

## C. 研究結果

### 1. 北九州市での調査結果

#### 1) 患者数および年別患者数

過去 10 年間の EPF の症例は 15 例であった。また各年別症例数は 0 例から 4 例であり、外来新患者数に対する割合は 0 %から 0.21 %で、10 年間の新患者総数 21,312 名に対する割合は 0.07 %であった。

#### 2) 性別および年齢別頻度

EPF の患者の性別は、男性 6 例、女性 9 例であり男女比は 2 : 3 であった。初診時の年齢は 24 歳から 69 歳で、年齢別にみると男女とも 20 歳代に最も多く、平均年齢は男性 39 歳、女性 38 歳、全症例で 39 歳であった( 図 1 )。

#### 3) 地域別発生率

地域別の症例数は、北九州市周辺地域(遠賀・中間・筑豊・宗像・その他県内、県外)で 2 例。北九州市内で 13 例であった。また北九州市は八幡西区、八幡東区、戸畑区、若松区、小倉北区、小倉南区、門司区の 7 地区から構成されており、これら地区別で症例数をみると、戸畑区、小倉北区が最多で 3 例、八幡東区は最少で 0 例であった。北九州市各区の単位人口当たりの EPF 患者発症率(人口 10 万人対)は、戸畑区が最も高く、八幡東区が最も低かった。これに対して、多発 Bowen 病患者の過去 15 年間の発症率は、八幡東区が最も高く、戸畑区が最も低かった( 図 1 )。八幡東区は高齢地区であると言われ、そのために EPF 症例が少ない可能性を考え、各区の 65 歳以上の割合と EPF との相関を検討したが、高齢化との関連性は低いと判断された。

### 2. 静岡県での調査結果

過去 10 年間に於ける静岡県内で 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 年間に於ける 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。

## D. 考察

産業医科大学皮膚科における過去 10 年間の EPF の患者は 15 例であり、年齢別頻度は男女ともに 20 歳代で最も多く、男女比では 2 : 3 でやや女性に多い傾向があった。一般に EPF は 20 ~ 40 歳代の青壮年男子に好発するといわれており、地区別高齢化率(2007 年時点での 65 歳以上人口率)と EPF の割合を比較してみたが、各地区の高齢化率に大差はなく、当施設での EPF 発生には年齢以外に何かしら誘因があると考えられた。

多発 Bowen 病は環境因子と結びついて発症することが多く、我々は北九州産業医大医療圏において、同症が八幡東区、八幡西区、若松区に多く、戸畑区、小倉北区、小倉南区で比較的少ないことを報告し<sup>4)</sup>、鉄鋼業や石炭関連産業を背景とする Th1 変調地区に多いことを示してきた。本研究では、Th2 病とされる EPF の単位人口当たりの地域別発症率が、多発 Bowen 病の地域別発症率と逆相関関係にあることが見出された。北九州産業医大医療圏において、EPF の発症が地域衛生環境と関与していることが示唆される。

アトピー性皮膚炎と 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。アトピー性皮膚炎では 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。

## E. 結論

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。

## 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. Shimauchi T, Yagi H, Sasada K, Kito Y, Ito T, Hirakawa S, Tokura Y: Characterization of malignant T-cell line established from a rare case of CD8<sup>+</sup> CD56<sup>+</sup> Sézary syndrome. *Br J Dermatol* (in press).
2. Shimauchi T, Sasada K, Kito Y, Mori T, Hata M, Fujiyama T, Ito T, Hirakawa S, Tokura Y: CD8<sup>+</sup> Sezary syndrome with IL-22 production modulated by bacterial sepsis. *Br J Dermatol* (in press).
3. Fukamizu H, Fujiwara M, Kim T, Matsushita Y, Tokura Y: Development of a Three-Microneedle Device for Hypodermic Drug Delivery and Clinical Application. *Plastic Reconstr Surg* 130:451-455, 2012.
4. Sawada Y, Shimauchi T, Hama K, Yoshioka H, Ohmori S, Yamada S, Tajiri M, Kubo-Kabashima R, Yoshioka M, Sugita K, Yoshiki R, Hino R, Kobayashi M, Izu K, Nakamura M, Tokura Y: Combination of skin-directed therapy and oral etoposide for smoldering adult T-cell leukemia/lymphoma with skin involvement. *Leuk Lymphoma* (in press).
5. Sawada Y, Nakamura M, Kabashima-Kubo R, Shimauchi T, Kobayashi M, Tokura Y: Defective epidermal innate immunity and resultant superficial dermatophytosis in adult T cell leukemia/lymphoma. *Clin Cancer Res* 18: 3772-3779, 2012.
6. Kabashima-Kubo R, Nakamura M, Sakabe JI, Sugita K, Hino R, Mori T, Kobayashi M, Bito T, Kabashima K, Ogasawara K, Nomura Y, Nomura T, Akiyama M, Shimizu H, Tokura Y: A group of atopic dermatitis without IgE elevation or barrier impairment shows a high Th1 frequency: Possible immunological state of the intrinsic type. *J Dermatol Sci* 67: 37-43, 2012.
7. Ohmori S, Hino R, Kobayashi M, Nakamura M, Tokura Y: Inflammatory cytokine expression in the skin lesions of tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 51: 196-199, 2012.
8. Ito T, Hashizume H, Shimauchi T, Funakoshi A, Ito N, Fukamizu H, Takigawa M, Tokura Y: CXCL10 produced from hair follicles induces infiltrates of Th1 and Tc1 cells in the acute phase of alopecia areata followed by sustained accumulation of Tc1 cells in the chronic phase. *J Dermatol Sci* (in press).
9. Kasuya A, Fujiyama T, Shirahama S, Hashizume H, Tokura Y: Decreased expression of homeostatic chemokine receptors in intravascular large B-cell lymphoma. *Eur J Dermatol* 22:272-3, 2012.
10. Sugita K, Kabashima K, Tokura Y: Characterization of Peripheral Natural Killer Cells and their Reduction in Drug-induced Hyper-sensitivity Syndrome. *Acta Derm Venereol* 92: 83-84, 2012.
11. Sugita K, Kabashima K, Sawada Y, Haruyama S, Yoshioka M, Mori T, Ogasawara 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* 22:268-269, 2012.
12. Ohmori S, Hino R, Kobayashi M, Nakamura M, Tokura Y: Inflammatory cytokine expression in the skin lesions of tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 51: 196-199, 2012.
13. Ohmori S, Hino R, Nakamura M, Tokura Y: Heparin serves as a natural stimulant of the inflammasome and

exacerbates the symptoms of tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS). *J Dermatol Sci* 66:82-4, 2012.

14. Kasuya A, Moriki M, Tatsuno K, Hirakawa S, Tokura Y: Clearance Efficacy of Autoantibodies in Double Filtration Plasmapheresis for Pemphigus Foliaceus. *Acta Derm Venereol* (in press).

15. Shimauchi T, Yagi H, Sasada K, Kito Y, Ito T, Hirakawa S, Tokura Y: Characterization of malignant T-cell line established from a rare case of CD8+ CD56+ Sézary syndrome. *Br J Dermatol* (in press).

16. 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 Dermatol* 10: 1312-1313, 2011.

## 2) 総説

1. McGill N-K, Vyas J, Shimauchi T, Tokura Y, Piguet V: HTLV-1 Associated Infective Dermatitis: Updates on the Pathogenesis. *Exp Dermatol* 21: 815-821, 2012.

2. Sugaya M, Hamada T, Kawai K, Yonekura K, Ohtsuka M, Shimauchi T, Tokura Y, Nozaki K, Izutsu K, Suzuki R, Setoyama M, Nagatani T, Koga H, Tani M, Iwatsuki K. Guidelines for the management of

cutaneous lymphomas (2011): A consensus statement by the Japanese Skin Cancer Society - Lymphoma Study Group. *J Dermatol* (in press).

3. Bito T, Sawada Y, Tokura Y: Pathogenesis of cholinergic urticaria in relation to sweating. *Allergol Int* (in press).

4. 戸倉新樹: Bowen 病と好酸球性膿疱性毛包炎. *皮膚科の臨床*. 54: 7-12, 2012

## 2. 学会発表

1. Tokura Y: Mechanism of Photo-Allergic Contact Dermatitis from Ketoprofen. 11th Congress of The European Society of Contact Dermatitis (ESCD 2012). 2012.6.13. Malmo, Sweden

2. Tokura Y: Innate immunity of the epidermis toward bacterial and fungal infection : lessons from Th17-dysregulated conditions. The 10th Symposium of the Cutaneous Biology Research Institute, Yonsei University College of Medicine. 2012.9.8. Seoul, Korea

## 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診断・治療アルゴリズムの作成

研究分担者 野村尚史 京都大学 医学研究科 皮膚科 非常勤講師

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 助教

研究要旨

**好酸球性膿疱性毛包炎** (eosinophilic pustular folliculitis; EPF) 患者は、尋常性ざ瘡、酒さ、アトピー性皮膚炎などと誤診され、不適切な治療を受けることが多い。その理由として、EPF の認知度が低いこと、**病態が不明であり明解な診断治療指針が存在しない**ことがあげられる。本研究ではこれらの問題を解決するため特に**病態解明および診断・治療アルゴリズムの作成**を目標とした。2010年度から2011年度にかけては、EPF がインドメタシンに奏効することに着目し、病態解明を中心課題とし **PGD2→脂腺細胞 PPAR $\gamma$ →CCL26 産生経路**が EPF 病態の枢軸であることを見いだした。

**2012年度は診断・治療アルゴリズムを作成**した。アルゴリズムの流れは次の通りである。(1) 治療に反応しないざ瘡様発疹を認めた場合、EPF を連想する。

(2) KOH 法で白癬を除外する。(3) 血液検査を施行し HIV 感染、造血系悪性腫瘍、免疫不全状態の有無をスクリーニングする。(4) 毛包を含む皮膚生検を施行し、連続切片を作成する。(5) アルゴリズムに従い治療法を選択する。以上を流れ図で分かりやすく表記した。アルゴリズムは EPF の正確な診断と適切な治療に大きく貢献すると期待する。

A. 研究目的

2010年度から2011年度は、EPF 病変部のプロスタグランジン (PG) 産生の解析、および脂腺細胞における PGD2 を介した好酸球走化因子 CCL26 の産生機構を明らかにすることを目的とした。

2012年度は、得られた知見と文献情報をまとめ、診断・治療アルゴリズムを構築することを目的とした。

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。

EPF に関する国内外の文献、および EPF 類似疾患の自験例を再検討した。

(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

1. EPF 病変部 **毛包周囲**に、**PGD 合成酵素陽性細胞**が増加していた (図 1)。
2. **PGD2 が脂腺細胞の eotaxin-3 (CCL26) 産生を誘導**した (図 2)。なお PGD2 の代謝産物である **PGJ2 が実効分子**であった。
3. 脂腺細胞からの CCL26 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 3)。**PPAR $\gamma$ アンタゴニストにより抑制**された (図 4)。
4. 診断・治療アルゴリズムを作成した (図 5)。

#### D. 考察

好酸球遊走因子 eotaxin-3 (CCL26) の産生を介して脂腺細胞が皮膚免疫能を調節することが明らかになった。EPF の病態は、脂腺細胞による免疫調節の異常として解釈できる可能性がある。また脂腺細胞による免疫調節が PGD2 pathway を介することが示された。これらの結果から、脂腺細胞の機能調節が、EPF の新しい治療ターゲットとなりうると期待される。

脂腺細胞のCCL26分泌は、PGD2の代謝産物であるPGJ2を介していた。またPPAR $\gamma$ アンタゴニストによりCCL26産生が抑制されたことから、CCL26産生はPPAR $\gamma$ により制御されていることがわかった。PGJ2はPPAR $\gamma$ に直接結合し、その転写活性を制御することが知られている。したがって、PGD2 $\rightarrow$ PGJ2 $\rightarrow$ 脂腺細胞PPAR $\gamma$  $\rightarrow$ CCL26産生分泌、という経路が脂腺細胞による免疫調節機構の枢軸であることが示唆された。またこの経路はEPF、そして類似の好酸球関連疾患の治療ターゲット、創薬ターゲットとして期待される。

診断・治療アルゴリズムは、必要な検査、鑑別診断、標準的治療法を流れ図で示し、専門外の医師・研究者にも理解しやすい工夫を施した(図5)。このアルゴリズムはEPFの診断・治療を促進し、医療費の削減と国民健康の増進に貢献すると期待される。

#### 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。

さらに本研究で作成した診断・治療アルゴリズムは、臨床現場で非常に有用であると考えられる。

#### 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. **Nomura T.**, Kayama T., Okamura E., Ogino K., Uji A., Yoshimura N., Kikuchi T., Fujisawa A., Tanioka M., Miyachi Y., Kabashima K. Severe atopic dermatitis accompanied by autoimmune retinopathy. 2013. *Eur J Dermatol*, in press.
2. Yajima M., Muroga E., **Nomura T.**, Arakawa A., Takahashi K., Matsubara K., Kabashima K., Miyachi Y. Case of Conradi-Hunermann-Happle syndrome with alopecia: Histological examination of affected follicles. 2012. *J Dermatol*. 39:1059-1060.
3. **Nomura T.**, Toichi E., Miyachi Y., Kabashima K. A Mild Case of Adult-Onset Keratosis Lichenoides Chronica Successfully Treated with Narrow-Band UVB Monotherapy. 2012. *Case Rep Dermatol*. 4:238-241.
4. Katoh M., **Nomura T.**, Miyachi Y., Kabashima K. Eosinophilic pustular folliculitis: A review of the Japanese published works. 2012. *J Dermatol*.
5. 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.
6. 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
7. 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.
8. **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.
9. Moniaga CS, **Egawa G.**, Doi H, Miyachi Y, Kabashima K. Histamine modulates the responsiveness of keratinocytes to IL-17 and TNF- $\alpha$  through the H1-receptor. *J Dermatol Sci*. 2011 Jan;61(1):79-81

#### 2) 総説

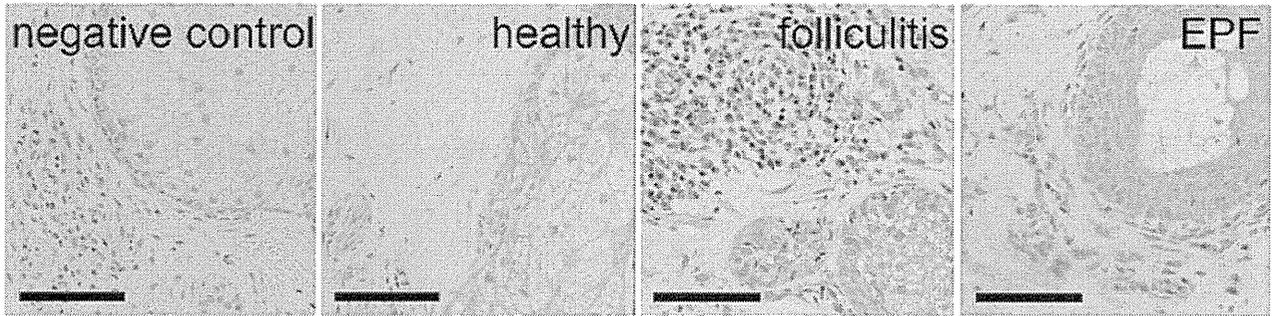
1. **野村尚史** 松村由美 椛島健治 宮地良樹 太藤病の病型 2013 皮膚病診療 35(2): 129-136.
2. Kitoh A., **Nomura T.**, Kabashima K. TGF $\beta$ 1, an epidermal controller of skin dendritic cell homeostasis. 2013. *J Invest Dermatol*, in press.

3. 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. **Nomura T.**, Kabashima K., Miyachi Y. Visualization of Helios-expressing T cells in the skin. 2012. *J Immunol*. 188: 179.12.
  2. Sugita K., Minegaki Y., Nakamizo S., Otsuka A., **Nomura T.**, Nakamura M., Miyachi Y., Kabashima K. Regulatory T cells suppress basophils-induced IgE-mediated chronic allergic inflammation. 2012. *J Invest Dermatol*. 132: S3. [doi:10.1038/jid.2012.286]
  3. Fujii H., **Nomura T.**, Miyachi Y., Tanioka M. FOXP3+T cell subset characterized by Helios, FOXP3 and CD45RO in patients with melanoma. 2012. *J Dermatol Sci*. 2012. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdermsci.2012.11.412>
  4. Sugita K., Kabashima K., **Nomura T.**, Sakabe J., Nakahigashi K., Kuroda E., Uematsu S., Akira S., Nakamura M., Narumiya S., Miyachi Y., Tokura Y. Role of prostaglandin E2-EP2/EP4 signaling in the development of photosensitivity in pellagra. 2012. *J Dermatol Sci*. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdermsci.2012.11.561>
  5. **Nomura T.**, Hayatsu N., Sugita K., Kabashima K., Miyachi Y. Stimulation with anti-CD3/CD28 beads and TGF- $\beta$  in the non-inflammatory milieu converts CD4 + T cells into Helios + Foxp3 + regulatory T cells. 2012. *J Dermatol Sci*. 2012. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdermsci.2012.11.520>.
  6. 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
  7. 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
  8. Intercellular space of keratinocytes is a migratory pathway for Langerhans cells. Egawa G. 12<sup>th</sup> international workshop on Langerhans cells. 2011年12月
  9. Live imaging and assessment of vascular permeability using two-photon microscopy. Egawa G. Annual meeting of Society for Investigative Dermatology, 2011年5月
  10. 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

図 1

EPF 病変部の PGDS 陽性細胞

**A** immunostaining for H-PGDS



**B** immunostaining for L-PGDS

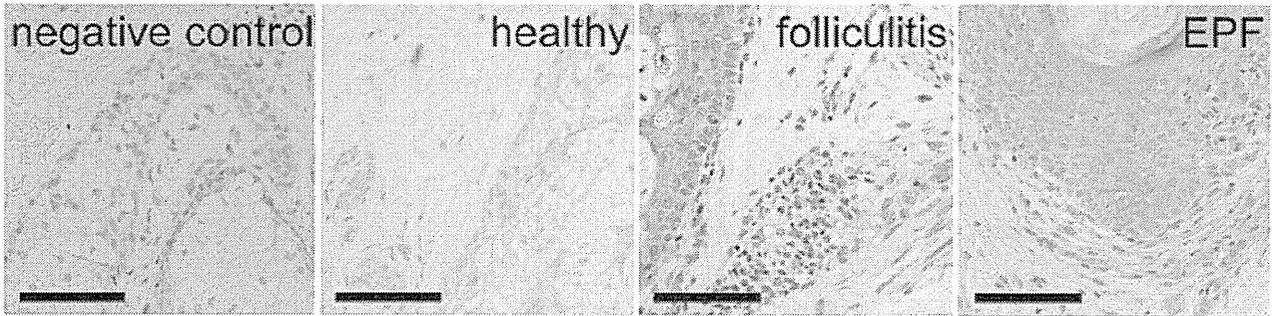


図 2

PGD<sub>2</sub> 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

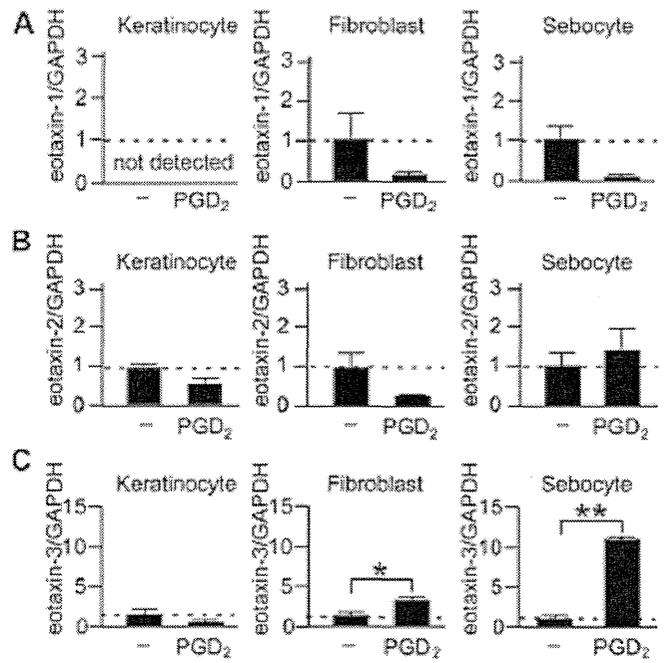


図 3 ヒト脂腺細胞の eotaxin-3 (CCL26) 産生における、DP1、CRTH2 の役割。

ヒト脂腺細胞株 SZ95 を PGD<sub>2</sub> の存在下に培養した。(A) DP1 アゴニスト BW245c、CRTH2 アゴニスト DK-PGD<sub>2</sub> 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。

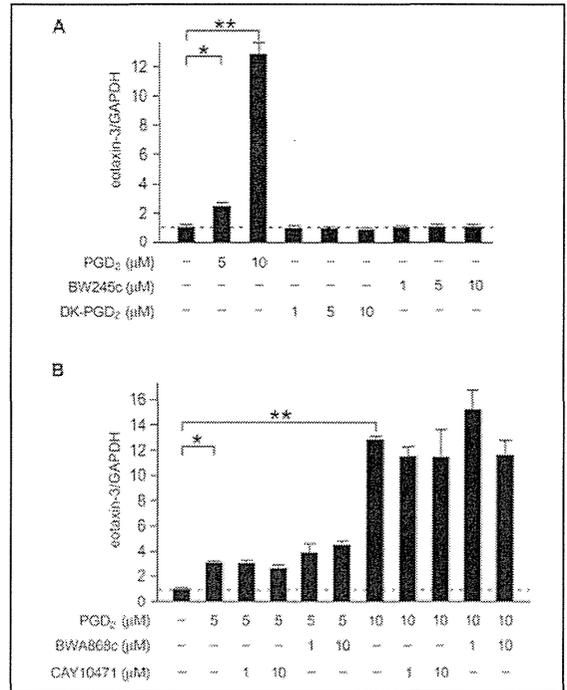


図4 PPAR $\gamma$ による eotaxin-3 (CCL26) 産生誘導

ヒト脂腺細胞株 SZ95 を、(A、B) PGJ<sub>2</sub> または (C) PGD<sub>2</sub> 存在下に培養した。PPAR $\gamma$  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 $\gamma$  転写量を抑制すると、PGD<sub>2</sub> 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 $\gamma$  発現レベル。(F) 健康人 (healthy)、EPF 罹患者脂腺の eotaxin-3 タンパクの免疫染色と、発現陽性細胞数の比較。

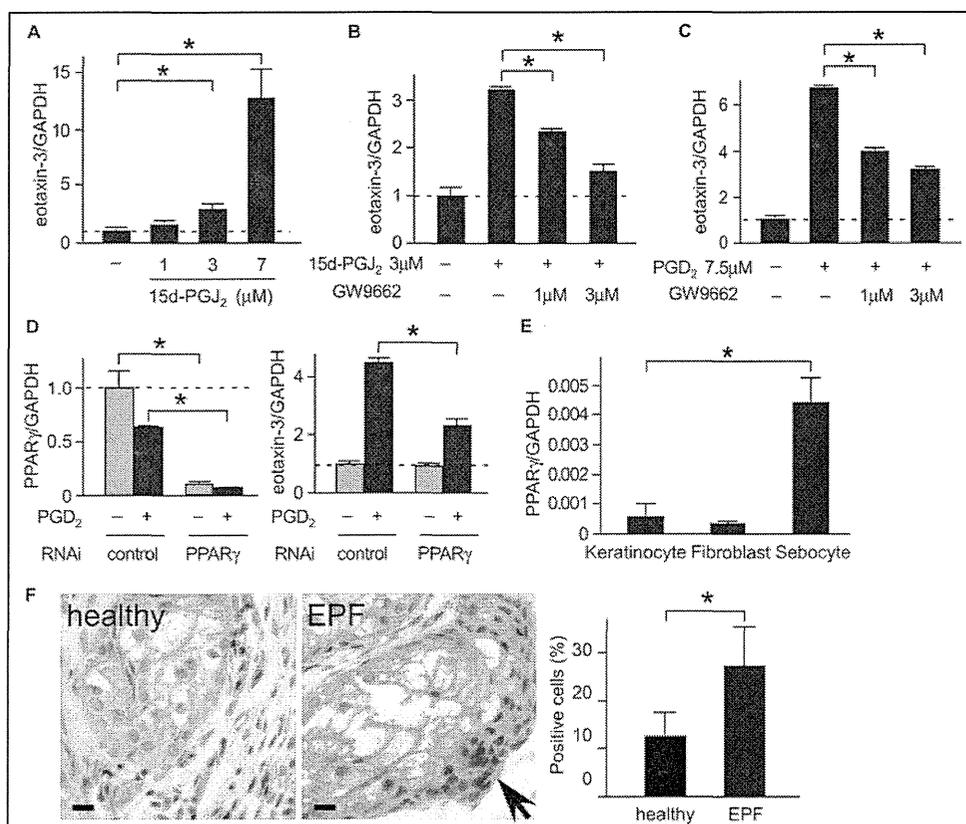
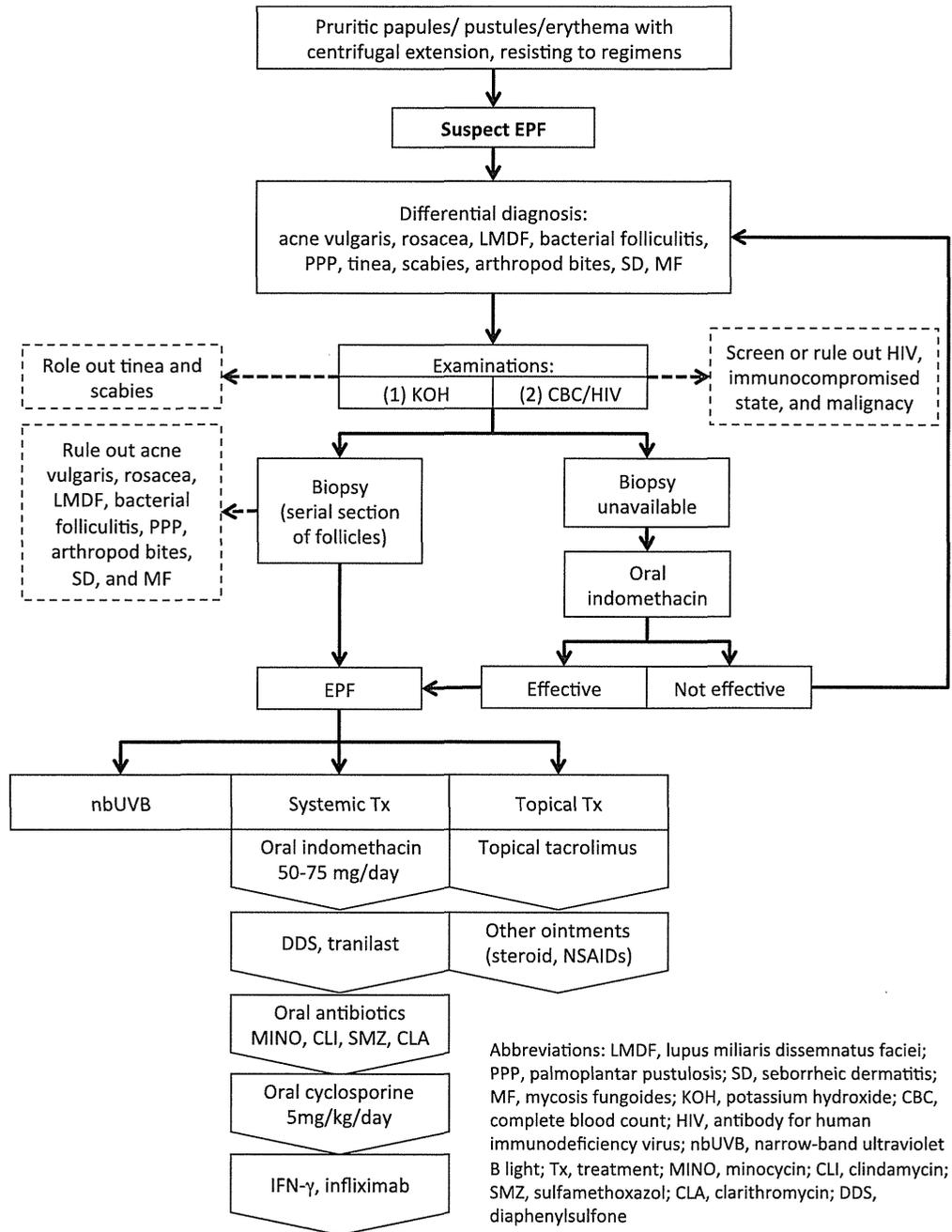


図5 EPF 診断・治療アルゴリズム



## 好酸球性膿疱性毛包炎における生活の質の評価

分担研究者 谷岡未樹 京都大学医学研究科 皮膚科 講師

### 研究要旨

好酸球性膿疱性毛包炎(eosinophilic pustular folliculitis; EPF)は、毛包周囲に無菌性の好酸球浸潤を認めるそう痒の強い難治性皮膚疾患の一つである。好酸球性膿疱性毛包炎は顔面に難治性のざそう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 点以上を満たしている。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。

### 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かった。

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により数値化する。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した。

### B. 研究方法

EPF患者の生活の質を評価するためにDLQI (Dermatology life of quality index) 用いてアンケート調査した。また、DLQI以外に鬱病の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、治療前後での生活の質の変化は評価できなかった。

### D. 考察

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

本研究を介して、EPFが生活の質に深刻な影響を与えることが示唆される。その程度は、尋常性乾癬では、難治性症例に用いられる生物製剤の適応基準の1つと同等であった。また、尋常性白斑の生活の質より高度に障害されていた。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, 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* 166(1):222-4, 2012.

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

Maffucci syndrome complicated with meningioma and pituitary adenoma.

*Eur J Dermatol* 22(1):130-1, 2012.

3, Kaku Y, Tanioka M, Tanizaki H, 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* 22(1):135-6, 2012.

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

Angiosarcoma of the scalp successfully treated with a single therapy of sorafenib.

*Arch Dermatol* 148(6): 683-5, 2012.

5, Nonomura Y, Tanioka M, Miyachi Y

Secondary extramammary Paget's disease with underlying recurrent bladder carcinoma

*Eur J Dermatol* 22(1):129-30, 2012

6, Shikuma E, Fujisawa A, Tanioka M, Matsumura Y, Miyachi Y.

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

*Dermatol Online J* 17(12):15, 2011.

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

Increased halogenated tyrosine levels are useful markers of human skin aging reflecting denatured proteins by the past skin.

*Clin Exp Dermatol* 37(3):252-258,2012

8, 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* 18(1):13, 2012

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

Refractory pyoderma gangrenosum associated with ulcerative colitis successfully treated with infliximab

*Dermatol Online J* 15;18(1):12, 2012.

10, Ueda M, Endo Y, Kaku Y, Tanizaki H, Fujisawa A, Tanioka M, Miyachi Y.

The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) associated with metastatic malignant melanoma.

*Eur J Dermatol* 22(3): 411-412, 2012

11, Kabata D, Endo Y, Fujisawa A, Kaku Y, Tanizaki H, Maruta N, Nakagawa Y, Miyachi Y, Tanioka M.

Bilateral inguinal positive sentinel lymph node metastases of extramammary Paget disease: Does this clinical situation have a surgical indication?

*Dermatol Surg* 38(8): 1392-4, 2012

12, Nakahigashi K, Otsuka A, Miyachi Y, Kabashima K, Tanioka M.

A case of Churg-Strauss syndrome: Flow cytometric analysis of the surface activation markers of

peripheral eosinophils.

**Acta Dermato Venerol** 2012

13, Nonomura Y, Otsuka A, Miyachi Y, Kabashima K, Tanioka M.

Efficacy of additional methotrexate as a maintenance treatment in a Japanese patient with psoriatic arthritis refractory infliximab therapy.

**J Dermatol** 2012

14, Nonomura Y, Otsuka A, Miyachi Y, Kabashima K, Tanioka M.

Sparganosis mansonii on the abdominal skin mimicking folliculitis diagnosed by analysis of the mitochondrial cytochrome c oxidase subunit 1 gene using polymerase chain reaction.

**Eur J Dermatol** 2012.

15, Toya M, Endo Y, Tanizaki H, Fujisawa A, Tanioka M, Miyachi Y.

Letter: An adult case of hand foot mouth disease accompanying persistent fever and systemic arthritis.

**Dermatol Online J** 18(8):14, 2012.

16, Nonomura Y, Otsuka A, Endo Y, Fujisawa A, Tanioka M, Kabashima K, Miyachi Y.

Clostridium difficile Colitis and Neutropenic Fever Associated with Docetaxel Chemotherapy in a Patient with Advanced Extramammary Paget's Disease.

**Case Rep Dermatol** 4(2):177-80, 2012.

17, Nonomura Y, Otsuka A, Endo Y, Fujisawa A, Miyagawa-Hayashino A, Sumiyoshi S, Kabashima K,

Miyachi Y, Tanioka M.

Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type, presenting pseudoepitheliomatous hyperplasia mimicking squamous cell carcinoma.

**Eur J Dermatol** 2012.

18, Shibuya R, Tanizaki H, Egawa G, Doi H, Fujisawa A, Tanioka M, Kabashima K, Miyachi Y.

Oral allergy syndrome complicated with multiple food sensitization detected by specific IgE.

**Eur J Dermatol** 22(4):572-3, 2012.

19, Nonomura Y, Tanioka M, Mitomi Y, Fujisawa A, Miyachi Y.

Secondary extramammary Paget's disease with underlying recurrent bladder carcinoma

**Eur J Dermatol** 22: 129-30, 2012.

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

分担研究者 鬼頭昭彦 京都大学医学研究科 皮膚科 助教

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。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。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。

今年度は、我々が経験した非典型的な好酸球性膿疱性毛包炎を含め、文献情報を総合し、以下の新分類を作成した。

- (1) 古典型（太藤病）
- (2) 免疫抑制関連型（HIV 感染およびそれ以外の基礎疾患による免疫不全に続発）
- (3) 特殊型（小児型、非典型的症例をふくむ）

共同研究者

宮地良樹（京都大学医学研究科 皮膚科 教授）  
松村由美（京都大学医学研究科 准教授）

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。

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年間にお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

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。

2012年度は上記の特殊型を包括する、新たな EPF 分類基準の作成を試みた。

(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が特徴である。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。

我々は、以上の所見をみだし、顔面に好発する疾患を一つの疾患概念としてとらえるべきと考え、episodic eosinophilic dermatosis of the face (EEDF) と命名した。

さらに、小児型は、古典型(太藤病)と異なり、短期で自然治癒する例が多いこと、古典型の多い

本邦ではほとんど報告例がないこと(1980年から2010年で4例)ことから、疾患単位としての独立性に問題があると考えた。海外で小児型として報告されている症例の少なくとも一部は、虫刺症などのEPF以外の疾患である可能性がある。あるいは、本邦では、小児型は、EPF以外の疾患としてとらえられている可能性がある。したがって、その疾患概念・独立性が確立するまでは、小児型は特殊型の一型として把握すべきと考えた。

#### E. 結論

古典型EPF、免疫抑制関連型EPFの疾患概念は、コンセンサスが得られている。その一方で、小児型については、疾患独立性については結論がでない。さらに、EEDFのように、非典型的な臨床所見を呈するが、治療反応性からEPFの亜型とすべき疾患単位の存在が確認された。

以上から、我々は、EPFを以下の3型に分類することを提唱する。

(1) 古典型：太藤病に同義

(2) 免疫抑制関連型：HIV感染による後天性免疫不全症、および骨髄移植後や悪性疾患による免疫不全状態に続発するEPF

(3) 特殊型：いまだ一定のコンセンサスが得られていないが、臨床症状、治療反応性、病理組織所見から、EPFの亜型と考えて矛盾しない疾患群。EEDF、小児型EPFを包括する。

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表

学会発表

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

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

該当せず

## 図とその説明

図1：各症例の臨床症状

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

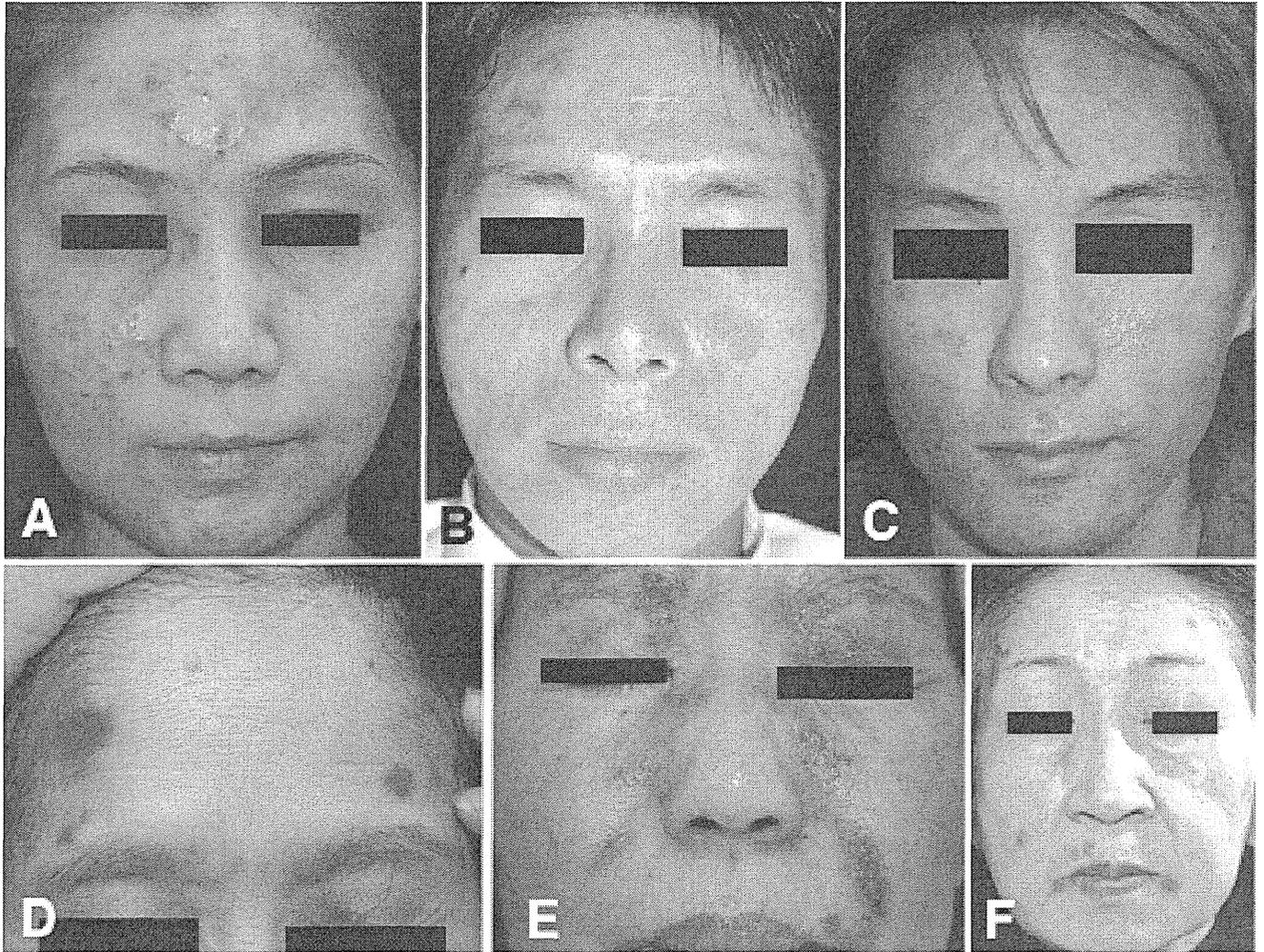


図2：各症例の病理組織

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

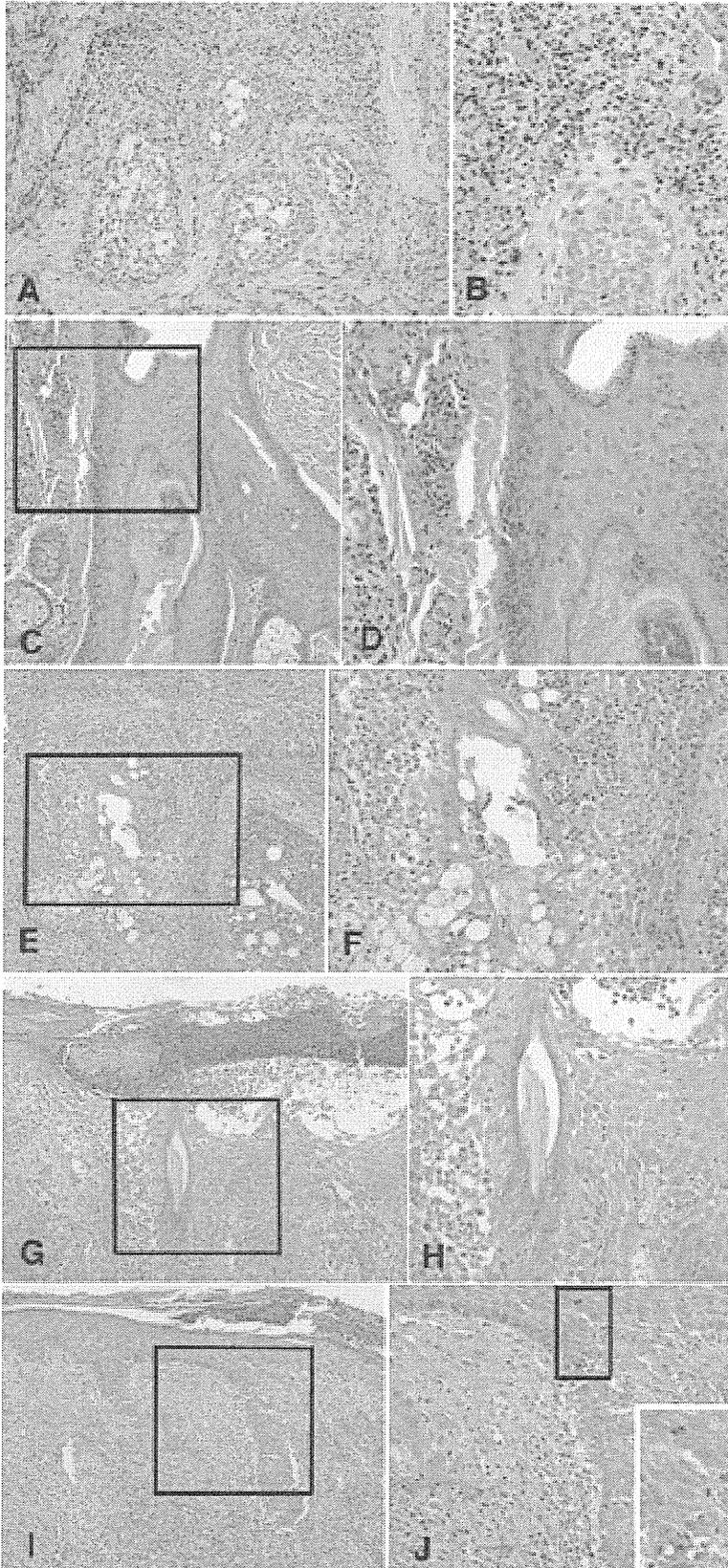


表 1 : 各症例の臨床症状／経過と治療

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

\*HAART: highly active antiretroviral therapy