

- glein autoantibodies. The 71th annual Society for Investigative Dermatology meeting, Phoenix, Arizona, USA, 2011. 5. 4-7.
- 4) Amagai M : Cellular Mechanisms of Autoimmune Responses in Pemphigus. 22nd World Congress of Dermatology, Seoul, Korea, 2011. 5. 24- 29.
 - 5) Amagai M : Autoimmune Bullous Disease. 22nd World Congress of Dermatology, Seoul, Korea, 2011. 5. 24- 29.
 - 6) Amagai M : IVIG, Recent Advances. 22nd World Congress of Dermatology, Seoul, Korea, 2011. 5. 24- 29.
 - 7) Amagai M : Conventional Therapies for Pemphigus. 22nd World Congress of Dermatology, Seoul, Korea, 2011. 5. 24- 29.
 - 8) Yoshida T, Takae Y, Okada E, Hirai I, Saleh MA, Sato T, Amagai M : The usefulness of type VII collagen ELISA in guiding the tapering of steroids in an epidermolysis bullosa acquisita patient. 22nd World Congress of Dermatology, Seoul, Korea, 2011. 5. 24- 29.
 - 9) Ujiie H, Shibaki A, Moriuchi R, Shimizu H : Therapeutic Strategies For Targeting Autoreactive T Cells In Autoimmune Bullous Diseases. 22nd World Congress of Dermatology. Soul, Korea, 2011. 5. 24-29.
 - 10) Ujiie H, Nishie W, Fujita Y, Shibaki A, Shimizu H : Novel Mouse Models of Human Skin Diseases. 22nd World Congress of Dermatology. Soul, Korea, 2011. 5. 24-29.
 - 11) Hashimoto T. What's New in Autoimmune Bullous Skin Disease. 22nd World Congress of Dermatology, Seoul, Korea, 2011. 5. 24-29.
 - 12) Vorobyev A, Recke A, Buijsrogge J, Jonkman M, Hashimoto T, Ishii N, Shimizu H, Moriuchi R, Kim S, Kim J, Groves R, Schmidt E, Zillikens D, Ludwig R : Human type VII collagen harbors multiple pathogenically relevant epitopes. 41st Annual Meeting of the European Society for Dermatological Research. Barcelona, Spain, 2011. 9. 7- 10.
 - 13) Fujihara M, Tani N, Ishii N, Koga H, Sogame R, Ohyama B, Hamada T, Dainichi T, Tsuruta D, Hashimoto T. The major epitope of BP230 is limited in bullous pemphigoid cases reactive only with BP230, but covers entire domain in bullous pemphigoid cases reactive with both BP180 and BP230. The 41st annual ESDR meeting, Barcelona, Spain, 2011. 9. 7- 10.
 - 14) Saleh MA, Ishii K, Yamagami J, Amagai M : Characterization of pathogenic anti-desmoglein 3 monoclonal antibodies isolated from a paraneoplastic pemphigus patient by phage display technique. 第40回日本免疫学会学術集会, Chiba, Japan, 2011. 11. 27- 29.
 - 15) Saito M, Caughman CY, Taucker DK, Payne AS, Amagai M, Kowalczyk AP : A key role for the polyclonal nature of pemphigus vulgaris IgG in p38 MAPK-dependent Dsg3 endocytosis and desmosome disassembly. The 36th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, Kyoto, Japan, 2011. 12. 9- 11.
 - 16) Kamiya K, Aoyama Y, Shirafuji Y, Hamada T, Morizane S, Fujii K, Iwatsuki K. The epitopes and IgG subclasses of anti-desmoglein antibodies detected in individuals without pemphigus. The 36th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, Kyoto, Japan, 2011. 12. 9- 11.
 - 17) Sogame R, Hirako Y, Tsuruta D, Ishii N, Dainichi T, Koga H, Fukuda S, Ohyama B, Hamada T, Karashima T, Nakama T, Tsubota K, Kinoshita S, Hashimoto T.

- Large scale study defined human $\beta 4$ integrin as the major autoantigen for pure ocular mucous membrane pemphigoid. The 36th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, Kyoto, 2011. 12. 9-11.
- 18) Teye K, Ishii N, Hamada T, Tsuruta D, Dainichi T, Numata S, Krashima T, Koga H, Tsuchisaka A, Duhieu S, Laperdrix C, Haftek M, Hashimoto T. Identification of desmosealin, a previously unknown desmosomal protein for KM48 monoclonal antibody, as CD44. The 36th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, Kyoto, Japan, 2011. 12. 9-11.
- 19) Amagai M : The establishment of the active mouse model for pemphigus vulgaris and updates. The 3rd International Academic Meeting on Bullous Disease, Shanghai, China, 2011. 10. 15- 19.
- 20) Saito M, Caughman CY, Tucker DK, Payne AS, Amagai M, Kowalzyk AP : A key role for the polyclonal nature of pemphigus vulgaris IgG in p38 MAPK - dependent Dsg3 endocytosis and desmosome disassembly. The 3rd International Academic Meeting on Bullous Disease, Shanghai, China, 2011. 10. 15- 19.
- 21) Hashimoto T. The recent advance in the study on new autoantigens for various autoimmune bullous diseases, Gwangju, Korea, 2011. 5. 23.
- (膿疱性乾癬関連)
- 22) Meephansan J, Komine M, Tsuda H, Yano S, Tominaga S, Ohtsuki M. IL-33 is produced by normal human keratinocytes with environmental and inflammatory stimuli : a novel "alarmin" in the skin. 2011 society for Investigative Dermatology Annual Meeting, Phoenix, Arizona, USA, 2011. 5. 4-7.
- 23) Yamamoto M, Sano S. Cytokine aberrations in a mouse model of psoriasis arthritis. The 71st annual meeting of the Society for Investigative Dermatology. Phoenix, USA, 2011. 5. 4-7.
- 24) Terui T. Pathophysiology of neutrophilic dermatoses - neutrophilic inflammation of the skin. Symposia : Neutrophilic Dermatoses. 22nd World Congress of Dermatology, Seoul, Korea, 2011. 5. 24-29.
- 25) Ozawa A, Mabuchi T, Akasaka E, Hiruma A, Kato M, Tamiya S, Ikoma N, Matsuyama T. Generalized Pustular Psoriasis. (Symposium) 22nd World Congress of Dermatology, Seoul, Korea, 2011. 5. 24- 29.
- 26) Mabuchi T, Oka A, Inoko H, Ozawa A. Genome-Wide Association Study of Psoriasis in Japanese. (Symposium) 22nd World Congress of Dermatology, Seoul, Korea, 2011. 5. 24- 29.
- 27) Kanekura T. The treatment of the neutrophilic dermatoses. (Symposium) 22nd World Congress of Dermatology, Seoul, Korea, 2011. 5. 24- 29.
- 28) Muto M : Tanaka A, Wakamatsu K, Yamaguchi M, Takemoto A, Genetic association study shows significance of a combination of CTLA4 gene and HLA-DRB1*08 concerning psoriasis-risk genes. 22nd World Congress of Dermatology, Seoul, Korea, 2011. 5. 24- 29.
- 29) Takaishi M, Nakajima K, Wenjun O, Sano S. IL-23 is essential, but IL-22 is dispensable for the development of psoriasis-like lesions in K5.Stat3C mice. 41st Annual Meeting of European Society for Dermatological Research, Barcelona, Spain, 2011. 9. 7-10.
- 30) Hirai T, Kanda T, Nakajima K, Yamamoto M, Sano S. Inhibitory Effect of a Cathepsin K Inhibitor on the Development

- of Psoriasis-Like Lesions in a Mouse Model. 41st Annual Meeting of European Society for Dermatological Research, Barcelona, Spain, 2011. 9. 7-10.
- 31) Tohyama M, Hanakawa Y, Shirakata Y, Dai X, Otani T, Hashimoto K, Sayama K : Nuclear translocation of Bcl3 and p50 by IL-22 produces HB-EGF, IL-8, S100A7, and human β -defensin 2 in keratinocytes of psoriasis. The 41st Annual Meeting of European Society for Dermatological Research, Barcelona, Spain, 2011. 9. 7-10.
- 32) Fujisawa T, Ikeda S, et al. Adsorptive Depletion of CD14+ CD16+ Proinflammatory Monocyte Phenotype Appears to Have Efficacy in Patients with Generalized Pustular Psoriasis. 41st Annual Meeting of the European Society for Dermatological Research, Barcelona, Spain, 2011. 9. 7-10.
- 33) Mabuchi T, Akasaka E, Hiruma A, Kojima T, Manabe Y, Kato M, Ikoma N, Tamiya S, Ozawa A, Sam T Hwang. Epidermal CCR6 + γ δ T cells are Major Producers of IL22 and IL17 in a Murine Model of Psoriasiform Dermatitis. The 15th annual meeting the Korean Society for Psoriasis, Seoul, Korea, 2011. 9. 24.
- 34) Sakaguchi M, Murata H, Yamamoto K, Sakaguchi Y, Motoyama A, Hibino T, Kataoka K, Huh NH. TIRAP is a critical transducer of RAGE-mediated inflammatory signaling (English Workshop) , 第70回日本癌学会学術総会, Nagoya, Japan, 2011. 10. 3-5.
- 35) Mabuchi T, Takekoshi T, Akasaka E, Ozawa A, Hwang ST. Neutralizing anti-CCL20 monoclonal antibodies reduce epidermal hyperplasia and dermal edema in an IL23-mediated murine model of psoriasiform dermatitis. The 36th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, Kyoto, Japan, 2011. 12. 9- 11.
- 36) Kojima T, Akasaka E, Kato M, Mabuchi T, Ikoma N, Matsuyama T, Ozawa A, Horikoshi Y, Toriumi K, Henzan H, Takekoshi S, Nakamura N. Oxidative stress mediated NF-kB activation regulates epidermal cell proliferation and differentiation in psoriasis. The 36th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, Kyoto, Japan, 2011. 12. 9- 11.
- 37) Takaishi M, Nakajima K, Wenjun O, Development of psoriasis-like lesions in a mouse model by IL-23-dependent but IL-22-independent signaling. The 36th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, Kyoto, Japan, 2011. 12. 9- 11.
- 38) Hirai T, Kanda T, Nakajima K, Yamamoto M, Sano S. Inhibitory Effect of a Cathepsin K Inhibitor on the Development of Psoriasis-Like Lesions in a Mouse Model. The 36th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, Kyoto, Japan, 2011. 12. 9- 11.
- 39) Tarutani M, Miyoshi K, Takaishi M, Sano S, Psoriasis-like skin lesion induced by Raf-MAPK signaling requires Stat3 activation. The 36th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, Kyoto, Japan, 2011. 12. 9- 11.
- 40) Nakajima H, Nakajima K, Tarutani M, Morishige R, Sano S, A novel link between Th17 cytokines and adipokines in psoriasis. The 36th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, Kyoto, Japan, 2011. 12. 9- 11.
- 41) Sano S. Mouse model for psoriatic Arthritis. The 36th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Derma-

tology, Kyoto, Japan, 2011. 12. 9- 11.

42) Hamada T, Ogawa M, Ishii N, Ono F, Matsuda M, Sakaguchi S, Karashima T, Nakama T, Dainichi T, Tsuruta D, Yasumoto S, Hashimoto T. Impaired innate immunity to HSV in Hailey- Hailey disease is caused by TLR9 defect through abnormal cytoplasmic Ca²⁺ signaling. The 36th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, Kyoto, Japan, 2011. 12. 9-11.

43) Kanekukra T. Treatment of pustular psoriasis and neutrophilic dermatoses (Special lecture). The 15th Annual Meeting of the Korean Society for psoriasis, Seoul, Korea, 2011. 9. 24.

(表皮水疱症関連)

44) Fujita Y, Abe R, Nishie W, Shimizu H : Exploring Stem Cell Therapies for Junctional Epidermolysis Bullosa Model Mice. 22nd World Congress of Dermatology. Seoul, Korea, 2011. 5. 24- 29.

45) Abe R, Fujita Y, Nishie W, Shimizu H : Exploring Stem Cell Therapies for Junctional Epidermolysis Bullosa Model Mice. 22nd World Congress of Dermatology. Seoul, Korea, 2011. 5. 24- 29.

46) Tamai, K., Chino, T., Inuma, S., Manjo, N., Fujita, R., Yamazaki, T., Kikuchi, Y., Kaneda, Y. HMGB1 mobilizes PDGFR⁺α-positive cells from bone marrow to regenerate injured epithelia. 第17回日本遺伝子治療学会学術集会, Fukuoka, Japan, 2011. 7. 17.

(魚鱗癬様紅皮症関連)

47) Veraitch O, Kobayashi T, Imaizumi Y, Akamatsu W, Amagai M, Okano H, Ohyama M : An efficient method to generate human iPS-derived epithelial progenitors / keratinocyte. The 41st Annual Meeting

of European Society for Dermatological Research, Barcelona, Spain, 2011. 9. 7-10.

48) Sogame R, Hamada T, Ishii N, Sakaguchi S, Suzuki A, Dainichi T, Karashima T, Nakama T, Tsuruta D, Hashimoto T. A novel desmoglein 1 mutation in a Japanese patient with striate palmoplantar keratoderma. The 71th annual Society for Investigative Dermatology meeting, Phoenix, Arizona, USA, 2011. 5. 4-7.

49) Nomura T, Shimizu H : Atopic dermatitis and filaggrin gene mutations. 22nd World Congress of Dermatology. Soul, Korea, 2011. 5. 24-29.

50) Ishii N, Hamada T, Tsuji T, Fukuda S, Sakaguchi S, Karashima T, Nakama T, Dainichi T, Yasumoto S, Tsuruta D, Takeishi E, Hashimoto T. Molecular, EM and histochemical studies showed a role of XPD gene product on lipid metabolism and ichthyotic skin in trichothiodystrophy. The 36th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, Kyoto, Japan, 2011. 12. 9- 11.

51) Numata S, Hamada T, Teye K, Fukuda S, Ishii N, Tsuruta D, Karashima T, Nakama T, Fon LK, Hashimoto T. Mutation studies and molecular characterization of two unrelated Malaysian patients with Harlequin ichthyosis. The 36th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, Kyoto, Japan, 2011. 12. 9- 11.

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

1) 発明名称 : 損傷組織の機能的再生促進医薬 (PCT 出願 : 2009年 4 月 30 日 (PCT/JP2009/058519))

2) 発明名称 : 末梢循環への骨髄由来多能性幹細胞動員薬 (PCT 出願 : 2009年 4 月 30 日 (PCT/JP2009/058515))

- 3) 発明名称：生体内機能的細胞の高効率採取法（PCT出願：2009年4月30日（PCT/JP2009/058525））
- 4) 発明名称：骨髓間葉系および/または多能性幹細胞の血中動員による組織再生促進剤（特願：2009-247143出願日：2009年10月28日）
国際出願番号：PCT/JP2010/069133（国際出願日：2010年10月28日）
- 5) 発明名称：埋め込み式生体内物質採取デバイス（特：2009-248107出願日：2009年10月28日）
- 6) 発明名称：天疱瘡モノクローナル抗体（Pemphigus monoclonal antibody）、発明者：角田和之、天谷雅行、西川武二、小安重夫、出願人：学校法人慶應義塾（特許出願日：2002年9月4日、特許登録日：2009年6月23日、特許番号：US 7550562 B2）
国際出願番号：PCT/JP2002/08987（国際出願日：2002年9月4日）
国際公開番号：WO2003/020769（国際公開日：2003年3月13日）

2. 実用新案登録

特記事項なし。

3. その他

特記事項なし。

I. 引用文献

研究分担者、研究協力者による報告書に記載。

[Ⅲ]

分担研究報告

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

臨床調査個人票データによる稀少難治性皮膚疾患の性・年齢分布、性比、
及び膿疱性乾癬の発症・再発誘因

研究分担者 黒沢美智子 順天堂大学医学部衛生学 准教授

研究要旨 天疱瘡、表皮水疱症、膿疱性乾癬の臨床調査個人票データを平成24年1月に入手し、平成18～22年の各疾患受給者の性比、平成21（2009）年の各疾患の性・年齢分布と性別発症年齢分布を確認した。天疱瘡は男女とも60歳代がピークで50～70歳代が多かった。平成16年と比べると女性のピークが60歳代ではっきりし、天疱瘡患者が高齢化しているのかどうか、今後も同データで確認していく。膿疱性乾癬の男性では60歳代にピーク、女性では50歳代にピークがあった。平成16年と比べて男性のピークは50歳代から60歳代へシフトしていた。性別発症年齢分布は天疱瘡では男女とも50歳代にピークがあり、平成16年と比べて60歳代での発症がやや増加していた。表皮水疱症はほとんどが9歳以下で発症し、膿疱性乾癬は男女とも20～30歳代になだらかなピークがあるが、どの年齢にも発症が認められた。今回同データで膿疱性乾癬の発症・再発誘因を記載内容も含めて精査した。新規申請者120例の半数以上は発症誘因なしだったが、上気道感染症14例（11.7%）、妊娠8例（12.3%）、薬剤9例（7.5%）の報告があり、その他の欄には、感染症や薬剤中止、他の疾患などの記載があった。再発のあった膿疱性乾癬更新者608例のうち、誘因なしは273例（44.9%）であったが、上気道感染症185例（30.4%）、その他157例（25.8%）、薬剤38例（6.3%）、妊娠9例（2.8%）が再発誘因として報告されていた。薬剤は抗生剤、副腎皮質ステロイドが各9例であったが、その他の記載欄を精査するとシクロスポリン減量で20例以上の報告があった。再発誘因のその他157例を精査したところ、疲労・過労59例、ストレス36例、薬剤関係20例、季節や気候15例、月経8例、他の疾患が誘因7例、感染症4例、発汗4例、紫外線3例、体調3例、飲酒2例、外傷2例など、多くの報告があった。国内外で膿疱性乾癬の発症・再発の誘因についての情報は少なく、今後も臨床調査個人票データを用いた記述疫学研究を重ね、再発リスクを明らかにする研究計画（症例レジストリー、症例対照研究）を進める予定である。

共同研究者
池田 志孝 順天堂大学医学部皮膚科
岩月 啓氏 岡山大学大学院医歯薬学総合研
究科皮膚学分野
青山 裕美 岡山大学大学院医歯薬学総合研
究科皮膚学分野

の医療費受給申請時に提出される臨床調査個人票は平成15年より都道府県で入力されたデータが厚労省にオンラインで集積され、データベース化されている。

臨床調査個人票データベースシステムが稼働する前は5～10年に一度、特定疾患の疫学に関する研究班と共同で全国疫学調査を行い、臨床疫学像を把握していた。しかし現在、臨床調査個人票データベースを利用することで、

A. 研究目的

難治性疾患克服研究事業治療研究対象疾患

申請すればいつでも、全国調査で把握されていた症例よりも多いデータで臨床疫学像を示すことが可能となった。今回は入力率が最も高かった平成21（2009）年度の臨床調査個人票データを用いて稀少難治性皮膚疾患（天疱瘡、表皮水疱症、膿疱性乾癬）の性年齢分布、性比、及び膿疱性乾癬の発症と再発の誘因内容を確認した。

B. 研究方法

臨床調査個人票データは平成23年12月、厚労省に利用申請を行い、一定の手続きを経て入手した。

ここでは、まず天疱瘡、表皮水疱症、膿疱性乾癬の医療受給者証交付件数の推移を図で示し、3疾患の平成13～22年までの各年の臨床調査個人票入力率を確認した。次に平成18～22年までの5年間の新規・更新データを用いて各疾患受給者の性比を示し、最も入力率の高かった平成21年新規・更新データを用いて、各疾患の性・年齢分布、性別発症年齢分布を図示した。

次に膿疱性乾癬の新規申請データで発症要因内容、更新データで再発誘因内容を確認した。

（倫理面への配慮）

臨床調査個人票の電子化データは全て匿名で、個人を特定することはできない。

C. 研究結果とD. 考察

天疱瘡は昭和50年、表皮水疱症は昭和62年、膿疱性乾癬は昭和63年に治療研究対象疾患となり、医療費の自己負担分の受給が開始された。各疾患の医療費受給開始年から平成21年までの受給者数の推移¹⁾²⁾を図1～3に示す。天疱瘡、膿疱性乾癬の受給者数は年々増加傾向にある。

3疾患の各年の臨床調査個人票データの受給者数と入力数、入力率を表1に示す。入力率は平成16年まで順調に上昇し、約70%に達したが、平成17年以降4年間低下傾向にあった。しかし、平成21（2009）年に突如として

上昇に転じ、3疾患の入力率は74.2～81.4%とこれまでで最も高くなっていった。平成22年の入力率は前年より低いですが、これは入力作業中の地域があることによると思われる。良好な入力率が維持できれば、本データを用いてより正確な患者の実態が把握されることが期待できる。

昨年度も平成21年のデータを用いて報告したが、平成21年データは昨年より更に入力率が高くなっているため、今回も用いることとした。

表2に3疾患の平成18～22年の5年間の性比（男/女）を示す。天疱瘡は女性が多く0.64～0.67であった。表皮水疱症も女性がやや多く0.63～0.87、膿疱性乾癬は0.97～1.08と男女ほぼ同数であった。

図4～6に3疾患の平成21年新規・更新受給者の性・年齢分布を示す。天疱瘡の受給者は男女とも60歳代がピークで50～70歳代が多かった（図4）。平成16年の年齢分布³⁾と比べると女性のピークが60歳代ではっきりし、天疱瘡患者が高齢化しているのかどうか、今後も同データで確認していく。

表皮水疱症は男性の19歳以下と30歳代がやや多い二峰性、女性では19歳以下と40歳代がやや多い二峰性であった。他の疾患と比べて若い年代の患者が多いのが特徴である（図5）。膿疱性乾癬の男性では60歳代にピーク、女性では50歳代にピークがあり（図6）、平成16年の年齢分布³⁾と比べて男性のピークが50歳代から60歳代にシフトしていた。

図7～9に3疾患の平成21年新規・更新受給者の性別発症年齢分布を示す。天疱瘡は男女とも50歳代にピークがあり（図7）、この傾向は平成16年から変化していないが、60歳代での発症がやや増加しているように見える。表皮水疱症（図8）はほとんどが9歳以下で発症し、膿疱性乾癬（図9）は男女とも20～30歳代になだらかなピークがあるものの、どの年齢にも発症が認められる。

表3に平成21年の膿疱性乾癬新規申請者120例の発症誘因内容を示す。半数以上の68

例（56.7%）が誘因なしだったが、上気道感染症14例（11.7%）、妊娠8例（12.3%女性を分母）、薬剤9例（7.5%）が発症誘因として報告されていた。その他の欄には感染症や薬剤中止、他の疾患などが発症誘因として記載されていた。

表4に平成21年膿疱性乾癬受給更新者のうち、1年間に再発のあった608例の再発誘因内容を示す。誘因なしが273例（44.9%）であったが、再発誘因として最も多かったのが上気道感染症185例（30.4%）であった。次にその他157例（25.8%）、薬剤38例（6.3%）、妊娠9例（2.8%）が多かった。薬剤の内容は抗生剤、副腎皮質ステロイドが各9例であったが、その他の薬剤に記載されていたシクロスポリン減量15例が最も多く、再発誘因のその他に記載されていたものを含めると20例以上であった（表5）。その他の薬剤にはかぜ薬やシクロスポリンなどの記載もあった。また、再発誘因のその他157例を精査したところ、最も記載が多かったのは疲労・過労59例、続いてストレス36例、薬剤関係20例、季節や気候15例、月経8例、他の疾患が誘因7例、感染症4例、発汗4例、紫外線3例、体調3例、飲酒2例、外傷2例など、多くの記載があった。

本報告書に掲載されている「稀少難治性皮膚疾患のリスク因子に関する検討-膿疱性乾癬の文献的考察の経過報告」を参照すると、海外や国内でも発症や再発の誘因についての論文は多くない。臨床調査個人票データを用いた記述疫学研究を重ね、今後再発リスクを明らかにする研究計画（症例レジストリー、症例対照研究）を進める予定である。

E. 結論

平成24年1月に3疾患の臨床調査個人票データ入手し、平成18～22年の各疾患の受給者の性比、平成21（2009）年の各疾患の性・年齢分布と性別発症年齢分布を示し、平成16年の報告と比較した。今回、同データで膿疱性乾癬の発症・再発誘因を記載内容も含めて

精査した。新規申請者120例の発症誘因は上気道感染症14例（11.7%）、妊娠8例（12.3%）、薬剤9例（7.5%）で、その他の欄には、感染症や薬剤中止、他の疾患などの記載があった。再発のあった膿疱性乾癬更新者608例のうち、誘因なしは273例（44.9%）であったが、上気道感染症185例（30.4%）、その他157例（25.8%）、薬剤38例（6.3%）、妊娠9例（2.8%）が再発誘因として報告されていた。薬剤は抗生剤、副腎皮質ステロイドが各9例であったが、その他の記載欄を精査するとシクロスポリン減量で20例以上の報告があった。再発誘因のその他157例を精査したところ、疲労・過労59例、ストレス36例、薬剤関係20例、季節や気候15例、月経8例、他の疾患が誘因7例、感染症4例、発汗4例、紫外線3例、体調3例、飲酒2例、外傷2例など、多くの報告があった。国内外で膿疱性乾癬の発症・再発の誘因についての情報は少なく、今後も臨床調査個人票データを用いた記述疫学研究を重ね、再発リスクを明らかにする研究計画（症例レジストリー、症例対照研究）を進める予定である。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

学会発表

1. 黒沢美智子、池田志孝：角化症診療アップデート 魚鱗癬の疫学 稀少難治性皮膚疾患調査研究班からの報告. 第110回日本皮膚科学会総会 教育講演, 横浜, 4/15 -17, 2011.
2. 黒沢美智子、稲葉裕、永井正規、太田晶子、横山和仁：膿疱性乾癬の25年間の治療内容の推移-過去の全国調査と臨床調査個人票の比較-. 第70回日本公衆衛生学会総会, 秋田,10/19-21, 2011.

I. 参考文献

1. 厚生統計協会：国民衛生の動向.厚生

指標, 1975～2011.

2. <http://www.nanbyou.or.jp/entry/1356>
3. 黒沢美智子、他：臨床調査個人票データによる稀少難治性皮膚疾患（天疱瘡、表皮水疱症、膿疱性乾癬）の臨床疫学像. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業, 稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班, 平成20年度総括・分担研究報告書, p9-16, 2009.

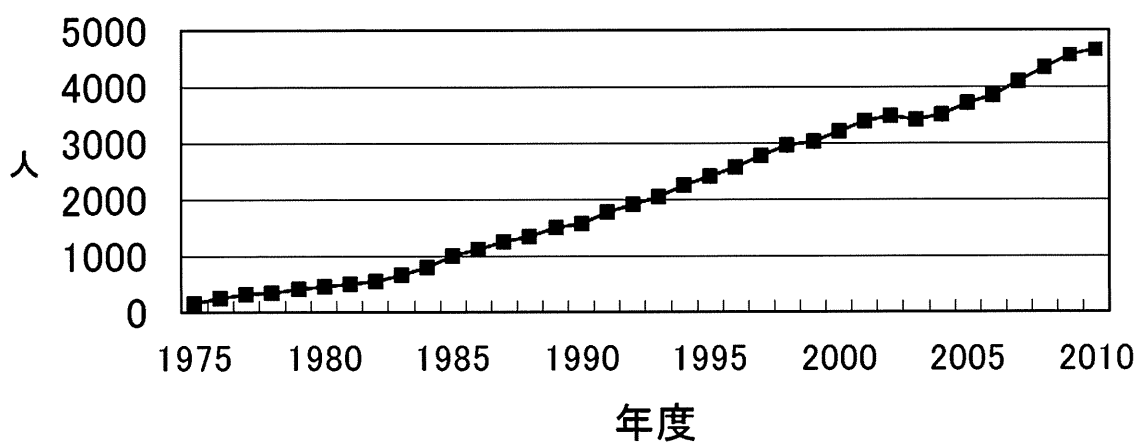


図1 天疱瘡医療受給者証交付件数の推移

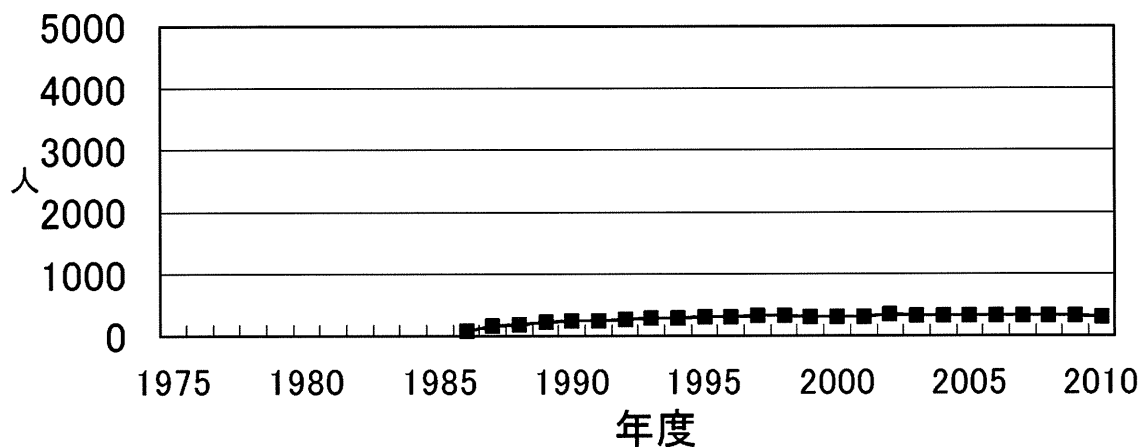


図2 表皮水疱症医療受給者証交付件数の推移

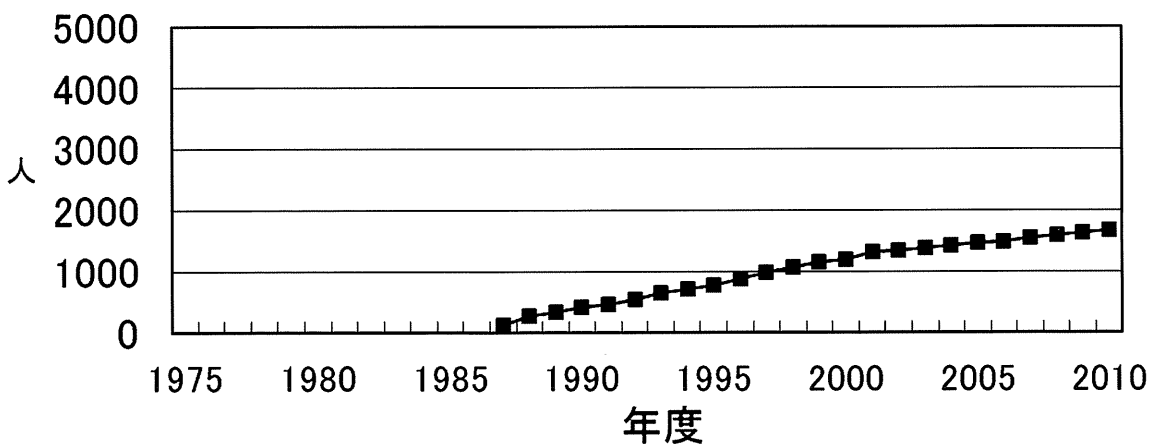


図3 膿疱性乾癬医療受給者証交付件数の推移

表1 H13-22年臨床調査個人票入力数(率)と各年の受給者数(H24年1月入手データ)

年度	天疱瘡(%)	受給者	表皮水疱症(%)	受給者	膿疱性乾癬(%)	受給者
H13(2001)	123(3.6)	3388	2(0.6)	313	31(0.24)	1315
H14(2002)	551(15.8)	3481	59(17.4)	339	157(11.7)	1338
H15(2003)	2165(63.7)	3399	187(57.5)	325	784(56.8)	1380
H16(2004)	2503(71.4)	3504	230(71.4)	322	976(68.4)	1426
H17(2005)	2437(66.0)	3695	192(59.4)	323	952(64.9)	1468
H18(2006)	2168(56.4)	3843	172(52.6)	327	890(59.9)	1487
H19(2007)	2068(50.6)	4085	158(47.4)	333	751(48.8)	1538
H20(2008)	2307(53.1)	4341	145(44.9)	323	821(51.3)	1599
H21(2009)	3709(81.4)	4557	244(74.2)	329	1304(79.8)	1635
H22(2010)	3152(67.8)	4648	208(66.0)	315	1128(67.2)	1679

表2 3疾患の性比(H18-22年臨床調査個人票新規・更新データ)

	天疱瘡			表皮水疱症			膿疱性乾癬		
	男	女	性比(男/女)	男	女	性比(男/女)	男	女	性比(男/女)
H18(2006)	856	1312	0.65	77	95	0.81	462	428	1.08
H19(2007)	807	1261	0.64	65	93	0.70	387	364	1.06
H20(2008)	917	1390	0.66	56	89	0.63	405	416	0.97
H21(2009)	1492	2217	0.67	103	141	0.73	661	643	1.03
H22(2010)	1262	1890	0.67	97	111	0.87	557	571	0.98

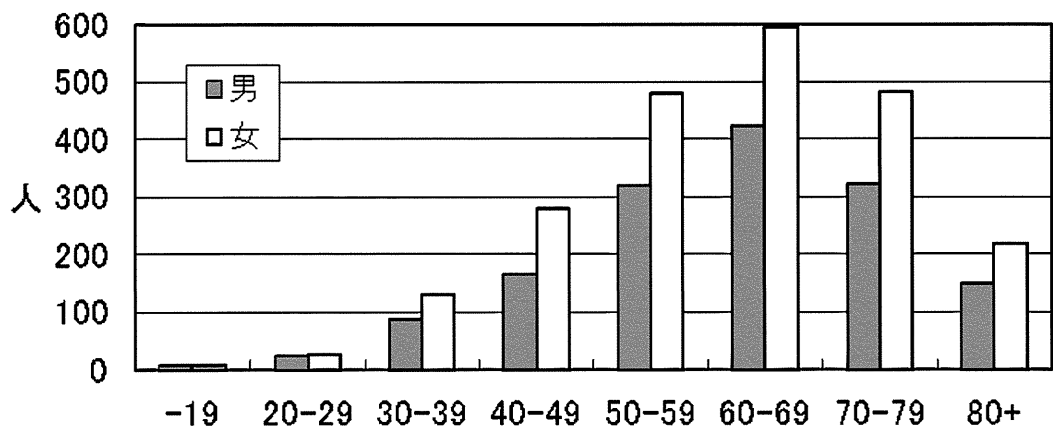


図4 H21年天疱瘡受給者の性・年齢分布（3709例）

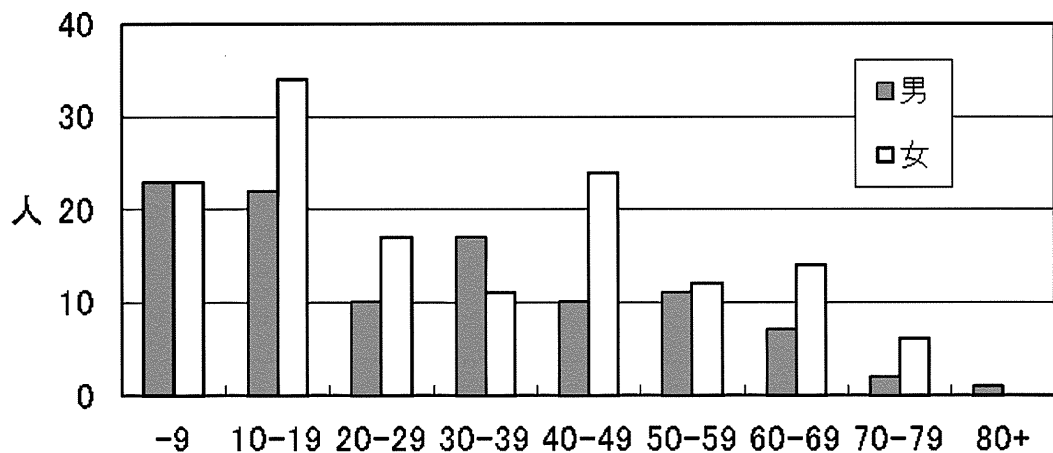


図5 H21年表皮水疱症受給者の性・年齢分布（244例）

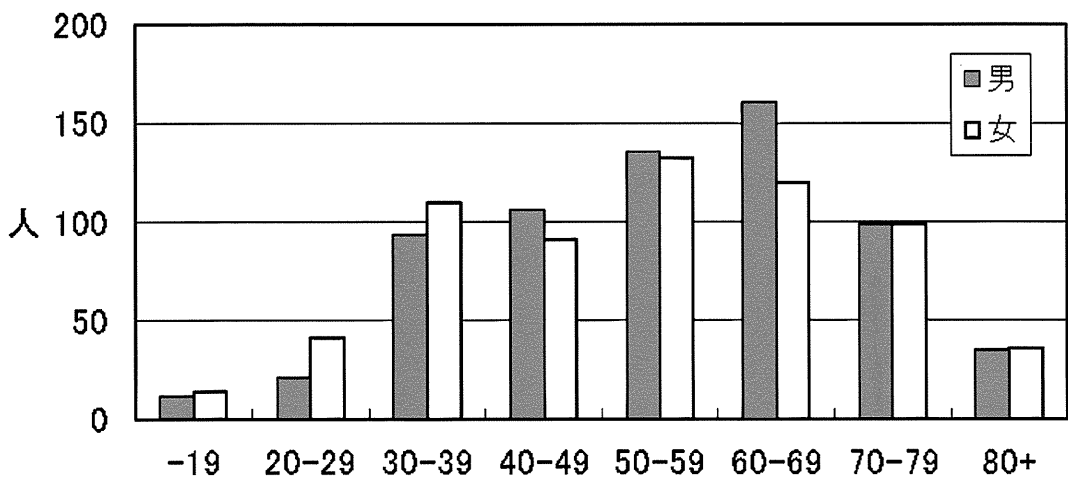


図6 H21年膿疱性乾癬受給者の性・年齢分布（1304例）

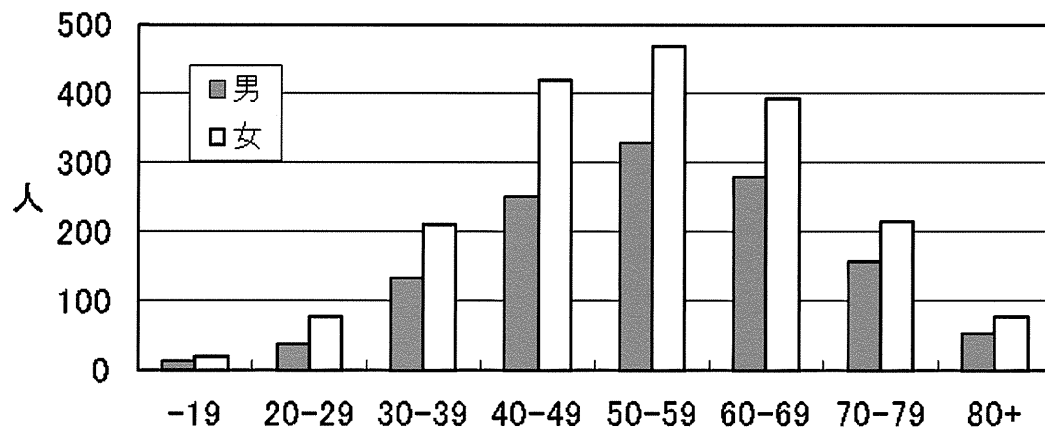


図7 H21年天疱瘡受給者の性別発症年齢分布 (3129例)

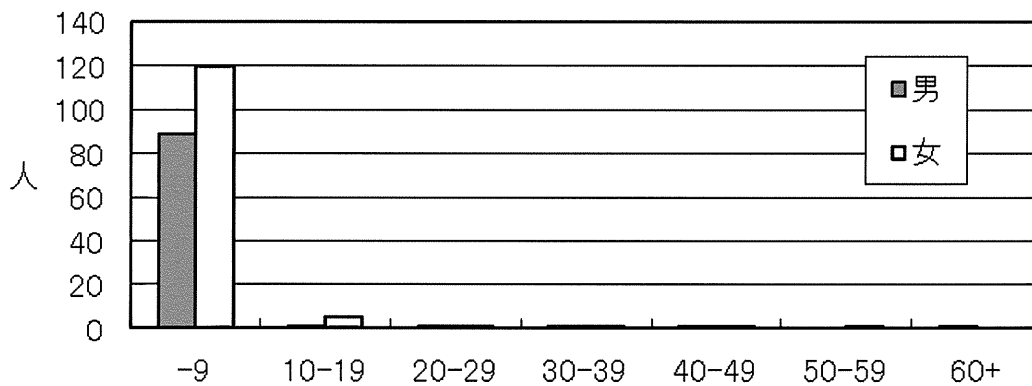


図8 H21年表皮水疱症受給者の性別発症年齢分布 (223例)

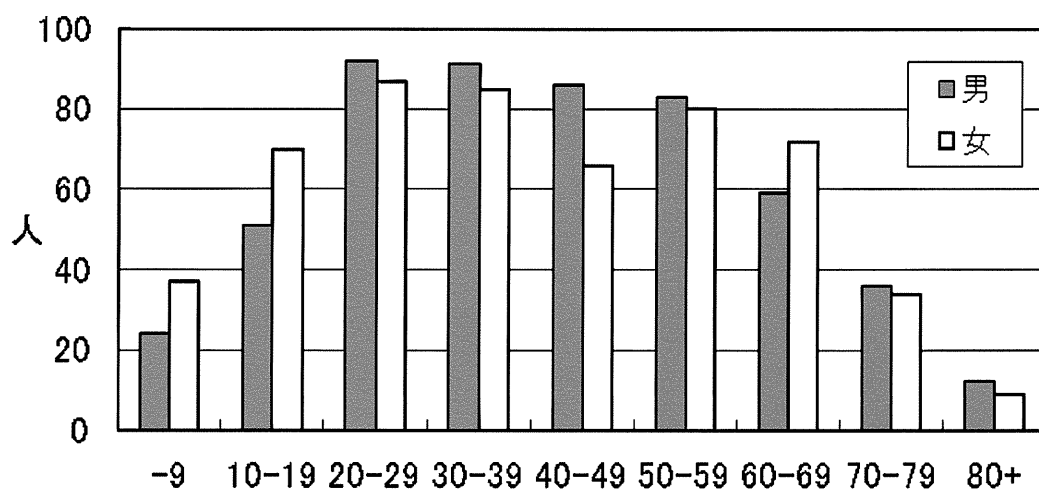


図9 H21年膿疱性乾癬受給者の性別発症年齢分布 (1077例)

表3 H21(2009)年 膿疱性乾癬新規申請者120例の発症誘因内容

発症誘因	人数 (%)
上気道感染症	14(11.7)
妊娠 (女性のみ)	8(12.3)
薬剤	9(7.5)
(抗生剤)	1(0.8)
(副腎皮質ステロイド)	9(7.5)
(その他の薬剤)*	2(1.7)
その他 **	12(10.0)
誘因なし	68(56.7)

複数選択有り。(その他の薬剤)*はロキソニンと不明、各1例。
 その他**の内容は感冒、インフルエンザ、インフルエンザ予防接種、シ
 クロスポリン中止2例、レミケード中止、腹膜透析導入、腎結石、間質
 性肺炎のプレドニン内服の可能性、外傷、閉経前、ストレス、不明。

表4 H21(2009)年膿疱性乾癬受給更新者のうち
 1年間に再発のあった608例の再発誘因内容

再発誘因	人数 (%)
上気道感染症	185(30.4)
妊娠 (女性のみ)	9(2.8)
薬剤	38(6.3)
(抗生剤)	9(1.5)
(副腎皮質ステロイド)	9(1.5)
(その他の薬剤)*	28(4.6)
その他**	157(25.8)
誘因なし	273(44.9)

複数選択あり。*/**は表5に詳細を示す。

表5 膿疱性乾癬再発誘因「その他」の内容と例数

その他の薬剤*		その他**			
シクロスポリン減量	15例	疲労・過労	59例		
薬剤（かぜ薬）	2例	ストレス	36例		
シクロスポリン	2例	薬剤関連	20例		
薬剤の中止	1例		(シクロスポリン減量7例、中止4例、チガソン減量3例、中止1例、チガソン1例、薬剤減量2例、内服中断1例、ステロイド減1例)		
セルテクト	1例				
ミオナール	1例				
不明	1例	季節		15例	
				(季節の変わり目5例、寒冷2例、冬季2例、夏季2例、暑さ2例)	
		不明			15例
		月経			8例
		他の疾患	7例		
			(血糖コントロール不良1例、鬱病1例、潰瘍1例、胃腸炎1例、胃癌1例、慢性歯肉炎1例、杉花粉症1例)		
		感染症		4例	
		発汗	4例		
		紫外線	3例		
		体調	3例		
		飲酒	2例		
		外傷(含骨折)	2例		
		労作	1例		
		戸外での仕事	1例		
		不規則な生活	1例		
		外力	1例		
		搔破	1例		
		不妊治療	1例		
		誘因なし	1例		

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

稀少難治性皮膚疾患のリスク因子に関する検討
－膿疱性乾癬の文献的考察の経過報告

研究分担者 黒沢美智子 順天堂大学医学部衛生学 准教授

研究要旨 稀少難治性皮膚疾患の疫学研究は1983年（昭和58年）以前から行われており、頻度調査として表皮水疱症、天疱瘡、膿疱性乾癬、魚鱗癬の全国疫学調査、天疱瘡の全国調査二次調査（1986年実施）対象者の予後調査、膿疱性乾癬のPooled Controlを用いた症例対照研究、2005年（平成17年）より臨床調査個人票データの記述疫学研究や予後の検討も行っている。更に当班では2008年（平成20年）より各疾患の詳細な情報を集積する症例レジストリーを開始している。今年度より予防要因、予後要因を明らかにする疫学研究計画を立てることになり、文献レビューを開始した。膿疱性乾癬（GPP）の疫学研究のほとんどが記述疫学で、海外も含めて過去に行われた症例対照研究は過去に当班が実施した研究のみであった。また、コホート研究は行われていなかった。膿疱性乾癬の症例対照研究は発症リスクの検討のみであり、今後、症例レジストリーの情報を用いて、悪化や再発のリスク分析を目指し、コホート研究やコホート内症例対照研究の研究計画を立てていく。

共同研究者

青山 裕美 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚学分野
岩月 啓氏 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚学分野
小宮根真弓 自治医科大学皮膚科
秋山 真志 名古屋大学大学院医学系研究科皮膚病態
池田 志孝 順天堂大学医学部皮膚科
玉井 克人 大阪大学大学院医学系研究科再生誘導医学
谷川 瑛子 慶応大学医学部皮膚科

要因調査も実施されている。

頻度調査としては1983年（昭和58年）の表皮水疱症の全国疫学調査、1986年（昭和61年）天疱瘡の全国疫学調査、1988年（昭和63年）の膿疱性乾癬の全国疫学調査、1994年（平成6年）に膿疱性乾癬と表皮水疱症の全国疫学調査、2003年（平成15年）と2009年（平成21年）に魚鱗癬の全国疫学調査が行われている。そして2003年（平成15年）より厚労省で臨床調査個人票オンラインシステムが開始し、当班では2005年（平成17年）より毎年厚労省にデータ利用申請を行い、3疾患の記述疫学研究を行っている。

A. 研究の背景と目的

当研究班では1983年（昭和58年）のスタート当初より、疫学研究が行われていたが、天疱瘡はそれ以前の1975年（昭和50年）に医療費の受給対象疾患となり、広川らによる全国疫学調査が行われている^{1) 2)}。これまで当研究班で実施されてきた疫学研究は頻度調査や記述疫学が多かったものの、予後調査や予防

予後については天疱瘡の全国調査二次調査（1986年実施）対象者を1997年（平成9年）に追跡調査した。各疾患の予後については臨床調査個人票データを用いた方法論を検討し、天疱瘡については新規申請から1年後の予後について分析を行っている。

予防要因調査は1995～1997年（平成7～9年）に膿疱性乾癬でPooled Controlを用いた

症例対照研究を実施している。

当班では2008年（平成20年）より各疾患の詳細な情報を集積する症例レジストリーを開始し、このシステムを充実させることで、治療効果や患者の予後要因（重症化、再発、死亡）などの把握を目指している。

当班では天疱瘡、膿疱性乾癬、表皮水疱症の発症要因、予後要因の解明を目指す疫学研究（図1）を、より一層進めることを課題とし、今年度より実施に向けた研究計画を立てることとなった。

予防要因、予後要因を明らかにするために、最も適した疫学研究方法を検討することを目的に文献レビューを開始した。

B. 研究方法

3疾患各々の発症、再発、重症化、死亡リスクについてPub Medを用いて2012年1月9日現在、1970年以降の英語論文を収集した。Key wordsはHumansで制限し、天疱瘡は1. Pemphigus vulgaris AND epidemiology、膿疱性乾癬は2. Generalized pustular psoriasis AND (epidemiology OR recurrence)（他言語含む）、3. 表皮水疱症はepidermolysis bullosa AND epidemiologyとした。

膿疱性乾癬については医中誌で和文論文の検索も行った。Key wordsは会議録を除く、膿疱性乾癬AND（疫学 OR リスク OR 死亡 OR 重症化）とした。

C. 研究結果及びD. 考察

文献検索結果は以下の通りである。

1. Pemphigus vulgaris + Epidemiology 286件、2. Generalized pustular psoriasis AND (Epidemiology OR recurrence) 41件、3. epidermolysis bullosa AND epidemiology 137件、和文論文は33件。

ここでは膿疱性乾癬（Generalized pustular psoriasis：GPP）の途中経過を示す。表1に英文15編、表2に和文5編について、膿疱性乾癬(GPP)のリスク因子³⁻²³⁾を示す。論文の多くはGPPを含む乾癬やAGEP（急

性汎発性発疹性膿疱症）のリスク因子の論文が多かった。また、GPPの疫学研究のほとんどが記述疫学で、これまでのところ海外も含めて症例対照研究は当研究班が実施した研究²³⁾のみであった。コホート研究は行われていなかった。表3に膿疱性乾癬（GPP）の各リスクと研究方法のまとめ（途中経過）を示す。症例対照研究は発症リスクについて行われているが、悪化や死亡リスクについては行われていない。しかし、膿疱性乾癬は稀少疾患であり、更に死亡例を用いて疫学研究を行うのは厳しいと思われる。今後、現在の症例レジストリーの情報を用いて、悪化や再発のリスク分析を目指しコホート研究やコホート内症例対照研究の研究計画を立てていく。発症リスクについては症例レジストリーとは別に症例対照研究計画を立てる必要がある。今回の文献レビューは途中経過であるので再発リスクを含め、早急にまとめ、具体的な疫学研究（症例対照研究、コホート研究）計画を立てる。また、天疱瘡と表皮水疱症の文献レビューも行う。

E. 結論

稀少難治性皮膚疾患の疫学研究は1983年（昭和58年）以前から行われており、頻度調査として表皮水疱症、天疱瘡、膿疱性乾癬、魚鱗癬の全国疫学調査、天疱瘡の全国調査二次調査（1986年実施）対象者の予後調査、膿疱性乾癬のPooled Controlを用いた症例対照研究、2005年（平成17年）より臨床調査個人票データの記述疫学研究や予後の検討も行っている。更に当班では2008年（平成20年）より各疾患の詳細な情報を集積する症例レジストリーを開始している。今年度より予防要因、予後要因を明らかにする疫学研究計画を立てることになり、文献レビューを開始した。膿疱性乾癬（GPP）の疫学研究のほとんどが記述疫学で、海外も含めて過去に行われた症例対照研究は過去に当班が実施した研究のみであった。また、コホート研究は行われていなかった。膿疱性乾癬の症例対照研究は発症り

スクの検討のみであり、今後、症例レジストリーの情報を用いて、悪化や再発のリスク分析を目指し、コホート研究やコホート内症例対照研究の研究計画を立てていく。

参考文献

1. 青木國雄：発生要因に関する難病疫学調査の概要 難病疫学研究に関する文献の一覧表.厚生省特定疾患難病の疫学研究班（編）、昭和57年度研究報告書、p69, 1983.
2. 稲葉裕、柳川洋編：難病の頻度と疫学像の総括.厚生省特定疾患難病の疫学調査研究班（班長柳川洋）、p23, 1990.
3. Dogra S, Kaur I. Childhood psoriasis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2010 ; 76(4) : 357-65.
4. Takahashi H, Takahashi I, Tsuji H, Ibe M, Kinouchi M, Hashimoto Y, Ishida-Yamamoto A, Matsuo S, Ohkuma N, Ohkawara A, Iizuka H. Analysis of psoriatic patients registered in Asahikawa Medical College Hospital from 1983 to 2007. *J Dermatol.* 2009 ; 36(12) : 632-7.
5. Halevy S. Acute generalized exanthematous pustulosis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2009 ; 9 (4) : 322- 8.
6. Sidoroff A, Dunant A, Viboud C, Halevy S, Bavinck JN, Naldi L, Mockenhaupt M, Fagot JP, Roujeau JC. Risk factors for acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)- results of a multinational case-control study (EuroSCAR). *Br J Dermatol.* 2007 ; 157(5) : 989-96.
7. Augey F, Renaudier P, Nicolas JF. Generalized pustular psoriasis (Zumbusch) : a French epidemiological survey. *Eur J Dermatol.* 2006 ; 16(6) : 669-73.
8. Seyhan M, Coşkun BK, Sağlam H, Özcan H, Karıncaoğlu Y. Psoriasis in childhood and adolescence : evaluation of demographic and clinical features. *Pediatr Int.* 2006 Dec ; 48(6) : 525-30.
9. Viguier M, Allez M, Zagdanski AM, Bertheau P, de Kerviler E, Rybojad M, Morel P, Dubertret L, Lémann M, Bachelez H. High frequency of cholestasis in generalized pustular psoriasis : Evidence for neutrophilic involvement of the biliary tract. *Hepatology.* 2004 Aug ; 40(2) : 452- 8.
10. Takedai T, Yamamoto I, Tokeshi J. Acute generalized pustular psoriasis presenting with erythroderma associated with shock and acute renal failure. *Hawaii Med J.* 2003 Dec ; 62(12) : 278-81.
11. Kawada A, Tezuka T, Nakamizo Y, Kimura H, Nakagawa H, Ohkido M, Ozawa A, Ohkawara A, Kobayashi H, Harada S, Igarashi A ; Japanese Society for Psoriasis Research. A survey of psoriasis patients in Japan from 1982 to 2001. *J Dermatol Sci.* 2003 Feb ; 31(1) : 59-64.
12. Pinto GM, Gonçalo MM, Resende C, Pereira A. [Psoriasis]. *Acta Med Port.* 2001 ; 14(2) : 219-45. Portuguese.
13. Sugimoto H, Tamura K, Fujii T. The SAPHO syndrome : defining the radiologic spectrum of diseases comprising the syndrome. *Eur Radiol.* 1998 ; 8 (5) : 800-6.
14. Park BS, Youn JI. Factors influencing psoriasis : an analysis based upon the extent of involvement and clinical type. *J Dermatol.* 1998 ; 25(2) : 97-102.
15. Tay YK, Tham SN. The profile and outcome of pustular psoriasis in Singapore : a report of 28 cases. *Int J Dermatol.* 1997 Apr ; 36(4) : 266-71.
16. Beylot C, Doutre MS, Beylot-Barry M. Acute generalized exanthematous pustulosis. *Semin Cutan Med Surg.* 1996

Dec ; 15(4) : 244-9.

17. Ohkawara A, Yasuda H, Kobayashi H, Inaba Y, Ogawa H, Hashimoto I, Imamura S. Generalized pustular psoriasis in Japan : two distinct groups formed by differences in symptoms and genetic background. *Acta Derm Venereol.* 1996 ; 76(1) : 68-71.
18. Roth PE, Grosshans E, Bergoend H. [Psoriasis : development and fatal complications]. *Ann Dermatol Venereol.* 1991 ; 118(2) : 97-105. Review. French.
19. 松本朋子 (名古屋大院皮膚)、杉浦一充、富田 靖. 【治療の工夫と試み】 臨床例 インフリキシマブが著効した小児膿疱性乾癬. *皮膚病診療* 32巻 2号 P171-174(2010)
20. 南谷洋策、小宮根真弓、桜井直樹、竹腰知紀、三井 浩、多田弥生、佐伯秀久、玉置邦彦. 腎障害を伴った汎発性膿疱性乾癬. *日本皮膚科学会雑誌*、119巻、1号、39-47, 2009.
21. 櫻根幹久、古川福実. 小児汎発性膿疱性乾癬に対する予後アンケート調査. *臨床皮膚科*、56巻、3号、199-202, 2002.
22. Kawada Akira, Tezuka Tadashi, Nakamizo Yoshio, Kimura Hideto, Nakagawa Hidemi, Ohkido Muneo, Ozawa Akira, Ohkawara Akira, Kobayashi Hitoshi, Harada Shotaro, Igarashi Atsuyuki, The Japanese Society for Psoriasis Research. 1982~2001年における日本の乾癬患者の調査 (A survey of psoriasis patients in Japan from 1982 to 2001). *Journal of Dermatological Science*, 31巻、1号、P59-64, 2003.
23. 黒沢美智子、稲葉 裕、大河原章、小川秀興、横山徹爾、森岡聖次、川村 孝、田中平三、橋本 勉、大野良之. POOLED CONTROLを用いた膿疱性乾癬の症例対照研究. *日本皮膚科学会雑誌*、109巻、10号、P1461-1469, 1999.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表 (平成23年度)

学会発表

1. 黒沢美智子、池田志孝：角化症診療アップデート 魚鱗癬の疫学 稀少難治性皮膚疾患調査研究班からの報告. 第110回日本皮膚科学会総会 教育講演、横浜、4/15-17, 2011.
2. 黒沢美智子、稲葉 裕、永井正規、太田晶子、横山和仁：膿疱性乾癬の25年間の治療内容の推移－過去の全国調査と臨床調査個人票の比較－. 第70回日本公衆衛生学会総会、秋田、10/19-21, 2011.

H. 知的所有権の出願・登録状況 (予定を含む)

なし