

日本語版 Vol.1 No.3 2024

監修

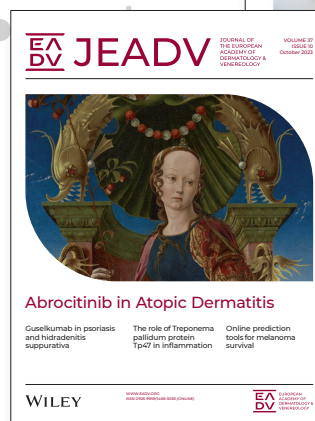
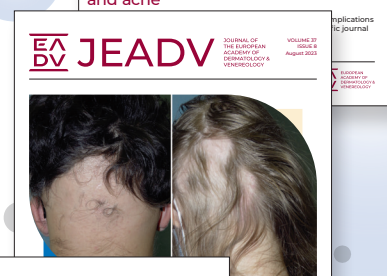
梶島 健治 Kenji Kabashima
京都大学大学院医学研究科皮膚科学講座 教授

編集委員

浅野 善英 Yoshihide Asano
東北大学大学院医学系研究科神経・感覚器病態学講座皮膚科学分野 教授

本田 哲也 Tetsuya Honda
浜松医科大学皮膚科学講座 教授

山口 由衣 Yukie Yamaguchi
横浜市立大学大学院医学研究科環境免疫病態皮膚科学 教授



久光製薬株式会社は費用面での援助を行っておりますが、本企画は特定の薬剤の処方誘引あるいは企業の営利を企図するものではありません。

一部、国内での承認外の情報が含まれる場合がございますが、本企画はこれを推奨するものではありません。薬剤の使用については製品添付文書をご参照ください。本資料は医療関係者からの求めに応じて提供するものです。

JEADV EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief

Johannes RING (DE)

Associate Editors

Lidia RUDNICKA (PL)

Franco RONGIOLETTI (IT)

Section Editors

Regina C. BETZ (DE)

Klaus EISENDLE (IT)

Stefanie EYERICH (DE)

Margarida GONÇALO (PT)

Christophe HSU (CH)

Lajos KEMÉNY (HU)

Thierry PASSERON (FR)

Christian POSCH (AT)

Adam REICH (PL)

George-Sorin TIPLICA (RO)

Editorial Office

Asao SARUKAWA (Lugano) CH

Stefania CASO (Lugano) CH

Diana QUADRI (Lugano) CH

Marco ZIGGIOTTI (Lugano) CH

Laurence ZULIANELLO (Genève) CH

Galadriel BONNEL (FR)

Founding Editors

Torollo LOTTI (IT)

Derek FREEDMAN (IE)

Past Editor-in-Chief

Jean-Paul ORTONNE (FR)[†]

Honorary Editors

Otto BRAUN-FALCO (DE)[†]

Jean CIVATTE (FR)[†]

John HARRIS (GB)

Stefania JABLONSKA (PL)[†]

Emiliano PANCONESI (IT)[†]

JEADV Editorial Board

Masayuki AMAGAI (Tokyo) JP

Valeria AOKI (Sao Paolo) BR

Matthias AUGUSTIN (Hamburg) DE

Robert BARAN (Nice) FR

Helmut BELTRAMINELLI (Bern) CH

Luca BORRADORI (Bern) CH

Robert BISSONNETTE (Montreal) CA

Wilma BERGFELD (Cleveland) US

Lasse R. BRAATHEN (Bern) CH

Maria C. CASTELLS (Boston) US

Menno A DE RIE (Amsterdam) NL

Henry J DEVRIES (Amsterdam) NL

Brigitte DRENO (Nantes) FR

Dirk ELSTON (Charleston) US

Steven R. FELDMAN (Winston-Salem) US

Lars E. FRENCH (Munich) DE

Ricardo GALIMBERTI (Buenos Aires) AR

Paolo GISONDI (Verona) IT

Richard L. GALLO (San Diego) US

Robert GNIADDECKI (Copenhagen) DK

Aditya Kumar GUPTA (London) CA

Jan GUTERMUTH (Brussels) BE

Rudolf HAPPEL (Freiburg) DE

Roderick James HAY (Belfast) UK

Alain HOVNANIAN (Paris) FR

JEADV Editorial Board (cont.)

Dimitrios IOANNIDES (Thessaloniki) GR

Swen Malte JOHN (Osnabrueck) DE

Kenji KABASHIMA (Kyoto) JP

Shaniko KALECI (Modena) IT

Andreas D. KATSAMBAS (Athens) GR

Sarolta KARPATI (Budapest) HU

Nicolas KLUGER (Helsinki) FI

Henry W. LIM (Detroit) US

Dan LIPSKER (Strasbourg) FR

Harvey LIU (Vancouver) CA

Dedee MURRELL (Sydney) AU

Alexander NAST (Berlin) DE

Luigi NALDI (Bergamo) IT

Alexander NAVARINI (Zurich) CH

Keyvan NOURI (Miami) US

Julia OCAMPO (Monterey, Mexico) MX

Colm O'Mahony (Chester) UK

Lawrence Charles PARISH (Philadelphia) US

Giovanni PELLACANI (Modena) IT

Sirkku PELTONEN (Turku) FI

Françoise POOT (Brussels) BE

Frank C. POWELL (Dublin) IE

Peter SCHMID-GRENDELMEIER (Zurich) CH

Mihail SKERLEV (Zagreb) HR

Eli SPRECHER (Tel Aviv) IL

Christian VESTERGAARD (Aarhus) DK

Daniel WALLACH (Paris) FR

Stephan WEIDINGER (Kiel) DE

Andreas WOLLENBERG (Munich) DE

Giovanna ZAMBRUNO (Roma) IT

Xuejun ZHANG (Hefei) CN

WILEY

Published by Wiley Publishing Japan K.K.

The content of this publication contains abstracts and/or translated articles from *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* – the official journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, published by John Wiley & Sons Ltd, The Atrium, Southern Gate, Chichester PO19 8SQ, UK.

Copyright ©2023 by European Academy of Dermatology and Venereology. This material is published by Wiley Publishing Japan K.K. with the permission of John Wiley & Sons Ltd. and European Academy of Dermatology and Venereology. All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted in any form or by any other means, electronics, mechanical, photocopying, recording or otherwise, without prior permission in writing of John Wiley & Sons Ltd. and European Academy of Dermatology and Venereology. This material is supported by an educational grant from Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc. for the purpose of furthering medical education in Japan.

Japanese edition 2024

ISSN 2758-7304

Wiley Publishing Japan K.K.

Nomura Fudosan Nishi Shinjuku Bldg. 8F, 8-4-2 Nishi Shinjuku, Shinjuku-ku, Tokyo 160-0023, Japan

Telephone: 81-3-4520-9011 Fax: 81-3-4520-9059

Internet site: <http://www.wiley.com/wiley-blackwell>

e-mail: ProductionJapan@wiley.com

Project Team Manager: Shintaro Ashika

Project Manager: Reiko Matsuura

Printed and bound in Japan by Kodama Printing Co., Ltd.

監修

梶島 健治 京都大学大学院医学研究科皮膚科学講座 教授

担当編集委員

山口 由衣 横浜市立大学大学院医学研究科環境免疫病態皮膚科学 教授

担当編集協力者

石川 秀幸 横浜市立大学附属病院皮膚科 医局長 / 助教

乙竹 泰 横浜市立大学大学院医学研究科環境免疫病態皮膚科学 助教

高村 直子 横浜市立大学大学院医学研究科環境免疫病態皮膚科学 助教

渡邊 友也 横浜市立大学大学院医学研究科環境免疫病態皮膚科学 講師

渡邊 裕子 横浜市立大学大学院医学研究科環境免疫病態皮膚科学 講師

CONTENTS

- ◆ 5 mm または 10 mm マージンで切除した頭頸部 T1 radial growth phase
メラノーマ患者における局所再発率および生存率は同等：後ろ向き研究..... 2
- ◆ 韓国の乾癬患者におけるぶどう膜炎リスク：全国集団ベースコホート研究..... 4
- ◆ 乾癬患者の炎症性トランスクリプトームシグネチャは将来の心血管イベントに関連する..... 6
- ◆ スティーブンス・ジョンソン症候群／中毒性表皮壊死症の原因薬剤により刺激した
PBMC のエクソソーム miRNA はケラチノサイトの細胞死を促進する..... 8
- ◆ 月齢 1 ヶ月の乳児の皮脂 mRNA にアトピー性皮膚炎の兆候がみられる..... 10
- ◆ ざ瘡を有する皮膚ではバリア機能に関連する遺伝子とタンパク質の発現が変化する..... 12
- ◆ アトピー性皮膚炎と結膜炎および他の眼表面疾患の関連：双方向 2 標本メンデルランダム化研究..... 14
- ◆ BRAFV600 変異アレル頻度は BRAF 阻害剤と MEK 阻害剤の投与を受けた
転移性メラノーマ患者の予後を予測する..... 16
- ◆ フォトスキントype II ～ VI の被験者において標準化した UV ケアもしくは従来型スキンケアを
1 年間実施した際にみられる顔面皮膚老化徴候の差異の検討：前向き無作為化試験..... 18
- ◆ 炎症性特発性後天性全身性無汗症における I 型インターフェロンのシグネチャーと
汗管を標的とした細胞傷害性 T リンパ球の活性化..... 20
- ◆ 英文誌対象号目次..... 22

Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology 日本語版について

Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology 日本語版は、欧州皮膚科性病科学会（EADV）の公式英文誌 Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology より、日本語版編集委員が本邦の医療従事者にとって特に有用な論文を中立的に選定し、日本語翻訳版として紹介する刊行物です。

各ページには、原文に簡単にアクセスできる二次元コードを配置しています。また、巻末には、英文誌対象号に掲載された全論文の目次を掲載していますので、本誌未収載の論文タイトルもぜひご覧ください。

ジャーナルページ URL : <https://onlinelibrary.wiley.com/journal/14683083>



5 mm または 10 mm マージンで切除した頭頸部 T1 radial growth phase メラノーマ患者における局所再発率および生存率は同等：後ろ向き研究

Similar local recurrence and survival in patients with T1 radial growth phase melanoma on head and neck treated with 5 or 10 mm margins: A retrospective study

Andrea Maurichi,¹ Francesco Barretta,² Roberto Patuzzo,¹ Rosalba Miceli,² Gianfranco Gallino,¹ Ilaria Mattavelli,¹ Andrea Leva,¹ Catherine Harwood,³ Daniele Bergamaschi,³ Tiffanie-Marie Borg,³ Michal Shimonovitz-Moore,^{1,4} Giuseppe Spadola,¹ Elena Tolomio,¹ Consuelo Barbieri,¹ Paola Queirolo,^{5,6} Ausilia Maria Manganoni,⁷ Giovanni Pellacani,^{8,9} Vittoria Espeli,¹⁰ Cristina Mangas,¹⁰ Sandra Leoni-Parvex,¹¹ Mara Cossa,¹² Alessia Belotti,^{12,13} Barbara Valeri,¹² Umberto Cortinovis,¹⁴ Mario Santinami¹

¹ Melanoma Surgical Unit, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano, Milan, Italy

² Department of Epidemiology and Data Science, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano, Milan, Italy

³ Queen Mary University of London, London, UK

⁴ Peritoneal Surface Malignancy and Melanoma Unit, Department of Surgery A, Tel Aviv Sourasky Medical Center, Tel Aviv, Israel

⁵ Skin Cancer Unit, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genoa, Italy

⁶ European Institute of Oncology, Milan, Italy

⁷ University Hospital of Brescia, Brescia, Italy

⁸ Department of Dermatology, University of Modena e Reggio Emilia, Modena, Italy

⁹ Dermatology Clinic, Department of Internal Anesthesiological and Cardiovascular Clinical Sciences, Sapienza University of Rome, Rome, Italy

¹⁰ Istituto Oncologico Svizzera Italiana, Ospedale Regionale Bellinzona e Valli, Bellinzona, Switzerland

¹¹ Department of Pathology, Istituto Cantonale di Patologia, Locarno, Switzerland

