

201128.254A

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23年度総括・分担研究報告書

研究代表者 宮地 良樹

平成24年(2012) 3月



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
	野村尚史	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
	鬼頭昭彦	京都大学医学研究科皮膚科学 助教
	藤澤章弘	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
	谷崎英昭	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	鬼頭由紀子	浜松医科大学皮膚科学 助教
	松村由美	京都大学医学部附属病院医療安全管理室 准教授
	椛島健治	京都大学医学研究科皮膚科学 准教授
	大塚篤司	京都大学医学研究科皮膚科学 特別研究員
	遠藤雄一郎	京都大学医学研究科皮膚科学 助教
	中東恭子	京都大学医学研究科皮膚科学 大学院生

## 目 次

### I. 総括研究報告

平成 23 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----- 3

宮地良樹 京都大学医学研究科皮膚科学 教授

### II. 分担研究報告

好酸球性膿疱性毛包炎の病態解明と新病型分類の提言----- 13

戸倉新樹 浜松医科大学皮膚科学 教授

鬼頭由紀子 浜松医科大学皮膚科学 助教

脂腺細胞による好酸球走化機構の解明----- 17

野村尚史 京都大学医学研究科皮膚科学 講師

大塚篤司 京都大学医学研究科皮膚科学 特別研究員

中東恭子 京都大学医学研究科皮膚科学 大学院生

好酸球性膿疱性毛包炎における生活の質の評価----- 21

谷岡未樹 京都大学医学研究科皮膚科学 講師

好酸球性膿疱性毛包炎の病態解明と新病型分類の提言----- 25

鬼頭昭彦 京都大学医学研究科皮膚科学 助教

松村由美 京都大学医学部附属病院医療安全管理室 准教授

国内における好酸球性膿疱性毛包炎の文献的検討----- 31

藤澤章弘 京都大学医学研究科皮膚科学 助教

加藤真弓 高槻赤十字病院皮膚科 部長

好酸球走化能とプロスタノイドの関わりの解明----- 35

江川形平 京都大学医学研究科皮膚科学 助教

大塚篤司 京都大学医学研究科皮膚科学 特別研究員

中東恭子 京都大学医学研究科皮膚科学 大学院生

国外における好酸球性膿疱性毛包炎の文献的検討	39
谷崎英昭 京都大学医学研究科皮膚科学 助教	
加藤真弓 高槻赤十字病院皮膚科 部長	
好酸球性膿疱性毛包炎の診療実態に関する研究 (第2報)	43
山本洋介 京都大学医学研究科医療疫学 講師	
III. 第1回、第2回プログラム・抄録	51
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	63
V. 研究成果の刊行物・別刷	69

【 I 】

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 京都大学医学研究科 皮膚科 教授

研究要旨

太藤が提唱した好酸球性膿疱性毛包炎 (eosinophilic pustular folliculitis; EPF) は、強いそう痒を伴う難治性疾患であり、Ofuji diseaseともいわれる。非ステロイド系抗炎症薬であるインドメタシンが著効することが多いがその医学的根拠は未解明であり、再発率も高い。申請者らはEPFの疫学と病態解明、それに基づく病型分類と治療方針の確立を目指している。

第一に昨年度に引き続き疫学調査を継続した。EPFは報告症例数が少なく、疫学的実態はまだ正確に把握されていない。本年度も全国皮膚科専門医研修施設でのアンケート調査を継続し、インドメタシンの第一選択薬としての妥当性、罹患率、その他治療法の有効性の検証を継続した。EPFの全国規模での疫学調査は初の試みである。

第二に病態解明研究を継続した。昨年度はインドメタシンが奏効する事実に基づき、プロスタグランジン (PG) D<sub>2</sub>が脂腺細胞に作用して好酸球遊走因子eotaxin-3 (CCL26) の産生を誘導することを解明した。今年度は、このCCL26の産生誘導メカニズムをより詳細に解析した。その結果PGD<sub>2</sub>の代謝産物であるPGJ<sub>2</sub>が、脂腺細胞の核内受容体PPAR $\gamma$ を介してCCL26を産生することが明らかになった。この成果は、PGD<sub>2</sub>からPPAR $\gamma$ をつなぐ経路が、EPFの根本治療の標的となりえることを示した点で大きな意義をもつ。

今後も全国規模の疫学調査結果をより多く蓄積し、昨年度提言した「EPFの新規病型分類案」の修正を継続しつつ、CCL26産生機構の解明を通して病態解析に努力し、治療アルゴリズムやガイドライン作成の基盤を確立すべく努力したい。

研究分担者

戸倉新樹・浜松医科大学皮膚科・教授  
野村尚史・京都大学大学院医学研究科皮膚科・講師  
谷岡未樹・同上・講師  
鬼頭昭彦・同上・助教  
藤澤章弘・同上・助教  
江川形平・同上・助教  
谷崎英昭・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 (Ofuji disease) としても知られ、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つつある。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た。EPFは「毛包周囲の好酸球を中心とした細胞浸潤」という病理像を同じくする3型に分類できる。顔面に好発する古典的EPF、四肢・体幹に多く強い痒みを必発する免疫不全関連EPF、被髪部や手掌に生じる小児EPFの3型である。治療はインドメタシン内服が第一選択であ

り7割の患者に奏効するが、再発のため治療に難渋することも多い。インドメタシンの作用機序や、無効例の理由は不明である。このように本疾患の病因、病態は依然未解明で、病型分類も定まらず根治的な治療法が確立されていないのが現状である。

本研究は、EPFの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的とし、研究期間内に次項目を明らかにすることを目指した。(1) 疫学調査：本邦におけるEPFの発症頻度、特色を把握する。(2) 病因・病態解明：病理学的検討や表皮細胞培養実験結果を通してEPF病態の関与因子を検索する。(3) 病型分類の再検討：病型と病態に関与する因子とに関連性がないか検討する。

## B. 方法

### (1) 疫学調査

昨年度、全国皮膚科専門医研修認定施設(97施設)にアンケート用紙を送り、EPFの発症頻度を調査した。EPFの定義は、「病理診断により好酸球を主体とした毛包周囲の細胞浸潤、毛包の破壊像をみとめるもの」とした。患者の性別、年齢、皮疹の部位、HIVなどの免疫抑制を有する合併疾患、インドメタシン応答性を調査し、本邦におけるEPFの病型、特色を再解析した。

### (2) 病因・病態解明

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であることから、COXの下流にあるプロスタグランジン(PG)が病態に関与すると考えた。実際昨年度の病理学的解析において、EPF病変部にPGD合成酵素が発現することが検証された。

EPFは毛包、脂腺周囲の好酸球浸潤が特徴である。つまり脂腺細胞が好酸球を呼び寄せる物質を産生している可能性がある。昨年度の研究ではPGD2刺激が、脂腺細胞から好酸球遊走因子CCL26(eotaxin-3)を産生させることを明らかにした。本年度は、PGD2

とCCL26をつなぐ因子について脂腺細胞培養系を用いて検討を進めた。

### (3) 病型分類の再検討

上記より、本邦におけるEPFの特色、またEPFの病態形成に関与する因子を明らかにしつつ、EPFの病型と病因、病態の関連性について再検討を続けた。

## C. 研究結果

### 1. 疫学調査

#### (1) 全国皮膚科専門医主研修施設へのアンケート調査

全97施設にアンケートを配布し、計125症例の各病型の割合やステロイド外用、インドメタシン内服、シクロスポリン内服に対する反応性を検討し、一年以内に診療した好酸球性膿疱性毛包炎患者の定点調査を終了した。本調査は世界初の本格的疫学調査であり、各病型の分布や各種治療法に対する反応性の実態が明らかになっている(図1参照)。

#### (2) 文献調査

30年以上に亘る国内文献調査を実施し、115症例の各病型の頻度や治療法の試みに関する情報を収集した。本調査も世界初の本格的文献調査であり、病型分類や治療法のアルゴリズム作成における重要な礎を築いた(下図2参照)。

#### (3) 患者QOL調査

好酸球性膿疱性毛包炎の患者にDLQI(Dermatology Life Quality Index)アンケートを実施した。好酸球性膿疱性毛包炎患者の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低下を来していた。

## 2. 病因・病態の解明

### (1) PGD2非依存的なCCL26産生誘導

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な症例が認められる事より、COX 下流のプロスタグランジンが EPF に関与すると考えられる。実際、組織染色で PGD2 合成酵素が病変部位に強く染色される。また脂腺培養細胞を PGD2 で刺激すると CCL26 を分泌する。しかし実際には PGD2 はすぐに代謝され PGJ2 となる。したがって PGD2、PGJ2 のどちらが脂腺細胞に直接関与するかは不明であった。

そこで脂腺細胞の PGD2 受容体を直接刺激して解析した。PGD2 は DP または CRTH2 に結合する。そこで DP アゴニストまたは CRTH2 アゴニストで脂腺細胞を刺激した。しかし脂腺細胞は CCL26 を産生しなかった。したがって PGD2 は CCL26 産生に直接関与しないことが明らかになった。

### (2) PGJ2 と PPAR $\gamma$ による CCL26 発現

PGJ2 は転写因子の一種である PPAR $\gamma$  に結合し機能を発揮することが知られている。そこで脂腺細胞に対する PPAR $\gamma$  アンタゴニストの作用を調べたところ、CCL26 産生が抑制された。RNA 干渉法で脂腺細胞の PPAR $\gamma$  発現を抑制した場合も同じ結果を得た。したがって、脂腺細胞からの CCL26 産生は PGJ2/PPAR $\gamma$  相互作用によるものと結論できた。

### (3) 治療標的としての PPAR $\gamma$ 経路

以上の結果から、細胞リン脂質から産生された PGD2 の代謝産物である PGJ2 が、PPAR $\gamma$  に作用し、CCL26 の産生を誘導することが明らかになった (図 3 参照)。したがって PGJ2 から PPAR $\gamma$  活性化に至る経路は EPF の新たな治療標的となりえる。

## 3. 病型再分類

従来、EPFは、(1) 古典型、(2) HIV関

連、(3) 小児型の3つに分類がされてきた。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。特に小児例の一部では、毛包非存在部位にも発症すること、また、周辺拡大傾向・中心治癒・膿疱形成を伴わず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にした。この型は好酸球性皮膚炎と提唱したい。

以上より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作成した (図4参照)。

## D. 考察

好酸球性膿疱性毛包炎の治療はインドメタシン内服が第一選択として用いられ、7割の患者に奏効する。しかし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。また、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、日本人に多い。したがって本疾患を克服することは日本の皮膚科医としての責務と考える。

そこで本研究班は、EPF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でいる。

疫学調査で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明らかにした。従来の病型分類において、本邦におけるHIV陽性型の割合は5%超であった。欧米の報告に比べ現在はかなり低い。しかし今後はHIV感染の増加に伴いHIV陽性型EPFの割合も上昇するであろう。手掌に及ぶ症例の割合は、古典型では比較的多かった。他方、HIV陽性型では認めなかった。このような特徴は病型分類に使用できる可能性がある。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確認した。また不応例が存在する事や再発が多い事も確認した。重要なことに治療中であってもQOLは必ずしも改善しないことが明らかになった。

ステロイド外用・抗生剤内服は病型によって奏効率は異なった。今後は病型によるきめ細やかな薬剤選択が必要であろう。そのためには治療の反応性と臨床表現型の相関を見いだす必要がある。治療アルゴリズム、ガイドラインの作成も重要である。これらの実現には今後も症例数を更に蓄積することが必須である。

病態解明においては、昨年度、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 (PG) D<sub>2</sub>が脂腺細胞に作用して好酸球の浸潤を誘導することを明らかにした。今年度は、この過程がPGD<sub>2</sub>受容体を直接介するものではなく、意外にもPGD<sub>2</sub>代謝産物であるPGJ<sub>2</sub>の作用であること、またPGJ<sub>2</sub>の受容体である転写因子PPAR $\gamma$ が介在することを明らかにした。この基礎研究成果は、臨床応用への展開が可能であり、副作用の少ないより特異的な新規治療薬を開発するための礎となる。しかも好酸球の皮膚への浸潤機構の解明を目指す本研究は、木村病、Churg-Strauss病、hyper-eosinophilic syndrome などの好酸球関連難治性疾患の発症機序の解明にも光明を差しうる。

EPFはアトピー性皮膚炎などと誤診され、ステロイドを長期に亘り投与される症例が多い。EPFは難治性ではあるものの、正しく診断できればインドメタシンなどの幾つかの治療選択肢がある。従って早期に正確な診断を行なうための道標が強く望まれる。臨床に直結した病型分類と治療アルゴリズム、簡易診断法の確立は、正確かつ迅速な診断の助けとなる。社会的意義も極めて大きく、今後、患者への福音となりえる。

## E. 結論

本疾患は、インドメタシンが著効することが多いものの再発率が高いことが特徴として挙げられる難治性皮膚疾患である。本研究の疫学的検討から、EPFが著しいそう痒を伴う上に、皮膚外面の異常による精神的苦痛が大きく、著しいQOLの低下を確認できた。その程度は、生物製剤を必要とする重篤な尋常性乾癬と同程度であった。全国皮膚科専門医研修施設でのアンケート調査から、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。

病態解明も進んだ。昨年度、病変部において産生されたプロスタグランジン (PG) D<sub>2</sub>が産生されていることを明らかにした。今年度はPGD<sub>2</sub>の代謝産物であるPGJ<sub>2</sub>が、脂腺細胞の転写因子PPAR $\gamma$ に作用して好酸球の浸潤を誘導するCCL26を産生することを新たに見いだした。本疾患の病態に迫る研究は、本研究班によるものが世界的にも初めてである。

さらにまだ試験的ではあるが、EPFの病型分類の提言を行なった。病態形成、治療反応性、また、従来の本疾患の概念に合致しない症例が存在する事を加味した点が本提言の特色である。今後予定している、治療アルゴリズムや診断ガイドラインの作成の基盤として本提言が有用である。本提言の信頼性を高めるには、今後も全国規模での詳細な調査を通じたデータを継続して蓄積し、検証することが必要である。さらに病態メカニズムに基づいた修正も必要である。今後も我が国発の疾患概念に対する本邦での研究を継続し、本疾患の患者の苦痛の軽減、ひいては厚生労働事業に還元したい。

F. 研究危険情報

なし

G. 研究発表

1.論文発表

1. Abad-Casintahan F, Chow SK, Goh CL, Kubba R, Miyachi Y, Noppakun N, See J, Suh DH, Yang LC, Kang S. Toward evidence-based practice in acne: Consensus of an Asian Working Group J Dermatol. 2011 Nov;38(11):1041-8
2. Fujita T, Matsuoka T, Honda T, Kabashima K, Hirata T, Narumiya S. 2011. A GPR40 agonist GW9508 suppresses CCL5, CCL17, and CXCL10 induction in keratinocytes and attenuates cutaneous immune inflammation. J Invest Dermatol 131: 1660-7
3. Fukamachi S, Bito T, Shiraishi N, Kobayashi M, Kabashima K, Nakamura M, Tokura Y. 2011. Modulation of semaphorin 3A expression by calcium concentration and histamine in human keratinocytes and fibroblasts. J Dermatol Sci 61: 118-23
4. Fukamachi S, Mori T, Sakabe J, Shiraishi N, Kuroda E, Kobayashi M, Bito T, Kabashima K, Nakamura M, Tokura Y. 2011. Topical cholecystokinin depresses itch-associated scratching behavior in mice. J Invest Dermatol 131: 956-61
5. Honda T, Koreeda S, Miyachi Y, Kabashima K. Hypertrichosis around a leg ulcer being treated with prostaglandin E1 ointment. J Am Acad Dermatol. 2011 Jun;64(6):1212-3.
6. Honda T, Otsuka A, Tanizaki H, Minegaki Y, Nagao K, Waldmann H, Tomura M, Hori S, Miyachi Y, Kabashima K. Enhanced murine contact hypersensitivity by depletion of endogenous regulatory T cells in the sensitization phase. J Dermatol Sci. 2011 Feb;61(2):144-7.
7. Masuno Y, Matsumura Y, Katoh M, Arakawa A, Kore-Eda S, Ishikawa T, Miyachi Y. Eosinophilic, polymorphic, and pruritic eruption associated with radiotherapy (EPPER) mimicking bullous pemphigoid in a patient with anaplastic large cell lymphoma. Eur J Dermatol. 2011 21:421-423
8. Mitsuishi T, Kabashima K, Tanizaki H, Ohsawa I, Oda F, Yamada Y, Halifu Y, Kawana S, Kato T, Iida K. Specific substance of Maruyama (SSM) suppresses immune responses in atopic dermatitis-like skin lesions in DS-Nh mice by modulating dendritic cell functions. J Dermatol Sci. 2011 Sep;63(3):184-90.
9. Miyachi Y, Hayashi N, Furukawa F, Akamatsu H, Matsunaga K, Watanabe S, Kawashima M. Acne Management in Japan: Study of Patient Adherence. Dermatology. 223:174-181, 2011.
10. Moniaga CS, Egawa G, Doi H, Miyachi Y, Kabashima K. 2011. Histamine modulates the responsiveness of keratinocytes to IL-17 and TNF-alpha through the H1-receptor. J Dermatol Sci 61: 79-81
11. Murata T, Endo Y, Katoh M, Miyachi Y, Kabashima K. Case of drug rash with eosinophilia and systemic symptoms

- induced by zonisamide and reactivation of human herpes virus 7.  
J Dermatol. 2011 Sep;38(9):918-20.
12. Nakahigashi K, Kabashima K, Ikoma A, Verkman AS, Miyachi Y, Hara-Chikuma M.  
Upregulation of aquaporin-3 is involved in keratinocyte proliferation and epidermal hyperplasia.  
J Invest Dermatol. 2011 Apr;131(4):865-73. Epub 2010 Dec 30.
13. Otsuka A, Honda T, Doi H, Miyachi Y, Kabashima K. 2011. An H1-histamine receptor antagonist decreases serum interleukin-31 levels in patients with atopic dermatitis. Br J Dermatol 164: 455-6
14. Otsuka A, Kubo M, Honda T, Egawa G, Nakajima S, Tanizaki H, Kim B, Matsuoka S, Watanabe T, Nakae S, Miyachi Y, Kabashima K  
Requirement of Interaction between Mast Cells and Skin Dendritic Cells to Establish Contact Hypersensitivity.  
PLoS One. 2011;6(9):e25538
15. Otsuka A, Miyachi Y, Kabashima K. 2011. Narrowband ultraviolet B phototherapy decreased CCR4+ CD8+ T cells in a patient with palmoplantar pustulosis. J Eur Acad Dermatol Venereol 25: 495-6
16. Otsuka A, Tanioka M, Nakagawa Y, Honda T, Ikoma A, Miyachi Y, Kabashima K. 2011. Effects of cyclosporine on pruritus and serum IL-31 levels in patients with atopic dermatitis. Eur J Dermatol 21: 816-7
17. Otsuka A, Tanioka M, Nakagawa Y, Honda T, Ikoma A, Miyachi Y, Kabashima K.  
Effects of cyclosporine on pruritus and serum IL-31 levels in patients with atopic dermatitis Eur J Dermatol. 2011 21(5):793-4
18. Sato M, Matsumura Y, Kojima A, Nakashima C, Katoh M, Kore-Eda S, Miyachi Y  
Pellagra-like erythema on sun-exposed skin of patients with anorexia nervosa  
J Dermatol. 2011 Oct;38(10):1037-40.
19. Soontrapa K, Honda T, Sakata D, Yao C, Hirata T, Hori S, Matsuoka T, Kita Y, Shimizu T, Kabashima K, Narumiya S. 2011. Prostaglandin E2-prostaglandin E receptor subtype 4 (EP4) signaling mediates UV irradiation-induced systemic immunosuppression. Proc Natl Acad Sci U S A 108: 6668-73
20. Ueharaguchi Y, Kabashima K, Shimizuhira C, Nakajo W, Kondo T, Kamiya T, Matsubara K, Kondo S. 2011. Multiple follicular pustules as an atypical cutaneous manifestation of drug-induced hypersensitivity syndrome. Acta Derm Venereol 91: 728-9
21. Nakahigashi K, Doi H, Otsuka A, Hirabayashi T, Murakami M, Urade Y, Tanizaki H, Egawa G, Miyachi Y, Kabashima K.  
PGD(2) induces eotaxin-3 via PPAR $\gamma$  from sebocytes: A possible pathogenesis of eosinophilic pustular folliculitis.  
J Allergy Clin Immunol. 2012 Feb;129(2):536-43

