

201024098A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

好酸球性膿疱性毛包炎の病態解明と新病型分類の提言

平成22年度総括・分担研究報告書

研究代表者 宮地 良樹

平成23年(2011) 3 月

目 次

I. 平成 22 年度構成員名簿----- 2

II. 総括研究報告

平成 22 年度総括研究報告

好酸球性膿疱性毛包炎の病態解明と新病型分類の提言----- 4

宮地良樹 京都大学医学研究科皮膚科学

III. 分担研究報告

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

----- 1 4

戸倉新樹 浜松医科大学 皮膚科学

中島大毅 産業医科大学 皮膚科学

好酸球性膿疱性毛包炎におけるプロスタノイドの発現----- 1 9

椛島健治 京都大学医学研究科皮膚科学

好酸球性膿疱性毛包炎の病態解明と新病型分類の提言----- 2 3

松村由美 京都大学医学研究科皮膚科学

好酸球性膿疱性毛包炎における生活の質の評価----- 2 8

谷岡未樹 京都大学医学研究科皮膚科学

好酸球性膿疱性毛包炎の文献的検討----- 3 0

加藤真弓 京都大学医学研究科皮膚科学

好酸球走化能とプロスタノイドの関わりの解明----- 3 6

江川形平 京都大学医学研究科皮膚科学

大塚篤司 京都大学医学研究科皮膚科学

好酸球性膿疱性毛包炎の診療実態に関する研究----- 3 9

山本洋介 京都大学医学研究科医療疫学

IV. 平成 22 年度第 1 回、第 2 回プログラム・抄録	4 5
V. 平成 22 年度研究成果に関する刊行一覧	5 9
VI. 研究成果の刊行物・別刷り	6 3

【 I 】

平成 22 年度構成員名簿

好酸球性膿疱性毛包炎の病態解明と新病型分類の提言

研究班構成員

研究代表者	宮地良樹	京都大学医学研究科皮膚科学	教授
研究分担者	戸倉新樹	浜松医科大学皮膚科学	教授
	梶島健治	京都大学医学研究科皮膚科学	准教授
	松村由美	京都大学医学研究科皮膚科学	講師
	谷岡未樹	京都大学医学研究科皮膚科学	講師
	加藤真弓	京都大学医学研究科皮膚科学	助教
	江川形平	京都大学医学研究科皮膚科学	助教
	山本洋介	京都大学医学研究科医療疫学	講師
研究協力者	中島大毅	産業医科大学皮膚科学	助教
	大塚篤司	京都大学医学研究科皮膚科学	助教

【Ⅱ】

総括研究報告

厚生労働科学研究補助金(難治性疾患克服研究事業)
総合研究報告書 概要版

好酸球性膿疱性毛包炎の病態解明と新病型分類の提言

研究代表者：宮地 良樹 京都大学大学院医学研究科 皮膚科 教授

研究要旨

好酸球性膿疱性毛包炎は、日本発の疾患概念であり、インドメタシンが著効することが多いものの再発率も高いことが特徴として挙げられる難治性皮膚疾患の一つである。申請者らは、病態解明を目指した疫学・臨床研究を行い、それに基づいて病型分類、治療方針を確立することを目指した。

疫学調査により、著しいそう痒や精神的な苦痛が大きく、著明なQOLの低下を呈しているという実態が明らかになった。また、全国皮膚科専門医研修施設でのアンケート調査により、インドメタシンの第一選択薬としての妥当性、罹患率、その他各種治療法の有効性などが検証された。全国規模で実施する好酸球性膿疱性毛包炎の疫学調査研究は世界初の試みであり、本疾患概念が我が国から提唱されたことから、本研究の意義は大きい。病態の解明においては、インドメタシンが効果を発揮する事を切り口に、プロスタグランジンD2が脂腺細胞に作用して好酸球の浸潤を誘導するという、病態解明に迫る研究成果を得るに至った。本疾患の核心に迫る研究は、本研究班によって世界で初めてなされたといっても過言ではない。さらに、試験的な段階ではあるが、病態形成、治療反応性などをもとに、本疾患の新規病型分類の提言を行った。今後、全国規模でのさらなる詳細な調査や、病態解明に基づく適宜修正は必要と思われるが、治療のアルゴリズムやガイドライン作成における基盤が確立されたと考える。

研究分担者

戸倉新樹・産業医科大学皮膚科・教授
梶島健治・京都大学大学院医学研究科皮膚科・准教授
松村由美・同上・講師
谷岡未樹・同上・講師
加藤真弓・同上・助教
江川形平・同上・助教
山本洋介・京都大学大学院医学研究科医療疫学・講師

A. 研究目的

好酸球性膿疱性毛包炎(eosinophilic pustular folliculitis:EPF)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約200例の報告があり、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HIV等の免疫不全に関連したEPF、被髪部や手掌に生じる小児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

れているが再発も多く治療に難渋することが多い。しかしながら、インドメタシンの作用機序の詳細や、無効例の存在理由については不明である。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、また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。

そこで本研究の目的は、EPFの病態解明を目指した疫学・臨床研究を行い、それに基づいて病型分類、治療方針を確立することである。

具体的には、(1) 本邦におけるEPFの発症頻度、特色を明らかにする。(2) 病理学的検討や表皮細胞の培養系を用いて、EPFの病態に関与する因子の検索を行う。その上で、(3) 病型と病態に関与する因子との関連を見出し、新たな病型分類を試みる、という3つの研究課題の遂行を図る。

B. 方法

(1) 疫学調査

全国皮膚科専門医研修認定施設(97施設)にアンケート用紙を送り、EPFの発症頻度を調査する。EPFの定義としては「病理診断により好酸球を主体とした毛包周囲の細胞浸潤、毛包の破壊像をみとめるもの」とする。あわせて患者の性別、年齢、皮疹の部位、HIVなどの免疫抑制を有する合併疾患、インドメタシン応答性を調査し、本邦におけるEPFの病型、特色を明らかにする。

(2) 病因・病態の解明

シクロオキシゲナーゼ(COX)阻害薬であるインドメタシンが有効の症例が認められる事より、COXの下流にあるプロスタグランジンの病態への関与が示唆される。従って、患者組織標本の病理学的解析によりプロスタグランジン合成酵素の発現の検証を行う。

また、EPFは毛包、脂腺周囲の好酸球浸潤が特徴である。脂腺細胞を培養し、プロスタグランジンファミリーを添加し、好酸球遊走に関わるケモカイン産生について検討を行う。

(3) 病型分類の検討

上記より、本邦におけるEPFの特色、またEPFの病態形成に関与する因子が明らかにし、EPFの病型と病因、病態の関連性について検証する。そして、それらの関連に基づいて、本邦でのEPFの病型の再分類を試みる。

C. 研究結果

1. 疫学調査

(1) 全国皮膚科専門医主研修施設へのアンケート調査

全97施設へのアンケートを配布し、計125症例の各病型の割合やステロイド外用、インドメタシン内服、シクロスポリン内服などに対する反応性における検討を行い、一年以内に診療した好酸球性膿疱性毛包炎患者の定点調査を終了した。本調査は世界初の本格的疫学調査となり、各病型の分布や各種治療法に対する反応性の実態が明らかとなった(下図1参照)。

(2) 文献調査

30年以上に亘る国内文献調査を実施し、115症例の各病型の頻度や治療法の試みに関する情報を収集した。本調査も世界初の本格的文献調査であり、病型分類や治療法のアルゴリズム作成における重要な礎を築くことができた(下図2参照)。

(3) 患者QOL調査

好酸球性膿疱性毛包炎の患者にDLQI(Dermatology Life Quality Index)アンケートを実施した。好酸球性膿疱性毛

包炎患者のQOLは、生物製剤適応となる重症尋常性乾癬などの難治性皮膚疾患と同程度のQOL低下を来していることが明らかにになった。

2. 病因・病態の解明

(1) 脂質メディエーターの関与の検証

シクロオキシゲナーゼ (COX) 阻害薬であるインドメタシンが有効の症例が認められる事より、COX の下流にあるプロスタグランジンの病態への関与が示唆される。組織染色により、PGD2 合成酵素の病変部位の強い染色を認めた。

(2) 好酸球浸潤機序の解明

好酸球性膿疱性毛包炎は毛包、脂腺周囲の好酸球浸潤が特徴である。PGD2 により脂腺細胞から好酸球の化学遊走物質であるエオタキシンの産生を強く誘導する事を見出した。

3. 病型再分類

従来、(1)古典型、(2)HIV関連、(3)小児型の3つの分類が提唱されてきた。しかしながら、インドメタシンや抗菌剤に対する反応性の違いなどから新たな病型分類を提唱する事が望ましいと考えられるに至った。さらに、小児例は毛包非存在部位に発症すること、また、周辺拡大傾向、中心治癒、膿疱などを伴わない点で従来の本疾患の概念に合致しない特殊型が存在する事も明らかとなった（好酸球性皮膚炎と提唱）。以上より、本年度、好酸球性膿疱性毛包炎における病態と治療方針を直結させた新病型分類の骨子を提案するに至った（下図3参照）。

D. 考察

好酸球性膿疱性毛包炎は、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多くの患者に奏効するとされているが、インドメタシンを投与しても再発が多い症例や無効例が存在する原因は不明

である。このように本疾患の病態解明や病型分類、診断や治療のアルゴリズム、ガイドラインは国内外において依然確立されていない。本疾患は日本で確立された概念であり、しかも日本人に多いことから、本疾患を克服することは日本の皮膚科医としての責務でありまた急務でもあった。

そこで本研究班は、本疾患における疫学調査、病態解明、病型再分類の確立に積極的に取り組んだ。

疫学調査においては、世界初の全国規模の疫学調査を実施し、従来の病型分類における分布、インドメタシンや抗菌薬に対する反応性を検討した。従来の病型分類における本邦におけるHIV陽性型の割合を初めて算出し、5%超であった。欧米の報告に比べ現在はかなり低いものの、今後はHIV感染の増加に伴う上昇が予想される。また、手掌に及ぶ症例の割合は古典型では比較的多い一方、HIV陽性型では認めず、今後病型分類にも使用できる可能性を示した。インドメタシン内服使用に関しては、高い奏効割合からも、第一選択薬としての使用が妥当であることを示唆した。しかしながら、不応例が存在する事、また、再発が多い事、治療中にも患者のQOLが低いことから十分な満足が得られていないことも同時に明らかになった。

さらに、ステロイド外用・抗生剤内服は病型によって奏効割合に差が認められた。今後は病型によってきめ細やかな選択が必要であることが提示され、今後治療の反応性と臨床表現型に相関を見出し、病型の更なる詳細な分類の提示と、治療アルゴリズム、ガイドラインの作成が重要である事を感じさせた。

病態の解明の面においては、インドメタシンが効果を発揮する事を切り口に、プロスタグランジンD2が脂腺細胞に作用して好酸球の浸潤を誘導するという病態

解明に迫る研究成果を得るに至った。本基礎研究成果をもとに、臨床応用への展開が十分に期待され、副作用の少ない全く新しい治療薬の開発への礎が築かれた。しかも、好酸球の皮膚への浸潤機構の解明を目指す本研究は、木村病、Churg Strauss病、hyper-eosinophilic syndromeなどの好酸球関連の難治性疾患の発症機序の解明にも光明を差す可能性を有する。

また、本疾患の特徴として、アトピー性皮膚炎などと誤診され、漫然とステロイドを長期に亘り投与されるケースが多いことが挙げられる。難治性でありながら、正しい診断に至ればインドメタシンなどの幾つかの治療選択肢がある疾患であるため、診断を早期にかつ正確に行うための道標を提起することが強く望まれており、本研究の臨床に直結した病型分類と治療アルゴリズムや簡易診断法の確立は、正確かつ迅速な診断の助けとなることが期待され、社会的意義も極めて大きく、患者にとっての福音となることが期待される。

E. 結論

本疾患は、インドメタシンが著効することが多いものの再発率も高いことが特徴として挙げられる難治性皮膚疾患の一つである。本研究成果により、著しいそう痒を呈し、症状が皮膚という眼に触れる外面に生じることより患者の精神的な苦痛を導くことも多く、生物製剤を必要とする重篤な尋常性乾癬と同様のQOLの低下を呈しているという実態が明らかになった。また、全国皮膚科専門医研修施設でのアンケート調査により、インドメタシンの第一選択薬としての妥当性、罹患率、その他各種治療法の有効性などが検証された。全国規模で実施する好酸球性膿疱性毛包炎の疫学調査研究は世界初の試みであり、本疾患概念が我が国から提唱されたことから、本研究の意義は

大きいと思われる。

病態の解明においては、インドメタシンが効果を発揮する事を切り口に、プロスタグランジンD2が脂腺細胞に作用して好酸球の浸潤を誘導するという病態解明に迫る研究成果を得るに至った。本疾患の核心に迫る研究は、本研究班によって世界で初めてなされたといっても過言ではない。

さらに、試験的な段階ではあるが、病態形成、治療反応性、また、従来の本疾患の概念に合致しない症例が存在する事をもとに、好酸球性膿疱性毛包炎の新規病型分類の提言を行った。今後、全国規模でのさらなる詳細な調査や、病態解明に基づく適宜修正は必要と思われるが、治療のアルゴリズムやガイドライン作成における基盤が確立されたと言えよう。今後、我が国発の疾患概念に対する本邦からの更なる研究を通して、本疾患の患者の苦痛の軽減、ひいては厚生労働事業における還元を図りたい。

F. 研究危険情報

なし

G. 研究発表

1.論文発表

1. Miyachi Y. 2010. Eosinophilic pustular folliculitis. Skin and Skin Diseases in Asian. (in press)
2. Abe S, Kabashima K, Moriyama T, Tokura Y. 2010. Food-dependent anaphylaxis with serum IgE immunoreactive to dairy products containing high-molecular-weight proteins. *J Dermatol Sci* 57: 137-40
3. Bito T, Izu K, Tokura Y. 2010. Evaluation of toxicity and Stat3 activation induced by hydrogen peroxide exposure to the skin in

- healthy individuals. *J Dermatol Sci* 58: 157-9
4. Bito T, Sumita N, Masaki T, Shirakawa T, Ueda M, Yoshiki R, Tokura Y, Nishigori C. 2010. Ultraviolet light induces Stat3 activation in human keratinocytes and fibroblasts through reactive oxygen species and DNA damage. *Exp Dermatol* 19: 654-60
 5. Haruyama S, Sugita K, Kawakami C, Nakamura M, Tokura Y. 2010. Development of a prominent granulomatous eruption after interferon-gamma therapy in a patient with mycosis fungoides. *Acta Derm Venereol* 90: 190-1
 6. Hattori K, Nishikawa M, Watcharanurak K, Ikoma A, Kabashima K, Toyota H, Takahashi Y, Takahashi R, Watanabe Y, Takakura Y. 2010. Sustained exogenous expression of therapeutic levels of IFN-gamma ameliorates atopic dermatitis in NC/Nga mice via Th1 polarization. *J Immunol* 184: 2729-35
 7. Hino R, Kabashima K, Kato Y, Yagi H, Nakamura M, Honjo T, Okazaki T, Tokura Y. 2010. Tumor cell expression of programmed cell death-1 ligand 1 is a prognostic factor for malignant melanoma. *Cancer* 116: 1757-66
 8. Hino R, Kabashima R, Kawakami C, Sugita K, Nakamura M, Tokura Y. 2010. Circulating Th17 cell fluctuation in psoriatic patients treated with topical calcipotriol and betamethasone butyrate propionate. *J Eur Acad Dermatol Venereol*
 9. Hirai M, Kadowaki N, Kitawaki T, Fujita H, Takaori-Kondo A, Fukui R, Miyake K, Maeda T, Kamihira S, Miyachi Y, Uchiyama T. 2010. Bortezomib suppresses function and survival of plasmacytoid dendritic cells by targeting intracellular trafficking of Toll-like receptors and endoplasmic reticulum homeostasis. *Blood*
 10. Honda T, Nakajima S, Egawa G, Ogasawara K, Malissen B, Miyachi Y, Kabashima K. 2010. Compensatory role of Langerhans cells and langerin-positive dermal dendritic cells in the sensitization phase of murine contact hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 125: 1154-6 e2
 11. Honda T, Otsuka A, Tanizaki H, Minegaki Y, Nagao K, Waldmann H, Tomura M, Hori S, Miyachi Y, Kabashima K. 2010. Enhanced murine contact hypersensitivity by depletion of endogenous regulatory T cells in the sensitization phase. *J Dermatol Sci*
 12. Honda T, Tokura Y, Miyachi Y, Kabashima K. 2010. Prostanoid receptors as possible targets for anti-allergic drugs: recent advances in prostanoids on allergy and immunology. *Curr Drug Targets* 11: 1605-13
 13. Kabashima K, Sakabe J, Yoshiki R, Tabata Y, Kohno K, Tokura Y. 2010. Involvement of Wnt signaling in dermal fibroblasts. *Am J Pathol* 176: 721-32
 14. Kambe N, Longley BJ, Miyachi Y, Kabashima K. 2010. KIT masters mast cells in kids, too. *J Invest Dermatol* 130: 648-50
 15. Koga C, Sugita K, Kabashima K, Matsuoka H, Nakamura M, Tokura Y.

2010. High responses of peripheral lymphocytes to mosquito salivary gland extracts in patients with Wells syndrome. *J Am Acad Dermatol* 63: 160-1
16. Moniaga CS, Egawa G, Doi H, Miyachi Y, Kabashima K. 2010. Histamine modulates the responsiveness of keratinocytes to IL-17 and TNF-alpha through the H1-receptor. *J Dermatol Sci*
17. Moniaga CS, Egawa G, Kawasaki H, Hara-Chikuma M, Honda T, Tanizaki H, Nakajima S, Otsuka A, Matsuoka H, Kubo A, Sakabe J, Tokura Y, Miyachi Y, Amagai M, Kabashima K. 2010. Flaky tail mouse denotes human atopic dermatitis in the steady state and by topical application with Dermatophagoides pteronyssinus extract. *Am J Pathol* 176: 2385-93
18. Mori T, Ishida K, Mukumoto S, Yamada Y, Imokawa G, Kabashima K, Kobayashi M, Bito T, Nakamura M, Ogasawara K, Tokura Y. 2010. Comparison of skin barrier function and sensory nerve electric current perception threshold between IgE-high extrinsic and IgE-normal intrinsic types of atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 162: 83-90
19. Nakajima S, Honda T, Sakata D, Egawa G, Tanizaki H, Otsuka A, Moniaga CS, Watanabe T, Miyachi Y, Narumiya S, Kabashima K. 2010. Prostaglandin I2-IP signaling promotes Th1 differentiation in a mouse model of contact hypersensitivity. *J Immunol* 184: 5595-603
20. Nakamizo S, Egawa G, Arakawa A, Miyachi Y, Kabashima K. 2010. Warfarin-induced alopecia after repeated chemotherapy. *Eur J Dermatol* 20: 828-9
21. Nakamizo S, Kabashima K, Matsuyoshi N, Takahashi K, Miyachi Y. 2010. Generalized lichen nitidus successfully treated with narrowband UVB phototherapy. *Eur J Dermatol* 20: 816-7
22. Nakamizo S, Kobayashi S, Usui T, Miyachi Y, Kabashima K. 2010. Clopidogrel-induced acute generalized exanthematous pustulosis with elevated Th17 cytokine levels as determined by a drug lymphocyte stimulation test. *Br J Dermatol*
23. Nakamizo S, Miyachi Y, Kabashima K. 2010. A case of cholinergic urticaria associated with acquired generalized hypohidrosis and abnormal neurological findings: association with incomplete Ross syndrome? *Br J Dermatol* 162: 903-5
24. Nakamizo S, Miyachi Y, Kabashima K. 2010. Treatment of neuropathic itch possibly due to trigeminal trophic syndrome with 0.1% topical tacrolimus and gabapentin. *Acta Derm Venereol* 90: 654-5
25. Nakamura M, Tokura Y. 2010. Expression of SNAI1 and TWIST1 in the eccrine glands of patients with systemic sclerosis: possible involvement of epithelial-mesenchymal transition in the pathogenesis. *Br J Dermatol*
26. Nishimura EK, Suzuki M, Igras V, Du J, Lonning S, Miyachi Y, Roes J, Beermann F, Fisher DE. 2010. Key roles for transforming growth factor beta in melanocyte stem cell maintenance. *Cell Stem Cell* 6:

27. Ohmori S, Sugita K, Sawada Y, Hino R, Nakamura M, Tokura Y. 2010. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia occurring on the penis. *Eur J Dermatol* 20: 545-6
28. Otsuka A, Honda T, Doi H, Miyachi Y, Kabashima K. 2010. An H1-histamine receptor antagonist decreases serum IL-31 levels in patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol*
29. Otsuka A, Miyachi Y, Kabashima K. 2010. Narrowband ultraviolet B phototherapy decreased CCR4(+) CD8(+) T cells in a patient with palmoplantar pustulosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*
30. Sawada Y, Bito T, Kawakami C, Shimauchi T, Nakamura M, Tokura Y. 2010. Erosive pustular dermatosis of the scalp and leg associated with myasthenia gravis: A possible pathogenetic role for neutrophil-stimulating cytokines and chemokines. *Acta Derm Venereol* 90: 652-3
31. Sawada Y, Nakamura M, Bito T, Fukamachi S, Kabashima R, Sugita K, Hino R, Tokura Y. 2010. Cholinergic urticaria: studies on the muscarinic cholinergic receptor M3 in anhidrotic and hypohidrotic skin. *J Invest Dermatol* 130: 2683-6
32. Sawada Y, Nakamura M, Bito T, Haruyama S, Kabashima R, Sugita K, Kobayashi M, Kabashima K, Tokura Y. 2010. Chondrodermatitis of the auricle in patients with atopic dermatitis. *Eur J Dermatol* 20: 813-4
33. Sugita K, Kabashima K, Sakabe J, Yoshiki R, Tanizaki H, Tokura Y. 2010. FTY720 regulates bone marrow egress of eosinophils and modulates late-phase skin reaction in mice. *Am J Pathol* 177: 1881-7
34. Sugita K, Kabashima K, Yoshiki R, Ikenouchi-Sugita A, Tsutsui M, Nakamura J, Yanagihara N, Tokura Y. 2010. Inducible nitric oxide synthase downmodulates contact hypersensitivity by suppressing dendritic cell migration and survival. *J Invest Dermatol* 130: 464-71
35. Sugita K, Tohyama M, Watanabe H, Otsuka A, Nakajima S, Iijima M, Hashimoto K, Tokura Y, Miyachi Y, Kabashima K. 2010. Fluctuation of blood and skin plasmacytoid dendritic cells in drug-induced hypersensitivity syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 126: 408-10
36. Tanizaki H, Egawa G, Inaba K, Honda T, Nakajima S, Moniaga CS, Otsuka A, Ishizaki T, Tomura M, Watanabe T, Miyachi Y, Narumiya S, Okada T, Kabashima K. 2010. Rho-mDia1 pathway is required for adhesion, migration, and T-cell stimulation in dendritic cells. *Blood*
37. Tokura Y. 2010. Extrinsic and intrinsic types of atopic dermatitis. *J Dermatol Sci* 58: 1-7
38. Tomura M, Honda T, Tanizaki H, Otsuka A, Egawa G, Tokura Y, Waldmann H, Hori S, Cyster JG, Watanabe T, Miyachi Y, Kanagawa O, Kabashima K. 2010. Activated regulatory T cells are the major T cell type emigrating from the skin during a cutaneous immune response in mice. *J Clin Invest* 120: 883-93
39. Yoshiki R, Kabashima K, Sakabe J, Sugita K, Bito T, Nakamura M,

Malissen B, Tokura Y. 2010. The mandatory role of IL-10-producing and OX40 ligand-expressing mature Langerhans cells in local UVB-induced immunosuppression. *J Immunol* 184: 5670-7

40. Yuki T, Hachiya A, Kusaka A, Sriwiriyanont P, Visscher MO, Morita K, Muto M, Miyachi Y, Sugiyama Y, Inoue S. 2010. Characterization of Tight Junctions and Their Disruption by UVB in Human Epidermis and Cultured Keratinocytes. *J Invest Dermatol*

2.学会発表

Yoshiki Miyachi

Skin diseases first described by Japanese dermatologists. 2nd Asian Academy of Dermatology and Venereology, Kota Kinabalu, 2010.10.22.

Yoshiki Miyachi Unmasking the Mast cells. 2nd Asian Academy of Dermatology and Venereology, Kota Kinabalu, 2010.10.23.

宮地良樹

褥瘡診療 20 年から学んだこと、岡山大学医学部皮膚科開講 50 周年記念第 250 回日本皮膚科学会岡山地方会特別講演、2010. 5. 15 (岡山)

宮地良樹

忘れ得ぬ症例～患者さんから学んだ私の臨床皮膚科学、日本皮膚科学会長崎地方会 特別講演、2010.11.28 (長崎)

H. 知的財産権の出願・登録状況
該当無し

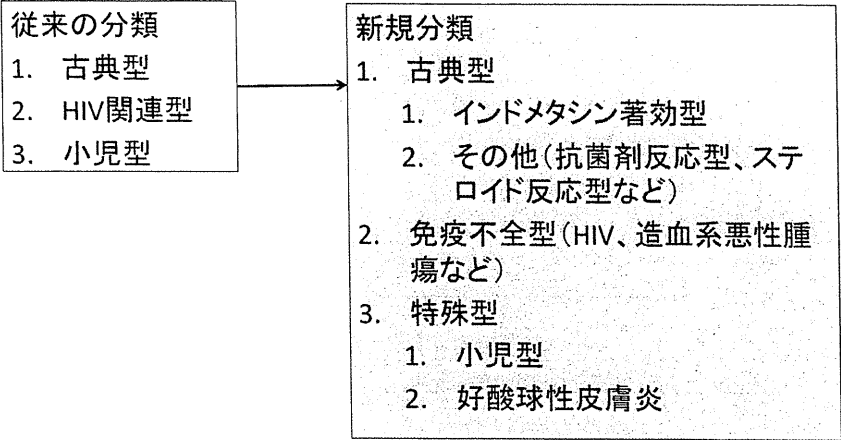
図 1：全国専門皮膚科医研修施設のアンケート調査

	古典型 (n=117, 93.6%)	HIV陽性型 (n=7, 5.6%)	小児型 (n=1, 0.8%)
インドメタシン内服奏効／使用（例, %）	84 /93 (90.3%)	6 /6 (100%)	1/1 (100%)
ステロイド外用奏効／使用（例, %）	28 /51 (54.9%)	1 /3 (33.3%)	0/1 (0.0%)
抗生剤内服奏効／使用（例, %）	14 /22 (63.6%)	0 /1 (0.0%)	0/1 (0.0%)
シクロスポリン内服奏効／使用（例, %）	3 /5 (60.0%)	0 /0 (-)	0/0 (-)
手掌に及ぶ症例（例, %）	16 (13.7%)	0(0.0%)	1(100%)

図 2：好酸球性膿疱性毛包炎の国内報告 1980～2010 年における 115 例の文献調査（従来の病型分類に基づく）

	古典型 (95例)	HIV関連 (16例)	小児型 (4例)
年齢	20～50歳代	30～60歳代	乳幼児
男女差	3:1で男性に多い	4:1で男性に多い	差はない
皮疹分布	87%の症例で顔面に皮疹+	30%の症例は顔面に皮疹-	頭皮に皮疹出る傾向
皮疹性状	紅斑局面辺縁に膿疱丘疹	紅斑-, 孤立性膿疱丘疹	紅斑局面と膿疱丘疹
末梢血中好酸球数	87%の症例で5%以上増多	87%の症例で5%以上増多	50%の症例で5%以上増多
治療	インドメサシン有効 (74%)	インドメサシン有効 (71%)	ステロイド外用無効

図 3：好酸球性膿疱性毛包炎の分類の提案



【Ⅲ】

分担研究報告

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

分担研究者 戸倉新樹 浜松医科大学 皮膚科学 教授

分担協力者 中島大毅 産業医科大学 皮膚科学 助教

研究要旨

好酸球性膿疱性毛包炎(eosinophilic pusular folliculitis; 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。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報告し、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示してきた。同様に、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見出した。地域環境仮説の代表的疾患として認識した。

A. 研究目的

好酸球性膿疱性毛包炎(eosinophilic pusular folliculitis; EPF)は、1970 年、Ofuji らにより、顔面を中心に多発性丘疹・膿疱が癒合性局面を形成する疾患として提唱された。EPF は Th2 細胞の高 IL-5 発現を伴う疾患であり(Fushimi M et al : BJD 1996 ; 134 : 766) 、Th1 変調を導く治療が有効である(Fukamachi S et al : Acta Derm Venereol 2009 ; 89 : 155)。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報告し(磯田、戸倉 : 日皮会誌 2008 ; 118 : 172)、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示してきた。

そこで、我々は過去 10 年間で EPF と診断された症例について統計的観察を行い、その結果を多発 Bowen 病の統計と比較し、地域環境仮説に関して検討した。

B. 研究方法

EPF 患者 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

C. 研究結果

1. 患者数及び年別患者数

過去 10 年間の 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(表 1)。

2. 性別及び年齢別頻度

EPF の患者の性別は、男性 6 名、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、全症例では平均 39 歳であった(図 1)。

3. 地域別発症率

地域別の EPF 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、戸畑区が最も多く、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(図 3)。

D. 考察

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。

E. 結論

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考えられる。

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. Nakamura M, Tokura Y: Expression of Snail1 in the fibrotic dermis of postmenopausal frontal fibrosing alopecia: possible involvement of an epithelial-mesenchymal transition and a review of the Japanese patients. Br J Dermatol 162: 1152-1154, 2010.
2. Mori T, Ishida K, Mukumoto S, Yamada Y, Imokawa G, Kabashima K, Kobayashi M, Bito T, Nakamura M, Ogasawara K, Tokura Y: Comparison of skin barrier function and sensory nerve electric current perception threshold between IgE-high extrinsic and IgE-normal intrinsic types of atopic dermatitis. Br J Dermatol 162: 83-90, 2010.
3. Yoshiki R, Kabashima K, Sakabe J-I, Sugita K, Bito T, Nakamura M, Malissen B, Tokura Y: The mandatory role of IL-10-producing and OX40L-expressing mature Langerhans cells in local UVB-induced immunosuppression. J Immunol 184: 5670-5677, 2010.
4. Sugita K, Kabashima K, Sakabe J, Yoshiki R, Tanizaki H, Tokura Y: FTY720 regulates bone marrow egress of eosinophils and modulates late-phase skin reaction in mice. Am J Pathol 177: 1881-1887, 2010.
5. Sugita K, Tohyama M, Watanabe H, Otsuka A, Nakajima S, Iijima M, Hashimoto K, Tokura Y, Miyachi Y, Kabashima K: Fluctuation of blood and skin plasmacytoid dendritic cells in drug-induced hypersensitivity syndrome. J Allergy Clin Immunol 126: 408-410, 2010.
6. Sugita K, Kabashima K, Yoshiki R, Ikenouchi-Sugita A, Tsutsui M, Nakamura J, Yanagihara N, Tokura Y: Inducible nitric oxide synthase downmodulates contact hypersensitivity by suppressing dendritic cell migration and survival. J Invest Dermatol 130: 464-471, 2010.
7. Bito T, Izu K, Tokura Y: Evaluation of toxicity and Stat3 activation induced by hydrogen peroxide exposure to the skin in healthy individuals. J Dermatol Sci 58: 157-159, 2010.
8. Tomura M, Honda T, Tanizaki H, Otsuka A, Egawa G, Tokura Y, Waldmann H, Hori S, Cyster JG, Watanabe T, Miyachi Y, Kanagawa O, Kabashima K: Activated regulatory T cells are the major T cell type emigrating from the skin during a cutaneous immune response in mice. J Clin Invest 120: 883-893, 2010.
9. Koga C, Sugita K, Kabashima K, Matsuoka H, Nakamura M, Tokura Y: High responses of peripheral lymphocytes to mosquito salivary gland extracts in patients with Wells' syndrome. J Am Acad Dermatol 63: 160-161, 2010.
10. 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 (in press).

2) 総説

1. Tokura Y: Extrinsic and intrinsic types of atopic dermatitis. J Dermatol Sci 58: 1-7, 2010.
2. 学会発表
 1. Tokura Y: Psoriasis and Th17-mediated skin diseases. Shanghai Immunodermatology Forum. 2010.5.20. Shanghai.
 2. Tokura Y: The type of skin eruptions is an independent prognostic indicator for adult T cell leukemia/lymphoma (ATLL). 5th International Symposium on the Biology and Immunology of Cutaneous Lymphomas. 2011.1.15. Berlin.
 3. Tokura Y: Extrinsic and intrinsic types of atopic dermatitis. 35th Annual Meeting of Japanese Society for Investigative Dermatology. 2010.12.4. Wakayama.

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

該当せず

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

表とその説明

表 1. 患者数および年別患者数

北九州医療圏の EPF（産業医大来院患者）			
年	外来新患者数（人）	EPF 患者数（人）	外来新患者数に対する割合（％）
1998	1956	1	0.05
1999	1999	3	0.15
2000	2307	2	0.08
2001	2976	0	0
2002	2149	0	0
2003	2027	0	0
2004	2053	2	0.09
2005	2056	2	0.09
2006	1882	4	0.21
2007	1907	1	0.05
計	21312	15	0.07

図 1. 性別および年齢別頻度
北九州医療圏の EPF と多発 Bowen 病（産業医大来院患者）

