

- 2009;34 (8) :e995-996.
31. Miura T, Kawakami Y, Oyama N, Ohtsuka M, Suzuki Y, Ohyama B, Hashimoto T, Motoki Y, Yamamoto T. A case of pemphigus herpetiformis with absence of antibodies to desmogleins 1 and 3. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24 (1) :101-103.
 32. Abreu-Velez AM, Howard MS, Hashimoto T, Grossniklaus HE. Human eyelid meibomian glands and tarsal muscle are recognized by autoantibodies from patients affected by a new variant of endemic pemphigus foliaceus in El-Bagre, Colombia, South America. *J Am Acad Dermatol*. 2010 Jan 8. [Epub ahead of print]
 33. Csorba K, Sesarman A, Oswald E, Feldrihan V, Fritsch A, Hashimoto T, Sitaru C. Cross-reactivity of autoantibodies from patients with epidermolysis bullosa acquisita with murine collagen VII. *Cell Mol Life Sci*. 2010 Jan 20. [Epub ahead of print]
 34. Nakashima H, Fujimoto M, Watanabe R, Ishiura N, Ishida-Yamamoto A, Hashimoto T, Tamaki K. Herpetiform Pemphigus without Anti-Desmoglein 1/3 Autoantibodies. *J Dermatol*, in press.
 35. Hashimoto T, Dainichi T, Ohyama B, Hamada T, Ishii N, Sato N, Tanigawa O, Nakayama J, Amano S, Nishiyama T, Karashima T, Nakama T, Yasumoto S. A case of anti-laminin-332 mucous membrane pemphigoid showing a blister on the bulbar conjunctiva and a unique epitope on the $\alpha 3$ subunit. *Br J Dermatol*, in press.
 36. Groves R, Liu L, Dopping-Hepenstal P, Markus H, Lovell P, Ozoemena L, Lai-Cheong J, Gawler J, Owaribe K, Hashimoto T, Mellerio J, Mee J, McGrath J. A homozygous nonsense mutation within the dystonin gene coding for the coiled-coil domain of the epithelial isoform of BPAG1 underlies a new subtype of autosomal recessive epidermolysis bullosa simplex. *J Invest Dermatol*, in press.
 37. Hashimoto T, Hamada T, Dainichi T, Ishii N, Karashima T, Nakama T, Yasumoto S. How does intramolecular epitope spreading occur in BPAG2 (BP180) ? *J Invest Dermatol*, in press.
 38. Hamada T, Ishii N, Fukuda S, Takagi A, Yasumoto S, Ikeda S, Hashimoto T. A new c.2541delC mutation in the ATP2A2 gene in a Japanese patient with Darier's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23(4):457-458.

学会発表

1. Ahmed R, Ghohestani R, Hashimoto T. Controversies in medical dermatology: Role of steroid sparing agents, IVIG and rituximab in pemphigus vulgaris. Medical Dermatology Society 2009 Annual Meeting, California, March 5, 2009
2. Hashimoto T (Chairman), Susan M, Maurice S, Shimizu H. Hereditary Diseases of the Epidermis. American Academy of Dermatology: Lectureships for 67th Annual Meeting, California, March 6-10, 2009
3. Hashimoto T. Dermadrome associated with internal malignancies. Core Symposium CS SD8. The 10th International Congress of Dermatology, Prague, May 21, 2009
4. Hashimoto T. The Excellent effectiveness of cyclosporin for severe

- psoriasis patients in Japan. Symposium SY6-Biologicals and Psoriasis. The 10th International Congress of Dermatology, Prague, May22, 2009
5. Hashimoto T. Summary. Symposium SY7-Bullous Diseases. The 10th International Congress of Dermatology, Prague, May23, 2009
 6. Hashimoto T. Experience of IVIg for Pemphigus in Japan. Symposium SY34-Intravenous Immunoglobulins. The 10th International Congress of Dermatology, Prague, May23, 2009
 7. Schmidt E, Probst C, Teegen B, Stocker W, Dahnrich C, Schlumberger W, Hashimoto T, Xue Jun Zhu, Zillikens D, Komorowski L. ELISA for determination of autoantibodies against envoplakin and periplakin in paraneoplastic pemphigus. International Pemphigus Meeting, Berne, June27-29, 2009
 8. Hamada T, Ishii N, Sakaguchi S, Ono F, Yasumoto S, Hashimoto T. Eight new ATP2C1 mutations and epigenetic regulation of microRNAs in Hailey-Hailey disease. The 39th Annual European Society for Dermatological Research Meeting, Budapest, Sep 9-12, 2009
 9. Ishii N, Recke A, Mihai S, Hirose M, Hashimoto T, Zillikens D, Ludwig RJ. Autoantibody-induced intestinal inflammation and weight loss in experimental epidermolysis bullosa acquisita. The 39th Annual European Society for Dermatological Research Meeting, Budapest, Sep 11, 2009
 10. Koga H, Ishii N, Dainichi T, Hamada T, Karashima T, Yasumoto S, Hashimoto T. An attempt of mouse animal model for anti-laminin gamma-1 pemphigoid. The 34th annual meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology. Fukuoka, Dec 4, 2009.
 11. Natsuaki Y, Ishii N, Fukuda S, Hamada T, Ishikawa T, Yasumoto S, Goto M, Fujiwara S, Hashimoto T. Anti-epiplakin autoantibodies in paraneoplastic pemphigus. The 34th annual meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology. Fukuoka, Dec 4-6
 12. Hamada T, Ishii N, Fukuda S, Sakaguchi S, Yasumoto S, Hashimoto T. Eight new ATP2C1 mutations and epigenetic regulation of micro RNA in Hailey-Hailey disease. The 34th annual meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology. Fukuoka, Dec 5, 2009.
 13. Abe T, Hamada T, Ishii N, Koga H, Hashikawa K, Tamai K, Nakano H, Sawamura D, Hashimoto T. Clinical and molecular characterization in 24 Japanese patients of dystrophic epidermolysis bullosa: 12 new mutations in COL7A1 gene. The 34th annual meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology. Fukuoka, Dec 4-6, 2009.
 14. Fukuda S, Hamada T, Ishii N, Sakaguchi S, Sakai K, Yasumoto S, Akiyama M, Shimizu H, Hashimoto T. Identification of five new mutations in ABCA12 gene of four Japanese cases of non-bullous congenital ichthyiform erythroderma. The 34th annual meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology. Fukuoka, Dec 4-6, 2009.
 15. Ishii N, Hashimoto T, Zillikens D, Ludwig RJ. Autoantibodies to the

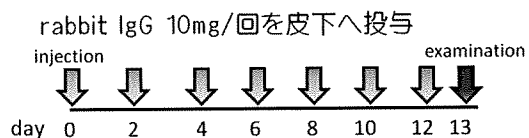
non-NC1 domain of type VII collagen can induce subepidermal cleavage in cryosection assay using human skin. The 34th annual meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology. Fukuoka, Dec 4, 2009.

16. Hashimoto T. Symposium;The recent topics on the researches for autoantigen identification in various autoimmune bullous skin diseases. The 34th annual meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology. Fukuoka, Dec 4, 2009.