## 2.学会発表

Yoshiki Miyachi

Skin diseases first described by Japanese dermatologists. 22nd World Congress of Dermatology, Seoul,

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

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病態解明

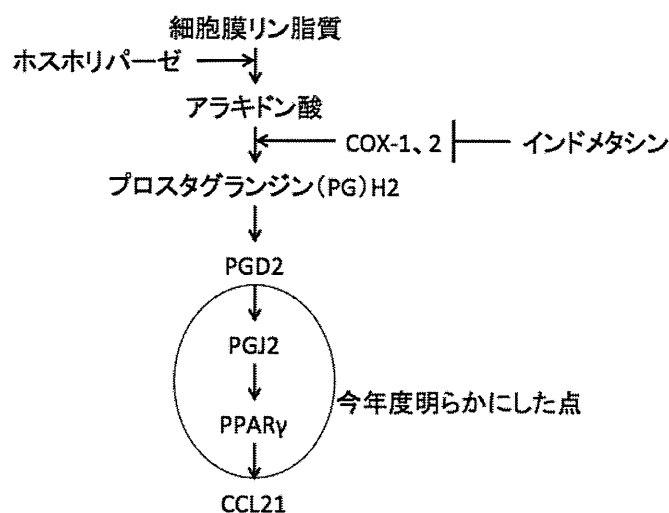
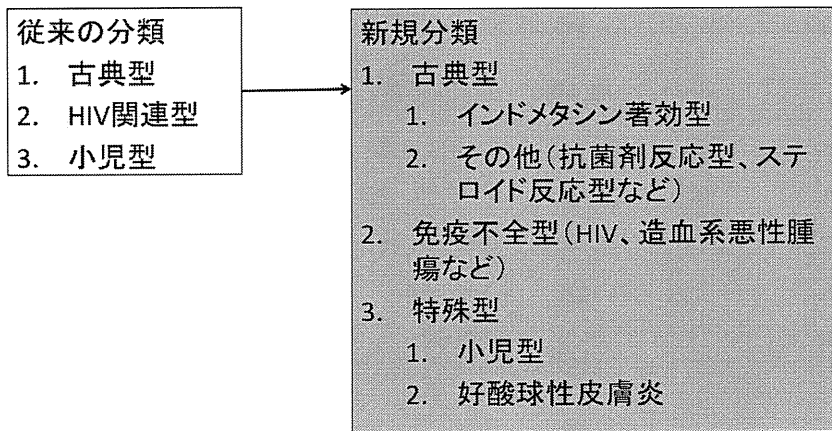


図 4：好酸球性膿疱性毛包炎の分類の提案





## 【Ⅱ】

# 分担研究報告

好酸球性膿疱性毛包炎の病態解明と新病型分類の提言

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 鬼頭由紀子 浜松医科大学 皮膚科学 助教

研究要旨

アトピー性皮膚炎は衛生環境仮説により Th1 変調環境が発症を抑制することが知られている。産業医科大学中島らの報告によると、北九州市での好酸球性膿疱性毛包炎(eosinophilic pustular folliculitis; EPF)と多発 Bowen 病の頻度について検討したところ、鉄鋼業や石炭関連産業を背景とする Th1 変調地区には多発 Bowen 病は多く、好酸球性膿疱性毛包炎(EPF)は少ないとの結論であった。同様に静岡県内の病院において過去 10 年間で EPF と診断した症例について調査したところ、工業地域において EPF は若干少ない傾向にあり、アトピー性皮膚炎と同様、環境仮説が成り立つと考えた。しかし静岡県内においてはアトピー性皮膚炎と EPF の合併例はみられなかった。同じ Th2 病に属する 2 疾患の相違点について考察した。

A. 研究目的

アトピー性皮膚炎は衛生環境仮説により Th1 変調環境が発症を抑制することが知られている。アトピー性皮膚炎と同じ Th2 病に属する EPF において同様の衛生環境仮説が成り立つか検証するために、静岡県内の病院において過去 10 年間に EPF と診断された症例について調査した。

B. 方法

静岡県内の代表的な関連病院において 2001 年 1 月から 2011 年 1 月までの間に EPF と診断された症例において、患者数、性別、診断時年齢、HIV 感染の有無、好酸球数、IgE 値、基礎疾患について調査した。

C. 研究結果

過去 10 年間ににおける静岡県内で EPF と診断された患者は 19 例であった。性別は女性 9 名、男性 8 名、診断時年齢は 19 歳から 74 歳で 40 歳代に多く、平均年齢は 44.5 歳であ

った。HIV は調査できた例では全例陰性、平均好酸球数は 675、平均 IgE 値は 216 IU/ml、基礎疾患については類乾癬 1 例、anaplastic large cell lymphoma 1 例、diffuse large B cell lymphoma 1 例と悪性リンパ腫とその類縁疾患が 3 例あった。静岡県西部は人口 81 万人、10 年間ににおける EPF の患者数 8 人、静岡県中部は人口 71 万人、EPF の患者数 4 人、静岡県東部は人口 57 万人、EPF の患者数 6 人で、工業地域である静岡県西部・中部において EPF は若干少ない傾向にあった。なお調査した全例においてアトピー性皮膚炎との合併はみられなかった。(表 1)

表 1 2001年より10年間で発症した EPF 患者

地域	年齢	性別	末梢血好酸球数	HIV 感染	その他の合併症	IgE (IU/ml)
静岡県西部	40	女性	1236	不明	なし	不明
静岡県西部	57	女性	不明	不明	なし	不明
静岡県西部	45	男	1090	陰性	なし	不明
静岡県西部	19	女	不明	陰性	なし	不明
静岡県西部	74	男	1134	陰性	類乾癬	不明
静岡県西部	73	男	233	陰性	ALCL	225
静岡県西部	39	男	1512	陰性	diffuse large B cell lymphoma	27
静岡県西部	30	男	2120	不明	不明	不明
静岡県中部	49	女	142	陰性	なし	不明
静岡県中部	42	女	422	不明	好酸球性肺炎	174
静岡県中部	41	女	544	不明	なし	不明
静岡県中部	70	男	969	陰性	糖尿病・橋本病	不明
静岡県東部	26	女	210	陰性	なし	不明
静岡県東部	28	男	167	陰性	気管支喘息	不明
静岡県東部	37	男	418	陰性	なし	7
静岡県東部	43	男	185	陰性	なし	不明
静岡県東部	47	女	228	陰性	慢性蕁麻疹	263
静岡県東部	41	女	199	陰性	なし	602

集計

静岡県西部	人口81万	患者数8人
静岡県中部	人口71万	患者数4人
静岡県東部	人口57万	患者数6人

D. 考察

アトピー性皮膚炎 (AD) と 好酸球性膿疱性毛包炎 (EPF) はどちらも Th2 病に属すると言われているが、合併することは極めて少ない。調べ得たかぎりでは森岡らの 1 例のみで、尿中の好酸球由来神経障害因子 (EDN) の濃度の上昇を認めたとしている。EDN は好酸球より放出される組織傷害性蛋白で、組織好酸球活性化状態を反映する。AD では Th2 細胞の浸潤が、臨床的には浮腫性紅斑、組織的には Th2 細胞の混じる好酸球浸潤に向かうのに対し、EPF では臨床的には環状小膿疱、組織的には毛包周囲の好酸球浸潤に向かう。それは EPF では毛包の接着分子や、ケモカインなどの産生が AD とは異なるためと考えられる。

EPF の原因は十分に解明されていない

が、脂腺に対する自己免疫反応や、感染、薬物に対する過敏反応などにより、好酸球走化因子・活性化因子が増加すると考えられている。また EPF では毛囊の ICAM-1, ELAM-1, VCAM-1 などの接着分子の発現が増加しており、毛囊への好酸球・リンパ球浸潤を助ける。

特に HIV 感染症では Th2 へのシフトが知られている。その結果、感染性微生物、薬剤、自己抗原に対する過敏反応を起こし、IL-4, IL-5, IL-13, eotaxin-1 などが過剰に産生され、好酸球増加や毛包脂腺系への好酸球浸潤が引き起こされると考えられている。

また、プロスタグランジン D2 (PGD2) は肥満細胞や Th2 細胞から放出されるアラキドンサン代謝産物である。PGD2 のレセプターである CRTH2 は Th2 細胞や好酸球や好塩基球に存在する。CRTH2 を

刺激するとこれらの細胞の走化性やCaの動員をもたらす。またPGD2はTh2細胞からIL-4, IL-5, IL-13の産生を増加させる。EPFの皮疹部に浸潤している細胞はPGD合成酵素が増加しており、PGD2がEPFにおけるTh2優位の炎症をもたらす。

インドメタシンがEPFに有効であるのは、インドメタシンはシクロオキシゲナーゼ阻害によりPG自体の産生を低下させるだけでなく、CRTH2に作用してPGD2に対する好酸球やTh2の反応性を低下させることや、CRTH2のダウン・レギュレーションをもたらすことによる。ADでも好酸球やCD4陽性細胞中のCRTH2陽性細胞が増えていることが知られているが、インドメタシンが有効でないのはPGD2, CRTH2が病態に関与している割合がEPFと異なるためと考えられている。

ADは衛生環境仮説によりTh1変調環境が発症を抑制することが知られている。衛生環境仮説(衛生仮説)は乳幼児期までの感染、非衛生的環境がその後のアレルギー性疾患の発症を低下させることを意味する。北九州市でのEPFと多発Bowen病の頻度について検討したところ、鉄鋼業や石炭関連産業を背景とするTh1変調地区には多発Bowen病は多く、EPFは少ないことが分かった。同様に静岡県内の病院においてEPFの頻度を調べたところ工業地域にEPFは若干少ない傾向があった。以上のことから、Th2病でみられる衛生環境仮説は本疾患でも認められるかもしれない。

## E. 結論

静岡県内の病院においてEPFの頻度を調べたところ工業地域にEPFは若干少ない傾向があった。以上のことから、Th2病でみられる衛生環境仮説は本疾患でも認められるかもしれない。

## F. 研究危険情報

特になし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Ohmori S, Hino R, Nakamura M, Tokura Y. Hyperresponse to heparin and heparinoid in a patient with tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *Rheumatology* (in press)
2. Sugita K, Kabashima K, Tokura Y. Blocking of CTLA-4 on lymphocytes improves the sensitivity of lymphocyte transformation test in a patient with nickel allergy. *Eur J Dermatol* (in press).
3. Ikawa T, Kasuya A, Hirakawa S, Tokura Y. Raynaud's phenomenon, digital gangrene and hypergammaglobulinemic purpura occurring in a patient with IgG4-related disease. *Br J Dermatol* (in press).
4. Kito Y, Hashizume H, Tokura Y. Rosacea-like Demodicosis Mimicking Cutaneous Lymphoma. *Acta Derm Venereol* (in press).
5. Sawada Y, Nakamura M, Hama K, Hino R, Tokura Y. A high serum concentration of chemerin in pustular dermatitis paradoxically induced by etanercept. *J Am Acad Dermatol* (in press).
6. Kito Y, Ito T, Hashizume H, Tokura Y. High-dose Intravenous Immunoglobulin Monotherapy for Drug-induced Hypersensitivity Syndrome. *Acta Derm Venereol* 92(1):100-101,2012

7. Sawada Y, Bito T, Kabashima R, Sugita K, Nakamura M, Tokura Y. Epileptic seizures and cholinergic urticaria with generalized hypohidrosis and anhidrosis. *Eur J Dermatol* 21:99-100, 2011.
8. Hino R, Kabashima R, Kawakami C, Sugita K, Nakamura M, Tokura Y. Circulating Th17 cell fluctuation in psoriatic patients treated with topical calcipotriol and betamethasone butyrate propionate. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 25:242-244, 2011.
9. Bito T, Kabashima R, Sugita K, Tokura Y. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia on the leg successfully treated with Th2 cytokine inhibitor suplatast tosilate. *J Dermatol* 38:300-302, 2011.
10. Park K, Mori M, Nakamura M, Tokura Y. Increased expression of mRNAs for IL-4, IL-17, IL-22 and IL-31 in skin lesions of subacute and chronic forms of prurigo. *Eur J Dermatol*. 21:135-136, 2011.
11. Hino R, Kabashima R, Kawakami C, Sugita K, Nakamura M, Tokura Y. Circulating Th17 cell fluctuation in psoriatic patients treated with topical calcipotriol and betamethasone butyrate propionate. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 25:242-244, 2011.
12. Fukamachi S, Bito T, Shiraishi N, Kobayashi M, Kabashima K, Nakamura M, Tokura Y. Modulation of semaphorin 3A expression by calcium concentration and histamine in human keratinocytes and fibroblasts. *J Dermatol Sci* 62:118-123, 2011.
13. Fukamachi S, Mori T, Sakabe J-I, Shiraishi N, Kuroda E, Kobayashi M, Bito T, Kabashima K, Nakamura M, Tokura Y. Topical Cholecystokinin Depresses Itch-Associated Scratching Behavior in Mice. *J Invest Dermatol* 131: 956-961, 2011.
14. Kabashima R, Sugita K, Sawada Y, Hino R, Nakamura M, Tokura Y. Increased circulating Th17 frequencies and serum IL-22 levels in patients with acute generalized exanthematous pustulosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 25: 485-488, 2011.
15. 鬼頭由紀子、戸倉新樹、中島大毅 アトピー性皮膚炎と好酸球性膿疱性毛包炎は合併するか *visual dermatology* 10(12), 2011
16. 戸倉新樹 Bowen 病と好酸球性膿疱性毛包炎 *皮膚臨床* 54(1): 7-12, 2012
17. 中島大毅、深町晶子、中村元信、戸倉新樹 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 *産業医大誌*掲載予定
- 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

