

201231077B

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業
(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～平成24年度 総合研究報告書

研究代表者 宮地 良樹

平成25年(2013) 3月

平成 23 年度 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

平成 24 年度 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	非常勤講師
	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
	遠藤雄一郎	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	非常勤講師
	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
	藤山俊晴	浜松医科大学皮膚科学	助教
	中島大毅	産業医科大学皮膚科	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
	加藤真弓	京都大学医学研究科皮膚科学	
	江川形平	京都大学医学研究科皮膚科学	特別研究員
	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	助教

目 次

I. 総合研究報告

平成 23 年度～平成 24 年度総合研究報告	
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における地域発症率からみた衛生環境仮説の検証	21
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	
藤山俊晴 浜松医科大学皮膚科学 助教	
中島大毅 産業医科大学皮膚科 助教	
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	29
野村尚史 京都大学医学研究科皮膚科学 非常勤講師	
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 助教	
好酸球性膿疱性毛包炎における生活の質の評価	39
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	43
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	
好酸球性膿疱性毛包炎の国内文献的検討	50
藤澤章弘 京都大学医学研究科皮膚科学 助教	
加藤真弓 京都大学医学研究科皮膚科学	

好酸球性膿疱性毛包炎の海外文献的検討-----55

谷崎英昭 京都大学医学研究科皮膚科学 非常勤講師

加藤真弓 京都大学医学研究科皮膚科学

好酸球性膿疱性毛包炎の診療実態に関する研究-----58

山本洋介 京都大学医学研究科医療疫学 講師

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表-----65

平成 23 年度

平成 24 年度

Ⅳ. 研究成果の刊行物・別刷-----73

【 I 】

総合研究報告

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 京都大学大学院医学研究科 皮膚科 教授

研究要旨

太藤病、別名、好酸球性膿疱性毛包炎 (eosinophilic pustular folliculitis; EPF) は、そう痒を伴う毛包一致性の無菌性好酸球性膿疱膿疱が主に顔面に出現する難治性疾患である。非ステロイド系抗炎症薬インドメタシンが奏効するがその医学的根拠はまだ解明されていない。

EPFは尋常性ざ瘡や酒さなどと誤診され、長期にわたり不適切な治療を受ける症例も多い。その理由としてEPFの認知度が低いこと、病態不明であること、明解な診断指針・治療方針が存在しないことがある。これらの問題を解決する為、本研究では(1) 全国規模疫学調査による現状の把握、(2) 病態解明、(3) 病型新分類と診断・治療アルゴリズムの作成を具体的目標とし、次の結果を得た。

- (1) 疫学：本邦の患者数は約2000人と推定された。EPF患者の生活の質(QOL)は、重症の尋常性乾癬患者と同程度まで低下することが明らかになった。
- (2) 病態：プロスタグランジン(PG) D2/J2の関与が明らかになった。病変部では、PGD合成酵素発現増強→PGD2合成/PGJ2変換→脂腺細胞転写因子PPAR γ 活性化→好酸球遊走因子CCL26産生、その結果好酸球の浸潤が起こると推測された。
- (3) 病型新分類と診断・治療アルゴリズム：新病型分類では、非特異的な症例も「特殊型」として包括した。アルゴリズムは、必要な検査、鑑別診断、標準的治療法の選択を流れ図で明解に示し、専門外の医師・研究者にも理解しやすいよう工夫した。

以上の成果は、EPFに限らず、好酸球関連の難治疾患の病態解明と治療に貢献するものであり、新たな治療方法、新薬の開発に繋がるものとして期待される。

研究分担者

戸倉新樹・浜松医科大学皮膚科・教授
野村尚史・京都大学医学研究科皮膚科非常勤講師
谷岡未樹・同上・講師
鬼頭昭彦・同上・助教
藤澤章弘・同上・助教
谷崎英昭・同上・非常勤講師
遠藤雄一郎・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

太藤病、別名、好酸球性膿疱性毛包炎 (eosinophilic pustular folliculitis; EPF) は、太藤重夫が1965年に発見した疾患である。本研究は、EPFの病態解明、病型分類の再検討、診断・治療アルゴリズムの作成を目的とする。

EPFはそう痒を伴う毛包一致性好酸球性膿疱が、顔面に好発する。しばしばステロイド外用に抵抗するが、非ステロイド系抗炎症薬(NSAID)の内服が著効する。しかし現実には難治性ざ瘡やアトピー性皮膚炎と誤診され、不適切な治療を受け続ける患

者が存在するなどの問題が存在する。

EPFにおけるこれらの問題は、認知度が低いこと、病態が不明であること、明解な診断治療指針がないことが原因であると考えられる。本研究ではこれらの課題を解決するため具体的目標を(1) 全国規模疫学調査、(2) 病態解明、(3) 新病型分類と診断・治療アルゴリズムの作成の三項目に設定した。

B. 方法

本研究は、疫学調査、病態解明、新病型分類と診断・治療アルゴリズムの作成の三つのテーマを設定し、2010年度から2012年度にわたり施行した(図1)。各テーマの研究方法は以下の通りである。

(1) 疫学調査

2010年度、国内外の文献を網羅的に調査するとともに、全国皮膚科専門医主研修認定施設(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た。疫学データを2011年度から2012年度にかけて解析し、本邦におけるEPFの病型・特色を考察析した。

(2) 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)に焦点をあてた。次いでEPFの特徴である好酸球浸潤とPGの関係を解析した。

2010年度は病変部におけるPG合成酵素を免疫組織学的に解析した。

2011年度から2012年度は、PGと好酸球遊走の関係を培養細胞系で解析した。

(3) 新病型分類と診断・治療アルゴリズムの作成

疫学調査や文献調査から得た知見から、本邦におけるEPFの特色を検討した。また従来の病型分類と比較し、新たな分類を検討した。さらに診断・治療ステップを流れ図で表現し、分かりやすいアルゴリズムを作成した。

C. 研究結果

本研究から、国内EPF患者数が約2000人であることがはじめて明らかにされた。また病態形成にプロスタグランジンが重要な役割を果たすことわかった。更に新病型分類と診断・治療アルゴリズムの作成に成功した(図2)。これらの研究成果は、EPFをはじめとする好酸球性疾患の治療・診断、新薬開発、unmet medical needsの解決に応用できる。

テーマごとの研究結果を以下に記す。

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施設への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などに対する反応性における検討を行い、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3)。

(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(図4)。

(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受容体非依存的な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の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と結論した。

(2) PGJ2とPPAR γ によるCCL26発現

PGJ2は転写因子の一種であるPPAR γ 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 γ 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 γ 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 γ 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 γ 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 γ に作用し、CCL26の産生を誘導することが明らかになった(図5)。したがってPGJ2からPPAR γ 活性化に至る経路がEPFの新たな治療標的となると考える。

(4) Toll様受容体の関与

以上の実験結果からEPFの発症は、PGD2の過剰産生が端緒となる可能性が示唆される。一方HIV関連EPFの一部においては、マラセチアなどの病原体の関与が示唆されている。そこで病原体の検出受容体として機能するToll様受容体シグナルがPGD2の産生に関係すると仮定し、種々のToll様受容体アゴニストで脂腺細胞を刺激した。その結果、いくつかのアゴニストがPGD2の産生を促進することを確認した。

3. 病型再分類と診断・治療アルゴリズム

(1) 病型新分類

従来EPFは、古典型、HIV関連、小児型の3つに分類されてきた(図6)。しかし従来の分類には二つの問題が存在する(図7)。

第一に小児型は、特異的組織所見を欠く症例が存在すること、臨床経過が短期間で自然治癒する例が多いこと、虫刺症等との鑑別が完全でないこと、などから、その疾患独立性に疑問が呈されている。

第二に、従来の分類には当てはまらないEPF様疾患としてEEDF (episodic eosinophilic dermatosis of the face) がある(図8)。EEDFは、EPFに特徴的な臨床所見を示さないが、インドメタシンが著効し、組織学的にはEPFで矛盾しない所見を示すことから、EPFの亜型と考えられる。

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を作成した(図9)。

(2) 診断・治療アルゴリズム

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10)。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。

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、70%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。

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だ。

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。しかしながら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かった。

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。今後の課題である。

病態解明においては、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) D2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PGD2受容体を直接介するものではなく、意外にもPGD2代謝産物であるPGJ2の作用であること、またPGJ2の受容体である転写因子PPAR γ 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病態解明に応用可能である。

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わたり投与される症例も多い。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幾つかの治療選択肢がある。本研究で作成した新病型分類と診断・治療アルゴリズムは、正確かつ迅速な診断の助けとなり、社会的意義も大きい。

E. 結論(図11)

EPF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、強いそう痒と、皮膚外面の異常による精神的苦痛により、EPF患者のQOLは著しく低下することが明らかになった。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る。

本研究は、認知度が低いために日常診療で見落とされがちなEPFの認知度向上、病

態解明、診断治療アルゴリズムの作成を目標とし、目的を達成した。成果の一部は、国内外医学雑誌に発表した。現在、Plaza UMINを介してインターネット上に公開し幅広い層に知見を提供する準備を進めている。

本研究の成果は、医療界内外にEPFの重要性を啓発すると期待される。またEPF以外の好酸球関連難治疾患の病態解明と治療開発にも貢献すると考える。同時に新薬開発の動機づけともなり、経済的な効果も生ずると期待する。また将来、unmet medical needsの解決につながると期待する。

本研究により病態解明が一段と進んだ。病変部において産生されたPGD2はPGJ2に代謝される。それが脂腺細胞の転写因子PPAR γ に作用し、好酸球遊走因子CCL26の産生を誘導することを世界ではじめて見いだした。

新病型分類では非典型的な臨床像を示すタイプを特殊型として包括した。その結果、今後、従来のEPF分類にあてはまらない症例もEPFとして正しく診断されると期待される。診断・治療アルゴリズムは、必要な検査、鑑別診断、標準的治療法を簡明な流れ図で示した。今後、EPFの適切な診断・治療が促進されると予想する。ひいては、医療費の削減と国民健康の増進へ貢献するものと期待する。

本研究期間終了後も、我が国発の疾患概念であるEPFの研究を継続し、少しでも多くの患者を苦痛から解放し、ひいては厚生労働事業に還元したいと考える。

F. 研究危険情報
なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 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 Derm Venereol. 2013.Jan;93(1)100-1

2. Nakahigashi K, Otsuka A, Doi H, Tanaka S, Okajima Y, Niizeki H, Hirakiyama A, Miyachi Y, Kabashima K.
Prostaglandin E2 Increase in Pachydermoperiostosis Without 15-hydroprostaglandin Dehydrogenase Mutations.
Acta Derm Venereol. 2013.93(1)118-9
3. Ono S, Otsuka A, Miyachi Y, Kabashima K. No Basophil Infiltration in Alopecia Areata Irrespective of the Intensity of Eosinophil Infiltration.
Acta Derm Venereol. In press
4. Hara-Chikuma M, Chikuma S, Sugiyama Y, Kabashima K, Verkman AS, Inoue S, Miyachi Y
Chemokine-dependent T cell migration requires aquaporin-3 -mediated hydrogen peroxide uptake.
J Exp Med. 2012;209(10):1743-52
5. Kabashima-Kubo R, Nakamura M, Sakabe J, 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 2012;67: 37-43.
6. Kashiwakura J, Okayama Y, Furue M, Kabashima K, Shimada S, Ra C, Siraganian RP, Kawakami Y, Kawakami T. Most Highly Cytokinergic IgEs

- Have Polyreactivity to Autoantigens.
Allergy Asthma Immunol Res 2012;4:
332-40
7. Kayama T, Otsuka A, Miyachi Y, Kabashima K.
Improvement of anti-TNF α antibody-induced pustular psoriasis by azathioprine.
Eur J Dermatol. 2012;22(4):565-6
 8. Matsumura Y, Miyachi Y.
Atypical clinical appearance of eosinophilic pustular folliculitis of seborrheic areas of the face.
Eur J Dermatol. 2012;22(5):658-62
 9. Nagao K, Kobayashi T, Moro K, Ohyama M, Adachi T, Kitashima DY, Ueha S, Horiuchi K, Tanizaki H, Kabashima K, Kubo A, Cho YH, Clausen BE, Matsushima K, Suematsu M, Furtado GC, Lira SA, Farber JM, Udey MC, Amagai M.
Stress-induced production of chemokines by hair follicles regulates the trafficking of dendritic cells in skin.
Nat Immunol 2012;13: 744-52
 10. Nagase H, Nakachi Y, Ishida K, Kiniwa M, Takeuchi S, Katayama I, Matsumoto Y, Furukawa Y, Morizane S, Kaneko S, Tokura Y, Takenaka M, Hatano Y, Miyachi Y
IL-4 and IL-12 Polymorphisms are Associated with Response to Suplatast Tosilate, a Th2 Cytokine Inhibitor, in Patients with Atopic Dermatitis.
The Open Dermatology Journal, 6:42-50, 2012.
 11. 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. 2012;129(2):536-43
 12. Nakajima S, Igyártó BZ, Honda T, Egawa G, Otsuka A, Hara-Chikuma M, Watanabe N, Ziegler SF, Tomura M, Inaba K, Miyachi Y, Kaplan DH, Kabashima K.
Langerhans cells are critical in epicutaneous sensitization with protein antigen via thymic stromal lymphopoietin receptor signaling.
J Allergy Clin Immunol. 2012;129(4):1048-55
 13. Otsuka A, Miyagawa-Hayashino A, Walls AF, Miyachi Y, Kabashima K.
Comparison of basophil infiltration into the skin between eosinophilic pustular folliculitis and neutrophilic folliculitis.
J Eur Acad Dermatol Venereol 2012;26: 527-9
 14. Kabashima-Kubo R, Nakamura M, Sakabe J, 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 2012;67: 37-43.
 15. 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
16. 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.
17. Egawa G, Kabashima K. 2011. Skin as a
peripheral lymphoid organ: revisiting the
concept of skin-associated lymphoid
tissues. J Invest Dermatol 131: 2178-85
18. 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
19. 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
20. 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
21. 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.
22. 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.
23. Honda T, Miyachi Y, Kabashima K.
Regulatory T cells in cutaneous immune
responses.
J Dermatol Sci. 63:75-82, 2011.
24. 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
25. Matsumoto R, Nakamizo S, Tanioka M,
Miyachi Y, Kabashima K.
Leukocytoclastic vasculitis with
eosinophilic infiltration in an
HIV-positive patient.
Eur J Dermatol. 2011 21(1):103-4
26. 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.
27. 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.
28. 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
29. Moniaga CS, Kabashima K. 2011. Filaggrin in atopic dermatitis: flaky tail mice as a novel model for developing drug targets in atopic dermatitis. *Inflamm Allergy Drug Targets* 10: 477-85
30. Morita K, Miyachi Y, Furuse M
Tight junctions in epidermis: from barrier to keratinization. *Eur J Dermatol.* 2011 Jan-Feb ;21 (1) : 12-7
31. 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.
32. 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.
33. 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
34. 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
35. 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
36. 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

37. 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
38. 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.
39. 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
40. 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
2. 学会発表
Yoshiki Miyachi
Skin diseases first described by Japanese dermatologists. 22nd World Congress of Dermatology, Seoul, 2011.5/22-30

Yoshiki Miyachi
Acne in Japan. Annual Meeting of the Korean Society for Acne Research, Seoul, March 10, 2012.
- H. 知的財産権の出願・登録状況
該当無し

図1：研究実施経過のまとめ

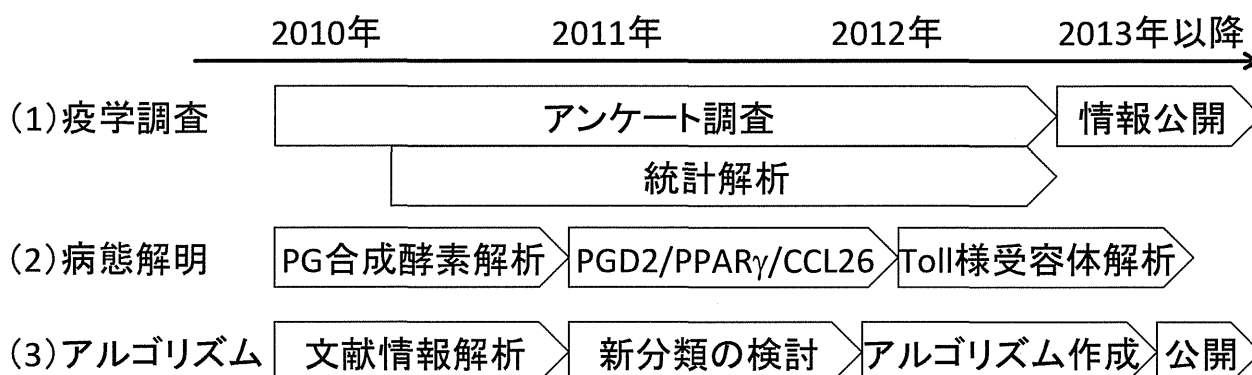


図2：研究目標と成果のまとめ

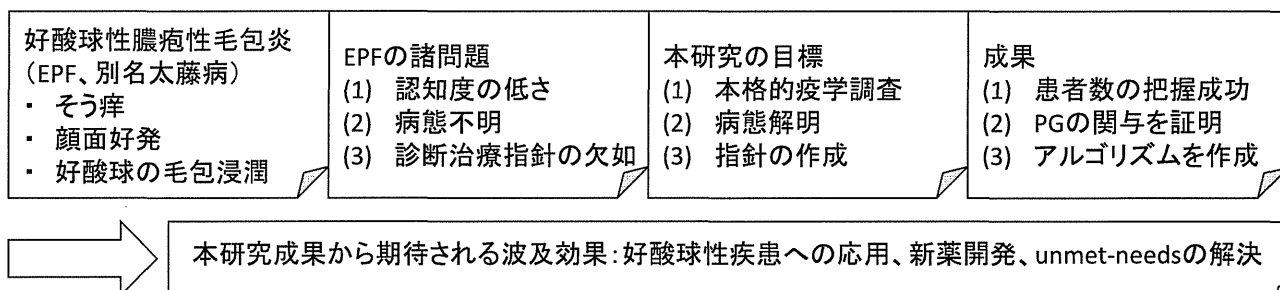


図3：全国専門皮膚科医研修施設のアンケート調査

	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 4 : 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 5 : 好酸球性膿疱性毛包炎の病態解明

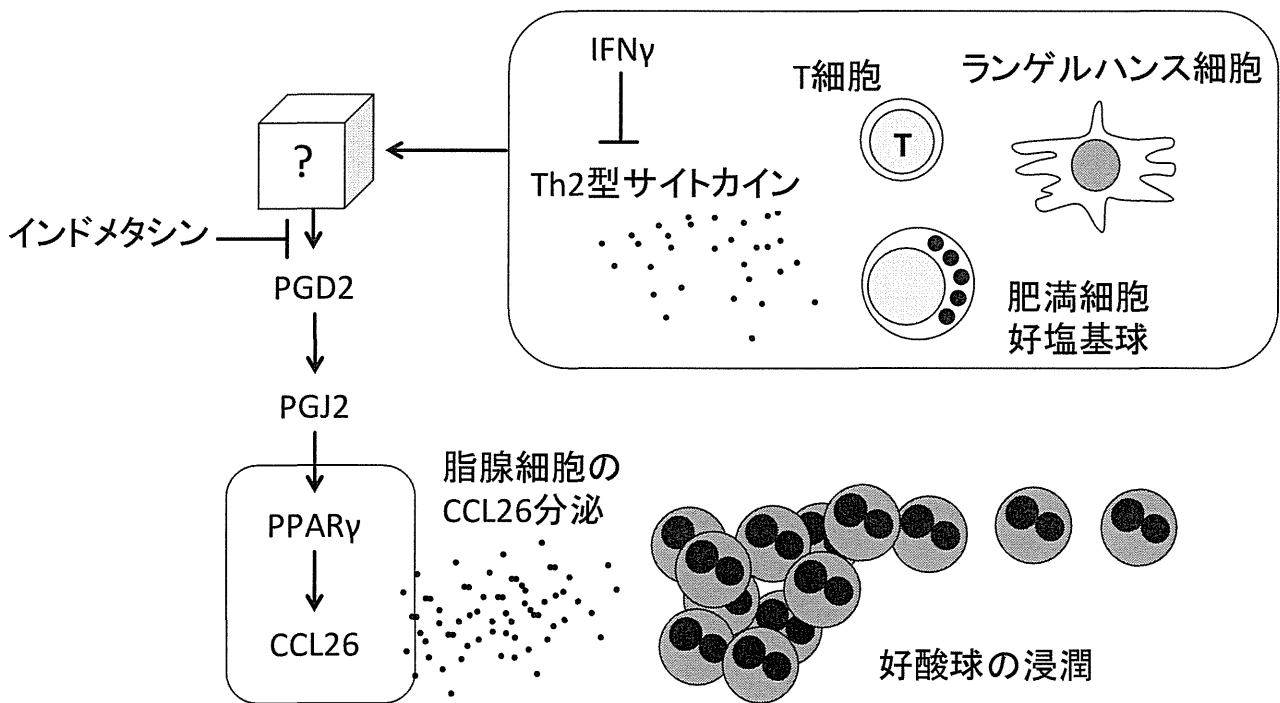


図 6 : 従来の好酸球性膿疱性毛包炎分類

	古典型	HIV 関連型	小児型
病変の特徴	・辺縁に膿疱を環状に配列 ・膿疱は融合傾向	・紅斑が主体 ・膿疱は孤立性	・孤立性丘疹
病変の分布	顔面、体幹、四肢、掌蹠	顔面、頸部、体幹（掌蹠の報告なし）	頭皮
症状	そう痒	そう痒	そう痒
経過	・遠心性に拡大 ・中心治癒傾向を示しながら色素沈着 ・数ヶ月から数年にわたる寛解増悪	・HIV 感染に合併 ・HAART 療法に続発	・数日から数週間にわたる 間歇性の再燃
病理組織	・好酸球浸潤による外毛根鞘の細胞間浮腫、海綿状態、水疱形成（早期） ・毛包全体と脂腺を巻き込む好酸球浸潤（進行期） ・毛包周囲表皮の海綿状態、好酸球を容れた表皮内膿疱 ・真皮への好酸球を混じる単核球の稠密な細胞浸潤	・古典型と同じ	・毛包・脂腺周囲の真皮への好酸球浸潤
治療反応性	・インドメタシン内服が奏効	・インドメタシン内服が奏効	・ミノマイシン内服 ・ステロイド外用
補足		・時にニキビダニや真菌を認める	

HAART: highly active anti-retroviral therapy

図 7 : 従来の好酸球性膿疱性毛包炎分類の問題点

- (1) 小児型の疾患独立性は確立されていない
- (2) 従来の分類に当てはまらない EPF 様疾患が存在する（図 8 参照）

図 8 : EEDF (episodic eosinophilic dermatosis of the face) の自験例

症例	年齢	性	発疹	部位	痒み	治療	備考
1	39	女	丘疹	額、頬	あり	トラニラスト内服 (インドメタシンは腹部症状のため内服を継続できず)	
2	40	男	丘疹・紅斑	額、頬	あり	インドメタシン内服 プロトピック外用	
3	29	男	丘疹・紅斑	眼囲を除く顔面全体	あり	HAART	AIDS
4	56	女	浸出性紅斑	額、眉、鼻唇溝	あり	インドメタシン内服	
5	60	女	浸出性紅斑	側頭部、頬、口囲	あり	インドメタシン内服	

HAART: highly active anti-retroviral therapy

AIDS: acquired immune deficiency syndrome

図 9 : 好酸球性膿疱性毛包炎の新病型分類

	Classic	Immunosuppression associated	Atypical	
			Infancy-associated	EEDF
Complications	Eosinophilia (%)	HIV, malignancy, BMT	None	Varied
Pruritus	Yes	Yes	Yes	Yes
Distribution (reference 8 and 15)	- Face (88%), trunk (40%), extremities (26%), palms/soles (18%), scalp (11%)	- Face (67%), trunk (61%), extremities (11%), scalp (17%)	- Scalp (50-100%), rest of the body (50-65%)	- Dominantly face - Periorbital sparing
Clinical findings	- Sterile papulopustules - Centrifugal extension - Coalescence at periphery - Pigmentation	- Atypical plaques; erythematous or urticarial - Independent papulopustules	- Scattered papulopustules - Short duration	- Papulopustules or erythema - Possibly centrifugal - Pigmentation - Responsive to IND
Histology	- Infundibular spongiosis and vesicles with eosinophil-dominant infiltration - Eosinophilic infiltration in follicles and sebaceous glands	- Same as classic	- Not fully characterized	- Eosinophilic infiltration in follicles or sebaceous glands - Subcorneal eosinophilic pustules
Treatment	- nbUVB - Oral IND - Oral tranilast - Oral antibiotics - Oral cyclosporine - Topical tacrolimus	- nbUVB - Treatment of the complications - Same as classic	- Topical steroids - Oral antibiotics	- Same as classic

Table 1. Summary of EPF subtypes

Abbreviations: IND, indomethacin; EEDF, episodic eosinophilic dermatosis of the face; HIV, human immunodeficiency virus; BMT, bone marrow transplantation.

図 10 : 好酸球性膿疱性毛包炎の診断・治療アルゴリズム