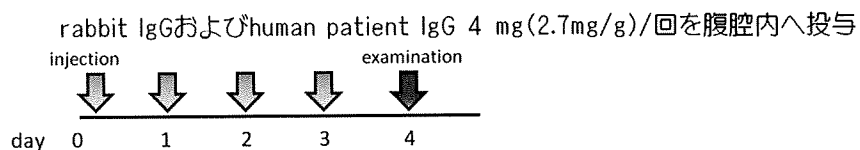
H. 知的所有権の出願・登録状況（予定を含む）
なし

Passive model

- Adultマウスへの投与 (BALB/cn=3)



- Neonatalマウスへの投与 (BALB/c n=4, C57B/6J n=4)



Active model

- Adultマウスへの投与 (SJL-1) GST融合リコンビナント蛋白投与 (n=7)
GSTのみ投与 (n=3)

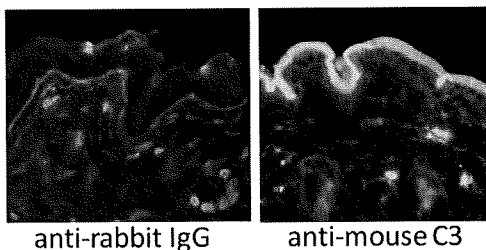
それぞれタンパク量として60μg/回を等量のアジュバント(TiterMax Gold[®])と一緒にfootpadへ投与



図1 投与プロトコール

Passive model

- Adultマウスへの投与 (BALB/c)



- Neonatalマウスへの投与

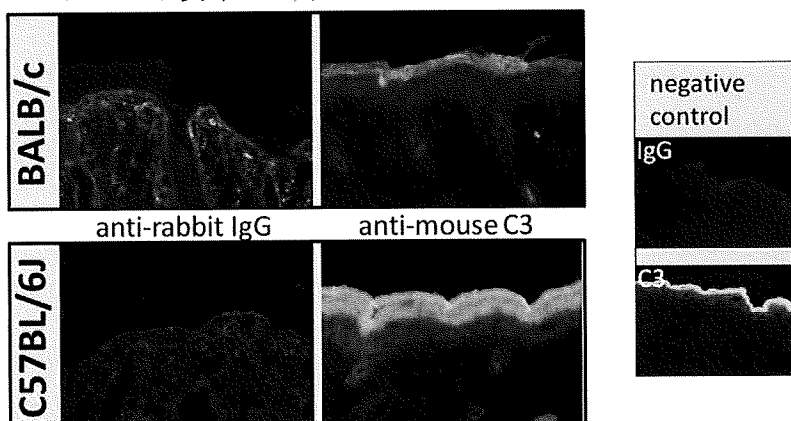


図2 蛍光抗体直接法による検討

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

膿疱性乾癬の治療内容の推移
－過去に行われた全国調査と臨床調査個人票の比較

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 昭和63（1988）年（1982年～1986年の患者対象）と平成6（1994）年度（1987年～1993年の患者対象）に実施した全国調査結果と平成16（2004）年臨床調査個人票（新規・更新）データを用いて、約20年間に膿疱性乾癬の治療選択割合やその効果がどのように推移したか確認した。過去の全国調査結果と比較可能な治療方法はエトレチナート、メトトレキセート、副腎皮質ステロイド内服、PUVA療法であった。エトレチナートは1988年の全国調査では56.7%と内服治療の中では最も多く選択されていたが2004年にはやや減少していた。メトトレキセートは1994年には16.2%使用されていたが、2004年には4.5%まで減っていた。副腎皮質ステロイド内服治療選択、PUVA療法も減少していた。シクロスポリン治療のみ選択割合が増加していた。治療効果有りの割合はどの治療法でもやや高くなっていた

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
総合研究科皮膚科学分野
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

その効果がどのように推移したか確認することを目的とする。

B. 研究方法

臨床調査個人票データは厚労省に利用申請し入手し、入力率が最も高かったH16（2004）年の臨床調査個人票データ976例の中から関節性乾癬、掌蹠膿疱症を除いた971例（新規88例、更新883例）を用いた。全国調査結果は1988年の3次調査208例（GPP：汎発性膿疱性乾癬）の結果²⁾と1994年の2次調査244例（GPP）の結果³⁾を用いた。過去の全国調査結果と比較可能な治療方法としてエトレチナート、シクロスポリン、メトトレキセート、副腎皮質ステロイド（内服）、PUVA療法の割合と使用した患者の中で有効割合がどのように推移したか比較した。

A. 研究目的

膿疱性乾癬の受給者はH18年に全国で1487件¹⁾と極めて稀な疾患である。膿疱性乾癬の全国疫学調査は昭和63（1988）年度（1982年～1986年の患者対象）と平成6（1994）年度（1987年～1993年の患者対象）に稀少難治性皮膚疾患研究班と特定疾患の疫学に関する研究班の共同で実施された。平成15年からは治療費の自己負担分軽減の申請時に提出される臨床調査個人票データが都道府県で入力され、オンラインで厚労省に集積されるシステムが稼働し、研究班で分析可能となった。

過去2回の全国調査結果²⁾³⁾とH16年（2004）の臨床調査個人票データを用いて、約20年間に膿疱性乾癬で選択される治療法や

C. 研究結果とD. 考察

表1にH16年度膿疱性乾癬臨床調査個人票の治療選択割合とその効果を新規・更新別に示す。新規と更新（最近1年以内の状況）で治療選択割合も治療患者の中の効果有りの割

合も異なっていた。エトレチナート、シクロスポリン、メトトレキセート、副腎皮質ステロイド内服、外用、光線療法、PUVA療法は新規申請者の方が使用割合が高かったが、治療を受けた患者の内、効果ありの割合はほとんどの治療で更新者の方が高かった。

図1と図2に1988年実施の全国調査結果(208例)、1994年実施の全国調査結果(244例)、2004年臨床調査個人票の新規(88例)と更新(883例)のエトレチナート使用割合と治療が有効であった割合の推移を示す。1988年の全国調査では内服治療の中ではエトレチナートの使用が56.7%と最も多く、有効割合も78.0%と最も高かった。1994年の全国調査でもエトレチナートの使用割合が最も高く、使用割合は67.6%と1988年よりも更に増え、有効割合も79.4%とやや増加していた。2004年になるとエトレチナートの使用は新規43.7%、更新37.6%と減少していたが、有効割合は各々81.6%、93.7%と過去の全国調査よりも高くなっていた。

図3、図4に1994年、2004年の免疫抑制剤シクロスポリンの使用割合と治療が有効であった割合の推移を示す。シクロスポリンは1992年に乾癬に対し国内で使用可能となったので、1988年には調査されていない。1994年全国調査ではシクロスポリンの使用割合は22.5%であったが、2004年には使用割合が増え、新規で55.2%、更新で37.7%が使用していた。2004年の内服薬の中ではシクロスポリンの使用が最も多く、エトレチナート使用割合よりも多かった。使用者の中の有効割合は1994年調査では58.2%であったが、2004年には新規77.1%、更新では91.0%と高くなっていた。

図5、図6に1994年、2004年の免疫抑制剤メトトレキセートの使用割合と使用者の中の有効割合の推移を示す。1988年全国調査ではメトトレキセートではなく「免疫抑制剤」の使用割合が10.6%と示されていた。1994年の全国調査でメトトレキセートの調査が行われ、使用割合は16.2%であった。2004年は新規・

更新共に使用割合は4.5%と1994年より低下していた。メトトレキセートの治療を受けた人の有効割合は2004年新規では50%、更新では80%であった。新規(88例)・更新(883例)を合わせた有効割合は77%で、やや高くなっていた。

図7、図8に1988年、1994年、2004年の副腎皮質ステロイド内服治療の選択割合と有効割合の推移を示す。1988年全国調査では、副腎皮質ステロイド選択割合は36.5%と内服治療の中ではエトレチナート、PUVA療法に次いで高かったが、1994年調査では29.5%と低下していた。2004年には新規の使用割合34.1%、更新19%であったが、新規・更新を合わせた2004年の使用割合は約20%で、段階的に使用割合は低下していることがわかった。副腎皮質ステロイド内服治療を受けた人の有効割合は1988年、1994年とも6割であったが、2004年新規で73.3%、更新86.9%と高くなっていた。

図9、図10にPUVA療法選択割合と有効割合の推移を示す。1988年全国調査ではPUVA療法の選択割合は40.4%と、エトレチナート選択の次に高かったが、1994年調査では32.4%に低下し、2004年には新規10.2%、更新4.4%とさらに低下していた。PUVA療法を受けた人の有効割合は1988年全国調査では50%であったが、1994年には36.7%に低下し、2004年には新規66.7%、更新84.6%と高くなっていた。

昭和63(1988)年と平成6(1994)年に実施した全国調査と2004年の臨床調査個人票データを用いて、1982~1986年、1987~1993年、2004年頃までの約20年間に日本の膿疱性乾癬治療で選択された方法とその効果の推移を確認した。エトレチナート、メトトレキセート、副腎皮質ステロイド内服、PUVA療法の選択割合は減少し、シクロスポリン治療選択割合は増加していた。治療効果有りの割合はどの治療法でもやや高くなっていたが、これは10~20年間に副作用や治療効果に関する情報交換や情報の累積などが行われ、より治

療効果が期待できる患者に使用されるようになった結果かも知れない。治療効果を厳密に評価するためにはRCT等の介入研究によらなければならないが、今回の目的は約20年間の治療の実態を確認することである。

また、全国調査結果には副作用の情報があつたが、臨床調査個人票には副作用の情報はないので比較していない。

今後、臨床調査個人票データで治療法の組み合わせや治療選択の有無別に症状、属性の特徴を確認する。また、効果の有無別にも同様の分析を行う予定である。

臨床調査個人票データは全国調査よりも数倍多い情報が毎年得られるという大きな利点があり、特に稀少疾患の場合、臨床疫学像やその経年変化の把握に有用である。臨床調査個人票データは受給継続していれば、ある治療を受けた人が翌年、数年後どのような病状にあるか予後を追うことも可能なデータである。今後全国の入力率がさらに上がることが期待される。

E. 結論

昭和63(1988)年と平成6(1994)年に実施した全国調査結果と平成16(2004)年臨床調査個人票データを用いて、約20年間に膿疱性乾癬の治療選択割合や効果がどのように推移したか確認した。過去の全国調査結果と比較可能な治療方法はエトレチナート、メトトレキセート、副腎皮質ステロイド、PUVA療法であった。エトレチナート、メトトレキセート、副腎皮質ステロイド内服、PUVA療法の選択割合は減少していたが、シクロスポリン治療選択割合は増加していた。治療効果有りの割合はどの治療法でもやや高くなっていた。

参考文献

- 1) 厚生統計協会:国民衛生の動向. 厚生
の指標、2008; 55 (9) :154.
- 2) 大河原章、北村清隆、小林仁、安田秀
美、芝木晃彦. 汎発性膿疱性乾癬-第2次、

3次全国調査における治療の検討. 厚生
省特定疾患稀少難治性皮膚疾患調査研究
班平成2年度研究報告書. 1991;11-40.

- 3) 膿疱性乾癬全国調査の結果-治療の検
討-. 大河原章、小林仁、川嶋利瑞、稲
葉裕、川村孝. 厚生省特定疾患稀少難治
性皮膚疾患調査研究班平成7年度研究報
告書. 1990; 157-161.

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表 (平成21年度)

論文発表

なし

学会発表

1. 黒沢美智子、稲葉裕、永井正規. 膿
疱性乾癬の重症度分布と治療内容-臨
床調査個人票データを用いて-. 第68
回日本公衆衛生学会総会、奈良、
2009.10.21-23.

H. 知的所有権の出願・登録状況

なし

治療法	新規 (88例)		更新 (883例)	
	治療有り (%)	効果あり (%)	治療有り (%)	効果あり (%)
エトレチナート	38 (43.7)	31 (81.6)	332 (37.6)	311 (93.7)
シクロスポリン	48 (55.2)	37 (77.1)	333 (37.7)	303 (91.0)
メトトレキセート	4 (4.5)	2 (50.0)	40 (4.5)	32 (80.0)
副腎皮質ステロイド	30 (34.1)	22 (73.3)	168 (19.0)	146 (86.9)
内服治療その他	13 (14.8)	9 (69.2)	184 (20.8)	125 (67.9)
副腎皮質ステロイド外用	83 (94.3)	60 (72.3)	733 (83.0)	656 (89.5)
活性ビタミンD3外用	53 (60.2)	33 (62.3)	617 (69.9)	513 (83.1)
光線療法	14 (15.9)	8 (57.1)	77 (8.7)	61 (79.2)
Puva療法	9 (10.2)	6 (66.7)	39 (4.4)	33 (84.6)
外用薬 その他	1 (1.1)	0 (0.0)	42 (4.8)	26 (61.9)

表1. H16年度膿疱性乾癬臨床調査個人票（新規・更新別）選択治療法とその効果

図1 エトレチナート使用割合(%)の推移
(全国調査と臨床調査個人票)

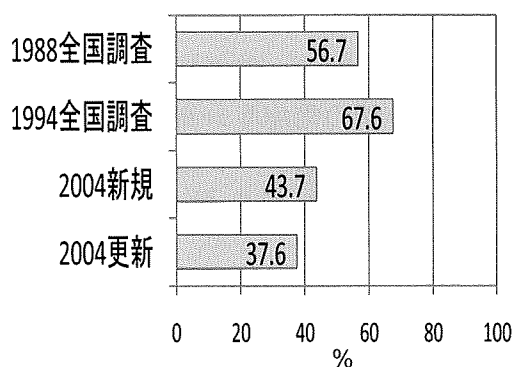


図2 エトレチナート使用者の有効割合(%)
の推移(全国調査と臨床調査個人票)

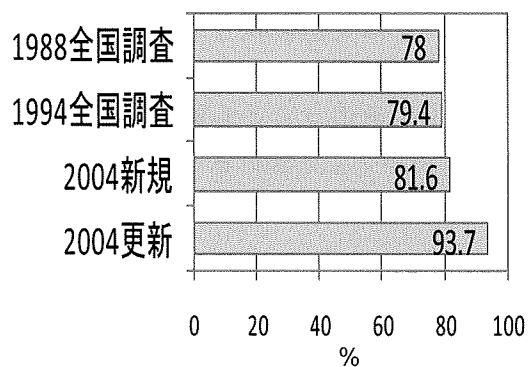


図3 シクロスポリン使用割合(%)の推移
(全国調査と臨床調査個人票)

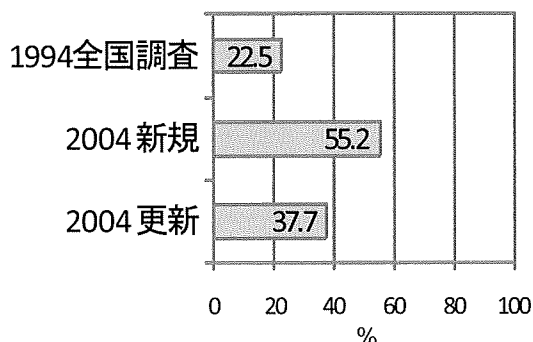


図4 シクロスポリン使用者の有効割合(%)の
推移(全国調査と臨床調査個人票)

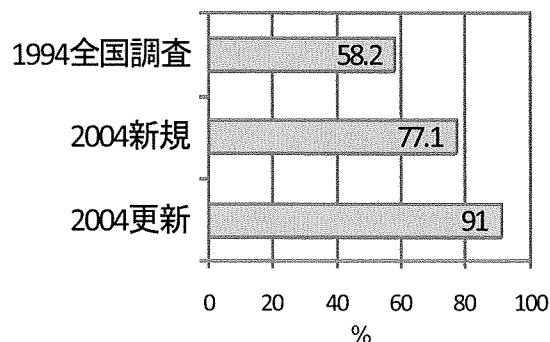


図5 メトトレキセート使用割合(%)の推移
(全国調査と臨床調査個人票)

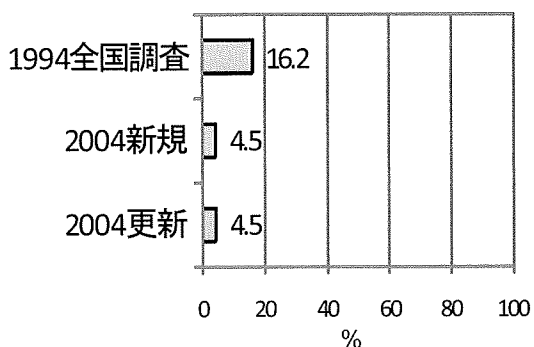


図6 メトトレキセート使用者の有効割合(%)の推移
(全国調査と臨床調査個人票)

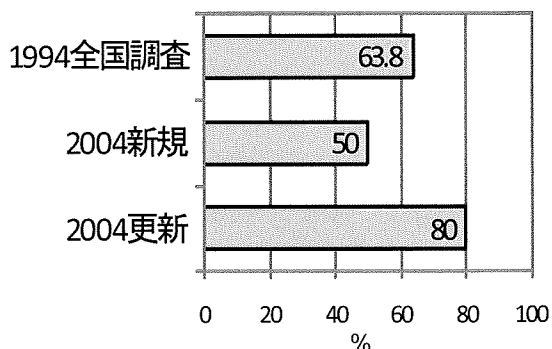


図7 副腎皮質ステロイド内服使用割合(%)
の推移(全国調査と臨床調査個人票)

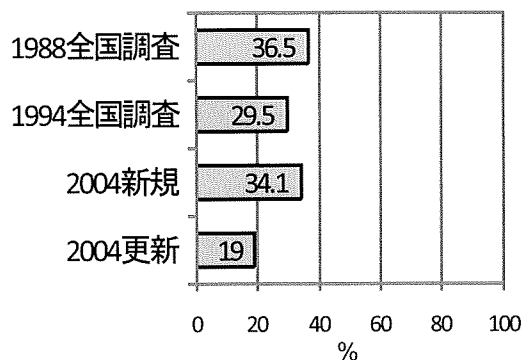


図8 副腎皮質ステロイド内服使用者の有効割合(%)
の推移(全国調査と臨床調査個人票)

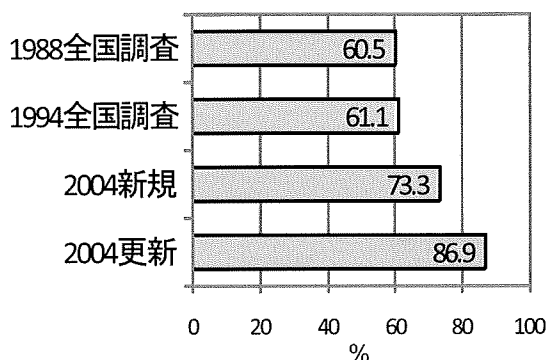


図9 PUVA療法使用割合(%)の
推移(全国調査と臨床調査個人票)

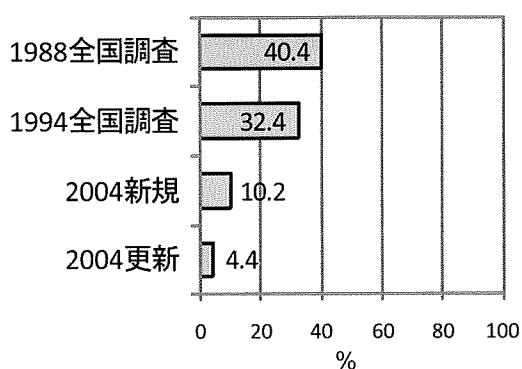
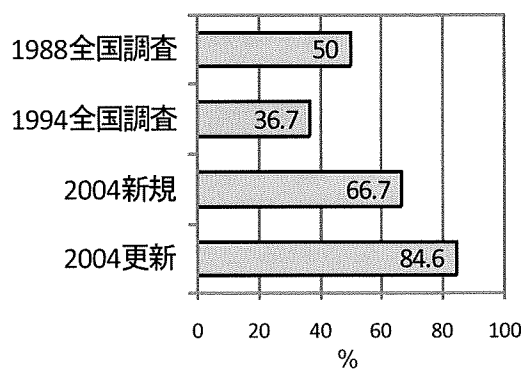


図10 PUVA療法使用者の有効割合(%)の
推移(全国調査と臨床調査個人票)



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（汎発型）の機序解析－乾癬病変部でのバリア機能、アミノ酸、脂質解析

研究分担者 照井 正 日本大学医学部皮膚科学系皮膚科学分野 教授

研究要旨 膿疱性乾癬および尋常性乾癬では、Th17やTh1、ならびに、樹状細胞（DC）、マクロファージなどの免疫担当細胞が免疫・炎症反応を惹起する。また、その反応過程に種々のサイトカインが関係するが、その中でも腫瘍壊死因子（TNF α ）が中心的な役割を果たしていることが示唆されている。その異常な免疫・炎症反応を通して表皮角化細胞が活性化され、種々のサイトカインやケモカイン、増殖因子の産生が誘導され、なおかつ、増殖亢進と異常分化が誘導される。さらに、膿疱性乾癬では、好中球の集積が著明で、肉眼的な膿疱を形成する。乾癬病変部と非病変部を非観血的な手法で比較検討した。これまでの報告通り、経表皮水分蒸散量（TEWL）が亢進し、角層水分保持能が低下していた。同一病変の検討で、それらの背景には天然保湿因子（NMF）やウロカイン酸、脂質（セラミド、コレステロール）の低下があることが証明された。

共同研究者

葉山 惟大 日本大学 皮膚科

A. 研究目的

角層水分保持能に関与する天然保湿因子はフィラグリン（その分解産物であるトランス・ウロカイン酸）と関係すること、物質透過能には角層細胞間脂質（とくにセラミド）が関与することが分かってきた。前者の遺伝子発現異常は、アトピー性皮膚炎の発症に関与していることが報告されている。一方、膿疱性乾癬や尋常性乾癬の治療にも使用され、その有効性が知られている外用剤の一つとして、活性型ビタミンD3があるが、その作用機序は表皮角化細胞の増殖抑制と分化の正常化と考えられてきた。近年、表皮角化細胞内で活性がない25(OH)D3から活性型1,25(OH)₂D3が産生されること、さらにこの活性型ビタミンD3がセラミドの産生にも関与すること明らかになってきた。

乾癬の病変部では、ディフェンシンとキャセリジン（分解産物のLL37が活性型）と呼ばれる抗菌ペプチドの産生亢進があり、そ

のため乾癬病変部では感染症が起りにくいと言われている。最近になり、表皮角化細胞によるLL37産生に活性型ビタミンD3が関与していること、また、産生されたLL37が核酸と結合して、樹状細胞（DC）を、強いてはTh1/Th17を活性化することが明らかにされている。このように、ビタミンD3は免疫炎症反応、表皮細胞の増殖と分化、バリア機能に深く関与し、乾癬病態の形成に関わっている可能性が示唆されている。

本研究では、乾癬患者の病変部と非病変部におけるバリア機能ならびに形態学的変化、アミノ酸量、脂質量を非観血的な手法を使って比較した。

B. 研究方法

上肢に皮膚病変を有する乾癬患者を6人（図1a）で皮疹部と無疹部を比較検討した。1例ではあるが治療前後で比較した。Conductanceとcapacitanceの測定:水分保持能。OCT image:表皮と真皮の厚さの計測、水分量の深さによる変化。Raman:天然保湿因子（NMF）、尿素、トランス・ウロカイン酸、

セラミド III、コレステロールの計測。

C. 研究結果

乾癬病変部の角層水分量が低下していた(図1b)。乾癬の病変部の角層、表皮、ならびに真皮の何れにおいても無疹部に比べて肥厚していた(図1c、表)。治療後、臨床的に皮疹が改善するとともに、角層水分量は上昇したが、無疹部より低下していた(図1aの症例No3、図1d)。

天然保湿因子(NMF)とトランス・ウロカイン酸が病変部で低下する傾向にあったが統計学的な有意差はなかった(表)。病変部でコレステロールが低下傾向にあり、セラミドIIIは統計学的に有意に低下していた(表)。

D. 考察

OCT imageを解析することにより、非観血的に皮膚厚(角層、表皮、真皮)を測定することができた。角層水分量を角層の深さ毎に測定することが可能であり、治療効果の判定などの客観的な評価法として使える可能性が示唆された。

これまで、乾癬病変部で角層水分能蒸散量(TEWL)が亢進し、角層水分保持能が低下していることが報告されていたが、その機序に関しては明らかではなかった。今回の実験により、同一病変部でバリア機能の水分量とアミノ酸組成とセラミドの関係について比較検討した結果、TEWLの亢進にはNMFとトランスウロカインの低下が、そして物質透過能には角層細胞間脂質の一つであるセラミドが関与することが示唆された。

E. 結論

OCTやRamanを使用することで、非観血的に皮膚の生理機能だけでなく構造的変化、アミノ酸と脂質の解析が可能であることが証明された。

参考文献

Egawa M, Kunizawa N, Hirao T, Yama-

moto T, Sakamoto K, Terui T, Tagami H. In vivo characterization of the structure and components of lesional psoriatic skin from the observation with Raman spectroscopy and optical coherence tomography: A pilot study. *J Dermatol Sci* 57: 66-69, 2009.

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表(平成21年度)

論文発表

1. Terui T. Neutrophilic dermatoses. In *Therapy of Skin Diseases*. Edt: Miyachi Y. Springer-Verlag Berlin Heidelberg pp337-348, 2010.
2. Egawa M, Kunizawa N, Hirao T, Yamamoto T, Sakamoto K, Terui T, Tagami H. In vivo characterization of the structure and components of lesional psoriatic skin from the observation with Raman spectroscopy and optical coherence tomography: A pilot study. *J Dermatol Sci* 57: 66-69, 2009.
3. Kobayashi M, Nunomura S, Gon Y, Endo D, Kishiro S, Fukunaga M, Kitahata Y, Terui T, Ra C. Abrogation of high-affinity IgE receptor-mediated mast cell activation at the effector phase prevents contact hypersensitivity to oxazolone. *J Invest Dermatol* 2009 Sep 10. [Epub ahead of print]
4. Ohuchi K, Terui T. Analysis of the mechanism for the development of allergic skin inflammation and the application for its treatment: preface. *J Pharmacol Sci* 110: 231, 2009.
5. Terui T. Analysis of the mechanism for the development of allergic skin inflammation and the application

- for its treatment: overview of the pathophysiology of atopic dermatitis. J Pharmacol Sci 110: 232-6, 2009.
6. Mitsuya J, Hara H, Hattori A, Matsunaga A, Terui T. Vesicle formation in dermatomyositis associated with colon carcinoma. Clin Exp Dermatol 34: 221-2, 2009.
 7. Yokoyama A, Makishima M, Choi M, Cho Y, Nishida S, Hashimoto Y, Terui T. Induction of SREBP-1 c mRNA by differentiation and LXR ligand in human keratinocytes. J Invest Dermatol 129: 1395-401, 2009.
 8. Togo K, Suzuki Y, Yoshimaru T, Inoue T, Terui T, Ochiai T, Ra C. Aspirin and salicylates modulate IgE-mediated leukotriene secretion in mast cells through a dihydropyridine receptor-mediated Ca (2+) influx. Clin Immunol 131:145-156, 2009.
 9. 坂本久美子、照井 正. 低濃度タカールシトール軟膏外用により軽快した小児汎発性膿疱性乾癬の1例. 皮膚の科学 8: 44-48, 2009.
 10. 照井 正. 皮膚バリア機能と角層水分量検査. 皮膚疾患診療実戦ガイド 第2版 (編集 宮地良樹、古川福実) 文光堂 (東京) pp97-99, 2009.
 11. 照井 正. 経皮吸収検査. 皮膚疾患診療実戦ガイド 第2版 (編集 宮地良樹、古川福実) 文光堂 (東京) pp99-101, 2009.
 12. 照井 正. 掌蹠膿疱症. 皮膚疾患診療実戦ガイド 第2版 (編集 宮地良樹、古川福実)文光堂 (東京) pp477-479, 2009.
 13. 照井 正. 角層下膿疱症 (Sneddon-Wilkinson病). 皮膚疾患診療実戦ガイド第2版 (編集 宮地良樹、古川福実) 文光堂 (東京) pp479-481, 2009.
 14. 原 弘之、照井 正. 特集/膿疱が

できる疾患. 膿疱ができる疾患の鑑別のコツ. MB Derma 155: 1-3, 2009.

学会発表

1. 照井 正. 膿疱性乾癬ガイドライン教育講演19乾癬・掌蹠膿疱症. 第108回日本皮膚科学会総会. 福岡、4月24~26日、2009

H. 知的所有権の出願・登録状況 (予定を含む)
なし

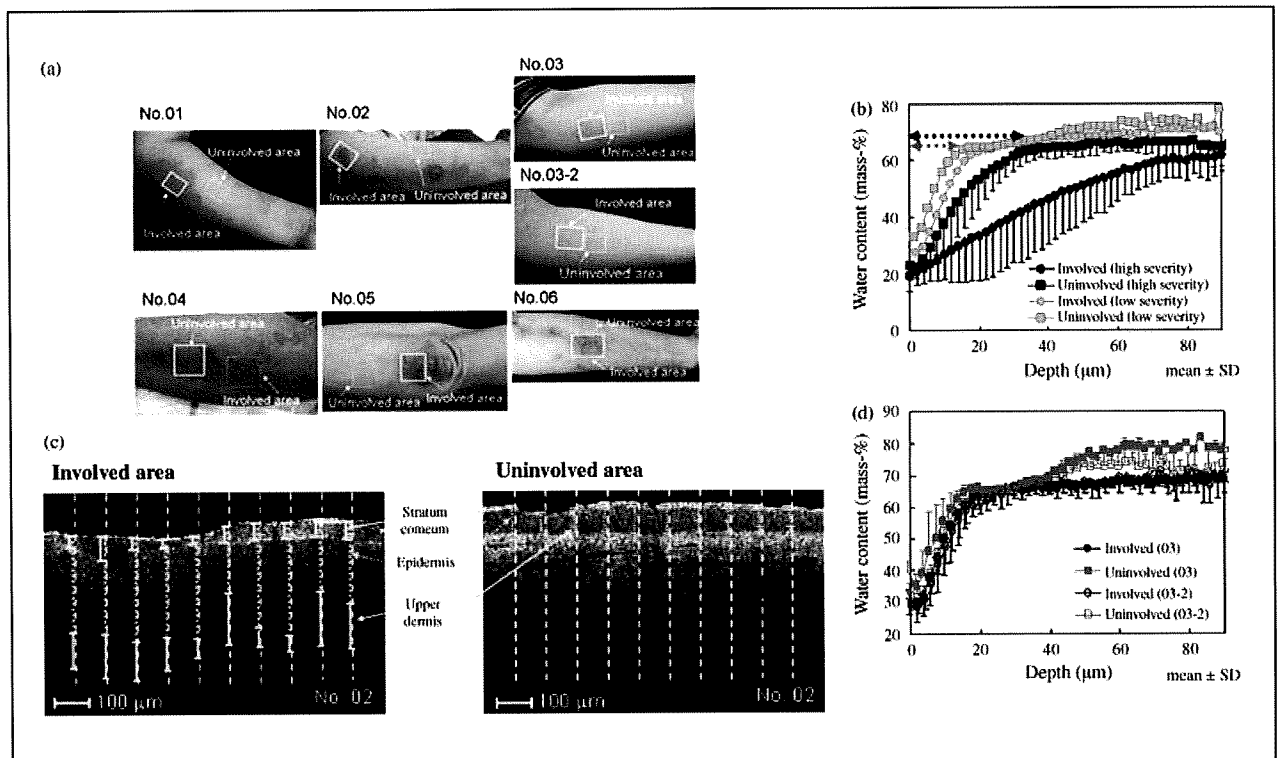


図1. 被験者臨床写真とCCT測定結果

表. 皮疹部と無疹部の比較

		皮疹部	無疹部	p-value
角層水分	Conductance (μs)	$0.2 \pm 0.2 <$	13.4 ± 14.7	$p < 0.1$
	Capacitance (a.u.)	$10.7 \pm 4.5 \lll$	31.6 ± 10.1	$p < 0.01$
	水分	$29.4 \pm 8.7 <$	33.1 ± 8.5	n.s.
	NMF	$0.43 \pm 0.42 <$	0.91 ± 0.66	n.s.
	乳酸	14.7 ± 6.43	13.2 ± 9.4	n.s.
	尿素	10.7 ± 3.1	8.9 ± 3.6	n.s.
	トウロカイン酸	$2.6 \pm 0.9 <$	3.8 ± 3.0	n.s.
	セラミド III	$35.5 \pm 20.0 \ll$	66.4 ± 31.7	$p < 0.1$
	コレステロール	0.038 ± 0.015	0.043 ± 0.020	n.s.
厚さ	角層	$39 \pm 23 \lll$	13 ± 6	$p < 0.1$
	表皮	$196 \pm 57 \lll$	78 ± 24	$p < 0.01$
	真皮	$92 \pm 50 \ll$	25 ± 11	$p < 0.1$

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（汎発型）の生物学的製剤（TNF α 阻害剤）による治療

研究分担者 照井 正 日本大学医学部皮膚科学系皮膚科学分野 教授

研究要旨 膿疱性乾癬（GPP）の生物学的製剤による治療について欧文誌文献検索し、また、本邦で行われた臨床治験の結果を踏まえて、生物学的製剤の効果と安全性について調査検討した。文献検索では、1～数例までのopen studyの症例報告のみであった。何れの報告でも急性期GPPの症状にTNF α 阻害薬（インフリキシマブ）が有効であった。1例ではあるが乾癬性関節炎に対しても有効であった。本邦におけるインフリキシマブのGPPに対する臨床治験でも有効性が確認され、約1年にわたる長期使用でも重篤な副作用は報告されなかった。また、GPPの症状にTNF α 阻害薬が有効であるエビデンスが増えるばかりでなく、本症の病変形成・維持に、TNF α が重要な役割をしていることが示唆される結果であり、今後の病態解明にも役立つ結果と考える。

共同研究者

小澤 明 東海大 皮膚科
小宮根真弓 自治医科大 皮膚科
大野 貴司 岡山大 皮膚科
岩月 啓氏 岡山大 皮膚科

A. 研究目的

膿疱性乾癬（以下、GPPと略す）は乾癬の重症型の一つである。主な症状は悪寒・戦慄を伴う発熱と広範な皮膚潮紅、多数の無菌性膿疱であり、数日で急速に拡大癒合して膿海を形成することある。このような症状が繰り返し生じ、慢性に経過するのが本症の特徴である。また、皮膚以外の症状として、しばしば低蛋白血症、低Ca血症を合併し、時に眼症状や関節症状を合併する。稀に急性呼吸窮迫症候群（acute respiratory syndrome, ARDS）や毛細血管漏出症候群（capillary leak syndrome）により循環・呼吸器不全を生じることがある。後二者では生命予後をおかすことがある。厚生労働省稀少難治性皮膚疾患研究班で作成したGPP診療ガイドラインではプライマリーケアとして全身管理とステロイド全身投与などが推奨されている。

厚生労働省の難病受給申請時に提出された臨床個人票の調査（当研究班の研究分担者 黒沢による）を参考にするとGPPの治療にエトレチナートやシクロスポリン、メソトレキサート、ステロイドなどの全身治療、慢性期ではPUVA等の光線療法が使用されている。生物学的製剤は、尋常性乾癬だけでなくGPPに対する治療の症例報告がなされている。本邦でまだ使用例が少なく、より有効で、安全な使用法の検討が望まれるが、そのためには治療症例の蓄積が必要となる。これまでの報告例と日本における臨床試験の結果を踏まえて、有効性と安全性を検討した。

B. 研究方法

PubMed（2009年7月まで）を用いて、GPPのTNF α 阻害薬による治療報告例について検索した。日本における臨床試験（2010年1月、GPP治療に認可されたTNF α 阻害薬：インフリキシマブ）の結果を検討した。

C. 研究結果

報告例

5つの論文を表にまとめた。症例は9例

であった(表1)。記載が明確であった報告ではGPPの膿疱が初回投与後後まもなく(1-3日あるいは1週後)から消退した。参考文献5の症例は関節症状を伴っていたが、投与開始12週で軽快している。使用法に関して、尋常性乾癬や関節症性乾癬に対する用量と同じ5 mg/kg/日で投与開始された。尋常性乾癬では、0、2、6週、以後8週に1度の用法であるが、渉猟した報告例によれば、1回投与のみで中止した症例が1例、1回投与後他の生物学的製剤に変更例が2例あった。その他の症例では0、2、6週、までは同じで、それ以後は月に1度の症例が1例あり、その他の症例では8週に1度であった。参考文献2と3では、von Zumbusch型で使用されており、重症の急性GPPでも有効であることが示された。

本邦での臨床試験

本邦におけるGPPに対する抗TNF α 阻害薬(インフリキシマブ)臨床試験(open study)では、7例のGPP患者で試験が行われた。難治性皮膚疾患調査研究班の「膿疱性乾癬の診断基準(2002年)」による重症度判定では軽症が1例、中等症が6例であった。患者背景は表2に示す。

その結果、投与開始時に膿疱を認めた6例のうち5例は投与2週後で膿疱が消失した。皮疹の改善だけでなくQOL(DLQI)の改善も確認された。臨床試験は50週の長期にわたり施行されたが、有効性も持続し、重篤な副作用も観察されなかった。

D. 考察

各国で重症度の基準が定まっていない問題点はあるが、他の薬剤に反応が悪かった症例も含めて、膿疱形成がみられる重症と思われるGPP症例に対して、比較的早期から皮疹を改善させる効果を有することが報告されている。

本邦における臨床試験は軽症と中等症GPPで全身症状があっても軽度で慢性期に属する

患者であったが、有効性が確認され、約1年の長期に使用されたが重篤な副作用は報告されていない。

海外報告例ならびに本邦でのGPP患者に対するTNF α 阻害薬(インフリキシマブ)の使用報告例を比較検討した結果、急性のvon Zumbusch型症例、他剤無効例、関節症状を伴うGPP患者での有効性と安全性が良好であることが示された。

参考文献

1. Elewski BE. Infliximab for the treatment of severe pustular psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 47: 796-797, 2002.
2. Newland MR, Weinstein A, Kerdel F. Rapid response to infliximab in severe pustular psoriasis, von Zumbusch type. *Int J Dermatol* 41: 449-452, 2002.
3. Trent JT, Kerdel FA. Successful treatment of von Zumbusch pustular psoriasis with infliximab. *J Cutan Med Surg* 8: 224-228, 2004.
4. Benoit S, Toksoy A, Brocker EB, Gilitzer R, Goebeler M. Treatment of recalcitrant pustular psoriasis with infliximab: effective reduction of chemokine expression. *Br J Dermatol* 150: 1009-1012, 2004.
5. Vieira Serrao V, Martins A, Lopes MJ. Infliximab in recalcitrant generalized pustular arthropatic psoriasis. *Eur J Dermatol* 18: 71-73, 2008.

E. 結論

TNF α 阻害薬(インフリキシマブ)はGPPに有用であるが急性期GPPの皮膚や関節の症状に対する至適用法、用量に関しては今後、検討の余地がある。

急性呼吸窮迫症候群(acute respiratory syndrome, ARDS)や毛細血管漏出症候群(capillary leak syndrome)に対する有効性を示すエビデンスが少ない。

また、小児例や妊婦・授乳婦例も今後の検討課題である。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表 (平成21年度)

論文発表

1. Terui T. Neutrophilic dermatoses. In *Therapy of Skin Diseases*. Edt: Miyachi Y. Springer-Verlag Berlin Heidelberg pp337-348, 2010.
2. Egawa M, Kunizawa N, Hirao T, Yamamoto T, Sakamoto K, Terui T, Tagami H. In vivo characterization of the structure and components of lesional psoriatic skin from the observation with Raman spectroscopy and optical coherence tomography: A pilot study. *J Dermatol Sci*. 57: 66-69, 2009.
3. Kobayashi M, Nunomura S, Gon Y, Endo D, Kishiro S, Fukunaga M, Kitahata Y, Terui T, Ra C. Abrogation of high-affinity IgE receptor-mediated mast cell activation at the effector phase prevents contact hypersensitivity to oxazolone. *J Invest Dermatol* 2009 Sep 10. [Epub ahead of print]
4. Ohuchi K, Terui T. Analysis of the mechanism for the development of allergic skin inflammation and the application for its treatment: preface. *J Pharmacol Sci* 110: 231, 2009.
5. Terui T. Analysis of the mechanism for the development of allergic skin inflammation and the application for its treatment: overview of the pathophysiology of atopic dermatitis. *J Pharmacol Sci* 110: 232-6, 2009.
6. Mitsuya J, Hara H, Hattori A, Matsunaga A, Terui T. Vesicle formation

in dermatomyositis associated with colon carcinoma. *Clin Exp Dermatol* 34: 221-2, 2009.

7. Yokoyama A, Makishima M, Choi M, Cho Y, Nishida S, Hashimoto Y, Terui T. Induction of SREBP-1 c mRNA by differentiation and LXR ligand in human keratinocytes. *J Invest Dermatol* 129: 1395-401, 2009.
8. Togo K, Suzuki Y, Yoshimaru T, Inoue T, Terui T, Ochiai T, Ra C. Aspirin and salicylates modulate IgE-mediated leukotriene secretion in mast cells through a dihydropyridine receptor-mediated Ca (2+) influx. *Clin Immunol* 131: 145-156, 2009.
9. 坂本久美子、照井 正. 低濃度タカールシトール軟膏外用により軽快した小児汎発性膿疱性乾癬の1例. *皮膚の科学* 8: 44-48, 2009.
10. 照井 正. 皮膚バリア機能と角層水分量検査. *皮膚疾患診療実戦ガイド* 第2版 (編集 宮地良樹、古川福実) 文光堂 (東京) pp97-99, 2009.
11. 照井 正. 経皮吸収検査. *皮膚疾患診療実戦ガイド* 第2版 (編集 宮地良樹、古川福実) 文光堂 (東京) pp99-101, 2009.
12. 照井 正. 掌蹠膿疱症. *皮膚疾患診療実戦ガイド* 第2版 (編集 宮地良樹、古川福実) 文光堂 (東京) pp477-479, 2009.
13. 照井 正. 角層下膿疱症 (Sneddon-Wilkinson病). *皮膚疾患診療実戦ガイド* 第2版 (編集 宮地良樹、古川福実) 文光堂 (東京) pp479-481, 2009.
14. 原 弘之、照井 正. 特集/膿疱ができる疾患. 膿疱ができる疾患の鑑別のコツ. *MB Derma* 155: 1-3, 2009.

学会発表

1. 照井 正. 膿疱性乾癬ガイドライン

教育講演19乾癬・掌蹠膿疱症.
第108回日本皮膚科学会総会. 福岡、
4月24～26日、2009

H. 知的所有権の出願・登録状況 (予定を
含む)
なし

表1. GPPの生物学的製剤治療例

	患者数	用量	用法	膿疱消退
Elewski ¹	2	5 mg/kg	0, 2, 6 週	2-3日
Newland ²	1	5 mg/kg	1回のみ	2-3日
Trent ³	2	5 mg/kg	0, 2, 6 週→月1	1-2日
	2	5 mg/kg	1回→Eternercept	
Benoit ⁴	1	5 mg/kg	0, 2, 9, 18, 27週→レチノイド3日	
Serao ⁵	1	5 mg/kg	0, 2, 6 週→8週毎	第1週目 (関節症状も寛解)

表2. 患者背景

総症例数		7
性別	男	2
	女	5
年齢 (歳)	40未満	4
	40-60未満	2
	60以上	1
	平均値±SD	41.7±17.3
	中央値	37
	最小値～最大値	20.0-74.0
原疾患の罹病期間	5未満	2
	5-10未満	1
	10以上	4
	平均値±SD	13.2±10.5
	中央値	11
	最小値～最大値	1.2-28.4
病巣範囲 (BSA) (%)	10未満	0
	10-30未満	1
	30-50未満	2
	50-70未満	0
	70以上	4
	平均値±SD	63.7±25.2
	中央値	77
	最小値～最大値	29.0-95.0
* PASIスコア*	12未満	0
	12-20未満	1
	20-30未満	3
	30-40未満	0
	40-72	3
	平均値±SD	32.7±13.6
	中央値	28.2
	最小値～最大値	12.4-47.4

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

乾癬感受性遺伝子の同定～Ca²⁺非依存性細胞接着分子～

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っている。ゲノムワイドな遺伝的相関解析で絞り込んだ4個の候補遺伝子のうち、Ca²⁺非依存性細胞接着分子スーパーファミリーは、既報告では3個の転写産物が知られている。今回これらに加え、われわれが新たに見出した転写産物に関して、感受性アリルと遺伝子発現との間の関係を調査し、関連を認めた。また、患者皮膚での遺伝子発現についても調査を行った。

共同研究者

馬淵 智生 東海大学医学部
専門診療学系講師
赤坂江美子 東海大学医学部
専門診療学系大学院4年
比留間 梓 東海大学医学部
専門診療学系大学院2年
猪子 英俊 東海大学医学部
分子生命科学教授
岡 晃 東海大学医学部
分子生命科学講師

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。その前段階として、尋常性乾癬の疾患感受性遺伝子を同定する。

平成14年度より多施設から集めた尋常性乾癬患者群およびコントロール群の血液由来のDNAを対象とし、ゲノムワイドに遺伝的相関解析を行っている。尋常性乾癬患者561例を対象に、全染色体にわたって設定した26,061個のマイクロサテライトマーカーを用いて遺伝的相関解析を行った。最終的に有意な相関が認められた16個のマーカーの近傍領域について、SNPマーカーを用いた遺伝的相関解析を行った。その結果、①Gタンパク連結型受容体スーパーファミリー（GPCR

遺伝子）、②*SEEK1*遺伝子（HLA class I領域6p21.3に存在）、③Ca²⁺非依存性細胞接着分子スーパーファミリー、④*BTNL2*遺伝子が疾患感受性候補遺伝子として絞り込まれた。

平成21年度の取り組みとしては、Ca²⁺非依存性細胞接着分子スーパーファミリーについて調査を行った。

B. 研究方法

乾癬患者56例、健常者64例を対象に末梢血単核球由来cDNAを用いて、その転写産物の発現量を測定し、患者・健常者群での比較を行うと同時に、マイクロサテライトの感受性アリルと遺伝子発現との間の関連性を検討した。また、乾癬患者皮膚において、当該遺伝子の転写産物量を測定した。

C. 研究結果

末梢血単核球：既知の転写産物であるSP1-2は感受性アリルに関係なく乾癬患者群で有意に発現量が上昇していた。

一方、われわれが新たに見出した転写産物SP5-6では、乾癬患者群において、マイクロサテライトの感受性アリルで負の相関をしめしたアリル251を多くもつほど、SP5-6を発現する頻度が低下する相関を認めた。

皮膚：SP 1-2、SP 5-6ともに、乾癬患者の皮疹部で発現が低下していた。

D. 考察

SP 1-2は、乾癬患者群で有意に発現量が多いことから、乾癬の発症・病態維持に何らかの形で関与している可能性が考えられる。また感受性アリル251は、SP 5-6の転写を抑制している可能性が示唆された。

E. 結論

Ca²⁺非依存性細胞接着分子スーパーファミリーのマイクロサテライトでの感受性アリルと、その転写産物SP 5-6との間の関連を見出した。ある疾患と遺伝子との遺伝学的な関連と、その転写産物との間の関連が見出されたことは、極めて重要である。今後は、健常皮膚、患者の病変部および非病変部皮膚における当該遺伝子転写産物の観察を行い、感受性アリルとの関連を明らかにしていく。これにより、乾癬における当該遺伝子の関与を立証していきたい。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表（平成21年度）

論文発表

1. Shuhei Mano, Takaho A. Endo, Akira Oka, Akira Ozawa, Takashi Gojobori, Hidetoshi Inoko. Detecting linkage between a trait and a marker in a random mating population without pedigree record. PLoS One. 2009; 4:e4956,2009
2. 高橋英俊、飯塚 一、伊藤寿啓、福地 修、高木奈緒、中川秀己、馬淵智生、小澤 明、今福信一、中山樹一郎：被髪頭部・体幹・四肢・顔面の尋常性乾癬に対するマキサカルシトールローションの有効性および安全性の検討、西日本皮膚科 71:312-320,2009

3. 伊藤寿啓、福地 修、片山宏賢、梅澤慶紀、小澤 明、中川秀己：乾癬患者の外用療法アドヒアランス向上を目的とした「乾癬外用治療セルフチェック」の有用性に関する検討、日本皮膚科学会雑誌 119:2345-2354,2009

学会発表

1. 小澤 明. 乾癬・掌蹠膿疱症. 第108回日本皮膚科学会総会、平成21年4月24~26日、福岡
2. 馬淵智生. ステロイド外用薬と活性型ビタミンD₃外用薬との混合療法の検証. 第108回日本皮膚科学会総会、平成21年4月24日~26日、福岡
3. 小澤 明、馬淵智生、赤坂江美子、比留間梓、生駒憲広、田宮紫穂、松山 孝. 「乾癬の治療~そのゴールをめざして~」. 第25回日本臨床皮膚科医会学術大会、平成21年5月9日~10日、高知
4. MABUCHI Tomotaka, YAHAGI Eiichiro, AKASAKA Emiko, HIRUMA Azusa, KATO Masayuki, IKOMA Norihiro, TAMIYA Shiho, MATSUYAMA Takashi, OZAWA Akira, OKA Akira, INOKO Hidetoshi. Expression of G protein-coupled receptor (GPCR) gene in psoriasis (2). The 13th annual meeting the Korean society for psoriasis, 平成21年5月15~17日, Seoul
5. Akira OZAWA, Tomotaka MABUCHI, Emiko AKASAKA, Azusa HIRUMA, Tomoko KOJIMA, Norihiro IKOMA, Shiho TAMIYA, Takashi MATSUYAMA, Hiroyuki ASANUMA, Akira OKA, Hidetoshi INOKO. A Whole genome-wide linkage analysis in Japanese psoriasis. 第15回中国皮膚科学会総会、平成21年6月13日~15日、天津

6. 馬淵智生、小澤 明. 乾癬の予後調査. 第24回日本乾癬学会学術大会、平成21年9月4～5日、東京
7. 武藤正彦、飯塚 一、板見智、小澤 明、川久保 洋、佐伯秀久、島田眞路、深井和吉、真鍋 求、三橋善比古. 日本乾癬学会遺伝子解析プロジェクトの成果. 第24回日本乾癬学会学術大会、平成21年9月4～5日、東京
8. 川田暁、中川秀己、小澤 明. 日本乾癬学会患者登録システムの見直し. 第24回日本乾癬学会学術大会、平成21年9月4～5日、東京
9. 赤坂江美子、馬淵智生、小澤 明. ビタミンD₃ローションによる爪病変の治療. 第24回日本乾癬学会学術大会、平成21年9月4～5日、東京
10. 馬淵智生. カルシポトリオール軟膏とステロイド外用薬とによる単独、混合療法の検証に基づく治療方法再考案. 第24回日本乾癬学会学術大会、平成21年9月4～5日、東京
11. 赤坂江美子、馬淵智生、小澤 明、飯塚一、高橋英俊、原田昭太郎、五十嵐敦之. 日本乾癬学会登録症例の集計-2009-. 第24回日本乾癬学会学術大会、平成21年9月4～5日、東京

H. 知的所有権の出願・登録状況（予定を含む）

特記すべき事項なし