

図1 ヒト脂腺細胞の eotaxin-3 (CCL26) 産生における、DP1、CRTH2 の役割。

ヒト脂腺細胞株 SZ95 を PGD₂ の存在下に培養した。(A) DP1 アゴニスト BW245c、CRTH2 アゴニスト DK-PGD₂ を添加しても、eotaxin-3 RNA は産生されなかった。(B) DP1 アンタゴニスト BWA868c、CRTH2 アンタゴニスト CAY10471 は eotaxin-3 RNA 産生に影響を与えなかった。

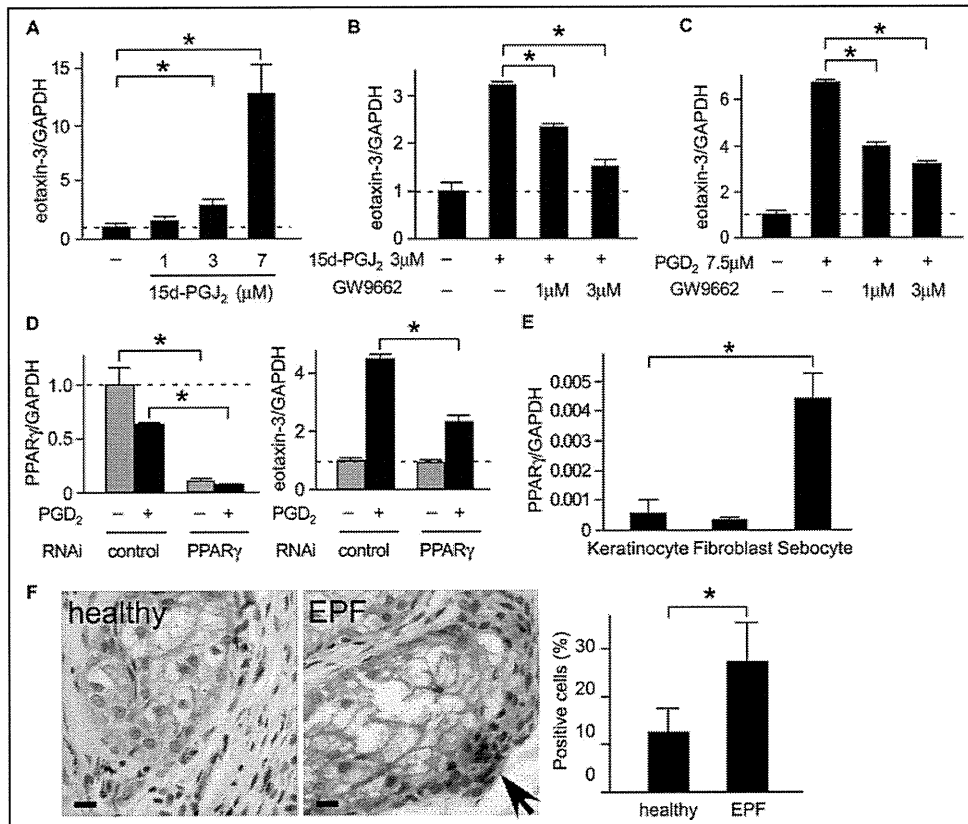


図2 PPAR γ による eotaxin-3 (CCL26) 産生誘導

ヒト脂腺細胞株 SZ95 を、(A, B) PGJ₂ または (C) PGD₂ 存在下に培養した。PPAR γ アンタゴニスト GW9662 を添加した場合に (B, C) eotaxin-3 RNA 量が減少した。(D) RNA 干渉により PPAR γ 転写量を抑制すると、PGD₂ による eotaxin-3 RNA 発現誘導量が減少した。(E) 正常ヒト有棘細胞、線維芽細胞、脂腺細胞における PPAR γ 発現レベル。(F) 健常人 (healthy)、EPF 罹患者脂腺の eotaxin-3 タンパクの免疫染色と、発現陽性細胞 (矢印) 数の比較。

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 谷岡末樹 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様発疹を生じるため、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、少数の好酸球性膿疱性毛包炎の生活の質をパイロット研究として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。

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) を用いてアンケート調査した。また、DLQI 以外に鬱病の

指標や労働環境に与える影響も調査した。

(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。

希少疾患であるため、症例数の確保に難渋しており、今後は関連施設にも症例の提供をお願いする予定である。

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。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

Benign acral lesions showing parallel ridge pattern on dermoscopy

J Dermatol 38(1): 41-4, 2011.

2, Fujii H, Arakawa A, Kitoh A, Miyara M, Kato M, Kore-eda S, Sakaguchi S, Miyachi Y, Tanioka M, Ono M.

Perturbations of both non-regulatory and regulatory FOXP3(+) T cells in patients with malignant melanoma.

Br J Dermatol 164(5):1052-60, 2011

3, 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 64(5): e69-70, 2011.

4, Nakamizo S, Kabashima K, Maruta N, Nakagawa Y, Tanioka M.

Subcutaneous ossifying lipoma with infiltration of TGF- β -producing cells

Clin Exp Dermatol 36: 805-6, 2011.

5, Endo Y, Minato H, Taki R, Kato M, Kore-eda S, Miyachi Y, Tanioka M.

Meyloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody-negative microscopic polyangitis with pulmonary haemorrhage and IgA nephropathy.

Case Rep Dermatol 3(1): 22-7, 2011.

6, Matsumoto R, Nakamizo S, Tanioka M, Miyachi Y, Kabashima K.

Leukocytoclastic vasculitis with eosinophilic infiltration in an HIV-positive patient.

Eur J Dermatol 21(1): 103-4, 2011

7, Hiura Y, Nakanishi T, Tanioka M, Takubo T, Moriwaki S.

Identification of autoantibodies for α and γ -enolase in serum from a patient with melanoma.

Japanese Clinical Medicine 2: 35-41, 2011.

8, Otsuka A, Tanioka M, Nakagawa Y, Honda T, Ikoma A, Miyachi Y, Kabashima K.

Effects of cyclosporine on pruritis and serum IL-31 levels in patients with atopic dermatitis.

Eur J Dermatol 21(5):816-817

9, Kaku Y, Tanizaki H, Tanioka M, Sakabe J, Miyagawa-Hayashino A, Tokura Y, Miyachi Y, Kabashima K.

Sebaceous carcinoma arising at a chronic candidiasis skin lesions of a patient with keratitis-ichthyosis-deafness (KID) syndrome.

Br J Dermatol epub 2011

10, Murata T, Yagi Y, Tanioka M, Suzuki T, Miyachi Y, Morita K, Utani A.

Dyschromatosis symmetrica hereditaria with acral hypertrophy.

Eur J Dermatol 21; 649-50, 2011.

11, Ono S, Tanizaki H, Fujisawa A, Tanioka M, Miyachi Y.

Maffucci syndrome complicated with meningioma and pituitary adenoma.

Eur J Dermatol epub 2011

12, Shikuma E, Fujisawa A, Tanioka M, Miyachi Y.

Colloid milium with amyloid deposition of cytokeratin: dose colloid milium have an epidermal origin?

Eur J Dermatol epub 2011

13, Kaku Y, Tanioka M, Miyachi Y

Popliteal sentinel lymph node biopsy is important in malignant melanoma of the distal lower extremities: a case report of acral lentiginous melanoma with simultaneous inguinal and popliteal lymph node micrometastases.

Eur J Dermatol in press

14, Ono S, Tanioka M, Miyachi Y.

Sorafenib as a single therapy for angiosarcoma

Arch Dermatol in press

15, Nonomura Y, Tanioka M, Miyachi Y

Secondary Paget disease in a urostoma

Eur J Dermatol in press

16, Endo Y, Tanioka M, Miyachi Y.

Prognostic factors in cutaneous squamous cell carcinoma: Is patient delay in hospital visit a predictor of survival?

ISRN dermatology 2011 in press

17, Nakajima S, Watanabe H, Tohyama M, Sugita K, Iijima M, Hashimoto K, Tokura Y, Nishimura Y, Doi H, Tanioka M, Miyachi Y, Kabashima K.

High-mobility group box 1 protein (HMGB1) as a novel diagnostic tool for toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome.

Arch Dermatol 147(9): 1110-2, 2011.

18, Shikuma E, Tanioka M, Miyachi Y.

An adult case of hand foot mouth disease with severe mucous lesion.

Dermatol Online J in press

19, Increased halogenated tyrosine levels are useful

markers of human skin aging reflecting denatured proteins by the past skin.

Ishitsuka Y, Maniwa F, Koide C, Kato Y, Nakamura T, Osawa M, Tanioka M, Miyachi Y.

Clin Exp Dermatol in press.

20, Toya M, Tanizaki H, Fujisawa A, Tanioka M, Miyachi Y.

Another pitfall of sentinel lymph node biopsy: scar after lymph node biopsy 30 years ago revealed a sentinel lymph node

Dermatol Online J in press

21, Ueda M, Tanizaki H, Fujisawa A, Tanioka M, Miyachi Y.

Refractory pyoderma gangrenosum associated with ulcerative colitis successfully treated with infliximab

Dermatol Online J in press

22, Endo Y, Tanioka M, Tanizaki H, Mori M, Kawabata H, Miyachi Y.

Bullous Variant of Sweet's Syndrome after Herpes Zoster Virus Infection. Case Rep Dermatol

3(3):259-62, 2011.

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病態解明と新病型分類の提言

研究分担者 鬼頭昭彦 京都大学医学研究科 皮膚科 助教

研究協力者 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

研究要旨

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

我々は、非典型的な好酸球性膿疱性毛包炎の 5 症例を経験した。遠心性拡大傾向、膿疱形成、中心治癒傾向という古典的な好酸球性膿疱性毛包炎の特徴を欠いているが、組織学的には毛包や脂腺に好酸球浸潤を伴い、ステロイド外用には反応せず、インドメタシン内服が有効であった。現時点では、こうした症例も好酸球性膿疱性毛包炎の疾患概念に含め、臨床的な亜型と考えるのが妥当と思われる。

A. 研究目的

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

B. 研究方法

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

（倫理面への配慮）

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

C. 研究結果

症例 1 39 歳女性。1 ヶ月来持続する額や頬部の孤立性丘疹。症例 2 40 歳男性。3 ヶ月来持続する額や頬部の丘疹。症例 3 29 歳男性。3 ヶ月来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エーションと考えられた。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、通常の病理検査では所見を見落としてしまう可能性もある。

このような非典型例をも含めた好酸球性膿疱性毛包炎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。

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、毛包や脂腺に好酸球浸潤を伴い、古典的な好酸球性膿疱性毛包炎同様の治療反応性を示す皮膚病変が存在する。こうした症例は、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典型的な特徴を欠いていても好酸球性膿疱性毛包炎の臨床亜型と捉えるべきであり、好酸球性膿疱性毛包炎の疾患概念を、こうした非典型例も包括できるものに拡大すべきと考える。

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3参照）。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

特になし。

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。

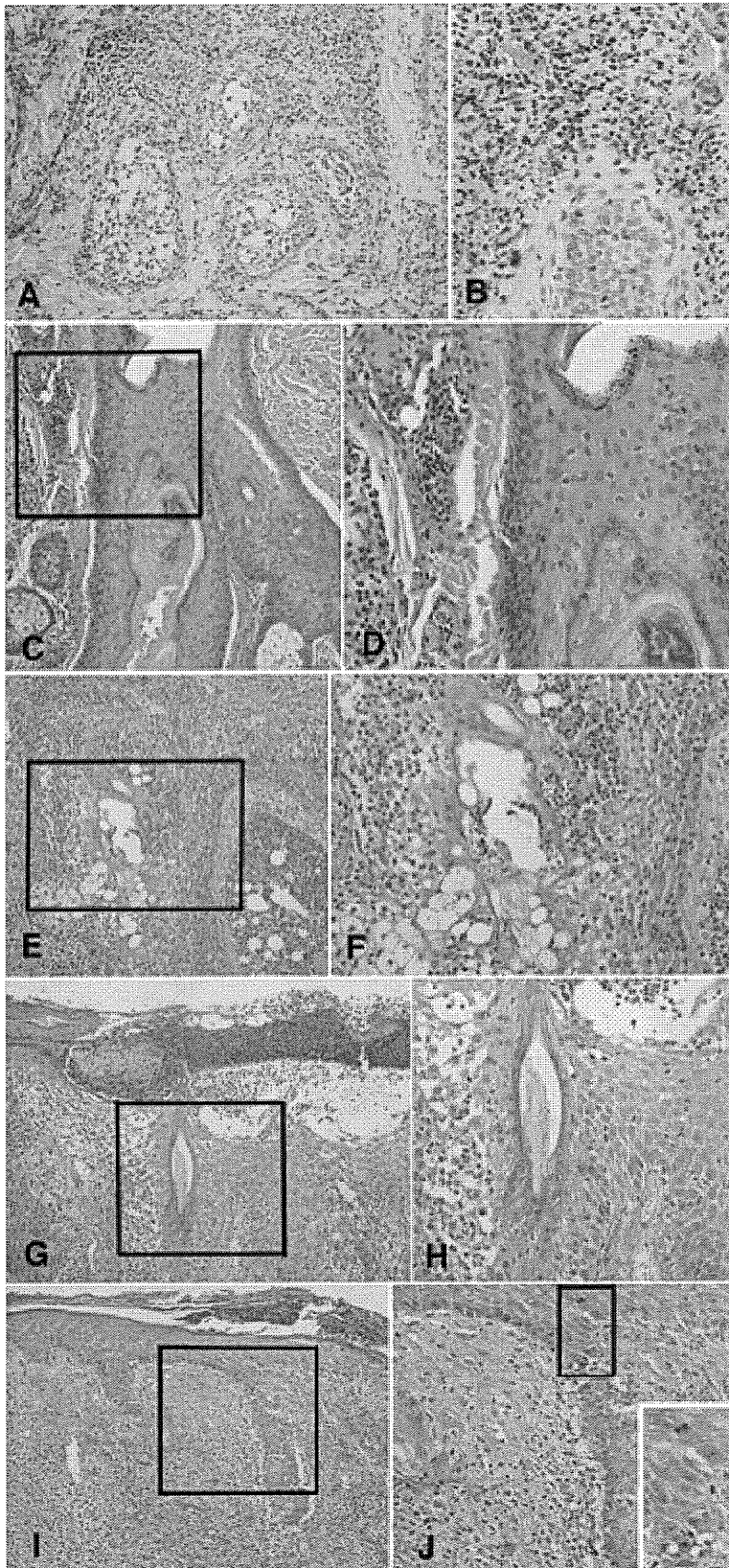


図 3：好酸球性膿疱性毛包炎の分類の提案

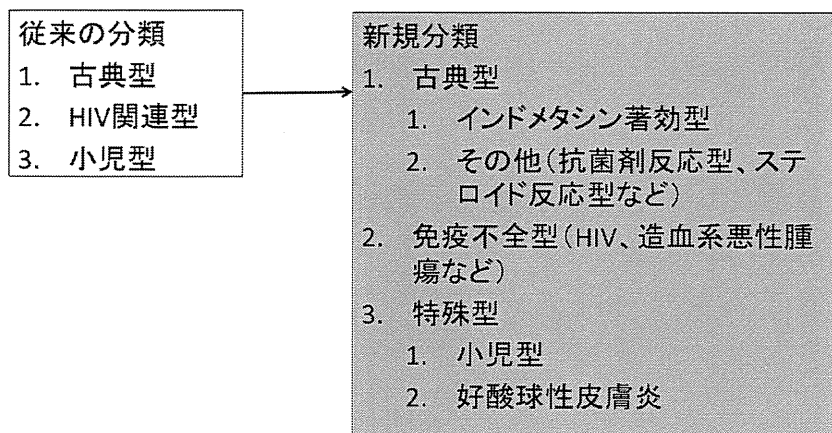


表 1：各症例の臨床症状／経過と治療

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	+	インテバン	+	

* HAART: highly active antiretroviral therapy

+: あり

-: なし

国内における好酸球性膿疱性毛包炎の文献的検討

分担研究者 藤澤 章弘 京都大学医学研究科 皮膚科 助教
研究協力者 加藤 真弓 高槻赤十字病院 皮膚科 部長

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年に太藤が初めて報告して以来、国内を中心に症例報告数が蓄積している。各症例の背景を解析すると、太藤が報告した古典型、海外での報告が多いHIV関連型、悪性腫瘍などを合併する免疫不全関連型、そして新生児型に分類できる。本研究では、EPFの病態解明につなげる観点で、国内で報告されたEPFの文献の検討を継続した。その結果、病理組織では、各型とも類似しているが、臨床的には発疹の出現部位などに特徴があった。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る。

A. 研究目的

EPFの国内文献から、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）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

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)。

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。

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

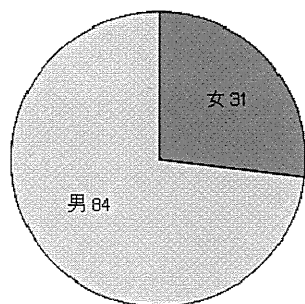


図2：国内報告例における年齢分布

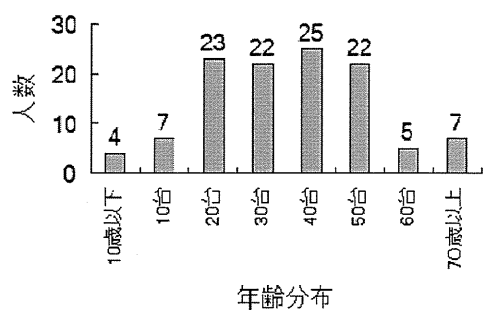
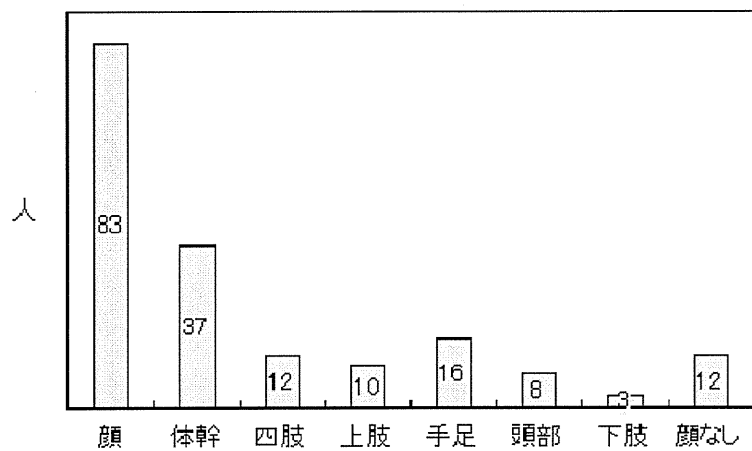


表1：国内報告例における病型

病型	(人)
古典型	95
免疫不全関連型	
HIV 関連型	8
血液疾患関連型	5
内蔵悪性腫瘍関連型	3
新生児型	4
総計	115

(図3) 国内報告例 classic EPF における皮疹分布



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 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り、未だその病態は明らかでない。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想定される。そこで我々は、EPF 患者の病変部におけるプロスタノイドの産生を検討した。組織免疫染色による検討から EPF 病変部では PGD2 産生酵素の有意な発現増強が観察された。In vitro での検討により、PGD2 の存在下で、脂腺細胞が eotaxin-3 を強力に産生することが観察された。このことから EPF 病変部では PGD2 の濃度が上昇しており、それにより脂腺細胞が eotaxin-3 の産生を介して好酸球を病変部に集積させるという機序が示唆された。

A. 研究目的

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は、EPF の治療に有効であることが知られる。これを手がかりにプロスタノイドの EPF の病態形成における役割の解明を目的として研究を行った。

B. 研究方法

1. EPF 患者病変部の PGDS の産生を免疫組織学的に検討する。
2. 皮膚を構成する角化細胞、繊維芽細胞、脂腺細胞を PGD2 存在下で培養し、好酸球走化因子の産生を見る。

(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

1. EPF 病変部の毛包周囲に、PGDS 陽性細胞の有意な増加を認めた (図 1)。
2. PGD2 の存在下で、脂腺細胞が強力に eotaxin-3 を産生した(図 2)。一方、角化

細胞、繊維芽細胞では有意な eotaxin の産生を認めなかった。

D. 考察

今回得られた結果より、EPF病変部でPGD2の濃度が高くなっていることが示唆される。何らかのきっかけで、脂腺細胞周辺のPGD2合成酵素活性が上昇し、脂腺周囲でPGD2濃度が上昇する。その結果、脂腺細胞によりeotaxin-3が産生される。その結果、好酸球が脂腺細胞を目指して遊走し毛包周囲に集積する、という機序を想定できる。

E. 結論

本研究により、脂腺細胞が eotaxin-3 の産生を介して皮膚免疫能の調整を行っているという新しい EPF の発症モデルが示された。さらにはその産生が PGD2 pathway を介する可能性が示唆された。これらの結果から、脂腺細胞の機能の調節が、EPF の新しい治療ターゲットとなりうると期待される。

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. 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 γ 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. 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*. 2011 Apr;131(4):977-9.
4. Moniaga CS, Egawa G, Doi H, Miyachi Y, Kabashima K. Histamine modulates the responsiveness of keratinocytes to IL-17 and TNF- α through the H1-receptor. *J Dermatol Sci*. 2011 Jan;61(1):79-81.
5. 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

Egawa G, Kabashima K. Skin as a peripheral lymphoid organ: revisiting the concept of skin-associated lymphoid tissues. *J Invest Dermatol*. 2011 Nov;131(11):2178-85

2. 学会発表

1. PGD2 acts on sebocytes to induce eotaxin-3 through PPAR γ : 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. Intercellular space of keratinocytes is a migratory pathway for Langerhans cells. Egawa G. 12th international workshop on Langerhans cells. 2011年12月
3. 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
4. PGD2 acts on sebocytes to induce eotaxin-3 through PPAR γ : A possible involvement in the pathogenesis of eosinophilic pustular folliculitis.

Nakahigashi K. Annual meeting of
European Society for Dermatological
Research, 2011年9月

Society for Investigative Dermatology,
2011年5月

5. Live imaging and assessment of vascular permeability using two-photon microscopy. Egawa G. Annual meeting of

H. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし

図 1

EPF 病変部の PGDS 陽性細胞

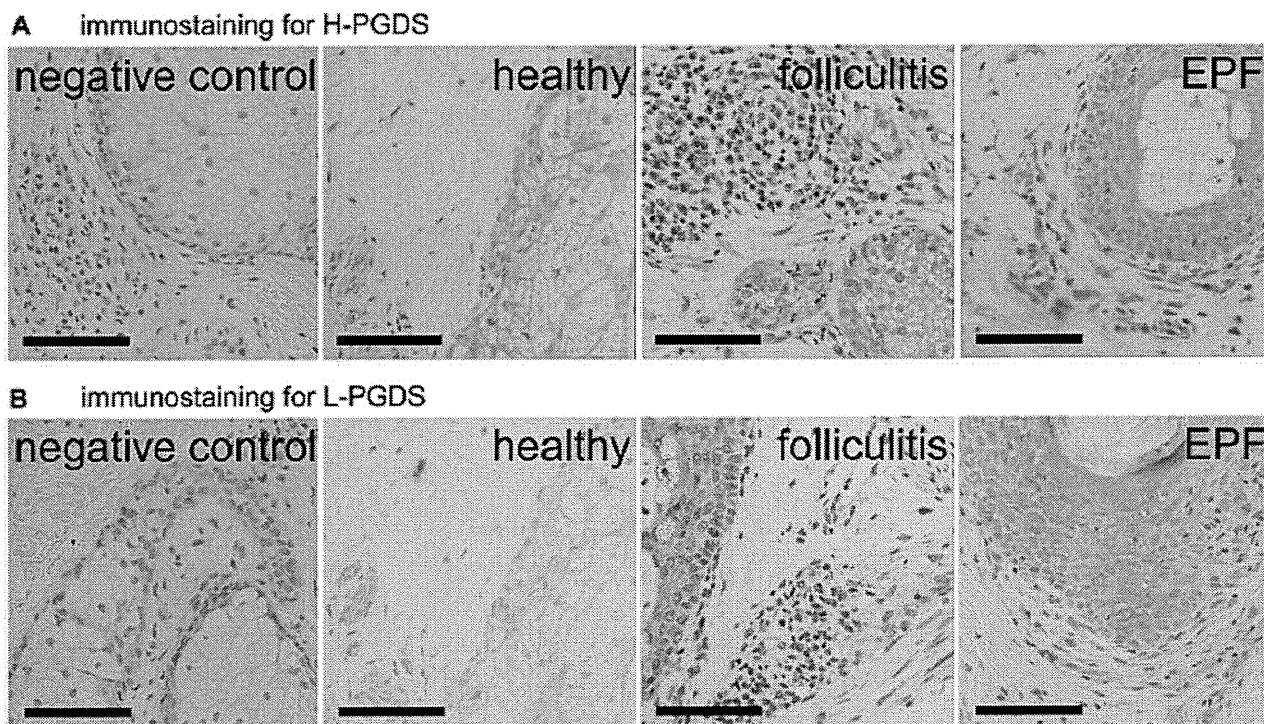
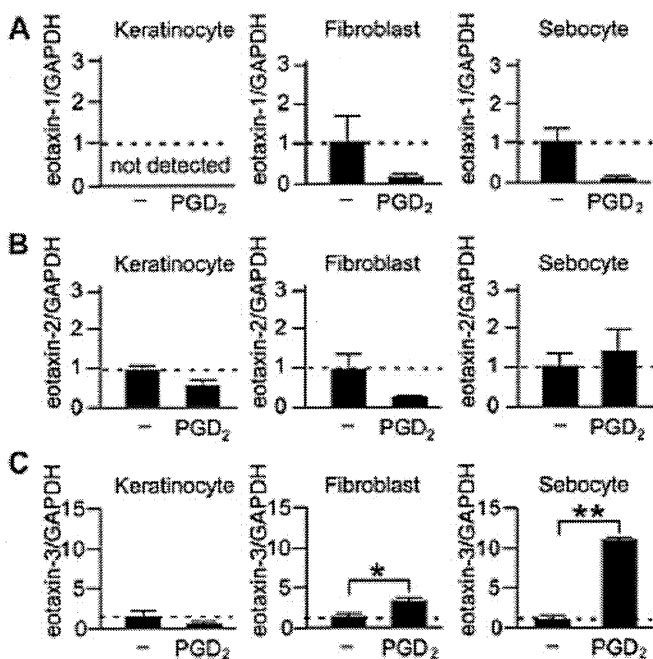


図 2

PGD₂ 存在下における角化細胞、繊維芽細胞、脂腺細胞の eotaxin の産生



国外における好酸球性膿疱性毛包炎の文献的検討

分担研究者 谷崎 英昭 京都大学医学研究科 皮膚科 助教
研究協力者 加藤 真弓 高槻赤十字病院 皮膚科 部長

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。従来国外症例は報告数が少なかったが、近年はHIV感染に続発した型が相次いで報告されている。国外における報告では、組織像と臨床的特徴は3型とも国内とほぼ差がなかったが、男女比については、国内よりも国外でやや女性の報告例が多い傾向がみられた。国内症例と国外症例との違いは、EPFのそれぞれの型における発症機序の相違、人種的背景の相違を反映している可能性があり、病態解明の手がかりとなると考える。今後もひきつづき文献の集計を継続する予定である。

A. 研究目的

EPFの海外文献から、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、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、

- (1) classic EPF
- (2) immunosuppression-associated EPF
- (3) infancy-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

海外で症例報告された文献について、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1)。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。

(1) 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2)。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。

(2) 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。

(3) 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

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。Immunosuppression-associated EPF、なかでもHIVに関連する症例報告が海外では多い。紫外線治療が多用されていることが特徴的である。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が含まれていた。厳密な傾向については今後の症例集積が必要である。

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

国内外のEPFの比較を行なった。国外例は女性が多かった。HIV関連型の報告では紫外線治療が多用されており、今後、国内での有効例を検証する必要性を確認した。国内外の相違は、EPFの発症機序の相違を反映していると考ええる。今後も文献的な集計が発症機序解明に寄与すると考える。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

特になし。