¹² Department of Pathology, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano, Milan, Italy

¹³ Department of Pathology, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milan, Italy

¹⁴ Plastic and Reconstructive Surgical Unit, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano, Milan, Italy



J Eur Acad Dermatol Venereol. 2023;37:1318–1326

背景

転移の可能性が低い T1 メラノーマ（Breslow 腫瘍深達度 1 mm 以下の浸潤性メラノーマ）について、ガイドラインでは水平方向に進展（radial growth phase：RGP）したものも含め 10 mm マージンでの外科的切除が推奨されている。しかし、頭頸部ではこのマージンが問題になる可能性がある。

目的

顔面を含む頭頸部に発生した T1 RGP メラノーマ患者で広範囲切除（10 mm マージン）と狭いマージンでの切除（5 mm マージン）の成績を比較した。

方法

2001 年から 2018 年まで、欧州の 6 医療機関で広範囲および狭いマージンでの切除手術を受けた患者 610 例を後ろ向きに検討した。すべての症例で組織学的検査により、RGP および 5 mm または 10 mm の切除範囲

内で側方断端の陰性が確認された。マージンおよび他の因子と全生存率および局所再発率の関連を多変量モデルで解析した。

結果

316 例（51.8%）が広範囲切除を受け、そのうち 219 例（69.3%）は一次縫合で終了し、97 例（30.7%）に修正術が実施された。294 例（48.2%）は狭いマージンでの切除を受け、そのうち 264 例（89.8%）は一次縫合で終了し、30 例（10.2%）に修正術が実施された（ $p < 0.001$ ）。追跡期間（中央値）は 88 ヶ月（広範囲）および 187 ヶ月（狭いマージン）であった（各四分位範囲：43 ~ 133 ヶ月および 79 ~ 206 ヶ月）。10 年全生存率（95%信頼区間）は、広範囲切除群で 96.7%（94.2 ~ 99.3%）、狭いマージンでの切除群で 98.2%（96.4 ~ 100%）であった。10 年局所再発率は、広範囲切除群で 6.4%（4.1 ~ 10.1%）、狭いマージンでの切除群で 7.8%（5.3 ~ 11.6%）であった。悪性

黒子型メラノーマでは、広範囲切除患者に比べ、狭いマージンでの切除患者で局所再発リスクが増加すると考えられた (15.0% vs. 7.5%, $p = 0.190$)。

結論

狭いマージンでの切除は、広範囲切除と比較して全

生存率の低下 (ハザード比 0.97, $p = 0.996$) および局所再発率の増加 (部分分布ハザード比 0.87, $p = 0.751$) と関連しないことから、T1 RGP メラノーマに安全に適用可能であるが、悪性黒子型メラノーマの場合には注意が必要である。

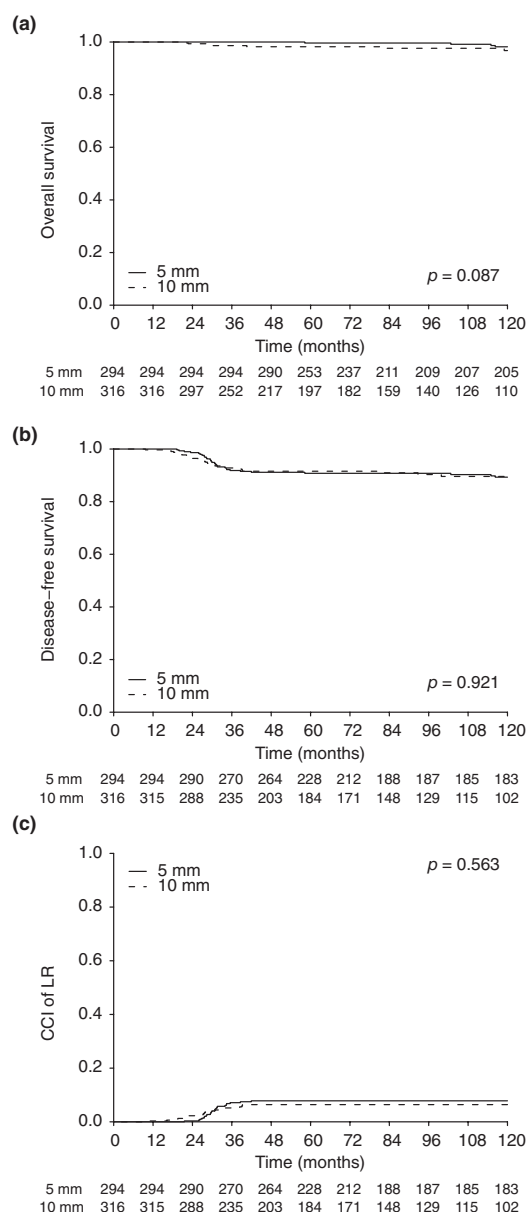


図 1 (a) 頭頸部 T1 RGP メラノーマ患者の切除マージン別 (10 mm vs. 5 mm) の全生存率を示す Kaplan-Meier 曲線。(b) 頭頸部 T1 RGP メラノーマ患者の切除マージン別 (10 mm vs. 5 mm) の無病生存率を示す Kaplan-Meier 曲線。(c) 頭頸部 T1 RGP メラノーマ患者の切除マージン別 (10 mm vs. 5 mm) の粗累積局所再発率を示す Kaplan-Meier 曲線。

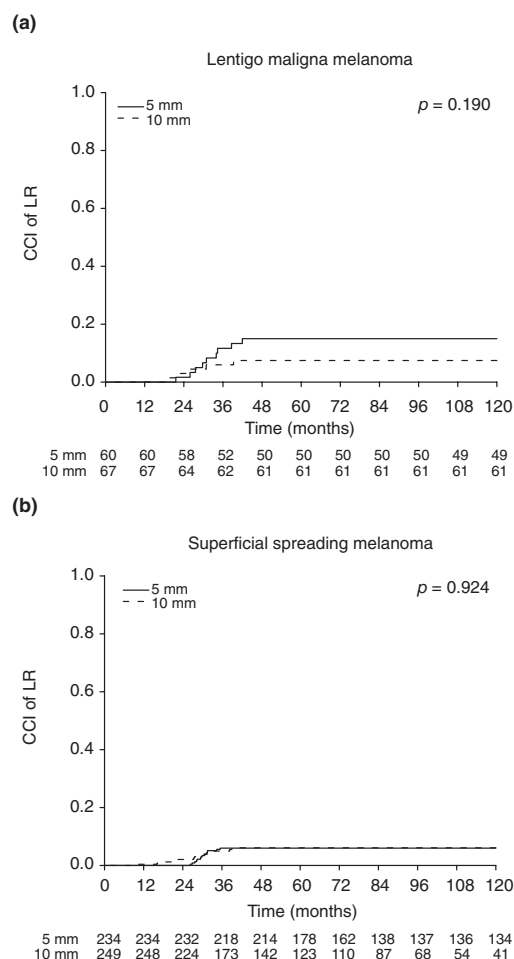


図 2 (a) 切除マージン別 (10 mm vs. 5 mm) にみる悪性黒子型メラノーマの粗累積局所再発率曲線。(b) 切除マージン別 (10 mm vs. 5 mm) にみる表在拡大型メラノーマの粗累積局所再発率曲線。

韓国の乾癬患者におけるぶどう膜炎リスク： 全国集団ベースコホート研究

Risk of uveitis in patients with psoriasis in Korea: A nationwide population-based cohort study

Bo Ri Kim,¹ Seung Woo Choi,² Chong Won Choi,¹ Kun Hee Lee,³ Min Jae Kim,¹ Se Joon Woo,² Sang Woong Youn¹

¹ Department of Dermatology, Seoul National University College of Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam, Republic of Korea

² Department of Ophthalmology, Seoul National University College of Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam, Republic of Korea

³ Department of Applied Statistics, Yonsei University, Seoul, Republic of Korea



J Eur Acad Dermatol Venereol. 2023;37:1336–1343

▶ 背景

乾癬性関節炎 (PsA) を含む乾癬の重症度やぶどう膜炎の病型の観点から、乾癬とぶどう膜炎の関連性を論じたエビデンスは欠如している。乾癬患者におけるぶどう膜炎の再発頻度や時期に関するデータも存在しない。

▶ 目的

韓国の乾癬患者集団におけるぶどう膜炎の初発リスクおよび再発リスクを評価した。また、乾癬の重症度、PsA 合併の有無、ぶどう膜炎の病変部位別にぶどう膜炎のリスクを評価した。

▶ 方法

後ろ向き全国コホート研究で、20 歳以上の成人乾癬患者群 317,940 例および対応する対照群 635,880 例を比較した。生存分析および Poisson 回帰により、初発および再発ぶどう膜炎の発症率および推定発症率比をそれぞれ算出した。

▶ 結果

乾癬患者におけるぶどう膜炎の発症率は 1.18/1,000

人・年、再発率は 2.31/1,000 人・年であった。対照群と比較した乾癬患者群のぶどう膜炎の発症率および再発率比は、それぞれ 1.14 (95% CI : 1.08 ~ 1.2) および 1.16 (95% CI : 1.12 ~ 1.21) であった。ぶどう膜炎の再発率は乾癬発症後 3 年以内が最も高かった。再発率比については、軽症乾癬患者で 1.11 (95% CI : 1.06 ~ 1.16)、重症乾癬患者で 1.24 (95% CI : 1.16 ~ 1.33)、PsA 患者で 1.49 (95% CI : 1.31 ~ 1.7) であった。乾癬患者は前部ぶどう膜炎の再発リスクが高く、乾癬と PsA を合併した患者では前部ぶどう膜炎および汎ぶどう膜炎の再発リスクが高かった。

▶ 結論

乾癬患者の中でも、特に重症乾癬と PsA を合併した患者はぶどう膜炎の発症および再発リスクが高かった。ぶどう膜炎の再発時期は乾癬の発症時期と関連し、乾癬と PsA を合併した患者では視力に影響を及ぼす汎ぶどう膜炎の発症リスクが高かった。

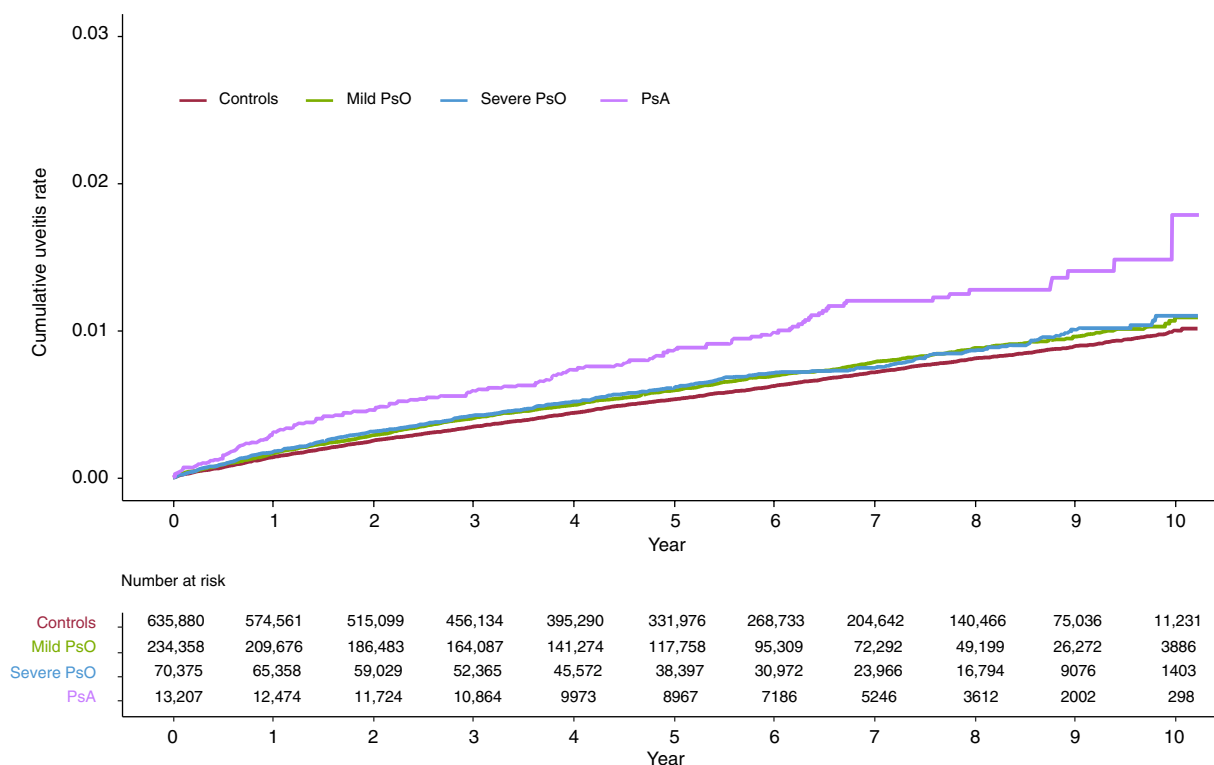


図2 初発ぶどう膜炎の累積発症率曲線。軽症乾癬，重症乾癬，および PsA 合併患者のぶどう膜炎の発症率比は，対照群と比較して 1.11 (95% CI : 1.04 ~ 1.18)，1.13 (95% CI : 1.02 ~ 1.24)，1.6 (95% CI : 1.34 ~ 1.9) であった。

