

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

臨床調査個人票データによる稀少難治性皮膚疾患の  
性・年齢分布、性比、及び膿疱性乾癬の再発回数と重症症状

研究分担者 黒沢美智子 順天堂大医学部衛生学 准教授

研究要旨 天疱瘡、表皮水疱症、膿疱性乾癬の臨床調査個人票データを平成25年11月に入手し、平成20～24年の各疾患受給者の性比、平成23（2011）年の各疾患の性・年齢分布と性別発症年齢分布を確認した。天疱瘡は男女とも60歳代がピークで50～70歳代が多かった。平成16年と比べるとピークは60歳代で変わらないが、50歳代が減少し、70歳代と80歳以上が増加していた。天疱瘡患者はやや高齢化していると思われる。膿疱性乾癬の男女とも60歳代にピークがあり、平成16年と比べて80歳代が増加していた。性別発症年齢分布は天疱瘡では男女とも50歳代にピークがあり、この傾向は平成16年から変化していない。表皮水疱症はほとんどが9歳以下で発症し、膿疱性乾癬は男性が20～60歳代、女性が10～60歳代になだらかなピークがあるものの、どの年齢にも発症が認められた。今回、平成23年度の膿疱性乾癬更新データで再発回数と再発が多い人の症状を確認した。再発を繰り返す人は重症症状の割合が高いことを確認することができた。今後は再発回数が多い人のリスクを新規申請時に予測することが可能か分析を行う。

共同研究者

池田 志孝 順天堂大学医学部皮膚科  
岩月 啓氏 岡山大学大学院医歯薬学総合研  
究科皮膚学分野  
青山 裕美 岡山大学大学院医歯薬学総合研  
究科皮膚学分野  
照井 正 日本大学医学部皮膚科学

性皮膚疾患（天疱瘡、表皮水疱症、膿疱性乾癬）の性年齢分布、発症年齢分布、及び膿疱性乾癬の更新データで1年間の再発回数と再発回数の多い人の特徴を確認した。

B. 研究方法

臨床調査個人票データは平成25年11月、厚労省に利用申請を行い、一定の手続きを経て入手した。

ここでは、まず天疱瘡、表皮水疱症、膿疱性乾癬の医療受給者証交付件数の推移を図で示し、3疾患の平成13～24年までの各年の臨床調査個人票入力率を確認した。次に平成20～24年までの5年間の新規・更新データを用いて各疾患受給者の性比を示し、入力率の高かったH23年新規・更新データを用いて、各疾患の性・年齢分布、性別発症年齢分布を図示した。

また、膿疱性乾癬の更新データで1年間の再発回数と再発回数の多い人（1年間で6回

A. 研究目的と背景

当班では平成17年より毎年、難治性疾患克服研究事業治療研究対象疾患の医療費受給申請時に提出される臨床調査個人票データ（平成15年より都道府県から厚労省にオンラインで集積されるデータベース）の利用申請を行い、3疾患の記述疫学研究を継続し、臨床疫学像の変化を確認している。本データは診療ガイドライン<sup>1)</sup>作成にも役立つ情報となっている。

今回は入力率が高かった平成23（2011）年度の臨床調査個人票データを用いて稀少難治

以上)の特徴を確認した。

(倫理面への配慮)

臨床調査個人票の電子化データは全て匿名化されており、個人を特定することはできない。

### C. 研究結果とD. 考察

天疱瘡は昭和50年、表皮水疱症は昭和62年、膿疱性乾癬は昭和63年に治療研究対象疾患となり、医療費の自己負担分の受給が開始された。各疾患の医療費受給開始年から平成24(2012)年までの受給者数の推移<sup>2) 3)</sup>を図1～3に示す。天疱瘡、膿疱性乾癬の受給者数は年々増加傾向にあったが、平成23(2011)年の増加はそれまでとは異なる大きな増加率であった。

3疾患の各年の臨床調査個人票データの受給者数と入力数、入力率を表1に示す。入力率は平成16年まで順調に上昇し、約70%に達したが、平成17年以降3年間低下傾向にあった。しかし、平成20(2008)年に上昇に転じ、更に平成21(2009)年には天疱瘡、膿疱性乾癬で入力率80%を越え、以来3疾患とも高い入力率を維持している。平成24(2012)年の入力率が前年より低いのは、入力作業中の地域があることによると思われる。このまま良好な入力率が維持されれば、本データを用いてより正確な患者の実態が把握され、累積データを用いた予後の分析も可能になると期待される。

表2に3疾患の平成20～24年の5年間の性比(男/女)を示す。天疱瘡は女性が多く0.66～0.68であった。表皮水疱症も女性がやや多く0.73～0.85、膿疱性乾癬は0.95～1.02と男女ほぼ同数であった。

図4～6に3疾患の平成23年新規・更新受給者の性・年齢分布を示す。天疱瘡の受給者は男女とも60歳代がピークで50～70歳代が多かった(図4)。平成16年の年齢分布<sup>4)</sup>と比べるとピークは60歳代で変わらないが、50歳代が減少し、70歳代と80歳以上が増加している。天疱瘡患者はやや高齢化していると思わ

れる。

表皮水疱症は男性の20歳未満と30歳代がやや多い二峰性、女性では20歳未満と40歳代がやや多い二峰性であった。他の疾患と比べて若い年代の患者が多いのが特徴である(図5)。膿疱性乾癬の男女とも60歳代にピークがあり(図6)、平成16年の年齢分布<sup>4)</sup>と比べると80歳代が増加していた。

図7～9に3疾患の平成23年新規・更新受給者の性別発症年齢分布を示す。天疱瘡は男女とも50歳代にピークがあり(図7)、この傾向は平成16年から変化していない。表皮水疱症(図8)はほとんどが9歳以下で発症し、膿疱性乾癬(図9)は男性が20～60歳代、女性が10～60歳代になだらかなピークがあるものの、どの年齢にも発症が認められる。

表3に平成23年度膿疱性乾癬更新者の1年間の性別再発回数を示す。1年間に再発は0回～21回で、再発なしは全体で558例(43.3%)、1～5回543例(42.2%)、6回以上が55例(4.3%)、再発はあったが回数不明が130例(10.1%)であった。性別にみると再発は女性の方が多いことがわかった。表4に再発回数(1年間)別の有症状割合を示す。再発回数が多い方が先行皮膚病変として尋常性乾癬ありの割合が少ない。そして、再発回数が多い人ほど、重症症状である紅斑(ほぼ全身)、膿疱形成(体表面積の50%以上)、膿海あり、粘膜疹あり、発熱38℃以上の割合が高かった。1年間に再発を繰り返す人は重症者が多いことを確認することができた。

今後は更新データと新規申請データを連結させ、再発回数が多い人のリスクを新規申請時に予測することが可能か分析を行う。

### E. 結論

平成25年11月に3疾患の臨床調査個人票データ入手し、平成20～24年の各疾患の受給者の性比、平成23(2011)年の各疾患の性・年齢分布と性別発症年齢分布を示し、平成16年の報告と比較した。

平成23年度の膿疱性乾癬更新データで再発

回数と再発が多い人の症状を確認した。再発を繰り返す人は重症症状の割合が高いことを確認することができた。今後は再発回数が多い人のリスクを新規申請時に予測することが可能か分析を行う。

事業, 稀少難治性皮膚疾患に関する研究班, 平成20年度総括・分担研究報告書, p 9-16, 2009.

## F. 健康危険情報

該当なし。

## G. 研究発表（平成25年度）

### 1. 論文発表

1. Kurosawa M, Takagi A, Tamakoshi A, Kawamura T, Inaba Y, Yokoyama K, Kitajima Y, Aoyama Y, Iwatsuki K, Ikeda S: Epidemiology and clinical characteristics of bullous congenital ichthyosiform erythroderma (keratinolytic ichthyosis) in Japan : Results from a nationwide survey. *Journal of the American Academy of Dermatology*, Feb; 68 ( 2 ) : 278-83, 2013.

### 2. 学会発表

1) 黒沢美智子、池田志孝、照井 正、青山裕美、岩月啓氏、稲葉裕、横山和仁：膿疱性乾癬受給更新（再発）の有無と新規申請時の特徴（臨床調査個人票データを用いて）。第24回日本疫学会学術総会。仙台、1/23-25、2014.

## I. 参考文献

- 1) 天谷雅行、谷川瑛子、清水智子、橋本隆、池田志孝、黒沢美智子、新関寛徳、青山裕美、岩月啓氏、北島康雄：天疱瘡診療ガイドライン。日皮会誌、120(7)：1443-60, 2010.
- 2) 厚生統計協会：国民衛生の動向. 厚生 の 指標, 1975～2013.
- 3) <http://www.nanbyou.or.jp/entry/1356>
- 4) 黒沢美智子、他：臨床調査個人票データによる稀少難治性皮膚疾患（天疱瘡、表皮水疱症、膿疱性乾癬）の臨床疫学像. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究

図1 天疱瘡医療受給者証交付件数の推移

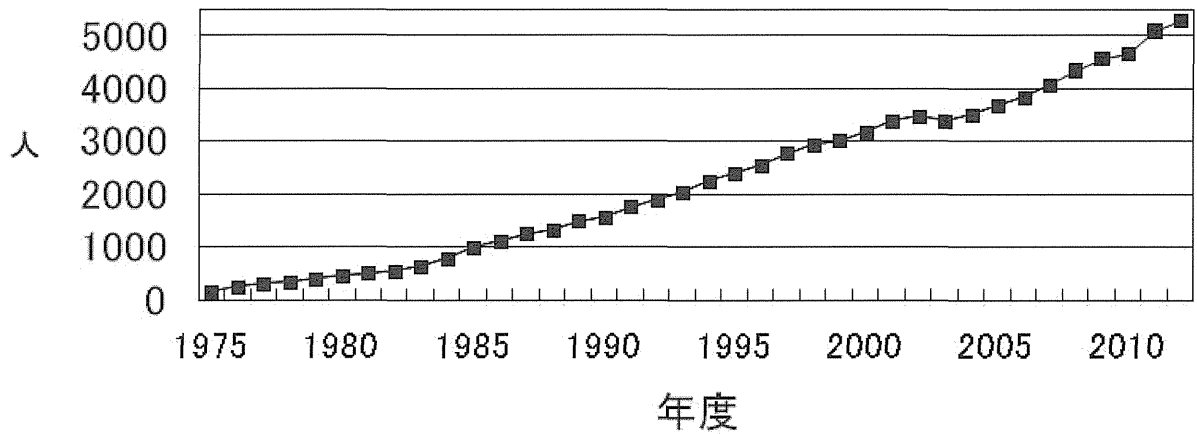


図2 表皮水疱症医療受給者証交付件数の推移

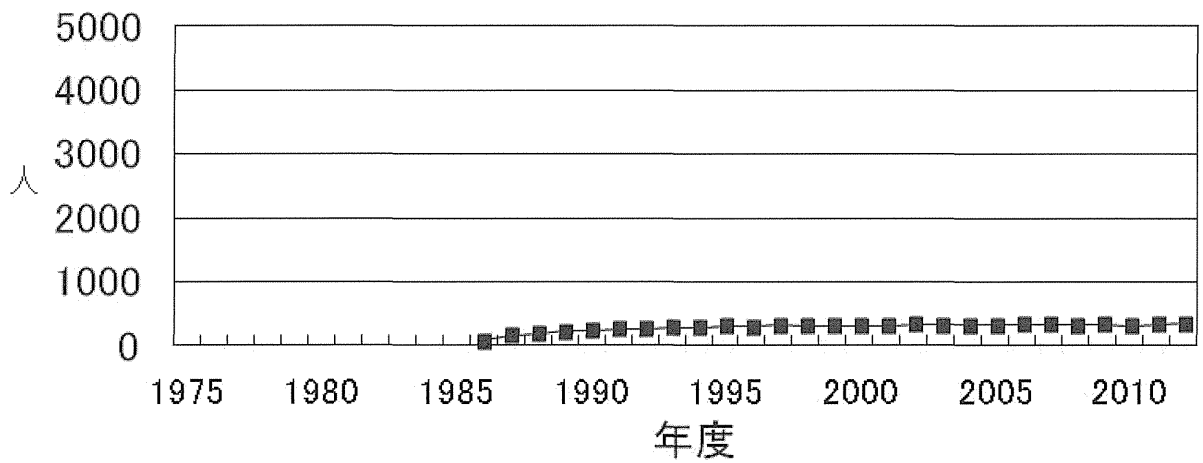


図3 膿疱性乾癬医療受給者証交付件数の推移

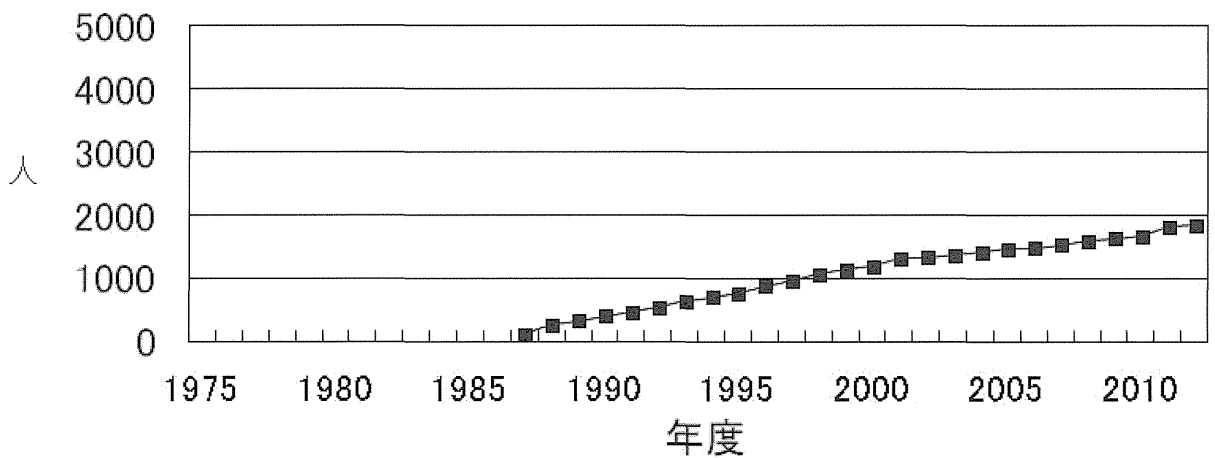


表1 H13-24年臨床調査個人票入力数(率)と各年の受給者数 (H25年11月入手データ)

年度	天疱瘡(%)	受給者	表皮水疱症(%)	受給者	膿疱性乾癬(%)	受給者
H13 (2001)	123 (3.6)	3388	2 (0.6)	313	31 (0.24)	1315
H14 (2002)	551 (15.8)	3481	59 (17.4)	339	157 (11.7)	1338
H15 (2003)	2165 (63.7)	3399	187 (57.5)	325	784 (56.8)	1380
H16 (2004)	2503 (71.4)	3504	230 (71.4)	322	976 (68.4)	1426
H17 (2005)	2437 (66.0)	3695	192 (59.4)	323	952 (64.9)	1468
H18 (2006)	2168 (56.4)	3843	172 (52.6)	327	890 (59.9)	1487
H19 (2007)	2110 (51.7)	4085	158 (47.4)	333	770 (50.1)	1538
H20 (2008)	3105 (71.5)	4341	205 (63.5)	323	1093 (68.4)	1599
H21 (2009)	3760 (82.5)	4557	248 (75.4)	329	1329 (81.3)	1635
H22 (2010)	3781 (81.3)	4648	253 (80.3)	315	1350 (80.4)	1679
H23 (2011)	4383 (86.2)	5085	263 (77.8)	338	1508 (82.7)	1823
H24 (2012)	3720 (70.5)	5279	237 (68.3)	347	1267 (68.7)	1843

表2 3疾患の性比 (H20-24年臨床調査個人票新規・更新データ)

	天疱瘡			表皮水疱症			膿疱性乾癬		
	男	女	性比(男/女)	男	女	性比(男/女)	男	女	性比(男/女)
H20 (2008)	1239	1877	0.66	89	116	0.77	539	554	0.97
H21 (2009)	1514	2246	0.67	105	143	0.73	671	658	1.02
H22 (2010)	1524	2257	0.68	114	139	0.82	666	684	0.97
H23 (2011)	1776	2607	0.68	115	148	0.78	748	761	0.98
H24 (2012)	1521	2199	0.68	109	128	0.85	618	649	0.95

図4 H23年天疱瘡受給者の性・年齢分布(4383例)

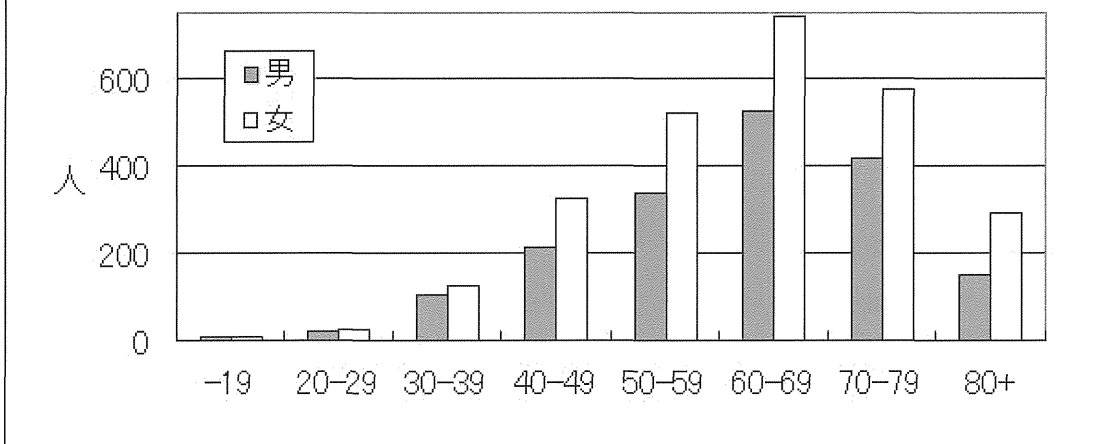


図5 H23年表皮水疱症受給者の性・年齢分布(263例)

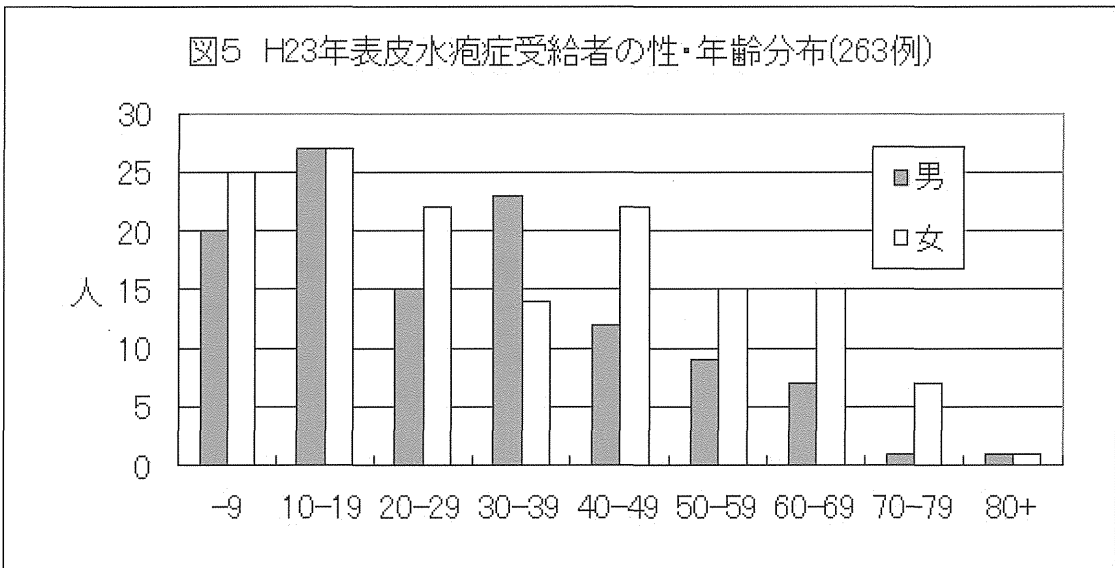


図6 H23年膿疱性乾癬受給者の性・年齢分布(1509例)

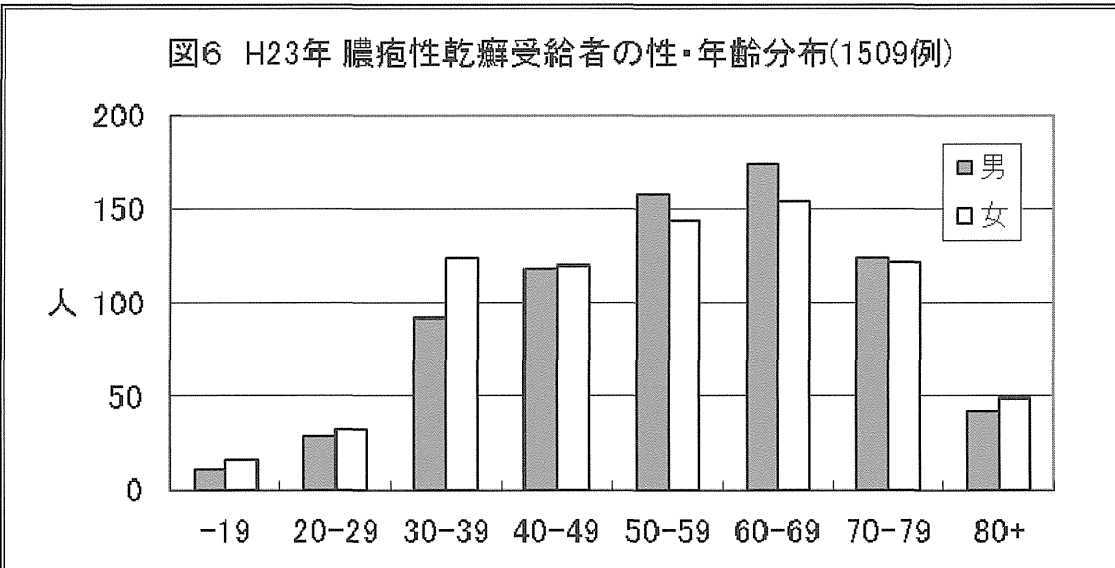


図7 H23年天疱瘡受給者の性別発症年齢分布(3422例)

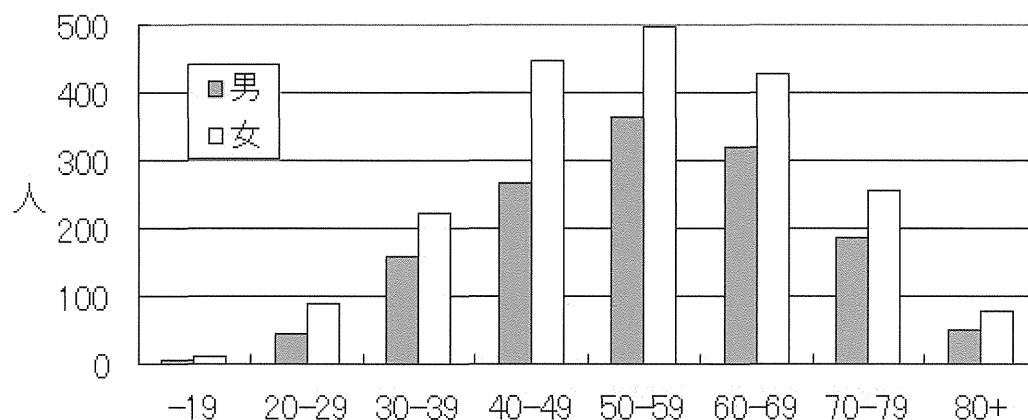


図8 H23年表皮水疱症受給者の性別発症年齢分布(240例)

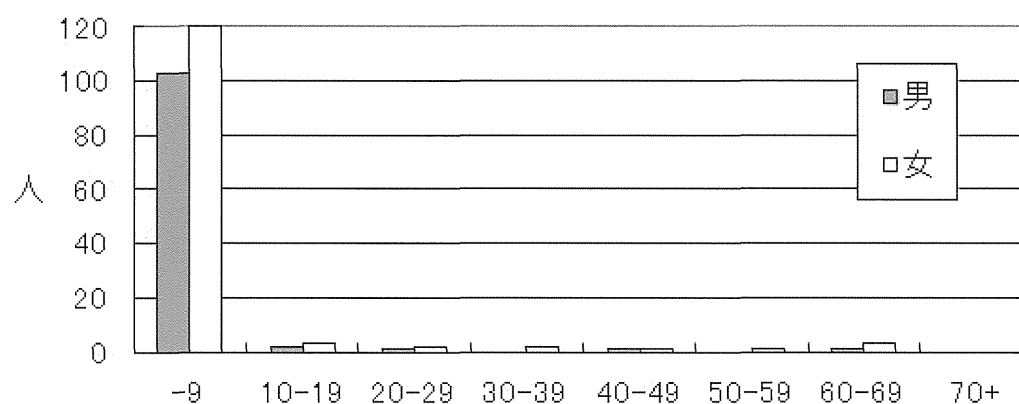


図9 H23年膿疱性乾癬受給者の性別発症年齢分布(1254例)

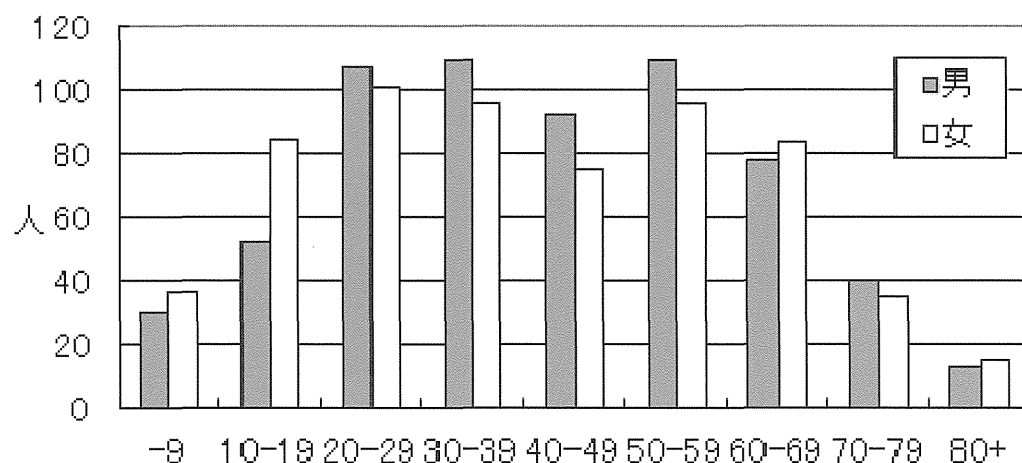


表3 平成23年度膿疱性乾癬更新者の1年間の性別再発回数

再発回数	男	女	計
0回（再発なし）	307（48.3%）	251（38.6%）	558（43.4%）
1～5回	248（39.0%）	295（60.8%）	543（42.2%）
6回以上	23（3.6%）	32（4.9%）	55（4.3%）
回数不明（再発あり）	58（9.1%）	72（11.1%）	130（10.1%）
計	636（100%）	650（100%）	1286（100%）

表4 再発回数（1年間）別有症状割合

症状	再発なし 558例	1～5回 543例	6回以上 55例	回数不明 130例
先行皮膚病変:尋常性乾癬あり	356（60.8%）	312（58.0%）	27（45.5%）	69（53.1%）
紅斑 ほぼ全身	88（15.8%）	157（28.9%）	22（40.0%）	31（23.8%）
膿疱形成:体表面積の50%以上	28（5.0%）	112（20.6%）	17（31.0%）	24（18.5%）
膿海あり	24（4.3%）	100（18.4%）	17（30.9%）	26（20.0%）
粘膜疹あり	7（1.3%）	35（6.4%）	8（14.5%）	3（2.3%）
発熱38℃以上	27（4.8%）	139（25.6%）	17（30.9%）	17（13.1%）



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

膿疱性乾癬の再発リスク－臨床調査個人票を用いて

研究分担者 黒沢美智子 順天堂大医学部衛生学 准教授

**研究要旨** 膿疱性乾癬の新規申請時に、どのような要因が再発（再申請）に影響するか分析を試みた。2004～2008年膿疱性乾癬新規申請データと2005～2010年の各年の膿疱性乾癬更新データを連結させ、1回以上更新されている場合を再発ありとみなし、多重ロジスティックモデルを用いて、再発に影響する要因を家族歴、新規申請時の経過、症状、先行皮膚病変、発症誘因、検査値、初期治療内容とし、性・年齢を調整した上で各要因のオッズ比と95%信頼区間を求めた。その結果、再発リスクは発症誘因が薬剤（副腎皮質ステロイド）、検査値の血沈値50mm/60分以上、急速に悪化、発熱、膿海あり、で高いことがわかった。しかし膿疱性乾癬の「再発なし」を定義することは難しく、今後は更新者の頻回再発を新規申請時に予測可能か試行する。

共同研究者

池田 志孝 順天堂大学医学部皮膚科  
照井 正 日本大学医学部皮膚科学系  
皮膚科学分野  
青山 裕美 岡山大学大学院医歯薬学総合  
研究科皮膚学分野  
岩月 啓氏 岡山大学大学院医歯薬学総合  
研究科皮膚学分野  
秋山 真志 名古屋大学大学院医学系研究  
科皮膚病態  
小宮根真弓 自治医科大学皮膚科  
谷川 瑛子 慶応大学医学部皮膚科  
玉井 克人 大阪大学大学院医学系研究科  
再生誘導医学

国調査と比較)<sup>1)</sup>、発症・再発誘因内容<sup>2)</sup>等を報告してきた。また膿疱性乾癬のリスク因子に関する文献的考察<sup>3)</sup>も行ってきた。

臨床調査個人票データはH15（2003）年より都道府県で入力され厚労省に集積されているが、本システムが開始して約10年経過し、ようやく累積データを用いた予後の検討を開始することが可能となった。昨年度は臨床調査個人票データで再発リスクの方法について検討し、2004～2008年の膿疱性乾癬新規申請者が翌年以降2010年までに更新した場合を再発ありとみなし、新規申請時の特徴を比較したところ、再発例には発症誘因が薬剤や副腎皮質ステロイドである例が多く、初期の症状が重症（紅斑、膿疱、膿海、発熱）であるという特徴が示された<sup>4)</sup>。

そこで、今回は新規申請時のどのような要因が再発（再申請）に影響するか分析を試みた。

**A. 研究目的と背景**

膿疱性乾癬は原因不明で、発熱と全身皮膚の潮紅、無菌性の膿疱が多数出現し、再発を繰り返す疾患で、2012年の膿疱性乾癬医療費受給者は約1800人と稀少疾患である。

これまで難治性疾患克服研究事業治療研究対象疾患の医療費受給申請時に提出される膿疱性乾癬臨床調査個人票データを用いて臨床疫学像や25年間の治療内容の推移（過去の全

**B. 研究方法**

2004～2008年の各年の膿疱性乾癬新規申請データと2005～2010年の各年の膿疱性乾癬更新データを連結させ、1回以上更新されてい

る場合を再発ありとみなし、多重ロジスティックモデルを用いて、再発に影響する要因を家族歴、新規申請時の経過、症状、先行皮膚病変、発症誘因、検査値、初期治療内容とし、性・年齢を調整した上で各項目のオッズ比と95%信頼区間(CI)を求めた。

(倫理面への配慮)

臨床調査個人票の電子化データは全て匿名化されており、個人を特定することはできない。

### C. 研究結果とD. 考察

臨床調査個人票は100%入力されていないため、更新されても入力されていない可能性がある。そこで、2004～2008年の各年の膿疱性乾癬新規申請データと2005～2010年の各年の膿疱性乾癬更新データを連結させることで、少なくとも1回以上の更新は確認できると考えた。

表1に膿疱性乾癬2004～2008年の新規申請者(450例)の2005～2010年の再申請状況を示す。再申請ありは334例(74.2%)、再申請なしは116例(25.8%)であった。表2に多重ロジスティックモデルによる膿疱性乾癬の再発(再申請)リスクを性・年齢を調整したオッズ比(95%信頼区間)で示す。

新規申請時に経過が急速に悪化した人はそれ以外の人に比べてオッズ比は1.81(95%CI:1.08-3.04)と有意に高かった。また、有意ではないが家族に膿疱性乾癬の既往がある人は家族歴がない人に比べてオッズ比は1.74(95%CI:0.58-5.24)と高かった。

発症誘因については上気道感染症と妊娠は再発に影響していなかったが、薬剤のオッズ比は2.62(95%CI:1.00-6.87)と有意に高く、特に発症誘因薬剤が副腎皮質ステロイドであった人のオッズ比は11.79(95%CI:1.59-87.35)と有意に高かった。

合併症ありのオッズ比は1.3(95%CI:0.82-2.05)とやや高かったが、有意ではなかった。

発症時または最も悪化した時の症状として、紅斑が重症(ほぼ全身に及ぶ)のオッズ比1.77

(95%CI:0.78-4.04)、膿疱形成が重症(ほぼ全身)のオッズ比1.46(95%CI:0.81-2.63)と再発リスクはやや高かったが、いずれも有意ではなかった。膿海ありはオッズ比1.62(95%CI:1.02-2.64)と有意に高く、粘膜疹ありはオッズ比1.34(95%CI:0.68-2.66)とやや高かったが、有意ではなかった。発熱があると体温にかかわらずオッズ比は2.31(95%CI:1.33-4.01)と有意に高かった。

検査値は赤沈50mm/60分以上でオッズ比が4.59(95%CI:1.76-11.96)と有意に高かった。2006年に当班で作成された重症度判定<sup>5)</sup>で重症とされる白血球数15000/mm<sup>3</sup>以上のオッズ比は1.41(95%CI:0.75-2.64)、血清アルブミン値3.0g/dl未満のオッズ比は1.63(95%CI:0.77-3.45)、CRP値7.0mg/dl以上のオッズ比は1.35(95%CI:0.69-2.64)とやや高かったが有意ではなかった。それ以外の検査値で再発リスクと考えられる項目は認められなかった。

治療については再発リスクと考えられる項目は認められなかった。

最も大きな再発リスクは発症誘因が副腎皮質ステロイド(オッズ比11.79)、次に検査値の血沈50mm/60分以上(オッズ比4.59)であった。また、初期の経過が急速に悪化(オッズ比1.81)、発熱(オッズ比2.31)、膿海(オッズ比1.62)で再発リスクが高かった。発症初期の段階でこれらの要因があると再発のリスクが高いと考えられる。

しかし膿疱性乾癬は再発を繰り返すという特徴を持つ疾患であり、しばらく再発がなかったとしても今後再発する可能性は十分にあり、「再発なし」を定義することは困難である。今後は更新データで1年間の頻回再発を新規申請時に予測可能かどうか分析を試行する。

### E. 結論

2004～08年膿疱性乾癬新規申請者の再発リスクを多重ロジスティックモデルで分析した。再発リスクは発症誘因が薬剤(オッズ比

2.62)、副腎皮質ステロイド(オッズ比11.79)、検査値の血沈50mm/60分以上(オッズ比4.59)、発熱(オッズ比2.31)、膿海(オッズ比1.62)、急速に悪化(オッズ比1.81)が高かった。発症初期の段階でこれらの要因があると再発のリスクが高いと考えられる。

しかし膿疱性乾癬は「再発なし」を定義することが難しく、今後は更新データで頻回に再発する症例のリスク分析を試行したい。

## F. 健康危険情報

該当なし。

## G. 研究発表(平成25年度)

### 1. 論文発表

1) Kurosawa M, Takagi A, Tamakoshi A, Kawamura T, Inaba Y, Yokoyama K, Kitajima Y, Aoyama Y, Iwatsuki K, Ikeda S: Epidemiology and clinical characteristics of bullous congenital ichthyosiform erythroderma (keratinolytic ichthyosis) in Japan: Results from a nationwide survey. *Journal of the American Academy of Dermatology*, Feb; 68 (2): 278-83, 2013.

### 2. 学会発表

1) 黒沢美智子、池田志孝、照井 正、青山裕美、岩月啓氏、稲葉裕、横山和仁: 膿疱性乾癬受給更新(再発)の有無と新規申請時の特徴(臨床調査個人票データを用いて)。第24回日本疫学会学術総会。仙台、1/23-25、2014。

## I. 参考文献

1) 黒沢美智子、他: 膿疱性乾癬の治療内容の推移-過去に行われた全国調査と臨床調査個人票の比較。厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業, 稀少難治性皮膚疾患に関する研究班, 平成21年度総括・分担研究報告書, p59-63, 2010。

2) 黒沢美智子、他: 臨床調査個人票データによる稀少難治性皮膚疾患の性・年齢分布、

性比、及び膿疱性乾癬の発症・再発誘因。厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業, 稀少難治性皮膚疾患に関する研究班, 平成23年度総括・分担研究報告書, p21-30, 2012。

3) 黒沢美智子、他: 稀少難治性皮膚疾患のリスク因子に関する検討-膿疱性乾癬の文献的考察の経過報告。厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業, 稀少難治性皮膚疾患に関する研究班, 平成23年度総括・分担研究報告書, p31-37, 2012。

4) 黒沢美智子、他: 臨床調査個人票データによる稀少難治性皮膚疾患の性・年齢分布、性比、及び膿疱性乾癬の予後(再申請の有無別比較)。厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業, 稀少難治性皮膚疾患に関する研究班, 平成24年度総括・分担研究報告書, p17-26, 2013。

5) 岩月啓氏、照井 正、小澤 明、小宮根真弓、梅澤慶紀、鳥居秀嗣、中西 元、原 弘之、馬渕智生、青山裕美、北島康雄: 膿疱性乾癬(汎発性)診療ガイドライン2010、日皮会誌: 120(4), 815-839, 2010。

表1 膿疱性乾癬2004～2008年の新規申請者(450例)の2005年～2010年の再申請状況

新規申請年	例数	再申請あり	再申請なし
2004	90	61 (67.8%)	29 (32.2%)
2005	90	73 (81.1%)	17 (18.9%)
2006	80	57 (71.3%)	23 (28.8%)
2007	87	61 (70.1%)	26 (29.9%)
2008	103	82 (79.6%)	21 (20.4%)
計	450	334 (74.2%)	116 (25.8%)

表2 多重ロジスティックモデルによる膿疱性乾癬の再発(再申請) リスク (1)

要因		再発数/対象数	オッズ比	95% CI	p値
経過	治癒～徐々に悪化	309/435	1	—	<0.05
	急速に悪化	93/114	1.81	1.08 – 3.04	
家族歴	なし	266/356	1	—	0.61
	あり	21/25	1.74	0.58 – 5.24	
	不明	31/41	1.06	0.50 – 2.27	
発症誘因	なし	275/371	1	—	0.99
	上気道感染症	59/79	1	0.57 – 1.76	
	なし	142/188	1	—	0.09
	妊娠(女性のみ)	9/15	0.36	0.11 – 1.18	
	なし	299/410	1	—	<0.05
	薬剤	35/40	2.62	1.00 – 6.87	
	なし	333/446	1	—	0.06
	抗生剤	1/4	0.11	0.01-1.10	
	なし	303/418	1	—	<0.05
	副腎皮質ステロイド	31/32	11.79	1.59 – 87.35	
先行疾患:尋常性乾癬	なし	143/195	1	—	0.72
	あり	191/255	1.08	0.8 – 1.66	
合併症	なし	192/264	1	—	0.27
	あり	131/170	1.3	0.82 – 2.05	

表2 多重ロジスティックモデルによる膿疱性乾癬の再発(再申請) リスク (2)

要 因	再発数/対象数	オッズ比	95% CI	p値	
紅斑 (発症時・悪化時)	一部の皮膚	18/28	1	—	0.35
	体表面積50%前後	71/98	1.45	0.59 - 3.54	
	ほぼ全身	207/271	1.77	0.78 - 4.04	
膿疱形成 (発症時・悪化時)	なし+一部の皮膚	100/142	1	—	0.34
	体表面積50%前後	115/150	1.38	0.82 - 2.33	
	ほぼ全身	80/103	1.46	0.81 - 2.63	
膿海 (発症時・悪化時)	なし	135/192	1	—	<0.05
	あり	149/188	1.62	1.02 - 2.64	
粘膜疹 (発症時・悪化時)	なし	238/320	1	-	0.4
	あり	47/59	1.34	0.68 - 2.66	
発熱 (発症時・悪化時)	なし	46/74	1	—	<0.01
	38℃未満~39℃以上	152/185	2.31	1.33 - 4.01	
白血球数	10000未満	155/210	1	-	0.56
	10000以上15000未満	106/142	1.05	0.64 - 1.70	
	15000以上	63/79	1.41	0.75 - 2.64	
赤沈	16未満	24/39	1	—	<0.01
	16-50未満	71/96	1.81	0.82 - 4.03	
	50以上	65/74	4.59	1.76 - 11.96	
血清Ca	正常 (7.5-10.5)	256/327	1	—	0.87
	低い (7.5未満)	12/16	0.9	0.28 - 2.90	
	高い (10.51以上)	12/16	0.74	0.23 - 2.40	
血清タンパク	正常 (6.5-8.2)	221/288	1	—	0.73
	低い (6.5未満)	85/115	0.89	0.54 - 1.48	
	高い	7/8	1.99	0.24 - 16.55	
IgG	正常 (870-1700)	147/203	1	—	0.21
	低い	45/55	1.61	0.75 - 3.45	
	高い	28/33	2.05	0.75 - 5.62	
IgA	正常 (110-410)	164/219	1	—	0.52
	低い	11/12	3.21	0.40 - 25.79	
	高い	42/58	0.92	0.47 - 1.79	

表2 多重ロジスティックモデルによる膿疱性乾癬の再発(再申請) リスク (3)

要 因		再発数/対象数	オッズ比	95% CI	p値
IgM	正常 (33-260)	196/262	1	-	0.39
	低い	11/13	1.97	0.42-9.17	
血清アルブミン	3.8以上	153/202	1	-	0.31
	3.0以上3.8未満	91/125	0.9	0.53-1.51	
	3.0未満	50/61	1.63	0.77-3.45	
ASLO	正常 (160以下)	155/205	1	-	0.79
	高い	31/40	0.89	0.38-2.07	
RA	陰性	155/204	1	-	0.46
	陽性	27/33	1.43	0.56-3.70	
CRP (mg/dl)	0.3未満	55/74	1	-	0.52
	0.3以上-7.0未満	149/201	1.01	0.55-1.87	
	7.0以上	107/136	1.35	0.69-2.64	
内服治療	あり	148/196	1	-	0.7
エトレチナート	なし	156/200	1.1	0.68-1.79	
内服治療	なし	135/188	1	-	0.06
シクロスポリン	あり	184/230	1.56	0.98-2.47	
内服治療	なし	263/340	1	-	0.9
メトトレキセート	あり	33/43	0.95	0.45-2.02	
内服治療	なし	204/257	1	-	0.15
副腎皮質ステロイド	あり	91/125	0.7	0.42-1.15	
内服治療	なし	200/260	1	-	0.66
その他	あり	59/79	0.88	0.49-1.58	
外用薬等	なし	23/28	1	-	0.34
副腎皮質ステロイド	あり	206/411	0.62	0.23-1.67	
外用薬等	なし	76/100	1	-	0.8
活性ビタミンD3	あり	239/319	0.93	0.55-1.59	
外用薬等	なし	229/295	1	-	0.37
光線療法	あり	66/90	0.78	0.45-1.35	
外用薬等	なし	307/414	1	-	0.96
光線療法PUVA	あり	27/36	1.02	0.46-2.26	

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

天疱瘡における遺伝的背景の検索

研究協力者 下村 裕 新潟大学大学院医歯学総合研究科遺伝性皮膚疾患研究室  
テニュアトラック准教授

**研究要旨** 以前から、天疱瘡の発症に何らかの遺伝的素因が関与していることが示唆されているが、本症に対するゲノムワイドな解析の情報は乏しい。本研究では、天疱瘡についてゲノムワイド関連解析を施行し、本症の新たな疾患感受性遺伝子の同定を目指す。

共同研究者

新関 寛徳（国立成育医療研究センター）  
橋本 隆（久留米大学）  
青山 裕美（岡山大学）  
藤原 浩（新潟大学）  
桑野 良三（新潟大学）  
山上 淳（慶応義塾大学）  
天谷 雅行（慶応義塾大学）

**A. 研究目的**

天疱瘡の発症に関与する遺伝的素因を明らかにすること。

**B. 研究方法**

天疱瘡患者のゲノムDNAを用いてゲノムワイドSNPアレイを行い、健常人コントロールのデータと比較することで感受性遺伝子を同定する。

**C. 研究結果**

平成25年度に、計96名分の患者試料をAffymetrix SNP Array v.6.0に乗せる段階まで終了した。

**D. 考察**

現在、96名分の患者試料、および、過去にSNPアレイに乗せた1000名分の健常人コントロールのデータを用いて統計学的解析を行っており、疾患感受性遺伝子の候補が複数

抽出されることが期待される。

**E. 結論**

平成25年度末までにinitial analysisの結果が出ると見込まれる。今後、追加の患者試料についてもSNPアレイで解析し、データの信頼度を上げていく予定である。

**F. 健康危険情報**

解析結果が出ていないため、該当なし。

**G. 研究発表（平成25年度）**

論文発表  
該当なし。

学会発表  
該当なし。

**H. 知的所有権の出願・登録状況（予定を含む）**

該当なし。

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

天疱瘡抗原反応性 T 細胞の生体内動態の解明

研究分担者 天谷雅行 慶應義塾大学医学部皮膚科 教授

**研究要旨** 尋常性天疱瘡（PV）は重層扁平上皮に発現する細胞接着分子デスモグレイン（Dsg）3 に対する自己抗体により誘導される自己免疫性水疱症である。自己抗体の産生には自己反応性 T 細胞による制御が必要であるため、Dsg 3 特異的 T 細胞の生体内での病原性を詳細に解析した。その結果、Dsg 3 特異的 T 細胞は B 細胞からの抗 Dsg 3 抗体産生を促進し棘融解を誘導しただけでなく、表皮に直接浸潤し interface dermatitis（ID）という病型の皮膚炎を誘導した。さらに気管支上皮が扁平上皮化生により Dsg 3 を発現し、扁平上皮化生を惹起させた肺のみに Dsg 3 特異的 T 細胞が浸潤した。腫瘍随伴性天疱瘡（PNP）では抗 Dsg 3 抗体による棘融解に加えて ID を病理学的に認め、閉塞性細気管支炎を高率に合併するが、その原因として肺に発現する異所性 Dsg 3 に対する細胞性免疫が関わっている可能性が示唆された。

研究協力者

高橋勇人 慶應義塾大学皮膚科  
助教

**A. 研究目的**

尋常性天疱瘡（PV）は重層扁平上皮に発現する細胞接着分子デスモグレイン（Dsg）3 に対する自己抗体により誘導される自己免疫性水疱症である。自己抗体の産生には自己反応性 T 細胞による制御が必要であるが、Dsg 3 反応性 T 細胞の生体内における動態の詳細は不明である。天疱瘡における Dsg 3 反応性 T 細胞の動態を明らかにすることで、その病態解明を目指した。

**B. 研究方法**

a) Dsg 3 特異的 T 細胞受容体トランスジェニックマウスの作成

近年樹立した Dsg 3 反応性 T 細胞クローン株から Dsg 3 特異的 T 細胞受容体遺伝子を単離し、これをトランスジェニックベクターに組み入れトランスジーンを構築し、トランスジェニック（Dsg 3 H 1）マウスの作成に利

用した。

b) 骨髄移植による Dsg 3 存在下および非存在下で分化した Dsg 3 特異的 T 細胞の作成と病原性の確認

Dsg 3 H 1 マウスから野生型および Dsg 3<sup>-/-</sup>マウスへ骨髄移植を行い、各マウスからトランスジェニック T 細胞を磁気ビーズを用いて単離することで Dsg 3 存在下および非存在下で分化した Dsg 3 特異的 T 細胞を準備した。次に各 T 細胞を Dsg 3<sup>-/-</sup>マウス由来 B 細胞と一緒に Rag 2<sup>-/-</sup>マウスに移入後、病理学的に T 細胞の病原性について検討した。

c) 肺扁平上皮化生モデルの作成と肺における Dsg 3 発現の確認

ナフタレン（100mg/kg）を腹腔内投与後、7, 14, 28 日後の肺組織を採取し total RNA を抽出後 cDNA を合成し、Dsg 3 特異的プライマーを用いた PCR により Dsg 3 の mRNA 発現を評価した。

d) ヒト肺扁平上皮化生組織における Dsg 3 発現の確認

肺生検組織のうち扁平上皮化生を認めたものに対して抗 Dsg 3 抗体を用いて免疫組織染



色を行った。

e) 肺扁平上皮化生モデルにおける Dsg 3 特異的 T 細胞の生体内動態の評価

Rag 2<sup>-/-</sup>マウスにナフタレンを週 1 回合計 4 回腹腔内投与した後に、レトロウイルスを用いて Dsg 3 特異的 TCR 遺伝子を導入した CD45.1+T 細胞を野生型 CD45.2+T 細胞と共に尾静脈より移入した。1 週間後に肺を採取し免疫蛍光抗体法により肺における T 細胞の浸潤の程度を評価した。

### C. 研究結果

a) Dsg 3 特異的 T 細胞受容体トランスジェニックマウスの作成

作成された Dsg 3 H1 マウスは脾臓、リンパ節において CD 4 +T 細胞の約 30% 程度が transgene である Vβ6 陽性であった。また脾細胞は Dsg 3 ペプチド特異的な細胞増殖反応を示し、期待通りのマウスが作成された。

b) Dsg 3 特異的 T 細胞は ID と棘融解を誘導する

方法に従って、Dsg 3 存在下で分化した Dsg 3 特異的 T 細胞と Dsg 3 非存在下で分化した T 細胞を単離し、Dsg 3<sup>-/-</sup>マウス由来 B 細胞とともに Rag 2<sup>-/-</sup>に移入したところ、Dsg 3 存在下で分化した T 細胞は表皮に直接浸潤し、表皮基底細胞の液状変性やエオジンに好染する変性像を認め ID の像を生じたが、Dsg 3 非存在下で分化した T 細胞は ID に加えて抗 Dsg 3 抗体産生を誘導し棘融解像も生じ、PNP で観察される特徴的な病理所見と合致した (図 1)。トランスジェニック T 細胞はおかれた条件によって、Dsg 3 に対する液性免疫あるいは細胞性免疫応答を生じることがわかった。

c) ナフタレンによる肺扁平上皮化生は Dsg 3 mRNA を発現する

PNP では細胞性免疫を介した ID が病理学的に観察され高率に肺病変が合併するが、Dsg 3 に対する自己免疫疾患において、なぜ Dsg 3 の発現が知られていない肺における炎症が生じるのかは不明である。我々は肺にお

ける扁平上皮化生を介して、Dsg 3 が異所性に発現する可能性を考え、ナフタレン投与による肺扁平上皮化生モデルにおける Dsg 3 の発現を RT-PCR で確認したところ、ナフタレン投与後に Dsg 3 のみならず、ケラチン 5, 14 などの表皮分化に伴って発現する遺伝子の発現を確認した (図 2)。

d) ヒト肺扁平上皮化生において Dsg 3 は異所性に発現する

ヒトにおける肺扁平上皮化生においてもマウスと同様に Dsg 3 の異所性発現を確認するため、肺生検組織を免疫組織化学的に検討したところ Dsg 3 タンパクの発現を認めた。

e) 肺における Dsg 3 の異所性発現は Dsg 3 特異的 T 細胞を肺に浸潤させる

ナフタレンを用いて、肺扁平上皮化生を誘導した Rag 2<sup>-/-</sup>マウスに Dsg 3 特異的 T 細胞と野生型 T 細胞を混合して移入し、肺組織に浸潤する T 細胞の数を測定したところ、Dsg 3 特異的 T 細胞が選択的に浸潤している事が分かった。

### D. 考察

今回作成した TCR トランスジェニックマウスを使用した解析では、Dsg 3 特異的 T 細胞は抗 Dsg 3 抗体産生を誘導して棘融解を誘導するだけでなく、表皮に直接浸潤して ID を起こし、Dsg 3 に対する液性免疫および細胞性免疫の両方を誘導できる事が分かった。PNP の病理組織像では棘融解像と ID が同時に観察され、PNP の病態においては Dsg 3 に対する液性免疫と表皮抗原に対する細胞性免疫の両者の異常が存在することが示唆される。一方で、PNP になぜ高率に閉塞性細気管支炎が合併するかは不明である。今回の結果は、少なくともヒト、マウスともに肺扁平上皮化生を介して、肺に異所性に Dsg 3 が発現することを明らかにした。さらにマウスにおいて、異所性 Dsg 3 発現のために本来表皮の組織傷害を与える Dsg 3 特異的 T 細胞が肺に浸潤することも明らかにした。

現段階では PNP 患者の皮膚において ID を

引き起こしている T 細胞の標的抗原は不明ではあるが、PNP 患者にはすでに Dsg 3 に対する液性免疫異常が存在していることを考慮すると ID も Dsg 3 に対する細胞性免疫で引き起こされている可能性は十分にありうる。また扁平上皮化生などの肺組織環境の変化が表皮抗原を異所性に発現させることが、皮膚の臓器特異的自己免疫疾患である天疱瘡において、肺病変を高率に合併する病理学的機序であると考えられた。

#### E. 結論

Dsg 3 特異的 T 細胞は抗 Dsg 3 抗体産生だけでなく皮膚の ID を引き起こし、さらに肺における異所性 Dsg 3 の発現をきっかけに、肺における炎症を惹起しうる。以上の病態が PNP における肺病変合併機序に存在すると考えられた。

#### F. 健康危険情報

なし。

#### G. 研究発表 (平成25年度)

論文発表

1) Hata T, Nishimoto S, Nagao K, Takahashi H, Yoshida K, Ohshima M, Yamada T, Asano K, Amagai M: Ectopic expression of epidermal antigens renders the lung a target organ in paraneoplastic pemphigus. *J Immunol* 191 (1), 83-90, 2013.

学会発表

- 1) Amagai M: Humoral and cellular autoimmune reaction to desmoglein 3. *British Society for Investigative Dermatology (Satellite Meeting of the SID)*, Edinburgh, 2013. 5. 7-8.
- 2) Amagai M: Skin inflammatory diseases caused by different subtypes of desmoglein 3 -specific Th cells. *JSI-CR-MMCB 2013 (the Joint international Meeting of the 78th Meeting of the Japanese Society of Interferon and Cytokine Research and the 21st International Symposium on Molecular Cell Biology of Macrophages 2013)*, Tokyo, Japan, 2013. 5. 20-21.
- 3) Amagai M: Humoral and cellular autoimmunity in pemphigus and other skin diseases. *9th Asian Dermatological Congress, Hong Kong*, 2013. 7. 10-13.
- 4) Amagai M: Immunology for pemphigus. *9th Asian Dermatological Congress, Hong Kong*, 2013. 7. 10-13.
- 5) Amagai M: Humoral and cellular autoimmune response to desmoglein 3 in pemphigus and beyond. *International Symposium SFB 829 "Molecular Mechanism Regulating Skin Homeostasis"*, Cologne, Germany, 2013. 9. 23-25.

#### H. 知的所有権の出願・登録状況 (予定を含む)

なし

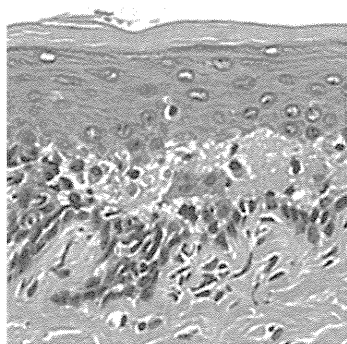


図1 Dsg 3 特異的 T 細胞によって引き起こされた interface dermatitis と棘融解像。表皮内への T 細胞の浸潤、変性した角化細胞および抗 Dsg 3 抗体により生じた表皮内水疱を認める。

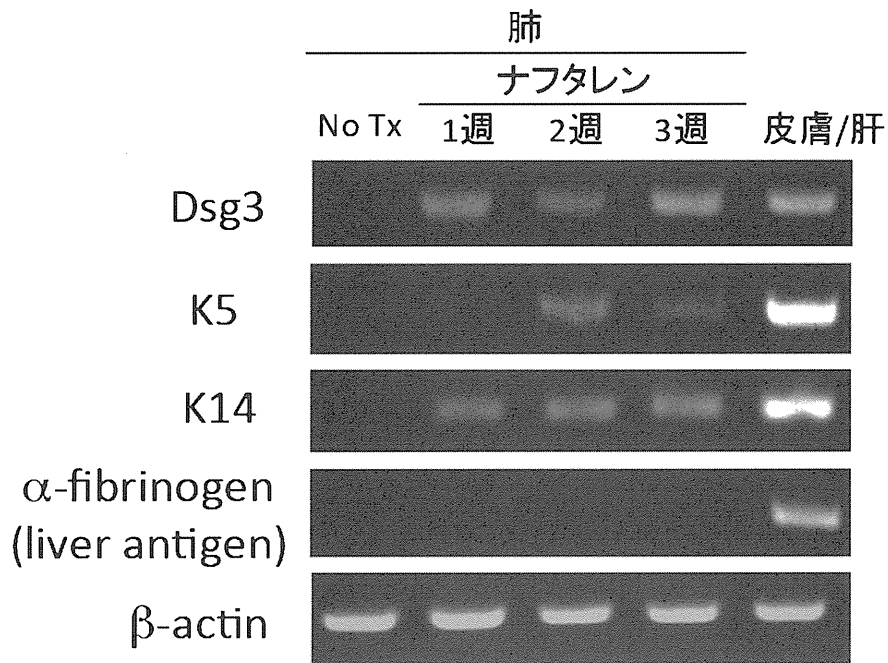


図2 ナフタレン投与による肺扁平上皮化生マウスの肺における表皮特異的遺伝子の発現。Dsg 3に加えて、ケラチン (K) 5およびK14の mRNA の発現を肺扁平上皮化生マウス肺においてRT-PCRにより確認できた。

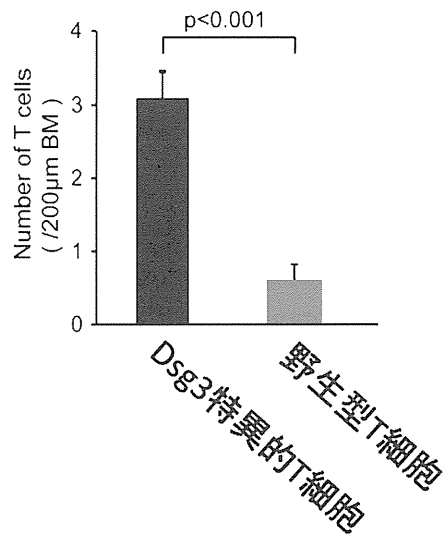


図3 扁平上皮化生はDsg 3 特異的 T細胞の浸潤を促進させる。ナフタレン投与による肺扁平上皮化生を引き起こしたRag 2<sup>-/-</sup>マウスに野生型 T細胞と Dsg 3 特異的 T細胞を移入後、肺における浸潤細胞数を計測した。

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

GeLC-MS法を用いた天疱瘡の病因抗体によるシグナル経路の解析（1）

研究分担者 青山裕美 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚科学 准教授

**研究要旨** 天疱瘡抗体には病因性抗体と非病因性抗体があり、天疱瘡抗体刺激により p38MAPK や RhoA などを経たシグナル経路を介して細胞骨格に変化が生じること、同時に Dsg3 欠損デスモソームが形成され棘融解することが明らかにされている。われわれは、病因シグナルをさらに解析する目的で、プロテオーム解析を行う。方法：培養表皮細胞を病因性モノクロナル抗体（mAb）AK23 と非病因性 mAb AK20 で刺激後可溶化し、1Dゲルで分離後分子量ごとにゲルを切り出し、消化後 LC-MS/MS でプロテオーム解析を行った。この新規プロテオーム解析法で、天疱瘡の病因シグナルを解析した報告はないので、新しい知見を得ることができる可能性が高い。

共同研究者

山口麻里、藤井一恭、岩月啓氏（岡山大学）、  
近藤 格（国立がん研究センター研究所）

### A. 研究目的

天疱瘡の病因シグナルを解析する。特に新規の経路を見いだしたい。

### B. 研究方法

#### 1. 細胞培養

正常ヒト表皮細胞を無血清培地 Epilife ( $\text{Ca}^{2+}$  0.06mM) を用いて 70% コンフレントに培養した。 $\text{Ca}^{2+}$  濃度を 1.2 mM に変更し 9 時間後より、実験に用いた。

#### 2. 抗体

病因性のある抗デスモグレイン 3 抗体マウスモノクロナル抗体 AK23 と非病因性抗体 AK20、ウシの VII 型コラーゲンとのみ反応するマウスモノクロ抗体 BM034 をコントロール IgG として用いた。ハイブリドーマ細胞を無血清培地に馴化し、培養上清をプールして、IgG 分画を精製した。

精製プロトコル（AK23）

精製カラム：Hitrap proteinA HP 5 mL、  
Wash Buffer 3 M NaCl、10mM Tris-Cl pH8.0、

Elution Buffer 50mM NaOAc pH5.0、カラムを Wash buffer 50mL で洗浄後、ハイブリドーマ上清を 200~300mL 程度カラムに流し、Wash buffer 50mL で洗浄後 10~20mL の Elution Buffer で溶出した。OD280 で濃度測定し濃度の高いフラクションを得た。収量は 500mL で  $0.25 \text{ (mg/mL)} \times 12 \text{ (mL)} = 3 \text{ (mg)}$  程度であった。ELISA で抗体価を確認した。

#### 3. サンプル調製

培養した表皮細胞に AK20、AK23、コントロールとして BM034 を 0.3mg/ml 添加し 24 時間刺激した。

サンプル調整 10% TCA で固定後、Urea 含有バッファーでタンパク抽出を行った。

コントロール、AK20、AK23 刺激後の抽出サンプルを、3 通りの組み合わせで 1Dゲル 2 レーンに泳動し、16 のゲルに分割し、分子量ごとに解析した。（図 1）

トリプシンで消化し質量分析を行った。プロトマップ法で解析を行った。（図 2）

### C. 研究結果

得られたタンパクのデータは 1500 種に及び、これらのデータを現在解析中である。

代表的なデータを図 1 に示す。抗体刺激を