脂腺細胞による好酸球走化機構の解明

研究分担者 野村尚史 京都大学 医学研究科 皮膚科 講師  
研究協力者 大塚篤司 京都大学 医学研究科 皮膚科 特別研究員  
研究協力者 中東恭子 京都大学 医学研究科 皮膚科 大学院生

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る。EPF におけるインドメタシンの有効性は、病態におけるプロスタノイドの重要性を示唆する。実際 EPF 病変ではプロスタグランジン (PG) D2 産生酵素の発現が増強しているし、脂腺細胞を PGD2 で刺激すると CCL26 (別名 eotaxin-3) を産生する (本研究班分担研究者成果)。しかしながら PGD2 刺激がいかんして CCL26 産生を増強するのかが明らかでなかった。この点に焦点をあて研究を遂行した結果、PGD2 による CCL26 産生には (1) PGD2 特異的受容体 DP、CRTH2 は直接関与せず、(2) PGD2 が PGJ2 に代謝されることが重要であり、(3) PGJ2 が結合することが知られている転写因子 PPAR $\gamma$  が CCL26 の産生に関与することの 3 点を明らかにした。本成果は、PGD2、PGJ2、PPAR $\gamma$ 、CCL26 とつらなる経路のいずれもが EPF 治療の新規標的となりうることを示した点で臨床的にも有意義である。

A. 研究目的

脂腺細胞における、プロスタグランジン (PG) D2 を介した好酸球走化因子 CCL26 の産生機構を明らかにする目的で研究を行った。

B. 研究方法

脂腺細胞を PGD2 の特異的受容体である DP1 または CRTH2 のアゴニスト、あるいは PPAR $\gamma$  (PGD2 の代謝産物である PGJ2 が結合する転写因子) のアンタゴニストの存在下に培養した。これらの培養条件下に脂腺細胞が分泌する CCL26 の量を測定した。

(倫理面への配慮)

皮膚、末梢血検体はインフォームドコンセントを得たうえで採取し、京大倫理委員会に承諾を得たプロトコールに則り実験を施行した。

C. 研究結果

脂腺細胞からの CCL26 の産生は、DP1 アゴ

ニスト、CRTH2 アゴニストでは誘導されなかった (図 1)。一方、PPAR $\gamma$  アンタゴニストにより抑制された (図 2)。

D. 考察

今回得られた結果から、脂腺細胞の CCL26 分泌は、PGD2 の直接作用ではないことが明らかになった。一方、PPAR $\gamma$  アンタゴニストにより CCL26 産生が抑制されることより、PPAR $\gamma$  に結合する PGJ2 が直接的に影響する可能性が考えられる。PGJ2 は、PGD2 が代謝された産物であり、この可能性は十分にありえる。

E. 結論

本研究により、PGD2、PGJ2、PPAR $\gamma$ 、CCL26 転写へとつらなる一連の経路が、EPF の病態に重要な役割を果たすこと、そして、同時に EPF の新たな治療標的となりえることを示した。

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. Nakahigashi K, Doi H, Otsuka A, Hirabayashi T, Murakami M, Urade Y, Tanizaki H, Egawa G, Miyachi Y, Kabashima K. PGD(2) induces eotaxin-3 via PPAR $\gamma$  from sebocytes: A possible pathogenesis of eosinophilic pustular folliculitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2011 Dec 27.
2. Otsuka A, Kubo M, Honda T, Egawa G, et al. Requirement of interaction between mast cells and skin dendritic cells to establish contact hypersensitivity. *PLoS One.* 2011;6(9):e25538
3. Meziani R, Yamada R, Takahashi M, Ohigashi K, Morinobu A, Terao C, Hiratani H, Ohmura K, Yamaguchi M, Nomura T, Vasilescu A, Kokubo M, Renault V, Hirosawa K, Ratanajaraya C, Heath S, Mimori T, Sakaguchi S, Lathrop M, Melchers I, Kumagai S, Matsuda F. A trans-ethnic genetic study of rheumatoid arthritis identified FCGR2A as a candidate common risk factor in Japanese and European populations. *Mod. Rheumatol.*

2012 Feb;22(1):52-8.

#### 2) 総説

なし

#### 2. 学会発表

1. PGD2 acts on sebocytes to induce eotaxin-3 through PPAR $\gamma$ : A possible involvement in the pathogenesis of eosinophilic pustular folliculitis. Nakahigashi K. 第36回日本研究皮膚科学会, 2011年12月
2. Visualization of thymus-derived regulatory T cells in the skin. Nomura T. 第36回日本研究皮膚科学会, 2011年12月
3. PGD2 acts on sebocytes to induce eotaxin-3 through PPAR $\gamma$ : A possible involvement in the pathogenesis of eosinophilic pustular folliculitis. Nakahigashi K. Annual meeting of European Society for Dermatological Research, 2011年9月

## H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし