

持続する顔面に眼周囲を避ける範囲の紅斑および丘疹。症例4 56歳女性。2ヶ月来続く額の滲出性紅斑。症例5 60歳女性。数ヶ月来の顔面の滲出性紅斑。いずれの症例も強いかゆみの特徴である。副腎皮質ホルモン外用や抗菌薬内服に反応しない。また、古典的太藤病の特徴である遠心性拡大傾向や膿疱の形成を欠くものの（図1）、組織学的には、毛包、脂腺に好酸球の浸潤を認めた（図2）。

いずれの症例も好酸球性膿疱性毛包炎のバリアントと考えられた。症例1はトラニラスト内服が有効であり、症例2、4、5はインドメタシン内服が有効であった。症例3はHIV感染が判明し、抗ウイルス治療によって皮膚症状も次第に改善した。症例3以外は1-数年間再燃を繰り返したが、再燃時にトラニラストあるいはインドメタシン内服が有効であった（表1）。

D. 考察

我々が経験した5症例は、いずれも非典型的な臨床症状故に初期には適切に診断されなかった。診断のためには病理検査が必要であるが、適切な診断のためには、連続切片の作成が必要であり、通常病理検査では所見を見落としてしまう可能性もある。過去の非典型例と古典的好酸球性膿疱性毛包炎を包括する新たな名称があれば、非典型例を見落とす可能性が減るのではないかと考え、episodic eosinophilic dermatosis of the faceとの用語を提案したい。この疾患の特徴は次の通りである。①臨床症状は丘疹、膿疱、紅斑のいずれの形でもよく、炎症後の色素沈着を残す、②遠心性拡大傾向があってもよい、③眼周囲を避け脂腺毛包の存在する部位に発症する、④強いか

ゆみを伴う、⑤インドメタシン内服への反応がよい、⑥ステロイド外用に抵抗性を示す、⑦数ヶ月から数年に亘って再発を繰り返す、⑧組織学的に毛包あるいは脂腺に好酸球の浸潤を認める、あるいは、角層下に好酸球性膿疱を来す。

E. 結論

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、名称の再考と疾患概念の拡大が必要だと提案したい。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

学会発表

1. 佐藤真美、松村由美、宮地良樹：湿疹として加療されていた好酸球性膿疱性毛包炎の1例。第103回近畿皮膚科集談会、大阪

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：各症例の臨床症状

症例1：額と頬に充実性丘疹を認める（A）。症例2。額と頬に浸潤を触れる紅斑を認める（B）。症例3。眼周囲を除く顔面全体に紅斑を認める（C）。症例4。額、眉と鼻唇溝に滲出液を伴う紅斑を認める（D,E）。症例5。側頭部、頬、口囲に紅斑を認める（F）。

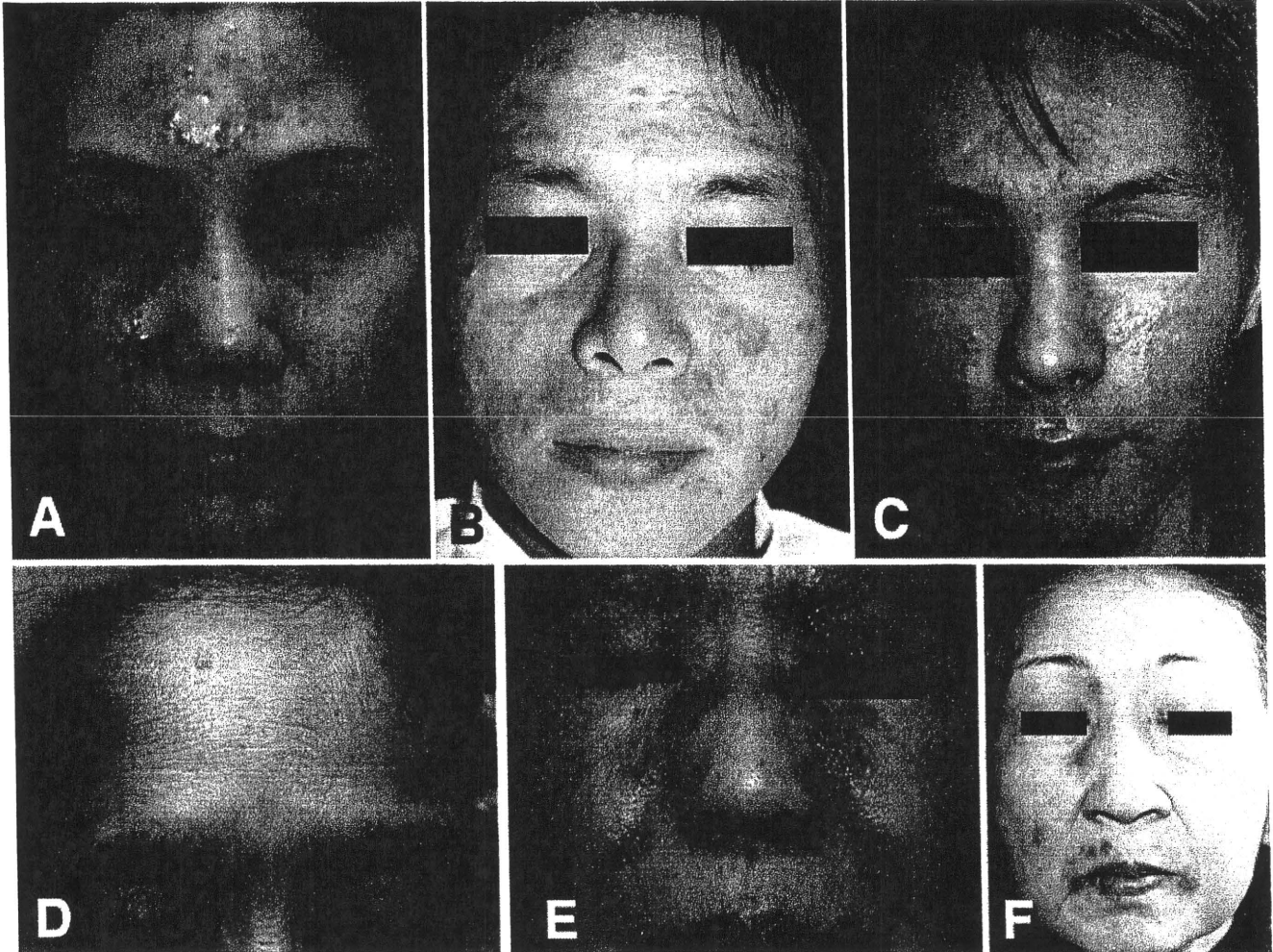
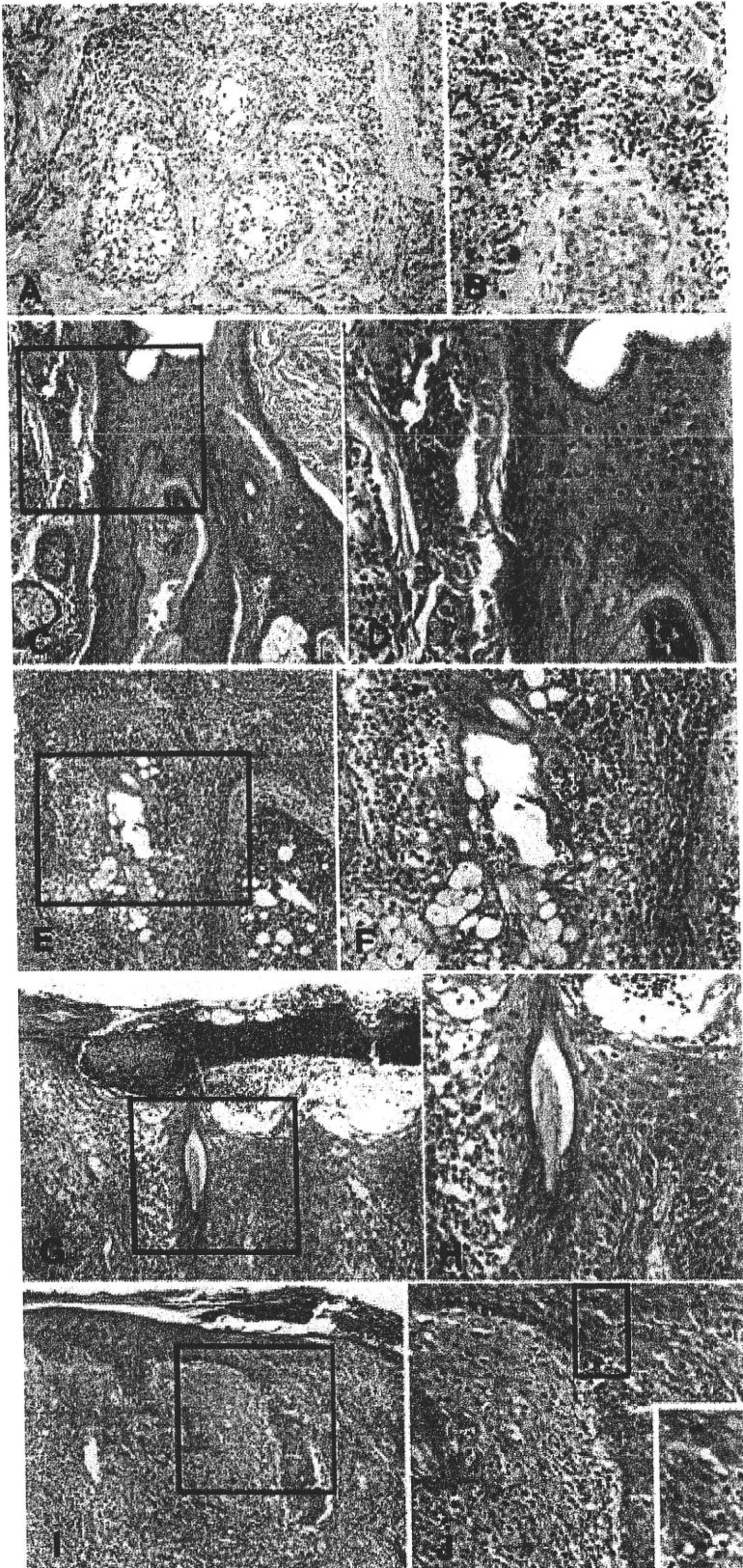


図 2：各症例の病理組織

症例 1。脂腺周囲の好酸球浸潤 (A)。毛包周囲の好酸球浸潤 (B)。症例 2。毛包周囲に好酸球浸潤を認める (C)。拡大図 (D)。症例 3。毛包が破壊され (E)、拡大図 (F) では毛包周囲に好酸球を認める。症例 4。毛包周囲 (G) の拡大図 (H) に好酸球浸潤を認める。症例 5。毛包漏斗部 (I) / 拡大図 (J) に好酸球浸潤。



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1：各症例の臨床症状／経過と治療

症例	年齢/性	皮疹	初疹までの皮疹 の持続期間	痒み	治療	再発	備考
1	39/F	丘疹	1ヶ月	+	トラニラスト	+	
2	40/M	丘疹 紅斑	3ヶ月	+	インテバン プロトピック	+	
3	29/M	丘疹 紅斑	3ヶ月	+	HAART*	—	AIDS
4	56/F	滲出性紅斑	2ヶ月	+	インテバン	+	
5	60/F	滲出性紅斑	3ヶ月	+	インタバン	+	

*HAART: highly active antiretroviral therapy

好酸球性膿疱性毛包炎における生活の質の評価

分担研究者 谷岡未樹 京都大学医学研究科 皮膚科 講師

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。好酸球性膿疱性毛包炎は顔面に難治性のざそう痒発疹を生じるため、その生活の質に対する影響は大きいと考えられていた。しかし、これまでに生活の質に対する影響を客観的に評価した報告はない。我々は、少人数ではあるが好酸球性膿疱性毛包炎の生活の質をDLQI (Dermatology life of quality index) アンケートにより評価した。DLQI スコアは平均で11.5点であった。これは、関節炎を伴う難治性尋常性乾癬の生物製剤適応基準であるDLQI スコア10点を満たしている。さらに、尋常性ざそうの最重症型(顔面片側の炎症性ざそうが50個以上)と同程度のスコアであった。今後、症例数を増やしてEPFが生活の質に与える影響および治療前後での生活の質の改善効果を調査する予定である。

指標や労働環境に与える影響も調査した。

A. 研究目的

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環状に認めるそう痒の強い炎症性皮膚疾患であり、特に、顔面に生じることが知られている。そのため、尋常性ざ瘡と類似した臨床像をとるとともに、鑑別診断を必要とする。また、その病態が明らかになっていないため、治療に難渋することも稀でない。そのため、患者の生活の質に与える影響は、甚大であると推定されるが、その生活の質の評価は網羅的になされていない。

さらに、近年では医学的な重症度とは別に、患者の生活の質に与える影響を評価することが重要視されている。尋常性乾癬では、生物製剤の適応基準の1つとして生活の質の低下が記載されている。また、EPFは難治性の重症尋常性ざ瘡と鑑別を要する疾患であり、尋常性ざ瘡における生活の質の低下を報告した論文もある。

そこで、本研究はEPFの生活の質に焦点を当て、その生活の質をアンケート調査を用いて数値化する。これにより、EPF患者の疾患重症度と生活の質の低下に関連があるかどうか、治療により生活の質に改善が認められるかどうか評価することを目的とする。

B. 研究方法

EPF患者の生活の質を評価するためにDLQI (Dermatology life of quality index) 用いてアンケート調査した。また、DLQI以外に鬱病の

(倫理面への配慮)

本調査で用いられたアンケート調査は、京都大学の医の倫理委員会の承認を経て実施されている。また、アンケートの前にインフォームドコンセントを得ている。解析は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は削除している。

C. 研究結果

EPFの女性患者6名についてDLQIをもちいたアンケート調査を行った。

それぞれのDLQIスコアは4点、10点、10点、10点、17点、18点であり平均11.5点であった。以上より、EPFは患者の生活の質に大きく影響していることが示唆された。

D. 考察

EPFはそう痒の強い難治性炎症性皮膚疾患であり、顔面に生じることが多い。インドメタシンが有効な症例が散見されるが、治療に難渋することも稀ではない。

本研究を介して、EPFが生活の質に深刻な影響を与えることが示唆される。その程度は、尋常性乾癬では、難治性症例に用いられる生物製剤の適応基準の1つと同等であった。また、尋常性白斑の生活の質より高度に障害されていた(文献①)さらに、EPFの生活の質は日本皮膚科学会の提唱している尋常性ざ瘡の重症度分類において最重症に分類される患者と同等であった。

E. 結論

EPF は、患者の生活の質を大きく低下させていた。その程度は、最重症の尋常性ざ瘡や生物製剤が適応となるような重症の尋常性乾癬と同程度であった。

EPF の生活の質は、著明に低下しており、今後の症例数を増やして検討することが求められている。生活の質の低下している症例は、積極的な治療介入を必要としている可能性がある。さらに、治療による生活の質の改善が見られるかどうかを評価することにより、DLQI 治療効果判定基準の1つとなりうることが示唆される。

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, Tanioka M, Utani A, Araki E, Fujii H, Kore-eda S, Tachibana T, Takano T, Kobayashi H, Nakajima H, Miyachi Y.

Evaluation of the chemosensitivity of primary cultured malignant melanoma cells using the collagen gel droplet-embedded culture drug sensitivity test.

Experimental and Therapeutic Medicine 1: 65-68.

2, Tanioka M, Yamamoto Y, Mayumi Kato, Miyachi Y.

Camouflage lessons for vitiligo patients improved their quality of life.

J Cosmet Dermatol 9(1): 72-5.

3, Tanioka M, Maruta N, Nakagawa Y, Miyachi Y.
Cranial tuberculosis osteitis with symptomless epidural extension.

Euro J Dermatol 20(5): 665-666.

4, Endo Y, Tsujioka K, Tanioka M, Minegaki Y,

Ohyama B, Hashimoto T, Miyachi Y, Utani A.

Bullous dermatosis associated with IgG antibodies specific for desmocollins.

Eur J Dermatol 20(5): 620-625, 2010.

5, Minato H, Nishikiori M, Tanioka M, Miyachi Y, Utani A.

Scleroderma with diffuse pigmentation.

J Eur Acad Dermatol Venereol 24(1): 100-1, 2010.

6, Utani A, Tanioka M, Yamamoto Y, Taki R, Araki E, Tamura A, Miyachi Y.

Relationship between the distribution of pseudoxanthoma elasticum skin and mucous membrane lesions and cardiovascular involvement
J Dermatol 37: 130-136, 2010.

7, Nakanishi G, Shirai M, Kato T, (他 12 名), Nakagawa Y, Tanioka M.

Detection of COL1A1-PDGFB fusinon transcripts in dermatofibrosarcoma protuberans.

Eur J Dermatol, 20(4): 528-529, 2010.

8, Funabiki M, Tanioka M, Yagi Y, Matsumura Y, Kore-eda S, Nose K, Kamba T, Kamoto T, Utani A, Miyachi Y. (Corresponding author)

Giant squamous cell carcinoma on the penis.

Clin Exp Dermatol 35(3): e5-6, 2010.

2) 総説

なし。

2. 学会発表

なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

該当せず

好酸球性膿疱性毛包炎の文献的検討

分担研究者 加藤真弓 京都大学医学研究科 皮膚科 助教

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。1970年に本邦にて太藤が初めて報告し、その疾患名が知られるようになった。以降、国内を中心に、海外でも報告例が相次いだ結果、最近では、classic EPF、immunosuppression-associated EPF、infancy-associated EPFの3型に分類されるようになり、病型による臨床症状の相違などが明らかになってきた。しかし、発症機序などはいまだ不明な点が多く、現在、究明が進められているところである。今回、EPFの病態解明につなげる観点から、国内外で報告されたEPFの文献を詳細に検討した。その結果、

A. 研究目的

EPFの国内および海外文献から、発症の傾向、病型による臨床症状や経過の相違などを詳細に検討し、EPFの病態発症機序の解明につなげることを、本研究の目的とする。

B. 研究方法

1980年から2010年までの30年間に本邦にて症例報告された好酸球性膿疱性毛包炎115例(会議録は除く)、また、同期間に海外にて症例報告された85文献(146症例)について、それぞれ、①classic EPF、②immunosuppression-associated EPF、③infancy-associated EPFの3型に分類し、それぞれについて、性別、初診時の年齢、皮疹の分布、末梢血中好酸球数、治療薬、治癒までの期間について調査を行った。

C. 研究結果

1. 国内で症例報告された文献について、過去30年間で、好酸球性膿疱性毛包炎(eosinophilic pustular folliculitis: EPF)の会議録を除く症例報告は115例であった。性別は、男性84例、女性31例であり男女比は3:1であった(図1)。初診時の年齢は4歳から76歳で、平均年齢は40.0歳であった。

年齢別にみると20歳代が23人、30歳代が22人、40歳代が25人、50歳代が22人と、20~50歳代にほぼ均等に分布しており(図2)、平均年齢は男性42歳、女性33歳、全症例では平均40歳であった。classic EPFは95例であり、男性69例、女性26例であり男女比は3:1であった。初診時の年齢は20歳代が23人と最も多く、平均年齢は男性43歳、女性35歳で、全症例平均40歳であった。皮疹の特徴は浸潤を触れる紅斑局面とその辺縁または内部の毛包一一致性丘疹または膿疱であり、87%の症例で顔面に皮疹を認めた(図3)。末梢血中の5%以上の好酸球増多は74例に認められた。治療には55例でインドメタシン内服が使用され、うち約75%の症例では数日~1ヶ月のうちに症状が消退する傾向にあった。immunosuppression-associated EPFは16例で、男性13例、女性3例であった。そのうちHIV-associated EPFは8例、造血器悪性腫瘍に伴うEPFは5例、その他の悪性腫瘍に関連するものは3例であった。男女比は4:1で、発症平均年齢は45.4歳であった。皮疹の特徴は、classic EPFに比べ紅斑局面形成が少なく、孤立性の丘疹や膿疱を多く認める傾向にあり、また、顔面に皮疹を認めない症例が12%に認められた。末梢血中の5%以上の好酸球増多は14例に認められた。治療には7例でインドメタシン内服が使用され、うち有効例は5例であった。また、infancy-associated EPF

は4例で、男児2名、女児2名であった。発症平均年齢は7歳で、4例中2例が頭部のみに皮疹を認めるという特徴があった。末梢血中の好酸球は4~9%までが3例であった。治療には2例にステロイド外用剤が使用され、2例とも有効であった。インドメタシン内服は1例に使用され有効であった（表1）。

2. 海外で症例報告された文献について、上記1と同期間に症例の詳細が確認できる文献は85報（146症例）であった。性別は、男性103例、女性43例であり男女比は2.4:1であった（図4）。初診時の年齢は0歳から93歳で、平均年齢25.5歳であった。

classic EPFは78例、男性44例、女性34例であり男女比は1.3:1であった。初診時の年齢は、12歳から93歳まで、平均年齢は男性39.2歳、女性30.7歳で、全症例平均36.2歳であった。皮疹の特徴は浸潤を触れる紅斑局面とその辺縁・内部の毛包一致性丘疹または膿疱であり、これは87.2%の症例に認められた。また、80.1%の症例で顔面に皮疹を認め、11.5%の症例で掌蹠に皮疹を認めた（図5）。痒みを伴う症例は66.7%であった。末梢血中の450個/ μ l以上の好酸球増多は52.6%例に認められた。治療には26例でインドメタシン内服が使用され、「有効」と判断された症例は80.1%であった。そのほか、タクロリムス軟膏は11例で使用され、「有効」と判断された症例は63.3%であった。

immunosuppression-associated EPFは36例で、男性29例、女性7例であった。そのうちHIV-associated EPFは27例、造血器悪性腫瘍に伴うEPFは8例、その他の悪性腫瘍に関連するものは1例であった。男女比は4.1:1で、発症平均年齢は男性35.4歳、女性43.5歳で、全症例平均37.8歳であった。皮疹の特徴は、classic EPFに比べ紅斑局面形成が少なく、孤立性の丘疹や膿疱を多く認める傾向にあり（77.8%）その傾向はとくにHIVに伴う症例に多かった（85.3%）。また、80.6%と高い確率で痒みを伴った。末梢血中の450個/ μ l以上の好酸球増多は77.8%の症例に認められた。治療の特徴としては、中波長紫外線（UVB）照射を施行した4例全てで有効とされた、という点である。

また、infancy-associated EPFは32例の報告があり、男児30例、女児2例で、男女比は15:1であった。発症平均年齢は1.2歳であるが、生後半年までの発症が46.9%であった。皮疹の性状は、局面形成する症例が28.1%、孤立性の膿疱や丘疹のみの症例が59.3%であり、78.2%の症例で頭部に皮疹を認めるという特徴があった。痒みを伴う症例は59.4%であった。末梢血中好酸球数増多は56.3%の症例で認めた。治療の特徴は、ステロイド外用剤が多く使用される点で、21例で使用され、81.0%の症例で「有効」と判断されていた。

D. 考察

EPFは、男性に優位に多く発症し、若年者に多い傾向がある。本邦ではclassic EPFの報告が圧倒的に多い。病理学的所見に毛包内好酸球浸潤を認める点で3型は一致しているが、classic EPFでは紅斑局面を形成した辺縁に膿疱を有し顔面に皮疹を生じる症例が圧倒的に多いという特徴があるのに対して、immunosuppression-associated EPFの皮疹は局面形成が少なく孤立性丘疹・膿疱を生じ、顔面に皮疹を認めない症例が比較的多く、infancy-associated EPFでは頭部に皮疹が生じやすく末梢血中好酸球増多が比較的軽いという相違があることが分かった。これらの相違から、3型での発症機序の相違が臨床的な相違に表れている可能性があるかと推察する。

また、国内報告例に比べ、海外報告例ではclassic EPFにおける女性報告例が比較的多い傾向があった。また、immunosuppression-associated EPF、なかでもHIVに関連する症例報告が海外では多いが、治療に紫外線治療を比較的多用されていることが特徴的であった。また、Infancy-associated EPFの報告も多いが、振り返って検討すると厳密にEPFと結論できない症例も含まれており、厳密な傾向については今後の症例集積が待たれるところである。病理学的所見に毛包内好酸球浸潤を認める点で3型は一致しているが、それぞれのタイプにおける臨床的な特徴は、本邦報告例と大きな違いは無かった。

E. 結論

EPF の各型では、男女比率や臨床症状等に相違があることが判明した。これらの相違は、EPF のそれぞれの型における発症機序の相違を反映している可能性があり、文献的な傾向の集計は、発症機序解明に寄与すると考えられた。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

特になし。

図とその説明

図1：国内報告例における男女比率

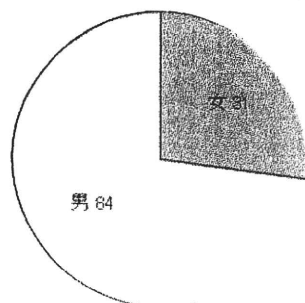


図2：国内報告例における年齢分布

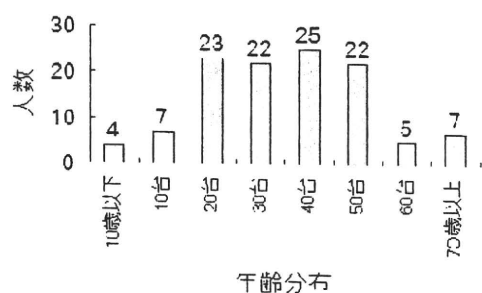
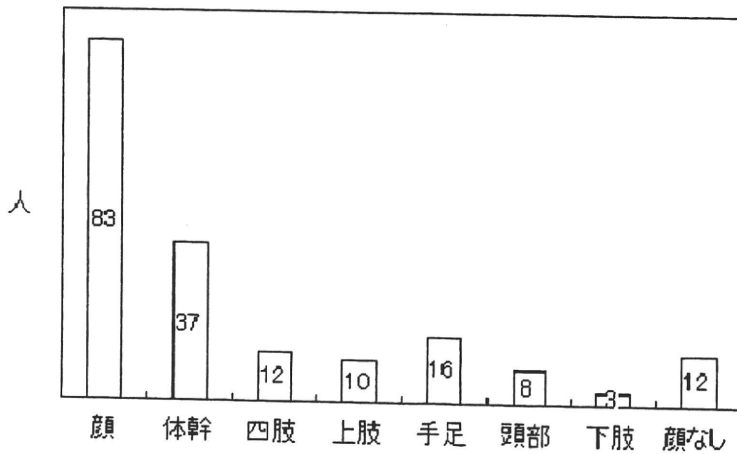


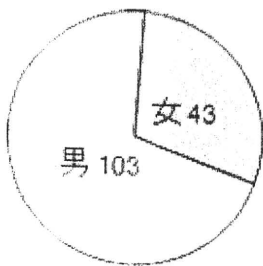
表1：国内報告例における病型

病型	(人)
classic	95
immunosuppression-associated	
HIV-associated	8
hematological disease-associated	5
internal malignant disease-associated	3
infancy associated	4
Total	115

(図3) 国内報告例 classic EPF における皮疹分布



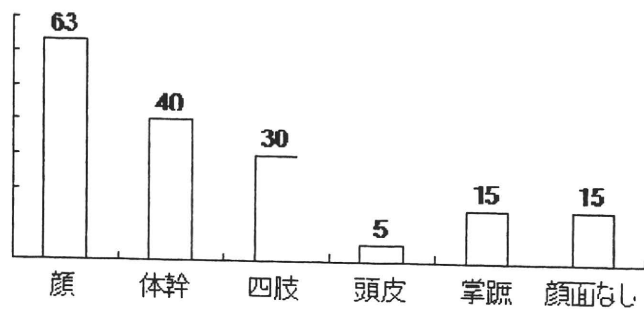
(図4) 海外報告例における男女比率



(表2) 海外報告例における病型

病型	(人)
classic	78
immunosuppression-associated	
HIV-associated	27
hematological disease-associated	8
internal malignant disease-associated	1
infancy associated	32
total	146

（図 5）海外報告例 classoc EPF の皮疹分布



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

好酸球走化能とプロスタノイドの関わり の 解明

研究分担者 江川形平 京都大学 医学研究科 皮膚科 助教
研究協力者 大塚篤司 京都大学 医学研究科 皮膚科 助教

研究要旨 好酸球性膿疱性毛包炎 (eosinophilic pustular folliculitis; EPF) は、毛包周囲に好酸球が多数浸潤する疾患であり、未だその病態は明らかとなっていない。indomethacin が有効であることから、EPF の病態とプロスタノイドの関係が注目されている。とりわけ EPF に特異的である好酸球とプロスタノイドについては詳細な検討はされていない。そこで我々はプロスタノイドにおける好酸球走化能への影響を検証した。好酸球は、PGD2 や eotaxin に化学遊走を示し、PGD2 と eotaxin の両者に対して相加効果を示し、また、PGD2 で好酸球を前処理すると、eotaxin への遊走作用が強まった。このことから好酸球は PGD2 により病変部に集積し、indomethacin はこの走化性を阻害することで EPF の病態を収束させる可能性が示唆された。

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。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 (NSAID) は近年になり、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。また、好酸球性膿疱性毛包炎 (eosinophilic pustular folliculitis; EPF) は難治性の掻痒の強い疾患であるが、indomethacin が有効であることが知られる。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。さらに、好酸球走化能とプロスタノイドの関わりについて本研究を進展させたい。

B. 研究方法

末梢血中の好酸球サブセットを分離し、トランスウェルアッセイにより化学遊走能を検証した。

(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得たうえで、皮膚生検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。

C. 研究結果

1. 当科で経験した EPF 患者の臨床像。毛包に一致した丘疹が顔面に散在する (図 1、左) HE 染色では毛包、脂腺周囲に好酸球浸潤増が見られる (図 1、右)。
2. 好酸球の PGD2 や eotaxin への化学遊走能は、ともに認められた。また、PGD2 と eotaxin

の両者を lower chamber に添加すると相加効果が見られた (図 2)。

D. 考察

EPF の患者に indomethacin が有効であることは古くから知られている。また、indomethacin が有効なことからプロスタノイドが EPF の病態形勢になんらかの影響を与えていることが推測される。今回得られた結果より、病変部で産生される PGD2 が好酸球の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可能性が考えられる。このことから indomethacin が EPF に効果的である理由の一つとして、好酸球の走化性を阻害することで病態を収束させる可能性が示唆された。

E. 結論

末梢血より分離した好酸球は、PGD2 や eotaxin に化学遊走を示した。更に PGD2 と eotaxin の両者に対して相加効果を示し、また、PGD2 で好酸球を前処理すると、eotaxin への遊走作用が強まった。これにより好酸球が産生する PGD2 が EPF の遷延化に関与していることが示唆された。今後は EPF の病態とプロスタノイドの更なる関係を明らかにすることで、プロスタノイド選択的薬剤の臨床応用が期待される。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 原著論文

1. Egawa G, Honda T, Tanizaki H, Doi H, Miyachi Y, Kabashima K. In vivo imaging of

T cell motility in the elicitation phase of contact hypersensitivity using two-photon microscopy. *J Invest Dermatol* (in press)

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. 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
4. 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-mDial pathway is required for adhesion, migration, and T-cell stimulation in dendritic cells. *Blood* 116: 5875-84
5. 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
6. 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

2) 総説

該当なし

2. 学会発表

1. The Rho GTPase effector protein, mDial, regulate motility and function in T lymphocytes. Egawa G. **37th annual meeting of the Japanese Society for Immunology**, Dec 2009.
2. マウスアトピー性皮膚炎モデルとヒトの病態との関連性 Egawa G. **第 60 回日本アレルギー学会秋季学術大会**, Oct 2010
3. Spatiotemporal T cell motility in the elicitation phase of contact hypersensitivity using two-photon microscopy. Egawa G. **The 35th annual meeting of the Japanese Society for Investigative dermatology**, Dec 2010.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

該当せず

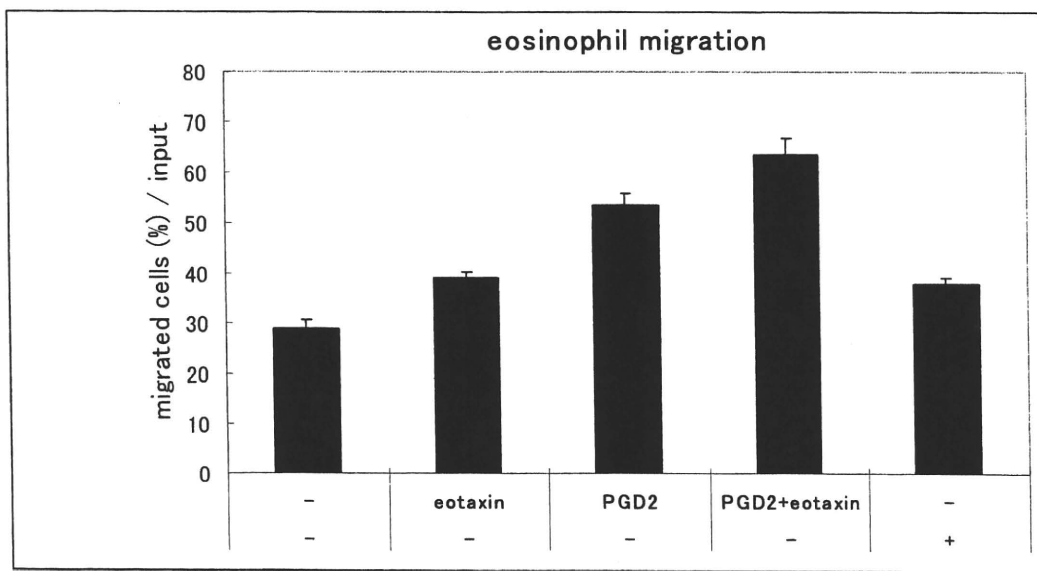
図 1

: EPF 臨床像 (左) と組織の HE 像 (右)



図 2

: 好酸球の PGD2, eotaxin, PGD2+eotaxin へのケモタキシス



好酸球性膿疱性毛包炎の診療実態に関する研究

分担研究者 山本洋介 京都大学大学院医学研究科 医療疫学 講師

研究要旨

好酸球性膿疱性毛包炎(eosinophilic pustular folliculitis; EPF)は、疫学調査が実施されておらず、症状に関する統計学的な記述も不十分である。また免疫不全に関連した EPF 症例のほとんどは海外での報告であり、本邦における発症の実態は明らかでない。そこで、本研究では、EPF の病型分類の確定に向け、まず EPF の基礎的な疫学を記述することを目的とした。

日本の皮膚科学会認定専門医主研修施設 97 施設を対象とし、うち 91 施設から回答を得た。結果、直近 1 年以内に診療を行った EPF 患者数は 147 例であった。そのうち、暫定病型毎の症例数は、古典型は 136 例 (92.5%)、HIV 陽性型は 10 例 (6.8%) であった。また全対象者のうち 111 例に対しインドメタシン内服が処方され、そのうち 102 例が奏効したとの回答を得た。

これらより、本邦においては古典型 EPF が今なお多数であるものの、一定割合の HIV 陽性患者も存在すること、またインドメタシン内服適用の認知が高まり、使用した医師も高い効果を実感していることが示唆された。

今後病型分類の確定に向け、本年度の結果に基づき、対象施設を拡大した上で、施設単位ではなく個人単位でのデータ収集を行うことを予定している。

A. 研究の背景

好酸球性膿疱性毛包炎は、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 200 例以上の報告があり、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発症である免疫不全に関連した EPF、被髪部に生じる小児 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れている。しかしながら、なぜインドメタシンが有効であるのか、また、なぜ無効例が存在するのかについては明らかでない。このように本疾患の病因、病態は依然未解明であり、病型分類も定まっておらず、治療においてもインドメタシン無効例の存在や内服中断による皮疹再燃など、根治的な治療法は確立されていないのが現状である。

本疾患は本格的な疫学調査が実施されておら

ず、症状に関する統計学的な記述も不十分である。また免疫不全に関連した EPF 症例のほとんどは海外での報告であり、本邦における発症の実態は明らかでない。

以上より、まず EPF の年齢、症状、合併疾患など EPF の疫学に関する基礎的なデータを収集する必要があると考え本研究を実施した。

B. 目的

本研究の目的は、EPF の病型分類の確定に向け EPF の患者数、使用薬剤および奏功の割合などの基礎的な疫学を記述することである。

C. 研究方法

i) 研究デザイン

全国の皮膚科専門医主研修施設における、EPF 患者数の把握および合併疾患・使用薬剤に関する基礎的なデータを収集し記述することを目的とした横断研究である。

ii) 対象

2010 年 11 月時点で、本邦の皮膚科学会認定専門医主研修施設の皮膚科外来を定期的に受診している EPF 患者を対象に調査を行った。なお、適格基準・除外基準は以下の通りである。

<適格基準>

以下の 2 点を共に満たす者を対象とした。

- EPF との診断^{*}にて、当該施設を定期的に受診していること。
- 登録時からさかのぼって 1 年以内に直近の診察を受けていること。

<除外基準>

以下の者は本研究の対象から除外した。

- 登録時に病理検査未施行である場合。

※ 本研究での EPF の定義

本研究では、a)主に毛包に一致した、癢痒を伴う丘疹・膿疱の集簇した紅斑状局面を形成する、b)皮膚病理組織検査にて、毛包脂腺周囲の好酸球および単核球の浸潤が確認される、以上 2 点全てを満たす症例を EPF 確定診断例とした。

iii) サンプリング

本邦の全皮膚科学会認定専門医主研修施設（計 97 施設、2010 年 11 月現在）における、上記の適格基準を満たす連続症例とし、郵送法により研究対象施設に対し調査の依頼を行った。なお郵送後 1 カ月をもってしても返答のない施設に対して、再度調査依頼一式を郵送することでリマインドとした。

iv) 主たる検討要因

EPF の病型分類に必要なデータとして、今年度は施設を単位として以下の項目を収集した。

- 4 項の基準を満たす全患者数
- 暫定病型（古典型・HIV 陽性型・小児型）ごとの患者数
※ HIV 陽性型：HIV 抗体検査にて HIV 感染が確定されている症例、小児型：1 歳以下の小児期に発症した症例と暫定的に定義
- 手掌まで及ぶ症例数
- 使用した薬剤（ステロイド外用・インドメタシン内服・シクロスポリン内服・抗生剤内服）、および各々のうち奏功した患者の数

v) 統計解析方法

主たる指標である患者数、および暫定病型ごとの割合を記述した。さらには、EPF 患者に占める HIV 陽性例の割合、各種薬剤の使用に占める奏効の割合を記述した。

なお、これらの統計解析には Stata11.1 (StataCorp LP, TX, USA) を使用した。

（倫理面への配慮）

本研究に関与する全てのものは「世界医師会ヘルシンキ宣言」および最新の「疫学研究に関する倫理指針」を遵守して研究を進めた。なお、本研究は京都大学医の倫理委員会の承認（E-967）を得ている。

D. 結果

調査は、2010 年 10 月 15 日に全施設に対して調査票一式の発送を行った。その後、11 月 15 日付で返答のない施設を抽出し、それらの施設に対してリマインドを行った。

2011 年 2 月 1 日現在、回答を得られた施設数は 91 施設であった（回答割合 93.8%）。

i) EPF 暫定病型毎の患者数

検討対象となった EPF の全患者数は 147 人であった。1 施設当たりの平均患者数は 1.5 人、1 施設当たりの最大患者数は 8 人であった。なお、32 施設（37.4%）においては該当する EPF 患者が存在しなかった。

EPF 暫定病型毎の割合は、古典型が 136 例（92.5%）、HIV 陽性型は 10 例（6.8%）、小児型は 1 例（0.7%）であった（図 1）。なお、HIV 陽性型の症例を認めた施設は 5 施設であり、そのうち 4 施設では古典型の患者も存在していた。

手掌まで及ぶ症例は、古典型で 16 例（古典型のうち 13.7%）、小児型で 1 例（小児型のうち 100%）確認されたが、HIV 陽性型では確認されなかった（表 1）。

ii) 薬剤の使用状況

EPF の全患者 147 人のうち、インドメタシン内服を行ったことのある者は 111 例（75.5%）、ステロイド外用を行ったことのある者は 59 例（40.1%）、抗生剤内服を行ったことのある者は 28 例（19.0%）、シクロスポリン内服を行ったことのある者は 5 例（3.4%）であった。

暫定病型毎の薬剤の使用状況および奏功割合に関しては、表 1 に示した。なおインドメタシン内服の使用および奏効の状況に関しては、古典型においては、インドメタシン内服を行った者 104 例中 95 例（91.3%）が、HIV 陽性型では 6 例中 6 例（100%）が、小児型では 1 例中 1 例（100%）が、それぞれ奏効を認めた。一方、ステロイド外用の使用および奏効の状況に関しては、古典型においては、ステロイド外用を行った者 54 例中 30 例（55.6%）が、HIV 陽性型では 4 例中 1 例（25.0%）が、小児型では 1 例中 0 例（0%）が、それぞれ奏効したと報告された。

E. 考察

本研究は、日本の EPF の診療実態に関して、疫学的手法を用いて調査を行った初めての報告であり、定病型の各割合の推計のための予備的な情報が収集できたことは特筆すべきことであると思われる。実際、これまで本邦における HIV 陽性型に関する情報は十分とはいえないものであった。今回の結果は、日本の中心的な診療施設においても HIV 陽性型の EPF 患者が 5%超を占めていることが明らかとなり、HIV 感染の増加に伴い今後も全病型に占める割合は着実に増加していくことが予想される。

治療に用いられる薬剤の実態に関しては、従来の論文によってその効果が指摘されてきたインドメタシン内服による治療が全患者の 80% にも及ぶことが明らかとなった。また同時に、薬剤の使用状況のみならず、簡易的ではあるが奏効の有無についても収集を試みたところ、インドメタシンは各暫定病型いずれにおいても高い奏功割合を示した。特に、HIV 陽性型では全例効果を示しているとの回答を得ており、第一選択薬としてインドメタシンが検討されるべきであることを改めて示す結果となった。なお、ステロイド外用に関しては、古典型では 5 割以上の奏効を示した一方、HIV 陽性型では 3 割程度にとどまるなど病型によって差を認めているが、よりきめ細かな使用薬の選択に関しては今後の研究課題としたい。また今回、古典型においては、抗生剤の内服も 6 割程度の患者に奏効しており、セカンドチョイスとしての使用には耐えうるものと思われる。

本年度は予備的な調査のため、疾患の臨床所見に関する詳細な記述は行っていないが、手掌に患部が及んでいるかどうかについての項目のみデータを収集した。その結果、古典型では 1 割強の患者において手掌に患部を認めたが、HIV 陽性型においては手掌に及ぶ症例が確認されなかった。今回は症例も少ないため推論の域を超えるものではないが、手掌の患部の有無により HIV 陽性型を rule out できる可能性について検討する価値はあるかもしれない。

なお、今回症例がないと回答した施設が 4 割弱存在したことに 대해서는、評価し難いのが実情である。もちろん実際に症例が存在しなかった可能性が高いと思われるが、EPF という疾患に対する認知が今なお低い可能性もあり、より積極的な啓発の重要性を示唆するものと思われた。

F. 結論

本年度の研究では、EPF における疫学調査の第一段階として、薬剤の使用実態を中心に記述した。しかしながら、病型分類の確定、並びに最適な治

療法の探索には、皮疹の分布・性状や治療薬等の詳細な診療実態の把握が必要であることはいうまでもない。そのためには、本年度の結果に基づき、次年度以降、対象者を拡大した上で、施設単位ではなく個人単位でのデータ収集を行うべきであるものと思われた。

G. 健康危険情報

特になし。

H. 研究発表

1. 論文発表

1. Yamamoto Y, Tanioka M, Hayashino Y, Mishina H, Kato M, Fukuhara S, Utani A, Miyachi Y. Application of a two-question screening instrument to detect depressive symptoms in patients with vitiligo: A pilot study. *J Am Acad Dermatol* (in press)
2. Yamamoto Y, Hayashino Y, Higashi T, Matsui M, Takegami M, Miyachi Y, Fukuhara S. Keeping vulnerable elderly patients free from pressure ulcer is associated with high caregiver burden in informal caregivers. *J Eval Clin Pract* 16: 585-9, 2010.

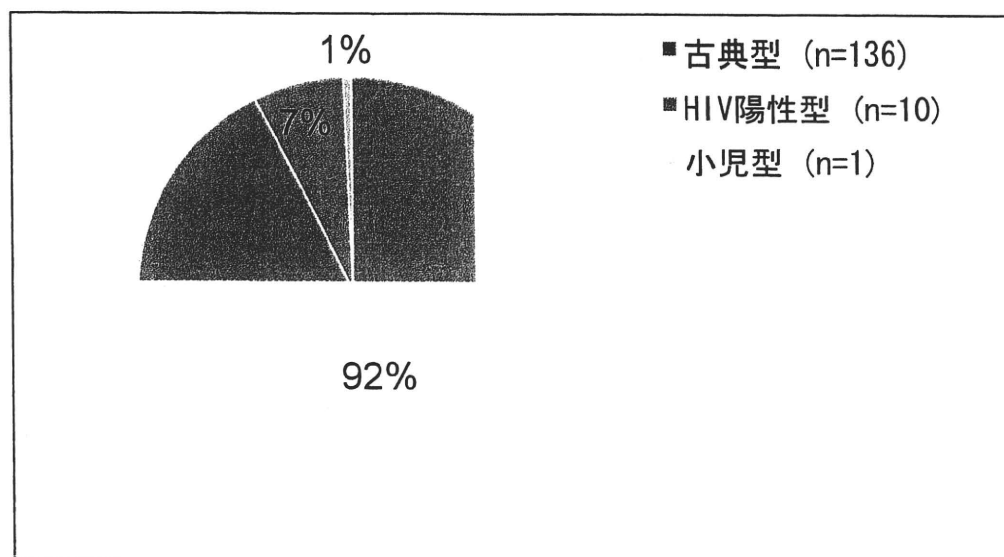
2. 学会発表

1. Yamamoto Y, Hayashino Y, Yamazaki S, Akiba T, Akizawa T, Asano Y, Saito A, Kurokawa K, Miyachi Y, Fukuhara S. Depressive symptoms and pruritus in patients with hemodialysis. *J Dermatol* 37:s1-700, 2010.

I. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

該当せず

【図1】 暫定病型毎の背景・薬剤の使用状況



【表1】 暫定病型毎の背景・薬剤の使用状況

	古典型 (n=136, 92.5%)	HIV 陽性型 (n=10, 6.8%)	小児型 (n=1, 0.6%)	全体 (n=147)
インドメタシン内服 奏効症例数／使用症例数 (例, %)	95 /104 (91.3%)	6 /6 (100%)	1 /1 (100%)	102/111 (91.9%)
ステロイド外用 奏効症例数／使用症例数 (例, %)	30 /54 (55.6%)	1 /4 (25.0%)	0 /1 (0.0%)	31 /59 (52.5%)
抗生剤内服 奏効症例数／使用症例数 (例, %)	17 /26 (65.4%)	0 /1 (0.0%)	0 /1 (0.0%)	17 /28 (60.7%)
シクロスポリン内服 奏効症例数／使用症例数 (例, %)	3 /5 (60.0%)	0 /0 (-)	0 /0 (-)	3 /5 (60.0%)
手掌に及ぶ症例 (例, %)	19 (14.0%)	0 (0.0%)	1 (100%)	20 (13.6%)

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

【参考】送付した症例収集用の葉書、ならびに送付した記入の指示例

別紙の「調査ご協力をお願い」をお読みになりお書きください。

恐縮ですが、ご記入された先生のお名前とご連絡先をお書きください。

ID: B0000

好酸球性膿疱性毛包炎（EPF）調査 返答ハガキ

好酸球性膿疱性毛包炎（EPF）は、主に毛包に一致した、その縁を伴う丘疹・膿疱の集簇した紅斑状局面を形成し、皮膚病理組織検査にて、毛包周囲の好酸球および単核球の浸潤を認める疾患ですが、古典型の他に、HIV陽性などの免疫抑制状態によるタイプ、一歳以下の小児に発症する小児型の二種類に分隔されます。

1. 貴施設皮膚科において、直近1年以内に診察したEPFについてお伺いたします（治療効果に関しましては、**使用・奏効それぞれの症例数**を記載していただけますと幸いです。）

	古典型	HIV陽性型	小児型
全該当人数 ⇒⇒⇒	()例	()例	()例
うちステロイド 外用	()例使用 うち()例奏効	()例使用 うち()例奏効	()例使用 うち()例奏効
うちインドメタシン 内服	()例使用 うち()例奏効	()例使用 うち()例奏効	()例使用 うち()例奏効
うちシクロスポリン 内服	()例使用 うち()例奏効	()例使用 うち()例奏効	()例使用 うち()例奏効
うち抗 生 剤 内服	()例使用 うち()例奏効	()例使用 うち()例奏効	()例使用 うち()例奏効
うち 手掌にも及ぶ症例	()例	()例	()例

2. 記入医師名

3. 記入者のメールアドレス

ご協力ありがとうございます。た
同封の保護シール貼付の上、ご返送ください。
京都大学大学院医学研究科 皮膚科学分野

確定診断例を対象
(別紙参照)

全該当人数中、各
薬剤を何人に使用
して、何人に奏効
したかを記載して
下さい。
(薬剤は重複可)