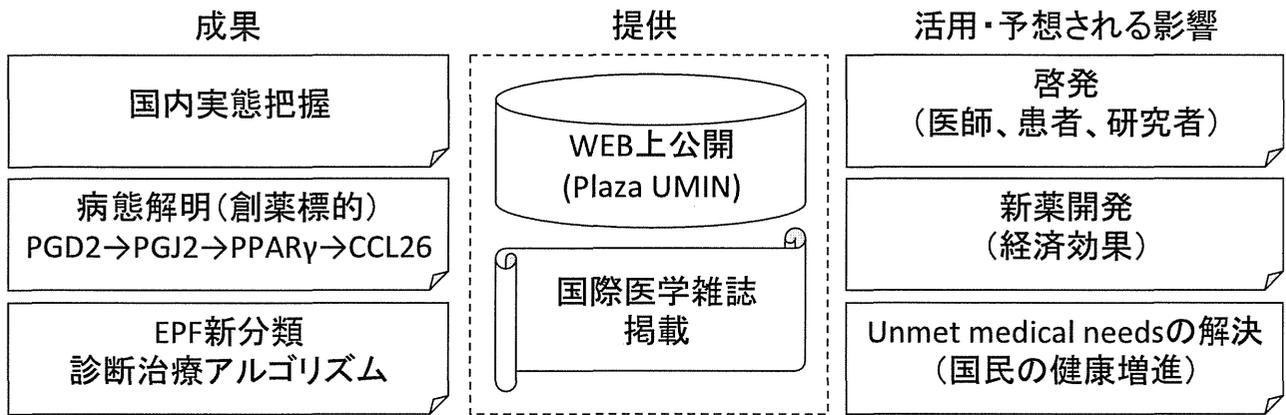


図 11：本研究の成果と情報提供およびその波及効果



【Ⅱ】

分担研究報告

平成 23 年～平成 24 年 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

分担研究者 戸倉新樹 浜松医科大学医学部 皮膚科学 教授

研究要旨

好酸球性膿疱性毛包炎 (EPF) は Th2 細胞の高 IL-5 発現を伴う疾患であり、Th1 変調を導く治療が有効である。EPF において 1) 環境仮説的疫学調査と、2) 病型を踏まえての鑑別疾患の重要性を研究した。1) 我々は北九州産業医大医療圏において、多発 Bowen 病患者が八幡東区、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観察し、同症が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見出した。一方、EPF の単位人口当たりの発症率を調べたところ、逆に戸畑区で高く、八幡東区で低いことを確認した。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、環境仮説を示唆させた。しかしアトピー性皮膚炎と EPF の合併例はみられず、異なった機構で両者は発症していることを示した。2) EPF の鑑別診断には、皮疹の形状の類似性によるもの、Th2 変調のために類似性を生ずるもの、2つのパターンがあり、それぞれについて総説化した。

共同研究者

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

A. 研究目的

皮膚の Th2 病として、アトピー性皮膚炎以外に、好酸球性膿疱性毛包炎 (EPF)、木村氏病、Wells 症候群、水疱性類天疱瘡、痒疹、皮膚 T 細胞性リンパ腫などがある。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。それはアトピー性皮膚炎では、Th2 の浸潤が、臨床的には浮腫性紅斑、組織的には多少の好酸球が混じる T 細胞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ためである。つまり EPF では毛包上皮あるいはその周囲の好塩基球からのケモカインなどの産生がアトピー性皮膚炎とは決定的に異なるといえる。EPF は Th2 の高 IL-5 発現を伴う疾患であり、それによって好酸球増多をもたらす。また EPF では、Th1 変調を導く治療、例えばインターフェロン- γ が有効である。アトピー性皮膚炎は Th2 病と言われながら、インターフェロン- γ は必ずしも有効ではない。それは、アトピー性皮膚炎の慢性病変形成には Th1 が病態参加しているからである。EPF はアトピー性皮膚炎と比較しても純粋な Th2 病であるといえよう。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みられるか検討するために、北九州市及び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。