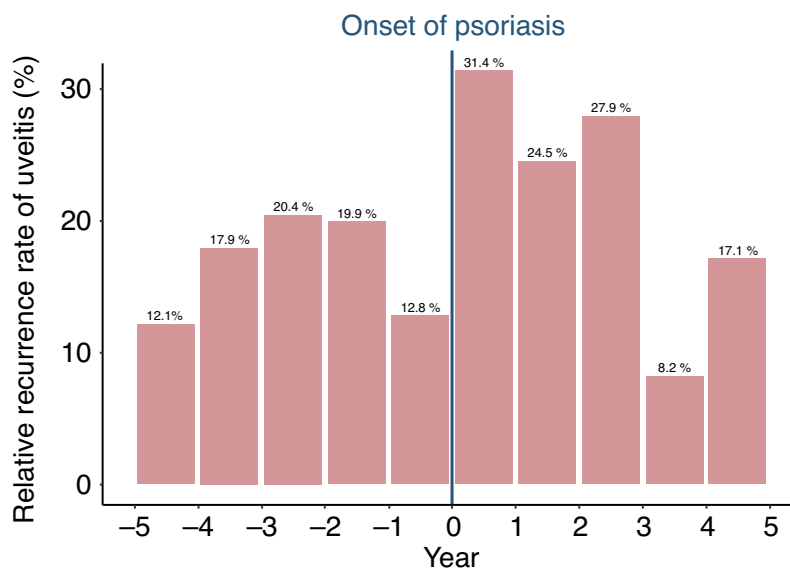


図3 乾癬患者群におけるぶどう膜炎の相対再発率。対照群と比較して，乾癬患者群で再発したぶどう膜炎の増加割合(%)をぶどう膜炎の相対再発率とし，(乾癬患者群のぶどう膜炎発症率－対照群のぶどう膜炎発症率) / 対照群のぶどう膜炎発症率 (%)により算出した。

乾癬患者の炎症性トランスクリプトームシグネチャは将来の心血管イベントに関連する

An inflammatory transcriptomic signature in psoriasis associates with future cardiovascular events

Michael S. Garshick,^{1,2,3} Tessa J. Barrett,² MacIntosh G. Cornwell,^{4,5} Kamelia Drenkova,² Jessica Garelik,³ Brittany N. Weber,⁶ Florencia Schlamp,² Caron Rockman,⁷ Kelly V. Ruggles,^{4,5} Harmony R. Reynolds,² Jeffrey S. Berger^{1,2,7}

¹ Department of Medicine, Center for the Prevention of Cardiovascular Disease, New York University School of Medicine, New York City, New York, USA/ ² Leon H. Charney Division of Cardiology, Department of Medicine, Cardiovascular Research Center, New York University School of Medicine, New York City, New York, USA/ ³ Ronald O. Perleman Department of Dermatology, New York University School of Medicine, New York City, New York, USA/ ⁴ Division of Precision Medicine, New York University School of Medicine, New York City, New York, USA/ ⁵ Institute for Systems Genetics, New York University School of Medicine, New York City, New York, USA/ ⁶ Division of Cardiology, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts, USA/ ⁷ Division of Vascular Surgery, Department of Surgery, New York University School of Medicine, New York City, New York, USA



J Eur Acad Dermatol Venereol. 2023;37:1361–1365

▶ 背景

乾癬は心血管リスクの増加に関連する炎症性皮膚疾患であり、その発症機序は十分に解明されていない。

▶ 目的

乾癬と心血管疾患（CVD）の関連について探るため、乾癬のトランスクリプトームシグネチャを明らかにし、それらと心血管イベントの既往および発症リスクとの関連を検討した。

▶ 方法

中等度から重度の乾癬皮膚疹歴を有し、かつ CVD 歴のない乾癬患者（ $n = 37$ ）と、それに対応する対照 11 例で全血 RNA シークエンシングを実施した。乾癬患者および対照のトランスクリプトームシグネチャの評価は、心カテーテル検査を受けた女性の心筋梗塞患者（ $n = 76$ ）および非心筋梗塞患者（ $n = 97$ ）のコホート、ならびに末梢動脈疾患の発症後、主要心血管イベントまたは四肢イベント（MACLE）を 2.5 年間追跡した患者（ $n = 106$ ）のコホートという 2 つの CVD コホートを用いて実施した。乾癬の発現変動遺伝子（differentially expressed genes）と心血管イベントの既往および発症リスクとの関連性を評価した。

▶ 結果

乾癬患者は年齢中央値 44 [四分位範囲（IQR）：34 ~ 51] 歳、男性の割合 49%，ACC/AHA ASCVD リスクスコア 1.0%（0.6 ~ 3.4）で、対照群と有意差はなかった。Psoriasis Area and Severity Index（PASI）スコア中央値は 4.0（IQR：2.9 ~ 8.2），患者の 36% が生物学的製剤の投与を受けていた。乾癬患者の全血では、対照と比較して 247 遺伝子の発現が増加し、228 遺伝子の発現が低下していた（ $p < 0.05$ ）。また、1,302 遺伝子が PASI と正の相関を示し、1,244 遺伝子が負の相関を示した（ $p < 0.05$ ）。乾癬の発症および PASI では 73 遺伝子に重複がみられ、インターロイキン（IL）-6、IL-1 β およびインターフェロン γ が主要な制御因子として同定された。CVD コホートでは、乾癬で同定された 73 遺伝子のうち 50 遺伝子（68%）が心筋梗塞の既往と関連し、29 遺伝子（40%）が MACLE の発症と関連していた。乾癬および CVD コホートで同定された主要な転写制御因子は、SOCS3、BCL3、OSM、PIM2、PIM3、STAT5A であった。

▶ 結論

乾癬の診断および重症度の全血トランスクリプトームシグネチャは、心筋梗塞の既往および MACLE の発症と関連した。これらのデータは、乾癬と全身性炎症、CVD の関係を深く理解するための重要な知見である。

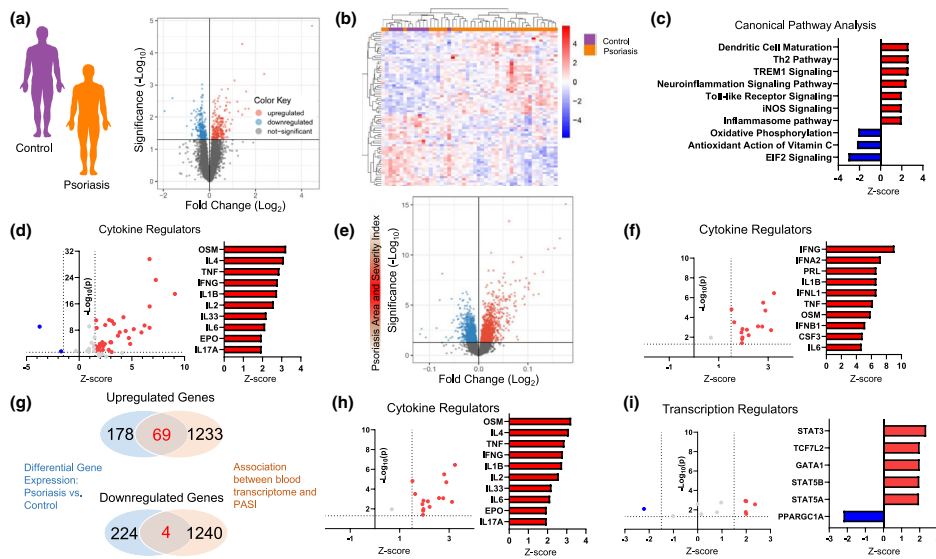


図 1 乾癬患者における血中トランスクリプトームシグネチャは炎症促進性プロセスが中心となる。乾癬患者 ($n = 37$) および対照 ($N = 11$) を比較した (a) 研究デザインとボルケーノプロット (nominal $p < 0.05$), (b) 上位発現変動遺伝子のヒートマップ (nominal $p < 0.01$), (c) 上位発現変動遺伝子の古典的経路, (d) 全血遺伝子発現量のうち濃縮 (enriched) が認められたサイトカイン制御因子。PASIと全血遺伝子発現量の関連性を評価するための (e) 研究デザインとボルケーノプロット (nominal $p < 0.05$) および (f) 発現変動遺伝子の血中転写産物のうち濃縮が認められたサイトカイン制御因子 (nominal $p < 0.05$)。 (g) 乾癬患者と対照で発現が増加または低下した遺伝子 (a) と、乾癬重症度と全血遺伝子発現量の関連性 (e) に基づくオーバーラップ図 (73 遺伝子)。 (g) のオーバーラップ遺伝子のうち、濃縮が認められたサイトカイン (h) および転写制御因子 (i)。これら経路の解析には Ingenuity Pathway Analysis を使用し、年齢、性別、BMI、生物学的製剤の使用状況で遺伝子発現量の差を調整した。

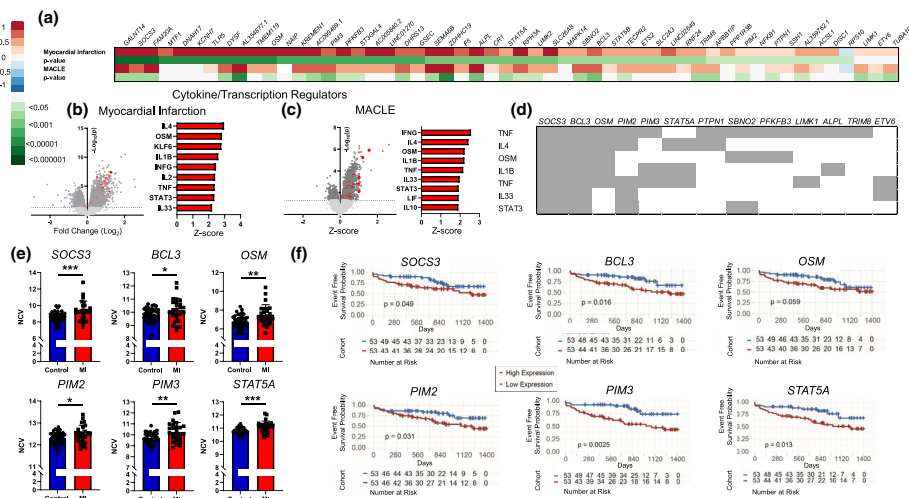


図 2 乾癬患者の血中トランスクリプトームシグネチャは心血管イベントの既往および発症リスクと関連する。 (a) 図 1g で特定された乾癬の発現変動遺伝子 (vs. 対照) のヒートマップ (Log₂ 変化倍率)。冠動脈造影を受けた女性心筋梗塞患者 (HARP コホート) では、対照の非心筋梗塞患者と比較して発現増加が認められる。ベースラインの時点で心血管疾患の既往を有し、主要心血管または四肢イベント (MACLE) を 2.5 年間 (中央値) 追跡した患者 (PACE コホート, 末梢動脈疾患) でも同様の増加が認められた (すべて nominal $p < 0.05$)。 (a) の発現変動遺伝子のうち HARP コホート (b) および PACE コホート (c) で認められたサイトカインおよび転写制御因子 (nominal $p < 0.05$)。 (d) Ingenuity Pathway Analysis による各遺伝子とサイトカインおよび転写制御因子の解析をまとめた要約図。 (e) HARP コホートで急性心筋梗塞を発症した患者 (MI) と発症しなかった患者 (controls) の転写産物 (t 検定)。 (f) 遺伝子と PACE コホートにおける MACLE 転帰の関係を表した Kaplan-Meier 曲線とログランク検定の p 値。 HARP: 女性心臓発作研究プログラム, MACLE/MACLE: 主要心血管 (または四肢) イベント, MI: 心筋梗塞, NCV: 標準化カウント値, PACE: 血小板活性および血管手術および心血管イベント。 Mann-Whitney U 検定: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

スティーブンス・ジョンソン症候群／中毒性表皮壊死症の原因薬剤により刺激した PBMC のエクソソーム miRNA はケラチノサイトの細胞死を促進する

Exosomal microRNAs from PBMCs stimulated with culprit drugs enhanced keratinocyte cell death in Stevens–Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis

Nithikan Suthumchai,^{1,2} Supranee Buranapraditkun,¹ Pattarawat Thantiworasit,¹ Pawinee Rerknimitr,^{3,4} Jongkonnee Wongpiyabovorn,^{5,6} Suparada Khanaraksoombat,^{1,7} Rangsimma Reantragoon,^{5,6} Jettanong Klaewsongkram^{1,3}

¹ Division of Allergy and Clinical Immunology, Department of Medicine, Faculty of Medicine, The Skin and Allergy Research Unit, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand

² Medical Microbiology, Interdisciplinary Program, Graduate School, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand

³ King Chulalongkorn Memorial Hospital, Thai Red Cross Society, Bangkok, Thailand

⁴ Division of Dermatology, Department of Medicine, Faculty of Medicine, The Skin and Allergy Research Unit, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand

⁵ Immunology Division, Department of Microbiology, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand

⁶ Center of Excellence in Immunology and Immune-mediated Diseases, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand

⁷ Medical Science, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand



J Eur Acad Dermatol Venereol. 2023;37:1375–1384

▶ 背景

スティーブンス・ジョンソン症候群／中毒性表皮壊死症 (SJS/TEN) および drug reactions with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) は重篤な皮膚障害である。ケラチノサイトの細胞死は DRESS と比較して SJS/TEN でより顕著である。

▶ 目的

SJS/TEN 患者のケラチノサイトの細胞死に対するエクソソーム miRNA の役割を検討した。

▶ 方法

SJS/TEN および DRESS 患者から採取した末梢血単核球 (PBMC) を原因薬剤で刺激した。細胞上清中に放出されたエクソソームと HaCaT 細胞を共培養し、ケラチノサイトへの細胞障害性を検討した。SJS/TEN および DRESS 患者における発現パターンを比較するため、エクソソーム miRNA シークエンシング解析を実施した。次に HaCaT 細胞に miRNA mimic および inhibitor をトランスフェクションし、ケラチノサイトの細胞死に対する miRNA の機能を解析した。

▶ 結果

SJS/TEN 患者のケラチノサイトに対し、PBMC 由来エクソソームは細胞障害性を示し、この作用はエクソソーム inhibitor により中和された。SJS/TEN 患者の PBMC 由来エクソソームは、原因薬剤以外の薬剤との培養や無刺激対照と比較して、原因薬剤との培養刺激によって強い細胞障害性を示した。シークエンシング解析から、SJS/TEN と DRESS では 61 のエクソソーム miRNA 発現に差が認められた。定量リアルタイム PCR の結果、SJS/TEN では DRESS よりエクソソーム miR-4488 の発現が増加していたのに対し、miR-486-5p, miR-96-5p および miR-132-3p の発現は低下していた。HaCaT 細胞に miR-4488 mimic および miR-96-5p inhibitor をトランスフェクションすると、アポトーシス細胞の割合がそれぞれ 36.3% および 34.9% 増加した。

▶ 結論

本研究により、エクソソーム miRNA は SJS/TEN のケラチノサイトの細胞死を制御する機能を果たしていることが示された。エクソソーム inhibitor は SJS/TEN の治療に役立つ可能性がある。

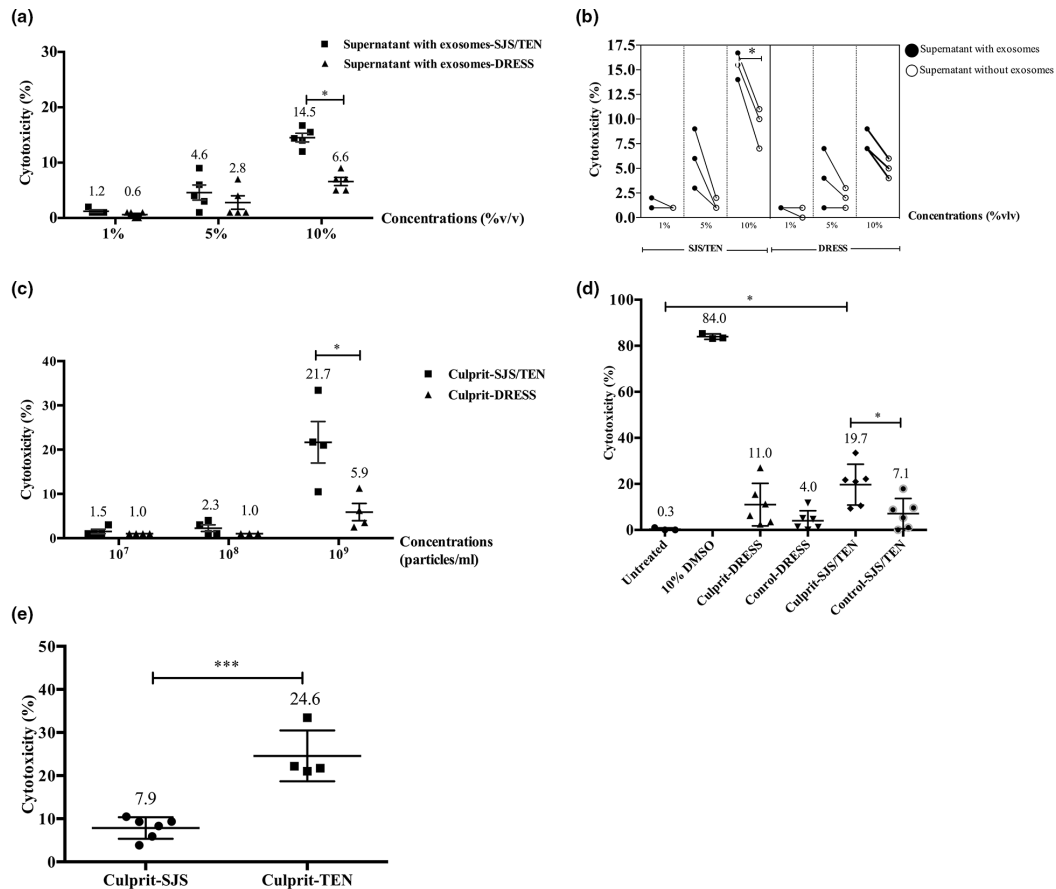


図 3 SJS/TEN および DRESS 患者から採取したエクソソームの HaCaT 細胞に対する細胞障害性の比較。(a) SJS/TEN および DRESS 患者から採取した PBMC を原因薬剤で刺激し、そのエクソソーム存在下の上清で HaCaT 細胞を処理した ($N = 5$ /群)。(b) 原因薬剤で刺激した PBMC 由来エクソソームの枯渇前後における上清の細胞障害性 ($N = 3$ /群)。(c) SJS/TEN および DRESS 患者の PBMC を原因薬剤で刺激して得られたエクソソーム濃度別の細胞障害性 ($N = 4$ /群)。(d) 原因薬剤または原因薬剤以外の薬剤で刺激した SJS/TEN および DRSSS 患者の PBMC 由来エクソソームの細胞障害性 ($N = 6$ /群)。(e) 原因薬剤で刺激した SJS および TEN 患者の PBMC 由来エクソソームの細胞障害性 (SJS : $N = 6$, TEN : $N = 4$)。* $p < 0.05$, *** $p < 0.001$

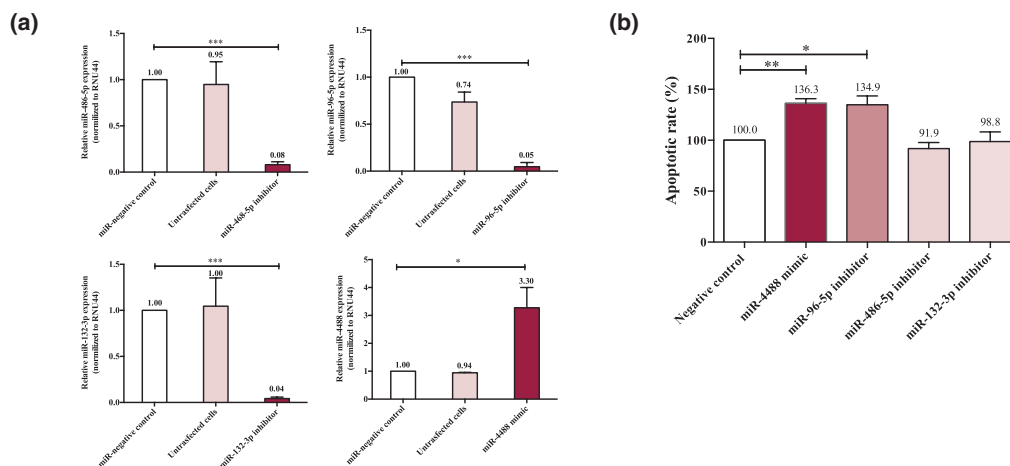


図 6 HaCaT 細胞のアポトーシスに対する miRNA の作用。(a) トランスフェクションした細胞における qRT-PCR では、miR-486-5p、miR-132-3p および miR-96-5p の発現が低下し、miR-4488 の発現が増加していることが示された。* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ 。(b) HaCaT 細胞に miR-4488 mimic, miR-96-5p inhibitor, miR-486-5p inhibitor および miR-132-3p inhibitor を 48 時間かけてトランスフェクションした。陰性対照に対する annexin V + ve HaCaT 細胞のアポトーシス率をフローサイトメトリーにより解析した。* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

月齢 1 ヶ月の乳児の皮脂 mRNA にアトピー性皮膚炎の兆候がみられる

mRNAs in skin surface lipids unveiled atopic dermatitis at 1 month

Kiwako Yamamoto-Hanada,¹ Mayako Saito-Abe,¹ Kyoko Shima,² Satoko Fukagawa,² Yuya Uehara,² Yui Ueda,² Maeko Iwamura,² Takatoshi Murase,² Tetsuya Kuwano,² Takayoshi Inoue,² Yukihiko Ohya¹

¹ Allergy Center, National Center for Child Health and Development, Tokyo, Japan

² Biological Science Research, Kao Corporation, Tochigi, Japan



J Eur Acad Dermatol Venereol. 2023;37:1385–1395

▶ 背景

生後 1 ～ 2 ヶ月の早期に皮膚バリア機能の低下および異常な炎症症状を呈するアトピー性皮膚炎 (AD) の分子病態は報告されていない。

▶ 目的

月齢 1 ～ 2 ヶ月の乳児を対象に、非侵襲的技術を用いた皮脂 RNA (SSL-RNA) の解析により超早期発症 AD の分子病態を前向きコホート研究で検討した。

▶ 方法

月齢 1 ～ 2 ヶ月の乳児の皮脂を脂取りフィルムにより採取し、皮脂中の RNA を解析した。AD の診断は United Kingdom Working Party の基準に基づいて行った。

▶ 結果

月齢 1 ヶ月の AD 乳児では、様々な脂質の代謝およ

び合成、抗菌ペプチド、タイトジャンクション、デスモソーム、角化に関連する遺伝子の発現が低下していた。また、Th2, Th17, Th22 型の免疫応答に関与する複数の遺伝子が強く発現する一方、炎症に対する負の制御因子の発現は減弱していた。加えて、AD 乳児では自然免疫に関連する遺伝子の発現が増加していた。月齢 1 ヶ月で新生児ざ瘡が生じ、月齢 2 ヶ月で AD と診断された乳児では、月齢 1 ヶ月の時点で既にレドックス、脂質合成、代謝およびバリア機構関連の遺伝子発現パターンに AD 乳児と似た特徴が認められた。

▶ 結論

バリア機能および炎症マーカーなど、乳幼児の AD の病態生理に特徴的な分子変化が月齢 1 ヶ月で確認された。皮脂のトランスクリプトームデータにより、月齢 1 ヶ月で新生児ざ瘡を生じた乳児では、AD の発症が予測されることも明らかになった。

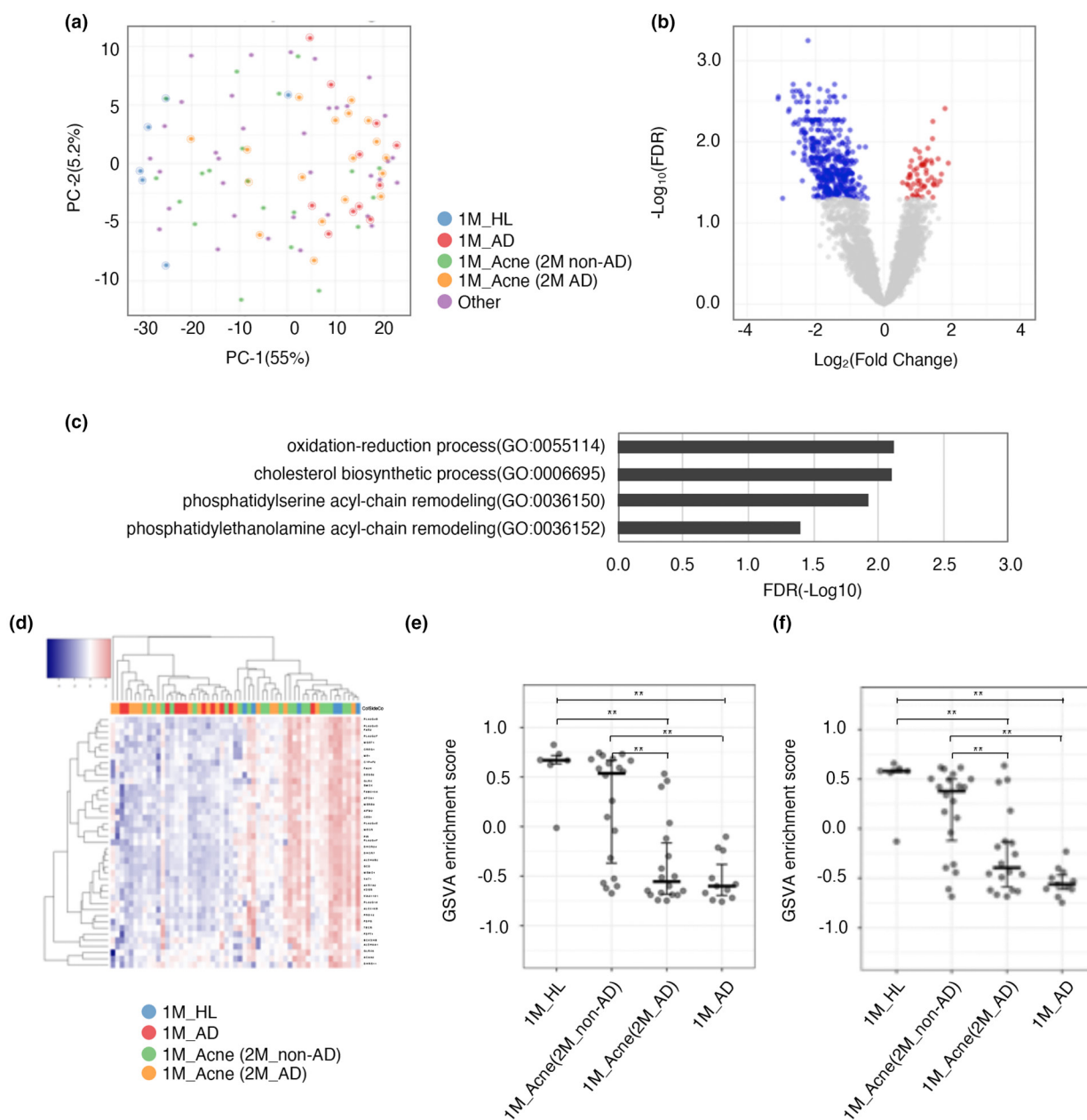


図 2 ざ瘡を生じた乳児の AD 早期発症予測。(a) 月齢 1 カ月の乳児のトランスクリプトームデータに基づく主成分分析 (PCA)。HL ($n = 6$), AD ($n = 11$), 1M_Acne (2M_nonAD) ($n = 20$), 1M_Acne (2M_AD) ($n = 18$), その他 ($n = 35$)。 (b) 月齢 1 カ月の 1M_Acne (2M_nonAD) と 1M_Acne (2M_AD) の発現変動遺伝子のボルケーノプロット。 (c) 月齢 1 カ月で発現が低下した遺伝子の生物学的プロセスの GO ターム (DAVID, カテゴリー: GOTERM_BP_DIRECT)。 (d) 月齢 1 カ月の HL, AD, 1M_Acne (2M_nonAD), 1M_Acne (2M_AD) で発現に差がみられた遺伝子のヒートマップ。 (e, f) HL, 1M_Acne (2M_nonAD), 1M_Acne (2M_AD), AD 乳児の GO-included set 遺伝子 (e) およびバリア関連遺伝子 (f) の平均エンリッチメントスコア。個々の点は各サンプルの gene set variation analysis (GSVA) エンリッチメントスコアを表す。AD: アトピー性皮膚炎, HL: 健康乳児, 1M_Acne (2M_nonAD): 月齢 1 カ月でざ瘡を生じたが 2 カ月で AD と診断されなかった乳児, 1M_Acne (2M_AD): 月齢 1 カ月でざ瘡を生じ, 2 カ月で AD と診断された乳児

ざ瘡を有する皮膚ではバリア機能に関連する遺伝子とタンパク質の発現が変化する

Barrier function-related genes and proteins have an altered expression in acne-involved skin

Katalin Dull,¹ Kinga Lénárt,^{1,2} Zsolt Dajnoki,^{1,2} Szilárd Pólska,³ Eri Uchiyama,¹ Zoltán Hendrik,⁴ Andrea Szegedi,^{1,2} Dániel Törőcsik^{1,2}

¹ Department of Dermatology, MTA Centre of Excellence, Faculty of Medicine, University of Debrecen, Debrecen, Hungary

² ELKH-DE Allergy Research Group, Debrecen, Hungary

³ Department of Biochemistry and Molecular Biology, Genomic Medicine and Bioinformatics Core Facility, Faculty of Medicine, University of Debrecen, Debrecen, Hungary

⁴ Department of Pathology, University of Debrecen, Debrecen, Hungary

J Eur Acad Dermatol Venereol. 2023;37:1415–1425



背景

尋常性ざ瘡は、脂質に富む皮脂の過剰分泌に伴い皮膚に顕著な炎症が生じる、という独特な病態を呈する。

目的

未治療患者から採取した丘疹を呈するざ瘡 (papular acne) の皮膚検体でバリア機能にかかわる分子の発現量を mRNA およびタンパクレベルで測定し、健康な皮膚および丘疹膿疱型酒さを呈する皮膚での発現量と比較することを目的とした。また、バリア機能に関与するタンパク発現に皮脂を構成する様々な脂質が及ぼす影響を、ケラチノサイトにおいて評価することも目的とした。

方法

丘疹を呈するざ瘡および丘疹膿疱型酒さを呈する皮膚から得られた既存のマイクロアレイデータセットについて、表皮のバリア機能にかかわるパスウェイを中心に再解析した。ヒトのざ瘡検体および健康皮膚検体の毛包間領域に存在するバリア機能に関連する分子について免疫組織化学的に検討した。特定の脂質で処理した HaCaT 細胞において、バリア機能に関連する因子のタンパク発現をウェスタンブロット法により測定した。

結果

全トランスクリプトームデータセットのメタ解析から、尋常性ざ瘡の皮膚検体ではバリア機能に関連するパスウェイが著しく変動していることが明らかとなった。フィラグリン、ケラチン 1、インボルクリン、デスモグレイン 1、カリクレイン 5 および 7 など、バリア機能の維持に重要な分子の発現はタンパクレベルにおいても変動していることが確認された。さらに、このような表皮バリア機能関連分子の発現量が、皮脂を構成する脂質により選択的に調整されている可能性が示された。

結論

本研究の結果、丘疹膿疱型酒さの皮膚ほど顕著ではないものの、脂質が多い丘疹を呈するざ瘡の皮膚検体でも毛包間領域の表皮バリア機能が損なわれている可能性が示唆された。また、皮脂に含まれる種々の脂質はケラチノサイトにおけるバリア機能に関連した因子の発現に対して多様な調整作用をもたらしており、肌の保湿にも影響している可能性が示唆された。本研究の知見は、皮脂を調節するざ瘡治療薬の開発や、無症状の皮膚のスキンケアにも応用が期待される。

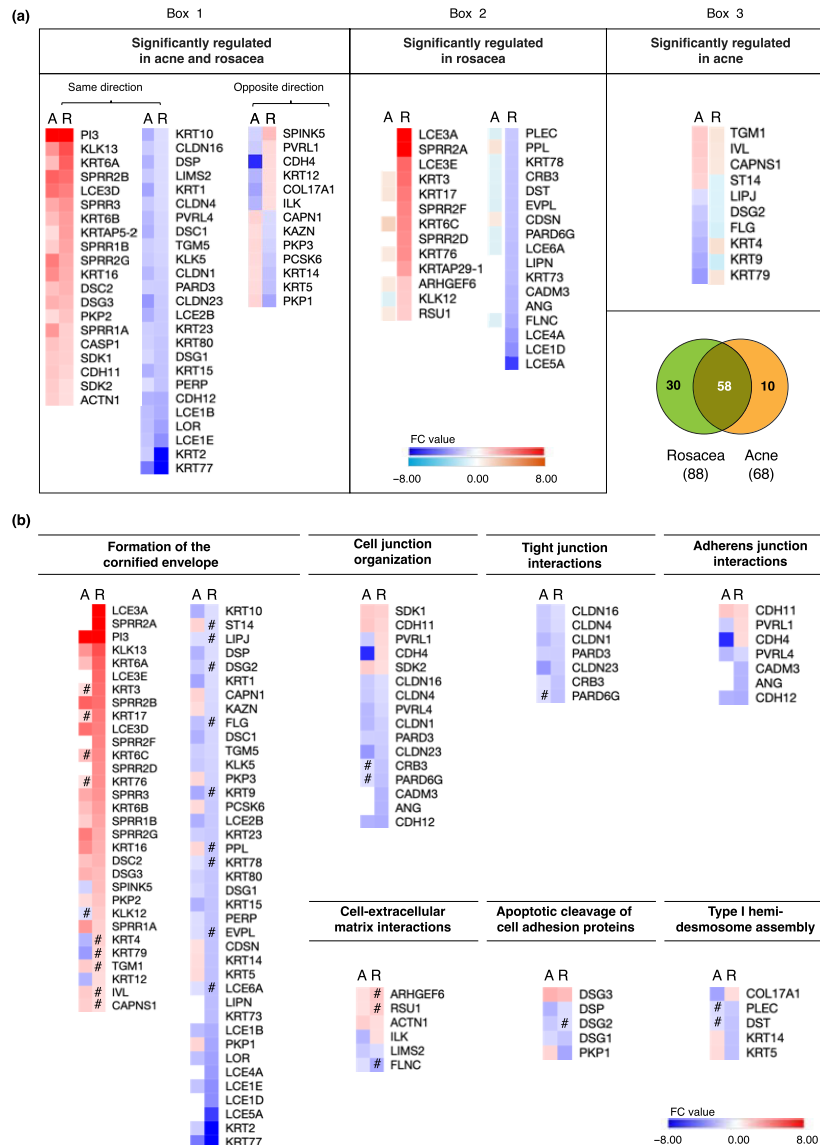


図 1 ゴ瘡および丘疹膿疱型酒さ (PPR) の皮膚検体で有意な変動を示した表皮バリア機能関連遺伝子。(a) 有意な変動を示した表皮バリア機能関連遺伝子のヒートマップ。ゴ瘡および PPR の両者で共通して健康コントロールと比して有意な変動があったのは 58 遺伝子 (ベン図の重なった部分) であり、そのうち同じ方向に遺伝子発現が有意に変動したのは 45 遺伝子であった。ともに発現が有意に上昇していたのは、角化関連遺伝子では SPRR1A、-1B、-2B、-2G、-3、LCE3D であり、細胞接着関連遺伝子では DSC2、DSG3、PKP2、SDK1、-2、CDH11、ACTN1 であった。一方、ともに発現が有意に低下していたのは、角化関連遺伝子では KRT1、-2、-10、-15、-23、-77、-80、TGM5、LCE2B、LCE1B、LOR、LCE1E、細胞間接着関連遺伝子では CLDN1、-4、-16、-23、DSP、LIMS2、PVRL4、DSC1、PAR3、DSG1、PERP、CDH12 であった。また、ゴ瘡検体と酒さ検体で発現状態が反対方向に変動していた 13 の遺伝子のうち、多くは細胞間接着 (SPINK5、PVRL1、CDH4、COL17A1、ILK、KAZN、PKP3、PKP1) および細胞骨格再構築 (KRT12、CAPN1、KRT14) の制御に関与する遺伝子であったが、脂質代謝の制御に関与する PCSK6 遺伝子も含まれた (Box 1)。酒さ検体のみで発現量が有意に変動していたのは細胞間接着関連遺伝子 (例: DST、EVPL、CDSN) および角化プロセスに関与する遺伝子 (例: SPRR2A、-2D、-2F、LCE3E、KRT3、-17、LIPN) であった (Box 2)。IVL の発現量は、ゴ瘡検体では優位に増加していたが酒さ検体では有意な変動はみられなかった一方、TGM1 および FLG はゴ瘡検体で有意に減少していた (Box 3)。(b) STRING プラットフォームを用いて、機能ごとに遺伝子のクラスター分類を行い生成したヒートマップ。密着結合 (タイトジャンクション) 調節に関与する遺伝子 (CLDN1、-4、-16、-23、PAR3、-6G、CRB3) の発現はゴ瘡検体と酒さ検体の両方で減少した一方で、周辺帯 (cornified envelope) の形成、細胞結合の構成、接着結合 (アドヘレンス結合) の相互作用、細胞-細胞外マトリクス相互作用、アポトーシスに関連した細胞接着タンパク質の分解、I 型ヘミデスモソーム構造の形成に関与する遺伝子の発現は増加したのもあれば減少したのもあった。発現値は RNASeq 解析により測定し、部位が一致する健康な皮膚検体により標準化した。色の強度は変化倍率によって決定した。赤～青色のスケールは有意に変動した遺伝子を表し、橙～青緑色のスケールおよび # マークは統計学的に変動が有意でなかった遺伝子発現値を表す ($p > 0.05$)。ヒートマップは Morpheus プラットフォームにより作成した (<https://software.broadinstitute.org/morpheus>)。A: ゴ瘡, R: 酒さ。

アトピー性皮膚炎と結膜炎および他の眼表面疾患の関連： 双方向 2 標本メンデルランダム化研究

Association of atopic dermatitis with conjunctivitis and other ocular surface diseases: A bidirectional two-sample Mendelian randomization study

Weixin Zhou,¹ Jie Cai,¹ Zifan Li¹, Ying Lin^{1,2,3}

¹The Second Clinical Medical College, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou, China

²Department of Dermatology, The Second Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine (Guangdong Provincial Hospital of Chinese Medicine), Guangzhou, China

³Guangdong Provincial Key Laboratory of Chinese Medicine for Prevention and Treatment of Refractory Chronic Diseases, Guangzhou, China



J Eur Acad Dermatol Venereol. 2023;37:1642–1648

▶ 背景

アトピー性皮膚炎 (AD) と結膜炎および他の眼表面疾患 (OSD) との関連性は、観察研究で示唆されてきた。しかし、これらの関連性に交絡が生じている可能性があり、因果関係が成立しているのかは未だ不明である。

▶ 目的

AD と結膜炎および他の OSD の因果関係を検討した。

▶ 方法

全ゲノム関連解析 (GWAS) の要約統計量を用いて、双方向 2 標本メンデルランダム化 (MR) 研究を実施した。FinnGen コンソーシアムの症例で AD と結膜炎および他の OSD の関連性を調べるため、EARly Genetics & Lifecourse Epidemiology の湿疹研究コンソーシアムが実施した GWAS メタアナリシス研究の AD genetic instruments を使用した。遺伝的相関は連鎖不平衡スコア回帰を用いて算出した。因果関係の推定値は逆分散加重 (inverse-variance weighted) 法により求め、一連の感度分析によって検証した。

▶ 結果

遺伝学的に予測した AD は、結膜炎のリスク上昇に関連した [結膜炎 (OR 1.48, 95% CI 1.33 ~ 1.65, $p = 8.65 \times 10^{-13}$), アレルギー性結膜炎 (OR 1.53, 95% CI 1.31 ~ 1.77, $p = 3.77 \times 10^{-8}$), アトピー性結膜炎 (OR 1.77, 95% CI 1.24 ~ 2.52, $p = 1.76 \times 10^{-3}$)]. さらに、慢性結膜炎 (OR 1.78, 95% CI 1.18 ~ 2.67, $p = 5.78 \times 10^{-3}$) および角膜炎 (OR 1.14, 95% CI 1.01 ~ 1.30, $p = 0.04$) に対しても AD の因果効果が示唆された。AD と角膜炎、円錐角膜、翼状片の間に有意な因果効果は認められなかった。逆方向の場合、有意な関連は認められなかった。

▶ 結論

本 MR 研究の結果は結膜炎に対する AD の因果効果を支持するものであったが、その逆は否定された。以上の結果は、AD と結膜炎の管理において臨床的意義がある。

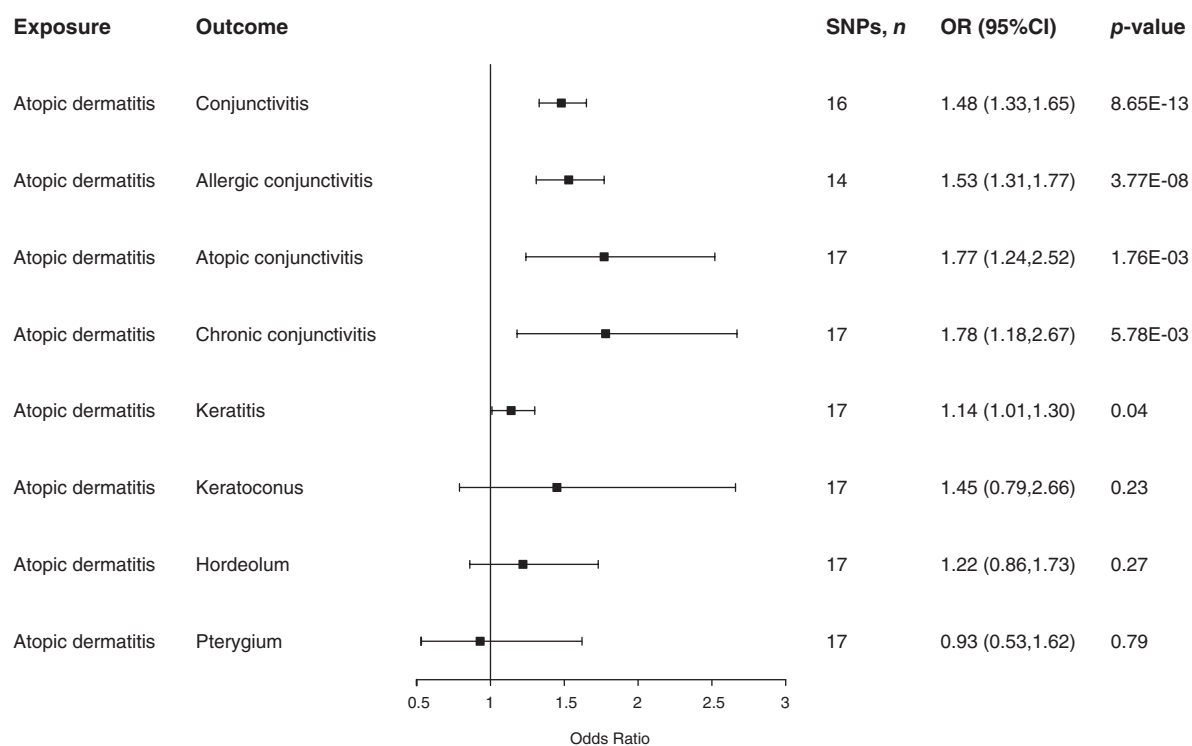


図 2 アトピー性皮膚炎と結膜炎，他の眼表面疾患の関連性を順方向で示したフォレストプロット。CI：信頼区間，OR：オッズ比，SNP：一塩基多型

BRAFV600 変異アレル頻度は BRAF 阻害剤と MEK 阻害剤の投与を受けた転移性メラノーマ患者の予後を予測する

BRAFV600 variant allele frequency predicts outcome in metastatic melanoma patients treated with BRAF and MEK inhibitors

Mario Mandalà,^{1,2} Giuseppe Palmieri,^{3,4} Vienna Ludovini,² Sara Baglivo,² Francesca Marasciulo,² Francesca Castiglione,⁵ Alessio Gili,² Simona Osella Abate,⁶ Marco Rubatto,⁷ Rebecca Senetta,⁸ Gianluca Avallone,⁷ Simone Ribero,⁷ Luca Romano,² Nicola Pimpinelli,⁹ Vincenzo de Giorgi,⁹ Fausto Roila,^{1,2} Marina Pisano,⁴ Milena Casula,⁴ Antonella Manca,⁴ Maria Cristina Sini,⁴ Daniela Massi,¹⁰ Pietro Quaglino,⁷ on behalf of Italian Melanoma Intergroup (IMI)

¹ University of Perugia, Perugia, Italy

² Unit of Medical Oncology, Santa Maria della Misericordia Hospital, Perugia, Italy

³ Immuno-Oncology & Targeted Cancer Biotherapies, University of Sassari, Sassari, Italy

⁴ Unit of Cancer Genetics, IRGB-CNR, Sassari, Italy

⁵ Histopathology and Molecular Diagnostics, Careggi University Hospital, Florence, Italy

⁶ Pathology Unit, Department of Medical Sciences, University of Torino, Torino, Italy

⁷ Dermatology Unit, Department of Medical Sciences, University of Torino, Torino, Italy

⁸ Pathology Division, "Città della Salute e della Scienza di Torino" University Hospital, Torino, Italy

⁹ Unit of Dermatology, Department of Health Sciences, University of Florence Medical School, Florence, Italy

¹⁰ Section of Pathology, Department of Health Sciences, University of Florence, Florence, Italy



J Eur Acad Dermatol Venereol. 2023;37:1991–1998

背景

実臨床において、BRAF 阻害剤 (BRAFi) と MEK 阻害剤 (MEKi) を投与された BRAFV600 遺伝子変異を認める転移性メラノーマ患者 (MMP) の予後予測に対し、変異アレル頻度 (VAF) が及ぼす影響は不明である。

対象および方法

3つの Italian Melanoma Intergroup センターの専用データベースの調査により、第一選択薬として BRAFi および MEKi を投与された MMP コホートを特定した。VAF は治療開始前の組織検体で次世代シーケンシングを実施することにより推定した。補助的研究として、メラノーマ組織検体およびメラノーマ細胞株のトレーニングコホートと検証コホートで、VAF と BRAF コピー数変動の相関を解析した。

結果

本研究全体で 107 例の MMP を対象とした。ROC 曲線により推定した VAF のカットオフは 41.3% であっ

た。多変量解析で無増悪生存期間 (PFS) が有意に短かったのは、M1c/M1d [HR 2.25 (95% CI 1.41 ~ 3.6, $p < 0.01$)], VAF > 41.3% [HR 1.62 (95% CI 1.04 ~ 2.54, $p < 0.05$)] および ECOG PS ≥ 1 [HR 1.82 (95% CI 1.15 ~ 2.88, $p < 0.05$)] の患者であった。全生存期間 (OS) が有意に短かったのは、M1c/M1d [HR 2.01 (95% CI 1.25 ~ 3.25, $p < 0.01$)] の患者であった。OS の短縮は VAF > 41.3% [HR 1.46 (95% CI 0.93 ~ 2.29, $p = 0.06$)] および ECOG PS ≥ 1 [HR 1.52 (95% CI 0.94 ~ 2.87, $p = 0.14$)] の患者でもみられた。BRAF 遺伝子の増幅は、トレーニングおよび検証コホート検体のそれぞれ 11% および 7% で認められた。

結論

BRAFi と MEKi の投与歴のある MMP において、VAF の頻度上昇は独立した予後不良因子である。7 ~ 11% の患者は VAF の頻度上昇と BRAF 遺伝子の増幅を同時に保有する。

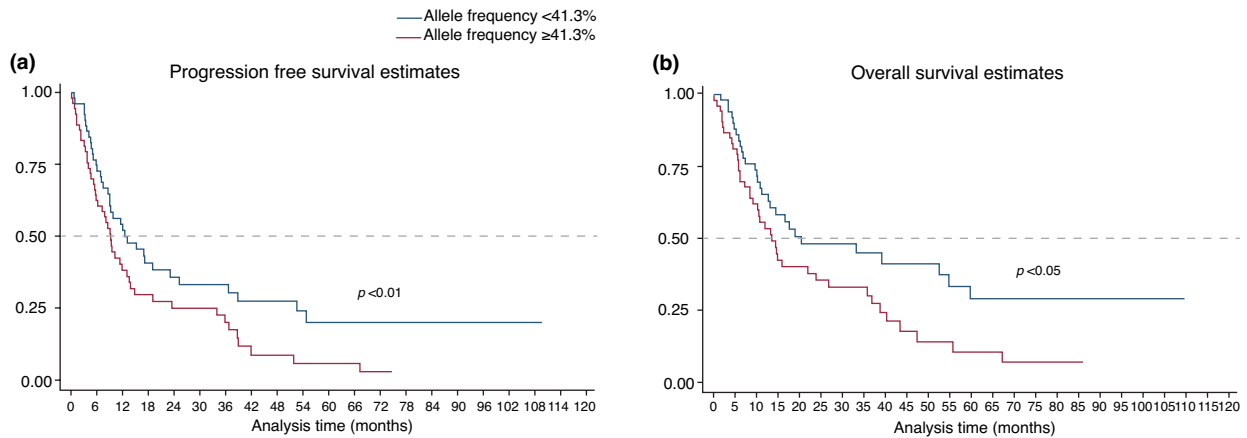


図 1 MAPK 阻害剤投与歴のあるメラノーマ患者の *BRAFV600* アレル頻度別無増悪生存期間および全生存期間

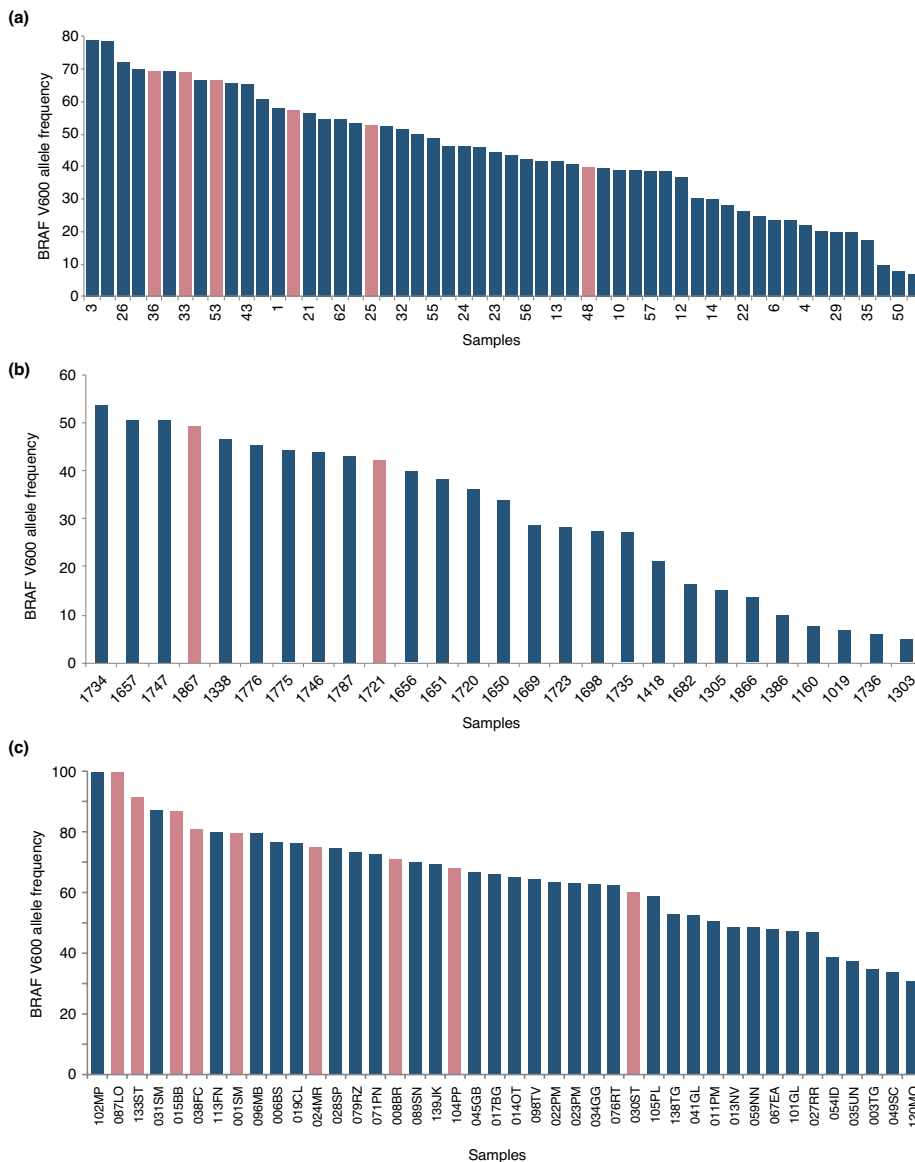


図 2 メラノーマ検体の *BRAFV600* 変異アレル頻度別分布。*BRAF* 遺伝子増幅 (> 4 コピー, 英文誌原著 MATERIALS AND METHODS を参照) 検体は赤で示した。発見コホート (a) および検証コホート (b) のメラノーマ組織ならびにメラノーマ細胞株 (c) の結果。

フォトスキントype II～VIの被験者において標準化したUVケアもしくは従来型スキンケアを1年間実施した際にみられる顔面皮膚老化徴候の差異の検討：前向き無作為化試験

Impact on facial skin aging signs of a 1-year standardized photoprotection over a classical skin care routine in skin phototypes II–VI individuals: A prospective randomized trial

F. Flament,¹ D. G. Mercurio,² E. Catalan,¹ E. Bouhadanna,³ C. Delaunay,¹ D. F. Miranda,⁴ T. Passeron^{5,6}

¹ L'Oréal Research and Innovation, Clichy, France

² L'Oréal Research and Innovation, Rio de Janeiro, Brazil

³ L'Oréal, Clichy, France

⁴ CIDP Brazil Ltd, Rio de Janeiro, Brazil

⁵ Department of Dermatology, CHU Nice, Université Côte d'Azur, Nice, France

⁶ INSERM, U1065, C3M, Université Côte d'Azur, Nice, France



J Eur Acad Dermatol Venereol. 2023;37:2090–2097

▶ 背景

皮膚の老化に対するUVケアの影響を示したデータは少なく、かつほとんどが色白の肌のみを対象としている。

▶ 目的

様々なフォトスキントypeにおいて、1年間に渡る日焼け止め剤の使用による光老化防止効果を従来型のスキンケアと比較評価する。

▶ 対象および方法

フォトスキントype II～VIのブラジル人女性290例(30～65歳)を2つのグループに均等に割り付けた。グループ1は普段のスキンケアを継続し、グループ2は日常的に使用している製品の代わりに日焼け止め剤(SPF60, PPD = 24.1)を1日2回塗布した。被験者は1日の日光曝露時間を申告した。試験開始日および

365日目に標準化された方法で写真を撮影し、15名の皮膚科医が皮膚老化の程度について8種類のしわおよび色素沈着を指標として評価した。

▶ 結果

グループ1ではすべての皮膚老化の指標が優位に悪化した。グループ2では光老化の程度が低く、有意な悪化がみられた指標は半数のみであった。グループ2ではグループ1に比べ、額のしわ、マリオネットライン、眼瞼下垂によるしわ、しみの大きさの増大が有意に抑制され、悪化の程度が30～50%減少した($p < 0.05$)。

▶ 結論

フォトスキントype II～VIの被験者において、効果的な日焼け止め剤を毎日塗布することにより、1年後の皮膚老化徴候の進行が有意に抑制される。

表3 標準化したUVケア方法を1年間実施したグループ(Group 2)としなかったグループ(Group 1)における顔面評価スコアの変化(平均±CI)

Facial signs	Group 1			Group 2			Δ (Group 1) vs. Δ (Group 2)
	D0	D365	D365-D0	D0	D365	D365-D0	
Forehead wrinkles	1.87±0.05	1.97±0.05	0.11 S; $p < 0.05$	1.82±0.05	1.87±0.05	0.05 S; $p < 0.05$	S; $p < 0.05$
Glabellar wrinkles	1.77±0.05	1.83±0.05	0.06 S; $p < 0.05$	1.59±0.05	1.64±0.05	0.05 S; $p < 0.05$	NS
Crow's feet wrinkles	1.39±0.05	1.68±0.05	0.29 S; $p < 0.05$	1.29±0.05	1.56±0.05	0.27 S; $p < 0.05$	NS
Marionette lines	1.87±0.06	2.07±0.06	0.20 S; $p < 0.05$	1.68±0.06	1.79±0.06	0.10 S; $p < 0.05$	S; $p < 0.05$
Wrinkles created by lower face ptosis	0.47±0.03	0.48±0.03	0.01 S; $p < 0.05$	0.49±0.03	0.46±0.03	-0.03 NS	S; $p < 0.05$
Contrast of isolated pigmentary spot	1.8±0.06	1.89±0.06	0.09 S; $p < 0.05$	1.9±0.06	1.94±0.06	0.04 NS	NS
Size of an isolated pigmentary spot	0.81±0.03	0.86±0.03	0.05 S; $p < 0.05$	0.85±0.03	0.86±0.03	0.01 NS	S; $p < 0.05$
Density of pigmentary spots	1.29±0.04	1.35±0.04	0.06 S; $p < 0.05$	1.29±0.04	1.32±0.04	0.03 NS	NS
Wrinkles and skin texture (five signs)	1.46±0.03	1.60±0.03	0.13 S; $p < 0.05$	1.36±0.03	1.45±0.03	0.09 S; $p < 0.05$	S; $p < 0.05$
Pigmentation signs (three signs)	1.24±0.03	1.30±0.03	0.07 S; $p < 0.05$	1.28±0.03	1.31±0.03	0.03 S; $p < 0.05$	S; $p < 0.05$

