

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）

分担研究報告書

アトピー性皮膚炎の病型と難治性皮膚病変の関連に関する疫学調査

研究協力者氏名 野老 翔雲 東京医科歯科大学皮膚科 助教
宇賀神つかさ 東京医科歯科大学皮膚科 助教
井川 健 東京医科歯科大学皮膚科 講師
研究責任者氏名 横関 博雄 東京医科歯科大学皮膚科 教授

研究要旨 アトピー性皮膚炎(AD)は様々な要因が複雑に絡み合っただ発症する疾患であるが、近年いくつかの subgroup の集まりとする考え方が報告されるようになった。代表的には総 IgE 値により分類する方法がある。今回我々はアトピー性皮膚を IgE 200 の内因性と IgE>200 の外因性の病型に分類し、アトピー性皮膚炎にみられる皮膚症状、特に痒疹反応などを含めた難治性皮膚症状との関連を詳細に検討した。さらに病型や皮膚症状による検査値や金属アレルギー（Ni、Co、Cr）の有無、フィラグリン遺伝子変異の有無に違いがないか調査を行った。尋常性魚鱗癬、紅皮症、頸部色素沈着、結節性痒疹などの難治性皮膚症状は内因性 AD に比べて外因性 AD に多い傾向がみられた。内因性 AD は顔面難治性紅斑、手湿疹の合併が多かったが病型による有意差は認めず、金属アレルギーやフィラグリン遺伝子変異を有する患者の割合が多かった。今後それらの病変の発症メカニズムを検討していくことでターゲットを絞った新規治療法につながっていくことが期待される。

A . 研究目的

AD を IgE 200 の内因性と IgE>200 の外因性の病型に分類し、病型による臨床症状に違いがないか詳細に検討した。さらに病型や皮膚症状による検査値や金属アレルギー（Ni、Co、Cr）の有無、フィラグリン遺伝子変異の有無についても違いがないか調査を行った。このような検討を多施設にわたって大規模に行った例はなく、今後アトピー性皮膚炎の病型と難治性皮膚病変の関連が明らかになれば、そのような病変の発症メカニズムを検討していく上で大きな利点となり、ひいては、ターゲットを絞った新規治療法の開発につながっていくことが期待される。

B . 方法

日本皮膚科学会アトピー性皮膚炎ガイドラインの診断基準を満たし、東京医科歯科大学、浜松医科大学、京都大学、大阪大学、防衛医科大学の皮膚科外来通院中の AD 患者のうち同意が得られたものを対象とした。病型による臨床症状、検査値や金属アレルギー（Ni、Co、Cr）の有無、フィラグリン遺伝子変異の有無に違いがないか調査を行った。臨床症状としては Dennie-Morgan fold、尋常性魚鱗癬、palmar hyperlinearity、手湿疹、顔面難治性紅斑、紅皮症、頸部色素沈着、脱毛、Hertoghe 徴候、汗疱様発疹、亜急性痒疹、結節性痒疹の合併有無について調査を行った。

C . 結果

計 179 例が登録された。内因性 AD21 例 (男 5、女 16)、外因性 AD158 例 (男 95、女 63)。内因性 AD は全体の 12% で女性に多く、喘息・鼻炎の既往歴や家族歴は少なかった。臨床的には顔面紅斑、手湿疹の合併が多かったが病型による有意差は認めず、金属パッチテストが陽性の患者やフィラグリン遺伝子変異を有する患者の割合が高かった。一方外因性 AD は喘息・鼻炎の既往歴や家族歴が多く、臨床的には内因性 AD に比べ尋常性魚鱗癬、紅皮症、頸部色素沈着の合併が多い傾向がみられた。痒疹は亜急性痒疹、結節性痒疹ともに外因性 AD との合併が多かったが、いずれも有意差はなかった。フィラグリン遺伝子変異を有する症例では尋常性魚鱗癬、palmar hyperlinearity の合併が多かった。

D . 考察

今回の調査では 1 ポイントの血清 IgE で病型を分けたため、将来的に IgE が上がってくる可能性のある軽症 AD 群を内因性アトピー性皮膚炎として集計した可能性がある。しかし、内因性 AD の平均 SCORAD は 37.8 で内訳としては中等症以上の症例が多く、軽症例は少なかった。内因性 AD は女性に多く、金属アレルギーを有する割合が高かった。原因として化粧品や装飾品などで感作された可能性を考えた。内因性 AD の皮膚病変としては顔面紅斑、手湿疹の合併が多かったが病型による有意差はなかった。外因性 AD は内因性 AD に比べて尋常性魚鱗癬、紅皮症、頸部色素沈着の合併が多い傾向を認め、結節性痒疹も有意差はないものの外因性 AD に多かった。フィラグリン遺伝子変異を有する症例では尋常性魚鱗癬、palmar hyperlinearity の合併が多かった。今回の我々の調査ではフィラグリン遺伝子変異を有する患者の

割合は内因性 AD に多く、これまでの報告とは逆の結果となった。IgE が低く、アトピー素因が少ない内因性 AD の発症にフィラグリン遺伝子変異によるバリア障害やそれに伴うアレルギー感作が関与していても矛盾はなく興味深い。しかし、今回の調査では内因性 AD の症例数は 21 例と少なく、今後さらなる症例の集積をしていく予定である。

E . 結論

今後さらに AD の病型と難治性皮膚病変の関連を明らかにすることによって、ターゲットを絞った新規治療法の開発が期待される。

F . 健康危険情報

なし。

G . 研究発表

1. 論文発表

1. Yamamoto T, Yokozeki H. Scalp sarcoidosis mimicking organoid nevus. *Eur J Dermatol.* 2014 Dec 16.
2. Shibama S, Igawa K, Munetsugu T, Fukuyama K, Nishizawa A, Takayama K, Yokozeki H. A case of sarcoidosis presenting as livedo. *Ann Dermatol.* 2014 Dec;26(6):773-4
3. Yamamoto T, Yokozeki H. Subcutaneous sarcoïdal granuloma underlying porokeratosis in a patient with sarcoid-lymphoma syndrome. *Eur J Dermatol.* 2014 Dec 3.
4. Dobashi K, Akiyama K, Usami A, Yokozeki H, Ikezawa Z, Tsurikisawa N, Nakamura Y, Sato K, Okumura J; Committee for Japanese Guideline for Diagnosis and Management of Occupational Allergic Dis

- eases; Japanese Society of Allergology. Japanese Guideline for Occupational Allergic Diseases 2014. *Allergol Int.* 2014 Sep;63(3):421-42
5. Yokozeki H. The research for atopic dermatitis: up to date. *Nihon Rinsho.* 2014 Aug;72(8):1503-9.
 6. Nishizawa A, Igawa K, Teraki H, Yokozeki H. Diffuse disseminated lichenoid-type cutaneous sarcoidosis mimicking erythroderma. *Int J Dermatol.* 2014 Aug;53(8):e369-70
 7. Igawa K, Kokubu C, Yusa K, Horie K, Yoshimura Y, Yamauchi K, Suemori H, Yokozeki H, Toyoda M, Kiyokawa N, Okita H, Miyagawa Y, Akutsu H, Umezawa A, Katayama I, Takeda J. Removal of reprogramming transgenes improves the tissue reconstitution potential of keratinocytes generated from human induced pluripotent stem cells. *Stem Cells Transl Med.* 2014 Sep;3(9):992-1001
 8. Coupling of the radiosensitivity of melanocyte stem cells to their dormancy during the hair cycle. Ueno M, Aoto T, Mohri Y, Yokozeki H, Nishimura EK. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2014 Jul;27(4):540-51
 9. A nucleic acid-based medication for allergic skin diseases. Yokozeki H. *J Dermatol Sci.* 2014 Aug;75(2):75-81
 10. Amicrobial pustulosis-like rash associated with systemic lupus erythematosus. Nakazono S, Nojima K, Kumagai J, Hagiwara H, Yokozeki H, Namiki T. *J Dermatol.* 2014 Apr;41(4):359-60
 11. Erythroderma as drug eruption induced by intravesical mitomycin C therapy. Igawa K, Konishi M, Moriyama Y, Fukuyama K, Yokozeki H. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2015 Mar;29(3):613-4
 12. Hashimoto T, Satoh T, Furuya A, Kataoka N, Yokozeki H. Kimura's disease with prurigo lesions treated with systemic indomethacin. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2014 Sep;28(9):1260-2
 13. Fujimoto T, Kawahara K, Yokozeki H. Epidemiological study and considerations of primary focal hyperhidrosis in Japan: from questionnaire analysis. *J Dermatol.* 2013 Nov;40(11):886-90
 14. Sakaguchi M, Bito T, Oda Y, Kikusawa A, Nishigori C, Munetsugu T, Yokozeki H, Itotani Y, Niguma T, Tsuruta D, Tateishi C, Ishii N, Koga H, Hashimoto T. Three cases of linear IgA/IgG bullous dermatosis showing IgA and IgG reactivity with multiple antigens, particularly laminin-332. *JAMA Dermatol.* 2013 Nov;149(11):1308-13
 15. Takehara Y, Satoh T, Nishizawa A, Saeki K, Nakamura M, Masuzawa M, Kaneda Y, Katayama I, Yokozeki H. Anti-tumor effects of inactivated Sendai virus particles with an IL-2 gene on angiosarcoma. *Clin Immunol.* 2013 Oct;149(1):1-10
 16. Tanaka K, Mori H, Okazaki M, Nishizawa A, Yokozeki H. Long-term treatment outcome after only popliteal lymph node dissection for nodal metastasis in malignant

- nt melanoma of the heel: the only "interval node" dissection can be an adequate surgical treatment. *Case Rep Oncol Med.* 2013
17. Higuchi T, Satoh T, Yokozeki H. Using CD40 ligand expression to detect antigen-specific T cells in patients with drug eruptions. *Acta Derm Venereol.* 2014 Jan;94(1):86-7
18. Saeki K, Satoh T, Yokozeki H. $\alpha(1,3)$ Fucosyltransferases IV and VII are essential for the initial recruitment of basophils in chronic allergic inflammation. *J Invest Dermatol.* 2013 Sep;133(9):2161-9
19. Kato K, Satoh T, Tanaka-Fujimoto T, Ueda N, Yokozeki H. IgG4-positive cells in skin lesions of cutaneous and systemic plasmacytosis. *Eur J Dermatol.* 2013 Apr 1;23(2):255-6
20. Kataoka N, Satoh T, Hirai A, Saeki K, Yokozeki H. Indomethacin inhibits eosinophil migration to prostaglandin D₂ : therapeutic potential of CRTH2 desensitization for eosinophilic pustular folliculitis. *Immunology.* 2013 Sep;140(1):78-86
21. Inoue R, Sohara E, Rai T, Satoh T, Yokozeki H, Sasaki S, Uchida S. Immunolocalization and translocation of aquaporin-5 water channel in sweat glands. *J Dermatol Sci.* 2013 Apr;70(1):26-33
22. Inazawa M, Satoh T, Yokozeki H. Hyperkeratotic variant of inflammatory disseminated superficial porokeratosis with lichenoid reaction and extensive amyloid deposition. *Int J Dermatol.* 2014 Feb;53(2):e94-5
23. Takahashi E, Yokozeki H, Satoh T. Atrophic fibrous hamartoma of infancy with epidermal and adnexal changes. *J Dermatol.* 2013 Mar;40(3):212-4+

学会発表

1. 野老翔雲、宇賀神つかさ、井川 健、戸倉新樹、宮地良樹、片山一朗、佐藤貴浩、横関博雄: アトピー性皮膚炎の病態と治療 アトピー性皮膚炎の病型と難治性皮膚病変の関連に関する疫学調査. 第26回日本アレルギー学会春季臨床大会 京都市 2014年5月9 - 11日

H . 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
なし。
2. 実用新案登録
なし。