

# 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

重症酒さ、鼻瘤の疫学的・遺伝的研究

**研究分担者** 相場節也 東北大学大学院医学系研究科 教授  
**研究協力者** 山崎研志 東北大学大学院医学系研究科 准教授  
大森遼子 東北大学大学院医学系研究科 大学院生

## 研究要旨

酒皸は、赤ら顔を基礎とする疾患群で、紅斑毛細血管拡張型、丘疹膿疱型、腫瘤・鼻瘤型の3型に分類される。日本では皮膚科医を除いて、一般人と一般医療関係者での認知度の低い疾患である。日本人には少ないと考えられているが、不快な火照り感を感じる人々は多く、認知度が低いために日本人ではその頻度が実情よりも低く考えられている。とくに最重症型とされる鼻瘤・腫瘤型酒皸では、鼻部を中心とした顔面正中部に進行性の変形を伴うため、患者のQOLの低下が著しく、社会生活上で問題となることも多い。

酒皸の病態は不明であるが、最近の研究で外界刺激を関与する自然免疫系の異常・過敏性が指摘されるようになってきた。これらの自然免疫系の過敏性や酒皸は白人や人種差に影響される側面も見いだされ、何らかの人種差や遺伝学的背景をもって発症していることが想定されている。しかしながら、詳細な遺伝学的検討の報告は漸く為されつつあり状況であり、詳細は全くの不明である。また日本人における発症頻度も不詳であり、日本人における背景を検証する必要がある。

酒皸患者の疫学調査、遺伝背景検索をおこなうために精緻かつ均一な酒皸患者の診断をおこなうことは、必要な手続きである。そこで、平成26年度には酒皸の診断基準を策定することに主眼を置き、診断基準と重症度判定基準を策定した。これら酒皸診断基準に基づき、平成27年度には、酒皸の疫学調査のために、全国の主要基幹施設にアンケート調査を行った。平成28年度には、アンケート調査を元に酒皸の重症度判定基準等の見直しを行った。

共同研究者  
なし

## A．研究目的

発症要因が不明である酒皸の病態解明に取り組むことを本研究の目的とする。白人に多いなどの遺伝的背景を示唆する臨床観察・知見に基づき、日本人での酒皸の疫学、遺伝的背景を調査することを目的とした。

## B．研究方法

平成26年度は、酒皸の疫学調査や遺伝学的検討のためには、精緻な診断基準が必要である。酒皸の診断基準、重症度判定基準、除外診断を策定するために、関連する文献等を検索し、調査する。

平成27年度は、平成26年度に策定した酒皸の診断基準、重症度判定基準、除外診断をもとに、全国の主要基幹施設にアンケート調査を行った。主たる対象疾患は腫瘤・鼻瘤型の酒皸とした。酒皸特に腫瘤・鼻瘤型酒皸の頻度を検討するために、腫瘤・鼻瘤型酒皸患者が比較的集積されると想定される大学病院を主体としてアンケートを送付した。質問項目は、過去三年間で酒皸、鼻瘤、酒皸様皮膚炎（ステロイド皮膚炎）と診断された患者数である。

平成28年度は平成27年度に行った酒皸の全国の主要基幹施設を対象としたアンケート調査を元に、酒皸の診断基準、重症度判定基準、除外診断を見直した。

(倫理面への配慮)

平成 26 年度は、基準策定が主とした作業であり、倫理面への配慮は特に必要ないと判断した。

平成 27 年度の調査は医師へのアンケートを主体とした研究であるので、要配慮個人情報の取り扱いはなく、倫理面への配慮は特に必要ないと判断した。

平成 28 年度の研究では、倫理面に配慮が必要な侵襲的手法や要配慮個人情報の取り扱いはなく、特記すべきことはない。

## C . 研究結果

診断基準、重症度判定基準、除外診断を策定；酒皰文献等を検索し、酒皰の診断基準、重症度判定基準、除外診断を策定した。(次々ページ以降の診断基準と重症度スコアを参照)。

アンケート調査結果；全国で 113 施設の大学病院皮膚科宛にアンケートを送付し、62 施設から回答を得た(回収率 54.9%)。過去三年間に酒皰、鼻瘤、酒皰様皮膚炎と診断された患者数は、それぞれ 1881 名、81 名、878 名であった。一施設あたりの酒皰、鼻瘤、酒皰様皮膚炎の平均患者数は、それぞれ 30.4 名、1.3 名、14.2 名であった。実数の報告では、酒皰は愛知県、東京都、神奈川県、大阪府、栃木県、宮城県の順に報告が多く、鼻瘤では大阪府、福岡県、宮城県、埼玉県で 8 名以上の報告が為された。人口 100 万人あたりに換算すると、酒皰では奈良県の 77.4 名が最も多く、次いで栃木県と愛知県に 50 名以上の患者数と試算された。人口 100 万人あたりの酒皰、鼻瘤、酒皰様皮膚炎患者頻度はそれぞれ平均で 18.6 名、0.7 名、8.7 名と試算された。

## D . 考察

今回の調査では、大学病院皮膚科を主たる調査対象とし、62 施設から回答を得た。酒皰や酒皰様皮膚炎の様な比較的良好に起こる疾患は、大学病院に紹介されることは多くないと想定されるため、今回の調査での酒皰や酒皰

様皮膚炎の実数は低く算定されていると考える。鼻変形を伴う重症の鼻瘤患者は、基幹病院を紹介されることが多いと推定されるが、レーザーや美容形成術の施術を受ける場合には、大学病院皮膚科以外を受診しているであろう。これらを鑑みると、今回の調査の数倍以上の患者が潜在していると推察される。

## E . 結論

平成 26 年度に策定した酒皰の診断基準、重症度判定基準、除外診断を元に、大学病院皮膚科を主体とした疫学調査を行った。酒皰の遺伝的背景の検索では、全世界的に見てもまだ、ゲノム関連解析や、転写領域シーケンス解析、全ゲノムシーケンス解析などの系統だった解析が行われていない。将来には、日本人での症例の集積から遺伝的背景の解析が必要と考える。

## F . 健康危険情報なし

## G . 研究発表(平成 26-28 年度)

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

論文発表

添付の資料参照

学会発表

添付の資料参照

## H . 知的所有権の出願・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

3. その他  
なし

## 酒皸診断基準と重症度スコア

### 定義

酒皸は主として中高年の顔面に発症し、その特徴として、①紅斑と毛細血管拡張を主体とした赤ら顔、痤瘡に類似するが面皰を有しない丘疹・膿疱を主たる皮疹、③鼻部を中心とした腫瘍形成、が単独もしくは混在する疾患である。酒皸患者の多くは外界の変化に伴った皮膚症状の増悪、火照り感や敏感肌を経験・自覚している。酒皸症状を増悪させる外界環境因子として、紫外線、血流増加を来す状況（外気温の急激な変化、香辛料が効いた刺激のある食べ物、アルコール）、乾燥状態などが挙げられる(1)。外界環境因子に関連して、自然免疫機構の異常が本疾患の病態に係わるとの報告も為されている(2, 3)。また欧米人に多いとされ、何らかの遺伝素因が酒皸発症に寄与することが想定されている(4, 5)。本邦における正確な患者数や罹患頻度は不明であるが、アジア人でも数%の罹患頻度があるとの報告もあり、日本人の潜在的酒皸患者数は少なくないと考えられる。

特徴①と②を主体とした病態は、それぞれ紅斑毛細血管拡張型酒皸、丘疹膿疱型酒皸と呼ばれ、酒皸の中では比較的頻度が高く、共存していることが多いので、ここでは通常型酒皸として診断基準をまとめている。一方、特徴③を主体とする腫瘍型酒皸（鼻瘤）は、特徴①や②の共存がないことも多く、比較的男性に多いなど、通常型酒皸（紅斑毛細血管拡張型酒皸、丘疹膿疱型酒皸）と異なる点があるため、別の診断基準を設けている。

### 診断基準

#### 通常型酒皸（紅斑毛細血管拡張型酒皸、丘疹膿疱型酒皸）の診断基準

顔面に以下の主症状が2つ以上認められるものを紅斑毛細血管拡張型酒皸もしくは丘疹膿疱型酒皸確定例とし、主症状1つだけ認められるものもしくは副症状2つ以上が確認されるものを酒皸疑い例とする。

主症状	副症状
<ul style="list-style-type: none"><li>● 一過性の顔面潮紅</li><li>● 持続性紅斑もしくは紅色局面</li><li>● 丘疹と膿疱（面皰があるときは痤瘡と考える）</li><li>● 毛細血管拡張</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>● 火照り感・熱感や刺すようなヒリヒリ感（特に頬部に）</li><li>● 乾燥様外観（粗造、鱗屑。脂漏性皮膚炎の合併）</li><li>● 浮腫</li><li>● 眼症状（痒痒、刺激感、充血、麦粒腫、霰粒腫、角膜障害）</li><li>● 顔面以外の末梢での酒皸様症状</li><li>● 腫瘍様変化</li></ul>

#### 腫瘍型酒皸（鼻瘤）診断基準

以下の主症状のうち（1）を含んで2つ以上の主症状が認められるものもしくは主症状のうち（1）を含み2つ以上の副症状が認められるものを腫瘍型酒皸（鼻瘤）確定例とし、主症状のうち（1）を含んで副症状1つが確認されるものを鼻瘤・腫瘍型酒皸疑い例とする。

主症状	副症状
<ol style="list-style-type: none"><li>1. 鼻部の腫大・変形</li><li>2. 鼻部の毛細血管拡張</li><li>3. 病理組織学的に、線維化、脂腺腫大、毛細血管拡張や肉芽腫の形成を認める。</li></ol>	<ul style="list-style-type: none"><li>● 紅斑毛細血管拡張型、丘疹膿疱型酒皸の合併、既往</li><li>● 鼻部の毛孔・脂腺開大</li><li>● 鼻部の丘疹・膿疱形成</li><li>● 鼻部以外の腫瘍形成</li></ul>

下記の鑑別を要する疾患の合併に留意し、必要に応じて除外診断の為の検査、皮膚生検等を考慮する。

#### 酒皸に合併しやすい疾患

- 脂漏性皮膚炎
- 口囲皮膚炎（類似疾患；酒皸様皮膚炎、ステロイド皮膚炎、ステロイド痤瘡）
- 毛包虫性痤瘡

#### 鑑別を要する疾患

##### 紅斑毛細血管拡張型酒皸の鑑別疾患

- 接触皮膚炎
- 光線皮膚炎
- 膠原病；顔面に紅斑を来す全身性エリテマトーデス、皮膚筋炎)

丘疹膿疱型酒皸の鑑別疾患

- 尋常性痤瘡
- 顔面播種状粟粒性狼瘡
- 好酸球性膿疱性毛包炎
- 薬疹としての痤瘡様皮膚疹

重症度分類

範囲によるスコアと症状によるスコアの合算で計算する。

項目	軽症	中等症	重症	スコア
皮疹範囲	頬部のみ (0点)	頬部以外の、鼻部、前額、眉間部、頤部にも病変が及ぶ。(1点)	頭部などの顔面以外にも皮疹が及ぶ(2点)	点 (0-2点)
紅斑・毛細血管拡張 (図1)	一過性潮紅、もしくははダーモスコピーで毛細血管拡張が確認される(1点)	持続性紅斑、もしくはは肉眼的に毛細血管拡張が確認される(2点)	持続性紅斑から浸潤を伴う紅斑局面、もしくはは著明な毛細血管拡張が確認される(3点)	点 (1-3点)
丘疹・膿疱 (図2)	片顔の丘疹・膿疱数が5個以下(1点)	片顔の丘疹・膿疱数が6個以上20個以下(3点)	片顔の丘疹・膿疱数が21個以上(4点)	点 (1-4点)
腫瘤(鼻瘤) (図3)	浮腫性変化を主体とし、外形の変化は軽微にとどまる。(2点)	充実性変化を伴い、外形の隆起性変化はあっても輪郭内にとどまる。(4点)	外形の変化が顕著で、輪郭外に変形が及ぶ。(8点)	点 (2-8点)

軽症； 1-3点

中等症； 4-7点

重症； 8点以上

参考文献

1. Crawford, G. H., M. T. Pelle, and W. D. James. 2004. Rosacea: I. Etiology, pathogenesis, and subtype classification. J Am Acad Dermatol 51: 327-341; quiz 342-324.
2. Yamasaki, K., A. Di Nardo, A. Bardan, M. Murakami, T. Ohtake, A. Coda, R. A. Dorschner, C. Bonnart, P. Descargues, A. Hovnanian, V. B. Morhenn, and R. L. Gallo. 2007. Increased serine protease activity and cathelicidin promotes skin inflammation in rosacea. Nat Med 13: 975-980.
3. Yamasaki, K., K. Kanada, D. T. Macleod, A. W. Borkowski, S. Morizane, T. Nakatsuji, A. L. Cogen, and R. L. Gallo. 2011. TLR2 expression is increased in rosacea and stimulates enhanced serine protease production by keratinocytes. J Invest Dermatol 131: 688-697.
4. Spoenclin, J., J. J. Voegel, S. S. Jick, and C. R. Meier. 2012. A study on the epidemiology of rosacea in the U.K. The British journal of dermatology 167: 598-605.
5. Berg, M., and S. Liden. 1989. An epidemiological study of rosacea. Acta Derm Venereol 69: 419-423