加えて、EPF の鑑別診断の重要性を鑑み、日常診療上、鑑別すべき疾患を総説化することを試みた。

B. 研究方法

(1) 衛生環境仮説の検証

1998 年 1 月から 2007 年 12 月までの 10 年間に産業医科大学病院皮膚科を受診し、皮膚生検にて組織学的に EPF と診断された 15 例を対象とした。各年別患者数、性別、年齢別頻度、地域別頻度について調査を行った。

また、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。

(2) EPF の鑑別診断

EPF に類似し、鑑別を要する疾患を、皮疹形態と Th2 変調免疫状態から列挙し、診療上の陥り易いピットフオールについて考察した。

C. 研究結果

(1) 衛生環境仮説の検証

1. 北九州市での調査結果

1) 患者数および年別患者数

1998 年～2007 年の 10 年間における 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)。

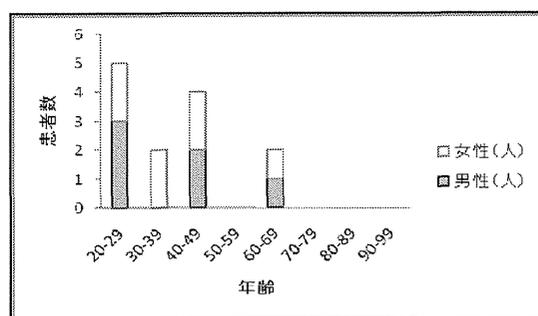


図1. 北九州医療圏における EPF 患者

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 2)。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。

(2) EPF の鑑別疾患

臨床像における鑑別すべき疾患として、白癬、ざ瘡、酒さ、湿疹性病変、顔面肉芽腫、自己免疫性環状紅斑(シェーグレン症候群)、膿疱性皮膚疾患が挙げられる。臨床像に加え組織学的にも、毛包性ムチン沈着症、菌状息肉症などの皮膚 T 細胞リンパ腫が重要である。

D. 考察

(1) 衛生環境仮説の検証

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⁴⁾、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。

(2) EPF の鑑別疾患

皮膚 T 細胞リンパ腫の初期病変は特に注意を要することが、自験例を通じて明らかとなった。この症例は当初、EPF と診断され、年余の経過中に原発皮膚未分化大細胞型リンパ腫となり、腫瘤を形成した。皮膚 T 細胞リンパ腫は Th2 に変調しており、ときに好酸球増多と組織内好酸球浸潤をみる。とくに毛包内好酸球浸潤を示す場合は、EPF との鑑別が極めて困難となることが明らかとなった。

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。

EPF と診断する際、皮膚 T 細胞リンパ腫は、古典的な鑑別診断である白癬などに加え、極めて重要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 原著論文

1. Fujiyama T, Tokura Y: Clinical and histopathological differential diagnosis of eosinophilic pustular folliculitis. *J Dermatol* (in press).

2. 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. *産業医科大学雑誌* (印刷中).

3. Bito T, Sawada Y, Tokura Y:

Pathogenesis of cholinergic urticaria in relation to sweating. *Allergol Int* (in press).

4. Hiroike M, Sakabe JI, Kobayashi M, Shimauchi T, Ito T, Hirakawa S, Inoh A, Tokura Y: Acicular, but not globular, titanium dioxide nanoparticles stimulate keratinocytes to produce pro-inflammatory cytokines. *J Dermatol* (in press).

5. Takigawa M, Tokura Y, Shimada S, Furukawa F, Noguchi N, Ito T, The Acne Study Group: Clinical and bacteriological evaluation of adapalene 0.1% gel plus nadifloxacin 1% cream versus adapalene 0.1% gel in patients with acne vulgaris. *J Dermatol* (in press).

6. Sawada Y, Nakamura M, Kabashima-Kubo R, Shimauchi T, Kobayashi M, Tokura Y: Defective epidermal induction of S100A7/psoriasis associated with low frequencies of skin-infiltrating Th17 cells in dermatophytosis-prone adult T cell leukemia/lymphoma. *Clin Immunol* (in press).

7. 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).

8. Shimauchi T, Sasada K, Kito Y, Mori T, Hata M, Fujiyama T, Ito T, Hirakawa S, Tokura Y: CD8⁺ Sézary syndrome with IL-22 production modulated by bacterial sepsis. *Br J Dermatol* (in press).

