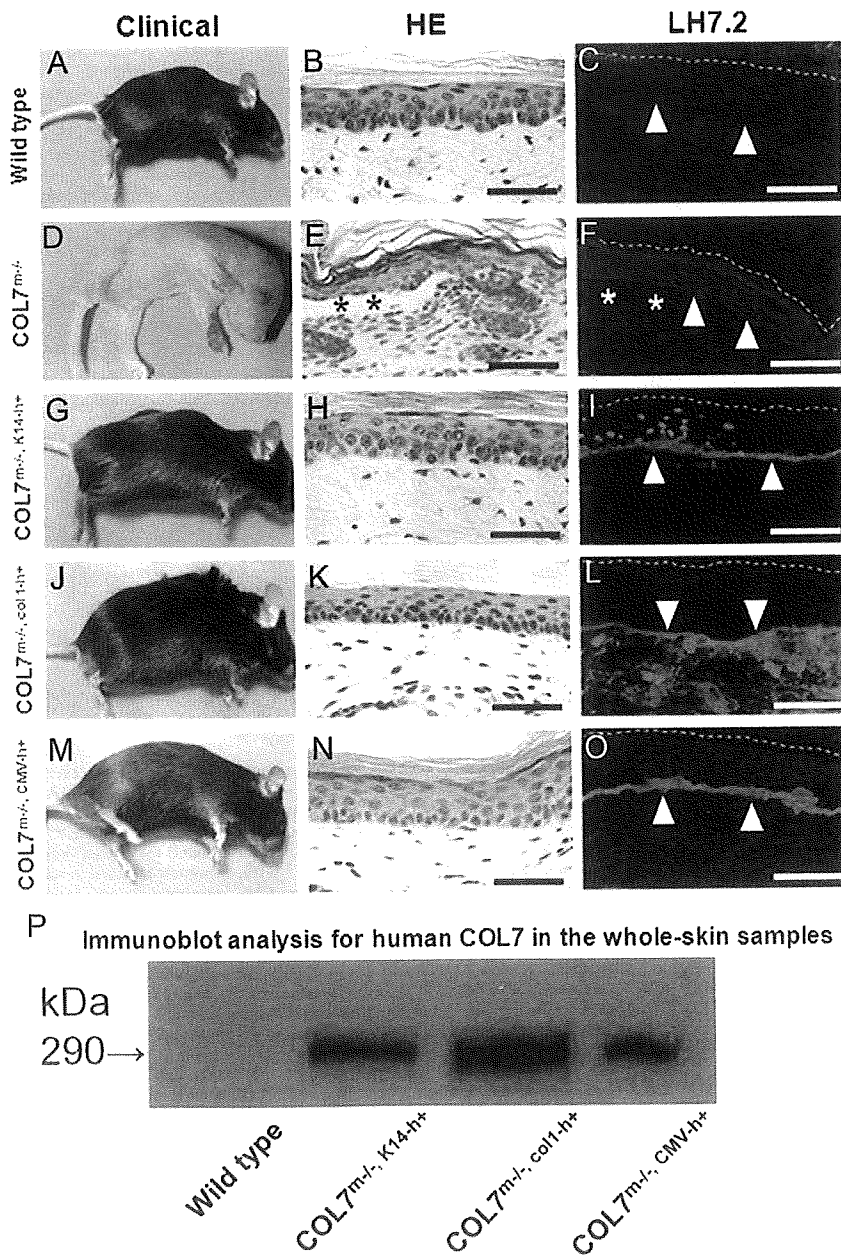


BMZ staining in all three transgenic mice lines (Figure 2, A and B, wild-type; Figure 2, C and D, COL7<sup>K14-h+</sup>; Figure 2, E and F, COL7<sup>col1-h+</sup>; and Figure 2, G and H, COL7<sup>CMV-h+</sup>) COL7<sup>K14-h+</sup> revealed additional punctate staining in epidermal keratinocytes (Figure 2, C and D), and COL7<sup>col1-h+</sup> revealed additional diffuse staining in dermal fibroblasts (Figure 2, E and F). In the course of the transgenic mouse experiments, we obtained several lines of mice and were able to generate offspring in COL7<sup>K14-h+</sup>, COL7<sup>col1-h+</sup>, and COL7<sup>CMV-h+</sup> lineages. In each transgenic line, we selected the mouse with the most robust COL7A1 expression for the subsequent rescue experiments.

### Keratinocyte-/Fibroblast-Targeted Transgenic Rescue of COL7 Knockout Mice

Col7a1 knockout mice (COL7<sup>m-/-</sup>) exhibit a severe, recessive DEB phenotype, and these mice die within a few days after birth. We initiated transgenic rescue experiments of COL7<sup>m-/-</sup> mice by mating COL7<sup>m+/-</sup>, COL7<sup>col1-h+</sup>, or COL7<sup>CMV-h+</sup> transgenic mice. After further crossing, transgenic mice on a col7a1 knockout background (COL7<sup>m-/-</sup>, K14-h+, COL7<sup>m-/-</sup>, col1-h+, and COL7<sup>m-/-</sup>, CMV-h+) were generated, and they showed expression of human COL7 under the different promoters. All three different rescued mice (COL7<sup>m-/-</sup>, K14-h+,



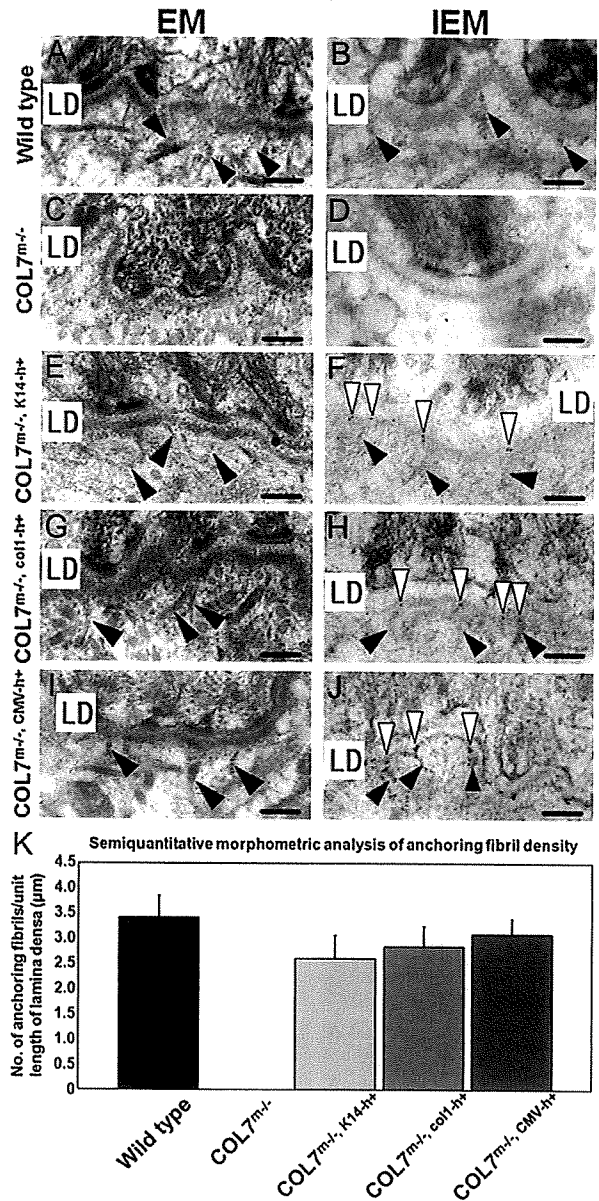
**Figure 3.** Keratinocyte-/fibroblast-targeted human COL7A1 transgene can rescue COL7 knockout mice. A wild-type mouse showed a normal phenotype (A) and intact dermoepidermal junction (B) without human COL7 expression (C, white arrowheads). A COL7<sup>m-/-</sup> mouse had a severe DEB phenotype (D) and apparent dermoepidermal separation (E, asterisks) without human COL7 (F, white arrowheads). All three rescued mice (keratinocyte-targeted rescued COL7<sup>m-/-</sup>; K14-h+ [G-I], fibroblast-targeted rescued COL7<sup>m-/-</sup>; col1-h+ [J-L], and ubiquitous CMV promoter-driven rescued COL7<sup>m-/-</sup>; CMV-h+ [M-O]) showed no DEB phenotype (G, J, and M) and an intact dermoepidermal junction (H, K, and N). Immunofluorescence labeling revealed human COL7 in the basement membrane zone (white arrowheads) in skin sections from all three rescued mice (I, L, and O). Skin from the keratinocyte-targeted rescued COL7<sup>m-/-</sup>; K14-h+ mouse showed additional punctate staining in epidermal keratinocytes (D), and skin from the fibroblast-targeted rescued COL7<sup>m-/-</sup>; col1-h+ mouse revealed additional diffuse staining in dermal fibroblasts (L). Immunofluorescence staining with anti-human COL7 monoclonal antibody, LH7.2, fluorescein isothiocyanate, green (C, F, I, L, and O). White arrowheads, basement membrane zone, asterisks, a blister cavity. Dotted lines demarcate the skin surface. Scale bars = 50  $\mu$ m. P: Immunoblot analysis for human COL7 in the whole-skin samples from the wild-type and the three rescued mouse lines. Human COL7 protein expression was confirmed in the whole skin of all three lines of rescued mice (COL7<sup>m-/-</sup>; K14-h+, COL7<sup>m-/-</sup>; col1-h+, and COL7<sup>m-/-</sup>; CMV-h+) but not in the wild-type mice. From the density of immunoblot bands, amounts of human COL7 expressed in the whole-skin samples were the greatest in COL7<sup>m-/-</sup>; col1-h+ line among the three lines of rescued mice. The other two rescued lines (COL7<sup>m-/-</sup>; K14-h+ and COL7<sup>m-/-</sup>; CMV-h+) expressed roughly similar amounts of human COL7.

COL7<sup>m-/-</sup>, col1-h<sup>+</sup>, and COL7<sup>m-/-</sup>, CMV-h<sup>+</sup>) showed normal appearance at birth, and no DEB phenotype was observed (Figure 3, A, D, G, J, and M). Remarkably, all of the rescued mice (COL7<sup>m-/-</sup>, K14-h<sup>+</sup>, COL7<sup>m-/-</sup>, col1-h<sup>+</sup>, and COL7<sup>m-/-</sup>, CMV-h<sup>+</sup>) exhibited reproductive ability despite the fact that the original COL7<sup>m-/-</sup> mice were lethal and unable to reproduce. All of these rescued mice had at least a 1-year lifespan, similar to that of wild-type mice. We could not detect any blistering, even on a histological scale (Figure 3, B, E, H, K, and N) and immunofluorescence study using LH7.2 showed positive linear staining of COL7 along the BMZ in all three lines of rescued mice (COL7<sup>m-/-</sup>, K14-h<sup>+</sup>, COL7<sup>m-/-</sup>, col1-h<sup>+</sup>, and COL7<sup>m-/-</sup>, CMV-h<sup>+</sup>) (Figure 3, C, F, I, L, and O). The pattern of positive staining was essentially identical to that in the respective original transgenic mice (Figure 2, A–H). Immunoblot analysis for human COL7 in the whole-skin samples from the transgenic rescued mice confirmed that human COL7 protein was expressed in the whole skin of all three lines of rescued mice (COL7<sup>m-/-</sup>, K14-h<sup>+</sup>, COL7<sup>m-/-</sup>, col1-h<sup>+</sup>, and COL7<sup>m-/-</sup>, CMV-h<sup>+</sup>) (Figure 3P). The thicknesses of the immunoblot bands suggested that, in the whole-skin samples, COL7<sup>m-/-</sup>, col1-h<sup>+</sup> expressed the most human COL7 among the three lines of rescued mice, and the other two rescued lines, COL7<sup>m-/-</sup>, CMV-h<sup>+</sup> and COL7<sup>m-/-</sup>, K14-h<sup>+</sup>, produced similarly less human COL7.

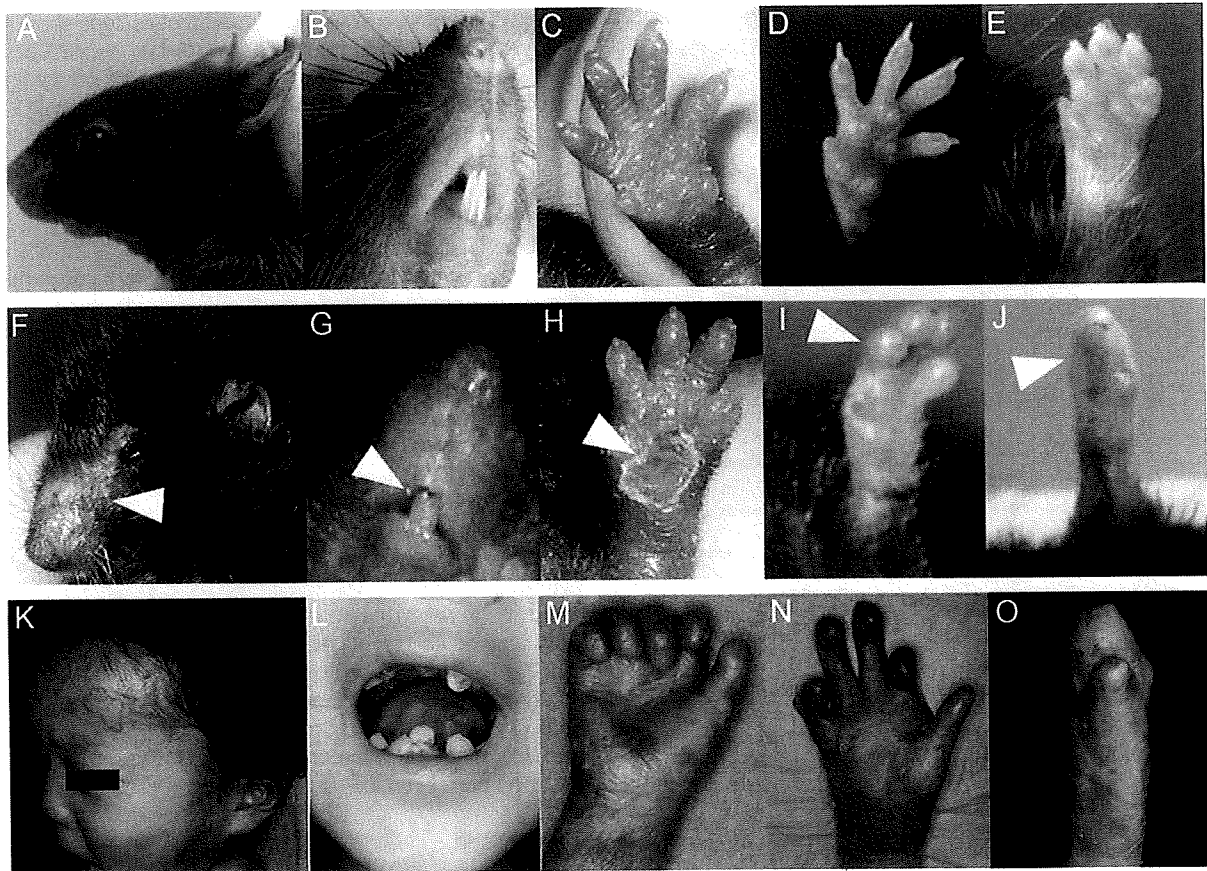
Electron microscopy of the skin showed newly formed anchoring fibrils in the sublamina densa area in all of the rescued mice (COL7<sup>m-/-</sup>, K14-h<sup>+</sup>, COL7<sup>m-/-</sup>, col1-h<sup>+</sup>, and COL7<sup>m-/-</sup>, CMV-h<sup>+</sup>) (Figure 4, A, C, E, G, and I). Semi-quantitative morphometric analysis of numbers of anchoring fibrils on electron microscopic images revealed the anchoring fibril density in each mouse line as follows (mean ± SD number of anchoring fibrils/μm): wild-type COL7<sup>m+/+</sup>, 3.41 ± 0.43; COL7<sup>m-/-</sup>, 0.00 ± 0.00; COL7<sup>m-/-</sup>, K14-h<sup>+</sup>, 2.60 ± 0.46; COL7<sup>m-/-</sup>, col1-h<sup>+</sup>, 2.85 ± 0.39; and COL7<sup>m-/-</sup>, CMV-h<sup>+</sup>, 3.09 ± 0.30 (Figure 4K). Immunoelectron microscopic analysis of the skin obtained from each line of rescued mice revealed that LH7.2-labeled gold particles were localized in the lamina densa of the BMZ (Figure 4, B, D, F, H, and J). The epitopes of LH7.2 monoclonal antibody are known to react to the NC-1 domain of COL7, which is known to be located along the lamina densa.<sup>12</sup> The results suggest that COL7 synthesized from transgenes functioned correctly, irrespective of whether it originated from fibroblasts or from keratinocytes.

#### Generation of an Exact DEB Model Mice Carrying Human COL7A1 Mutation

In the course of cloning experiments, we obtained several mutant COL7A1 clones that demonstrated abnormal COL7A1 expression. Subsequent sequence analysis revealed that one of those clones had a c.7528delG mutation in the COL7A1 cDNA. We then constructed an expression vector of the mutated COL7A1 under the K14 promoter and generated the transgenic mice. Next, we crossed these mutant COL7<sup>K14-Δh</sup> transgenic mice with COL7<sup>m+/+</sup> het-



**Figure 4.** Transgene products, which are human COL7 molecules, correctly form anchoring fibrils in the rescued mice. Electron microscopy (EM) (A, C, E, G, and I) demonstrated intact anchoring fibrils (black arrowheads) in the sublamina densa area in a wild-type mouse (A). In contrast, the COL7<sup>m-/-</sup> mouse had no anchoring fibrils (C). In all three rescued mice lines (keratinocyte-targeted rescued COL7<sup>m-/-</sup>, K14-h<sup>+</sup> [E], fibroblast-targeted rescued COL7<sup>m-/-</sup>, col1-h<sup>+</sup> [G], and ubiquitous CMV promoter-driven rescued COL7<sup>m-/-</sup>, CMV-h<sup>+</sup> [I]), anchoring fibril formation was restored in the sublamina densa area (black arrowheads). Immunoelectron microscopy (IEM) using LH7.2 (B, D, F, H, and J) revealed no human COL7 labeling (gold particle) in intact anchoring fibrils (black arrowheads) of a wild-type mouse (B). The COL7<sup>m-/-</sup> mouse had neither anchoring fibrils nor human COL7 labeling (D). Human COL7 (immunogold particles, white arrowheads) was localized in the lamina densa of the basement membrane zone in all three rescued mice: keratinocyte-targeted rescued COL7<sup>m-/-</sup>, K14-h<sup>+</sup> (F), fibroblast-targeted rescued COL7<sup>m-/-</sup>, col1-h<sup>+</sup> (H), and ubiquitous CMV promoter-driven rescued COL7<sup>m-/-</sup>, CMV-h<sup>+</sup> (J). Black arrowheads, anchoring fibrils; white arrowheads, human COL7 labeling (immunogold particles); LD, lamina densa. Scale bars = 200 nm. **K:** Semi-quantitative morphometric analysis of anchoring fibril density. Anchoring fibril density was highest in ubiquitous CMV promoter-driven rescued COL7<sup>m-/-</sup>, CMV-h<sup>+</sup> second highest in fibroblast-targeted rescued COL7<sup>m-/-</sup>, col1-h<sup>+</sup> and lowest in keratinocyte-targeted rescued COL7<sup>m-/-</sup>, K14-h<sup>+</sup> mice among the three lines of rescued mice, although no statistically significant difference was observed between any combination of the three lines.

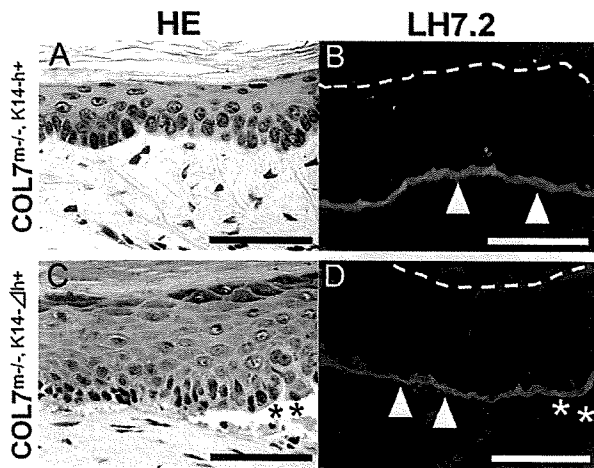


**Figure 5.** DEB model mice carrying a human *COL7A1* mutation precisely reproduce the DEB phenotype. **A–E:** *Col7a1* knockout mice rescued by full-length human *COL7A1* ( $COL7^{m-/-, K14^{h+}}$ ) are clinically normal. Forepaws of  $COL7^{m-/-, K14^{h+}}$  mice at 14 days (**C**), 30 days (**D**), and 60 days of age (**E**). **F–J:** *Col7a1* knockout mice rescued by mutated human *COL7A1* ( $COL7^{m-/-, K14^{\Delta h+}}$ ) show gradual development of mild alopecia (**F**, arrowhead), yellowish dental caries (**G**, arrowhead) and fusion of the paw digits (**I** and **J**, arrowheads) corresponding to the clinical phenotype of human DEB (**K** and **M**: A 2-year-old male patient harboring *COL7A1* mutations, c[5818delC] + p[Gly2623Ser].<sup>13</sup> **L:** A 10-year-old female patient whose mutations were unidentified. The diagnosis was confirmed by ultrastructural observation and immunofluorescence studies. **N:** A 15-year-old male patient with p[Gly2576Arg] + [Glu2858X].<sup>14</sup> **O:** A 51-year-old female patient harboring p[Gly1815Arg] + c[5818delC].<sup>15</sup>) Forepaws of  $COL7^{m-/-, K14^{\Delta h+}}$  mice were documented at 14 days (**H**, scarring, arrowhead), 30 days (**I**, mild fusion), and 60 days of age (**J**, complete fusion).

erozygous mice to obtain mutant  $COL7^{m+/-, K14-\Delta h+}$  mice. We then performed transgenic rescue experiments by intercrossing these mice ( $COL7^{m+/-, K14-\Delta h+}$ ) and obtained  $COL7^{m-/-, K14-\Delta h+}$  mice. Immunoblot analysis on epidermal extract samples from  $COL7^{m-/-, K14-\Delta h+}$  mice confirmed the expression of short, truncated human COL7 derived from the mutant *COL7A1* (data not shown).

From birth, the  $COL7^{m-/-, K14-\Delta h+}$  mice were indistinguishable from their wild-type littermates and showed no blistering, not even on the paws, despite the fact that hemorrhagic bullae are always found in  $COL7^{m-/-}$  mice. The growth of the human mutant-rescued mice ( $COL7^{m-/-, K14-\Delta h+}$ ) was retarded, however, compared with that of their wild-type littermates. Interestingly, the  $COL7^{m-/-, K14-\Delta h+}$  mice gradually developed the DEB phenotype, including nail dystrophy, scarring on the paws, fusion of the digits, yellowish dental caries, and mild alopecia, characteristic features of human RDEB (Figure 5, K–O).<sup>13–15</sup> It was difficult to distinguish the alopecia seen in the  $COL7^{m-/-, K14-\Delta h+}$  mice from barbarism only from clinical appearance. However, the penetration of the alopecia is almost 100% in the  $COL7^{m-/-, K14-\Delta h+}$  mice, whereas only a few wild-type lit-

termates that were kept in the same condition showed barbarism. Thus, this alopecia was considered to be a feature specific to the  $COL7^{m-/-, K14-\Delta h+}$  mice. These DEB clinical phenotypic manifestations were evident at 2 months of age (Figure 5, F–J). The clinical course of the forepaws showed a phenotype that is very characteristic of DEB. The  $COL7^{m-/-, K14-\Delta h+}$  mice showed no blistering at birth, yet there was scarring of the forepaws 2 weeks later (Figure 5H). By 1 month, the paws had become mildly fused (Figure 5I), and complete fusion of paws (mitten deformity) was observed at 2 months (Figure 5J). The growth of the full-length human gene-rescued mice ( $COL7^{m-/-, K14^{h+}}$ ) did not differ notably from that of the wild-type mice (Figure 5, A–E). During histopathological investigation, although clinically detectable blistering was not observed, we demonstrated microblistering along the dermal-epidermal junction in these mice ( $COL7^{m-/-, K14-\Delta h+}$ ) by histopathological analysis (Figure 6, A and C). Immunofluorescence analysis showed immunoreactivity of human COL7 in the BMZ of the  $COL7^{m-/-, K14-\Delta h+}$  mice (Figure 6, B and D). Most of the human mutant mice had about a 6-month lifespan (Figure 5,



**Figure 6.** The humanized DEB model mouse shows subepidermal blistering with deposition of mutant human COL7 at the dermoepidermal junction. **A:** A  $COL7^{m-/-, K14-h+}$  mouse has histopathologically normal skin. **C:** A  $COL7^{m-/-, K14-Δh+}$  mouse shows subepidermal blistering (**asterisks**). **B** and **D:** Immunofluorescence study using anti-human COL7 antibody, LH7.2, reveals positive linear staining within the BMZ (**arrowheads**), corresponding to normal and mutant human COL7 in a  $COL7^{m-/-, K14-h+}$  mouse and a  $COL7^{m-/-, K14-Δh+}$  mouse, respectively. Dotted lines demarcate the skin surface. Scale bars = 50  $\mu$ m.

F-J). Thus, the clinical manifestations of human DEB were reproduced in the mouse by corrective transfer of human mutated *COL7A1* gene

### Discussion

COL7 is a major component of anchoring fibril loop structures beneath the epidermal basement membrane<sup>12,16</sup>. Previous studies have indicated that epidermal keratinocytes are the primary source of COL7 in developing human skin<sup>5,6</sup>. Thus, epidermal keratinocytes have been the main focus in the development of corrective gene therapies for DEB caused by *COL7A1* mutations. However, we recently showed that gene-transferred fibroblasts can supply a larger proportion of COL7 to the new dermal-epidermal junction as efficiently as gene-transferred keratinocytes<sup>17</sup>. Moreover, fibroblasts are more robust and less susceptible to growth arrest and differentiation than are epidermal keratinocytes.<sup>6</sup> Our study is the first *in vivo* study to show that keratinocytes and fibroblasts, through direct comparative studies, are both feasible targets for DEB gene therapy. In addition, this study can be extended to other basement membrane proteins, and fibroblasts may provide those proteins from the dermis toward the epidermis.

We first generated several transgenic mice with COL7 expression under the control of each of the following promoters: K14, *col1a2*, and CMV. We have shown that COL7 expression from either keratinocytes or dermal fibroblasts can be fully integrated into the epidermal BMZ *in vivo*. We have also shown that expression of COL7 by either keratinocytes or fibroblasts can successfully rescue  $COL7^{m-/-}$  mice.<sup>3</sup> Consequently, the rescued mice ( $COL7^{m-/-, K14-h+}$ ,  $COL7^{m-/-, col1-h+}$ , and  $COL7^{m-/-, CMV-h+}$ ) show expression of human COL7 under the control of the different pro-

motors. These three different rescued mouse lines show no evidence of the DEB phenotype, and their reproductive ability was restored. Ultrastructurally, newly formed anchoring fibrils were present, and the NC-1 domain of COL7 localized precisely in the lamina densa of the BMZ in the rescued mice. Collectively, these results provide future prospects for corrective gene therapy for DEB.

Generally speaking, the nature of promoters used in transgenes does not always define the amount of transgene expression in transgenic mice. In the present study, immunofluorescence and immunoblot analysis suggested that fibroblast-targeted rescued  $COL7^{m-/-, col1-h+}$  mice expressed more human COL7 than that expressed in ubiquitous CMV promoter-driven rescued  $COL7^{m-/-, CMV-h+}$  mice and keratinocyte-targeted rescued  $COL7^{m-/-, K14-h+}$  mice. Interestingly, in contrast, semiquantitative morphometric analysis of anchoring fibril density revealed that anchoring fibril density was highest in the ubiquitous CMV promoter-driven rescued  $COL7^{m-/-, CMV-h+}$  mice, among the three lines of rescued mice, although no statistically significant difference was confirmed. We cannot explain the exact mechanism behind this discrepancy. In ubiquitous CMV promoter-driven rescued  $COL7^{m-/-, CMV-h+}$  skin, COL7 is produced by both fibroblasts and keratinocytes, similar to the physiological manner of COL7 expression. Thus, we speculate that, in  $COL7^{m-/-, CMV-h+}$  skin, COL7 peptides might be more efficiently assembled to form anchoring fibrils, even if less protein is expressed than in the  $COL7^{m-/-, col1-h+}$  or  $COL7^{m-/-, K14-h+}$  skin in which COL7 is expressed only by fibroblasts or keratinocytes, respectively.

The mice developed in this study can also provide a useful model for immunobullous diseases involving COL7. Recently, we succeeded in generating a bullous pemphigoid model.<sup>18</sup> Passive transfer of bullous pemphigoid autoantibodies into wild-type mice has failed to induce skin lesions, because of differences between humans and mice in the amino acid sequence of the pathogenic epitope of the autoantigen, COL7.<sup>19</sup> We injected the patients' autoantibody into murine COL7 knockout mice that had been rescued by the expression of the human autoantigen. This resulted in successful reactions by autoantigens and autoantibodies, thereby producing the bullous pemphigoid phenotype. Epidermolysis bullosa acquisita is an autoimmune blistering disorder, and the patients' autoantibodies react to COL7. Therefore, the rescued mice with humanized COL7 that we produced should be useful in future research on epidermolysis bullosa acquisita as well.

Another interesting aspect of the present study is that we were able to develop  $COL7^{K14-Δh+}$  transgenic mice with human *COL7A1* cDNA containing the mutation c.7528delG. The  $COL7^{K14-Δh+}$  transgenic mice and the  $COL7^{m-/-, K14-Δh+}$  rescued mice showed positive human COL7 staining at the BMZ, indicating that COL7 without the NC-2 domain can still form a triple helix and be secreted by keratinocytes. The characteristic component of all collagens is the triple helix formed by three subunits, and its assembly is based on the repetition of the Gly-X-Y repeats. It has been suggested that a zipper-like mechanism of triple helix formation starts from the C

terminus toward the N terminus in collagens I and IV<sup>20-22</sup> and from the N-terminal to the C-terminal direction in epidermal type XVII collagen<sup>23</sup> Our experiments using the genetically engineered mouse model suggest that the N- to C-terminal mechanism of triple helix formation is also possible for COL7 However, lack of the NC-2 domain, which is critical for antiparallel-dimer formation, might cause partial and weak immunoreactivity of human COL7 in the BMZ of COL7<sup>m-/-</sup>; K14-Δh<sup>+/+</sup> mice This study demonstrates the importance of the NC-2 domain in COL7 formation and assembly *in vivo*.

Of importance, we have generated a mouse model of DEB that allows for long-term studies that were not possible with the previously generated neonatal lethal COL7<sup>m-/-</sup> *col7a1* knockout mice. A surviving DEB mouse model (the mouse COL7 hypomorphic mouse) that was recently reported expresses mouse COL7 at approximately 10% of normal levels<sup>4</sup> These mice could survive longer than *Col7a1* knockout mouse (COL7<sup>m-/-</sup>) and present clinical phenotypes (mitten hands and feet) similar to those of human DEB The phenotypes of these model mice were produced from the gene-engineered mouse COL7 gene using a hypomorphic technique. These mice had a high mortality rate (67%) within 28 days without a change to a liquid diet consisting of infant milk On the contrary, our novel mouse models of RDEB were generated by completely different methodology using a mutated human *COL7A1* gene, and the mouse could survive longer without use of a liquid diet Surprisingly, our original DEB model mouse is very similar to humans not only in terms of clinical manifestations but also in terms of the genetic background In fact, the COL7<sup>m-/-</sup>; K14-Δh<sup>+/+</sup> mice demonstrated nail dystrophy, scarring on the paws, fusion of the digits, yellowish dental caries, and mild alopecia, even in the absence of overt blistering The previous *col7a1* knockout COL7<sup>m-/-</sup> mice developed spontaneous blistering soon after birth and died within several days<sup>3</sup> Thus, COL7<sup>m-/-</sup> mice have not been available for long-term experiments. In this study, the production of rescued mice with mutated *COL7A1* (COL7<sup>m-/-</sup>; K14-Δh<sup>+/+</sup>) has given us a surviving model of DEB This model has great potential for future research into the pathomechanisms of DEB, wound healing, the development of squamous cell carcinomas, and the development of molecular therapies for patients with DEB.

Although we used cDNA with the mutation c.7528delG, which causes a premature stop termination codon (PTC), the consequences of the PTC mutation in the *COL7A1* cDNA are different from those in the *COL7A1* gene Genomic PTC mutations are subject to nonsense-mediated mRNA decay, resulting in mRNA degradation in some instances. In the literature, genomic PTC mutations in *COL7A1* were previously reported to result in nonsense-mediated mRNA decay and absence of COL7 protein synthesis in severe generalized cases of RDEB<sup>24,25</sup> Whether a genomic PTC mutation leads to nonsense-mediated mRNA decay depends on the mutation site<sup>26</sup> In contrast, the PTC mutation in cDNA does not lead to mRNA decay and is thought to generate a truncated protein. In fact, we confirmed the expression of human COL7 derived from human mutant *COL7A1* in the COL7<sup>m-/-</sup>; K14-Δh<sup>+/+</sup> mice by immunoblot analysis (data

not shown) and immunofluorescence staining (Figure 6D) in the present study Approximately 300 distinct *COL7A1* mutations have been identified in patients with DEB around the world, and the clinical features, severity, prognosis, and response to treatment vary depending on the specific mutation.<sup>15,24,27-31</sup> Our understanding of how specific mutations produce differing clinical presentations and prognoses is limited We believe that our systems have the advantage of being able to use human genes. Because the COL7 gene is almost 30 kb in size, introduction of the gene with PTC mutation might be impractical However, if we generate the same mouse models with the patient-specific missense mutations in the cDNA or with the patient-specific PTC mutation in partial genomic DNA, which was inserted in the cDNA, then they might be useful for evaluating the prognosis of each patient with a certain mutation and for developing a mutation-specific treatment. This strategy could be extended to the development of therapies tailored to other, currently intractable inherited diseases

### Acknowledgments

We thank Ms Akari Nagasaki and Ms. Shizuka Miyakoshi for their technical assistance.

### References

- 1 Fine JD, Eady RA, Bauer EA, Bauer JW, Bruckner-Tuderman L, Heagerty A, Hintner H, Hovnanian A, Jonkman MF, Leigh I, McGrath JA, Mellerio JE, Murrell DF, Shimizu H, Uitto J, Vahlquist A, Woodley D, Zambruno G. The classification of inherited epidermolysis bullosa (EB) Report of the Third International Consensus Meeting on Diagnosis and Classification of EB. *J Am Acad Dermatol* 2008, 58 931-950
- 2 Uitto J, Pulkkinen L. Molecular genetics of heritable blistering disorders. *Arch Dermatol* 2001, 137 1458-1461
- 3 Heinonen S, Mannikko M, Klement JF, Whitaker-Menezes D, Murphy GF, Uitto J. Targeted inactivation of the type VII collagen gene (*Col7a1*) in mice results in severe blistering phenotype: a model for recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *J Cell Sci* 1999, 112 3641-3648
- 4 Fritsch A, Loeckermann S, Kern JS, Braun A, Bosl MR, Bley TA, Schumann H, von Elverfeldt D, Paul D, Erlacher M, von Rautenfeld DB, Hausser I, Fassler R, Bruckner-Tuderman L. A hypomorphic mouse model of dystrophic epidermolysis bullosa reveals mechanisms of disease and response to fibroblast therapy. *J Clin Invest* 2008, 118 1669-1679
- 5 Ryyanen J, Sollberg S, Parente MG, Chung LC, Christiano AM, Uitto J. Type VII collagen gene expression by cultured human cells and in fetal skin: abundant mRNA and protein levels in epidermal keratinocytes. *J Clin Invest* 1992, 89 163-168
- 6 Goto M, Sawamura D, Ito K, Abe M, Nishie W, Sakai K, Shibaki A, Akiyama M, Shimizu H. Fibroblasts show more potential as target cells than keratinocytes in COL7A1 gene therapy of dystrophic epidermolysis bullosa. *J Invest Dermatol* 2006, 126 766-772
- 7 Ortiz-Urda S, Lin Q, Green CL, Keene DR, Marinkovich MP, Khavari PA. Injection of genetically engineered fibroblasts corrects regenerated human epidermolysis bullosa skin tissue. *J Clin Invest* 2003, 111 251-255
- 8 Woodley DT, Krueger GG, Jorgensen CM, Fairley JA, Atha T, Huang Y, Chan L, Keene DR, Chen M. Normal and gene-corrected dystrophic epidermolysis bullosa fibroblasts alone can produce type VII collagen at the basement membrane zone. *J Invest Dermatol* 2003, 121 1021-1028
- 9 Wong T, Gammon L, Liu L, Mellerio JE, Dopping-Hepenstal PJ, Pacy J, Elia G, Jeffery R, Leigh IM, Navsaria H, McGrath JA. Potential of

- fibroblast cell therapy for recessive dystrophic epidermolysis bullosa  
*J Invest Dermatol* 2008, 128 2179–2189
- 10 Shibaki A, Sato A, Vogel JC, Miyagawa F, Katz SI Induction of GVHD-like skin disease by passively transferred CD8<sup>+</sup> T-cell receptor transgenic T cells into keratin 14-ovalbumin transgenic mice  
*J Invest Dermatol* 2004, 123 109–115
  - 11 Denton CP, Zheng B, Shiwen X, Zhang Z, Bou-Gharios G, Eberspaecher H, Black CM, de Crombrughe B Activation of a fibroblast-specific enhancer of the proalpha2(I) collagen gene in tight-skin mice  
*Arthritis Rheum* 2001, 44 712–722
  - 12 Shimizu H, Ishiko A, Masunaga T, Kurihara Y, Sato M, Bruckner-Tuderman L, Nishikawa T Most anchoring fibrils in human skin originate and terminate in the lamina densa  
*Lab Invest* 1997, 76 753–763
  - 13 Sawamura D, Mochitomi Y, Kanzaki T, Nakamura H, Shimizu H Glycine substitution mutations by different amino acids at the same codon in *COL7A1* cause different modes of dystrophic epidermolysis bullosa inheritance  
*Br J Dermatol* 2006, 155 834–837
  - 14 Shimizu H, McGrath JA, Christiano AM, Nishikawa T, Uitto J Molecular basis of recessive dystrophic epidermolysis bullosa genotype/phenotype correlation in a case of moderate clinical severity  
*J Invest Dermatol* 1996, 106 119–124
  - 15 Sawamura D, Goto M, Yasukawa K, Sato-Matsumura K, Nakamura H, Ito K, Nakamura H, Tomita Y, Shimizu H Genetic studies of 20 Japanese families of dystrophic epidermolysis bullosa  
*J Hum Genet* 2005, 50 543–546, erratum in *J Hum Genet* 2006, 51 839
  - 16 Uitto J, Chung-Honet LC, Christiano AM Molecular biology and pathology of type VII collagen  
*Exp Dermatol* 1992, 1 2–11
  - 17 Woodley DT, Keene DR, Atha T, Huang Y, Ram R, Kasahara N, Chen M Intradermal injection of lentiviral vectors corrects regenerated human dystrophic epidermolysis bullosa skin tissue in vivo  
*Mol Ther* 2004, 10 318–326
  - 18 Nishie W, Sawamura D, Goto M, Ito K, Shibaki A, McMillan JR, Sakai K, Nakamura H, Olsz E, Yancey KB, Akiyama M, Shimizu H Humanization of autoantigen  
*Nat Med* 2007, 13 378–383
  - 19 Liu Z, Diaz LA, Troy JL, Taylor AF, Emery DJ, Fairley JA, Giudice GJ A passive transfer model of the organ-specific autoimmune disease, bullous pemphigoid, using antibodies generated against the hemidesmosomal antigen BP180  
*J Clin Invest* 1993, 92 2480–2488
  - 20 Engel J, Prockop DJ The zipper-like folding of collagen triple helices and the effects of mutations that disrupt the zipper  
*Annu Rev Biophys Chem* 1991, 20 137–152
  - 21 Beck K, Boswell BA, Ridgway CC, Bächinger HP Triple helix formation of procollagen type I can occur at the rough endoplasmic reticulum membrane  
*J Biol Chem* 1996, 271 21566–21573
  - 22 Soder S, Poschl E The NC1 domain of human collagen IV is necessary to initiate triple helix formation  
*Biochem Biophys Res Commun* 2004, 325 276–280
  - 23 Areida SK, Reinhardt DP, Muller PK, Fietzek PP, Kowitz J, Marrinkovich MP, Nolbohm H Properties of the collagen type XVII ectodomain: evidence for N- to C-terminal triple helix folding  
*J Biol Chem* 2001, 276 1594–1601
  - 24 Hilal L, Rochat A, Duquesnoy P, Blanchet-Bardon C, Wechsler J, Martin N, Christiano AM, Barrandon Y, Uitto J, Goossens M, Hovnanian A A homozygous insertion-deletion in the type VII collagen gene (*COL7A1*) in Hallopeau-Siemens dystrophic epidermolysis bullosa  
*Nat Genet* 1993, 5 287–293
  - 25 Hovnanian A, Rochat A, Bodemer C, Petit E, Rivers CA, Prost C, Fraitag S, Christiano AM, Uitto J, Lathrop M, Barrandon Y, de Prost Y Characterization of 18 new mutations in *COL7A1* in recessive dystrophic epidermolysis bullosa provides evidence for distinct molecular mechanisms underlying defective anchoring fibril formation  
*Am J Hum Genet* 1997, 61 599–610
  - 26 Lejeune F, Maquat LE Mechanistic links between nonsense-mediated mRNA decay and pre-mRNA splicing in mammalian cells  
*Curr Opin Cell Biol* 2005, 17 309–315
  - 27 Mellerio JE, Dunnill MG, Allison W, Ashton GH, Christiano AM, Uitto J, Eady RA, McGrath JA Recurrent mutations in the type VII collagen gene (*COL7A1*) in patients with recessive dystrophic epidermolysis bullosa  
*J Invest Dermatol* 1997, 109 246–249
  - 28 Pulkkinen L, Uitto J Mutation analysis and molecular genetics of epidermolysis bullosa  
*Matrix Biol* 1999, 18 29–42
  - 29 Gardella R, Castiglia D, Posteraro P, Bernardini S, Zoppi N, Paradisi M, Tadini G, Barlati S, McGrath JA, Zambruno G, Colombi M Genotype-phenotype correlation in Italian patients with dystrophic epidermolysis bullosa  
*J Invest Dermatol* 2002, 119 1456–1462
  - 30 Kern JS, Kohlhase J, Bruckner-Tuderman L, Has C Expanding the *COL7A1* mutation database: novel and recurrent mutations and unusual genotype-phenotype constellations in 41 patients with dystrophic epidermolysis bullosa  
*J Invest Dermatol* 2006, 126 1006–1012
  - 31 Varki R, Sadowski S, Uitto J, Pfendner E Epidermolysis bullosa II: Type VII collagen mutations and phenotype-genotype correlations in the dystrophic subtypes  
*J Med Genet* 2007, 44 181–192

## 本邦における皮膚科受診患者の多施設横断四季別全国調査

日本皮膚科学会学術委員会

古江 増隆<sup>1) 2)\*</sup> 山崎 雙次<sup>1)</sup> 神保 孝一<sup>1)</sup> 土田 哲也<sup>1)</sup>  
天谷 雅行<sup>1)</sup> 田中 俊宏<sup>1) 2)</sup> 松永佳世子<sup>1) 2)</sup> 武藤 正彦<sup>1) 2)</sup>  
森田 栄伸<sup>1) 2)</sup> 秋山 真志<sup>2)</sup> 相馬 良直<sup>2)</sup> 照井 正<sup>2)</sup>  
真鍋 求<sup>2)</sup>

### 要 旨

〔目的〕我が国の皮膚科受診患者の皮膚疾患の頻度、性別、年齢分布、気候との関連性などを多施設大規模調査によって明らかにすることを目的とした。

〔方法〕全国の大学病院76施設、病院55施設、診療所59施設(計190施設)において、2007年5月、8月、11月、および2008年2月の各月の第2週目を目安に、その週のいずれか1日を受診した初診・再診を問わず外来、および入院中の患者全てを対象に、「性別」、「年齢」、「診断名」を所定のマークシート調査に記録した。各調査期間における調査協力施設地域の気温、および湿度に関するデータは、気象庁・気象統計情報を使用した。

〔結果〕4回の調査すべてに協力いただいた170施設(大学病院69施設、病院45施設、診療所56施設)から回収した67,448票を解析した。上位20疾患を列挙すると、その他の湿疹、アトピー性皮膚炎、足白癬、蕁麻疹・血管浮腫、爪白癬、ウイルス性疣贅、乾癬、接触皮膚炎、ざ瘡、脂漏性皮膚炎、手湿疹、その他の皮膚良性腫瘍、円形脱毛症、帯状疱疹・疱疹後神経痛、皮膚潰瘍(糖尿病以外)、痒疹、粉瘤、尋常性白斑、脂漏性角化症、薬疹・中毒疹の順であり、上位20疾患で皮膚科受診患者の85.34%を占めた。疾患ごとに特徴的な年齢分布を示した。性差が明らかな疾患が存在した。気温や湿度と正負の相関を示す疾患が存在した。

〔結語〕本調査によって21世紀初頭の皮膚科受診患者の実態を明らかにし得た。本調査が今後も定期的に継続されることで、社会皮膚科学的視野にたった皮膚疾患の理解が深まると考えた。

### はじめに

皮膚は生体の最外表を被覆し、生体を防御している。そのため、皮膚は人の一生の間に、短期あるいは長期的に様々な外因性・内因性刺激にさらされる。皮膚疾患は多彩であり、また高頻度である所以である。皮膚疾患のなかには、局所の安静が保てずに、外因性・内因性刺激を除去し得ないことなどから難治性であるもの、また、整容的な面から患者の生活の質(quality of life)を極端に下げるものもある。一方、日常よく遭遇する、罹患率、有病率が高く、患者数の多い疾患として、「かぶれ」「みずむし」「とびひ」など俗語として国民に広く知られている皮膚疾患も多い。罹患率、有病率が高く、患者数の多い疾患であるだけに、治療法の指針(ガイドライン)の策定が期待される。

日本皮膚科学会では、これまでに「皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン」、「蕁麻疹・血管性浮腫の治療ガイドライン」、「アトピー性皮膚炎診療ガイドライン」、「疥癬診療ガイドライン」、「全身性強皮症・診療ガイドライン」、「水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症診療ガイドライン」、「皮膚リンパ腫診療ガイドライン」、「膿疱性乾癬(汎発型)診療ガイドライン」、「神経線維腫症1型(レックリングハウゼン病)の診断基準および治療ガイドライン」、「結節性硬化症の診断基準および治療ガイドライン」、「尋常性ざ瘡治療ガイドライン」、「血管炎・血管障害ガイドライン」、「皮膚真菌症診断・治療ガイドライン」などを整備し、公表してきた(<http://www.dermatol.or.jp/>)。加えて、脱毛症、創傷・熱傷、接触皮膚炎などの疾患群に対するガイドラインが作成

<sup>1)</sup>2006・2007年度日本皮膚科学会学術委員(\*:委員長)

<sup>2)</sup>2008・2009年度日本皮膚科学会学術委員(\*:委員長)

\*日本皮膚科学会ホームページ(<http://www.dermatol.or.jp>)にて掲載

途上である。また、皮膚疾患の日常性と難治性に鑑み、皮膚疾患の現状と課題を「皮膚科白書」として編纂し、行政や報道機関に配布する事業を展開してきた（日本皮膚科学会ホームページ参照）。

これらの社会的活動の中で直面し、解決しなければならない大きな疑問点が浮上した。それは、診療ガイドラインが作成されている疾患の患者数が、全皮膚疾患患者数の何パーセントをカバーしているものなのか、という極めて根底的な疑問であった。言い換えれば、整備されたガイドラインの知識を、何パーセントの患者に「患者の利益」として還元できるのか、ということであった。

この疑問に応えるために、2006年、日本皮膚科学会理事会は、本邦における皮膚科受診患者の多施設横断四季別全国調査を実施することを決定した。日本皮膚科学会学術委員会は、理事会の決定に従い、北海道から沖縄まで皮膚科を受診した患者の疾患名調査を行う準備を開始し、調査協力をお願いする大学、基幹病院、診療所の推薦を各大学に依頼した。調査はマークシートを用い、2007年度に4回（春夏秋冬）行うこととした。学会を基盤とするこのような全国調査は、歴史的にも、また世界的にも類を見ない活動と思われる。本調査の詳細な解析報告はすでにPDFとして日本皮膚科学会ホームページ（<http://www.dermatol.or.jp/index.html>）に公開している。公開したPDFは、「21世紀初頭の我が国の皮膚科診療の縮図」として後世に残すべき報告内容をきわめて数多く包含するため大部となったが、上記の背景から、正確な数値（情報）を残すことを最大の目的とした。本論文は、その概要を縮小版として日本皮膚科学会雑誌に報告し広く普及させることを目的としている。なお、本論文内の多くの図表はホームページ掲載のPDF参照という形で割愛させていただいた。

## 対象と方法

### 1. 定点対象施設

全国大学医学部皮膚科施設に対し本調査の趣旨を説明し、調査協力同意の得られた大学医学部皮膚科、その関連基幹病院皮膚科、および皮膚科診療所（大学病院76施設、病院55施設、診療所59施設 計190施設）において実施した\*（PDF/調査協力施設一覧を参照）。このうち、下記4回の調査すべてに協力いただいた施設は170施設（大学病院69施設、病院45施設、診療所56施設）であった。

### 2. 調査期間および調査日

2007年5月、8月、11月、および2008年2月の各月の第2週目を目安に、その週のいずれか1日を調査日と定め、1年間を通じ4回の調査を行った。なお、調査日（曜日）については各協力施設が任意に選択した。

### 3. 調査方法

上記の調査日の1日を通して、調査協力施設の皮膚科を受診した初診・再診を問わず外来、および入院中の患者全てを対象に、「性別」、「年齢」、「診断名」を所定のマークシート調査に記録した\*（PDF/調査関係資料を参照）。なお、併発等診断名が複数存在するものは複数選択し、診断名がマークシート調査票に記載のない疾患名の場合、および初診等で調査当日に診断が未確定の場合は、「上記以外の疾患（診断未定）」欄にマークし、具体的疾患名等を記載した。また、疾患名の分類は、日本皮膚科学会認定皮膚科専門医研修目標および研修内容（2003年改訂）に準じて行った。

### 4. 集計方法

各協力施設より回収したマークシート調査票は、各回の調査ごとにマークシート処理システムにて読取を行いデータ化した。また、「上記以外の疾患（診断未定）」欄の記述項目については、日本皮膚科学会学術委員会にて、全記述項目の再分類、および選択診断名の追加等のデータクリーニングを実施し、最終的な固定データとした\*（PDF/調査関係資料を参照）。なお、各調査期間における調査協力施設地域の気温、および湿度に関するデータは、気象庁・気象統計情報を使用した。

### 5. 倫理的配慮

本調査は「疫学研究に関する倫理指針」（文部科学省・厚生労働省、2004年改訂）に基づき企画実施されており、倫理的配慮、および個人情報保護に関する法律を遵守し行われたものであり、外部倫理委員会、および日本皮膚科学会倫理委員会の承認を得て実施された。

### 6. 統計学的解析方法

相関に関する解析はSpearmanの順位相関係数の有意差検定を用いて行い、 $p < 0.05$ を統計学的に有意と判定した。



表 1 調査協力施設ならびに回収調査票の内訳

施設数

施設種別	調査時期				全施設*1	全調査(4回)参加施設*2
	第1回(5月)	第2回(8月)	第3回(11月)	第4回(2月)		
大学	75	72	74	73	76	69
病院	51	50	51	53	55	45
診療所	58	56	58	58	59	56
合計	184	178	183	184	190	170

全施設\*1の回収調査票数

施設種別	調査時期				合計
	第1回(5月)	第2回(8月)	第3回(11月)	第4回(2月)	
大学	9,326	8,207	8,195	8,097	33,825 (47.47%)
病院	3,832	3,852	3,250	3,485	14,419 (20.24%)
診療所	5,882	6,709	5,500	4,916	23,007 (32.29%)
合計	19,040	18,768	16,945	16,498	71,251 (100%)

全調査(4回)参加施設\*2の回収調査票数

施設種別	調査時期				合計
	第1回(5月)	第2回(8月)	第3回(11月)	第4回(2月)	
大学	8,558	7,944	7,782	7,778	32,062 (47.54%)
病院	3,505	3,450	2,890	2,864	12,709 (18.84%)
診療所	5,779	6,709	5,364	4,825	22,677 (33.62%)
合計	17,842	18,103	16,036	15,467	67,448 (100%)

\*1. 1回以上調査協力を得られた施設数(190施設)

\*2. 全調査(4回)参加しえた施設数(170施設)

## 結 果

### 1. 全患者の年齢別、性別、施設種別解析

表1に、第1回から4回までの調査に協力いただいた合計190施設の大学、病院、診療所数、および全回収票数71,251票の内訳を示す。計4回の調査すべてに参加していただいた施設は170施設で、その合計票数は67,448票であった。以下の解析は、67,448票を用いて行うこととした。

全例の年齢分布は\*PDF/表2を参照していただきたい。最も多い年齢層は71~75歳(計6,157人, 9.13%)、ついで66~70歳(計5,629人, 8.35%)、56~60歳(計5,543人, 8.22%)であった。20歳以下の年齢をみても、0~5歳(計4,192人, 6.22%)、ついで6~10歳(計2,099人, 3.11%)で、施設種別(大学、

病院、診療所)では、とくに診療所での乳幼児の受診者数が多かった。皮膚科受診者の年齢は、0~5歳と56歳から80歳にかけての年齢に二相性のピークを有している。性別では、男性(計30,899人, 45.81%)、女性(計36,125人, 53.55%)、性別未記入者が424人であり、女性の受診者がやや多かった。各年齢層ならびに施設種別でも、有意な性差は認められなかった。

### 2. 各疾患頻度\*(PDF/表3-1を参照)

最も多い疾患群は、湿疹群38.85%(アトピー性皮膚炎9.98%、手湿疹3.00%、接触皮膚炎3.92%、脂漏性皮膚炎3.28%、その他の湿疹18.67%)であった。熱傷・創傷群は全体の6.47%(熱傷1.33%、外傷0.61%、皮膚潰瘍(糖尿病以外)1.98%、褥瘡0.90%、その他の物理化学的皮膚障害1.01%、糖尿病性皮膚症0.65%)

に認められた。蕁麻疹・血管浮腫は4.99%，痒疹は1.82%，薬疹・中毒疹は1.51%であった。乾癬・膿疱症群は5.91%（乾癬4.43%，掌蹠膿疱症1.23%，その他の膿疱症0.26%）であった。扁平苔癬・その他の炎症性角化症群は0.65%（扁平苔癬0.30%，その他の炎症性角化症0.36%）であった。胼胝・鶏眼は1.36%，魚鱗癬・その他の角化症群は0.83%（魚鱗癬0.09%，その他の角化症0.74%）であった。爪・髪の毛の疾患群は4.63%（陥入爪0.89%，その他の爪の疾患0.59%，円形脱毛症2.45%，男性型脱毛症0.31%，その他の毛・汗腺・脂腺の疾患0.39%）であった。疥癬は0.15%，動物性刺傷は1.13%であった。真菌感染症群は13.10%（足白癬6.49%，爪白癬4.79%，その他の部位の白癬0.90%，皮膚カンジダ症0.60%，その他の真菌感染症0.31%）で、湿疹群について多かった。ざ瘡・細菌感染症群は7.83%（ざ瘡3.60%，伝染性膿痂疹0.75%，毛囊炎1.12%，丹毒0.12%，蜂巣炎0.88%，その他の細菌感染症1.36%）で、第4位であった。ウイルス感染症群は9.32%（伝染性軟属腫0.90%，単純ヘルペス1.02%，带状疱疹・疱疹後神経痛2.39%，ウイルス性疣贅4.49%，その他のウイルス感染症0.52%）で、第3位を占めた。梅毒・その他の性感染症は少なく、総症例67,448例中で梅毒24例（0.04%），その他の性感染症は41例（0.06%）であった。水疱症群は1.59%（類天疱瘡0.76%，天疱瘡0.63%，その他の水疱症0.21%）であり、膠原病群は3.50%（全身性強皮症0.92%，全身性紅斑性狼瘡0.78%，皮膚筋炎0.45%，その他の膠原病1.36%）であった。血管炎・紫斑病・循環障害群は1.31%（アナフィラクトイド紫斑病0.25%，網状・樹枝状皮斑0.12%，その他の血管炎・紫斑病・循環障害0.94%）であった。リンフォーマ群は1.06%（菌状肉肉症0.63%，その他のリンフォーマ0.42%）であった。良性腫瘍群は7.68%（色素性母斑1.05%，脂漏性角化症1.62%，軟線維腫・アクロコルドン0.34%，粉瘤1.77%，脂肪腫0.26%，皮膚線維腫0.16%，その他の皮膚良性腫瘍2.47%）で、悪性腫瘍群は3.86%（日光角化症0.39%，基底細胞癌0.48%，有棘細胞癌・ボーエン病0.67%，パジェット病0.33%，悪性黒色腫1.20%，その他の皮膚悪性腫瘍0.79%）であった。色素異常症群は2.41%（尋常性白斑1.68%，肝斑・老人性色素斑0.50%，その他の色素異常症0.23%）であった。紅斑症群は0.65%（多形紅斑0.29%，結節性紅斑0.16%，その他の紅斑症0.19%）であり、母斑・母斑症（色素性母斑を除く）は0.40%であった。酒さ・酒さ様皮膚炎は0.22%，肉芽腫症群は

0.28%，ケロイド・肥厚性癬痕は0.28%，口唇炎・口角炎・粘膜疹とその関連疾患は0.14%，紅皮症は0.09%であった。上記以外の疾患群に属する患者は、全体の0.99%であった。

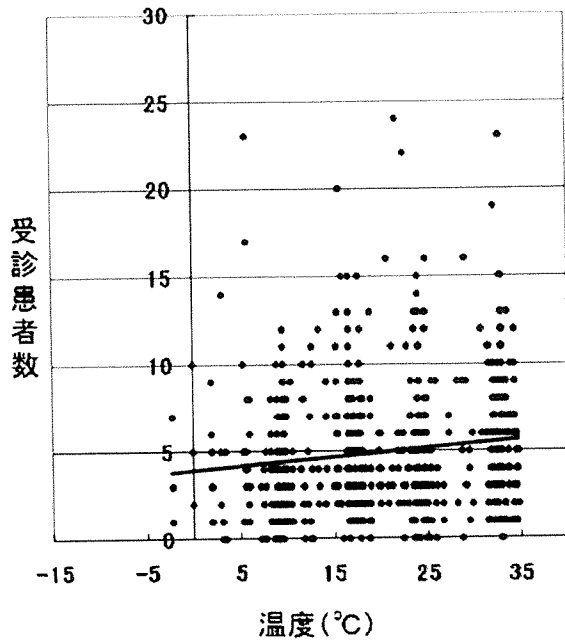
### 3. 季節間における疾患頻度の相違

次に季節間（第1回調査：5月，第2回調査：8月，第3回調査：11月，第4回調査：2月）における疾患頻度の相違を検討した\*（PDF/表3-2を参照）。熱傷やその他の物理化学的皮膚障害は2月に多く、皮膚潰瘍（糖尿病以外）は8月が少なかった。湿疹群の季節変動は認められなかった。蕁麻疹・血管浮腫は2月が少なかった。痒疹や薬疹・中毒疹には季節変動は認められなかった。乾癬は8月が少なかった。扁平苔癬・その他の炎症性角化症群，胼胝・鶏眼，爪・髪の毛の疾患群，疥癬では季節変動はなかった。動物性刺傷は8月に多かった。足白癬は8月に多いが，爪白癬，その他の部位の白癬，皮膚カンジダ症，その他の真菌感染症では季節変動はなかった。細菌感染症群では，伝染性膿痂疹のみ8月に多く，ざ瘡，毛囊炎，丹毒，蜂巣炎，その他の細菌感染症では季節変動は認められなかった。ウイルス感染症群では，伝染性軟属腫が5月・8月に多いが，単純ヘルペス，带状疱疹・疱疹後神経痛，ウイルス性疣贅には季節変動は少なく，その他のウイルス感染症は5月に多かった。梅毒・その他の性感染症には季節変動はなかった。水疱症群には季節変動はなく，膠原病群では全身性強皮症とその他の膠原病は2月に多く，全身性紅斑性狼瘡，皮膚筋炎，血管炎・紫斑病・循環障害群の季節変動は認められなかった。リンフォーマ群，良性腫瘍群，悪性腫瘍群でも季節変動はなかったが，悪性黒色腫は8月が少なかった。尋常性白斑，多形紅斑，結節性紅斑は11月に多く，その他の色素異常症群，紅斑症群，母斑・母斑症（色素性母斑を除く），酒さ・酒さ様皮膚炎，肉芽腫症，ケロイド・肥厚性癬痕，口唇炎・口角炎・粘膜疹とその関連疾患，紅皮症では季節変動は認められなかった。

### 4. 各疾患と調査実施月の平均最高気温，平均最低気温，平均湿度との相関

前述のように，季節変動のうかがえる疾患が存在する傾向があったので，各施設地域における実施月の平均最高気温，平均最低気温，平均湿度を気象庁気象統計情報より入手し，各疾患の受診者数との相関の有無を検討した\*（PDF/表4を参照）。

平均最高気温



平均最低気温

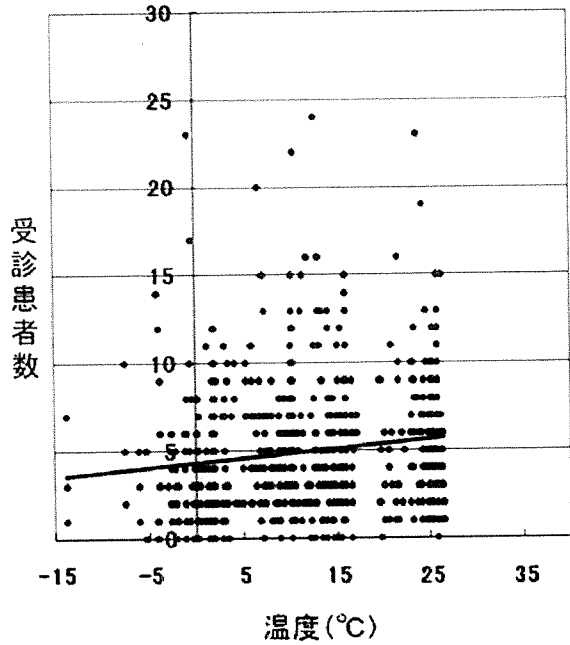


図 1-1 蕁麻疹・血管浮腫

調査実施月の平均最高気温、および最低気温と有意な正の相関を示した疾患は、その他の物理化学的皮膚障害、アトピー性皮膚炎、接触皮膚炎、蕁麻疹・血管浮腫(図 1-1)、痒疹、動物性刺傷(図 1-2)、足白癬等の皮膚真菌症群\*(PDF/図 1-3, 1-4, 1-5, 1-6 参照)、伝染性膿痂疹(図 1-7)、毛囊炎、伝染性軟属腫\*(PDF/図 1-8 参照)等であった。また、平均湿度との相関については、負の相関を示した疾患は、皮膚潰瘍(糖尿病以外)、その他の物理化学的皮膚障害、糖尿病性皮膚症、アトピー性皮膚炎、手湿疹、脂漏性皮膚炎(図 1-9)、痒疹、その他の角化症、その他の爪の疾患、脂漏性角化症等であった。平均湿度と正の相関を示した疾患は、動物性刺傷であった。

### 5. 施設種別の疾患頻度

次に、施設種別(大学、病院、診療所)間における疾患頻度の相違を検討した\*(PDF/表 3-1 参照)。熱傷・創傷群は病院に多く、湿疹群は診療所に多いことが分かる。蕁麻疹・血管浮腫は診療所でやや多い。痒疹、薬疹・中毒疹、乾癬・膿疱症群、扁平苔癬・その他の炎症性角化症群は診療所で少ない。胼胝・鶏眼や爪の疾患群は施設種別間の違いは大きくない。円形脱

毛疔や髪 of 疾患群は大学に多い。疥癬では施設種別間の違いはないが、動物性刺傷は診療所に多い。真菌感染症、細菌感染症群、ウイルス感染症群は総じて診療所に多いが、蜂巣炎は大学に多い。梅毒・その他の性感染症はどの施設でもきわめて少ない。水疱症群、膠原病群、血管炎・紫斑病・循環障害群、リンフォーマ群は大学に多い。皮膚良性腫瘍群、皮膚悪性腫瘍群は大学、病院に多い。尋常性白斑は大学に多いが、その他の色素異常症群は診療所に多い。紅斑症群、母斑・母斑症(色素性母斑を除く)、酒さ・酒さ様皮膚炎、肉芽腫症、ケロイド・肥厚性瘢痕、口唇炎・口角炎・粘膜疹とその関連疾患、紅皮症は総じて診療所で少ないが、中でも母斑・母斑症(色素性母斑を除く)は大学に多いことが明らかとなった。

### 6. 地域別の疾患頻度

全国を 12 地域に分け、地域別の疾患頻度を比較してみた\*(PDF/表 5 参照)。脂漏性皮膚炎は北海道に多く、乾癬は沖縄で少ないようである。伝染性膿痂疹は北海道で少ないようである。

平均最高気温

平均最低気温

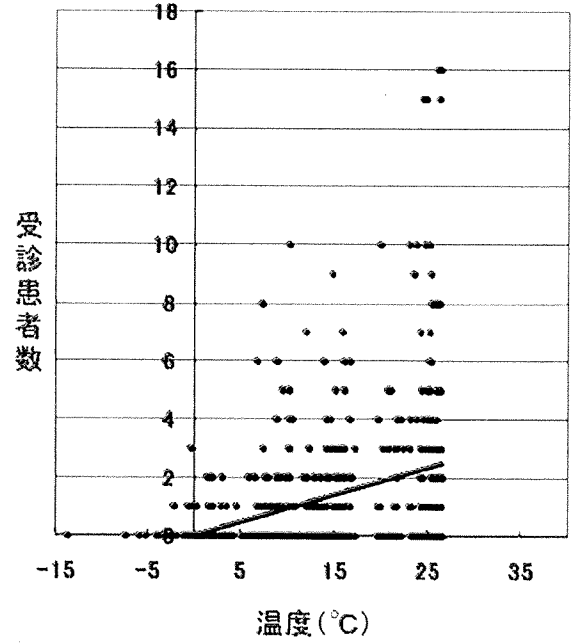
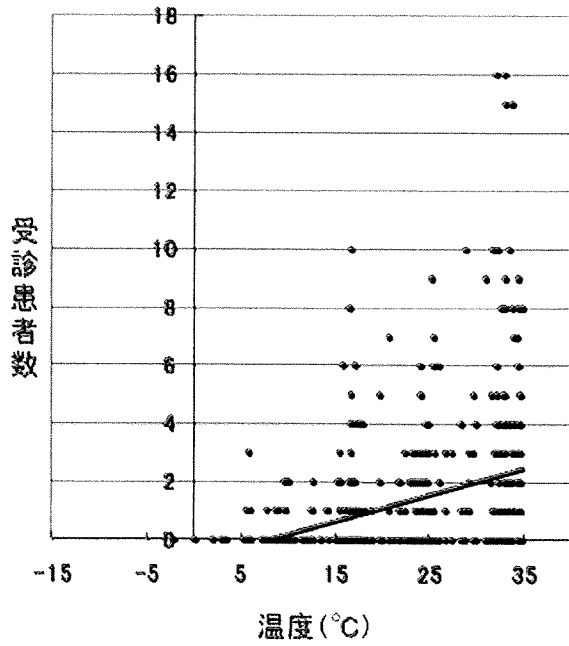


図 1-2 動物性刺傷

平均最高気温

平均最低気温

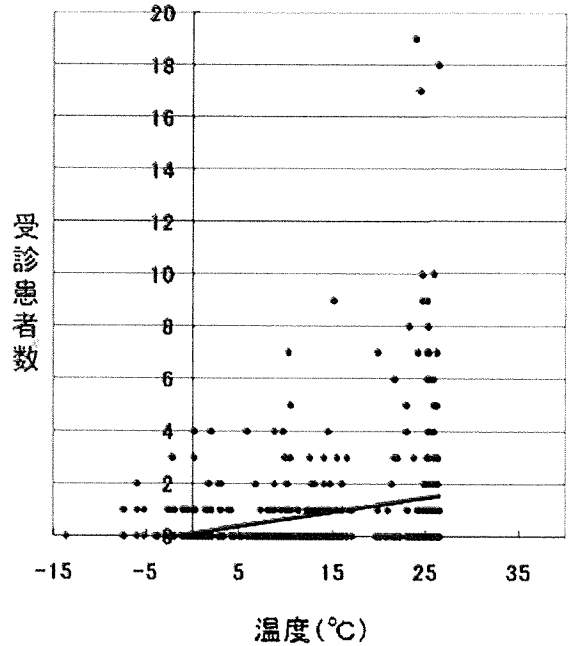
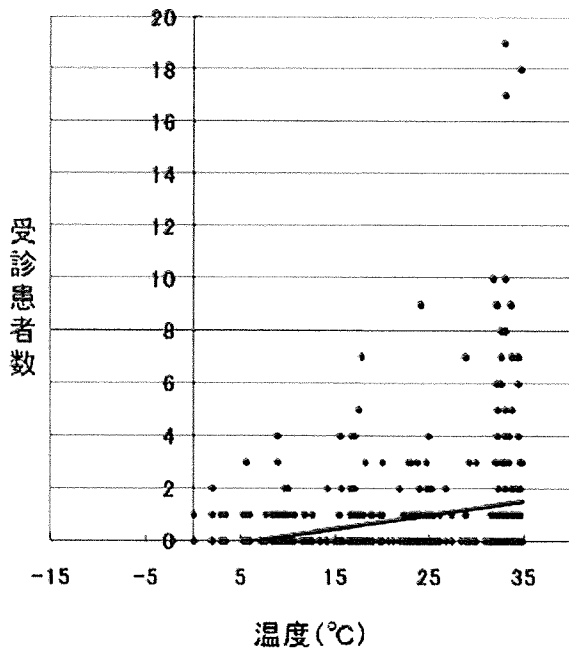


図 1-7 伝染性膿痂疹

平均湿度

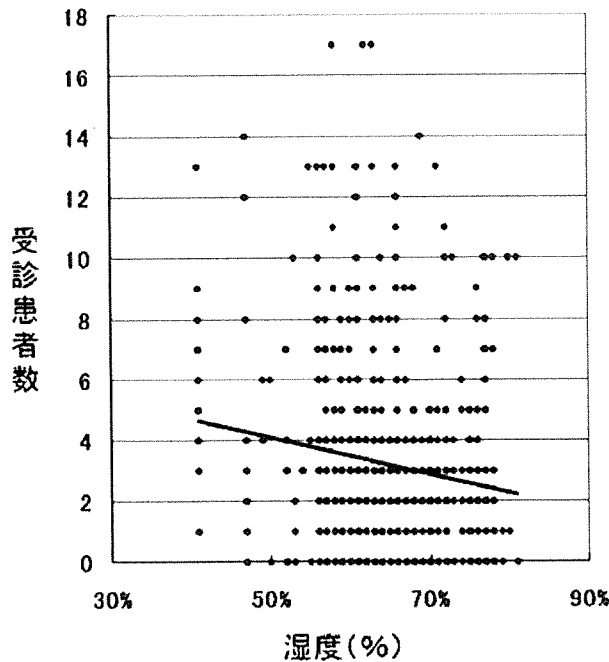


図 1-9 脂漏性皮膚炎

7. 各疾患の年齢分布

各疾患ごとの年齢分布を\*PDF/表 6 に、および各疾患の年齢分布の上位 5 年齢層を\*PDF/表 7 に示す。各疾患での年齢分布の上位 3 年齢層を列挙すると、熱傷 (899 人) は 0~5 歳 (168 人) 18.69%, 56~60 歳 (63 人) 7.01%, 71~75 歳 (60 人) 6.67% であった。外傷 (409 人) は 0~5 歳 (40 人) 9.78%, 76~80 歳 (37 人) 9.05%, 6~10 歳 (34 人) 8.31% であった。皮膚潰瘍 (糖尿病以外) (1,334 人) は 71~75 歳 (204 人) 15.29%, 76~80 歳 (157 人) 11.77%, 66~70 歳 (147 人) 11.02% であった。褥瘡 (608 人) は 76~80 歳 (91 人) 14.97%, 81~85 歳 (83 人) 13.65%, 71~75 歳 (72 人) 11.84% であった。その他の物理化学的皮膚障害 (681 人) は 76~80 歳 (88 人) 12.92%, 71~75 歳 (77 人) 11.31%, 66~70 歳 (76 人) 11.16% であった。糖尿病性皮膚症 (436 人) は 66~70 歳 (68 人) 15.60%, 71~75 歳 (67 人) 15.37%, 56~60 歳 (61 人) 13.99% であった。アトピー性皮膚炎 (6,733 人) は 0~5 歳 (1,078 人) 16.01%, 21~25 歳 (843 人) 12.52%, 26~30 歳 (826 人) 12.27% であった。手湿疹 (2,024 人) は 31~35 歳 (195 人) 9.63%, 56~60 歳 (181 人) 8.94%,

36~40 歳 (164 人) 8.10% であった。接触皮膚炎 (2,643 人) は 61~65 歳 (246 人) 9.31%, 66~70 歳 (239 人) 9.04%, 71~75 歳 (233 人) 8.82% であった。脂漏性皮膚炎 (2,213 人) は 71~75 歳 (285 人) 12.88%, 66~70 歳 (232 人) 10.48%, 76~80 歳 (231 人) 10.44% であった。その他の湿疹 (12,590 人) は 71~75 歳 (1,457 人) 11.57%, 76~80 歳 (1,304 人) 10.36%, 0~5 歳 (1,229 人) 9.76% であった。蕁麻疹・血管浮腫 (3,369 人) は 56~60 歳 (281 人) 8.34%, 36~40 歳 (270 人) 8.01%, 61~65 歳 (260 人) 7.72% であった。痒疹 (1,229 人) は 71~75 歳 (180 人) 14.65%, 61~65 歳 (134 人) 10.90%, 66~70 歳 (130 人) 10.58% であった。薬疹・中毒疹 (1,018 人) は 66~70 歳 (132 人) 12.97%, 71~75 歳 (118 人) 11.59%, 61~65 歳 (106 人) 10.41% であった。乾癬 (2,985 人) は 56~60 歳 (409 人) 13.70%, 61~65 歳 (374 人) 12.53%, 66~70 歳 (336 人) 11.26% であった。掌蹠膿疱症 (832 人) は 56~60 歳 (149 人) 17.91%, 61~65 歳 (118 人) 14.18%, 51~55 歳 (110 人) 13.22% であった。その他の膿疱症 (172 人) は 66~70 歳 (20 人) 11.63%, 71~75 歳 (19 人) 11.05%, 61~65 歳 (18 人) 10.47% であった。扁平苔癬 (200 人) は 61~65 歳, 66~70 歳 (30 人) 15.00%, 76~80 歳 (28 人) 14.00%, 56~60 歳 (27 人) 13.50% であった。その他の炎症性角化症 (241 人) は 66~70 歳, 71~75 歳 (26 人) 10.79%, 31~35 歳 (23 人) 9.54%, 56~60 歳, 61~65 歳 (20 人) 8.30% であった。胼胝・鶏眼 (917 人) は 71~75 歳 (154 人) 16.79%, 76~80 歳 (130 人) 14.18%, 66~70 歳 (100 人) 10.91% であった。魚鱗癬 (61 人) は 21~25 歳 (9 人) 14.75%, 31~35 歳 (6 人) 9.84%, 76~80 歳 (5 人) 8.20% であった。その他の角化症 (502 人) は 71~75 歳 (68 人) 13.55%, 61~65 歳 (59 人) 11.75%, 66~70 歳 (49 人) 9.76% であった。陥入爪 (597 人) は 71~75 歳 (71 人) 11.89%, 76~80 歳 (57 人) 9.55%, 61~65 歳 (54 人) 9.05% であった。その他の爪の疾患 (397 人) は 61~65 歳, 71~75 歳 (45 人) 11.34%, 56~60 歳 (42 人) 10.58%, 76~80 歳 (31 人) 7.81% であった。円形脱毛症 (1,653 人) は 31~35 歳 (198 人) 11.98%, 26~30 歳 (161 人) 9.74%, 36~40 歳 (146 人) 8.83% であった。男性型脱毛症 (210 人) は 41~45 歳 (36 人) 17.14%, 36~40 歳 (34 人) 16.19%, 31~35 歳 (25 人) 11.90% であった。その他の毛・汗腺・脂腺の疾患 (266 人) は 16~20 歳 (35 人) 13.16%, 66~70 歳 (25 人) 9.40%, 41~45 歳 (23 人) 8.65% であった。疥癬 (98 人) は 61~65

歳, 76~80歳(11人)11.22%, 66~70歳(10人)10.20%, 21~25歳(9人)9.18%であった。動物性刺傷(762人)は0~5歳(139人)18.24%, 6~10歳(96人)12.60%, 66~70歳(64人)8.40%であった。足白癬(4,379人)は71~75歳(596人)13.61%, 66~70歳(539人)12.31%, 56~60歳(534人)12.19%であった。爪白癬(3,231人)は71~75歳(566人)17.52%, 66~70歳(463人)14.33%, 76~80歳(401人)12.41%であった。その他の部位の白癬(610人)は71~75歳(97人)15.90%, 76~80歳(83人)13.61%, 66~70歳(81人)13.28%であった。皮膚カンジダ症(408人)は71~75歳(61人)14.95%, 76~80歳(60人)14.71%, 0~5歳(54人)13.24%であった。その他の真菌感染症(211人)は36~40歳(20人)9.48%, 31~35歳(18人)8.53%, 56~60歳(17人)8.06%であった。ざ瘡(2,430人)は16~20歳(501人)20.62%, 21~25歳(452人)18.60%, 26~30歳(365人)15.02%であった。伝染性膿痂疹(507人)は0~5歳(291人)57.40%, 6~10歳(110人)21.70%, 11~15歳(27人)5.33%であった。毛嚢炎(755人)は36~40歳(79人)10.46%, 31~35歳(73人)9.67%, 41~45歳(66人)8.74%であった。丹毒(81人)は61~65歳(12人)14.81%, 56~60歳(9人)11.11%, 51~55歳, 76~80歳(8人)9.88%であった。蜂巣炎(594人)は56~60歳(70人)11.78%, 71~75歳(58人)9.76%, 66~70歳(54人)9.09%であった。その他の細菌感染症(914人)は31~35歳(76人)8.32%, 56~60歳(71人)7.77%, 36~40歳(70人)7.66%であった。伝染性軟属腫(604人)は0~5歳(425人)70.36%, 6~10歳(144人)23.84%, 11~15歳(7人)1.16%であった。単純ヘルペス(691人)は66~70歳(67人)9.70%, 71~75歳(65人)9.41%, 31~35歳, 36~40歳(59人)8.54%であった。帯状疱疹・疱疹後神経痛(1,609人)は71~75歳(239人)14.85%, 66~70歳(218人)13.55%, 61~65歳(207人)12.87%であった。ウイルス性疣贅(3,028人)は6~10歳(483人)15.95%, 11~15歳(294人)9.71%, 31~35歳(228人)7.53%であった。その他のウイルス感染症(353人)は0~5歳(71人)20.11%, 21~25歳(46人)13.03%, 26~30歳(33人)9.35%であった。梅毒(24人)は36~40歳(5人)20.83%, 26~30歳(4人)16.67%, 46~50歳, 56~60歳(3人)12.50%であった。その他の性感染症(41人)は26~30歳(9人)21.95%, 41~45歳(7人)17.07%, 46~50歳(4

人)9.76%であった。類天疱瘡(510人)は76~80歳(90人)17.65%, 71~75歳(85人)16.67%, 81~85歳(76人)14.90%であった。天疱瘡(424人)は56~60歳(70人)16.51%, 51~55歳(56人)13.21%, 66~70歳, 71~75歳(47人)11.08%であった。その他の水疱症(141人)は71~75歳, 76~80歳(14人)9.93%, 36~40歳, 66~70歳(11人)7.80%, 46~50歳, 51~55歳(10人)7.09%であった。全身性強皮症(619人)は56~60歳(90人)14.54%, 61~65歳(89人)14.38%, 66~70歳(83人)13.41%であった。全身性紅斑性狼瘡(525人)は36~40歳(71人)13.52%, 26~30歳(62人)11.81%, 31~35歳(59人)11.24%であった。皮膚筋炎(304人)は66~70歳(42人)13.82%, 61~65歳(36人)11.84%, 56~60歳(35人)11.51%であった。その他の膠原病(915人)は51~55歳(110人)12.02%, 56~60歳(105人)11.48%, 61~65歳(104人)11.37%であった。アナフィラクトイド紫斑病(171人)は66~70歳(17人)9.94%, 76~80歳(14人)8.19%, 26~30歳, 31~35歳(13人)7.60%であった。網状・樹枝状皮斑(81人)は66~70歳(13人)16.05%, 46~50歳(11人)13.58%, 61~65歳(9人)11.11%であった。その他の血管炎・紫斑・循環障害(632人)は61~65歳(84人)13.29%, 66~70歳(76人)12.03%, 71~75歳(74人)11.71%であった。菌状息肉症(427人)は71~75歳(75人)17.56%, 56~60歳(74人)17.33%, 61~65歳(59人)13.82%であった。その他のリンフォーマ(285人)は66~70歳(44人)15.44%, 71~75歳(40人)14.04%, 61~65歳(33人)11.58%であった。色素性母斑(709人)は31~35歳(76人)10.72%, 0~5歳(74人)10.44%, 36~40歳(61人)8.60%であった。脂漏性角化症(1,095人)は71~75歳(187人)17.08%, 66~70歳(175人)15.98%, 76~80歳(167人)15.25%であった。軟線維腫・アクロコルドン(231人)は66~70歳(32人)13.85%, 71~75歳(31人)13.42%, 56~60歳(30人)12.99%であった。粉瘤(1,194人)は56~60歳(124人)10.39%, 36~40歳(107人)8.96%, 31~35歳(104人)8.71%であった。脂肪腫(173人)は56~60歳, 66~70歳(21人)12.14%, 41~45歳, 51~55歳(19人)10.98%, 61~65歳(18人)10.40%であった。皮膚線維腫(111人)は26~30歳(13人)11.71%, 31~35歳, 36~40歳(11人)9.91%, 51~55歳, 71~75歳(9人)8.11%であった。その他の皮膚良性腫瘍(1,666人)は0~5歳(226人)13.57%, 56~60歳(157

人) 9.42%, 71~75歳 (141人) 8.46%であった。日光角化症 (261人) は 81~85歳 (56人) 21.46%, 76~80歳 (49人) 18.77%, 71~75歳 (42人) 16.09%であった。基底細胞癌 (324人) は 71~75歳 (61人) 18.83%, 76~80歳 (60人) 18.52%, 66~70歳, 81~85歳 (39人) 12.04%であった。有棘細胞癌・ボーエン病 (455人) は 76~80歳 (77人) 16.92%, 71~75歳 (70人) 15.38%, 81~85歳 (64人) 14.07%であった。パジェット病 (224人) は 71~75歳 (51人) 22.77%, 76~80歳 (43人) 19.20%, 81~85歳 (34人) 15.18%であった。悪性黒色腫 (808人) は 71~75歳 (133人) 16.46%, 66~70歳 (114人) 14.11%, 61~65歳 (104人) 12.87%であった。その他の皮膚悪性腫瘍 (534人) は 71~75歳 (96人) 17.98%, 76~80歳 (78人) 14.61%, 61~65歳, 66~70歳 (58人) 10.86%であった。尋常性白斑 (1,134人) は 66~70歳 (119人) 10.49%, 61~65歳 (117人) 10.32%, 71~75歳 (106人) 9.35%であった。肝斑・老人性色素斑 (336人) は 41~45歳 (45人) 13.39%, 46~50歳, 56~60歳 (44人) 13.10%, 36~40歳 (37人) 11.01%であった。その他の色素異常症 (154人) は 31~35歳 (17人) 11.04%, 16~20歳, 26~30歳 (14人) 9.09%, 56~60歳 (13人) 8.44%であった。多形紅斑 (197人) は 66~70歳, 71~75歳 (21人) 10.66%, 56~60歳 (19人) 9.64%, 26~30歳 (17人) 8.63%であった。結節性紅斑 (111人) は 41~45歳 (17人) 15.32%, 56~60歳 (15人) 13.51%, 31~35歳, 36~40歳, 61~65歳, 66~70歳 (11人) 9.91%であった。その他の紅斑症 (130人) は 66~70歳 (15人) 11.54%, 61~65歳 (14人) 10.77%, 51~55歳 (13人) 10.00%であった。母斑・母斑症 (色素性母斑を除く) (267人) は 0~5歳 (82人) 30.71%, 26~30歳 (21人) 7.87%, 6~10歳 (20人) 7.49%であった。酒さ・酒さ様皮膚炎 (150人) は 66~70歳 (22人) 14.67%, 61~65歳 (20人) 13.33%, 56~60歳 (17人) 11.33%であった。肉芽腫症 (192人) は 61~65歳 (36人) 18.75%, 66~70歳 (25人) 13.02%, 56~60歳 (20人) 10.42%であった。ケロイド・肥厚性瘢痕 (186人) は 66~70歳 (23人) 12.37%, 0~5歳 (16人) 8.60%, 31~35歳, 71~75歳 (15人) 8.06%であった。口唇炎・口角炎・粘膜疹とその関連疾患 (95人) は 76~80歳 (14人) 14.74%, 61~65歳 (12人) 12.63%, 66~70歳, 71~75歳 (10人) 10.53%であった。紅皮症 (63人) は 76~80歳 (17人) 26.98%, 71~75歳 (9人) 14.29%, 66~70歳 (8人) 12.70%であった。上

記以外の疾患 (666人) は 56~60歳 (64人) 9.61%, 61~65歳 (56人) 8.41%, 71~75歳 (55人) 8.26%であった。

#### 8. 各年齢層の疾患分布

次に、各年齢層における疾患分布を\*PDF/表8に、および上位5疾患を\*PDF/表9に示す。各年齢層における上位5疾患を列挙すると、0~5歳 (4,192人) はその他の湿疹 (1,229人) 29.32%, アトピー性皮膚炎 (1,078人) 25.72%, 伝染性軟属腫 (425人) 10.14%, 伝染性膿痂疹 (291人) 6.94%, その他の皮膚良性腫瘍 (226人) 5.39%であった。6~10歳 (2,099人) はアトピー性皮膚炎 (505人) 24.06%, ウイルス性疣贅 (483人) 23.01%, その他の湿疹 (355人) 16.91%, 伝染性軟属腫 (144人) 6.86%, 伝染性膿痂疹 (110人) 5.24%であった。11~15歳 (1,711人) はアトピー性皮膚炎 (396人) 23.14%, ウイルス性疣贅 (294人) 17.18%, ざ瘡 (224人) 13.09%, その他の湿疹 (214人) 12.51%, 蕁麻疹・血管浮腫 (85人) 4.97%であった。16~20歳 (2,270人) はアトピー性皮膚炎 (624人) 27.49%, ざ瘡 (501人) 22.07%, その他の湿疹 (269人) 11.85%, ウイルス性疣贅 (150人) 6.61%, 蕁麻疹・血管浮腫 (123人) 5.42%であった。21~25歳 (3,219人) はアトピー性皮膚炎 (843人) 26.19%, ざ瘡 (452人) 14.04%, その他の湿疹 (407人) 12.64%, 蕁麻疹・血管浮腫 (206人) 6.40%, ウイルス性疣贅 (179人) 5.56%であった。26~30歳 (3,516人) はアトピー性皮膚炎 (826人) 23.49%, その他の湿疹 (451人) 12.83%, ざ瘡 (365人) 10.38%, 蕁麻疹・血管浮腫 (230人) 6.54%, ウイルス性疣贅 (215人) 6.11%であった。31~35歳 (4,050人) はアトピー性皮膚炎 (824人) 20.35%, その他の湿疹 (551人) 13.60%, ざ瘡 (305人) 7.53%, 蕁麻疹・血管浮腫 (251人) 6.20%, ウイルス性疣贅 (228人) 5.63%であった。36~40歳 (3,807人) はアトピー性皮膚炎 (582人) 15.29%, その他の湿疹 (503人) 13.21%, 蕁麻疹・血管浮腫 (270人) 7.09%, 乾癬 (215人) 5.65%, ウイルス性疣贅 (203人) 5.33%であった。41~45歳 (3,298人) はその他の湿疹 (454人) 13.77%, アトピー性皮膚炎 (374人) 11.34%, 蕁麻疹・血管浮腫 (248人) 7.52%, 足白癬 (190人) 5.76%, ウイルス性疣贅 (175人) 5.31%であった。46~50歳 (3,201人) はその他の湿疹 (453人) 14.15%, 足白癬 (236人) 7.37%, 乾癬 (220人) 6.87%, アトピー性皮膚炎 (215人) 6.72%, 蕁麻疹・血管浮腫 (209人) 6.53%であった。51~55

歳 (4,062 人) はその他の湿疹 (676 人) 16.64%, 足白癬 (366 人) 9.01%, 蕁麻疹・血管浮腫, 乾癬 (239 人) 5.88%, 爪白癬 (226 人) 5.56%, 接触皮膚炎 (186 人) 4.58% であった. 56~60 歳 (5,540 人) はその他の湿疹 (910 人) 16.43%, 足白癬 (534 人) 9.64%, 乾癬 (409 人) 7.38%, 爪白癬 (331 人) 5.97%, 蕁麻疹・血管浮腫 (281 人) 5.07% であった. 61~65 歳 (5,415 人) はその他の湿疹 (1,016 人) 18.76%, 足白癬 (519 人) 9.58%, 爪白癬 (393 人) 7.26%, 乾癬 (374 人) 6.91%, 蕁麻疹・血管浮腫 (260 人) 4.80% であった. 66~70 歳 (5,628 人) はその他の湿疹 (1,141 人) 20.27%, 足白癬 (539 人) 9.58%, 爪白癬 (463 人) 8.23%, 乾癬 (336 人) 5.97%, 蕁麻疹・血管浮腫 (250 人) 4.44% であった. 71~75 歳 (6,157 人) はその他の湿疹 (1,457 人) 23.66%, 足白癬 (596 人) 9.68%, 爪白癬 (566 人) 9.19%, 乾癬 (327 人) 5.31%, 脂漏性皮膚炎 (285 人) 4.63% であった. 76~80 歳 (4,778 人) はその他の湿疹 (1,304 人) 27.29%, 足白癬 (463 人) 9.69%, 爪白癬 (401 人) 8.39%, 脂漏性皮膚炎 (231 人) 4.83%, 乾癬 (207 人) 4.33% であった. 81~85 歳 (2,636 人) はその他の湿疹 (725 人) 27.50%, 爪白癬 (233 人) 8.84%, 足白癬 (230 人) 8.73%, 帯状疱疹・疱疹後神経痛 (115 人) 4.36%, 脂漏性皮膚炎 (93 人) 3.53% であった. 86~90 歳 (1,099 人) はその他の湿疹 (307 人) 27.93%, 足白癬 (86 人) 7.83%, 爪白癬 (79 人) 7.19%, 褥瘡 (65 人) 5.91%, 皮膚潰瘍(糖尿病以外) (63 人) 5.73% であった. 91~100 歳 (427 人) はその他の湿疹 (110 人) 25.76%, 褥瘡 (43 人) 10.07%, 有棘細胞癌・ボーエン病 (35 人) 8.20%, 皮膚潰瘍(糖尿病以外) (28 人) 6.56%, 類天疱瘡 (22 人) 5.15% であった. 101 歳以上 (5 人) はその他の湿疹 (3 人) 60.00%, 爪白癬 (2 人) 40.00%, その他の角化症, 尋常性白斑 (1 人) 20.00% であった. 未記載 (338 人) はその他の湿疹 (55 人) 16.27%, アトピー性皮膚炎 (32 人) 9.47%, 乾癬 (20 人) 5.92%, 蕁麻疹・血管浮腫, 爪白癬, (17 人) 5.03%, 足白癬 (16 人) 4.73% であった.

### 9. 各疾患における性差

各疾患における性差を\*PDF/表 10 に示す. 男性が女性よりも 2 倍以上多い疾患は, 糖尿病性皮膚症 (2.27 倍), 乾癬 (2.58 倍), 男性型脱毛症 (19.80 倍), その他の部位の白癬 (1.99 倍), 梅毒 (2.00 倍), 紅皮症 (2.44 倍) であった. 逆に, 女性が男性より 2 倍以上多い疾患は, 手湿疹 (2.78 倍), 胼胝・鶏眼 (2.12 倍), 陥入爪

(2.02 倍), その他の爪の疾患 (2.22 倍), その他の毛・汗腺・脂腺の疾患 (2.45), ざ瘡 (2.20 倍), 全身性強皮症 (5.48 倍), 全身性紅斑性狼瘡 (6.22 倍), 皮膚筋炎 (2.95 倍), その他の膠原病 (3.36 倍), 網状・樹枝状皮斑 (2.81 倍), 色素性母斑 (2.41 倍), 肝斑・老人性色素斑 (17.56 倍), その他の色素異常症 (4.13 倍), 結節性紅斑 (8.25 倍), その他の紅斑症 (2.25 倍), 酒さ・酒さ様皮膚炎 (3.11 倍) であった. 女性に多くみられたざ瘡, 色素性母斑, 老人性色素斑, その他の色素異常症などは, 本来の性差ではなく, 女性が男性よりも訴診が強く受診する, いわゆる整容的な性差が加味されているものと推察された.

### 10. 全皮膚疾患における上位 20 疾患

全皮膚疾患の中で受診者数の多い上位 20 疾患を表 11 にまとめた. その他の湿疹, アトピー性皮膚炎, 足白癬, 蕁麻疹・血管浮腫, 爪白癬, ウイルス性疣贅, 乾癬, 接触皮膚炎, ざ瘡, 脂漏性皮膚炎, 手湿疹, その他の皮膚良性腫瘍, 円形脱毛症, 帯状疱疹・疱疹後神経痛, 皮膚潰瘍(糖尿病以外), 痒疹, 粉瘤, 尋常性白斑, 脂漏性角化症, 薬疹・中毒疹の順であり, 上位 20 疾患で皮膚科受診患者の 85.34% を占めることが分かった.

\*PDF/表 12 に, 受診者数の多い上位 20 疾患を季節ごとにまとめた. 5 月には上記 20 疾患内の尋常性白斑に代わって胼胝・鶏眼が入表し, 8 月には上記 20 疾患内の尋常性白斑ならびに薬疹・中毒疹に代わって動物性刺傷ならびに伝染性膿痂疹が入表する. 11 月の上位 20 疾患は上記 20 疾患と変動はなく, 2 月には上記 20 疾患内の尋常性白斑に代わって熱傷および, その他の物理化学的皮膚障害が入表した. 四季の皮膚疾患像をみごとにとらえているものと思われる. これらの上位 20 疾患の年齢別受診患者数を\*PDF/図 2-1~\*PDF/図 2-25 に示す(本論文では図 2-2: アトピー性皮膚炎, 図 2-3: 足白癬, 図 2-4: 蕁麻疹・血管浮腫, 図 2-7: 乾癬の年齢分を掲載する).

### 考 察

皮膚科受診者の疾患別統計は, 各施設で経年的に行われていることが多い. そのため, 大学・基幹病院・診療所といった当該施設の種別・役割に基づき取り扱う主な疾患に, おのずと偏りが生ずる. 本検討では, 偏りをできうる限り少なくするために, 北海道から沖縄まで全国の大学, 病院, 診療所の受診患者情報を年



表 11 全皮膚疾患における受診患者数上位 20 疾患 (4 季節合計)

順位	疾患番号	疾患名	全症例数 67,448	全症例数に 占める割合
1	Q11	その他の湿疹	12,590	18.67%
2	Q07	アトピー性皮膚炎	6,733	9.98%
3	Q30	足白癬	4,379	6.49%
4	Q12	蕁麻疹・血管浮腫	3,369	4.99%
5	Q31	爪白癬	3,231	4.79%
6	Q44	ウイルス性疣贅	3,028	4.49%
7	Q15	乾癬	2,985	4.43%
8	Q09	接触皮膚炎	2,643	3.92%
9	Q35	ざ瘡	2,430	3.60%
10	Q10	脂漏性皮膚炎	2,213	3.28%
11	Q08	手湿疹	2,024	3.00%
12	Q66	その他の皮膚良性腫瘍	1,666	2.47%
13	Q25	円形脱毛症	1,653	2.45%
14	Q43	帯状疱疹・疱疹後神経痛	1,609	2.39%
15	Q03	皮膚潰瘍(糖尿病以外)	1,334	1.98%
16	Q13	痒疹	1,229	1.82%
17	Q63	粉瘤	1,194	1.77%
18	Q73	尋常性白斑	1,134	1.68%
19	Q61	脂漏性角化症	1,095	1.62%
20	Q14	薬疹・中毒疹	1,018	1.51%
上位 20 疾患合計			57,557	85.34%

に 4 回集計するという多施設横断的四季別全国調査を行った。解析した 67,448 票の内訳は、大学 (69 施設、合計 32,062 票、1 施設当たり平均 464.67 票)、病院 (45 施設、合計 12,709 票、1 施設当たり平均 282.4 票)、診療所 (56 施設、合計 22,677 票、1 施設当たり平均 404.95 票) であり、1 施設当たり換算すると、おおむね現状の皮膚科診療を反映しているものと考えた。

解析は、全患者の年齢別、性別、施設別解析にはじまり、各疾患頻度、季節間における疾患頻度の相違、各疾患と実施月平均最高気温・実施月平均最低気温・実施月平均湿度との相関、施設種別の疾患頻度、地域別の疾患頻度、各疾患の年齢分布、各年齢層の疾患分布、各疾患における性差、全皮膚疾患における上位 20 疾患を中心に行った。本調査と同様な方法で、正確な疾患調査を多施設で大規模に行った報告はこれまでにない。そのため、内外の報告との比較を考察することは困難である。

本調査で得られたインパクトを以下にまとめてみた。(1) 皮膚科は乳幼児から後期高齢者まで、実に幅広い年齢を対象としている。そのため、小児皮膚科学や加齢皮膚科学の発展は今後も期待される。(2) 各施設種別で、担当している皮膚疾患分布が異なることが明白となった。皮膚悪性腫瘍、自己免疫性疾患など、診療所では対応しがたい疾患群に対する大学および病院の機能強化の必要性、逆に湿疹・皮膚炎群などの罹患率、有病率が高く、患者数の多い疾患群に対する診療所の機能強化を行う必要性が示唆される。(3) 疾患によっては明らかに季節特異性がみられるものがあり、また、気温や湿度が受診者数に影響している可能性のある疾患もあることが分かった。(4) 各年齢層で上位を占める疾患が明らかとなった。(5) ある程度の性差を解析できた。(6) 受診頻度の多い上位 20 疾患で、皮膚科受診患者の 85.34% を占めることが分かった。(7) 既に作成されている、あるいは今後作成され

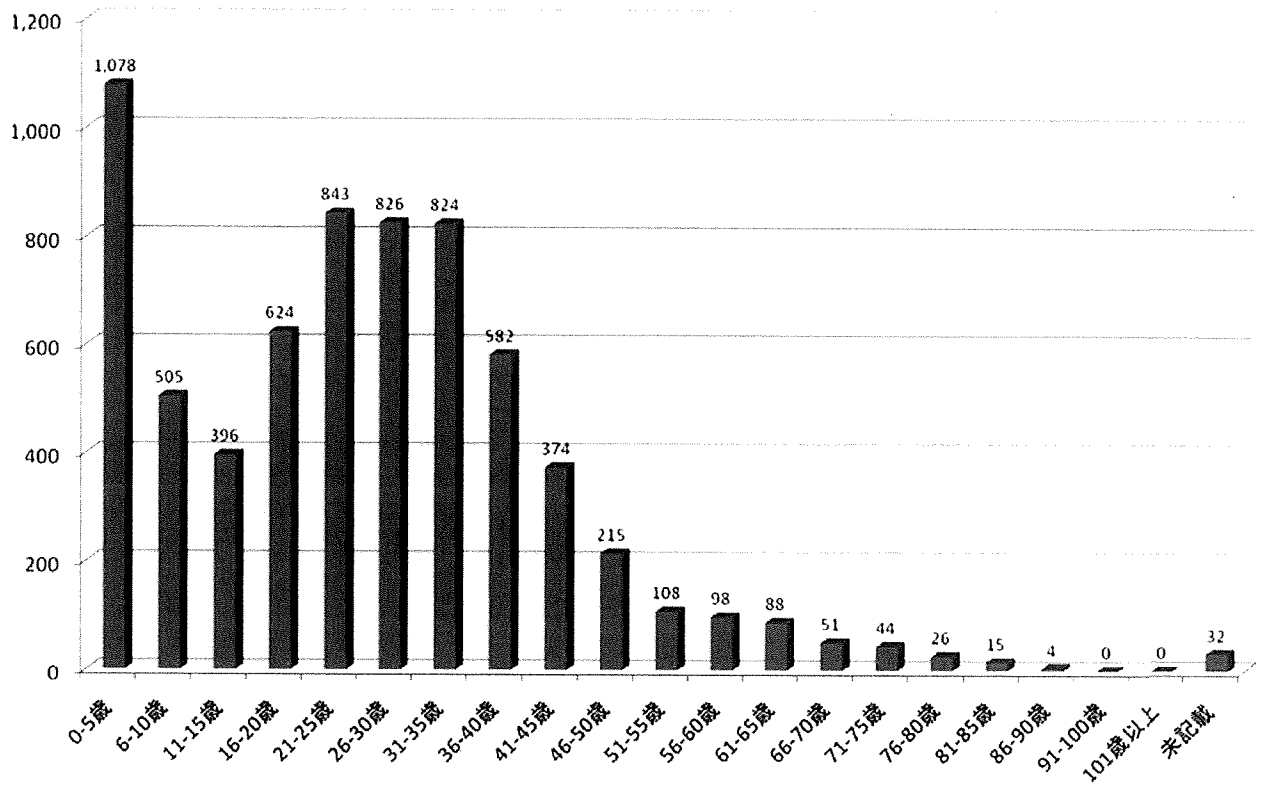


図 2-2 アトピー性皮膚炎の年齢別受診患者数/合計：6,733 名

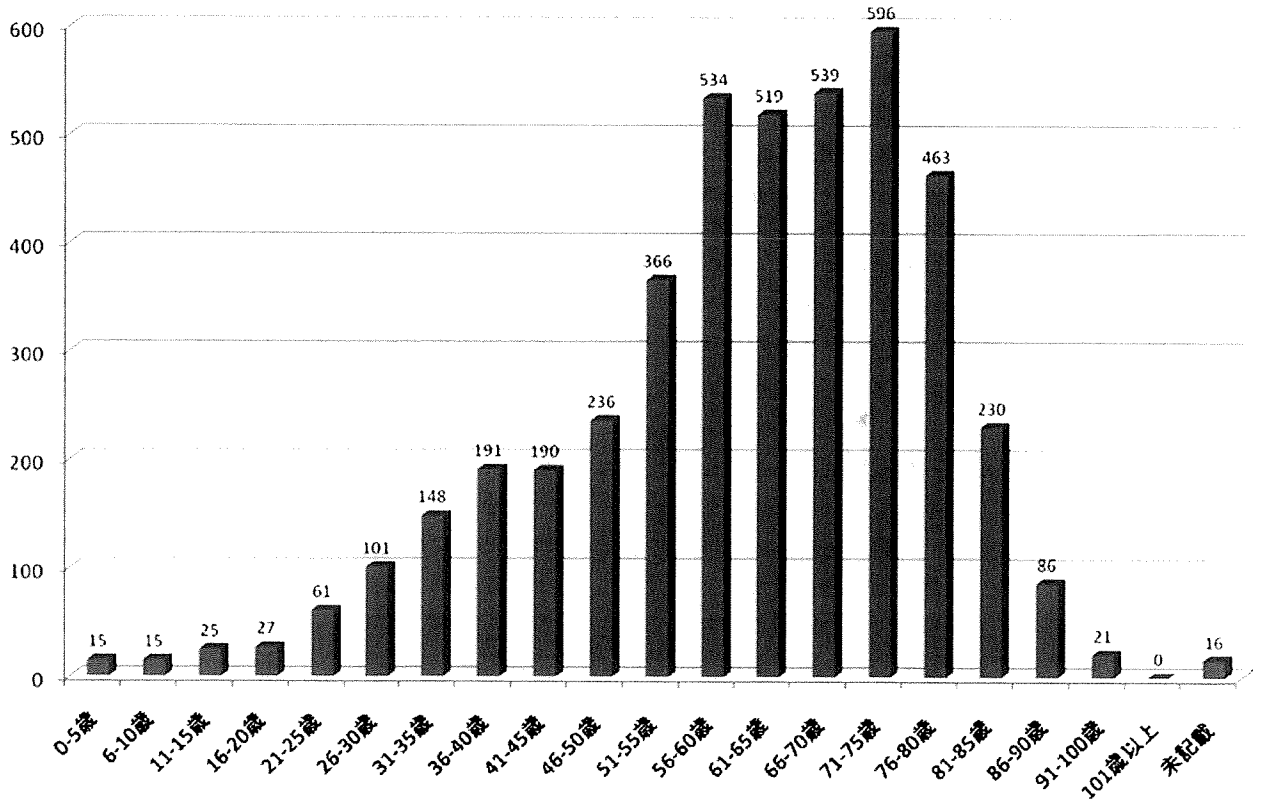


図 2-3 足白癬の年齢別受診患者数/合計：4,739 名

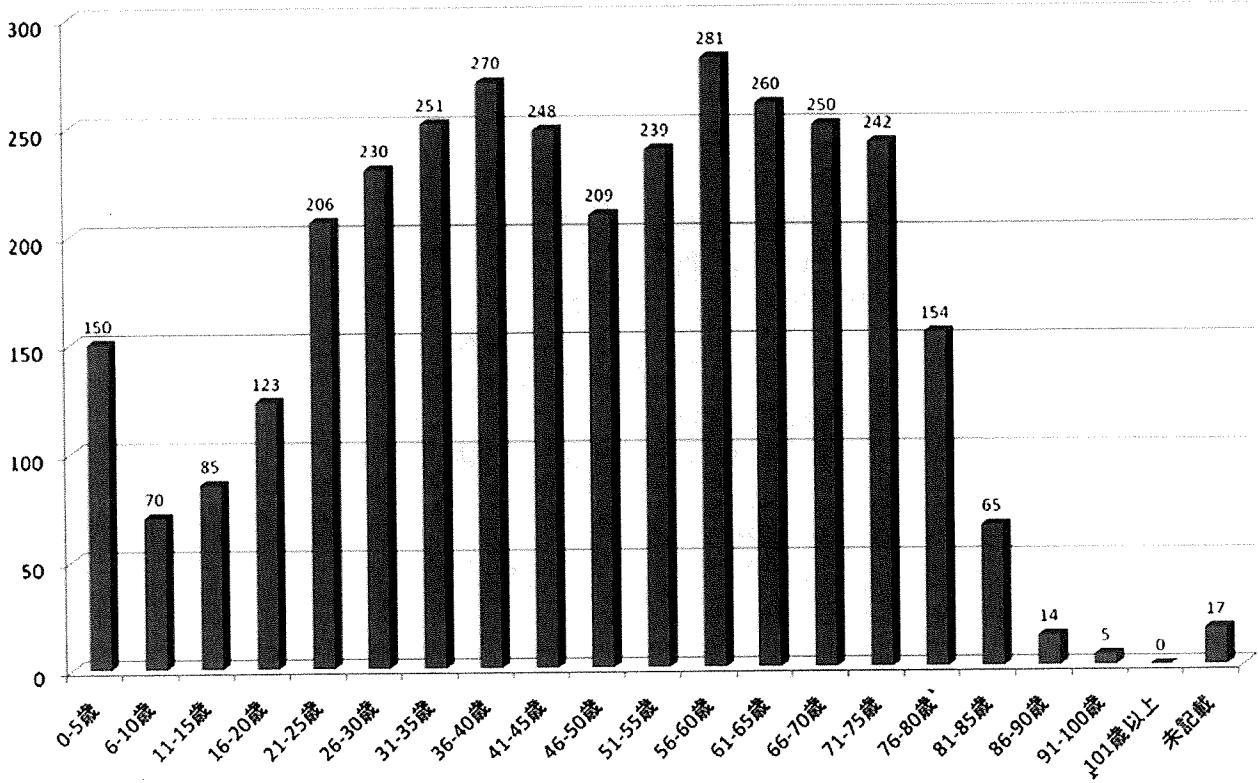


図 2-4 蕁麻疹・血管浮腫の年齢別受診患者数/合計：3,369 名

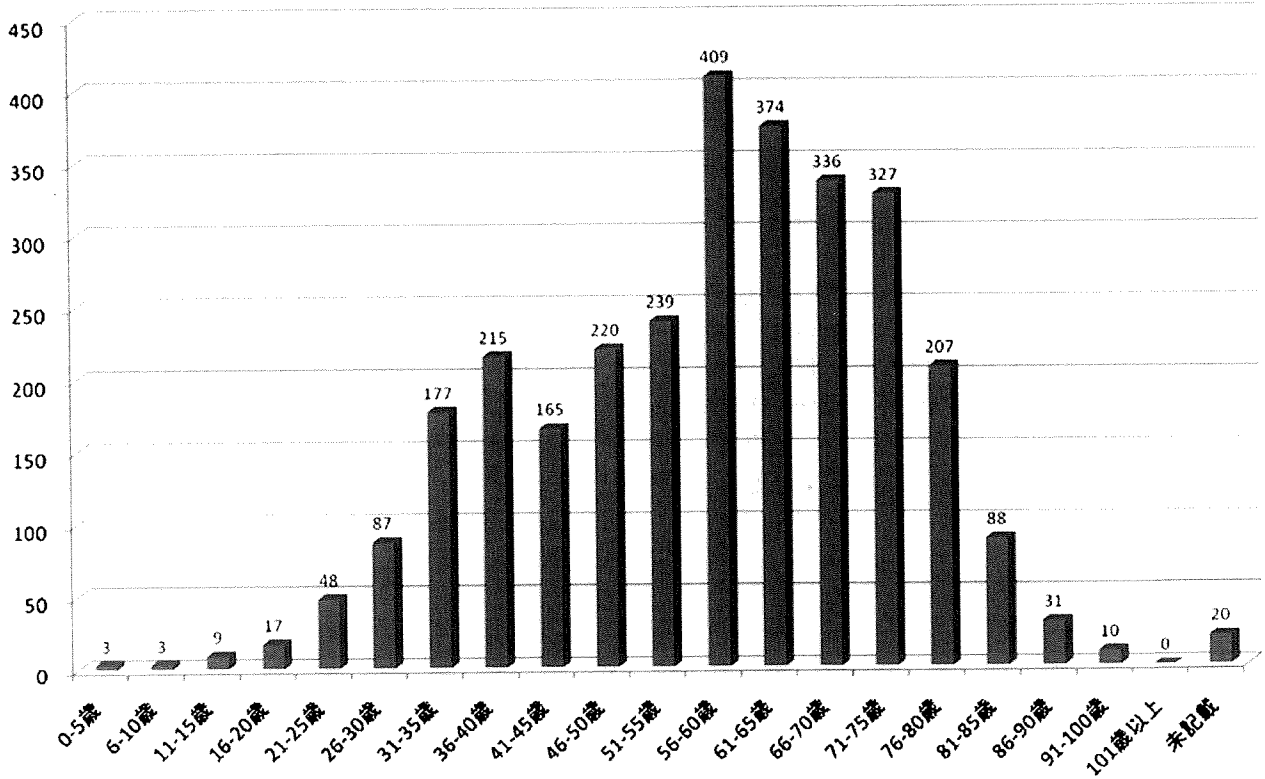


図 2-7 乾癬の年齢別受診患者数/合計：2,985 名

る予定である日本皮膚科学会が関連する診療ガイドラインは、66.48%の患者をカバーすることが分かった。

受診頻度の多い上位20疾患の中で、まだ診療ガイドラインが整備されていない尋常性白斑、乾癬、薬疹・中毒疹、痒疹、ウイルス性疣贅などは、日本皮膚科学会による診療ガイドラインの整備が待たれる。

日本皮膚科学会理事会では、同様の多施設横断四季別全国調査を、4~5年に1回行うことを決定している。継続した調査が行われることによって日本皮膚科学会の果たすべき役割が浮彫となり、自己啓発に根ざした社会貢献が継続されることを切に期待したい。

### 補遺 1

本稿では、調査に協力いただいた合計190施設、71,251票のうち、4回連続参加の170施設67,448票で解析を行った。全回収票数71,251票の年齢分布および施設種別、各疾患別分布を\*PDF/表補1、\*PDF/表補2に参考として示す。本稿で解析した67,448票の概要と、おおむね同様の結果であることが分かる。

### 補遺 2：社会皮膚科学的考察

小野友道(熊本大学名誉教授)氏は成書<sup>1)</sup>の中で、「皮膚が外観を担う臓器であれば、その疾患の歴史はこのほか世間とのかかわりで論じられねばならない。多くの皮膚疾患に俗名があるのも皮膚科の特徴である。このことがとりもおさず世間との関係を明らかにしているとともに、皮膚疾患の歴史が差別・偏見の歴史であることを示している。……加えて、一般的な皮膚疾患の歴史とは別に、皮膚科学においては独特の分野も考慮されねばならない。例えば、化粧、入れ墨などの歴史がその例である。すなわち、皮膚は世間そのものである。このことの認識はきわめて重要である。」と述べている。本稿では、受診頻度の多い上位20皮膚疾患で、皮膚科受診患者の85.34%を占めると述べた。上位20位以内の皮膚疾患名と俗名を併記してみると、接触皮膚炎・アトピー性皮膚炎・手湿疹、脂漏性皮膚炎・その他の湿疹(かぶれ・しっしん)、足白癬・爪白癬(みずむし)、蕁麻疹・血管浮腫(じんましん・みみ

ずばれ、ほろせ)、ウイルス性疣贅・脂漏性角化症(いぼ)、ざ瘡(にきび)、その他の皮膚良性腫瘍・粉瘤(できもの)、円形脱毛症(はげ)、帯状疱疹・疱疹後神経痛(各地方で方言がある、帯草(おびくさ)、腰巻丹、胴巻きなど)、皮膚潰瘍(きず)、尋常性白斑(しろなまず)という具合に、乾癬と薬疹・中毒疹以外は俗名がある。さらに、季節ごとに上位20位以内に浮上する、胼胝・鶏眼(たこ・うおのめ)、動物性刺傷(むしさされ)、伝染性膿痂疹(とびひ)、熱傷(やけど)にも、しっかりと俗名が存在するのである。わが日本の国民が、太古の昔から皮膚疾患に親しみ、それをどのようにとらえ表現しようとしたのかが分かる。皮膚はまさに「世間」そのものである。

### 文 献

- 1) 小野友道：皮膚科学の歴史，皮膚科学，片山一朗，土田哲也，橋本 隆，古江増隆，渡辺晋一編：文光堂，東京，2006，2-7。

謝辞：本定点調査の報告を終えるにあたり、調査に協力いただいた各施設のご担当の先生方に、心より感謝申し上げます。また、本調査の立案ならびに回収票のデータブラッシングにあたっては、日本皮膚科学会学術委員会で計5回の評価会議を開催した。各委員のご努力とご忍耐に、深い敬意と感謝を申し上げます。本調査の実行とデータ入力、粗解析を行っていただいたイービーエムズ社にも厚く感謝申し上げます。最後に、本調査の必要性を理解し、その開始を決定し、最後まで応援いただいた日本皮膚科学会理事長、ならびに各理事に心より感謝を申し上げます。

2006・2007年度日本皮膚科学会理事会：玉置邦彦理事長，橋本公二副理事長，飯塚 一，伊藤雅章，大塚藤男，飯島正文，中川秀己，川島 眞，塩原哲夫，宮地良樹，竹原和彦，片山一朗，岩月啓氏，古江増隆（各理事）

2008・2009年度日本皮膚科学会理事会：橋本公二理事長，飯島正文副理事長，清水 宏，伊藤雅章，大塚藤男，中川秀己，川島 眞，塩原哲夫，宮地良樹，竹原和彦，片山一朗，橋本 隆，岩月啓氏，古江増隆（各理事）