

令和4年度厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
分担研究報告書

膿疱性乾癬に関する研究

研究分担者	照井 正	日本大学総合科学研究所	教授（研究所）
	池田志孝	順天堂大学医学部皮膚科学講座	教授
	下村 裕	山口大学大学院医学系研究科皮膚科学講座	教授
研究協力者	葉山惟大	日本大学医学部皮膚科学系皮膚科学分野	助教

研究要旨

- ① 令和3年度に1名の患者のMPO遺伝子にミスセンス変異をホモ接合型で同定した。令和4年度は、同変異を有する患者および変異を有さない患者の皮膚組織を用いてMPOの発現と好中球細胞外トラップの形成能について検討を行った。その結果、MPO遺伝子変異陽性の患者ではMPOの発現量が著しく低下していたが、好中球細胞外トラップの形成能については変異陽性・陰性の患者間で差異は認められなかった。
- ② 昨年度の研究で汎発性膿疱性乾癬(GPP)の診療ガイドラインは十分に普及していることが分かった。今年度はGPPの診療に地域差がないかを調べた。

A. 研究目的

① 汎発性膿疱性乾癬(GPP)は、全身の皮膚に膿疱を伴う紅斑が出現し、全身性の激しい炎症を呈するため生死に関わる状態に陥ることもある乾癬の最重症型で、国の指定難病の1つである。本疾患の発症に関与する遺伝的背景については近年徐々に明らかになっており、現在までに計5つの疾患原因遺伝子または疾患感受性遺伝子が報告されている。過去2年間の研究で、計12名のGPPの患者の遺伝子解析を行い、計3名の患者に遺伝子変異を同定した。特に1名の患者にはMPO遺伝子にミスセンス変異 p. R590L をホモ接合型で同定した。令和4年度は、このMPO遺伝子変異に着目し、患者皮膚でのMPOの発現パターンと好中球細胞外トラップ(NETs)の形成能を解析することを目的とする。

② 昨年度の研究でGPPのガイドラインは十分に普及していることが分かった。しかしながらGPPは診断に皮膚生検が必須であり、また治療には生物学的製剤を使用することが多く大病院での治療を要することが多い。本邦では大都市圏と地方において大病院へのアクセスのしやすさが異なる。また、皮膚科医は大都市に偏在する傾向がある。そのためGPPの診療に地域差があることが危惧されるが、今までに地域差に注目した研究はない。本研究の目的はGPP診療の地域差に関しGPPを診療している皮膚科医を対象としたアンケートを行い、問題の有無を明らかにすることである。

B. 研究方法

① MPO遺伝子変異を同定したGPPの患者、遺伝子変異を有さないGPPの患者および尋常性乾癬(PV)の患者の皮膚生検組織を用いて、抗MPO抗体と抗シトルリン化ヒストンH3(H3Cit)抗体を用いた免疫組織化学染色を行った。

② 日本皮膚科学会臨床研究指定施設(皮膚科専門医取得のための研修ができる施設)にアンケートを送付する。アンケートには病院の所在地、地域区分(大都市、地方都市、過疎地域)、形態(大学病院本院、大学病院分院、国公立病院、その他の一般病院)、規模(20床未満、20~99床、100~199床、200~499床、500床以上)、GPP患者の有無が含まれる。また患者情報は直近受診した3人のGPP患者の情報を記載していただいた。患者情報には診断に至る期間、診断に至るまでに受診した医療機関数、紹介の有無、前医の形態(総合病院、クリニック、その他、診療科)、前医の診断名、最終受診時の重症度、生物学的製剤の有無が含まれる。また、地域格差の起こる原因についての質問も設定した。アンケートの結果はweb上のアンケートフォームへの入力または紙のアンケート表に記載し日本大学へ郵送いただいた。紙のアンケートは日本大学にてweb上のフォームへと入力する。これらの結果を統計学的に解析する。

(倫理面への配慮)

- ① 本研究は山口大学倫理委員会の承認を得ている(遺伝性皮膚疾患の病因・病態解析に関する研究; 承認番号 H2019-083)。
- ② 日本大学医学部附属板橋病院倫理委員会において研究課題名「汎発性膿疱性乾癬診療における地域差の調査」として承認を得て実行した。(承認日: 2022年12月23日、承認番号 RK-221213-8)

C. 研究結果

① MPOは、MPO変異陰性のGPP患者の海綿状膿疱およびPV患者の微小膿瘍内の好中球に豊富に発現が認められた(図1)。一方で、MPO変異陽性のGPP患者におけるMPOの発現量は著しく低下していた(図1)。H3Citに関しては、PV患者の微小膿瘍内ではびまん性に強く発現が認められたが、GPPの患者では、MPO

変異の有無に関わらず、海綿状膿疱内での H3Cit の発現は散在性に認められた (図 1)。

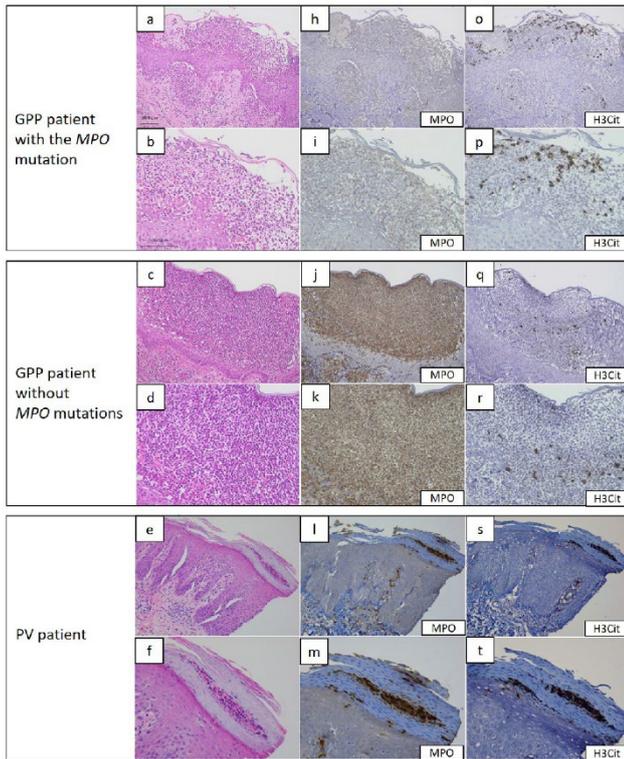


図 1. 免疫組織化学染色の結果

② 日本皮膚科学会の定める臨床研修指定施設 (641 施設) アンケートを送付し、295 施設 (46.0%) から回答を得た。

1) 回答施設の区分

地域区分ごとでは大都市が 88 施設 (29.8%)、地方都市が 147 施設 (49.8%)、過疎地域が 60 施設 (20.3%) であった。このうち GPP 患者を診療している施設は大都市が 44 施設 (73.3%)、中核都市が 76 施設 (51.7%)、過疎地域が 56 施設 (63.6%) であり過疎地域の施設の方が GPP 患者を診察している割合が多かった (Chi-squared test, $p < 0.01$)。

2) 患者情報

患者の情報は各地域から計 314 名分収集できた。地域区分ごとでは大都市が 106 名 (33.8%)、地方都市が 160 名 (51.0%)、過疎地域が 48 名 (15.3%) であった。患者の受診区分 (紹介受診または直接来院) で紹介受診患者は大都市においては 80 名 (75.5%)、中核都市においては 120 名 (75.0%)、過疎地域では 27 名 (56.3%) であり、過疎地域において直接受診の割合が多かった (Chi-squared test, $p < 0.01$)。また、診断までに受診した病院数は大都市が平均 2.03 施設、地方都市が 2.01 施設、過疎地域が 1.72 施設であった。これらの平均値は統計学的に有意な差があった (Brown-Forsythe test, $p = 0.0035$)。

紹介受診の場合に紹介元が皮膚科医である場合は大都市が 23/80 名、地方都市が 100/120 名、過疎地域が 4/27 名であり統計学的に有意差がなかった (Chi-squared test, $p = 0.9487$)。

紹介医の診断が GPP である割合は大都市が 34/80 名、地方都市が 64/120 名、過疎地域が 23/27 名であり統計学的に有意差がなかった (Chi-squared test, $p = 0.0537$)。

3) 地域格差に対する考え

診療に地域差があると考える医師は 148 名中 97 名であった。内訳は大都市が 35/44 名、地方都市が 41/76 名、過疎地域が 21/28 名であり統計学的に有意差があった (Chi-squared test, $p = 0.0089$)。

理由は 96 名から回答があり、大病院へのアクセスの問題が 32 名 (33.3%)、皮膚科専門医へのアクセスの問題が 37 名 (38.5%)、経済的な問題が 5 名 (5.2%)、地域医療を担う医師における GPP の疾患概念の認知度の問題が 27 名 (28.1%) であった。

D. 考察

① 最近の研究で、*MPO* が GPP の新たな疾患感受性遺伝子として報告され、特に同遺伝子の両方のアレルに変異を有すると GPP の発症リスクが有意に上昇するとされている。自験例では *MPO* 遺伝子変異がホモ接合型で同定されたことから、同遺伝子変異が GPP 発症の強力な危険因子として関与した可能性が極めて高いと考えられる。*MPO* の発現は変異陽性の患者で著しく減少していたが、おそらくは変異によって立体構造が不安定になり崩壊した結果と推測される。一方で、*MPO* 遺伝子変異陽性・陰性の GPP 患者ともに、海綿状膿疱内における NETs 形成は PV の患者に比べると乏しい傾向を示した。今後、症例数を増やしてさらに検討する必要があるが、GPP では NETs 形成能が低下している可能性が示唆された。また、解析した GPP の患者間で重症度に明らかな差は認められず、遺伝子型と臨床型の相関関係は明らかではなかった。

② 今回の調査で過疎地域における施設の方が GPP 患者を診察している割合が大きく、患者の直接受診が多いことが分かった。このことは地方では病院の選択肢が少ないことを反映している可能性がある。大都市では病院の選択肢が多いことが想定され、実際に診断がつくまでの平均受診施設数は大都市の方が多い傾向にあった。しかしながら受診前の前診断が GPP である確率は統計学的に有意な差がなかった。また、GPP の診療に地域差があると考える医師の割合は大都市と過疎地域で多い傾向にあった。

E. 結論

① 日本人の GPP 患者にも、*MPO* 遺伝子変異が発症の危険因子として存在することが判明した。今後、他の GPP 患者にも *MPO* 遺伝子変異が複数同定されれば、重症度との相関関係が認められる可能性がある。

② アンケート調査の結果から GPP の疾患概念は十分に普及しているが、人口の少ない地域では特定の病院に GPP 診療が集中していることが推察される。現時点では大きな地域格差は見出されていないが、今

後の人口動態などにより変化が起きる可能性があり、今後も注視すべき問題である。

(予定を含む)

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Manome-Zenke Y, Denda-Nagai K, Murakami R, Noji M, Tsuneda N, Ishii-Schrade KB, Kanomata N, Arai S, Irimura T, Ikeda S. Possible Involvement of Antigen-Presenting Cells Expressing the Macrophage Galactose-type C-type Lectin in Inflammatory Skin Diseases. J Invest Dermatol, in press
2. Onitsuka M, Farooq M, Iqbal MN, Yasuno S, Shimomura Y. A homozygous loss-of-function variant in the MPO gene is associated with generalized pustular psoriasis. J Dermatol, in press.
3. Hayama K, Fujita H, Terui T. Current trend in the treatment of generalized pustular psoriasis in Japan: Results from a questionnaire-based epidemiological study. J Dermatol. 2022;49(12):e439-e440.
4. Manome-Zenke Y, Ohara Y, Fukui S, Kobayashi D, Sugiura K, Ikeda S, Arai S. Characteristics of Patients with Generalized Pustular Psoriasis and Psoriatic Arthritis: A Retrospective Cohort Study. Acta Derm Venereol. 2022;102:adv00685.

2. 学会発表

1. 鬼東真美, 安野秀一郎, 下村 裕, Muhammad Farooq, Muhammad Nasir Iqbal. MPO 遺伝子のホモ接合型機能喪失型変異は汎発性膿疱性乾癬の発症に関連している. 第 190 回日本皮膚科学会山口地方会 (2023 年 3 月 5 日) .
2. Hayama K, Iwasaki R, Tian Y, Fujita H. Risk factors for the development of generalized pustular psoriasis (GPP) among patients with psoriasis vulgaris (PsV) in Japan. 47th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology(2022 年 12 月 4 日)
3. 葉山惟大, 藤田英樹, 照井 正. 汎発性膿疱性乾癬診療の実態とガイドラインの普及に関する横断的調査. 第 37 回日本乾癬学会学術大会 (2022 年 9 月 10 日)
4. 葉山惟大, ヤフイ ティアン, 岩崎良子, 藤田英樹. 膿疱性乾癬 (汎発型) (GPP) の前診断歴の解析. 第 37 回日本乾癬学会学術大会 (2022 年 9 月 10 日)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし