

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

膿疱性乾癬および尋常性乾癬におけるIL-33の発現に関する研究

研究分担者 小宮根真弓 自治医科大学皮膚科学 准教授

研究要旨 IL-33は、IL-1ファミリーに属するサイトカインの一つで、近年ST2Lがその受容体と同定された。細胞壊死に伴って細胞外に放出されて樹状細胞を活性化することから、Danger signalの一つとも考えられている。表皮細胞をIFN γ 、TNF α で刺激することにより表皮細胞におけるIL-33産生が誘導された。この誘導はERK、p38、EGFR依存的であった。この系においてはproform IL-33はcaspaseではなくcalpainによりmature formに分解された。尋常性乾癬の肥厚した表皮細胞には核に一致してIL-33の発現を認めたが、膿疱性乾癬患者の膿疱部表皮ではIL-33発現を認めなかった。膿疱性乾癬患者の膿疱のない時期の皮疹部あるいは膿疱化していない病変部皮膚においてはIL-33の発現を認めたことから、表皮細胞におけるIL-33発現の消失が、膿疱化に関連している可能性が示唆された。

共同研究者

Jitlada Meephansan 自治医大皮膚科

津田 英利 自治医大皮膚科

唐川 大 自治医大皮膚科

富永 真一 自治医大病態生化学

大槻マミ太郎 自治医大皮膚科

す表皮細胞におけるIL-33の産生機序について検討し、次に乾癬病変部でのIL-33発現について検討を行った。

A. 研究目的

IL-33は、IL-1ファミリーに属するサイトカインの一つで、近年ST2Lがその受容体と同定された。ST2LはCD4陽性T細胞、特にTh2細胞に発現することから、IL-33はTh2タイプのサイトカインとされているが、最近では、細胞壊死に伴って細胞外に放出されて樹状細胞を活性化することから、Danger signalの一つとも考えられている。IL-33は主に上皮細胞や血管内皮細胞に発現していることが報告されており、表皮細胞にも発現が認められる。近年、高血圧や動脈硬化、心疾患との関連についても報告があり、これらの疾患と乾癬との関連があることから、IL-33/ST2Lシグナルシステムと乾癬、膿疱性乾癬の関連について検討したいと考えた。まず、乾癬病変部において顕著な病理学的変化を示

B. 研究方法

培養表皮細胞をTNF α 、IFN γ にて刺激し、ELISA法、ウェスタンブロット法、Real-time PCR法を用い、IL-33産生機序についての検討を行った。

膿疱性乾癬患者、尋常性乾癬患者皮膚を用いて免疫組織学的にIL-33発現について検討した。

C. 研究結果

培養ヒト表皮細胞をIFN γ で刺激することにより、時間依存的、濃度依存的にIL-33が誘導された。この誘導はERK阻害剤、p38阻害剤、EGF受容体リン酸化阻害剤により阻害された。IFN γ + TNF α により、IL-33のproformに一致する33kDaのバンドが時間依存的に消失しmature formに一致する20kDaのバンドが現れ、これはcalpain阻害剤にて阻害されたことから、IFN γ + TNF α はcalpainによるIL-33の分解を誘導

するものと考えられた。一方、caspase阻害剤はこの分解を抑制しなかった。

尋常性乾癬の肥厚した表皮細胞には核に一致してIL-33の発現を認めた。一方、膿疱性乾癬の表皮にはIL-33の発現を認めなかった。同一の膿疱性乾癬患者皮膚でも、膿疱化していない部分や、膿疱化が明らかでない時期の皮膚病変においては核に一致したIL-33の発現を認めた。

D. 考察

乾癬病変部に多量に存在すると考えられるTNF α 、IFN γ により、表皮細胞にIL-33が誘導され、乾癬病変部表皮にIL-33が存在することが確認されたことから、乾癬皮疹の形成にIL-33が関与している可能性が示唆された。IL-33はIFN γ により表皮細胞に発現が誘導された。IFN γ + TNF α によってIL-33のproformからmature formへの分解が誘導され、その分解はcaspaseではなくcalpainによるものと推測された。膿疱性乾癬においては、尋常性乾癬にくらべIL-33発現が著明に減弱していたことから、膿疱化とIL-33の発現の消失に何等かの関連があるものと推測された。

E. 結論

表皮細胞におけるIL-33発現の消失が乾癬の膿疱化に何等かの関与をしている可能性がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表（平成23年度）

論文発表

1. Hosoda S, Suzuki M, Komine M, Murata S, Hashimoto T, Ohtsuki M. A Case of IgG/IgA Pemphigus Presenting Malar Rash-like Erythema. *Acta Derm Venereol*. 2011 Nov 24.

2. Meehansan J, Komine M, Tsuda H,

Tominaga S, Ohtsuki M. Ultraviolet B irradiation induces the expression of IL-33 mRNA and protein in normal human epidermal keratinocytes. *J Dermatol Sci*. 2012 Jan ; 65(1) : 72-4.

3. Takatsuka Y, Komine M, Ohtsuki M. Pemphigoid gestationis with a complete hydatidiform mole. *J Dermatol*. 2011 Sep 28. doi : 10.1111/j.1346-8138.2011.01315.x.

4. Torii H, Nakagawa H ; Japanese Infliximab Study Investigators. Long-term study of infliximab in Japanese patients with plaque psoriasis, psoriatic arthritis, pustular psoriasis and psoriatic erythroderma. *J Dermatol*. 2011 Apr ; 38(4) : 321-34.

5. Matsuyama Y, Okazaki H, Hoshino M, Onishi S, Kamata Y, Nagatani K, Nagashima T, Iwamoto M, Yoshio T, Ohtozaki H, Tamemoto H, Komine M, Sekiya H, Tominaga SI, Minota S. Sustained elevation of interleukin-33 in sera and synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis non-responsive to anti-tumor necrosis factor : possible association with persistent IL-1 β signaling and a poor clinical response. *Rheumatol Int*. 2011 Mar 24.

6. Tatsuta A, Komine M, Taguchi Y, Yokokura H, Koike Y, Murata S, Fukushima N, Ohtsuki M. Case of huge Buschke-Lowenstein tumor. *J Dermatol*. 2011 Jul ; 38(7) : 730-2.

7. Karakawa M, Komine M, Takekoshi T, Sakurai N, Minatani Y, Tada Y, Saeki H, Tamaki K. Duration of remission period of narrowband ultraviolet B therapy on psoriasis vulgaris. *J Dermatol*. 2011 Jul ; 38(7) : 655-60.

8. Fujimoto S, Komine M, Karakawa M, Uratsuji H, Kagami S, Tada Y, Saeki H,

Ohtsuki M, Tamaki K. Histamine differentially regulates the production of Th1 and Th2 chemokines by keratinocytes through histamine H1 receptor. Cytokine. 2011 May ; 54(2) : 191-9.

学会発表

1. 唐川 大、小宮根真弓、三宅 温、森田真紀子、塚原理恵子、高塚由佳、藤田有理香、細田里美、平嶋海帆、菅井順一、大槻マミ太郎. 当科における乾癬に対する生物学的製剤治療と皮膚洗い液中のS100A7 / psoriasin濃度の推移の検討. 第26回日本乾癬学会学術大会、2011年9月、大阪.
2. 三宅 温、唐川 大、小宮根真弓、平嶋海帆、菅井順一、大槻マミ太郎. 生物学的製剤による乾癬患者の治療：QOLに関する検討. 第26回日本乾癬学会学術大会、2011年9月、大阪.
3. 森田真紀子、唐川 大、塚原理恵子、高塚由佳、藤田有理香、細田里美、池田雄一、菅井順一、小宮根真弓、大槻マミ太郎. インフリキシマブにて治療中に局面型の皮疹を生じた膿疱性乾癬の一例. 第26回日本乾癬学会学術大会、2011年9月、大阪.
4. Meeaphansan 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, May, 2011, Phoenix, Arizona, USA.

H. 知的所有権の出願・登録状況（予定を含む）
なし

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

DNA マイクロアレイ解析による汎発性膿疱性乾癬の病因解析

研究分担者 武藤正彦 山口大学大学院医学系研究科皮膚科学分野 教授

研究要旨 汎発性膿疱性乾癬（GPP）の効果的治療法の開発を目的として、治療抵抗性要因の解析を行った。

今回の研究では、（1）インフリキシマブ投与が臨床的に有効であった尋常性乾癬（PV）患者1例を対照にとり、同製剤の投与効果が不十分であったGPP患者1名の遺伝子発現解析を実施した。その結果、GPP患者でIL8、エラスターゼ、カテプシンGおよびMMP8のmRNA発現能が著しく亢進していた。（2）反対に、GPP患者でより減少したmRNA遺伝子群として、PV患者と違い、HLAクラスIをリガンドとするNK-T細胞上に発現している抑制性KIR（KIR2DL2, 2DL4, 3DL1）が認められた。（3）最近、GPPの原因遺伝子として報告されているIL36RNのSNP変異はGPP患者10名中ゼロと全く認められなかった。また、IL36RNのmRNAレベルでの発現能も正常者と全く差がなかった。

以上の解析結果より、GPPの制御にはIL8と好中球の機能亢進の抑制が重要であることが判明したが、他方、IL-8活性化のメカニズムは単純でないことが推測された。

共同研究者

田中 朱美 山口大学大学院医学系研究科
皮膚科学分野

山口 道也 山口大学大学院医学系研究科
皮膚科学分野

DNA およびRNA を用いた。

（1）HLA-DNA タイピング：シークエンス特異的オリゴヌクレオチドをプライマーとして増幅されたPCR産物を用いて、HLAクラスIおよびIIのタイピングを行った。

（2）IL1ファミリーに属するIL36RN（IL1F5）およびIL36A（IL1F6）遺伝子のSNP多型（rs144478519, rs151325121）解析を行った。

（3）抗TNF- α 阻害薬であるインフリキシマブを投与することができたGPP患者（37歳男）の投与後3日目の静脈血ならびに対照として同様にインフリキシマブ投与後1日目の尋常性患者（70歳男）および健常者2名の静脈血よりmRNAを抽出して、インフリキシマブ投与に伴うmRNA発現の変動を調べる目的でDNAマイクロアレイ解析を行った。

A. 研究目的

汎発性膿疱性乾癬（以下GPPと略す）の効果的治療を困難にしている宿主側の要因（特に遺伝的要因）にはどのようなものが含まれているのかを解明することにある。

本研究では、GPPに保険適応となった抗TNF- α 阻害薬（インフリキシマブ）に対する治療応答性とその投与患者の遺伝的背景を指標にして、上記の目的を達成することを目指した。

B. 研究方法

当科および関連病院に通院中である10名のGPP患者（男8名、女2名）の静脈血由来

C. 研究結果

1) DNA マイクロアレイ解析

Proteinase 活性を評価するために、GPP 患者で著しく増加した mRNA 発現強度を示したものを調べたところ、図 1 に示すように、エラスターゼ、カテプシン G および MMP8 の発現強度が、PV および正常者に比べて著明に増加していた。

反対に、GPP 患者で mRNA 発現強度の低下をみた遺伝子群に Killer cell immunoglobulin-like receptor (KIR) があり、NK-T 細胞の抑制化シグナル伝達に必要な KIR2DL2, 2DL4, 3DL1 対立遺伝子の発現低下が認められた。KIR1DS1 および 2DL1 については今回検討できていない (表 1)。

2) IL36RN・IL36A と IL8

最近注目されている GPP の原因遺伝子と同定された IL36 遺伝子およびその支配を受けている IL8 に関する mRNA 発現強度を調べたところ、表 2 に示すように、GPP 患者で著しい増加を示した遺伝子は IL8 のみであった。

3) IL36RN 遺伝子多型解析

IL36 の分泌を制御する IL36RN 遺伝子の SNP 解析を 10 名の GPP 患者について検討した結果、10 名全員に変異が認められなかった (表 3)。同時に実施した HLA 遺伝子多型解析では、PV と強い相関を示す Group 2 HLA-C に属する HLA-Cw*06 陽性者はゼロであり、反対に 10 名中 7 名 (70%) の GPP 患者に Group 1 HLA-C に属する HLA-Cw*07 を認めた。

D. 考察

GPP の治療をより効果的に実施するために、宿主側の遺伝要因解析を行い、① GPP 患者では好中球由来の酵素活性 (エラスターゼ、カテプシン G、MMP8) が著明に亢進していることが推測されること、② 好中球の活性化を誘導する IL8 もまたその遺伝子活性が亢進していること、③ GPP の原因遺伝子 (IL36RN) の評価には人種差を考慮する必要性

が存在すること、が判明した。

以上の結果をもとに考えると、難病である GPP の効果的治療の開発にあたり、機能が亢進した好中球を除去してしまう治療法あるいは好中球の遊走能に関わる IL8 分泌能をいかに制御すべきか、もしくは T 細胞の制御に関わる KIR (とくに抑制性 KIR) の発現量をいかに維持していくべきかを考慮した、PV とは異なる治療デザインの開発が必要であることが示唆された。

E. 結論

DNA マイクロアレイおよび遺伝子多型解析から、GPP の発症要因として好中球酵素の活性制御に加え、IL8 の制御が重要であることが示唆された。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表 (平成 23 年度)

論文発表

1. Muto M, Deguchi H, Tanaka A, Inoue T, Ichimiya M : Association between T-lymphocyte regulatory gene CTLA4 single nucleotide polymorphism at position 49 in exon 1 and HLA-DRB1*08 in Japanese patients with psoriasis vulgaris. *J. Dermatol. Sci.*, 62 : 70-71, 2011
2. Nakamura Y, Takemot A, Muto M: Acute generalized eozanthenatous pustulosis due to etodolac in a patients with an iliopsoas muscle abscess. *Acta. Derm. Venereol.*, 91 : 589-590, 2011
3. Nakamura Y, Muto M : Spiny keratoderma of the palms in an isulin-treated diabetic patients. *Int. J. Dermatol.*, in press
4. Nakamura Y, Muto M : Subepidermal calcified nodule of the knee with transepidermal elimination of calcium. *J. Dermatol.*, in press

5. Muto M : Olmsted syndrome. The Color Atlas of Disorders of Keratinization. 2nd edition, (Ed. By Ogawa H, Ishibashi Y, Kitajima Y, Otsuka F, Hashimoto T, Manabe M) , Kyowa Kikaku, Tokyo, 93-94, 2011
6. 武藤正彦 : 類乾癬. 日皮会誌、121 : 851-855, 2011

学会発表

1. 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, 2011.5.24-29, Seoul
2. 武藤正彦 : 皮膚免疫異常症～病態と診断と治療～第134回感染防止研究会、2011.11.12, 福岡市

H. 知的所有権の出願・登録状況（予定を含む）
なし。

表1. GPP患者でmRNAレベルの低下をみたKIRs

	GPP	PV		GPP	PV
KIR 2DS4	↓	↓	KIR 2DL4	↓	~
2DS3	↓	↓	2DL2	↓	~
2DS2	↓	↓	3DL1	↓	~
(2DS1?)					

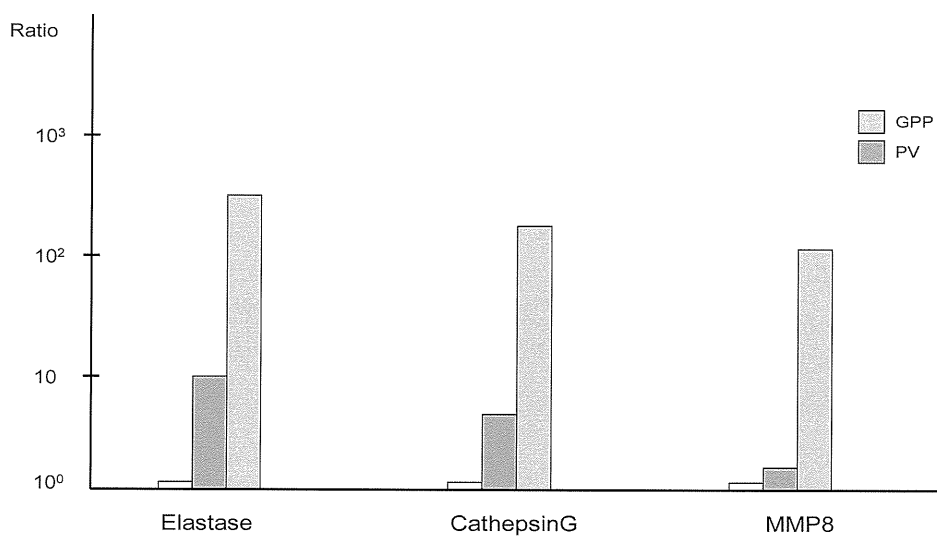


図1. 好中球由来酵素遺伝子群のmRNA発現強度

表2. IL36とIL8のmRNA発現能

GeneSymbol	Description	Control 1_signal	PV 1d_signal	GPP 3d_signal
IL1F5(IL36RN)	Homo sapiens interleukin 1 family, member 5 (delta) (IL1F5), transcript variant 1, mRNA [NM_012275]	3.462	3.821	3.589
IL8	Homo sapiens interleukin 8 (IL8), mRNA [NM_000584]	72.559	85.498	125.619
IL1F6(IL36A)	Homo sapiens interleukin 1 family, member 6 (epsilon) (IL1F6), mRNA [NM_014440]	4.567	5.378	3.835

表3. GPP患者10名のHLA-CおよびIL36RNの遺伝子多型

No.	HLA-C		IL36RN	
	Allele1	Allele2	338C>T	142C>T
T-11	Cw*07	Cw*08	C/C	C/C
P-41	Cw*01	Cw*07	C/C	C/C
P-81	Cw*03	Cw*07	C/C	C/C
P-126	Cw*03	Cw*14	C/C	C/C
P-178	Cw*03	Cw*04	C/C	C/C
P-181	Cw*07	Cw*07	C/C	C/C
P-191	Cw*01	Cw*07	C/C	C/C
P-203	Cw*01	Cw*07	C/C	C/C
P-204	Cw*07	Cw*12	C/C	C/C
P-212	Cw*01	-	C/C	C/C

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

ゲノムワイドな遺伝的相関解析による乾癬感受性遺伝子の同定
～他人種との比較～

研究協力者 小澤 明 東海大学医学部専門診療学系皮膚科学 教授

研究要旨 汎発性膿疱性乾癬の免疫遺伝学的背景、病態形成機序を解明することを目的とし、その前段階として、尋常性乾癬について解析を行っている。ゲノムワイドな遺伝的相関解析（GWAS）を行い、これまでに、G蛋白連結型受容体スーパーファミリー（GPCR 遺伝子）を含む4個の疾患感受性候補遺伝子を絞り込んだ。今年度は、(1)世界の各施設(人種)で見いだされた候補遺伝子の日本人での解析、(2)われわれが報告した乾癬感受性候補遺伝子に関する他人種での解析と比較、の2つの方法で他人種との比較を行った。その結果、乾癬の疾患感受性遺伝子には人種差があること、そのいっぽうで、HLA-C 遺伝子やGPCR 遺伝子を含むいくつかの疾患感受性遺伝子は人種を越えた関連がみられることが示された。

共同研究者

馬淵 智生 東海大学医学部
専門診療学系講師
赤坂江美子 東海大学医学部
専門診療学系講師
比留間 梓 東海大学医学部
専門診療学系大学院4年
猪子 英俊 東海大学医学部
分子生命科学教授
岡 晃 東海大学医学部
分子生命科学講師
Jai Il Youn 韓国ソウル大学医学部
皮膚科教授
Tae Yoon Kim 韓国カソリック大学
皮膚科教授

マーカーを用いたゲノムワイドな遺伝的相関解析（GWAS）により、①G蛋白連結型受容体スーパーファミリー（GPCR 遺伝子）、②SEEK1 遺伝子（HLA class I 領域6p21.3）、③Ca²⁺非依存性細胞接着分子スーパーファミリー、④BTNL2 遺伝子（HLA class I I 領域）を、疾患感受性候補遺伝子として絞り込んだ。

平成23年度からの3年間は、下記の研究計画に沿って研究を進めている。

- 1) GWASにより見いだされた乾癬疾患候補遺伝子の同定
 - (1) 候補4遺伝子の同定と相互関係の検討
 - (2) 候補遺伝子の transgenic mouse の作製
 - (3) 候補遺伝子と臨床型との関係の解析
- 2) 他人種における乾癬感受性候補遺伝子解析を検討、確認
 - (1) 世界の各施設（人種）で見いだされた候補遺伝子の日本人での解析
 - (2) われわれが報告した乾癬感受性候補遺伝子に関する他人種での解析と比較
- 3) 膿疱性乾癬の疾患感受性遺伝子解析
 - (1) 症例の集積（DNAサンプル）

A. 研究目的

汎発性膿疱性乾癬の免疫遺伝学的背景、病態形成機序を解明する。その前段階として、尋常性乾癬の疾患感受性遺伝子を同定する。

平成14年度より、国内の多施設から集めた尋常性乾癬561例、およびコントロール群の血液由来DNAを対象とし、全染色体にわたって設定した26,061個のマイクロサテライト

- (2) 1)、2)の結果から、膿疱性乾癬と尋常性乾癬において、その疾患感受性遺伝子の異同の解析
- (3) 膿疱性乾癬の疾患感受性遺伝子の解析と同定

平成23年度は、上記研究計画の2)を解析した。

B. 研究方法

(1) 平成23年までに世界の各施設（人種）で行われたGWASによって既に報告されている乾癬感受性候補遺伝子のうち、*IL23R* 遺伝子、*LCE3D* 遺伝子、*IL12B* 遺伝子について、日本人集団を対象とした遺伝的相関解析を行った。

(2) *GPCR* 遺伝子座の疾患感受性マイクロサテライトに関して、韓国人集団を対象として遺伝的相関解析を行った。対象は、韓国ソウル大学皮膚科もしくは韓国カンソリック大学皮膚科で乾癬と診断された韓国人乾癬135例と韓国人コントロール288例（うち187例は公共DNAバンクから）を用いた。解析結果について、すでに得られている日本人集団での解析結果と比較した。

さらに、Liability-Threshold Modelを用いて、*GPCR* 遺伝子の疾患への寄与率を計算した。

なお、本研究はそれぞれの施設の倫理委員会にて研究承認を得た。

C. 研究結果

(1) *IL23R* 遺伝子について相関が報告されているSNP多型を解析したが、日本人では、その多型は観察されなかった。ヨーロッパ系人種や中国系人種では、乾癬集団において*LCE3D* 遺伝子の欠損が有意に観察されている。日本人集団でもその傾向は認められたものの、統計学的な有意差は認められなかった ($p=0.06$)。 *IL12B* 遺伝子について相関が報告されている2つのSNP多型を解析したところ、日本人でも、それ

らの多型との有意な相関が観察された（ともに $p<0.01$ ）。

(2) *GPCR* 遺伝子座の疾患感受性マイクロサテライトと乾癬との関連を解析した。日本人集団ではオッズ比が3.58、 p 値が $1.84E-11$ であったのに対し、韓国人集団ではオッズ比が16.20、 p 値が $2.68E-11$ であった。

GPCR 遺伝子の Liability-Threshold Modelによる疾患への寄与率は、日本人集団では3.20%であったのに対し、韓国人集団では14.40%であった。

D. 考察

平成23年までに、アメリカ、ヨーロッパ、中国など世界の各施設（人種）で行われたGWASによって、少なくとも9つの乾癬感受性候補遺伝子が報告されている。これらの遺伝子には、複数の施設から人種を越えた相関が報告されている遺伝子もあれば、特定の施設からしか報告されていない遺伝子もあり、乾癬感受性遺伝子には人種差があることが指摘されてきた。今回、人種を越えた相関が報告されている*IL23R* 遺伝子、*LCE3D* 遺伝子（の欠損）、*IL12B* 遺伝子について、日本人集団を対象とした相関解析を行った。その結果、*IL12B* 遺伝子については日本人乾癬においても有意な相関が認められ、人種を越えた相関があることが確認された。そのいっぽうで、*IL23R* 遺伝子、*LCE3D* 遺伝子については関連が認められず、やはり、乾癬感受性候補遺伝子には人種差があることが確認された。

いっぽう、われわれが報告した乾癬感受性候補遺伝子の1つ*GPCR* 遺伝子座の疾患感受性マイクロサテライトと日本人乾癬との遺伝的相関解析の結果、オッズ比が3.58、 p 値が $1.84E-11$ と有意に高い相関が認められた。既報告の乾癬感受性候補遺伝子のうち*HLA-C* 遺伝子のオッズ比は4.66と比較的高いものの、他の遺伝子のオッズ比は1.1~1.5程度であり、これらの既報告と比較しても、*GPCR* 遺伝子と乾癬とのより高い関連性が示された。さら

に、韓国人集団ではオッズ比が16.20、p値が2.68E-11であり、既報告と比較し、GPCR遺伝子と乾癬とのきわめて高い関連性が示された。

また、Liability-Threshold Modelを用いて計算した既報告の乾癬感受性候補遺伝子の疾患への寄与率は、HLA-C遺伝子は6.7%と比較的高いものの、他のほとんどの遺伝子では1%以下であった。いっぽう、GPCR遺伝子は、日本人集団では3.20%と比較的高い疾患への寄与率を示した。さらに、韓国人集団では14.40%ときわめて高い疾患への寄与率を示した。これらの結果から、少なくとも日本人と韓国人においては、乾癬の発症に対してGPCR遺伝子が強く寄与していることが示された。

E. 結論

世界の各施設（人種）で行われたGWASによって既に報告されている乾癬感受性候補遺伝子のうち、IL12B遺伝子については日本人乾癬においても有意な相関が認められたが、IL23R遺伝子、LCE3D遺伝子については関連が認められなかった。これらの結果から、乾癬の疾患感受性遺伝子には人種差があること、そのいっぽうで、いくつかの疾患感受性遺伝子は人種を越えた関連がみられることが示された。

昨年度までに報告した分子生物学的な解析で、GPCR遺伝子と乾癬との関連が示唆されていたが、今回の解析で、GPCR遺伝子と乾癬との強い関連性が示されたと言える。そして、この関連性は人種を越えた関連性であることが示された。そこで、今後の乾癬の遺伝子解析においては、人種差の正しい評価が重要となってくる。

また、現在、前述の研究計画のうち、2)の(2)に関して、他の乾癬感受性候補遺伝子についても同様の方法で解析を進めている。さらに、これらの遺伝子について、研究計画3)の解析を進めている。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表（平成23年度）

論文発表

1. 赤坂江美子、小澤 明. 皮膚科医が知るべき関節症性乾癬. 臨皮. 65 : 146-149、2011
2. 大槻マミ太郎、照井 正、小澤 明、森田明理、佐野栄紀、高橋英俊、小宮根真弓、江藤隆史、鳥居秀嗣、朝比奈昭彦、根本 治、中川秀己 : 乾癬における生物学的製剤の使用指針および安全対策マニュアル (2011年版). 日皮会誌. 121 : 1561-1572、2011
3. Hiruma A, Ikeda S, Terui T, Ozawa M, Hashimoto T, Yasumoto S, Nakayama J, Kubota Y, Iijima M, Sueki H, Matsumoto Y, Kato M, Akasaka E, Ikoma N, Mabuchi T, Tamiya S, Matsuyama T, Ozawa A, Inoko H, Oka A. A novel splicing variant of *CADM2* as a protective transcript of psoriasis. Biochem Biophys Res Commun. 412 : 626-32, 2011

学会発表

1. Ozawa A, Mabuchi T, Akasaka E, Hiruma A, Kato M, Tamiya S, Ikoma N, Matsuyama T. Generalized Pustular Psoriasis. 22nd World Congress of Dermatology (シンポジウム)、平成23年5月29日、韓国・ソウル
2. Mabuchi T, Oka A, Inoko H, Ozawa A. Genome-Wide Association Study of Psoriasis in Japanese. 22nd World Congress of Dermatology (シンポジウム)、平成23年5月29日、韓国・ソウル
3. 赤坂江美子、小澤 明. 予後から見た乾癬における治療の再評価-東海大学医学部付属病院開院以来の30年の解析 (第1報). 平成23年9月9日、第26回日本乾癬学会、大阪

4. 馬淵智生、赤坂江美子、小澤 明、Sam T Hwang. マウスの乾癬様皮疹部におけるCCR6+ γ δ T細胞によるIL22、IL17A産生. 第26回日本乾癬学会、平成23年9月9日、大阪
5. 馬淵智生、小澤 明. マウスの乾癬様皮疹部におけるIL17A、IL22産生 γ δ T細胞の解析. 第75回日本皮膚科学会東部支部学術大会、平成23年9月18日、前橋
6. 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、平成23年9月24日、韓国・ソウル
7. 赤坂江美子、小澤 明. 乾癬に対する生物学的製剤治療における工夫とその実際. 第62回日本皮膚科学会中部支部学術大会、平成23年11月20日、四日市
8. 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. 日本研究皮膚科学会第37回年次学術大会・総会、平成23年12月10日、京都
9. 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- κ B activation regulates epidermal cell proliferation and differentiation in psoriasis. 日本研究皮膚科学会第37回年次学術大会・総会、平成23年12月10日、京都

含む)
特記すべき事項なし

H. 知的所有権の出願・登録状況（予定を

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

膿疱性乾癬における血中 YKL-40 (Chitinase 3-like-1) とサイトカイン濃度の相関

研究協力者 山西清文 兵庫医科大学皮膚科学 主任教授

研究要旨 YKL-40(Chitinase 3-like 1 (CHI3L1)) はキチナーゼ様の構造をもつタンパクで、血中に存在し、膿疱性乾癬患者の重症度を反映するマーカーとして有用であることを報告した。本研究では膿疱性乾癬患者の血清 YKL-40値と血清サイトカイン値を経時的に測定し、相関性を検討した。その結果、IL-1ra、IL-1 β 、IL-10、IL-12、IL-18、CXCL1、CXCL8、IFN γ 、VEGF等はYKL-40と正の相関が認められた。一方、IL-6、IL-17、TNF- α 等、Th17に關与するサイトカインとの相関はみられなかった。

共同研究者

今井 康友 兵庫医科大学 皮膚科学
津田 達也 兵庫医科大学 皮膚科学
青地 聖子 岡山大学大学院 皮膚科学
岩月 啓氏 岡山大学大学院 皮膚科学

(倫理面への配慮)

倫理委員会で承認を得た研究計画に沿って被験者から文書によるインフォームドコンセントを得たうえで研究を行った。

A. 研究目的

YKL-40(Chitinase 3-like 1 (CHI3L1)) はキチナーゼ様の構造を持つタンパクで、関節炎や骨関節症患者をはじめ、各種炎症性疾患や悪性腫瘍等の血中バイオマーカーとして有用性が示唆されている。

研究分担者らは、これまでに膿疱性乾癬の重症度を反映するバイオマーカーとして YKL-40を同定し、報告してきた。今回は、膿疱性乾癬における YKL-40の特徴を明らかにする目的で、血清 YKL-40値と各種サイトカイン濃度の相関について検討を行った。

B. 研究方法

血清 YKL-40値は Quidel 社 ELISA キットを用いて測定した。血清サイトカイン濃度は、Bio-Rad 社の Bio-Plex プロテインアレイシステムを用いて測定した。統計学的解析にはスピアマンの順位相関係数を用いた。

C. 研究結果

2006年から2009年までの間に兵庫医大皮膚科を初診した膿疱性乾癬 6例について経時的に採血を行い、合計39サンプルについて血清中の YKL-40およびサイトカイン/ケモカイン濃度を測定し、それぞれの相関を統計的に解析した。6例の内訳は男性5名、女性1名で、年齢は55歳から77歳まで、平均66歳であった。YKL-40と有意な正の相関を認めたのは、IL-18 (図1) およびIL-1ra、IL-1 β 、IL-10、IL-12、CXCL1、CXCL8、IFN γ 、VEGF などであった (表1)。

D. 考察

YKL-40と正の相関が認められサイトカイン・ケモカインとしては、IL-1ファミリーとしてIL-1 β 、IL-18、好中球の遊走に關与するケモカインとしてCXCL1、CXCL8 (IL-8)、Th1サイトカインとしてIFN γ 、IL-12、血管新生に關わるものとして VEGFが検出された。これらは尋常性乾癬での上昇が報告されていたが、膿疱性乾癬では過去に報告はない。

一方、YKL-40は、IL-6、IL-17、TNF α のようなTh17に關与するサイトカインとは關が認められなかった。また、IL-1ra、IL-10など、免疫抑制的に働くサイトカインとも正の關を認めた。これらのサイトカインは尋常性乾癬では見られない膿疱性乾癬特有のものであったが、VEGFとIL-10という一見すると相反するサイトカインが同時に上昇する状態はベーチェット病や加齡黃斑變性でも報告されており、急激な血管新生を伴う病態を反映しているのかも知れない。ヒトにおけるYKL-40の機能はまだ十分には解明されていないが、滑膜細胞、軟骨細胞、好中球、マクロファージなどから分泌され、ノックアウトマウスでは抗原特異的なT細胞の反応性低下が報告されており、恐らくは免疫の活性化に關与するタンパクと考えられる。膿疱性乾癬は全身炎症反應症候群としてとらえるべき疾患であり、今回の研究からも、YKL-40は皮膚炎の病像全体を反映するマーカーと考えた。

E. 結論

膿疱性乾癬の病勢マーカーであるYKL-40値と有意な正の關が認められたサイトカイン・ケモカインとして、IL-1ra、IL-1 β 、IL-10、IL-12、IL-18、CXCL1、CXCL8、IFN γ 、VEGF等が明らかになった。YKL-40は膿疱性乾癬の皮膚炎の病像全体を反映するマーカーであることが示唆された。

F. 健康危險情報

該当なし

G. 研究発表（平成23年度）

論文発表

1. Imai Y, Tsuda T, Aochi S, Futatsugi-Yumikura S, Sakaguchi Y, Nakagawa N, Iwatsuki K, Yamanishi K, YKL-40(chitinase 3-like-1) as a biomarker for psoriasis vulgaris and pustular psoriasis. J Dermatol Sci. , 64, 75-77, 2011

2. 長岡悠美, 今井康友, 津田達也, 夏秋優, 山西清文, 津田健吉, インターフェロン β -1b投与中の多發性硬化症に生じた尋常性乾癬, 皮膚科の臨床, 53(2), 273-276, 2011

学会発表

1. 古川紗綾佳, 今井康友, 真鍋蘭, 山西清文, 急性汎發性発疹性膿疱症 (AGEP) を契機として発症した膿疱性乾癬の1例, 第26回日本乾癬学会学術大会, 2011, 9月
2. 真鍋蘭, 今井康友, 山西清文, 青地聖子, 岩月啓氏, 膿疱性乾癬の病勢と血中YKL-40(Chitinase 3-Like-1) 値の検討, 第26回日本乾癬学会学術大会, 2011, 9月

H. 知的所有權の出願・登録状況（予定を含む）
なし

IL-18 pg/mL
 Spearman r 0.46
 P value (two-tailed) 0.0002

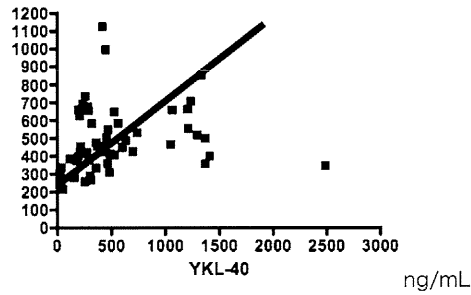


図1 血清 YKL-40値と血清 IL-18値の相関

	Spearman r	P		Spearman r	P
PDGF-bb	-0.026	0.841	IL-18	0.461	<0.001
CXCL1	0.286	<0.05	IL-33	-0.118	0.3659
IL-1β	0.443	<0.001	Eotaxin	0.309	<0.05
IL-1ra	0.418	<0.001	FGF basic	0.146	0.263
IL-4	0.324	<0.05	IFNγ	0.412	<0.001
IL-5	0.267	<0.05	IP-10	0.275	0.032
IL-6	0.188	0.146	MCP-1	0.472	<0.001
IL-7	0.188	0.146	MIP-1 α	0.187	0.149
IL-8	0.318	<0.05	MIP-1 β	-0.248	0.054
IL-10	0.336	<0.01	RANTES	-0.108	0.404
IL-12p70	0.314	<0.05	TNF α	0.226	0.080
IL-17	0.227	0.079	VEGF	0.488	<0.001

表1 血清 YKL-40値と各種ケモカイン・サイトカインの相関。
 太字は有意な相関を示す。

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

汎発性膿疱性乾癬に対する顆粒球吸着療法の有効性と安全性の検討

研究分担者 池田志孝 順天堂大学医学部皮膚科 教授

研究要旨 汎発性膿疱性乾癬（GPP）に対する新たな治療選択肢の確立を目的とし、顆粒球吸着療法（GCAP療法）の有効性と安全性について多施設共同試験を試行した。

共同研究者

高橋 英俊 旭川医科大学病院・講師
金蔵 拓郎 鹿児島大学医学部歯学部附属病院・教授
清島真理子 岐阜大学医学部附属病院・教授
大熊 慶湖 順天堂大学医学部附属順天堂医院・准教授
須賀 康 順天堂大学医学部附属浦安病院・教授
衛藤 光 聖路加国際病院・部長
江藤 隆史 東京通信病院・部長
森田 明理 名古屋市立大学病院・教授
今井 康友 兵庫医科大学病院・助教
高橋 一夫 横浜市立大学附属病院・准教授
蒲原 毅 横浜市立大学附属市民総合医療センター・部長

A. 研究目的

GPPは乾癬の中で特に発症が稀で、本邦における患者数は1,635人と推定される¹⁾。既存治療にはステロイドなどの外用剤塗布のほか、エトレチナートやシクロスポリン、ステロイドの内服等があり、近年はインフリキシマブの承認が記憶に新しい。しかし、これら薬物療法は、無効である場合、合併症や副作用により不耐である場合、あるいは挙児希望により選択困難である場合などがあり、実地医療において治療に難渋するケースがしばしばある。

GCAP療法は、血球細胞除去用浄化器（商品名:アダカラム[®]）を用いる体外循環療法で、患者末梢血中の活性化顆粒球および単球を吸着・除去することによって炎症症状を改善する。炎症性腸疾患に対しては既に承認を得ており²⁻⁴⁾、活性化好中球に関連する皮膚疾患に対する臨床研究成果も報告されていることから^{5, 6)}、今回、GPPに対する新たな治療選択肢となり得るかの検討を目的とした多施設共同試験を実施した。

B. 研究方法

臨床所見および病理組織学的所見から膿疱性乾癬と診断され、膿疱性乾癬（汎発型）診療ガイドライン⁷⁾に示される重症度判定が中等症以上で、体外循環療法を安全に施行することが可能と考えられる患者15例を被験者として治験に登録した。生物学的製剤および光線療法を除く既存治療の併用は可としたが、GCAP療法の有効性と安全性を妥当に評価するため、治験前の一定期間一定用量で使用されている場合に限り併用可とし、併用する場合は治験終了まで同用量で継続するものとした。

GCAP療法は、1週間に1回の頻度で5回施行し、1回の施行は原則として流速30mL/分にて60分間（総血液循環量1,800mL）の体外循環とした。

最後（5回目）のGCAP療法実施日から2週間後に有効性評価のための検査・観察等を行い、有効と判定された症例については更に

8週間後の予後を調査した。有効性の評価には、紅斑・膿疱・浮腫・体温・白血球数・アルブミン値・CRP値によって構成される重症度判定スコアと、紅斑色調重症度の改善度合による色調スコアを用い、これらの合計スコアの治験前後の改善度合いからGCAP療法の有効性を症例ごとに判定した。

なお、本治験は薬事法ならびに医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令に準拠して実施した。

C. 研究結果

有効性評価が可能であった14例のうち12例にGCAP療法の有効性が認められた（有効率85.7%）。紅斑面積、膿疱を伴う紅斑面積、浮腫面積のいずれにも治験前後で有意な縮小がみられ（表1）、紅斑色調重症度も11例で改善が示された。膿疱を伴う紅斑面積および浮腫面積は、それぞれ7例と10例で消失した。疾患が患者生活に与える影響度合を表すDLQI：Dermatology Life Quality Indexにも有意な改善が示された（表1）。さらに、有効例のうち予後調査に移行した11例では10例が8週間後も良好な臨床状態を維持していた（維持率90.9%）。

なお、重篤な有害事象はなかった。

D. 考察

治験に登録された症例は全例が既存治療に無効あるいは不耐、もしくは現在の治療の効果が充分でないなどの事由があったが、GCAP療法は14例中12例に皮膚症状の著明な改善を示し、既存治療での病勢コントロールが難しいケースに対しても有効である結果を示した。8週間後の予後調査においては1例に再燃傾向があったものの10例は良好な臨床状態を維持しており、GCAP療法の長期効果が示唆された。一方、検査所見には有意な変動はみられなかったが、臨床検査値が標準範囲から著しく逸脱している症例がもともと少なく、変動幅が小さかったことが一因と考えられる。

E. 結論

GCAP療法はGPPの治療法として有効かつ安全であり、既存治療に無効・不耐の患者や、小児や高齢者などの高リスクの患者に対しては特に有用な治療法となり得る。また、既存治療薬の漸減や離脱を支援する可能性もあり、副作用発現率の低下に寄与することも期待される。

F. 健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表（平成23年度）

論文発表

1. Tomomi Fujisawa, et al. "Generalized Pustular Psoriasis Successfully Treated With Granulocyte and Monocyte Adsorption Apheresis." *Therapeutic Apheresis and Dialysis*, 15 : 374-378, 2011.

学会発表

1. 須賀 康, 多施設共同試験実施グループ. 膿疱性乾癬に対する顆粒球吸着療法の臨床効果について～G-1 (Adacolumn®) の多施設共同試験データから. 第26回日本乾癬学会総会, 大阪, 2011年9月9-10日.
2. 清島真理子. 顆粒球吸着療法-奏功機序の検討. 第26回日本乾癬学会総会, 大阪, 2011年9月9-10日.
3. 内田敬久, 渡邊友也, 渡邊裕子, 山口由衣, 高橋一夫, 相原道子, 蒲原毅. 顆粒球吸着除去療法 (GCAP) が奏功した膿疱性乾癬 (GPP) の3例. 第26回日本乾癬学会総会, 大阪, 2011年9月9-10日.
4. Tomomi Fujisawa, 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, September 7-10, 2011.

H. 知的所有権の出願・登録状況（予定を含む）

特記事項なし。

I. 引用文献

1. 難病情報センター，“特定疾患医療受給者証交付件数.”

下山孝，他. “潰瘍性大腸炎の活動期における顆粒球吸着療法－多施設共同無作為割付比較試験－.”日本アフェリシス学会雑誌，18：117-131.

2. T. Hibi, et al. “Treating ulcerative colitis by Adacolumn therapeutic leucocytapheresis： Clinical efficacy and safety based on surveillance of 656 patients in 53 centres in Japan.” Digestive and Liver Disease, 41：570-577.

3. Y. Fukuda, et al. “Adsorptive granulocyte and monocyte apheresis for refractory Crohn’s disease： an open multi-center prospective study.” Journal of Gastroenterology, 39：1158-1164, 2004.

4. T. Kanekura, et al. “Granulocyte and Monocyte Adsorption Apheresis (GCAP) for Refractory Skin Diseases Caused by Activated Neutrophils and Psoriatic Arthritis： Evidence that GCAP Removes Mac-1-Expressing Neutrophils.” Therapeutic Apheresis and Dialysis, 10：247-256, 2006.

5. M. Seishima, et al. “Efficacy of Granulocyte and Monocyte Adsorption Apheresis for Pustular Psoriasis.” Therapeutic Apheresis and Dialysis, 12：13-18, 2008.

6. 岩月啓氏，他. “膿疱性乾癬（汎発型）診療ガイドライン.”2010年度版.

表 1. 皮膚症状およびDLQIの変化

	治験前	治験後	検定*
紅斑面積	76.8 ± 13.7	47.9 ± 30.7	p=0.0042
膿疱を伴う紅斑面積	24.7 ± 12.8	5.2 ± 8.1	p=0.0031
浮腫面積	26.3 ± 19.1	5.3 ± 10.8	p=0.0014
DLQI	16.6 ± 7.9	9.7 ± 7.8	p=0.0063

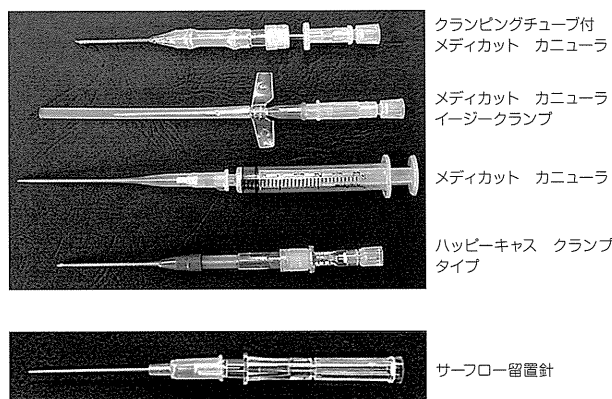
*wilcoxon signed rank test

別添 アダカラム使用法概略

アダカラム治療に要する主な物品

- アダカラム
 - 血液ポンプ (i.e. アダモニター)
 - 血液回路 (i.e. アダサーキット)
 - *生理食塩液
 - プライミング 1500mL
 - 抗凝固剤添加 500mL
 - 返血 100~300mL
 - *抗凝固剤
 - ヘパリン5000単位1本
 - 又は
 - メシル酸ナファモスタット50mg1本，5%ブドウ糖液20mL
 - *抗凝固剤持続注入用ポンプ
 - シリンジポンプ、シリンジ (抗凝固剤持続注入用)
 - 又は
 - 輸液ポンプ、点滴セット
 - 穿刺針2本
- ・周辺物品・
- ◇駆血帯
 - ◇アルコール綿、止血パット
 - ◇イソジン
 - ◇鉗子
 - ◇血圧計、体温計
 - ◇延長チューブ×2本
 - ◇三方活栓×2個
 - ◇シリンジ10mL×2本

アダカラム治療に用いられる穿刺針



アダカラム治療に使用する 抗凝固剤の推奨使用量

分類	品名	プライミング 使用量	循環開始時 使用量	循環中 継続量
ヘパリンナトリウム	ヘパリンナトリウム注	2000単位	1000~3000 単位	500~1500 単位
	ヘパリンカルシウム			
低分子ヘパリン	ダルテパリンナトリウム注 バルナパリンナトリウム注 シバパリンナトリウム注	1000単位	出血傾向： 無15~20/kg 有10~15/kg	出血傾向： 無7.5~10/kg 有7.5/kg
メシル酸 ナファモスタット	メシル酸ナファモス タット注	20mg	-	20~50mg/時

アダカラム手技のポイント

- * 準備として、生理食塩水（生食）及び抗凝固剤添加生食で十分なプライミングを行う
- * プライミング中にアダカラム内及び回路の空気抜きを十分に行う。この時、カラムを振ったり、手のひらで軽く叩くと効果的
- * 抗凝固剤は、ヘパリンとフサンのどちらでも使用可能
- * 静脈 → 静脈への直接血液還流法
- * 低流速のため、シャントなどは不要
- * 穿刺針は18G（側孔付きなら19G）程度の翼状針または留置針で脱血可能
- * 循環（治療）は、カラムの下から上に血液を流す
- * 生食100~200mLでの返血時は、カラムの上下をひっくり返し、生食は上から下に流す

治療の流れ

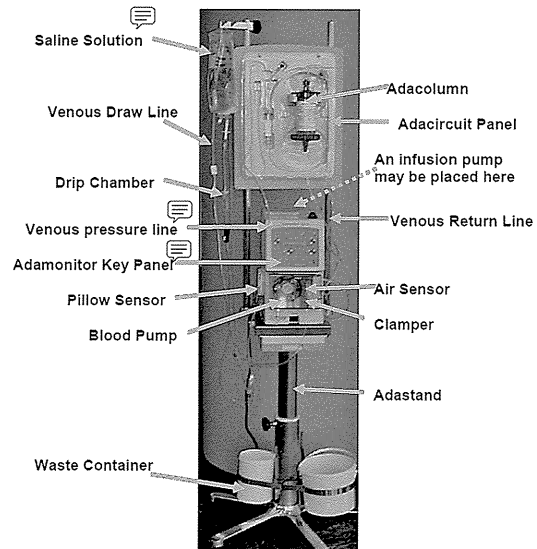
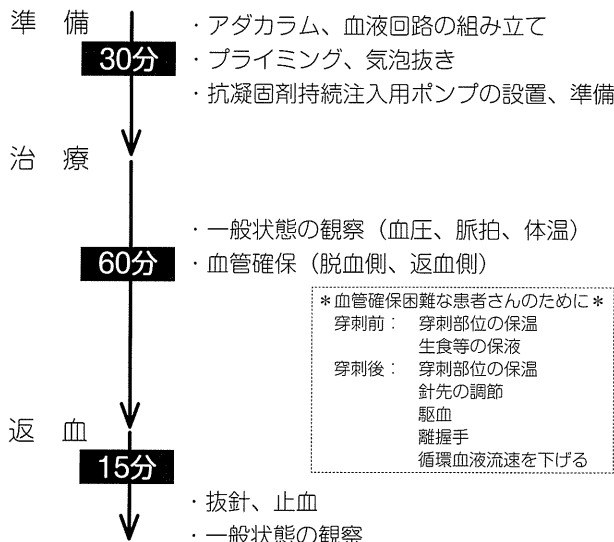


Figure 2.1-Adacolum Apheresis System Setup

体外循環療法施行時の副作用発現の要因

- ① 体外循環（脱血）によるもの
- ② 抗凝固剤によるもの
- ③ デバイス自体あるいはその効果に由来すると考えられるもの

宮川浩之 他. 日本アフェリシス学会雑誌 25(3) : 240-243, 2006
宮川浩之 他. 日本アフェリシス学会雑誌 25(3) : 240-243, 2006

体外循環にともなう治療中の異常の原因と対応

脱血 不良時	<ol style="list-style-type: none"> 1. 動脈回路のクランプが閉じていないか確認する 2. 動脈の針先がうまく血管内に挿入されていない場合には、針先を再固定してみる 3. 駆血してみる 4. 動脈側の腕を暖める 5. 血流を下げる
静脈圧 上昇時	<ol style="list-style-type: none"> 1. 静脈回路のクランプが閉じていないか確認する 2. 静脈の針先がうまく血管内に挿入されていない場合には、再穿刺を行う 3. 警報設定が低くないか確認する 4. 静脈圧の段階的な上昇の場合は、回路内凝固を起こしていないか確認し、抗凝固剤を増量する。著名な場合には速やかに返血する
その他の 注意点	<ol style="list-style-type: none"> 1. 体外循環治療による副作用 2. 抗凝固剤による副作用 3. 血管迷走神経反応 4. 体外循環部の凝固

宮川浩之 他. 日本アフェリシス学会雑誌 25(3) : 240-243, 2006

頭痛の対処方法

血液透析では徐水により脳内水分量の増加をきたすため生じるといわれているが、血球成分除去療法時の頭痛の原因は不明

- ・ 脱水状態で施行すると発症しやすい。
- ・ 適度な補液を行ってから治療開始することもある。
- ・ 治療中の頭痛に対しては、脱血速度の低下で症状軽減が期待できる。
- ・ NSAIDsの投与で改善が見られる例もある。
- ・ 頭痛の訴えのあった症例には、次回治療時にはNSAIDsの前投与により頭痛防止の効果が見られる。

これらに対するエビデンスに基づく有効な対応策は今のところないため、これらのデメリットとGCAPによる治療効果を考慮しつつ、症状が重篤な場合は投薬等の加療の他、治療中止および他療法を検討する

宮川浩之 他. 日本アフェリシス学会雑誌 25(3) : 240-243, 2006

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

膿疱性乾癬を含む好中球性皮膚疾患に対する顆粒球吸着除去療法

研究協力者 金蔵拓郎 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科皮膚科学 教授

研究要旨 膿疱性乾癬は皮膚症状のみでなく、発熱や全身倦怠感など全身症状を伴う全身性炎症性疾患である。エトレチナート、シクロスポリンあるいは生物学的製剤であるTNF α 阻害薬が治療に用いられるが、極めて難治で副作用、使用制限などの問題も完全に解決されていない。膿疱性乾癬の病態には活性化した好中球、マクロファージなどの顆粒球が深く関わっており、これらの細胞を除去する顆粒球吸着除去療法が膿疱性乾癬の治療法として期待される。我々は顆粒球吸着除去療法の膿疱性乾癬に対する効果を検討するとともに、同様に活性化好中球が病因となる各種の好中球性皮膚疾患に対する効果も併せて検討し良好な結果を得た。

共同研究者

米良健太郎 鹿児島大学皮膚科

吉福明日香 鹿児島大学皮膚科

馬場 淳徳 鹿児島大学皮膚科

A. 研究目的

膿疱性乾癬は難治性の全身性炎症性疾患である。レチノイド、免疫抑制剤、生物学的製剤等が治療に用いられるが効果は完全ではなく、副作用も少なくない。

顆粒球吸着除去療法（Granulocyte and Monocyte Adsorption Apheresis:GCAP）は、炎症組織に集積し病因となっている顆粒球・単球の除去とその細胞機能の制御を目的として開発された。本研究では膿疱性乾癬をはじめ、関節症性乾癬、壊疽性膿皮症、ベーチェット病など活性化好中球による皮膚疾患に対するGCAPの臨床効果を検討することを目的とした。

B. 研究方法

本療法は体外循環療法であるため一施設で二重盲検、プラセボ対照試験を行なうことは困難であった。したがって本研究では有効性と安全性を確認する第二相試験的な研究とし、多施設試験の基礎データとして耐えうる結果

を得ることを目的とした。

本研究で治療対象とした症例は以下の32例、すなわち膿疱性乾癬17例、壊疽性膿皮症5例、ベーチェット病4例、稽留性肢端皮膚炎、関節リウマチに伴う下腿潰瘍、潰瘍性大腸炎に伴う結節性紅斑、皮膚アレルギー性血管炎、成人スティル病、スウィート病各1例であった。なお、この臨床研究を遂行するにあたっては、鹿児島大学臨床研究倫理委員会の承認を得、本人の同意が得られた症例のみを対象とした。

酢酸セルロースビーズを充填したカラム（Adacolumn[®]; JIMRO）を用い、1回の治療で毎分30mlで60分間、合計1800mlの血液を循環させた。血液は肘静脈から脱血しカラムを通し対側の肘静脈に返血する。5日ないし7日に1回、合計5回施行し効果を判定した。5回終了時に改善傾向が見られる場合は10回を上限に治療を追加した。

皮膚病変の程度は、皮疹の大きさ、色調、数の他覚症状および自覚症状に基づいたoverall lesional assessment（OLA）を用い、4；高度、3；中等度、2；軽度、1；軽微、0；症状なしの5段階で評価し、4段階改善を著効、2～3段階改善を有効、1段階改善をやや有効、改善なしを無効と判定した。な