

## D. 考 察

今回のGPP研究から、1) MTHFRのSNP多型を調べることで、副作用の発現なしに安全にメトトレキサートが使用できるか否か、を事前に知り得ること、2) GPPとPAとでは、相関するHLA-A2のサブタイプが異なること、3) GPPの発症に重要である好中球のマーカー(LMIR1)多型と相関を示すこと、を明らかにした。2)の研究からは、HLA-A\*0206及びHLA-A\*0201の間で共有される抗原ペプチドの特定(EBVLP-2など)、さらには、可溶性ペプチド・HLA複合体を投与することにより、T細胞レセプターをブロックするなどの研究に展開し得ること、3)の成果から好中球のin vitroでの機能解析への道が拓かれ、GPPに有効な新しい治療法開発へのモデルを提供し得ることが示唆された。

## E. 結 論

メトトレキサートに対する副作用の有無をMTHFRの多型解析から予測できること、HLA-A\*0206及びLMIR1・KIRの多型性がGPPの疾患感受性の要素となり得ることを示唆した。

## F. 健康危険情報

該当なし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Takahata Y, Sugita T, Hiruma M and Muto M. Quantitative analysis of *Malassezia* in the scale of patients with psoriasis using a real-time PCR assay. *Br J Dermatol* 2007, 157:670-673.
2. Takahata Y, Sugita T, Kato H, Nishikawa A, Hiruma M and Muto M. Cutaneous malassezia flora in atopic dermatitis differs between adults and children. *Br J Dermatol*

2007, 157:1178-1182.

3. Takahata Y, Hiruma M, Sugita T and Muto M. A case of onychomycosis due to *Aspergillus sydowii* diagnosed using DNA sequence analysis. *Mycoses* 2007, 51:170-173.
  4. Morita K, Morita N, Nemoto K, Nakamura Y, Miyachi Y and Muto M. Expression of claudin in melanoma cells. *J Dermatol* 2008, 35:36-38.
  5. Takahata Y, Hiruma M, Shiraki Y, Tokuhisa Y, Sugita T and Muto M. Treatment of dermatophyte onychomycosis with three pulses of terbinafine (500mg day<sup>-1</sup> for a week). *Mycoses* 2008, 52:72-76.
  6. Furukawa F and Muto M. Ethnic differences in immunogenetic features and photosensitivity of cutaneous lupus erythematosus. *Arch Dermatol Res* 2009, 301:111-115.
  7. Nakamura C, Nakamura Y, Gondo T, Takaki E, Fujimoto M, Inoue S, Nakai A and Muto M. HSF1 is important for protection of mouse epidermal cells against heat stress. *Bull Yamaguchi Med Sci*, in press.
  8. Yamaguchi M, Tanaka A and Muto M. A possible association of single-nucleotide polymorphisms in the alpha-helix coiled-coil rod homologue gene with psoriasis in a Japanese population. *Bull Yamaguchi Med Sci*, in press.
- ### 2. 学会発表
1. Muto M. The Genetic Basis for the Association of HLA-Cw\*0602 with Psoriasis. 8th Asian Dermatological Congress, October 1-4, 2008, Seoul.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)  
該当なし。

#### I. 引用文献

1. Takahata Y, Sugita T, Hiruma M and Muto M. Quantitative analysis of Malassezia in the scale of patients with psoriasis using a real-time PCR assay. Br J Dermatol 2007, 157:670-673.

MTHFR C677Tの遺伝子型頻度				
		Genotype		
		CC	CT	TT
GPP	(n=7)	2(29%)	3(43%)	2(29%)
PV	(n=60)	26 (43%)	28(47%)	6(10%)
Normal	(n=50)	17(34%)	25(50%)	8(16%)

表 1

メトトレキサート投与歴のある乾癬患者におけるMTHFRの多型解析

病型	C677T	効果
1. PV	C / C	○
2. PE	C / C	○
3. PA	C / C	○
4. PV	T / T	×
5. PV	C / T	×
6. PV	C / T	×
7. GPP	T / T	×
8. GPP	C / T	×

メトトレキサートの投与はWeinstein法に準じる。PE=乾癬性紅皮症

表 2

LMIR1(rs1879967)のSNP多型解析

GPP	SNPs
Case 1	A / G
Case 2	A / A
Case 3	A / A
Case 4	A / G
Case 5	A / G
Case 6	A / G
Case 7	A / G

表 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

膿疱性乾癬における血清タンパク YKL-40値の変動と臨床的意義

研究協力者 山西清文 兵庫医科大学皮膚科学 教授

**研究要旨** YKL-40(Chitinase 3-like 1 (CHI3L1))はキチナーゼ様の構造をもつ糖タンパクで、関節炎や骨関節症患者をはじめ、各種炎症性疾患や悪性腫瘍の血中バイオマーカーとしての有用性が検討されている。本研究では膿疱性乾癬患者の血清 YKL-40値を経時的に測定し、本疾患の病勢のマーカーとしての有用性と臨床的意義を検討した。その結果、膿疱性乾癬の臨床症状と並行して YKL-40値の変動が観察され、YKL-40は膿疱性乾癬における新しい病勢マーカーとして有用である可能性が示唆された。

共同研究者

津田 達也 兵庫医科大学 皮膚科学  
小西 弘江 兵庫医科大学 皮膚科学  
石川 千香 兵庫医科大学 皮膚科学  
松木 正人 兵庫医科大学 皮膚科学

A. 研究目的

膿疱性乾癬（汎発型）は、通常は発熱と全身の潮紅、皮膚に多発する無菌性膿疱で発症する。現在、重症度を客観的に評価する方法は皮疹面積およびCRPや白血球数などの非特異的炎症マーカーを使用しているが、客観的かつ疾患特異的なマーカーは確立されていない。YKL-40 (Chitinase 3-like 1 CHI3L1))はキチナーゼ様の構造をもつ糖タンパクで、関節炎や骨関節症患者をはじめ、各種炎症性疾患や悪性腫瘍の血中バイオマーカーとしての有用性が検討されている。YKL-40は好中球やマクロファージなどの炎症細胞からも産生されることから、膿疱性乾癬の新規マーカーとして YKL-40の有用性について検討を行った。

B. 研究方法

膿疱性乾癬2症例（サンプル数27）の血清を採取し、血清 YKL-40値をELISA法で測定

し、臨床症状および臨床検査との相関を検討した。

（倫理面への配慮）

倫理委員会で承認を得た研究計画に沿ってインフォームドコンセントを得たうえで、一般臨床検査検体の残りをご提供頂いた。

C. 研究結果

血清 YKL-40値は2症例ともに、臨床症状と相関を認めた。症例1では皮疹、CRP、末梢血の白血球数と相関が観察された（図1）。症例2では1年8ヶ月にわたって経過を追って観察した。その結果、CRPとの正の相関を認めたが、末梢血白血球数との相関性はなかった（図2）。

D. 考察

YKL-40はキチナーゼ様の構造を持つが糖鎖の加水分解活性はない。生体における YKL-40の機能はまだ十分には解明されていないが、滑膜細胞、軟骨細胞、好中球、マクロファージなどから分泌され、IL-1やTNF- $\alpha$ 刺激による細胞の応答を抑制するサイトカイン様作用も有している。臨床的には血清 YKL-40値は関節リウマチでは関節破壊を反

映すること、肺サルコイドーシスの病勢を反映すること、乳癌、大腸癌、卵巣癌、悪性黒色腫で予後を反映することなどが知られている。膿疱性乾癬(汎発型)は、全身炎症反応症候群としてとらえるべき病態で、全身管理、皮膚病変の治療、関節症などの合併症予測のために、その病勢を反映する特異的なバイオマーカーが必要不可欠であり、本研究から、膿疱性乾癬患者2例の臨床経過および血清YKL-40値を経時的に観察することによって、YKL-40が膿疱性乾癬の病勢評価に有用である可能性を見出した。しかし、YKL-40が膿疱性乾癬における皮膚炎に対して促進的に作用するのか、あるいは全身の炎症を抑制する作用をもつのか、その機能は不明である。今後症例数を増やし、膿疱性乾癬の疾患特異的マーカーとしてYKL-40の有用性を明らかにしたい。

## E. 結 論

膿疱性乾癬の2例の経時的観察により、血清YKL-40値が膿疱性乾癬の病勢と相関する可能性が示唆された。

## F. 健康危険情報

該当なし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Sugimura Y, Hosono M, Kitamura M, Tsuda T, Yamanishi K, Maki M, Hitomi K. Identification of preferred substrate sequences for transglutaminase 1-development of a novel peptide that can efficiently detect cross-linking enzyme activity in the skin. *FEBS J*. 2008 Nov; 275 (22):5667-77.

Tsuda T, Ishikawa C, Nakagawa N, Konishi H, Tarutani M, Matsuki M, Yamanishi K. A novel point mutation of keratin 17 (KRT17) in a Japanese family with pachyonychia congenita

type 2: an RNA-based genetic analysis using a single hair bulb. *Br J Dermatol*. 2008 Sep; 159(3):730-2.

樽谷勝仁, 山西清文. 遺伝性角化症の鑑別と治療. *日本医事新報* 2008, 4394, 69-73

川崎加織, 山本微香, 津田達也, 夏秋優, 小野竜輔, 石井文人, 橋本隆, 山西清文. 重複癌に合併した線状IgA水疱性皮膚症. *臨床皮膚科* 2008, 62, 390-393

## 2. 学会発表

Aochi S, Tsuji K, Sakaguchi M, Huh N, Tsuda T, Yamanishi K, Komine M, Iwatasuki K. Serum calcium-binding S100A8/A9 proteins in patients with psoriatic arthritis are derived from not only the skin lesions but also circulating monocytes. *International Investigative Dermatology* 2008. Kyoto. May 14-17.

Tarutani M, Imai Y, Tsuda T, Nakanishi K, Yamanishi K. Psoriasis like hyperplastic and inflammatory lesions produced by epidermis specific, inducible activation of Raf in mice. *International Investigative Dermatology* 2008. Kyoto. May 14-17.

樽谷勝仁, 宮本園子, 中川登, 津田達也, 夏秋優, 山西清文. 生物学的製剤による乾癬治療. 第81回兵庫県皮膚科医会総会・学術集談会. 神戸, 平成20年6月28日

宮本園子, 樽谷勝仁, 山本雅章, 武井怜子, 宮西真希子, 吉見宣子, 山西清文, 柄川二郎. 水疱性類天疱瘡と慢性円板状エリテマトーデスの合併. 第407回日本皮膚科学会大阪地方会. 大阪, 平成20年5月31日

山西清文, 皮膚のバイオロジー・角層を知る 第26回日本美容皮膚科学会総会・学術大会, 大阪, 平成20年8月30-31日.

妊婦に生じた線条IgA水疱性皮膚症, 吉見宣子、樽谷勝仁、平野愛、津田達也、夏秋優、山西清文、伊藤善啓、大山文悟、橋本隆, 第107回日本皮膚科学会総会, 京

都, 平成20年4月18日-20日.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)なし。

I. 引用論文なし。

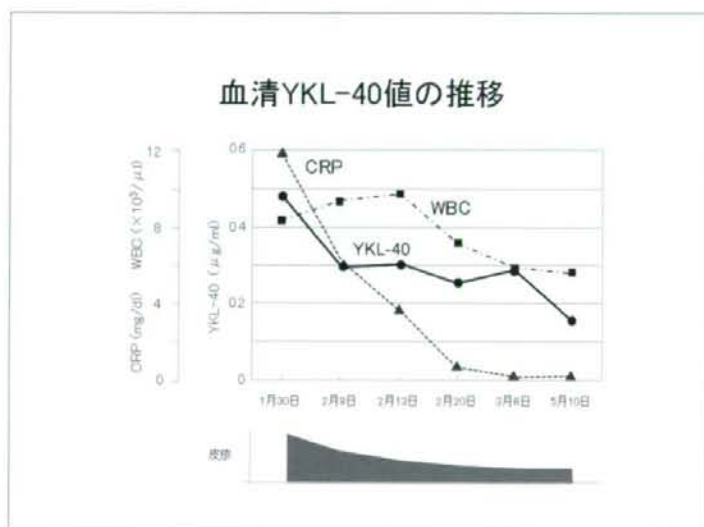


図1

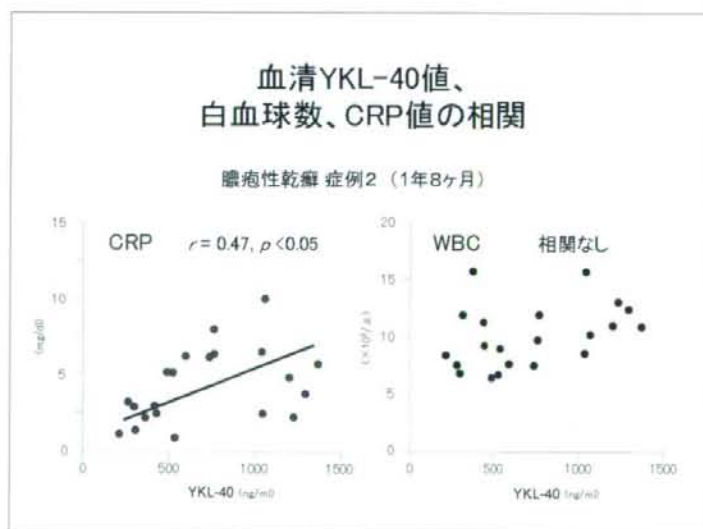


図2

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

S100タンパク質ファミリーのヒト表皮細胞における機能と膿疱性乾癬病態との関連

研究分担者 許 南浩 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科細胞生物学分野 教授

**研究要旨** S100タンパク質ファミリーはその一部のメンバータンパク質が細胞外に分泌され、乾癬病態の形成に重要な役割を果たしている。S100タンパク質の受容体を網羅的に単離、解析するため、20種のメンバータンパク質を精製し、受容体を同定する条件を最適化して、候補タンパク質の一部を同定した。また、高レベルのタンパク質発現を可能にするベクターを新たに開発し、受容体として重要なRAGEの各ドメインを発現する系を作成した。

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  
細胞生物学分野

日比野利彦 資生堂ライフサイエンス研究センター

（倫理面への配慮）

使用する実験材料は市販品であり、特に問題はない。

#### A. 研究目的

S100タンパク質はEF-hand typeのCa結合タンパク質で、約20のメンバーから成るファミリーを形成している。これまでの我々の研究から、S100A8/A9やS100A11が乾癬の病態形成に重要な関与をしていることが示唆された。一部のS100タンパク質は細胞外に分泌されることが知られており、分泌されたS100タンパク質の幾つかはRAGEを共通の受容体として作用すると想定されているが、その実態は明らかではない。本研究は、多数のS100タンパク質メンバーについて、その受容体の同定と作用機序の解明を通じて、ヒト表皮細胞における機能と膿疱性乾癬病態との関連を明らかにすることを目的とする。

#### B. 研究方法

S100タンパク質ファミリー20種のcDNAをクローニングし、大腸菌でタグ付きタンパク質として発現させ、当該タンパク質を精製した。そのタンパク質を用いてヒト表皮角化細胞から結合タンパク質を分画、質量分析によって同定した。

#### C. 研究結果

##### 1. S100タンパク質の新規受容体の検索

1) S100タンパク質群に結合するタンパク質の回収とLC-MSによる同定(GST融合タンパク質をリガンドとしたアプローチ):可溶性膜タンパク質と組み換えGST融合S100タンパク質と混合し、グルタチオンビーズにて結合性膜タンパク質を回収、multidirectional LC-tandem MSを用いて個々の膜タンパク質を同定した。

2) S100タンパク質群に結合するタンパク質の回収とLC-MSによる同定(ビオチン化タンパク質をリガンドとしたアプローチ):ビオチン化したS100A11を生細胞に作用させそのまま生細胞ごと架橋剤で処理し、8M Ureaで細胞膜を可溶化してアビジン担体にトラップさせる。この方法で、S100A11に結合する幾つかの候補的細胞表面膜タンパク質を見出すことができた。

##### 2. 多リガンド受容体RAGE結合ドメインの検討とRAGE下流シグナル伝達機構の

解析：

炎症性機転開始に中心的な役割を果たすRAGEの機能を解明するため、哺乳動物で現存するどのプロモーターをも遙かに凌駕する哺乳細胞超高効率発現ベクターを作製し、RAGEのドメイン断片を粗精製した。試験管内での結合を検討し、S100A8とS100A9に関しては、前者はRAGEとの結合能をもたず、後者のみRAGEと結合することを見出した。

#### D. 考察

受容体の同定は一般に容易ではない。受容体は細胞膜に埋め込まれたタンパク質であり、それを単離・同定するために可溶化すると、リガンドタンパク質と受容体との結合も切れてしまうことが多いためである。我々は様々なタグをもったリガンドタンパク質を精製し、可溶化条件を最適化する努力を積み重ねてきた。その条件と特異性が高く高感度の質量分析法と組み合わせ、S100A11、S100A8、S100A9の新たな受容体の候補タンパク質を幾つか同定した。現在、その解析を行っている。その受容体の本体を明らかにし、RAGEとの相互作用を相対的に理解することで、膿胞性乾癬におけるS100タンパク質の意義が明らかになると期待される。

#### E. 結論

S100タンパク質ファミリーを網羅的にクローニング、その受容体の検索を行った。有望なタンパク質が同定されつつあり、この方向性で研究を進める意義は大きいと考える。

#### F. 健康危険情報

該当なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Kawasaki K, Watanabe M, Sakaguchi M, Ogasawara Y, Ochiai K, Nasu

- Y, Doihara H, Kashiwakura Y, Huh NH, Kumon H, Date H. REIC/Dkk-3 overexpression downregulates P-glycoprotein in multidrug-resistant MCF7/ADR cells and induces apoptosis in breast cancer. *Cancer Gene Ther* 2009, 16:65-72.
2. Sakaguchi M, Sonogawa H, Murata H, Kitazoe M, Futami J, Kataoka K, Yamada H, Huh NH, S100A11, an dual mediator for growth regulation of human keratinocytes. *Mol Biol Cell* 2008, 19:78-85.
3. Nukui T, Ehama R, Sakaguchi M, Sonogawa H, Katagiri C, Hibino T, Huh NH. S100A8/A9, a key mediator for positive feedback growth stimulation of normal human keratinocytes. *J Cell Biochem* 2008, 104:453-64.
4. Kobayashi T, Sakaguchi M, Tanimoto R, Abarzua F, Takaishi M, Kaku H, Kataoka K, Saika T, Nasu Y, Miyazaki M, Kumon H, Huh NH. Mechanistic analysis of resistance to REIC/Dkk-3-induced apoptosis in human bladder cancer cells. *Acta Med Okayama*. 2008, 62:393-401.
5. Masaka T, Miyazaki M, Du G, Hardjo M, Sakaguchi M, Takaishi M, Kataoka K, Yamamoto K, Huh NH. Derivation of hepato-pancreatic intermediate progenitor cells from a clonal mesenchymal stem cell line of rat bone marrow origin. *Int J Mol Med* 2008, 22:447-52.
6. Deguchi K, Hayashi T, Nagotani S, Sehara Y, Zhang H, Tsuchiya A, Ohta Y, Tomiyama K, Morimoto N, Miyazaki M, Huh NH, Nakao A, Kamiya T, Abe K. Reduction of cerebral infarction in rats by biliverdin associated with amelioration of oxidative stress. *Brain Res* 2008, 1188:1-8.



7. Kashiwakura Y, Ochiai K, Watanabe M, Abarzua F, Sakaguchi M, Takaoka M, Tanimoto R, Nasu Y, Huh NH, Kumon H. Down-regulation of inhibition of differentiation-1 via activation of activating transcription factor 3 and Smad regulates REIC/Dickkopf-3-induced apoptosis. *Cancer Res* 2008, 68:8333-41.
  8. Abarzua F, Kashiwakura Y, Takaoka M, Watanabe M, Ochiai K, Sakaguchi M, Iwawaki T, Tanimoto R, Nasu Y, Huh NH, Kumon H. An N-terminal 78 amino acid truncation of REIC/Dkk-3 effectively induces apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2008, 375:614-8.
  9. Kouno T, Mizuguchi M, Sakaguchi M, Makino E, Mori Y, Shinoda H, Aizawa T, Demura M, Huh NH, Kawano K. The structure of S100A11 fragment explains a local structural change induced by phosphorylation. *J Pept Sci* 2008, 14:1129-38.
  10. Murata H, Futami J, Kitazoe M, Yonehara T, Nakanishi H, Kosaka M, Tada H, Sakaguchi M, Yagi Y, Seno M, Huh NH, Yamada H. Intracellular delivery of glutathione S-transferase-fused proteins into mammalian cells by polyethylenimine-glutathione conjugates. *J Biochem* 2008, 144:447-55.
- pressor gene REIC/Dkk-3. Mar 5-7, Yogyakarta, Indonesia.
3. Sakaguchi M, Murata H, Huh NH. S100A11 functions as a dual mediator for growth regulation in normal human keratinocytes. May 14-17, Kyoto, Japan.
  4. Huh NH. A new gene therapeutic agent using a tumor suppressor gene REIC/Dkk-3. Jul 16-18 Manado, Indonesia.
  5. Huh NH. "One bullet, Two arms" - A new gene therapeutic agent using a tumor suppressor gene, REIC/Dkk-3. Sep 19-25, 2008, Xinjiang, China.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)  
該当なし

I. 引用論文  
該当なし

## 2. 学会発表

1. Sakaguchi M, Abarzua F, Tanimoto R, Edamura K, Kataoka K, Nasu Y, Kumon H, Huh NH. A novel gene-therapeutic strategy against prostate cancer using a tumor suppressor, REIC/Dkk-3. Feb 24-28, Vancouver, Canada.
2. Huh NH. A gene therapy against human cancer using a novel tumor sup-

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

膿疱性乾癬の病態における樹状細胞の役割

研究分担者 小宮根真弓 自治医科大学医学部皮膚科学講座 准教授

**研究要旨** RANKLは樹状細胞（DC）に作用して未熟なT細胞を制御性T細胞に分化させる制御性DCへ誘導することが報告されている。これまでに、膿疱性乾癬および尋常性乾癬表皮にはRANKLが発現していることを免疫組織学的に明らかにした。今回、膿疱性乾癬（汎発型）および尋常性乾癬におけるRANKLの発現を免疫組織学的に検討したところ、尋常性乾癬病変辺縁部真皮上層のCD1a陽性樹状細胞にRANKL陽性所見が認められた。また、表皮内CD1a陽性ランゲルハンス細胞樹状突起にRANKL陽性所見を認めた。膿疱性乾癬においては樹状細胞でのRANKL発現は明らかではなかった。尋常性乾癬病変辺縁部に増加しているランゲルハンス細胞がRANKLに接触し刺激を受け制御性DCとして働いている可能性が考えられた。

共同研究者

玉置 邦彦 東京大学医学部皮膚科学

大槻マミ太郎 自治医科大学医学部皮膚科学

### A. 研究目的

膿疱性乾癬（汎発型）は、尋常性乾癬の類縁疾患であるが、膿疱が多発し、浮腫の強い紅斑を形成するなど、多くの異なる点を持つ。膿疱性乾癬を、尋常性乾癬の病態の面から検討し、尋常性乾癬と比較することにより、その病態を明らかにする。

### B. 研究方法

膿疱性乾癬6症例、尋常性乾癬10例について免疫組織学的に検討した。

#### （倫理面への配慮）

東京大学および自治医科大学において本研究について倫理委員会で承認を得た。患者からインフォームドコンセントおよび文書にて同意を得た。

### C. 研究結果

尋常性乾癬局面辺縁部において、真皮上層のCD1a陽性細胞にRANKL陽性所見を得た。

また表皮内CD1a陽性細胞の樹状突起にRANKL陽性所見を得た。

膿疱性乾癬においては樹状細胞でのRANKL陽性所見は明らかではなかった。

膿疱性乾癬、尋常性乾癬ともに、表皮細胞にはRANKL陽性所見を得た。

### D. 考察

膿疱性乾癬（汎発型）は、全身炎症反応症候群（SIRS）としてとらえるべき病態であり、局面型の尋常性乾癬とは類縁疾患ではあるが本質的に異なる疾患である可能性がある。

尋常性乾癬病変部辺縁表皮内にCD1a陽性Langerin陽性ランゲルハンス細胞が増加していることをすでに報告したが、膿疱性乾癬においてはこのような表皮内でのランゲルハンス細胞の増数は認められなかった。尋常性乾癬において表皮内に増数したランゲルハンス細胞の樹状突起部分にRANKL陽性所見が得られたことは、これらのランゲルハンス細胞がRANKLからの刺激を受けている可能性を示唆している。RANKLによる刺激を受けたDCは、未分化なT細胞を制御性T細胞に分化させる制御性DCへ分化することが報告されている。尋常性乾癬においては制御性DCへ

分化する可能性のあるDCが多数存在する可能性はある。一方膿疱性乾癬ではそのようなDCがごく少数である可能性があり、全身の強い炎症と関連している可能性も考慮される。

## E. 結論

尋常性乾癬においてはRANKL陽性DCが多数観察されたが膿疱性乾癬（汎発型）ではほとんど認められなかった。RANKLにより刺激された制御性DCが膿疱性乾癬では少ない可能性があり、このことが膿疱性乾癬の全身の強い炎症と関連している可能性も考慮される。今後制御性DCの誘導が治療に応用できる可能性がある。

## F. 健康危険情報

該当なし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Kikuchi K, Wakamatsu K, Tada Y, Komine M, Ito S, Tamaki K. Serum 5-S-cysteinyl-dopa levels in patients with psoriasis undergoing narrowband ultraviolet B phototherapy. *Clin Exp Dermatol*. 2008 Nov; 33(6):750-3.
- 2) Saeki H, Watanabe A, Tada Y, Kakinuma T, Komine M, Ihn H, Asahina A, Etoh T, Kitanaka S, Sato U, Kano H, Igarashi T, Tamaki K. Juvenile pustular psoriasis associated with steroid withdrawal syndrome due to topical corticosteroid. *J Dermatol*. 2008 Sep; 35(9):601-3.
- 3) Fujimoto S, Uratsuji H, Saeki H, Kagami S, Tsunemi Y, Komine M, Tamaki K. CCR4 and CCR10 are expressed on epidermal keratinocytes and are involved in cutaneous immune reaction. *Cytokine*. 2008 Sep 7.
- 4) Shibata S, Tada Y, Komine M, Hattori N, Osame S, Kanda N, Watanabe S, Saeki H, Tamaki K. Anti-cyclic cit-

rullinated peptide antibodies and IL-23p19 in psoriatic arthritis. *J Dermatol Sci*. 2008 Aug 25.

- 5) Masui Y, Komine M, Kadono T, Ishiura N, Maekawa T, Ihn H, Kikuchi K, Tamaki K. Proliferating tricholemmal cystic carcinoma: a case containing differentiated and dedifferentiated parts. *J Cutan Pathol*. 2008 Jun 9.
  - 6) Kagami S, Saeki H, Tsunemi Y, Nakamura K, Kuwano Y, Komine M, Nakayama T, Yoshie O, Tamaki K. CCL27-transgenic mice show enhanced contact hypersensitivity to Th2, but not Th1 stimuli. *Eur J Immunol*. 2008 Mar; 38(3):647-57.
  - 7) 小宮根真弓: 乾癬と樹状細胞。皮膚アレルギーフロンティア 6(3):37(183)-42(188)、2008.11.
  - 8) 小宮根真弓: アトピー性皮膚炎におけるケラチノサイトの役割。炎症と免疫 16(5):14(498)-20(504)、2008.9.
  - 9) 小宮根真弓: バイオロジックス。Monthly Book Derma 140:147-153、2008.6.
  - 10) 永田麻由子、門野岳史、小宮根真弓、菊池かな子、玉置邦彦、前川武雄、鹿田純一郎、尹浩信: 多彩な組織像及びケラチン発現を示した有棘細胞癌の1例。日本皮膚科学会雑誌 118(6):1079-1083、2008.5.
  - 11) 小宮根真弓: ここまでわかった乾癬の病態。WHAT'S NEW IN 皮膚科学 2008-2009. 宮地良樹 編 メディカルレビュー社、2007年12月。東京
- ### 2. 学会発表
- 1) 小宮根真弓: 乾癬に対する光線療法的位置づけ 筑波皮膚科研究会 3月13日、筑波。
  - 2) 小宮根真弓: 乾癬と樹状細胞 Psoriasis Remicade University Members

- 3月15日、東京
- 3) 小宮根真弓：アトピー性皮膚炎における表皮細胞の役割 日本薬理学会シンポジウム 3月19日、横浜
- 4) 小宮根真弓：抗菌剤の新しい作用 日本皮膚科学会総会 イブニングセミナー、京都
- 5) 小宮根真弓：Existence of numerous CD1a-and RANKL-positive dendritic cells in the papillary dermis of psoriatic plaques. International Investigative Dermatology, 5月14日~17日、京都
- 6) 小宮根真弓：乾癬の治療、栃木乾癬友の会（勉強会）、栃木
- 7) 小宮根真弓：掌せき膿疱症に対するマクロライドの効果 皮膚マクロライド研究会 6月14日、東京
- 8) 小宮根真弓：乾癬の病態と治療 山梨乾癬研究会、7月11日、山梨
- 9) 小宮根真弓：マクロライド新作用の皮膚疾患への応用、ラジオNIKKEI、7月31日収録、東京
- 10) 小宮根真弓：マクロライド新作用：皮膚科への応用、アポットジャパンラインカンファレンス、8月8日、栃木
- 11) 小宮根真弓：乾癬の病態：表皮側から、第23回日本乾癬学会、シンポジウム、9月5日、旭川
- 12) 小宮根真弓：バイオロジックスと乾癬の病態理論の深化、第23回日本乾癬学会、ランチョンセミナー、9月6日、旭川
- H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)  
 特許出願中「白斑治療外用薬」  
 整理番号 P07012/特願2008-97207  
 発明者：玉置邦彦、菊池かな子、小宮根真弓、藤本盛輝

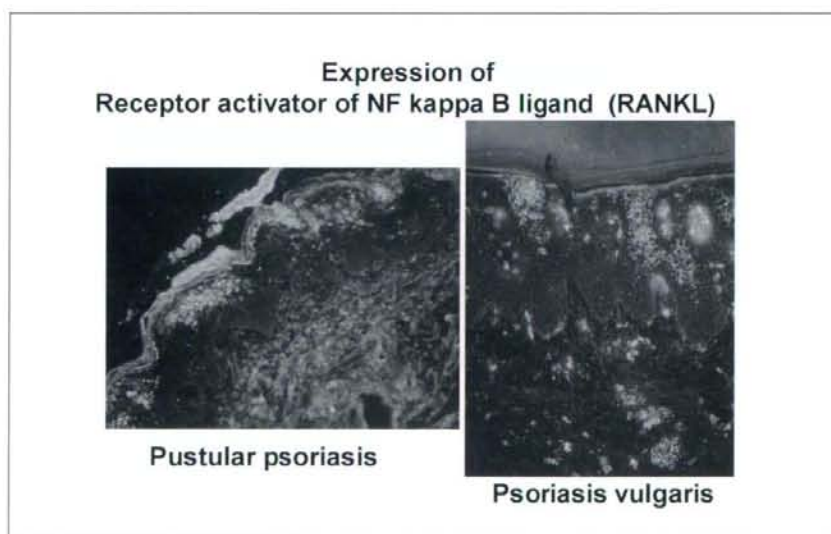


図1 膿疱性乾癬、尋常性乾癬におけるRANKL発現。

尋常性乾癬には多数のRANKL陽性DCを認めるが、膿疱性乾癬にはほとんど認めない。

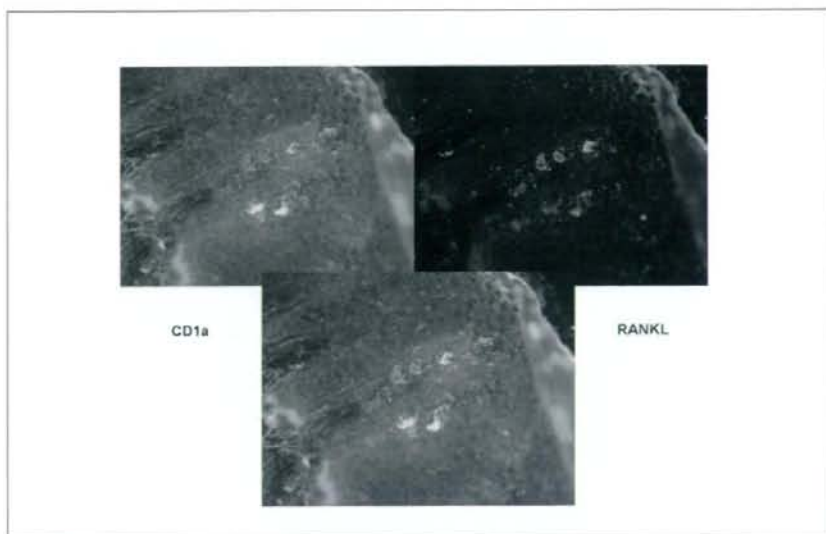


図2 CD1a,RANKLによる免疫染色。

真皮乳頭にはCD1a,RANKL陽性DCを認め、表皮内CD1a陽性DCの樹状突起にRANKL陽性所見を認めた。

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

膿疱性乾癬新規臨床調査個人票の重症度構成項目別治療内容とその効果

研究分担者 黒沢美智子 順天堂大学医学部衛生学 准教授

**研究要旨** 当研究班で2006年に改訂された診断基準と新しく作成された重症度をH16年新規膿疱性乾癬臨床調査個人票データ88例について確認した。確実例は15（17%）、疑い例14（50%）、その他29（33%）であった。重症度の総合判定はできなかったが、重症度各構成項目で新規受給者の分布を確認した。次に膿疱性乾癬（新規88例）全体でどのような治療法が選択されているか、選択された治療法の中で治療効果有りの割合を示した上で、各重症度別に選択されている治療法とその効果を確認した。エトレチナートはCRP値、アルブミン値が重症であるほど使用割合が高い傾向が認められ、白血球数が多いほど効果有りの割合がやや高く、CRP値は軽症であるほど効果有りの割合がやや高く、アルブミン値も同様の傾向が認められた。シクロスポリンは紅斑、CRP値が軽症であるほど使用割合が高い傾向が認められ、紅斑の重症度が高いと効果ありの割合がやや高く、発熱は軽症の方が効果ありの割合がやや高かった。メトトレキセートは使用が少なく検討できなかった。副腎皮質ステロイドは各重症度との関連は認められなかったが、白血球数が多いほど効果有りの割合が高く、アルブミン値は軽症の方が効果有りの割合がやや高かった。今回、2006年診断基準と重症度で臨床調査個人票の分析が可能かどうかを新規のデータを用いて試行したが、今後は更新データ（886例）を用いて、合併症や副作用、ステロイドの量なども含めた分析を行う予定である。また、尋常性乾癬と関連するものもないもので重症度や治療効果に差があるかどうかとも検討する。更に連結データを用いて継続者の予後（年単位）の分析を試行する。

共同研究者

照井 正 日本大学医学部皮膚科  
池田 志孝 順天堂大学医学部皮膚科  
岩月 啓氏 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科  
皮膚学分野  
稲葉 裕 実践女子大学生生活科学部  
永井 正規 埼玉医科大学公衆衛生学

きかという課題に取り組んでいる。当班で行われる膿疱性乾癬の前向き調査の基礎資料とするために、臨床調査個人票データを用いて重症度別にどのような治療が選択されているか、またその効果を把握する。

A. 研究目的

膿疱性乾癬の受給者はH18年に全国で1487件と極めて稀な疾患である。稀少難治性皮膚疾患研究班は2006年に診断基準の改定（資料1）と重症度判定（資料2）を作成した。現在稀少難治性皮膚疾患研究班は膿疱性乾癬の重症度別にどのような治療法が推奨されるべ

B. 研究方法

厚労省に臨床調査個人票データの利用申請を行い、H20年秋にデータを入手した。受給申請時に提出される臨床調査個人票はH15年にオンラインシステムが稼働し、入力率は年々上昇しているものの、100%に達していないため、最も入力率の高かったH16年（68.4%）の新規データ90例を分析対象とした（表1）。2006年に稀少難治性皮膚疾患研究班で改訂さ

れた診断基準、重症度は現在の臨床調査個人票にはまだ反映されていないので、臨床調査個人票データを新基準で確実例、疑い例に分類できるかどうか確認した。また、新しく作成された重症度判定は7項目のスコアで評価されている。臨床調査個人票で重症度と治療法が分析可能かどうか検討した。

### (倫理面への配慮)

臨床調査個人票の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。

## C. 研究結果

2006年改訂の診断基準(資料1)で現在の臨床調査個人票データが分類できるかどうか確認した。診断基準1)については、臨床調査個人票に発熱の項目はあるが、全身倦怠感の項目はなかった。診断基準2)~4)については臨床調査個人票に判断できる項目があった。2006年改訂の診断基準で、現在の臨床調査個人票データを確実例、疑い例に分類することは厳密には難しいが、診断基準1)については発熱のみのデータで分類を試みることにした。

膿疱性乾癬臨床調査個人票H16年の新規90例の診断名を確認したところ関節性乾癬1例、掌蹠膿疱症1例が含まれていたのでこの2例を除外し、88例について検討した。

表2に診断基準1)~4)の項目別該当数を示す。主要項目1)+2)+3)+4)を満たす確実例は15例(17%)、主要項目2)+3)のみを満たす疑い例は44例(50%)、それ以外が29例(33%)であった。全身倦怠感の情報があれば、疑い例が確実例となる可能性はあるが、「それ以外」の割合は変わらない。しかし、次に行う重症例の検討では全88例を用いることとした。今後、更新885例を含めた分析を行う際に確実例、疑い例別に重症度の検討を行いたい。

新しく作成された重症度判定(資料2)は各項目をスコア化し、点数の合計で総合的な重症度が評価されている。しかし、現在の臨

床調査個人票には「膿疱を伴う紅斑面積」、「浮腫性紅斑面積」の項目はないので、総合判定はできなかった。そこで、重症度の各構成項目で分類できるかどうか確認した。紅斑と発熱については臨床調査個人票に該当項目はあったがスコアの基準が異なっていた。白血球、CRP、血清アルブミン値はスコア分類も可能であった。表3に臨床調査個人票データで確認できた重症度構成項目の分布を示す。ただし紅斑と発熱は臨床調査個人票の分類で分布を示す。紅斑は高度(ほぼ全身)が68.2%と最も多かった。発熱は臨床調査個人票の方が重症度判定のスコア分類より0.5~1℃高く分類されていたが、分布はほぼ均等であった。白血球は軽度(10000未満)が56.3%と多く、炎症マーカーであるCRP値は中等度(0.3~0.7未満)が51.9%と最も多く、血清アルブミン値は軽度(3.8以上)が62%と最も多かった。

次に膿疱性乾癬(新規88例)全体でどのような治療法が選択されているか、各治療法の効果を表4に示す。内服治療では免疫抑制剤シクロスポリン48例(54.5%)が最も多く選択されており、次に皮膚の角質をおさえ乾癬の治療に用いられるエトレチナート38例(43.2%)、副腎皮質ステロイド30例(34.1%)が選択され、炎症性疾患の治療に使われるメトトレキサートの使用は4例(4.5%)と少なかった。外用薬では副腎皮質ステロイド83例(94.3%)の使用が最も多く、次に活性ビタミンD3 53例(60.2%)、光線療法14例(15.9%)が選択されていた。各内服治療有りに対する治療効果有りの割合はエトレチナートの81%が最も高く、シクロスポリン77.1%、副腎皮質ステロイド73.3%であった。メトトレキサートの治療効果有りは50%であったが、使用が少ないので何とも言えない。各外用薬治療有りに対する治療効果有りの割合は副腎皮質ステロイド72.3%、活性ビタミンD3 62.3%、光線療法57.1%であった。

表5、表6に重症度各構成項目別に選択されている治療法(内服薬のみ)とその効果を

示す。エトレチナートはCRP値が重症であるほど使用割合が高かった。アルブミン値も同様の傾向が認められた。表5に示すようにエトレチナートは白血球数が多いほど効果有りの割合がやや高く、CRP値は軽症であるほどエトレチナートの効果有りがやや多かった。アルブミン値も同様の傾向が認められた。

シクロスポリンは紅斑、CRP値が軽症であるほど使用割合が高い傾向が認められた。紅斑の重症度は高いほど効果ありの割合がやや高く、発熱は軽症の方が効果ありの割合がやや高かった。

メトトレキセートは使用が少なかったの  
で、検討は困難だった。

副腎皮質ステロイドは各重症度との関連は認められなかったが、白血球数が多いほど効果有りの傾向が認められた。アルブミン値は軽症の方が効果有りの割合がやや多かった。

今回、2006年診断基準と重症度で臨床調査個人票の分析が可能かどうかを新規のデータを用いて試行したが、今後更新データ(886例)を用いて、合併症や副作用、ステロイドの量なども含めた分析を行う予定である。また、尋常性乾癬と関連するものとならないもので重症度や治療効果に差があるかどうか分析する。更に連結データを用いて継続者の予後(年単位)の分析を試行したい。

## E. 結論

2006年改訂診断基準と重症度でH16年新規膿疱性乾癬臨床調査個人票データ88例について確認した。診断基準は確実例15(17%)、疑い例14(50%)、その他29(33%)だった。重症度の総合判定はできなかったが、重症度各構成項目で新規受給者の分布を確認した。次に膿疱性乾癬(新規88例)全体でどのような治療法が選択されているか、またその治療効果を示した上で、各重症度別に選択されている治療法とその効果を確認した。エトレチナートはCRP値、アルブミン値が重症であるほど使用割合が高い傾向が認められ、白血球数が多いほど効果有りの割合がやや高く、

CRP値は軽症であるほど効果有りがやや多く、アルブミン値も同様の傾向が認められた。シクロスポリンは紅斑、CRP値が軽症であるほど使用割合が高い傾向が認められ、紅斑の重症度は高い方が効果ありの割合がやや高く、発熱は軽症の方が効果ありの割合がやや高かった。メトトレキセートは使用が少なく検討できなかった。副腎皮質ステロイドは各重症度との関連は認められなかったが、白血球数が多いほど効果有りの傾向が認められ、アルブミン値は軽症の方が効果有りの割合がやや多かった。

今後は更新データ(886例)を用いて、合併症や副作用、ステロイドの量、先行する尋常性乾癬の有無で重症度や治療効果に差があるかどうか分析する。更に連結データを用いて継続者の予後(年単位)の分析を試行する。

## F. 健康危険情報

該当なし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

1. 黒沢美智子、稲葉 裕、臨床調査個人票データによる難治性皮膚疾患(膿疱性乾癬)の臨床疫学像(第73回日本民族衛生学会総会抄録集, p170-171, 2008)
2. 黒沢美智子、稲葉 裕、永井正規、稀少難治性皮膚疾患「膿疱性乾癬」の臨床疫学像-臨床調査個人票データを用いて-(第67回日本公衆衛生学会総会抄録集, p 393, 2008)

## I. 引用文献

- 1) 厚生統計協会 国民衛生の動向. 厚生  
の指標. 2003;50(9) :148.
- 2) 厚生統計協会:国民衛生の動向. 厚生  
の指標. 2004;51(9) :153.
- 3) 厚生統計協会:国民衛生の動向. 厚生  
の



- 指標, 2005;52(9):150.
- 4) 厚生統計協会:国民衛生の動向, 厚生  
の指標, 2006;53(9):149.
- 5) 厚生統計協会:国民衛生の動向, 厚生  
の指標, 2007;54(9):154.
- 6) 厚生統計協会:国民衛生の動向, 厚生  
の指標, 2008;55(9):154.
- 7) 政府統計の総合窓口e-Stat, 平成19年  
度衛生行政報告例, <http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/GL02010101.do>
- 8) 厚生労働科学研究費補助金難治性皮膚  
疾患克服研究事業、診断治療ガイドライ  
ン2008, 膿疱性乾癬の診断基準と重症度  
判定基準 p40-43.

年度	新規	更新	計 (%)	受給者数
H13(2001)	17	14	31(0.24%)	1315 <sup>1)</sup>
H14(2002)	48	109	157(11.7%)	1338 <sup>2)</sup>
H15(2003)	62	722	784(56.8%)	1380 <sup>3)</sup>
H16(2004)	90	886	976(68.4%)	1426 <sup>4)</sup>
H17(2005)	91	735	826(56.3%)	1468 <sup>5)</sup>
H18(2006)	82	694	776(52.2%)	1487 <sup>6)</sup>
H19(2007)	83	518	518(39.1%)	1538 <sup>7)</sup>

表1 膿疱性乾癬のH13-19年臨床調査個人票入力率と各年の受給者数

1) 発熱	67例(76.1%)
2) 膿疱形成50%前後～全身or膿海	61例(69.4%)
3) 組織所見Kogoj海綿状膿疱あり	60例(68.2%)
4) 再燃あり	33例(37.5%)

表2 診断基準の主要項目該当数

紅斑	例数 (%)	発熱	例数 (%)	白血球	例数 (%)
一部の皮膚	12(13.6)	なし	20(23.0)	10000未満	45(56.3)
50%前後	16(18.2)	38℃未満	26(29.9)	10000-15000	20(25.0)
ほぼ全身	60(68.2)	38-39℃	24(27.6)	15000以上	15(18.8)
		39℃以上	17(19.5)		
CRP	例数 (%)	血清アルブミン	例数 (%)		
0.3未満	12(15.2)	3.8以上	44(62.0)		
0.3-7.0未満	41(51.9)	3.0-3.8未満	18(25.4)		
7.0以上	26(32.9)	3.0未満	9(12.7)		

表3 臨床調査個人票データで確認できた重症度構成項目と該当数及び割合

治療法	治療有り (%)	治療効果		
		あり (%)	なし (%)	不明 (%)
エトレチナート	38(43.7)	31(81.6)	2( 5.3)	5( 13.1)
シクロスポリン	48(55.2)	37(77.1)	2( 4.2)	9( 18.8)
メトトレキセート	4( 4.5)	2(50.0)	1(25.0)	1( 25.0)
副腎皮質ステロイド	30(34.1)	22(73.3)	3(10.0)	5( 16.6)
内服治療その他	13(14.8)	9(69.2)	2(15.4)	2( 15.4)
副腎皮質ステロイド外用	83(94.3)	60(72.3)	6( 7.2)	17( 20.5)
活性ビタミンD3外用	53(60.2)	33(62.3)	8(15.1)	12( 22.6)
光線療法	14(15.9)	8(57.1)	0( 0.0)	6( 42.9)
外用薬 その他	1( 1.1)	0( 0.0)	0( 0.0)	1(100.0)

表4 膿疱性乾癬（新規88例）の治療法選択割合とその効果

	重症度	例数	エトレチナート	効果あり (%)	シクロスポリン	効果あり (%)
紅斑	一部の皮膚	12	5(41.7)	4( 80.0)	7(58.3)	5( 71.4)
	50%前後	16	5(31.3)	4( 80.0)	9(56.3)	7( 77.8)
	ほぼ全身	60	28(46.7)	23( 82.1)	32(53.3)	25( 78.1)
発熱	なし	20	6(30.0)	6(100.0)	11(55.0)	9( 81.8)
	38℃未満	26	9(34.6)	7( 77.8)	13(50.0)	10( 76.9)
	38-39℃	24	15(62.5)	12( 80.0)	12(50.0)	9( 75.0)
	39℃以上	17	8(47.1)	6( 75.0)	12(70.6)	9( 75.0)
白血球数	10000未満	45	18(40.0)	14( 77.8)	25(55.6)	16( 64.0)
	10000-15000	20	10(50.0)	8( 80.0)	10(50.0)	10(100.0)
	15000以上	15	7(46.7)	6( 85.7)	10(66.7)	8( 80.0)
CRP値	0.3未満	12	4(33.3)	4(100.0)	8(66.7)	7( 87.5)
	0.3-0.7未満	41	15(36.6)	12( 80.0)	24(58.5)	17( 70.8)
	0.7以上	26	15(57.7)	11( 73.3)	13(50.0)	10( 76.9)
アルブミン値	3.8以上	44	15(34.1)	12( 80.0)	27(61.4)	22( 81.5)
	3.0-3.8未満	18	10(55.6)	4( 40.0)	7(38.9)	4( 57.1)
	3.0未満	9	5(55.6)	2( 40.0)	6(66.7)	5( 83.3)

注) 効果ありの%は使用数が分母

表5 膿疱性乾癬の重症度別にみたエトレチナートとシクロスポリン内服治療薬選択割合とその効果

	重症度	例数	エトレチナート	効果あり(%)	シクロスポリン	効果あり(%)
紅斑	一部の皮膚	12	0( 0.0)	-	3(25.0)	3(100.0)
	50%前後	16	1( 6.3)	0( 0.0)	7(43.8)	4( 57.1)
	ほぼ全身	60	3( 5.0)	2( 66.7)	20(33.3)	15( 75.0)
発熱	なし	20	1( 5.0)	1(100.0)	6(30.0)	5( 83.3)
	38℃未満	26	1( 3.8)	1(100.0)	9(34.6)	6( 66.7)
	38-39℃	24	2( 8.3)	0( 0.0)	7(29.2)	5( 71.4)
	39℃以上	17	0( 0.0)	-	7(41.2)	6( 85.7)
白血球数	10000未満	45	2( 4.4)	0( 0.0)	12(26.7)	6( 50.0)
	10000-15000	20	2(10.0)	2(100.0)	13(65.0)	11( 84.6)
	15000以上	15	0( 0.0)	-	4(26.7)	4(100.0)
CRP値	0.3未満	12	0( 0.0)	-	3(25.0)	3(100.0)
	0.3-0.7未満	41	4( 9.8)	2( 50.0)	19(46.3)	11( 57.9)
	0.7以上	26	0( 0.0)	-	6(23.0)	6(100.0)
アルブミン値	3.8以上	44	3( 6.8)	1( 33.3)	16(36.4)	12( 75.0)
	3.0-3.8未満	18	0( 0.0)	-	6(33.3)	4( 66.7)
	3.0未満	9	0( 0.0)	-	4(44.4)	2( 50.0)

注) 効果ありの%は使用数が分母

表6 膿疱性乾癬の重症度別にみたメトトレセートと副腎皮質ステロイド内服治療薬選択割合とその効果

#### 資料1 膿疱性乾癬の診断基準<sup>8)</sup>

- 1) 発熱あるいは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。
- 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。
- 4) 以上の臨床的、組織学的所見を繰り返して生じること。

以上の4項目を満たす場合を膿疱性乾癬（汎発型）（確実例）と診断する。主要項目2）と3）を満たす場合を疑い例と診断する。

資料2 膿疱性乾癬の重症度判定<sup>8)</sup>

A. 皮膚症状の評価	高度	中等度	軽度	なし
紅斑面積*	3点	2点	1点	0点
膿疱を伴う紅斑面積**	3点	2点	1点	0点
浮腫の紅斑面積**	3点	2点	1点	0点

\* 体表面積に対する% (高度75%以上, 中等度25以上75%未満, 軽度25%未満)

\*\* 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)

B. 全身症状・検査所見スコア	2点	1点	0点
発熱	38.5以上	37-38.5	37未満
白血球数	15000以上	10000-15000	10000未満
血清CRP値	7.0以上	0.3-7.0	0.3未満
血清アルブミン値	3.0未満	3.0-3.8	3.8以上

上記の合計で0-6点 (軽症)、7-10点 (中等度)、11-17点 (重症) と分類する。