

201024098A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

好酸球性膿疱性毛包炎の病態解明と新病型分類の提言

平成22年度総括・分担研究報告書

研究代表者 宮地 良樹

平成23年(2011) 3 月

目 次

I. 平成 22 年度構成員名簿-----	2
II. 総括研究報告	
平成 22 年度総括研究報告	
好酸球性膿疱性毛包炎の病態解明と新病型分類の提言-----	4
宮地良樹 京都大学医学研究科皮膚科学	
III. 分担研究報告	
地域発症率からみた好酸球性膿疱性毛包炎における衛生環境仮説の検証 -----	14
戸倉新樹 浜松医科大学 皮膚科学	
中島大毅 産業医科大学 皮膚科学	
好酸球性膿疱性毛包炎におけるプロスタノイドの発現-----	19
椛島健治 京都大学医学研究科皮膚科学	
好酸球性膿疱性毛包炎の病態解明と新病型分類の提言-----	23
松村由美 京都大学医学研究科皮膚科学	
好酸球性膿疱性毛包炎における生活の質の評価-----	28
谷岡未樹 京都大学医学研究科皮膚科学	
好酸球性膿疱性毛包炎の文献的検討-----	30
加藤真弓 京都大学医学研究科皮膚科学	
好酸球走化能とプロスタノイドの関わりの解明-----	36
江川形平 京都大学医学研究科皮膚科学	
大塚篤司 京都大学医学研究科皮膚科学	
好酸球性膿疱性毛包炎の診療実態に関する研究-----	39
山本洋介 京都大学医学研究科医療疫学	

【 I 】

平成 22 年度構成員名簿

好酸球性膿疱性毛包炎の病態解明と新病型分類の提言

研究班構成員

研究代表者	宮地良樹	京都大学医学研究科皮膚科学	教授
研究分担者	戸倉新樹	浜松医科大学皮膚科学	教授
	椛島健治	京都大学医学研究科皮膚科学	准教授
	松村由美	京都大学医学研究科皮膚科学	講師
	谷岡未樹	京都大学医学研究科皮膚科学	講師
	加藤真弓	京都大学医学研究科皮膚科学	助教
	江川形平	京都大学医学研究科皮膚科学	助教
	山本洋介	京都大学医学研究科医療疫学	講師
研究協力者	中島大毅	産業医科大学皮膚科学	助教
	大塚篤司	京都大学医学研究科皮膚科学	助教

【Ⅱ】

総括研究報告

好酸球性膿疱性毛包炎の病態解明と新病型分類の提言

研究代表者：宮地 良樹 京都大学大学院医学研究科 皮膚科 教授

研究要旨

好酸球性膿疱性毛包炎は、日本発の疾患概念であり、インドメタシンが著効することが多いものの再発率も高いことが特徴として挙げられる難治性皮膚疾患の一つである。申請者らは、病態解明を目指した疫学・臨床研究を行い、それに基づいて病型分類、治療方針を確立することを目指した。

疫学調査により、著しいそう痒や精神的な苦痛が大きく、著明なQOLの低下を呈しているという実態が明らかになった。また、全国皮膚科専門医研修施設でのアンケート調査により、インドメタシンの第一選択薬としての妥当性、罹患率、その他各種治療法の有効性などが検証された。全国規模で実施する好酸球性膿疱性毛包炎の疫学調査研究は世界初の試みであり、本疾患概念が我が国から提唱されたことから、本研究の意義は大きい。病態の解明においては、インドメタシンが効果を発揮する事を切り口に、プロスタグランジンD₂が脂腺細胞に作用して好酸球の浸潤を誘導するという、病態解明に迫る研究成果を得るに至った。本疾患の核心に迫る研究は、本研究班によって世界で初めてなされたといっても過言ではない。さらに、試験的な段階ではあるが、病態形成、治療反応性などをもとに、本疾患の新規病型分類の提言を行った。今後、全国規模でのさらなる詳細な調査や、病態解明に基づく適宜修正は必要と思われるが、治療のアルゴリズムやガイドライン作成における基盤が確立されたと考える。

研究分担者

戸倉新樹・産業医科大学皮膚科・教授
椛島健治・京都大学大学院医学研究科皮膚科・准教授
松村由美・同上・講師
谷岡未樹・同上・講師
加藤真弓・同上・助教
江川形平・同上・助教
山本洋介・京都大学大学院医学研究科医療疫学・講師

A. 研究目的

好酸球性膿疱性毛包炎(eosinophilic pustular folliculitis:EPF)は、太藤病という別名でも知られるように、当時京都大学皮膚科教授であった太藤重夫博士が1970年に提唱した日本発の疾患概念であ

る。日本人に多く本邦では既に約200例の報告があり、外国における症例報告も蓄積されてきている。現在に至るまで病因は明らかではないが、近年、HIV感染者や造血腫瘍患者などの免疫不全者に本疾患が合併することが相次いで報告され、免疫バランスの乱れや易感染状態が本疾患の発症に関わることが示唆されている。「毛包周囲の好酸球を中心とした細胞浸潤」という病理像は同じであるものの、顔面に好発する古典的EPF、四肢・体幹に多く強い痒みが必要であるHIV等の免疫不全に関連したEPF、被髪部や手掌に生じる小児EPFなど、臨床的に異なる病型が存在することが知られる。また治療にはインドメタシン内服が第一選択として用いられ約7割の患者に奏効するとさ

包炎患者のQOLは、生物製剤適応となる重症尋常性乾癬などの難治性皮膚疾患と同程度のQOL低下を来していることが明らかになった。

2. 病因・病態の解明

(1) 脂質メディエーターの関与の検証

シクロオキシゲナーゼ (COX) 阻害薬であるインドメタシンが有効の症例が認められる事より、COX の下流にあるプロスタグランジンの病態への関与が示唆される。組織染色により、PGD2 合成酵素の病変部位の強い染色を認めた。

(2) 好酸球浸潤機序の解明

好酸球性膿疱性毛包炎は毛包、脂腺周囲の好酸球浸潤が特徴である。PGD2 により脂腺細胞から好酸球の化学遊走物質であるエオタキシンの産生を強く誘導する事を見出した。

3. 病型再分類

従来、(1)古典型、(2)HIV関連、(3)小児型の3つの分類が提唱されてきた。しかしながら、インドメタシンや抗菌剤に対する反応性の違いなどから新たな病型分類を提唱する事が望ましいと考えられるに至った。さらに、小児例は毛包非存在部位に発症すること、また、周辺拡大傾向、中心治癒、膿疱などを伴わない点で従来の本疾患の概念に合致しない特殊型が存在する事も明らかとなった(好酸球性皮膚炎と提唱)。以上より、本年度、好酸球性膿疱性毛包炎における病態と治療方針を直結させた新病型分類の骨子を提案するに至った(下図3参照)。

D. 考察

好酸球性膿疱性毛包炎は、治療にはインドメタシン内服が第一選択として用いられ多くの患者に奏効するとされているが、インドメタシンを投与しても再発が多い症例や無効例が存在する原因は不明

である。このように本疾患の病態解明や病型分類、診断や治療のアルゴリズム、ガイドラインは国内外において依然確立されていない。本疾患は日本で確立された概念であり、しかも日本人に多いことから、本疾患を克服することは日本の皮膚科医としての責務でありまた急務でもあった。

そこで本研究班は、本疾患における疫学調査、病態解明、病型再分類の確立に積極的に取り組んだ。

疫学調査においては、世界初の全国規模の疫学調査を実施し、従来の病型分類における分布、インドメタシンや抗菌薬に対する反応性を検討した。従来の病型分類における本邦におけるHIV陽性型の割合を初めて算出し、5%超であった。欧米の報告に比べ現在はかなり低いものの、今後はHIV感染の増加に伴う上昇が予想される。また、手掌に及ぶ症例の割合は古典型では比較的多い一方、HIV陽性型では認めず、今後病型分類にも使用できる可能性を示した。インドメタシン内服使用に関しては、高い奏効割合からも、第一選択薬としての使用が妥当であることを示唆した。しかしながら、不応例が存在する事、また、再発が多い事、治療中にも患者のQOLが低いことから十分な満足が得られていないことも同時に明らかになった。

さらに、ステロイド外用・抗生剤内服は病型によって奏効割合に差が認められた。今後は病型によってきめ細やかな選択が必要であることが提示され、今後治療の反応性と臨床表現型に相関を見出し、病型の更なる詳細な分類の提示と、治療アルゴリズム、ガイドラインの作成が重要である事を感じさせた。

病態の解明の面においては、インドメタシンが効果を発揮する事を切り口に、プロスタグランジンD2が脂腺細胞に作用して好酸球の浸潤を誘導するという病態

- healthy individuals. *J Dermatol Sci* 58: 157-9
4. Bito T, Sumita N, Masaki T, Shirakawa T, Ueda M, Yoshiki R, Tokura Y, Nishigori C. 2010. Ultraviolet light induces Stat3 activation in human keratinocytes and fibroblasts through reactive oxygen species and DNA damage. *Exp Dermatol* 19: 654-60
 5. Haruyama S, Sugita K, Kawakami C, Nakamura M, Tokura Y. 2010. Development of a prominent granulomatous eruption after interferon-gamma therapy in a patient with mycosis fungoides. *Acta Derm Venereol* 90: 190-1
 6. Hattori K, Nishikawa M, Watcharanurak K, Ikoma A, Kabashima K, Toyota H, Takahashi Y, Takahashi R, Watanabe Y, Takakura Y. 2010. Sustained exogenous expression of therapeutic levels of IFN-gamma ameliorates atopic dermatitis in NC/Nga mice via Th1 polarization. *J Immunol* 184: 2729-35
 7. Hino R, Kabashima K, Kato Y, Yagi H, Nakamura M, Honjo T, Okazaki T, Tokura Y. 2010. Tumor cell expression of programmed cell death-1 ligand 1 is a prognostic factor for malignant melanoma. *Cancer* 116: 1757-66
 8. Hino R, Kabashima R, Kawakami C, Sugita K, Nakamura M, Tokura Y. 2010. Circulating Th17 cell fluctuation in psoriatic patients treated with topical calcipotriol and betamethasone butyrate propionate. *J Eur Acad Dermatol Venereol*
 9. Hirai M, Kadowaki N, Kitawaki T, Fujita H, Takaori-Kondo A, Fukui R, Miyake K, Maeda T, Kamihira S, Miyachi Y, Uchiyama T. 2010. Bortezomib suppresses function and survival of plasmacytoid dendritic cells by targeting intracellular trafficking of Toll-like receptors and endoplasmic reticulum homeostasis. *Blood*
 10. Honda T, Nakajima S, Egawa G, Ogasawara K, Malissen B, Miyachi Y, Kabashima K. 2010. Compensatory role of Langerhans cells and langerin-positive dermal dendritic cells in the sensitization phase of murine contact hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 125: 1154-6 e2
 11. Honda T, Otsuka A, Tanizaki H, Minegaki Y, Nagao K, Waldmann H, Tomura M, Hori S, Miyachi Y, Kabashima K. 2010. Enhanced murine contact hypersensitivity by depletion of endogenous regulatory T cells in the sensitization phase. *J Dermatol Sci*
 12. Honda T, Tokura Y, Miyachi Y, Kabashima K. 2010. Prostanoid receptors as possible targets for anti-allergic drugs: recent advances in prostanoids on allergy and immunology. *Curr Drug Targets* 11: 1605-13
 13. Kabashima K, Sakabe J, Yoshiki R, Tabata Y, Kohno K, Tokura Y. 2010. Involvement of Wnt signaling in dermal fibroblasts. *Am J Pathol* 176: 721-32
 14. Kambe N, Longley BJ, Miyachi Y, Kabashima K. 2010. KIT masters mast cells in kids, too. *J Invest Dermatol* 130: 648-50
 15. Koga C, Sugita K, Kabashima K, Matsuoka H, Nakamura M, Tokura Y.

- 130-40
27. Ohmori S, Sugita K, Sawada Y, Hino R, Nakamura M, Tokura Y. 2010. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia occurring on the penis. *Eur J Dermatol* 20: 545-6
 28. Otsuka A, Honda T, Doi H, Miyachi Y, Kabashima K. 2010. An H1-histamine receptor antagonist decreases serum IL-31 levels in patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol*
 29. Otsuka A, Miyachi Y, Kabashima K. 2010. Narrowband ultraviolet B phototherapy decreased CCR4(+) CD8(+) T cells in a patient with palmoplantar pustulosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*
 30. Sawada Y, Bito T, Kawakami C, Shimauchi T, Nakamura M, Tokura Y. 2010. Erosive pustular dermatosis of the scalp and leg associated with myasthenia gravis: A possible pathogenetic role for neutrophil-stimulating cytokines and chemokines. *Acta Derm Venereol* 90: 652-3
 31. Sawada Y, Nakamura M, Bito T, Fukamachi S, Kabashima R, Sugita K, Hino R, Tokura Y. 2010. Cholinergic urticaria: studies on the muscarinic cholinergic receptor M3 in anhidrotic and hypohidrotic skin. *J Invest Dermatol* 130: 2683-6
 32. Sawada Y, Nakamura M, Bito T, Haruyama S, Kabashima R, Sugita K, Kobayashi M, Kabashima K, Tokura Y. 2010. Chondrodermatitis of the auricle in patients with atopic dermatitis. *Eur J Dermatol* 20: 813-4
 33. Sugita K, Kabashima K, Sakabe J, Yoshiki R, Tanizaki H, Tokura Y. 2010. FTY720 regulates bone marrow egress of eosinophils and modulates late-phase skin reaction in mice. *Am J Pathol* 177: 1881-7
 34. Sugita K, Kabashima K, Yoshiki R, Ikenouchi-Sugita A, Tsutsui M, Nakamura J, Yanagihara N, Tokura Y. 2010. Inducible nitric oxide synthase downmodulates contact hypersensitivity by suppressing dendritic cell migration and survival. *J Invest Dermatol* 130: 464-71
 35. Sugita K, Tohyama M, Watanabe H, Otsuka A, Nakajima S, Iijima M, Hashimoto K, Tokura Y, Miyachi Y, Kabashima K. 2010. Fluctuation of blood and skin plasmacytoid dendritic cells in drug-induced hypersensitivity syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 126: 408-10
 36. Tanizaki H, Egawa G, Inaba K, Honda T, Nakajima S, Moniaga CS, Otsuka A, Ishizaki T, Tomura M, Watanabe T, Miyachi Y, Narumiya S, Okada T, Kabashima K. 2010. Rho-mDia1 pathway is required for adhesion, migration, and T-cell stimulation in dendritic cells. *Blood*
 37. Tokura Y. 2010. Extrinsic and intrinsic types of atopic dermatitis. *J Dermatol Sci* 58: 1-7
 38. Tomura M, Honda T, Tanizaki H, Otsuka A, Egawa G, Tokura Y, Waldmann H, Hori S, Cyster JG, Watanabe T, Miyachi Y, Kanagawa O, Kabashima K. 2010. Activated regulatory T cells are the major T cell type emigrating from the skin during a cutaneous immune response in mice. *J Clin Invest* 120: 883-93
 39. Yoshiki R, Kabashima K, Sakabe J, Sugita K, Bito T, Nakamura M,

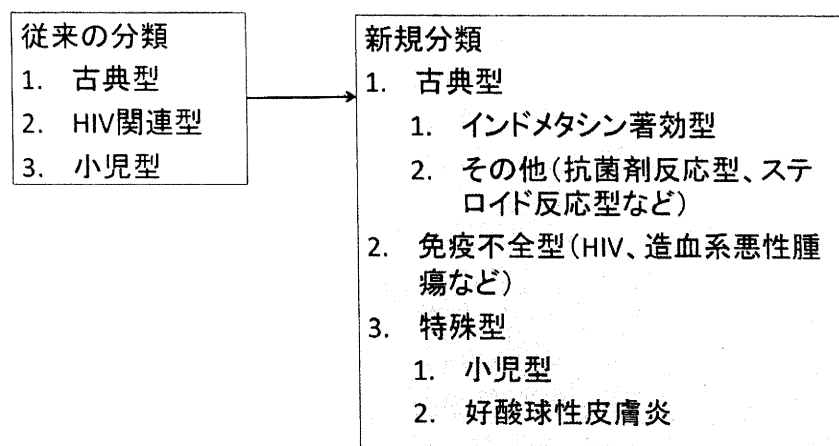
図1：全国専門皮膚科医研修施設のアンケート調査

	古典型 (n=117, 93.6%)	HIV陽性型 (n=7, 5.6%)	小児型 (n=1, 0.8%)
インドメタシン内服奏効／使用 (例, %)	84 /93 (90.3%)	6 /6 (100%)	1/1 (100%)
ステロイド外用奏効／使用 (例, %)	28 /51 (54.9%)	1 /3 (33.3%)	0/1 (0.0%)
抗生剤内服奏効／使用 (例, %)	14 /22 (63.6%)	0 /1 (0.0%)	0/1 (0.0%)
シクロスポリン内服奏効／使用 (例, %)	3 /5 (60.0%)	0 /0 (-)	0/0 (-)
手掌に及ぶ症例 (例, %)	16 (13.7%)	0(0.0%)	1(100%)

図2：好酸球性膿疱性毛包炎の国内報告 1980～2010年における115例の文献調査（従来の病型分類に基づく）

	古典型 (95例)	HIV関連 (16例)	小児型 (4例)
年齢	20～50歳代	30～60歳代	乳幼児
男女差	3:1で男性に多い	4:1で男性に多い	差はない
皮疹分布	87%の症例で顔面に皮疹+	30%の症例は顔面に皮疹-	頭皮に皮疹出る傾向
皮疹性状	紅斑局面辺縁に膿疱丘疹	紅斑-, 孤立性膿疱丘疹	紅斑局面と膿疱丘疹
末梢血中好酸球数	87%の症例で5%以上増多	87%の症例で5%以上増多	50%の症例で5%以上増多
治療	インドメサシン有効(74%)	インドメサシン有効(71%)	ステロイド外用無効

図3：好酸球性膿疱性毛包炎の分類の提案



【Ⅲ】

分担研究報告

地域発症率からみた好酸球性膿疱性毛包炎における衛生環境仮説の検証

分担研究者 戸倉新樹 浜松医科大学 皮膚科学 教授

分担協力者 中島大毅 産業医科大学 皮膚科学 助教

研究要旨

好酸球性膿疱性毛包炎(eosinophilic pusular folliculitis; EPF)は、Th2細胞の高IL-5発現を伴う疾患であり、Th1変調を導く治療が有効である。我々は北九州産業医大医療圏において、多発Bowen病患者が八幡東区、八幡西区、若松区に多く、戸畑区、小倉北区、小倉南区で比較的少ないことを報告し、同症が鉄鋼業や石炭関連産業を背景とするTh1変調地区に多いことを示してきた。同様に、EPFの単位人口当たりの発症率を調べたところ、逆に戸畑区で高く、八幡東区で低いことを見出した。地域環境仮説の代表的疾患として認識した。

A. 研究目的

好酸球性膿疱性毛包炎(eosinophilic pusular folliculitis; EPF)は、1970年、Ofujiらにより、顔面を中心に多発性丘疹・膿疱が癒合性局面を形成する疾患として提唱された。EPFはTh2細胞の高IL-5発現を伴う疾患であり(Fushimi M et al : BJD 1996 ; 134 : 766)、Th1変調を導く治療が有効である(Fukamachi S et al : Acta Derm Venereol 2009 ; 89 : 155)。我々は北九州産業医大医療圏において、多発Bowen病患者が八幡東区、八幡西区、若松区に多く、戸畑区、小倉北区、小倉南区で比較的少ないことを報告し(磯田、戸倉：日皮会誌 2008 ; 118 : 172)、同症が鉄鋼業や石炭関連産業を背景とするTh1変調地区に多いことを示してきた。

そこで、我々は過去10年間でEPFと診断された症例について統計的観察を行い、その結果を多発Bowen病の統計と比較し、地域環境仮説に関して検討した。

B. 研究方法

EPF患者1998年1月から2007年12月までの10年間に産業医科大学病院皮膚科を受診し、皮膚生検にて組織学的にEPFと診断された15例を対象とした。各年別患者数、性別、年齢別頻度、地域別頻度について調査を行った

C. 研究結果

1. 患者数及び年別患者数

過去10年間のEPFの症例は15例であった。また各年別症例数は0例から4例であり、外来新患者数に対する割合は0%から0.21%で、10年間の新患者総数21,312名に対する割合は0.07%であった(表1)。

2. 性別及び年齢別頻度

EPFの患者の性別は、男性6名、女性9例であり、男女比は2:3であった。初診時の年齢は24歳から69歳で、年齢別にみると男女とも20歳代に最も多く、平均年齢は男性39歳、女性38歳、全症例では平均39歳であった(図1)。

3. 地域別発症率

地域別のEPF症例数は、北九州市周辺地域(遠賀・中間・筑豊・宗像・その他県内、県外)で2例、北九州市内で13例であった。また北九州市は八幡西区、八幡東区、戸畑区、若松区、小倉北区、小倉南区、門司区の7地区から構成されており、これら地区別で症例数をみると、戸畑区、小倉北区が最多で3例、八幡東区は最少で0例であった。

北九州市各区の単位人口当たりのEPF患者発症率(人口10万人対)は、戸畑区が最も多く、八幡東区が最も低かった。これに対して、多発Bowen病患者の過去15年間の発症率は八幡東区が最も高く、戸畑区が最も低かった(図2)。

八幡東区は高齢地区であると言われ、そのためにEPF症例が少ない可能性を考え、各区の65歳以上の割合とEPFとの相関を検討したが、高齢化との関連性は低いと判断された(図3)。

D. 考察

多発Bowen病は環境因子と結びついて発症することが多く、我々は同症が鉄鋼業や石炭関連産業を背景とするTh1変調地区に多いことを示してきた。本研究では、Th2病とされるEPFの単位人口当たりの地域別発症率が、多発Bowen病の地域別発症率と逆相関関係にあることが見出された。北九州産業医大医療圏において、EPFの発症が地域衛生環境と関与していることが示唆される。

2) 総説

1. Tokura Y: Extrinsic and intrinsic types of atopic dermatitis. J Dermatol Sci 58: 1-7, 2010.

2. 学会発表

1. Tokura Y: Psoriasis and Th17-mediated skin diseases. Shanghai Immunodermatology Forum. 2010.5.20. Shanghai.
2. Tokura Y: The type of skin eruptions is an independent prognostic indicator for adult T cell leukemia/lymphoma (ATLL). 5th International Symposium on the Biology and Immunology of Cutaneous Lymphomas. 2011.1.15. Berlin.
3. Tokura Y: Extrinsic and intrinsic types of atopic dermatitis. 35th Annual Meeting of Japanese Society for Investigative Dermatology. 2010.12.4. Wakayama.

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

該当せず

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

表とその説明

表 1. 患者数および年別患者数

北九州医療圏の EPF（産業医大来院患者）

年	外来新患者数（人）	EPF 患者数（人）	外来新患者数に対する割合（％）
1998	1956	1	0.05
1999	1999	3	0.15
2000	2307	2	0.08
2001	2976	0	0
2002	2149	0	0
2003	2027	0	0
2004	2053	2	0.09
2005	2056	2	0.09
2006	1882	4	0.21
2007	1907	1	0.05
計	21312	15	0.07

図 1. 性別および年齢別頻度

北九州医療圏の EPF と多発 Bowen 病（産業医大来院患者）

EPF（1998年—2007年）

多発 Bowen 病（1990年—2007年）

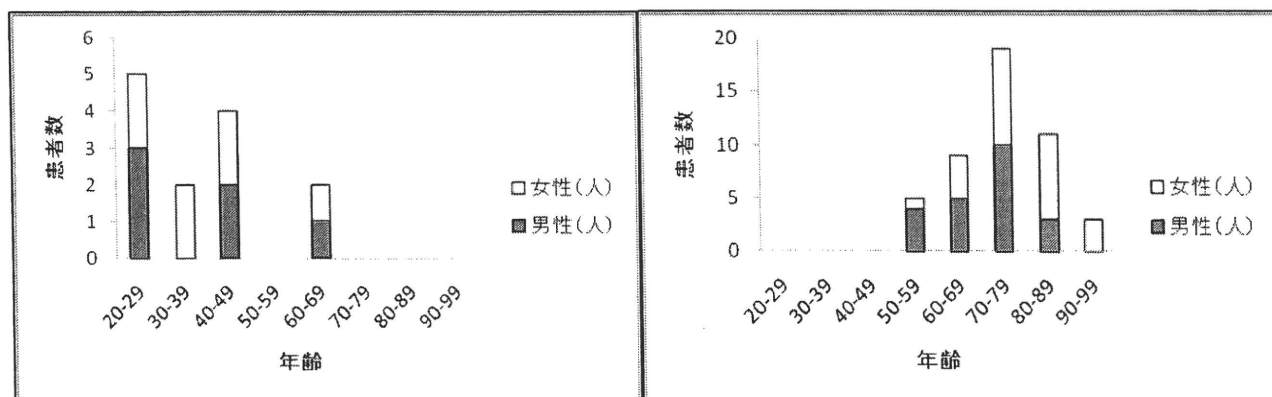


図2. 地域別発生頻度

北九州医療圏のEPFと多発Bowen病（産業医大来院患者）

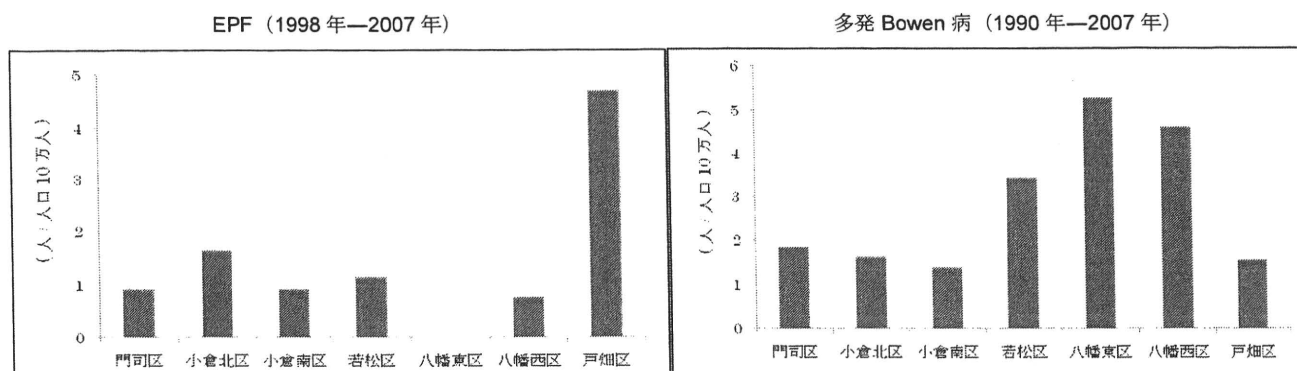
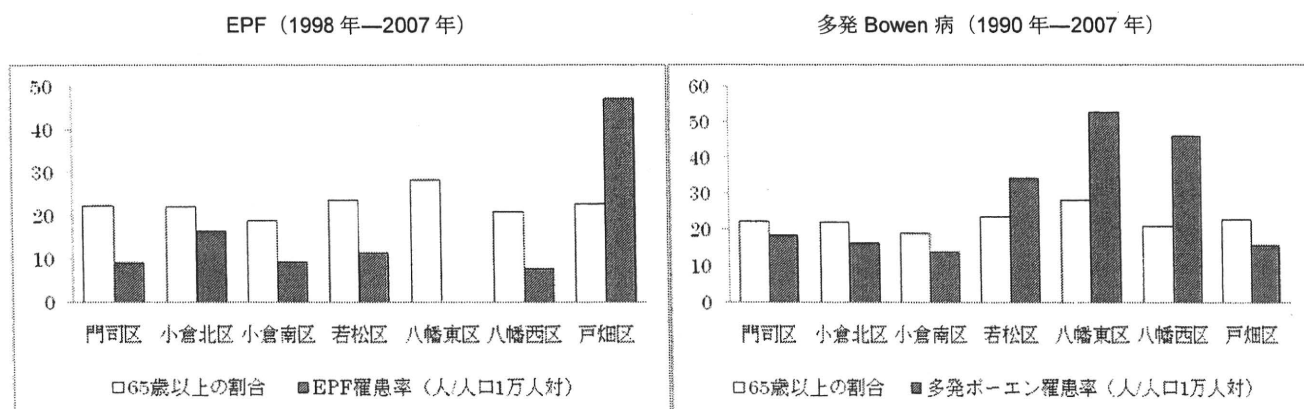


図3. 高齢化率と罹患率

北九州医療圏のEPFと多発Bowen病（産業医大来院患者）



好酸球性膿疱性毛包炎におけるプロスタノイドの発現

分担研究者 梶島健治 京都大学医学研究科 皮膚科 准教授

研究要旨

好酸球性膿疱性毛包炎(eosinophilic pustular folliculitis; EPF)は、毛包周囲に無菌性の好酸球浸潤を認めるそう痒の強い難治性皮膚疾患の一つである。治療薬の一つにインドメタシンが挙げられるがその作用機序は不明であり、作用機序の解明は病態の解明、さらに新規治療薬の開発に繋がることが期待される。インドメタシンはプロスタノイドの合成を阻害することで作用を発揮する薬剤である。そこで我々は、EPFの病態形成におけるプロスタノイドの関与の有無を検証した。

免疫組織染色法を用いて事により、EPFの皮疹部では、PG合成酵素の中でも特にPGD合成酵素の発現が著明に増加し、発現部位は、好酸球と合致していた。以上より、PGDがEPFの病態形成に関与している事が示唆された。

共同研究者

大塚篤司（京都大学医学研究科 皮膚科 助教）

得たうえで、皮膚組織検体の残りをを用いて解析した。末梢血中好酸球サブセットの採取には京大倫理委員会に承諾を得たプロトコールに則り施行した。個人が同定されるような情報を削除した。

A. 研究目的

プロスタグランジン(PG)E₂やPGD₂をはじめとするプロスタノイドファミリーは脂質生体膜に由来するアラキドン酸代謝物である(図1)。プロスタノイドの合成を阻害する非ステロイド系抗炎症薬(non-steroidal anti-inflammatory drug; NSAID)は、一般に皮膚疾患に無効であることから脂質メディエーターの皮膚病態の形成における重要性は着目されなかった。

ところが近年になり、各脂質メディエーター受容体の選択的作動薬の開発や遺伝子欠損マウスの作成により脂質メディエーターの新たな役割が明らかになりつつある。

特筆すべきは、好酸球性膿疱性毛包炎(eosinophilic pustular folliculitis; EPF)はそう痒の強い難治性炎症性皮膚疾患であるが、インドメタシンが有効な症例が散見されるということである。EPFにおけるNSAIDの作用機序の解明は、EPFの病態発症機序の解明、さらには、新規治療薬の開発にも繋がることが期待される。

そこで、プロスタノイドのEPFの病態形成における役割の解明を本研究の目的とする。

B. 研究方法

EPF患者の病変部皮膚組織をPGD、PGEなどのプロスタノイド合成酵素の特異的抗体を用いて免疫染色した。

(倫理面への配慮)

皮膚免疫染色は、インフォームドコンセントを

C. 研究結果

1. PG各合成酵素の免疫染色において、PGD合成酵素の発現がEPF患者の病変部位に強く認められた(図1)。このようなPGD合成酵素の強いシグナルは健常患者の皮膚組織には認められなかった。また、好酸球自体にPGD合成酵素の発現が認められた(図2)。一方、PGE合成酵素、PGI合成酵素などの他のプロスタノイド合成酵素の発現レベルはEPF病変部と健常部の間に明らかな違いは認められなかった。

D. 考察

EPFはそう痒の強い難治性炎症性皮膚疾患であるが、インドメタシンが有効な症例が散見される。EPFにおけるNSAIDの作用機序の解明は、EPFの病態発症機序の解明、さらには、新規治療薬の開発にも繋がることが期待される。

本研究を介して、EPFにインドメタシンが有効であることより想定される作用機序として、好酸球が産生するPGD₂が好酸球の更なる集積や活性化を誘導してEPFの病態形成や遷延化に作用していることが示唆される。

E. 結論

EPFの皮疹部では、PG合成酵素の中でも特にPGD合成酵素の発現が著明に増加し、好酸球と合致していた。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 原著論文

1. Hattori K, Nishikawa M, Watcharanurak K, Ikoma A, Kabashima K, Toyota H, Takahashi Y, Takahashi R, Watanabe Y, Takakura Y. 2010. Sustained exogenous expression of therapeutic levels of IFN-gamma ameliorates atopic dermatitis in NC/Nga mice via Th1 polarization. *J Immunol* 184: 2729-35
2. Honda T, Nakajima S, Egawa G, Ogasawara K, Malissen B, Miyachi Y, Kabashima K. 2010. Compensatory role of Langerhans cells and langerin-positive dermal dendritic cells in the sensitization phase of murine contact hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 125: 1154-6 e2
3. Nakahigashi K, Kabashima K, Ikoma A, Verkman AS, Miyachi Y, Hara-Chikuma M. 2010 (in press). Upregulation of Aquaporin-3 Is Involved in Keratinocyte Proliferation and Epidermal Hyperplasia. *J Invest Dermatol*
4. Honda T, Otsuka A, Tanizaki H, Minegaki Y, Nagao K, Waldmann H, Tomura M, Hori S, Miyachi Y, Kabashima K. 2010 (in press). Enhanced murine contact hypersensitivity by depletion of endogenous regulatory T cells in the sensitization phase. *J Dermatol Sci*
5. Yoshiki R, Kabashima K, Sakabe J, Sugita K, Bito T, Nakamura M, Malissen B, Tokura Y. 2010. The mandatory role of IL-10-producing and OX40 ligand-expressing mature Langerhans cells in local UVB-induced immunosuppression. *J Immunol* 184: 5670-7
6. Tomura M, Honda T, Tanizaki H, Otsuka A, Egawa G, Tokura Y, Waldmann H, Hori S, Cyster JG, Watanabe T, Miyachi Y, Kanagawa O, Kabashima K. 2010. Activated regulatory T cells are the major T cell type emigrating from the skin during a cutaneous immune response in mice. *J Clin Invest* 120: 883-93
7. Tanizaki H, Egawa G, Inaba K, Honda T, Nakajima S, Moniaga CS, Otsuka A, Ishizaki T, Tomura M, Watanabe T, Miyachi Y, Narumiya S, Okada T, Kabashima K. 2010. Rho-mDia1 pathway is required for adhesion, migration, and T-cell stimulation in dendritic cells. *Blood* 116: 5875-84
8. Sugita K, Kabashima K, Yoshiki R, Ikenouchi-Sugita A, Tsutsui M, Nakamura J, Yanagihara N, Tokura Y. 2010. Inducible nitric oxide synthase downmodulates contact hypersensitivity by suppressing dendritic cell migration and survival. *J Invest Dermatol* 130: 464-71
9. Sugita K, Kabashima K, Sakabe J, Yoshiki R, Tanizaki H, Tokura Y. 2010. FTY720 regulates bone marrow egress of eosinophils and modulates late-phase skin reaction in mice. *Am J Pathol* 177: 1881-7
10. Nakajima S, Honda T, Sakata D, Egawa G, Tanizaki H, Otsuka A, Moniaga CS, Watanabe T, Miyachi Y, Narumiya S, Kabashima K. 2010. Prostaglandin I2-IP signaling promotes Th1 differentiation in a mouse model of contact hypersensitivity. *J Immunol* 184: 5595-603
11. Mori T, Ishida K, Mukumoto S, Yamada Y, Imokawa G, Kabashima K, Kobayashi M, Bito T, Nakamura M, Ogasawara K, Tokura Y. 2010. Comparison of skin barrier function and sensory nerve electric current perception threshold between IgE-high extrinsic and IgE-normal intrinsic types of atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 162: 83-90
12. Moniaga CS, Egawa G, Kawasaki H, Hara-Chikuma M, Honda T, Tanizaki H,

Nakajima S, Otsuka A, Matsuoka H, Kubo A, Sakabe J, Tokura Y, Miyachi Y, Amagai M, Kabashima K. 2010. Flaky tail mouse denotes human atopic dermatitis in the steady state and by topical application with *Dermatophagoides pteronyssinus* extract. *Am J Pathol* 176: 2385-93

13. Sugita K, Kabashima K, Sakabe J, Yoshiki R, Tanizaki H, Tokura Y. 2010. FTY720 regulates bone marrow egress of eosinophils and modulates late-phase skin reaction in mice. *Am J Pathol* 177: 1881-7

2) 総説

1. Kambe N, Longley BJ, Miyachi Y, Kabashima K. 2010. KIT Masters Mast Cells in Kids, Too. *J Invest Dermatol* 130: 648-50
2. Honda T, Tokura Y, Miyachi Y, Kabashima K. 2010. Prostanoid receptors as possible targets for anti-allergic drugs: recent advances in prostanoids on allergy and immunology. *Curr Drug Targets* 11: 1605-13
3. Honda T, Miyachi Y, Kabashima K. 2010. The role of regulatory T cells in contact hypersensitivity. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov* 4: 85-9

2. 学会発表

1. What's new in immunology of metal allergy K Kabashima (17th International Contact Dermatitis Symposium 2009)
2. K Kabashima (symposist). Actin cytoskeleton formation through mDia1 is essential for DC-T cell interaction and T cell motility in the lymph nodes. **The 39th annual meeting of the Japanese Society for Immunology**, Dec 2009.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

該当せず

図とその説明

図1：プロスタノイド合成系の簡易図

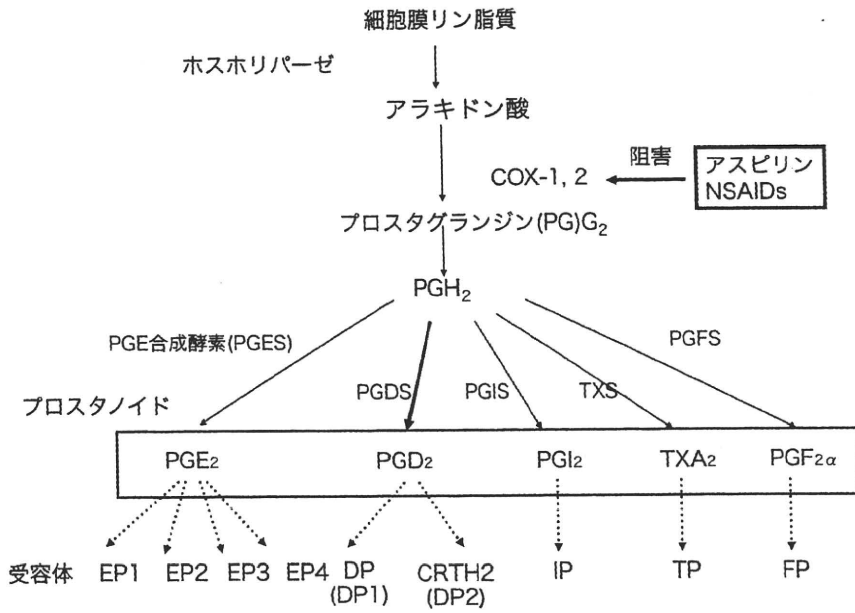
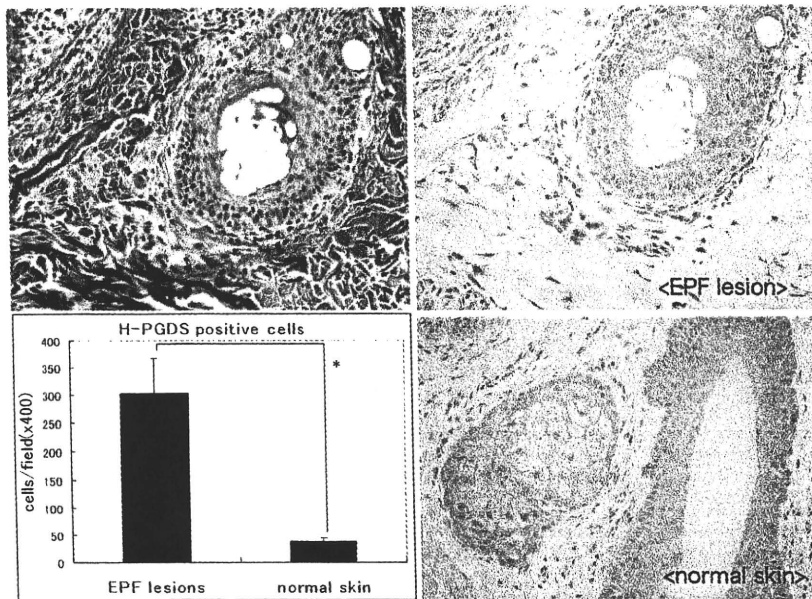


図2：EPF 病変部の組織：HE 像（左）と PGD 合成酵素の免疫染色（右）



好酸球性膿疱性毛包炎の病態解明と新病型分類の提言

分担研究者 松村由美 京都大学医学研究科 皮膚科 講師

研究要旨

太藤らが提唱した好酸球性膿疱性毛包炎は、臨床症状の特徴として①顔面に好発する、②遠心性に拡大する紅斑、③辺縁に膿疱が配列する、④中心治癒傾向があり色素沈着を残すことが挙げられる。しかし、好酸球性膿疱性毛包炎にはいくつかの亜型が知られている。孤立性丘疹を呈し、上述した②、③、④の特徴を欠く好酸球性膿疱性毛包炎は AIDS 患者に認められることが多く、immunosuppression-associated EPF と呼ばれる。また、乳児や小児に認める Infancy-associated EPF も遠心性拡大傾向を欠くものである。他にも掌蹠膿疱症に類似する好酸球性膿疱性毛包炎（この場合には毛包と呼称することは不適切である）、SLE の蝶形紅斑に類似する好酸球性膿疱性毛包炎など非典型例の報告は散見される。

我々は、非典型的な EPF の 5 症例を経験した。古典的な好酸球性膿疱性毛包炎以外にも、実際には、毛包や脂腺に好酸球浸潤を伴う皮膚病変は存在する。遠心性拡大傾向、膿疱形成、中心治癒傾向という好酸球性膿疱性毛包炎の特徴を欠いているために、長期間診断がつかず、効果に乏しい治療を継続されていることがある。好酸球性膿疱性毛包炎は特徴を表す優れた名称であるが、実際には、膿疱が認められなかったり、臨床的に毛包との一致が明らかではなかったりすることもあると思われる。名称の再考と疾患概念の拡大が必要だと提案したい。

共同研究者

宮地良樹（京都大学医学研究科 皮膚科 教授）

床像にも関わらず、治療経過などから EPF と診断した症例を集めて特徴を解析し、今後の疾患概念の広がりについて検討する。

A. 研究目的

太藤らが提唱した好酸球性膿疱性毛包炎は、臨床症状の特徴として①顔面に好発する、②遠心性に拡大する紅斑、③辺縁に膿疱が配列する、④中心治癒傾向があり色素沈着を残すことが挙げられる。しかし、好酸球性膿疱性毛包炎にはいくつかの亜型が知られている。孤立性丘疹を呈し、上述した②、③、④の特徴を欠く好酸球性膿疱性毛包炎は AIDS 患者に認められることが多く、immunosuppression-associated EPF と呼ばれる。また、乳児や小児に認める Infancy-associated EPF も遠心性拡大傾向を欠くものである。他にも掌蹠膿疱症に類似する好酸球性膿疱性毛包炎（この場合には毛包と呼称することは不適切である）、SLE の蝶形紅斑に類似する好酸球性膿疱性毛包炎など非典型例の報告は散見される。今回は、過去 5 年間に於いて当院で経験した非典型的な臨

B. 研究方法

2005 年から 2010 年に当院で経験した顔面の紅斑の症例のうち、臨床症状は古典的な太藤病には合致しないが、好酸球性膿疱性毛包炎に類似すると思われる 5 症例について、臨床症状、病理組織学的所見、臨床経過を検討した。

（倫理面への配慮）

顔面の臨床写真の呈示を行うことによるため、文書にて患者に同意を求め、同意を得た症例の写真を使用した。

C. 研究結果

症例 1 39 歳女性。1 ヶ月来持続する額や頬部の孤立性丘疹。症例 2 40 歳男性。3 ヶ月来持続する額や頬部の丘疹。症例 3 29 歳男性。3 ヶ月来