

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 (EPF、eosinophilic pustular folliculitis) 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、これらの所見の一部しか示さないが、インドメタシン内服に反応し、皮膚病理組織学的に EPF として矛盾しない所見を呈する疾患も存在する。本研究では、文献報告や自験例をもとに、非典型的 EPF も包括できる新分類の作成を試みた。

海外では、HIV 感染による後天性免疫不全症に続発する EPF が多数報告されており、HIV 関連型として知られてきた。しかしながら、骨髄移植後や悪性腫瘍に起因する免疫不全状態も EPF を続発することが明らかになってきた。したがってこれらの症例は、HIV 感染の有無にかかわらず、免疫不全関連型 EPF として分類した。

従来、乳幼児に出現する EPF 様疾患を小児型として分類されていた。しかし小児型は臨床経過が短く、発疹も頭皮に出現するなど非典型的である。また皮膚病理組織学的検討が十分になされておらず、その疾患独立性についての異論も多い。そこで新分類では、特殊型の一型として分類すべきと考えた。

さらに、我々が経験した顔面に好発する非典型的な好酸球性膿疱性毛包炎を EEDF (episodic eosinophilic dermatosis of the face) も特殊型に含めた。

以上の知見をふまえ、EPF を次の 3 型に分類した。

- (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)

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。

本研究では、非典型的な所見を示した EPF 類似疾患につき、文献調査をおこない、さらに過去 5 年間に当院で経験した非典型的 EPF を解析した。

その結果に基づき、EPF を (1) 古典型、(2) 免疫抑制関連型、(3) 特殊型に分類した。

なお、従来小児型とされた疾患は特殊型に含めた。また我々が経験した EPF 類似疾患は、EEDF (episodic eosinophilic dermatosis of the face) として特殊型に含めた。

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、古典的な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：太藤病と同義

(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 の亜型と考えると矛盾しない疾患群。EEDF、小児型 EPF を包括する。

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

F. 健康危険情報

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

G. 研究発表

学会発表

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。

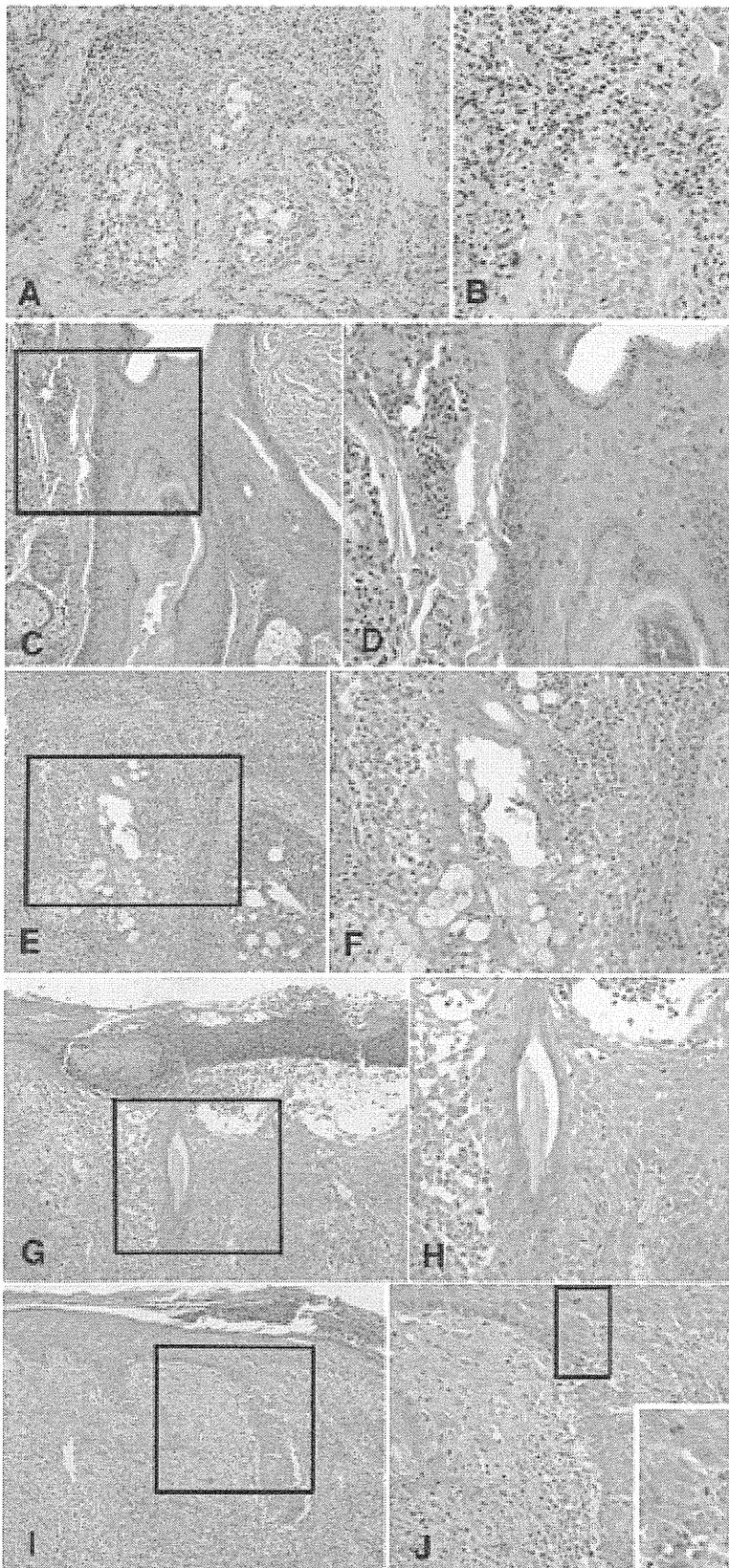


表 1 : 各症例の臨床症状／経過と治療

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

表 2 EPF 新分類

	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.

好酸球性膿疱性毛包炎の国内文献的検討

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 京都大学医学研究科 皮膚科

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。

本研究は、1980 年から 2010 年にわたる 30 年間に、日本国内で報告された EPF の症例を解析した。(1) 日本国内では太藤が報告した古典型が最も多かった。

(2) 海外での報告が多い HIV 関連型は、日本国内でも漸増傾向にあった。(3) 悪性腫瘍などを合併する免疫不全関連型の報告も漸増していた。(4) 海外での報告が多い小児型は、日本国内報告例は 4 例にとどまった。

以上の結果は、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。また EPF の罹患率の高い日本において、小児型の報告例が少ないことの原因は、国内において小児型 EPF は、EPF と認識されていない可能性が考えられた。または海外と国内では小児型の発症機序が異なる可能性が示唆された。

本研究によって得られた知見は、EPF の新分類、病態解明に有用であった。

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)、また、同期間に海外にて症例報告された 85 文献 (146 症例) についてについて、

- 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

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。

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例が頭部のみで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型は一致していた。

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。一方、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かった。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した。

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した。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

Katoh M, Nomura T, Miyachi Y, Kabashima K. Eosinophilic pustular folliculitis: A review of the Japanese published works. *J Dermatol*. Article first published online: 22 OCT 2012 | DOI: 10.1111/1346-8138.12008

図とその説明

図1：国内報告例における男女比率

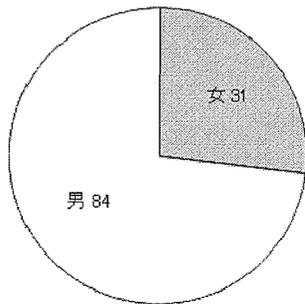


図2：国内報告例における年齢分布

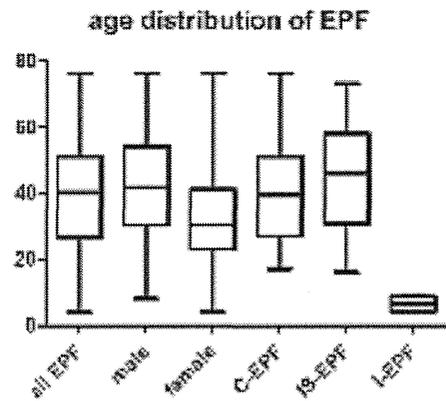
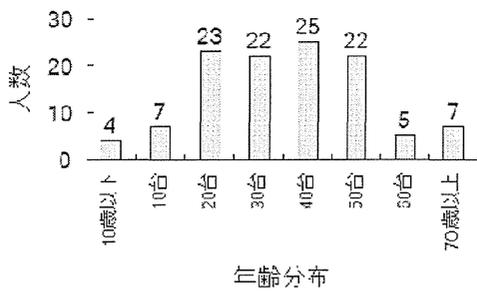
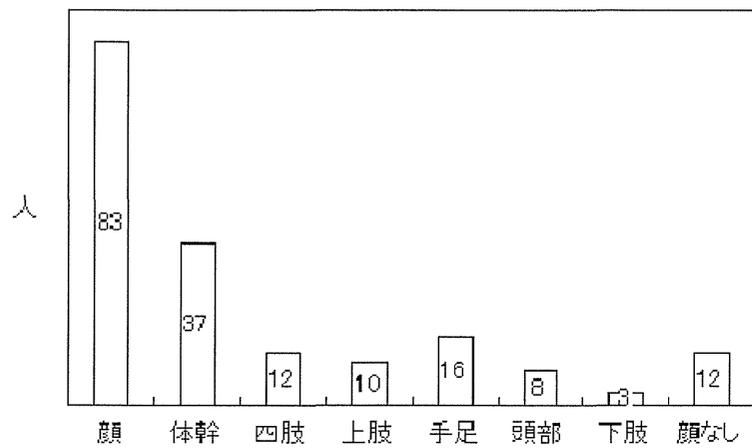


表1：国内報告例における病型

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



好酸球性膿疱性毛包炎の海外文献的検討

分担研究者 谷崎 英昭 京都大学医学研究科 非常勤講師
研究協力者 加藤 真弓 京都大学医学研究科 皮膚科

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、症例報告数が蓄積している。本研究では、EPFの病態解明につなげる観点で、国外で報告されたEPF文献検討を継続した。

病理組織は、各型とも類似しているが、臨床的には発疹の出現部位に特徴があることがわかった。男女比については、国内よりも国外でやや女性例が多かった。小児型は、国外から多数報告されていた。一方国内は4例しか報告されていなかった。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。

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)、また、同期間に海外にて症例報告された85文献(146症例)についてについて以下の3型に分類して検討した。

- ① Classic EPF
- ② Immunosuppression-associated EPF
- ③ Infancy-associated EPF

それぞれについて、性別、初診時の年齢、皮膚の分布、末梢血中好酸球数、治療薬、治癒までの期間について調査、比較検討を行った。

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)の報告文献は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。

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。

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。

また、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

EPFは、男性に優位に多く発症し、若年者に多い傾向がある。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」と推察する。

また、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。

一方、immunosuppression-associated EPF、なかでもHIVに関連する症例報告が海外では多い。さらに治療に紫外線治療を比較的多用されていることが特徴的である。

なお、infancy-associated EPFの報告は、振り返って検討すると厳密にEPFと結論できない症例も含まれていた。今後の症例集積が待たれる。

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。

本研究で得られた知見は、EPFの新分類作成に有用であった。

F. 健康危険情報

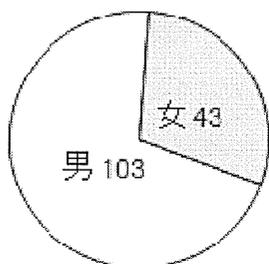
特になし。

G. 研究発表

Katoh M, Nomura T, Miyachi Y, Kabashima K. Eosinophilic pustular folliculitis: A review of the Japanese published works. *J Dermatol*. Article first published online: 22 OCT 2012 | DOI: 10.1111/1346-8138.12008

図とその説明

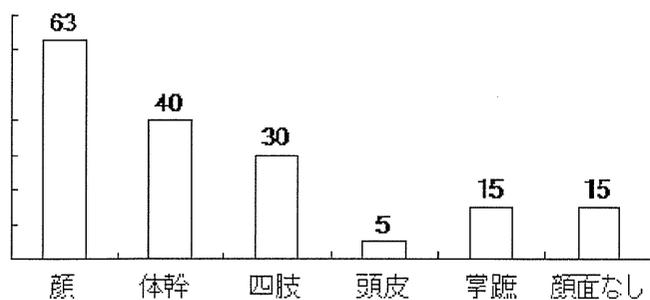
(図1) 海外報告例における男女比率



(表1) 海外報告例における病型

病型	(人)
古典型	78
免疫不全関連型	
HIV 関連型	27
血液疾患関連型	8
内蔵悪性腫瘍関連型	1
新生児型	32
総計	146

(図2) 海外報告例 classic EPF の皮疹分布



好酸球性膿疱性毛包炎の診療実態に関する研究

分担研究者 山本洋介 京都大学大学院医学研究科 医療疫学 講師

研究要旨

好酸球性膿疱性毛包炎(eosinophilic pustular folliculitis; EPF)は、疫学調査が実施されておらず、症状に関する統計学的な記述も不十分である。そこで、我々は、まず平成 22 年度に、EPF の基礎的な疫学に関する施設別調査を行った結果、インドメタシンの使用に関する実態の概要が明らかとなった。さらには、平成 23 年度から 24 年度にかけて、日本の皮膚科学会認定専門医主研修施設を対象に、個票に基づく EPF 患者の調査を行った。これらの一連の調査により、EPF の性・年齢の分布、病変部位、薬剤の使用状況に関する実態が明らかとなり、病型分類に資する結果となった。

A. 研究の背景

好酸球性膿疱性毛包炎は、太藤病という別名でも知られるように、当時京都大学皮膚科教授であった太藤重夫博士が 1970 年に提唱した日本発の疾患概念である。日本人に多く本邦では既に 200 例以上の報告があり、外国における症例報告も蓄積されてきている。現在に至るまで病因は明らかではないが、近年、HIV 感染者や造血腫瘍患者などの免疫不全者に本疾患が合併することが相次いで報告され、免疫バランスの乱れや易感染状態が本疾患の発症に関わることが示唆されている。「毛包周囲の好酸球を中心とした細胞浸潤」という病理像は同じであるものの、顔面に好発する古典的 EPF、四肢・体幹に多く強い痒みが必要である免疫不全に関連した EPF、被髪部に生じる小児 EPF など、臨床的に異なる病型が存在することが知られる。また、治療にはインドメタシン内服が第一選択として用いられ、約 7 割の患者に奏効するとされている。しかしながら、なぜインドメタシンが有効であるのか、また、なぜ無効例が存在するのかについては明らかでない。このように本疾患の病因、病態は依然未解明であり、病型分類も定まっておらず、治療においてもインドメタシン無効例の存在や内服中断による皮疹再燃など、根治的な治療法は確立されていないのが現状である。

本疾患は本格的な疫学調査が実施されておらず、症状に関する統計学的な記述も不十分である。また免疫不全に関連した EPF 症例のほとんどは海外での報告であり、本邦における発症の実態は明らかでない。

そこで本研究班では、EPF の基本的な病型、症

状、合併疾患など EPF の疫学に関する基礎的なデータの収集を行い、EPF の診療実態の概要を明らかにすることを計画した。その上で、個票に基づくデータを収集することで EPF の詳細な診療実態の把握やインドメタシン内服奏効に関連する要因の探索を行うこととした。結果として、病型分類策定の一助とすべく本研究を実施した。

B. 目的

本研究の目的は、EPF の病型分類の確定に向け EPF 患者の性・年齢等の背景情報、病変に関わる情報、合併疾患、および薬剤の使用状況を含む診療実態に関する詳細なデータを収集し記述すること、ならびにインドメタシン内服奏効に関連する要因を探索的に検討することを目的とする。

C. 研究方法

i) 研究デザイン
横断研究

ii) 対象
(施設毎調査)

2010 年 11 月時点で、本邦の皮膚科学会認定専門医主研修施設の皮膚科外来を定期的に受診している EPF 患者を対象に施設毎の集計データを取得するための調査を行った。

(個票に基づく調査)

2011 年 11 月時点で、本邦の皮膚科学会認定専門医主研修施設の皮膚科外来を定期的に受診している EPF 患者を対象に調査を行った。なお、適格基準・除外基準は以下の通りである。

iii) サンプリング

2011年11月時点での、本邦の全皮膚科学会認定専門医主研修施設101施設における、上記の適格基準を満たす連続症例とし、郵送法により研究対象施設に対し調査の依頼を行った。

iv) 主たる評価項目

(施設毎調査)

EPFの病型分類に必要なデータとして、施設を単位として以下の項目を収集した。

- ・ 4項の基準を満たす全患者数
- ・ 暫定病型(古典型・HIV陽性型・小児型)ごとの患者数
※ HIV陽性型: HIV抗体検査にてHIV感染が明らかな症例、小児型: 1歳以下の小児期に発症した症例と暫定的に定義
- ・ 手掌まで及ぶ症例数
- ・ 使用した薬剤(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・抗生剤内服)、および各々のうち奏功した患者の数

(個票に基づく調査)

EPFの病型分類に必要なデータとして、個人を単位として以下の項目を収集した。

- ・ 確定・疑診の別
- ・ 診療開始年月
- ・ 最終診療年月
- ・ 推定発症年月
- ・ 通院間隔
- ・ 前医の有無
- ・ 部位(被髪部・頭部・頸部・胸腹部・背部・上肢・手掌・下肢・足底)
- ・ HIV感染の有無
- ・ 現在の使用薬(ステロイド外用・抗真菌薬外用・抗真菌薬外用・タクロリムス外用・インドメタシン外用・インドメタシン内服・シクロスポリン内服・抗真菌薬内服(名称)・その他)
- ・ インドメタシン内服の効果(3段階)
- ・ インドメタシン外用の効果(3段階)
- ・ 抗真菌薬内服の効果(3段階)
- ・ ステロイド外用の効果(3段階)
- ・ 併存疾患(B型肝炎・C型肝炎・造血器腫瘍・糖尿病)

v) 統計解析方法

各データに関して、統計学的記述を行った。EPF患者に占めるHIV陽性例の割合、各種薬剤の使用に占める奏効の割合を記述した。

さらには、個票に基づく調査においては、インドメタシン内服の奏効と上記に掲げた要因との

関連性に関して、連続変数に関してはt検定を、2値変数に関してはフィッシャーの正確確率検定を用いて検定を行った。

なお、これらの統計解析にはStata11.2(StataCorp11.2 LP, TX, USA)を使用した。

(倫理面への配慮)

本研究に関与する全てのものは「世界医師会ヘルシンキ宣言」および最新の「疫学研究に関する倫理指針」を遵守して研究を進めた。なお、本研究は京都大学医の倫理委員会の承認(E-967)を得ている。

D. 結果

(施設毎調査)

2010年10月15日に全施設に対して調査票一式の発送を行った。2013年2月1日現在、回答を得られた施設数は91施設であった(回答割合93.8%)。

(個票に基づく調査)

2011年10月に全施設に対して調査票一式の発送を行った。2013年1月1日現在、回答を得られた施設数は65施設であった(回答割合64.4%)。

以下、個票に基づく調査結果を最終報告として提示する。

i) EPF患者の背景

本研究で最終的に解析対象となったEPFの患者数は145人であった(うち疑診例26人)。1施設当たりの平均患者数は2.2人、1施設当たりの最大患者数は19人であった。なお、12施設(18.4%)においては該当するEPF患者が存在しなかった。

対象のEPF患者の背景としては、平均年齢45.3歳、女性が49.3%であった。平均罹病期間は2.2年、医療機関への平均通院期間は1.7年であった。通院間隔としては、約月1回が44.6%で、72.4%の患者が皮膚科医からの紹介で来院していた。

合併・併存疾患に関しては、HIV陽性例は11.0%、HBV陽性例は3.4%であった。その他の背景に関する記述を表1に記した。

ii) EPFの罹患部位

被髪部・頭部・頸部・胸腹部・背部・上肢・手掌・下肢・足底に関する罹患部位の有無を複数選択も許容した上で回答してもらった結果、全患者の86.9%が顔に病変を有していた。次いで多かったのが胸腹部で22.8%の患者に病変が認められた。なお掌蹠に病変を認めた症例は、8.2%であった。その他の罹患部位に関する記述を表2に記した(表2)。

iii) 薬剤の使用状況

対象のうち、インドメタシン内服を行ったことのある者は75.8%、ステロイド外用を行ったことのある者は61.3%、抗生剤内服を行ったことのある者は44.1%であった。

なお、インドメタシン内服の使用および奏効の状況に関しては、インドメタシン内服を行った者のうち31.0%が著効を示し、また84.9%が有効以上の効果を示した。

その他の薬剤の使用状況に関する記述を表3・4に記した(表3・4)。

iv) インドメタシン内服著効に関連する要因の探索

インドメタシン内服著効に関連する要因を探索的に検討した。具体的には著効例と無効～有効例を2群に分け、性・年齢・HIV感染の有無の割合もしくは平均値を比較した。

その結果、年齢に関しては、両群で有らかな差は認められなかったが、性に関しては、著効に占める男性の割合は31.4%であるのに対し、無効～有効例に占める男性の割合は53.9%であった($p=0.04$)。また、HIV感染の有無に関しては、著効例に占める割合は2.9%、無効～有効例に占める割合は6.4%であったが、感染者数が少ないこともあり、有意な差は認められなかった。

E. 考察

本研究は、日本のEPFの診療実態に関して、疫学的手法を用いて行われた初めての調査である。本研究により、詳細な診療実態が収集できたことは特筆すべきことであると思われる。実際、病型分類に必要な性・年齢、ならびに罹患部位に関する疫学的な情報は十分とはいえないものであった。今回、罹患部位に関しては詳細に質問を行ったことにより、全身の細部にわたる系統的なデータが得ることができた。

また、薬剤の実態に関しては、施設毎調査・個票に基づく調査の双方において、インドメタシン内服による治療が全患者の80%にも及ぶことが明らかとなっている。さらには、奏効の有無について、順序尺度を導入し、薬剤の有効性に関して3段階で評価を行った。その結果、インドメタシンが著効する対象を同定できたことで、今後の解析によってはインドメタシンが奏効しやすい対象の同定も可能になりうるものと思われる。

なお、インドメタシン内服の奏効に焦点をあて、どのような要因がインドメタシン内服の著効と関連しているかについても検討を行っている。年齢・HIV感染に関しては、インドメタシン奏効との間に明らかな関連性を認めなかったものの、男性と比較して女性である場合、インドメタシン内服の効果と関連があることが示唆された。今後の

治療選択の一助となる知見であると思われる。

F. 結論

本研究では、EPFに関する疫学調査を実施した。得られた知見は、病型分類の確定、並びに最適な治療法の探索に資するものと思われる。今後、データをさらに詳細な検討を加える予定である。

G. 健康危険情報

特になし。

H. 研究発表

1. 論文発表

1. Yamamoto Y, Nomura T, Kabashima K, Miyachi Y. Epidemiology of eosinophilic pustular folliculitis: results from a cross-sectional survey in Japan (submitted to British Journal of Dermatology)

I. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

該当せず

【表1】背景、併存・合併疾患

		該当人数	回答人数
女性, %	49.3	71	144
年齢, 歳(標準偏差)	45.3 (15.5)	-	144
罹病期間, 年(標準偏差)	2.2 (3.2)	-	126
通院期間, 年(標準偏差)	1.7(2.8)	-	143
通院間隔:週に1回, %	6.4	9	141
通院間隔:2-3週に1回, %	17.0	24	141
通院間隔:月に1回, %	44.7	63	141
通院間隔:2-3カ月に1回以上, %	29.8	42	141
他の皮膚科での診療歴あり, %	72.4	105	145
皮膚科以外での診療歴あり, %	15.2	22	145
HIV 感染なし(確定), %	46.9	68	145
HIV-1 感染あり, %	9.7	14	145
HIV-2 感染あり, %	0.7	1	145
HIV(タイプ不問)感染あり, %	11.0	16	145
HIV の感染は不明, %	42.1	61	145
併存疾患;HBV, %	3.4	5	145
併存疾患;HCV, %	0	0	145
併存疾患;造血器疾患, %	2.0	3	145
併存疾患;糖尿病, %	1.4	2	145

【表2】罹患部位

		該当人数	回答人数
部位:被髪部, %	7.6	11	145
部位:顔面, %	86.9	126	145
部位:頸部, %	8.3	12	145
部位:胸腹部, %	22.8	33	145
部位:背部, %	17.2	25	145
部位:上肢, %	15.9	23	145
部位:下肢, %	16.6	24	145
部位:掌蹠, %	8.3	12	145
うち手掌, %	7.6	11	145
うち足底, %	4.1	6	145