9. Ito T, Shimomura Y, Farooq M, Suzuki N, Sakabe J-I, Tokura Y: Trichorhinophalangeal syndrome with low expression of TRPS1 on hair follicles. *J Dermatol* (in press).

10. Ito T, Shimada S, Mori T, Tokura Y: Alopecia areata possibly induced by autoimmune reaction in a patient with HTLV-I-associated myelopathy. *J Dermatol* (in press).
11. Yamaguchi H, Tatsuno K, Sakabe J, Tokura Y: Second report of FLG R501X mutation in Japanese patients with atopic dermatitis. *J Dermatol* (in press).
12. Ito T, Mori T, Fujiyama T, Tokura Y: Dramatic exacerbation of palmoplantar pustulosis following strongly positive nickel patch testing. *Int J Dermatol* (in press).
13. Umayahara T, Shimauchi T, Fujiyama T, Ito T, Hirakawa S, Tokura Y: A pediatric case of acute generalized exanthematous pustulosis induced by acetaminophen with high serum levels of IL-8 and IL-22: *Acta Derm Venereol* (in press).
14. Ito T, Shimomura Y, Ogai M, Sakabe J-I, Tokura Y: Identification of a novel heterozygous mutation in the first Japanese case of Marie Unna hereditary hypotrichosis. *J Dermatol* (in press).
15. Majima Y, Yagi H, Tateishi C, Groth S, Schmidt E, Zillikens D, Koga H, Hashimoto T, Tokura Y: A successful treatment with ustekinumab in a case of anti-laminin- γ 1 pemphigoid associated with psoriasis. *Br J Dermatol* (in press).
16. Ikeya S, Urano S, Sakabe J-I, Ito T, Tokura Y: Erythrokeratoderma variabilis: First Japanese case documenting GJB3 mutation. *J Dermatol* (in press).
17. Suzuki T, Moriki M, Shimauchi T, Ito T, Hirakawa S, Yokura Y: Subcutaneous granuloma annulare following influenza vaccination: Case report and review of the literature. *Dermatologica Sinica* (in press).
18. Kasuya A, Ikawa T, Hirakawa S, Hashizume H, Tokura Y: Granulocyte-colony stimulating factor-producing cutaneous anaplastic large cell lymphoma with cerebral metastasis. *Acta Derm Venereol* 93: 87-88, 2013.
19. 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.
20. 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* 54: 520-527, 2013..
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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* 69: 140-147, 2013.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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).
31. 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.
32. 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.
33. 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* 22:268-269, 2012.
34. 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* 165:1364-1366, 2011.

35. Kito Y, Hashizume H, Tokura Y. Rosacea-like Demodicosis Mimicking Cutaneous Lymphoma. *Acta Derm Venereol* 92:169-170, 2012.
36. 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* 66: 182-184, 2012.
37. Kito Y, Ito T, Hashizume H, Tokura Y. High-dose Intravenous Immunoglobulin Monotherapy for Drug-induced Hypersensitivity Syndrome. *Acta Derm Venereol* 92:100-101, 2012
38. 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.
39. 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.
40. Bito T, Kabashima R, Sugita K, Tokura Y. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia on the leg successfully treated with Th2 cytokine inhibitor suplatast tonsilate. *J Dermatol* 38:300-302, 2011.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
- 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. 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

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

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

G. 知的所有権の取得状況

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た。2010 年度は、病変部 PGD2 の増加と、脂腺細胞による好酸球遊走因子 CCL26 産生増加を見いだした。2011 年度には、この変化に脂腺細胞の転写因子 PPAR γ が必須の要素であることを証明した。すなわち PGD2 \rightarrow 脂腺細胞 PPAR γ \rightarrow 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 γ (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 γ 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 γ 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 γ により制御されていることがわかった。PGJ2はPPAR γ 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→PGJ2→脂腺細胞PPAR γ →

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。

E. 結論

本研究により、PGD2、PGJ2、PPAR γ 、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 γ 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, Hirokawa 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- α through the H1-receptor. *J Dermatol Sci*. 2011 Jan;61(1):79-81

2) 総説

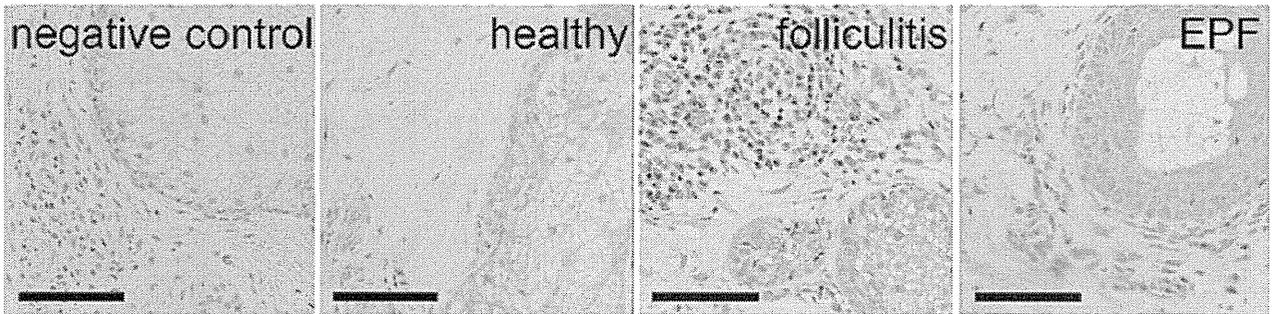
1. 野村尚史 松村由美 椛島健治 宮地良樹 太藤病の病型 2013 皮膚病診療 35(2): 129-136.
2. Kitoh A., **Nomura T.**, Kabashima K. TGFb1,

- 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- β 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 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
 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. 12th 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 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
 - 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

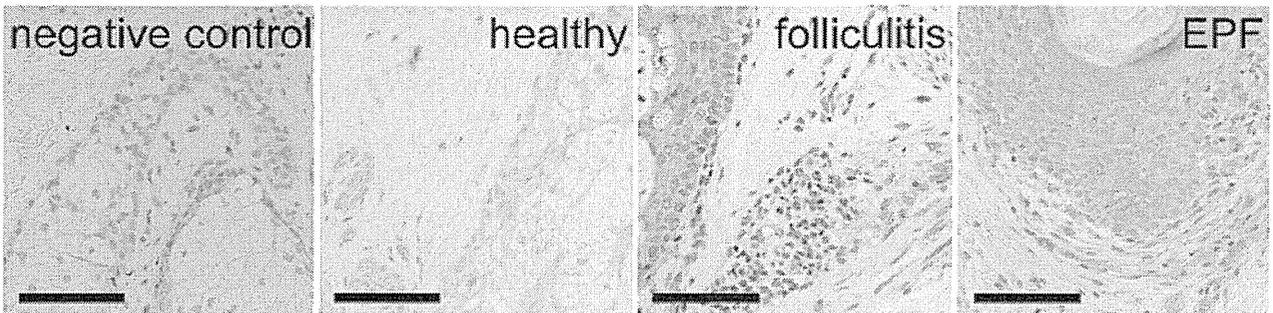


図 2

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

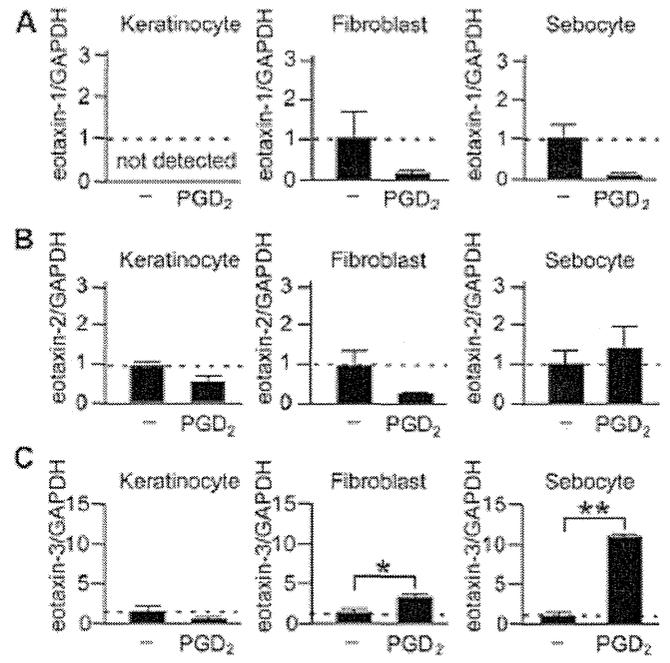


図 3 ヒト脂腺細胞の eotaxin-3 (CCL26) 産生における、DP1、CRTH2 の役割。

ヒト脂腺細胞株 SZ95 を 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。

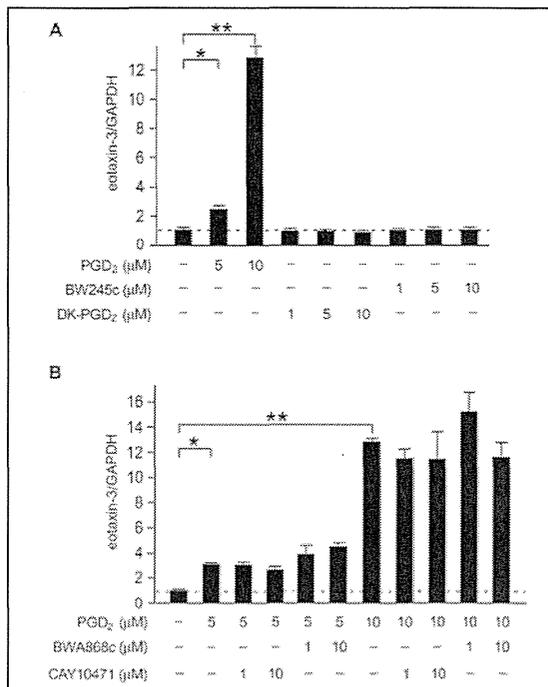


図4 PPAR γ による eotaxin-3 (CCL26) 産生誘導

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。

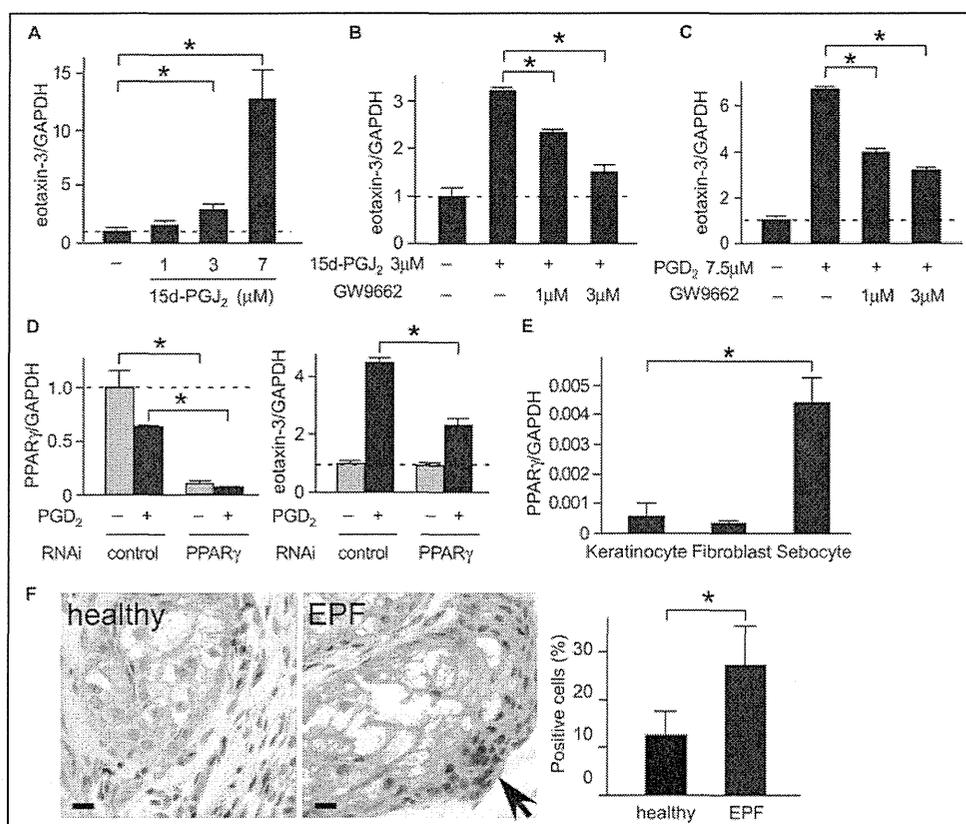
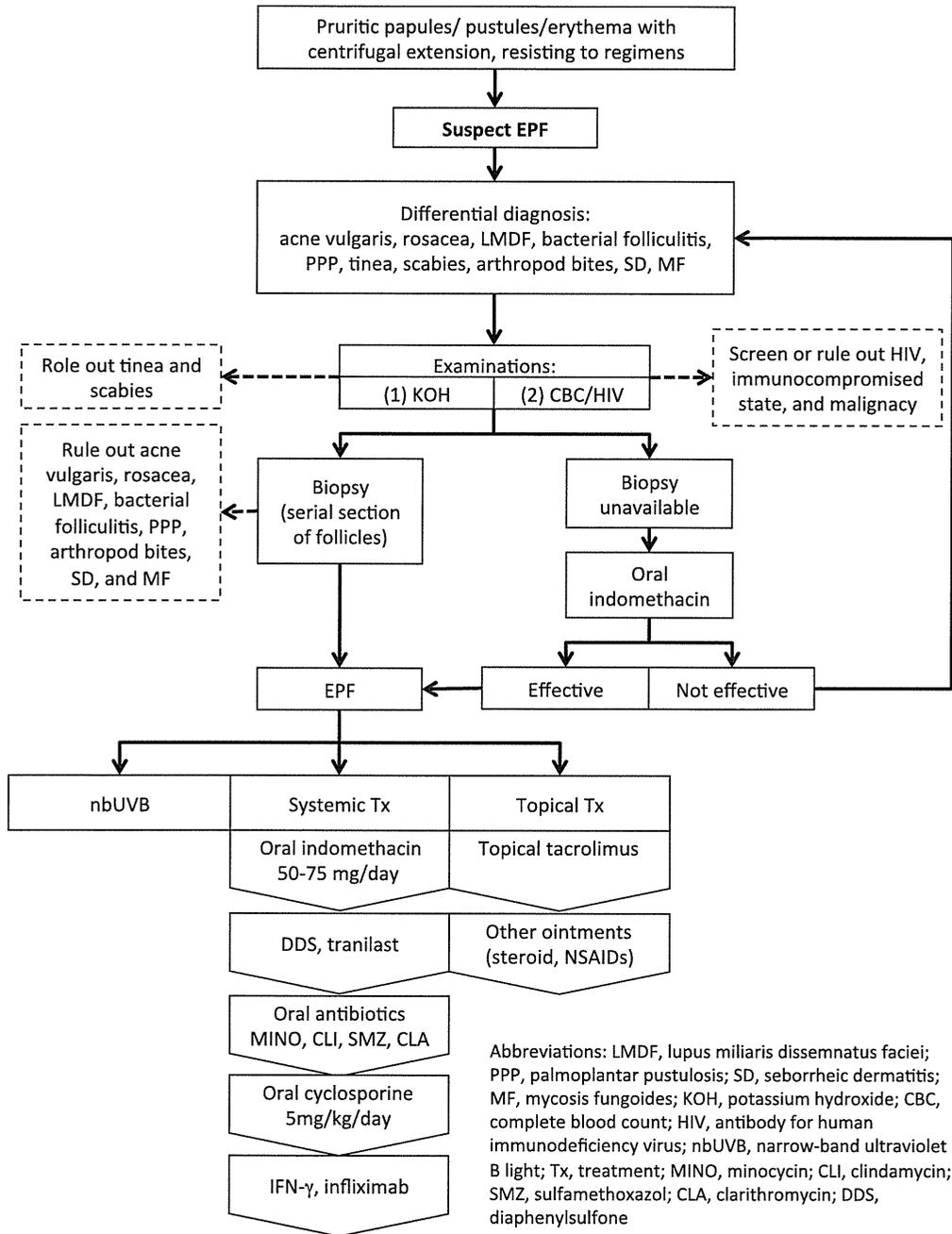


図5 EPF 診断・治療アルゴリズム



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か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) 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