

2) 岩月啓氏：汎発性膿疱性乾癬の現況について. *日皮会誌*116:1893-1898, 2006.

#### 4. 学会発表

1) 松浦浩徳、中西 元、岩月啓氏、梅澤慶紀、小澤 明、市來善郎、北島康雄、高橋英俊、飯塚 一：汎発性膿疱性乾癬における健康関連 QOL. 第21回日本乾癬学会、2006

2) 岩月啓氏、中西 元、松浦浩徳、小澤 明、梅澤慶紀、馬渕智生、照井 正、小宮根真弓、北島康雄：膿疱性乾癬の診断・重症度判定指針の鋭敏度・特異度の再検討. 第21回日本乾癬学会、2006

3) 梅澤慶紀、馬渕智生、小澤 明、松浦浩徳、小宮根真弓、照井 正、岩月啓氏、青山裕美、北島康雄：小児汎発性膿疱性乾癬の疫学調査. 第21回日本乾癬学会、2006

#### 2. 実用新案登録

なし

#### 3. その他

なし

#### I. 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、pp.311-319, 2001

2) Umezawa Y, Ozawa A, Kawashima T, Shimizu H, Terui T, Tagami H, Ikeda S, Ogawa H, Kawada A, Tezuka T, Igarashi A, and Harada S: Therapeutic guidelines for the treatment of generalized pustular psoriasis (GPP) based on a proposed classification of disease severity. *Arch Dermatol Res* 295: S43-S54, 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

表1 汎発性膿疱性乾癬（成人例）

診断基準(主症状)	GPP(成人例)			尋常性乾癬(岡山大学)			敏感度	特異度	尤度比
	あり(例数)	なし(例数)	症例合計	あり(例数)	なし(例数)	症例合計			
1)発熱あるいは全身倦怠感等の全身症状を伴う。	34	7	41	0	10	10	82.90%	100%	∞
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。	39	2	41	0	10	10	95%	100%	∞
3)病理組織学的にKogoj海綿状膿疱を特徴とする好中球性角層下膿疱を証明する。	39	2	41	1	9	10	95.00%	90%	9.5
4)以上の臨床的、組織学的所見を繰り返し生じること。ただし、初発の場合には臨床経過から下記の疾患を除外できること。	36	5	41	0	10	10	87.00%	100%	∞
上記1)+2)+3)+4)を満たす症例(確定診断例)	32	9	41	0	10	10	78.00%	100%	∞
上記2)+3)を満たす症例(疑い例)	37	4	41	0	10	10	90.00%	100%	∞

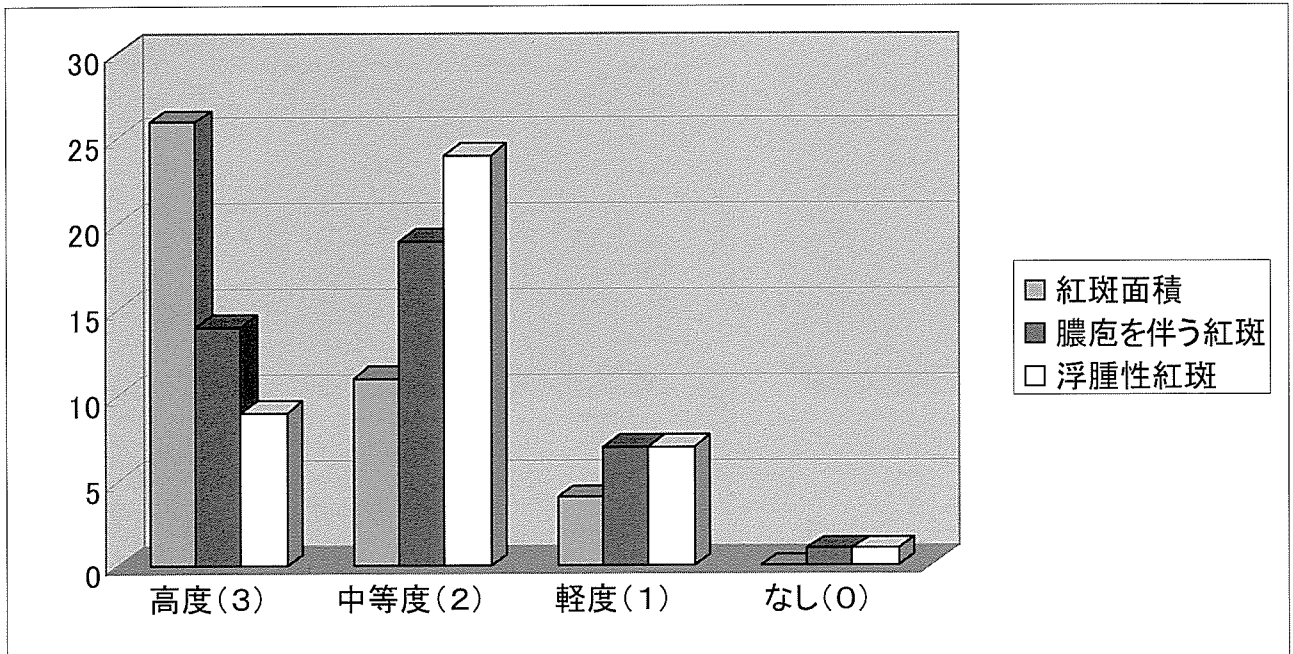
除外診断

- 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除外するが、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) circinate annular form 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。

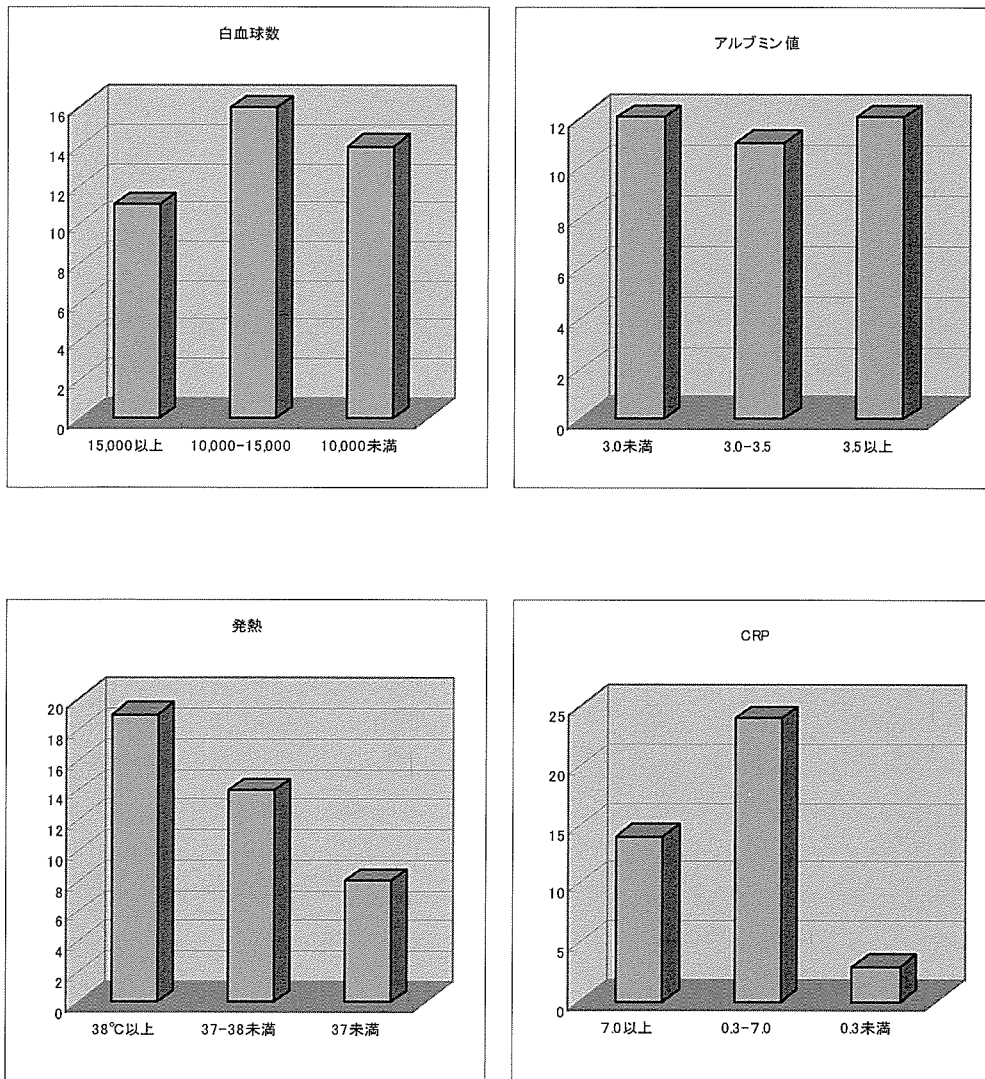
表2 重症度スコア

重症度判定スコア	GPP(成人例)				症例合計
	高度(3)	中等度(2)	軽度(1)	なし(0)	
1)紅斑面積(全体)	26	11	4	0	41
2)膿疱を伴う紅斑面積	14	19	7	1	41
3)浮腫性紅斑面積	9	24	7	1	41
体表面積に対する% (高度:50%以上、中等度:10以上50%未満、軽度:10%未満)					
1)発熱(°C)		38°C以上	37-38 未満	37 未満	症例合計
例数		19	14	8	41
2)白血球数(/μL)		15,000 以上	10,000-15,000	10,000 未満	症例合計
例数		11	16	14	41
3)CRP(mg/dL)		7.0 以上	0.3-7.0	0.3 未満	症例合計
例数		14	24	3	41
4)血清アルブミン(mg/dL)		3.0 未満	3.0-3.5	3.5 以上	症例合計
例数		12	11	12	35

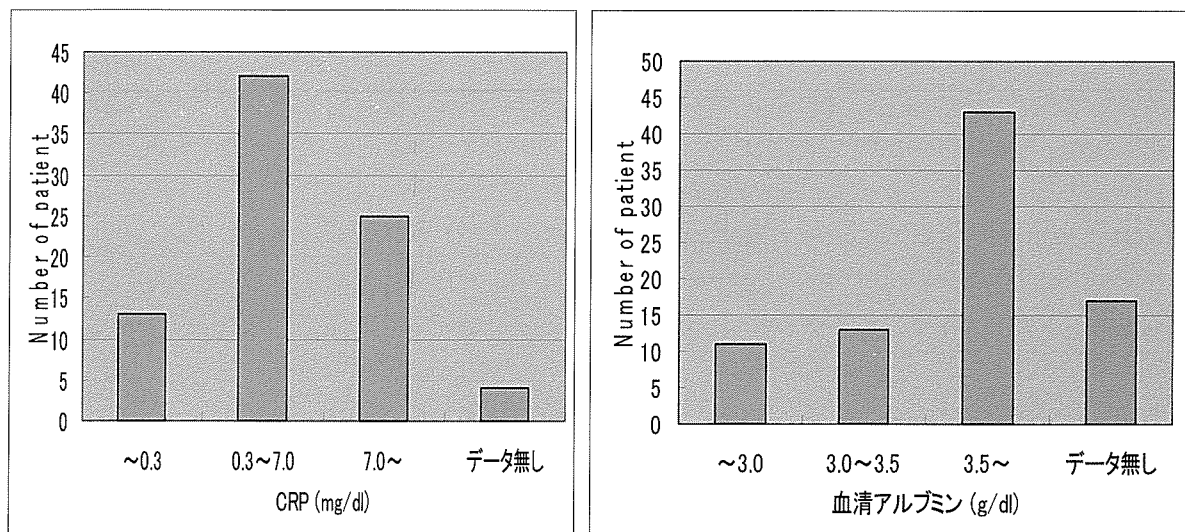
グラフ1：重症度スコア、皮疹



グラフ 2：重症度スコア、検査値



グラフ 2：調査票2005年新規より作成



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

汎発性膿疱性乾癬患者における QOL と重症度の関係について

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

**研究要旨** 汎発性膿疱性乾癬において、どのような症状が患者の QOL に影響を与えるのかを知ることは重要と考えられる。今回、包括的健康関連 QOL 尺度 MOS 36-Item Short-Form Health Survey version 2 (SF-36v2) を用いて評価した汎発性膿疱性乾癬患者群の QOL と臨床的な重症度の関係について解析をおこなった。最終的に89症例を解析することができた。この結果、調査をした時点での臨床症状と SF-36v2 の下位尺度に統計的な有意差が認められた。紅斑と日常役割機能・精神、粘膜疹と体の痛み、活力、社会生活機能、心の健康、さらに、発熱と体の痛み、全体的健康観、社会生活機能の間で有意差が認められ、これらの症状と QOL 低下に相関が示唆された。

研究協力者

小澤 明

東海大学医学部医学科専門診療学系  
(皮膚科学) 教授

共同研究者

松浦浩徳

川崎医科大学皮膚科 講師

中西 元

岡山大学医学部・歯学部附属病院  
皮膚科 講師

梅澤慶紀

東海大学医学部医学科専門診療学系  
(皮膚科学) 助教授

A. 研究目的

汎発性膿疱性乾癬 (GPP) 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<sup>1)</sup>。これまで GPP 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<sup>2)</sup>として実を結んでいる。一方で、GPP 患者群の quality of life (QOL) に関する調

査は遅れていたため、我々は全国の施設を対象に疫学調査を実施し、GPP 患者群の QOL の特性を明らかにしてきた<sup>3)</sup>。今回、この GPP 患者群の QOL の特徴と臨床的な重症度の関係について検討してみた。

B. 研究方法

平成16年9月から平成18年3月までの期間に包括的健康関連 QOL 尺度として MOS 36-Item Short-Form Health Survey version 2 (SF-36v2) とそのマニュアル<sup>4)</sup> および、同時に重症度/治療評価調査票を各施設に送付し調査した<sup>3)</sup>。担当医により調査内容に関する説明を実施し、同意をいただいたうえで GPP 患者本人には SF-36v2 を回答していただき、同時に担当医が重症度・治療評価調査票を記入し一緒に返送してもらう形式をとった。

**標本：**回収したもののうち SF-36v2 と対応する重症度・治療評価調査票の双方に欠損値の少ない89症例を解析した。

**解析方法：**SF-36v2 に関しては回収したデ

ータを SF-36v2 スコアリングプログラムを用いて国民標準値に基づいたスコアリング (NBS) に得点化し評価した。NBS により 2002 年の日本国民標準値を 50 点、その標準偏差 (SD) が 10 点となるように項目ごとに得点に変換され、国民標準値との比較が可能になっている。また、偏差得点であることから、得点の分布や程度を直接判断することが可能である。重症度・治療評価調査票については、臨床症状、治療評価をカテゴリカルデータ、検査値を数値データとして扱った。標本数が極端に少ない項目は統計処理に支障がでるために区分を変更する必要があった。このため臨床症状のうち、膿疱形成は①体表面積の 50% 以上、②一部の皮膚、③なしに。発熱は①あり②なしにまとめ直した (表 1)。その上で NBS の得点と初診時および QOL 調査時点での臨床症状、治療、検査値との関係を検討した。NBS の得点と臨床症状の項目に相関が推測できた場合に、有意差検定を実施した。検定法としてはカテゴリが 2 群の場合 Wilcoxon 法、3 群以上の場合 Kruskal-Wallis 法を適用した。解析プログラムは JMP6 日本語版 (Business Unit of SAS) を使用した。

### C. 研究結果

SF-36v2 で評価される 8 種類の下位尺度の NBS 得点と臨床症状 (初診時)、検査値 (初診時、QOL 調査時点)、ないしは治療 (初診時、QOL 調査時点) にはっきりとした相関を認めることはできなかった。一方で NBS の得点と QOL 調査時点での臨床症状に相関を推測できたため、有意差検定を実施した。臨床症状の項目 (紅斑、膿疱形成、膿海、粘膜疹、発熱) と SF-36v2 の 8 種類の下位尺度 (身体機能、日常役割機能・身体、体の痛み、全体的健康感、活力、社会生活機能、日常役割機能・精神、心の健康) を対応させ検定を実施したところ、紅斑・日常役割機能・精神、粘膜疹・

体の痛み、活力、社会生活機能、心の健康、発熱・体の痛み、全体的健康感、社会生活機能の組み合わせで前者のカテゴリー間で下位尺度の NBS 得点に有意差が認められた (表 2)。

### D. 考察

健康関連 QOL は患者の視点からみた主観的な指標として、多くの臨床研究や疫学研究などで注目されている。GPP では、膿疱といった皮膚症状だけでなく発熱、全身倦怠感や関節痛などの皮膚以外の症状を伴うこと、また軽快時には症状が完全に消失する症例もあることなどから疾患特異的 QOL 尺度ではなく包括的 QOL 尺度が望ましいと考え、国際的に普及し、本邦の国民標準値がすでに計算されている SF-36v2<sup>4)</sup> を使用した。SF-36v2 は 8 種類の下位尺度 (身体機能、日常役割機能・身体、体の痛み、全体的健康感、活力、社会生活機能、日常役割機能・精神、心の健康) を評価することが可能である。これまでに乾癬に関する研究においても SF-36v2 が尺度の一つとして使用されており、乾癬性関節症を合併した症例で 8 種類の下位尺度の有意な低下<sup>5)</sup> が報告されている。このことは、臨床症状が包括的 QOL 尺度にも影響を与えることを意味している。同様に我々の調査により GPP 患者群では、国民標準値に比べて下位尺度の各項目が低下している<sup>3)</sup> ことが判明している。このため、これらの下位尺度に影響を与える因子を検討すべく臨床症状、検査、治療との相関を検討したが、QOL 調査時点の臨床症状と比べて初診時の臨床症状および検査値などとの下位尺度の関係ははっきり認められなかった。これは、QOL は過去の影響を受けにくく、現時点での臨床症状を反映しているためと考えた。また、検査値との関係もはっきりしなかったが、これは検査値自体に欠損値が多いために、統計的に有意差が出にくかった可能性があり、検定方法に検



討を必要とする。

GPP 患者群の QOL の特徴として、SF-36v2 の 8 種類の下位尺度のうち、日常役割機能・身体、全体的健康感、社会生活機能、日常役割機能・精神、身体機能が過半数の症例で低下している<sup>3)</sup> ことがあげられる。今回、紅斑、粘膜疹、発熱とこれらの下位尺度の間に有意差が認められたことは、紅斑、粘膜疹、発熱といった臨床症状が GPP 患者群の QOL 低下と相関していることを示唆している。粘膜疹、発熱などの比較的強い症状と QOL 低下の相関が推測されることは患者群に対して大きな苦痛を与えている臨床症状である可能性が高く、臨床的な重症度を反映しているのかもしれない。

予想に反して GPP の特徴となる膿疱形成の影響が認められなかった。これは、紅斑に比べて再発時以外に膿疱の出現は少なく QOL 調査時点では QOL への影響が反映されなかったのかもしれない。今後の課題として、これらの臨床的因子と QOL の相関を直接検討してだけでなく重症度評価<sup>2)</sup> に基づく総合的な重症度スコアと QOL の相関を検討する必要があると考えた。また、今後の対策のためにも QOL が大きく低下している症例を抽出して、その重症度や治療内容を検討する必要がある。

## E. 結論

GPP 患者群の QOL と臨床症状との相関を検討した。結果として、GPP 群では、紅斑—日常役割機能・精神、粘膜疹—体の痛み、活力、社会生活機能、心の健康、発熱—体の痛み、全体的健康感、社会生活機能の組み合わせで有意差が認められ、相関が示唆された。

## F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

## G. 研究発表（平成18年度）

### 5. 論文発表

- 1) Setsu N, Matsuura H, Hirakawa S, Arata J, Iwatsuki K: Interferon- $\alpha$ -induced 15-lipoxygenase-2 expression in normal human epidermal keratinocytes, and a pathogenic link to psoriasis vulgaris. **Eur J Dermatol** 16:141-145, 2006.
- 2) 岩月啓氏：汎発性膿疱性乾癬の現況について、日皮会誌116:1893-1898、2006.

### 6. 学会発表

- 1) 松浦浩徳、中西 元、岩月啓氏、梅澤慶紀、小澤 明、市來善郎、北島康雄、高橋英俊、飯塚 一：汎発性膿疱性乾癬における健康関連 QOL、第21回日本乾癬学会、2006
- 2) 岩月啓氏、中西 元、松浦浩徳、小澤 明、梅澤慶紀、馬淵智生、照井 正、小宮根真弓、北島康雄：膿疱性乾癬の診断・重症度判定指針の鋭敏度・特異度の再検討。第21回日本乾癬学会、2006
- 3) 梅澤慶紀、馬淵智生、小澤 明、松浦浩徳、小宮根真弓、照井 正、岩月啓氏、青山裕美、北島康雄：小児汎発性膿疱性乾癬の疫学調査。第21回日本乾癬学会、2006

## 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) 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、pp. 311-319, 2001
- 2) Umezawa Y, Ozawa A, Kawashima T, Shimizu H, Terui T, Tagami H, Ikeda S, Ogawa H, Kawada A, Tezuka T, Igarashi A, and Harada S: Therapeutic guidelines for the treatment of generalized pustular psoriasis (GPP) based on a proposed classification of disease severity. *Arch Dermatol Res* 295: S43-S54, 2003.
- 3) 岩月啓氏：汎発性膿疱性乾癬患者群のQOLについて、稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究 平成17年度 総括・分担研究報告書 岐阜：稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班事務局；pp.79-86, 2006
- 4) 福原俊一、鈴鴨よしみ、：SF-36v2 日本語版マニュアル 京都：NPO 健康医療評価研究機構、2004
- 5) Lundberg L, Johannesson M, Silverdahl M, Hermansson C, and Lindberg M: Health-related Quality of Life in Patients with Psoriasis and Atopic Dermatitis Measured with SF-36, DLQI and a Subjective Measure of Disease Activity. *Acta Derm Venereol* 80:4 30-434, 2000.

表1 重症度・治療評価調査票から作成した臨床症状の項目

紅斑

- ①ほぼ全身に及ぶ ②体表面積の50%前後  
③一部の皮膚 ④なし

膿疱形成

- ①体表面積の50%以上 ②一部の皮膚 ③なし

膿海

- ①あり ②なし

粘膜疹

- ①あり ②なし

発熱

- ①あり (37℃以上) ②なし

表2 汎発性膿疱性乾癬の臨床症状とSF-36v2下位尺度との有意確率

	身体機能	日常役割機能・ 身体	体の痛み	全体的 健康感	活力	社会生活 機能	日常役割機能・ 精神	心の健康
紅斑	0.6056	0.2300	0.3951	0.6112	0.7336	0.5398	0.0192*	0.6965
膿疱 形成	0.1298	0.4245	0.6857	0.1657	0.4939	0.6470	0.5147	0.3698
膿海	0.7180	0.2525	0.2716	0.5161	0.3309	0.2355	0.2655	0.0865
粘膜 疹	0.4995	0.0957	0.0291*	0.2564	0.0100*	0.0246*	0.0539	0.0202*
発熱	0.5896	0.1039	0.0398*	0.0040*	0.8134	0.0338*	0.4872	0.1227

\* 有意差あり

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

「膿胞性乾癬の発症機序の解析」

分担研究者 許 南浩（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・教授）

**研究要旨** 我々は、S100A8、A9が乾癬病態に関与していることを示唆する幾つかの事実に基づき、S100A8/A9タンパク質のヒト正常表皮角化細胞（NHK）における意義を検討して以下の結果を得た。1. S100A8、A9はNHKで産生され分泌される。2. S100A8/A9をNHKに作用させると、乾癬病変部で発現が亢進することが知られているサイトカイン類（IL-8/CXCL8、CXCL1、CXCL2、CXCL3、CCL20、IL-1F9、IL-6、SPRRs、TNF $\alpha$ ）の発現が誘導された。3. 逆にこれらのサイトカインをNHKに作用させるとS100A8、A9の産生、分泌が増加した。4. S100A8/A9は1 ng/mlの低濃度でもNHKのDNA合成を促進した。以上の結果は、ヒト表皮角化細胞でS100A8/A9を基軸とする増殖のpositive feedback機構が働いていることを示唆する。S100A8/A9が好中球で大量に産生・分泌され、同時に自らのchemotactic factorであることを考慮すると、膿胞性乾癬の病態解明にもつながる知見であると考えられる。

共同研究者

阪口政清

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科

日比野利彦

資生堂ライフサイエンス研究センター

**A. 研究目的**

我々はこれまでCa結合タンパク質S100ファミリーの皮膚における機能を解析してきた。S100ファミリーメンバーのうち、特にS100A8とS100A9は乾癬表皮で発現が亢進していること、炎症細胞の遊走や活性化に関与していることから、乾癬の発症や病態の維持に重要な役割を果たしている可能性があるが、表皮角化細胞における機能は明らかではない。本研究は、S100A8とS100A9のヒト表皮角化細胞（NHK）における機能を解明し、乾癬特に膿胞性乾癬の病態解明と治療法の開発につなげようというものである。

**B. 研究方法**

1. 細胞は、無血清・低カルシウム培地で培養したNHK細胞を用いた。
2. S100A8とS100A9の組み換えタンパク質は大腸菌で作成し、アフィニティカラムとイオン交換カラムで精製した。
3. 遺伝子発現は、DNA microarray、定量的RT-PCR、ウェスタン法で解析した。
4. 細胞増殖はチミジンの取込によって測定した。

**C. 研究結果**

1. NHK細胞によるS100A8とS100A9の産生と分泌：NHK細胞はS100A8とS100A9を産生するだけでなく、培地中にその大部分を分泌することが分かった。増殖促進添加剤、EGF、Caは産生と分泌を促進した。
2. 精製したS100A8とS100A9を1:1に混合したもの（S100A8/A9）をNHKに作用させると、IL-8、CXCL1、CXCL2、

CXCL20、IL-1F9、IL-6 SPRRs、TNF、S100A8、S100A9等、乾癬表皮で発現が亢進することが知られているタンパク質遺伝子の発現が誘導された。

3. 逆に、それらのサイトカイン類、即ちIL-8、CXCL1、IL-1F9、IL-6、TNFやINF、INFをNHKに作用させるとS100A8とS100A9の産生、分泌が促進された。
4. S100A8とS100A8/A9をNHKに作用させると増殖が促進された。S100A9単独では作用がなかった。IL-8、IL-6はNHKの増殖を促進させることが知られているが、そのことは我々の実験系でも確認された。また、IL-1F9も増殖を促進した。

#### D. 考察

S100A8/A9をNHKに作用させると乾癬病変で発現が亢進するサイトカイン類が誘導され、逆にそのサイトカイン類はNHKに作用してS100A8とS100A9の産生と分泌を亢進させた。また、S100A8/A9はそれ自身の発現も誘導した。即ち、このサイトカイン類とS100A8/A9は相互に産生を正に制御しあう、positive feedbackの関係にある。サイトカイン類とS100A8/A9は共にNHKの増殖を促進するので、このフィードバック機構は表皮角化細胞に対して増殖促進的に働くことになる。

S100A8/A9は単球、活性化マクロファージ、好中球などで大量に産生・分泌され、これらの細胞の遊走、活性化に働くと考えられている。上記の我々の知見と合わせて考えると、炎症性細胞が表皮に浸潤するとS100A8/A9を介して表皮角化細胞の増殖が大幅に亢進する可能性が考えられる。これは乾癬病態によく合致するものである。特に、好中球では細胞質可溶性タンパク質の約半分がS100A8/A9によって占められるほど重要な役割を果たしており、乾癬の中でも特に重篤な膿胞性乾癬、即ち好中球の浸潤が特に著明な病態の解明と対策にと

ってもつ意義は大きい。

#### E. 結論

これまでに我々の得た結果は、ヒト表皮角化細胞でS100A8/A9を基軸とする増殖のpositive feedback機構が働いていることを示唆する。S100A8/A9が好中球で大量に産生・分泌され、同時に自らのchemotactic factorであることを考慮すると、膿胞性乾癬の病態解明にもつながる知見であると考えられる。

#### 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. Tomiyama K, Miyazaki M, Nukui T, Takaishi M, Nakao A, Shimizu N, Huh NH: Limited contribution of cells of intact extrahepatic tissue origin to hepatocyte regeneration in transplanted rat liver. **Tranplantation** (in press).
2. Sonogawa H, Nukui T, Li DW, Takaishi M, Sakaguchi M, Huh NH: Involvement of deterioration in S100C/A11-mediated pathway in resistance of human squamous cancer cell lines to TGF $\beta$ -induced growth suppression. **J Mol Med** (in press)
3. Tanimoto R, Abarzua F, Sakaguchi M, Takaishi M, Nasu Y, Kumon H, Huh NH: REIC/Dkk-3 as a potential gene therapeutic agent against human testicular cancer. **Int J Mol Med** 19:363-368, 2007
4. Murata H, Sakaguchi M, Futami J, Kitazoe M, Maeda T, Doura H, Kosaka M, Tada H, Seno M, Huh

NH, Yamada H: Denatured and reversibly cationized p53 readily enters cells and simultaneously folds to the functional protein in the cells. **Biochemistry** 45:6124-6132, 2006

5. Medina RJ, Kataoka K, Miyazaki M, Huh NH: Efficient differentiation into skin cells of bone marrow cells recovered in a pellet after density gradient fractionation. **Int J Mol Med** 17:721-727, 2006
6. Medina RJ, Kataoka K, Takaishi M, Miyazaki M, Huh NH: Isolation of epithelial stem cells from dermis by a three-dimensional culture system. **J Cell Biochem** 98:174-184, 2006
7. Deguchi K, Tsuru K, Hayashi T, Takaishi M, Nagahara M, Nagotani S, Sehara Y, Jin G, Zhang H, Hayakawa S, Shoji M, Miyazaki M, Osaka A, Huh NH, Abe K: Implantation of a new porous gelatin-siloxane hybrid into a brain lesion as a potential scaffold for tissue regeneration. **J Cereb Blood Flow Metab** 26:1263-1273, 2006

[日本語論文]

なし

[学会発表]

1. Mahmut N, Takaishi M, Miyazaki M, Huh NH: Isolation and characterization of stem cells from human epithelial tumor cell lines. The 4th International Society of Stem Cell Research (ISSCR), June 2006, Toronto, Canada.
2. Miyazaki M, Hardjo M, Huh NH: Isolation and therapeutic application of stem cells from bone marrow. Myanmar Health Research Congress, January 2007, Yangon, Myanmar.
3. Nukui T, Ehama R, Sakaguchi M, Sonogawa H, Hibino T, Huh NH: Involvement of inflammation mediator S100A8/A9 in positive feedback growth stimulation of normal human keratinocytes. Keystone Symposia, Mechanisms Linking Inflammation and Cancer, February 2007, Santa Fe, USA.

H. 知的所有権の出願・登録状況（予定を含む）

19. 特許取得

「炎症および過剰増殖を伴う皮膚疾患モデル」

（特許申請中）

20. 実用新案登録

該当無し

21. その他

該当無し

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

乾癬局面および膿疱性乾癬病変部における樹状細胞についての免疫組織学的検討

分担研究者 小宮根真弓 東京大学医学部附属病院皮膚科・講師

**研究要旨** 膿疱性乾癬と尋常性乾癬の相違について、樹状細胞の側面より、免疫組織学的に検討した。尋常性乾癬では、多数の CD11c 陽性樹状細胞の表皮内への浸潤が認められたが、膿疱性乾癬では少数しか認められなかった。表皮内 CD1a 陽性細胞数も、膿疱性乾癬では少ない傾向にあった。CD83 陽性樹状細胞の浸潤も、尋常性乾癬に比べ膿疱性乾癬では少数であった。しかしながら HLA-DR 陽性表皮細胞は、同程度に認められた。また、膿疱性乾癬膿疱部表皮では、尋常性乾癬にくらべ、iNOS 発現が強く認められた。膿疱性乾癬では尋常性乾癬に比べると表皮内の樹状細胞の浸潤が少なく、尋常性乾癬での著明な表皮肥厚に樹状細胞の浸潤が何らかの関与をしている可能性が考慮された。NO は樹状細胞の分化を誘導し遊走を亢進させることから、表皮内からの樹状細胞の減少に、膿疱部 iNOS 発現とそれに伴う NO 産生が関与している可能性が示唆された。

共同研究者  
玉置邦彦  
東京大学医学部附属病院皮膚科

関連している可能性が考えられたので、報告する。

#### A. 研究目的

尋常性乾癬、膿疱性乾癬病変部には、多数の樹状細胞が存在し、近年それらの病変形成への関与が指摘されている。尋常性乾癬は、著明な表皮肥厚、根棒状の表皮提の増殖と、稠密なリンパ球、樹状細胞の皮疹部への浸潤、好中球の角層下海綿状膿疱を特徴とするが、膿疱性乾癬では表皮肥厚はそれほど著明ではない代わりに、好中球の浸潤が著明で膿疱の形成が顕著である。昨年度の報告書で我々は、膿疱性乾癬と尋常性乾癬少数例において免疫組織学的検討を行い、膿疱性乾癬での樹状細胞の浸潤が尋常性乾癬に比べて少ないことをプレリミナリーな結果として報告した。今回、膿疱性乾癬の症例数を増やしてさらに検討を進めた。また、膿疱性乾癬膿疱部において iNOS の発現が亢進していることが明らかとなり、膿疱性乾癬での樹状細胞の減少と

#### B. 研究方法

7例の尋常性乾癬患者および5例の膿疱性乾癬患者病変部より同意を得たうえで生検により皮膚標本を得た。これを OCT コンパウンドにて包埋後凍結し、クリオスタットにて6 $\mu$ mに薄切した。一次抗体として抗 CD1a 抗体、抗 CD11c 抗体、抗 CD11b 抗体、抗 CD83 抗体、抗 Langerin 抗体、抗 BDCA2 抗体、抗 iNOS 抗体を用いた。2次抗体として、ビオチン化抗マウス IgG 抗体あるいはビオチン化抗ヤギ IgG 抗体を用い、ABC ペルオキシダーゼ法にて、Diaminobenzidine を基質として発色、ヘマトキシリンにて核染色施行し、脱水後マウントした。

#### C. 研究結果

1) 尋常性乾癬病変部、病変辺縁部には多数の CD1a 陽性 Langerin 陽性ランゲルハンス細胞、CD83 陽性 Langerin 陰性

CD11c 陽性真皮樹状細胞が認められた。

2) 膿疱性乾癬膿疱辺縁部には CD1a 陽性細胞が認められ、それらは CD83 陽性の活性化 LC と考えられた。

3) 膿疱性乾癬膿疱部の表皮では、D1a 陽性細胞、CD83 陽性細胞は減少していた (図 1、2)。

4) 尋常性乾癬病変部、膿疱性乾癬病変部では HLA-DR 陽性浸潤細胞および HLA-DR 陽性表皮細胞が認められた。

5) 膿疱性乾癬膿疱部表皮および膿疱内容において、iNOS の強い発現を認めた。尋常性乾癬においては、樹状細胞に陽性であったが、表皮においてはその発現は弱いものであった (図 3)。

#### D. 考察

近年、樹状細胞の乾癬病変形成への関与が、主に Krueger らのグループにより報告されている。我々のこれまでの検討から、尋常性乾癬病変部の表皮内、真皮乳頭、および真皮上層には多数の CD11c 陽性樹状細胞が浸潤し、その一部は CD83 陽性であり、特に真皮表皮境界部に多数存在する CD83 陽性細胞は Langerin 陰性であり、真皮樹状細胞 (dermal dendritic cell DDC) と考えられた。また、尋常性乾癬病変部、辺縁部には多数の CD1a 陽性細胞が存在し、これらは Langerin 陽性であり、ランゲルハンス細胞 (Langerhans cell LC) と考えられた。また尋常性乾癬辺縁部表皮にはすでにケラチン K6、K16 陽性所見などの変化があり、樹状細胞が尋常性乾癬の初期の表皮の変化に関与している可能性が考えられ、文献 1 に報告した。膿疱性乾癬病変部では、尋常性乾癬病変部と比較すると、これらの CD83 陽性 DDC および LC は少数であり、大きな差異であると考えられた。尋常性乾癬の表皮の変化に、樹状細胞が何らかの役割を担っている可能性を考慮すると、膿疱性乾癬病変部で樹状細胞が少ないことは、膿疱性乾癬の表皮肥

厚が顕著でないことと何らかの関連を有していると推測された。さらに、NO は、UV 治療による表皮からの樹状細胞の減少に関与しているとの報告があり、膿疱性乾癬の膿疱部で著明に認められる iNOS が、膿疱性乾癬病変部での樹状細胞の減少に関与している可能性が考えられた。

#### E. 結論

樹状細胞は表皮の変化に影響を与えている可能性がある。膿疱性乾癬病変部では尋常性乾癬にくらべ表皮内樹状細胞が減少しているが、膿疱部での iNOS 発現が樹状細胞の減少に関与している可能性がある。

#### F. 健康危険情報

該当なし。

#### G. 研究発表 (平成18年度)

論文発表

英語論文

- 1) Komine M, Karakawa M, Takekoshi T, Sakurai N, Minatani Y, Mitsui H, Tada Y, Saeki H, Asahina A, and Tamaki K. Early inflammatory changes in the “perilesional skin” of psoriatic plaques: Is there interaction between dendritic cells and keratinocytes? **J Invest Dermatol** 2007 (in press)
- 2) Kikuchi K, Komine M, Takekoshi T, Tamaki K. Serum uric acid levels in patients with vitiligo receiving narrowband ultraviolet B phototherapy. **Clin Exp Dermatol** 32:107-8, 2007
- 3) Masui Y, Sugaya M, Kagami S, Fujita H, Yano S, Nagao M, Komine M, Saeki H, Ihn H, Kikuchi K, Tamaki K. Sezary syndrome treated with narrowband ultraviolet B: time-course measure-



- ment of serum levels of CCL17/CCL27. **Clin Exp Dermatol** 32:57-9, 2007
- 4) Saeki H, Nakamura K, Tsunemi Y, Komine M, Tamaki K. Novel mutation (Asp158Val) in H1 domain of keratin 5 gene in a Japanese patient with Kobner-type epidermolysis bullosa simplex. **J Dermatol** 33:692-5, 2006
  - 5) Kuwano Y, Watanabe R, Fujimoto M, Komine M, Asahina A, Tsukada N, Tamaki K. Treatment of HIV-associated eosinophilic pustular folliculitis with narrow-band UVB. **Int J Dermatol** 45:1265-7, 2006
  - 6) 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 I keratins, which was previously reported as a pathogenic missense mutation. **Br J Dermatol** 155:1062-3, 2006
  - 7) Shimazu K, Tsunemi Y, Hattori N, Saeki H, Komine M, Adachi M, Tamaki K. A novel keratin 9 gene mutation (Met156Arg) in a Japanese patient with epidermolytic palmoplantar keratoderma. **Int J Dermatol** 45(9):1128-30, 2006
  - 8) Nakashima H, Komine M, Sasaki K, Mitsui H, Fujimoto M, Ihn H, Asahina A, Kikuchi K, Tamaki K. Necrolytic migratory erythema without glucagonoma in a patient with short bowel syndrome. **J Dermatol** 33:557-62, 2006
  - 9) Takekoshi T, Asahina A, Komine M, Tamaki K. Treatment of psoriasis vulgaris with narrow-band UVB and topical Maxacalcitol. **Acta Derm Venereol.** 86:375-6, 2006
  - 10) Tsunemi Y, Saeki H, Nakamura K, Nagakubo D, Nakayama T, Yoshie O, Kagami S, Shimazu K, Kadono T, Sugaya M, Komine M, Matsushima K, Tamaki K. CCL17 transgenic mice show an enhanced Th2-type response to both allergic and non-allergic stimuli. **Eur J Immunol** 36:2116-27, 2006
  - 11) Yano S, Komine M, Fujimoto M, Okochi H, Tamaki K. Activation of Akt by mechanical stretching in human epidermal keratinocytes. **Exp Dermatol.** 2006 May;15(5):356-61.
  - 12) Tada Y, Asahina A, Takekoshi T, Kishimoto E, Mitsui H, Saeki H, Komine M, Tamaki K. Interleukin 12 production by monocytes from patients with psoriasis and its inhibition by ciclosporin A. **Br J Dermatol** 154:1180-3, 2006
- 日本語論文
- 1) 福地修、Finlay Andrew Y. 太田有史、石地尚興、本田まりこ、上出良一、中川秀己、小宮根真弓、長谷川友紀：乾癬特異的 QOL 指標 Psoriasis Disability Index (PDI) 日本語版の開発と信頼性・妥当性の検討、日本皮膚科学会雑誌116(11):1583-1591, 2006.
  - 2) 小宮根真弓：14員環マクロライドの抗炎症作用とその機序、アレルギー科21(4):347-354, 2006.
  - 3) 小宮根真弓：かゆみに奏功する可能性のある既存薬、かゆみ最前線、宮地良

樹、生駒晃彦編、メディカルレビュー社 pp.134-137, 2006.06.

#### 学会発表

- 1) Komine M, Takekoshi T, Sakurai N, Minatani M, Saeki H, Asahina A, Tamaki K. Immuno-histochemical characterization of the marginal lesion of psoriatic plaques、第31回日本研究皮膚科学会、平成17年6月、京都
- 2) 小宮根真弓、竹腰知紀、桜井直樹、南谷洋策、佐伯秀久、朝比奈昭彦、玉置邦彦：尋常性乾癬局面および膿疱性乾癬病変部における樹状細胞についての免疫組織学的検討、第21回日本乾癬学会、平成17年9月、高知

- 3) Komine M, Deng D, Takekoshi T, Sakurai N, Minatani M, Saeki H, Asahina A, Tamaki K, Immuno-histochemical Study of NB-UVB-treated Skin of Psoriasis Patients、第9回日本・中国合同皮膚科学会、平成17年9月、成都、中国

#### H. 知的所有権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得  
該当なし。
2. 実用新案登録  
該当なし。
3. その他  
該当なし。

図 1

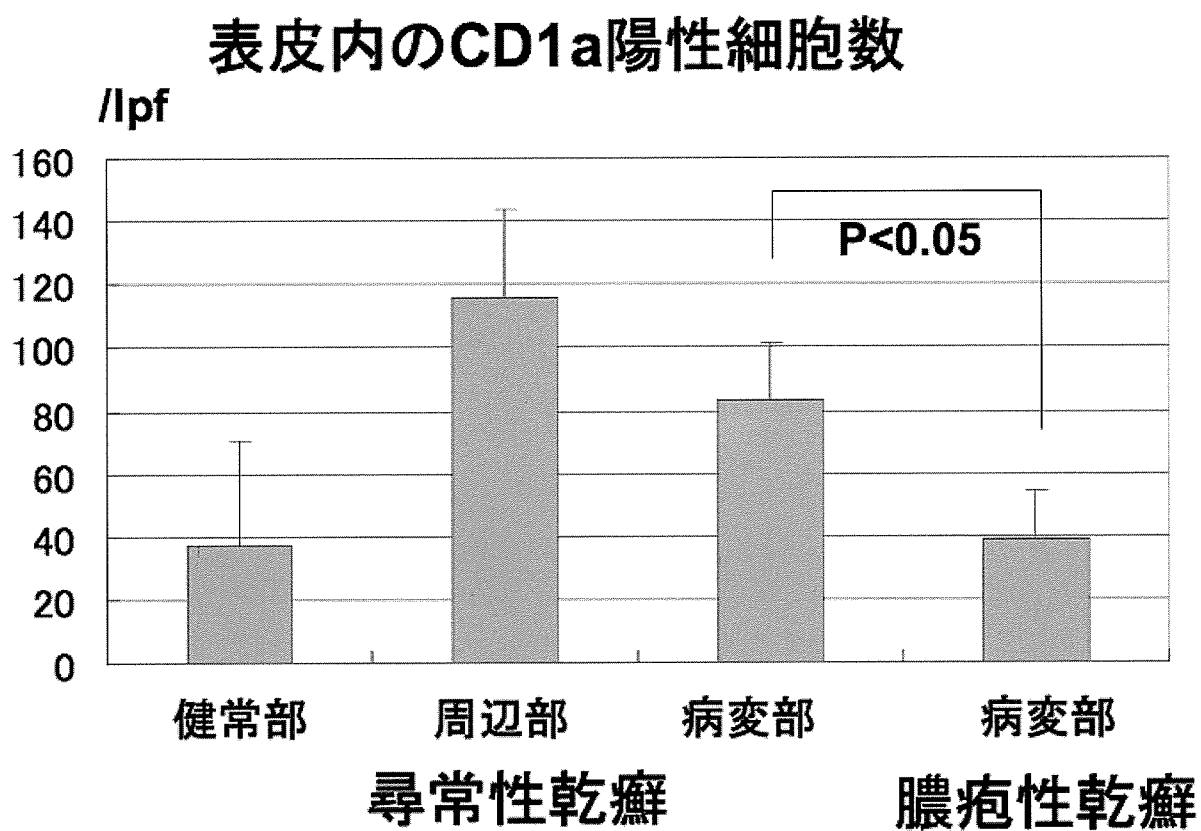


図 1 CD1a 陽性樹状細胞数の比較。膿疱性乾癬病変部は、尋常性乾癬病変部に比べ、1 視野あたりの CD1a 陽性細胞数が少ない。

図2

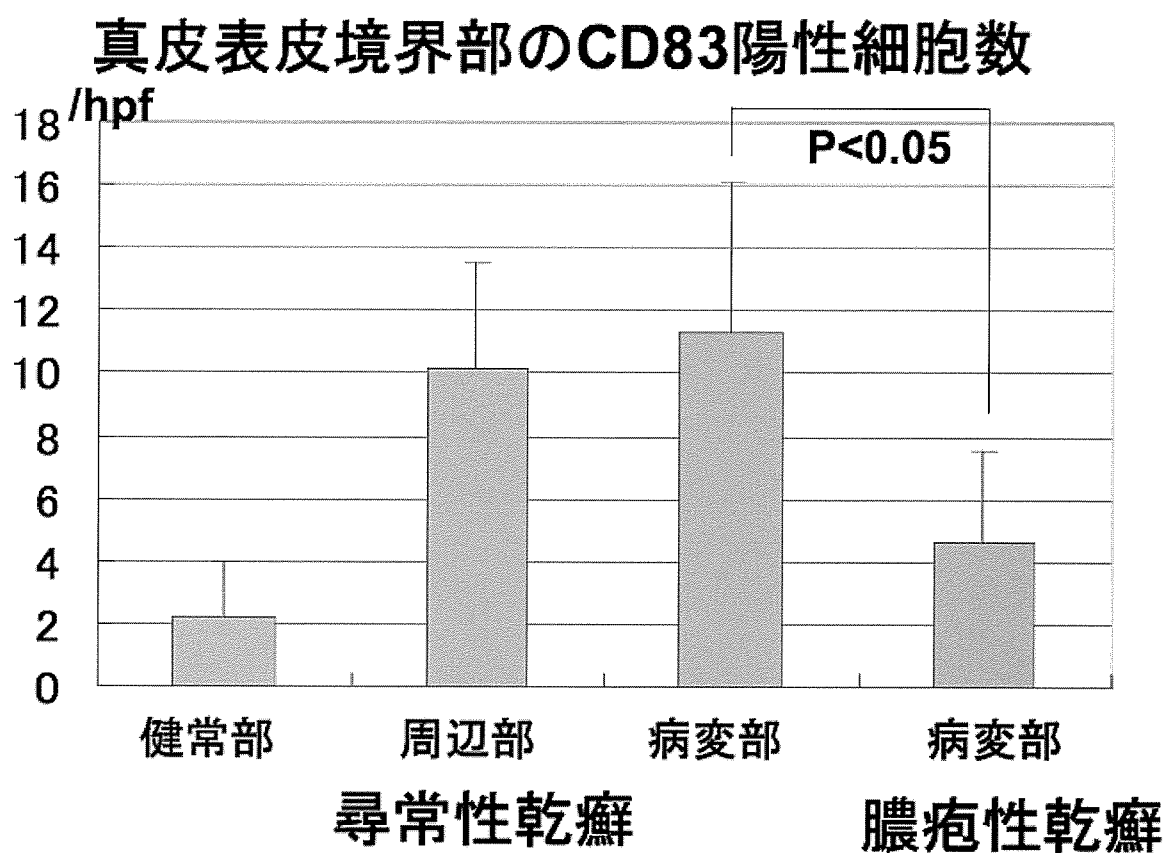


図2 CD83 陽性樹状細胞数の比較。膿疱性乾癬では、尋常性乾癬に比べ、1 視野あたりの真皮表皮境界部の CD83 陽性細胞数が少ない。