注：太字のSは有意 ($p < 0.05$)。

CI：95%信頼区間，D0：試験開始日，D365：365日目，NS：有意差なし

炎症性特発性後天性全身性無汗症における I 型インターフェロンのシグネチャーと汗管を標的とした 細胞傷害性 T リンパ球の活性化

Type 1 interferon signature and cytotoxic T lymphocyte activation targeted against sweat ducts in inflammatory acquired idiopathic generalized anhidrosis

K. Sano,^{1,4} M. Asahina,² N. Araki,³ T. Uehara,⁴ M. Iwaya,⁴ R. Okuyama⁵

¹ Department of Pathology, Department of Laboratory Medicine, Iida Municipal Hospital, Shinshu University Hospital, Iida, Matsumoto, Japan

² Department of Neuromedicine, Kanazawa Medical University, Kawakitagun, Japan

³ Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba, Japan

⁴ Department of Laboratory Medicine, Shinshu University Hospital, Matsumoto, Japan

⁵ Department of Dermatology, Shinshu University Hospital, Matsumoto, Japan



J Eur Acad Dermatol Venereol. 2023;37:2124–2132

▶ 背景

特発性後天性全身性無汗症 (AIGA) を発症すると、体の広範囲にわたって発汗による体温調節機能が喪失または低下し、高温に耐えられなくなる。AIGA の発症機序はまだ分かっていないが、自己免疫疾患と考えられている。

▶ 目的

炎症性 AIGA (InfAIGA) および非炎症性 AIGA (non-InfAIGA) の臨床的特徴と皮膚内の病理学的特徴を検討した。

▶ 方法

InfAIGA および non-InfAIGA 患者 30 例から採取した無汗部および有汗部の皮膚検体と、陰性対照の色素細胞母斑の皮膚検体を比較した。細胞の種類および炎症性分子 (TIA1, CXCR3, MxA) の発現について形態計測学的分析および免疫組織化学検査を行った。I 型インターフェロン活性の指標として、MxA の発現を使用

した。

▶ 結果

InfAIGA 患者の組織検体では汗管内の炎症とコイル部の萎縮が認められたが、non-InfAIGA 患者ではコイル部の萎縮を認めたのみであった。細胞障害性 T リンパ球の浸潤と MxA の発現は InfAIGA 患者の汗管でのみ観察された。

▶ 結論

InfAIGA では汗管の炎症およびコイル部の萎縮が亢進していたが、non-InfAIGA ではコイル部の萎縮のみが認められた。これらのデータは、炎症が汗管の上皮破壊を引き起こし、コイル部の萎縮とそれに伴う発汗機能低下を引き起こすことを示唆している。つまり、non-InfAIGA は InfAIGA の炎症後の状態であると考えられる。以上より、I 型および II 型インターフェロンの両者が汗腺の障害に関与していることを示す。この機序は円形脱毛症の発症機序と類似している。

表 1 患者の臨床および病理組織学的データ

No.	Clinical profiles				Pathological profiles					
	Age	Sex	Duration (month)	CEA (ng/mL)	IEL			TIA1& CXCR3	MxA	Sweat coil atrophy
					Sweat coil	Duct				
				Epidermal		Dermal				
Inflammatory AIGA (InfAIGA)										
1	52	M	120	87.7	–	+	+	+	+	3+
2	15	M	3	7.3	–	–	+	+	+	+
3	30	M	5	1.8	–	+	+	+	+	2+
4	21	M	6	10.0	–	–	+	+	+	2+
5	18	M	10	24.9	–	–	+	+	+	3+
6	39	M	12	17.5	–	–	+	+	+	2+
7	18	M	6	3.9	–	–	+	+	+	2+
8	15	M	12	10.0	–	–	+	+	+	2+
9	18	M	6	2.0	–	–	+	+	+	+
10	20	M	4	5.8	–	–	+	+	+	+
11	18	M	29	13.5	–	–	+	+	+	2+
12	19	M	6	45.8	–	–	+	+	+	2+
13	35	M	14	11.6	–	–	+	+	+	+
14	38	M	6	5.7	–	+	+	+	+	+
15	16	M	9	4.3	–	+	+	+	+	+
16	21	M	3	7.6	–	–	+	+	+	2+
17	24	M	12	4.1	–	–	+	+	+	+
18	14	M	3	10.7	–	–	+	+	+	+
19	22	M	91	4.5	–	+	+	+	+	+
20	31	M	72	5.2	–	–	+	+	+	+
Mean	24.2		21.5*	14.2*						
SD	10.1		32.9	20.0						
Noninflammatory AIGA (non-InfAIGA)										
21	58	M	6	3.9	–	–	–	–	–	2+
22	39	F	12	3.1	–	–	–	–	–	3+
23	3	M	22	1.0	–	–	–	–	–	2+
24	50	M	84	3.8	–	–	–	–	–	+
25	30	M	36	0.5	–	–	–	–	–	+
26	54	M	48	2.0	–	–	–	–	–	3+
27	73	M	120	2.6	–	–	–	–	+	+
28	40	F	360	2.2	–	–	–	–	–	+
29	16	F	48	0.9	–	–	–	–	–	2+
30	13	M	16	1.7	–	–	–	–	–	2+
Mean	37.6		82.9	2.0						
SD	22.2		106.1	1.2						

注：血清癌胎児抗原（CEA）値が 3.4 ng/μL を超える患者は太字で表示。上皮内リンパ球（IEL）および細胞毒性顆粒関連 RNA 結合タンパク質 1（TIA1）、CXC モチーフケモカイン受容体 3（CXCR3）およびミクソウイルス耐性タンパク質 A（MxA）の発現の有無を汗管コイル部ならびに上皮および真皮の汗管で検査した。コイル部の萎縮は、形態計測学的分析および炭酸脱水酵素 II 免疫組織化学検査により、1+～3+ の尺度で評価した。InfAIGA 患者（症例 1～20）および non-infAIGA 患者（症例 21～30）は汗管の炎症の有無により分類した。* $p < 0.05$, non-InfAIGA との比較。

Volume 37 Issue 7 July 2023

- 1268**
Position statement: Recommendations on the diagnosis and treatment of *Malassezia* folliculitis
- 1276**
Pruritus in cutaneous graft-versus-host disease: A systematic review
- 1284**
The impact of dupilumab on skin barrier function: A systematic review
- 1293**
In vivo reflectance confocal microscopy can detect the invasive component of lentigo maligna melanoma: Prospective analysis and case-control study
- 1302**
Identifying the potential origin of mucin in primary cutaneous mucinosis—A retrospective study and analysis using histopathology and multiplex fluorescence staining
- 1311**
Intralesional photodynamic therapy induces apoptosis in basal cell carcinoma and Bowen's disease through caspase 3 and granzyme B
- ★ **1318**
Similar local recurrence and survival in patients with T1 radial growth phase melanoma on head and neck treated with 5 or 10 mm margins: A retrospective study
- 1327**
Psychometric validation of the generalized pustular psoriasis physician global assessment (GPPGA) and generalized pustular psoriasis area and severity index (GPPASI)
- ★ **1336**
Risk of uveitis in patients with psoriasis in Korea: A nationwide population-based cohort study
- 1344**
Lysophosphatidylcholine facilitates the pathogenesis of psoriasis through activating keratinocytes and T cells differentiation via glycolysis
- ★ **1361**
An inflammatory transcriptomic signature in psoriasis associates with future cardiovascular events
- 1366**
Efficacy and safety of etrasimod, a sphingosine 1-phosphate receptor modulator, in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (ADVISE)
- ★ **1375**
Exosomal microRNAs from PBMCs stimulated with culprit drugs enhanced keratinocyte cell death in Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis
- ★ **1385**
mRNAs in skin surface lipids unveiled atopic dermatitis at 1 month
- 1396**
Chronic hand eczema in Europe: Patient experiences and perspectives (CHEPEP) in qualitative interviews
- 1406**
Cross-sectional quantitative validation of the paediatric Localized Scleroderma Quality of Life Instrument (LoSQL): A disease-specific patient-reported outcome measure
- ★ **1415**
Barrier function-related genes and proteins have an altered expression in acne-involved skin
- 1426**
Perceptual learning in dermatology—A Finnish cohort study of undergraduate medical students
- 1435**
cLFM-QoL : A specific quality of life measurement tool for children from 11 to 15 years with low-flow malformations

Volume 37 Issue 8 August 2023

- 1559**
Indeterminate cell histiocytosis: A systematic review of the literature with a comprehensive revision of clinical, histopathological, and molecular features
- 1576**
The prevalence of anxiety disorders in dermatology outpatients: A systematic review and meta-analysis
- 1587**
Development and validation of a model to predict complex Mohs micrographic surgery in clinical practice: REGESMOSH scale
- 1595**
Evaluation of primary care physicians' competence in selective skin tumour triage after short versus long dermoscopy training: a randomized non-inferiority trial
- 1606**
Cutaneous manifestations induced by check point inhibitors in 120 melanoma patients—The European MelSkinTox study
- 1616**
Long-term efficacy, safety and tolerability of secukinumab in children and adolescents with severe chronic plaque psoriasis: Two-year results from a Phase III double-blind, randomized controlled trial
- 1626**
Development of Measurement Tools to Assess Cumulative Life Course Impairment in Patients with Chronic Skin Diseases
- 1634**
Higher levels of response on clinical atopic dermatitis severity measures are associated with meaningful improvements in patient-reported symptom and quality of life measures: Integrated analysis of three Upadacitinib phase 3 trials
- ★ **1642**
Association of atopic dermatitis with conjunctivitis and other ocular surface diseases: A bidirectional two-sample Mendelian randomization study
- 1649**
Photodynamic inactivation of different pathogenic bacteria on human skin using a novel photosensitizer hydrogel
- 1659**
The impact of psoriasis biologic therapy on HIV viral load and CD4⁺ cell counts in HIV-positive individuals: A real-world cohort study
- 1664**
Line-field confocal optical coherence tomography of cutaneous vascular lesions: Morphological assessment and histopathological correlations

Volume 37 Issue 9 September 2023

- 1706**
Combating antifungal resistance: Paradigm shift in the diagnosis and management of onychomycosis and dermatomycosis
- 1718**
Dermoscopy of melanoma according to different body sites: Head and neck, trunk, limbs, nail, mucosal and acral
- 1731**
Depression, a major comorbidity of psoriatic disease, is caused by metabolic inflammation
- 1739**
Mechanism of action of chlormethine gel in mycosis fungoides
- 1749**
Prevalence of scabies worldwide—An updated systematic literature review in 2022

1758

Melanoma in children: A systematic review and individual patient meta-analysis

1777

Effectiveness of mogamulizumab in patients with Mycosis Fungoides or Sézary syndrome: A multicentre, retrospective, real-world French study

1785

Efficacy of imiquimod in the management of lentigo maligna

1792

A critical re-evaluation of Mohs micrographic surgery for a facial basal cell carcinoma in older adults: Should we waive this treatment in certain patients?

1799

Nivolumab for locally advanced and metastatic cutaneous squamous cell carcinoma (NIVOSQUACS study)—Phase II data covering impact of concomitant haematological malignancies

1811

Acrochordons as a cutaneous sign of impaired carbohydrate metabolism, hyperlipidemia, liver enzyme abnormalities and hypertension: A case-control study

1815

Adalimumab combined with methotrexate versus adalimumab monotherapy in psoriasis: Three-year follow-up data of a single-blind randomized controlled trial

1825

Speed of clinical improvement in the real-world setting from patient-reported Psoriasis Symptoms and Signs Diary: Secondary outcomes from the Psoriasis Study of Health Outcomes through 12 weeks

1841

The psoriasis area and severity index is an independent risk factor for cardiovascular events: A prospective register study

1848

Efficacy of anti-IL-23 and anti-IL-17 after adalimumab failure in psoriatic patients

1854

Childhood atopic dermatitis is associated with cardiovascular risk factors in young adulthood—A population-based cohort study

1863

Effect of upadacitinib on atopic hand eczema in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: Results from two randomized phase 3 trials

1871

Upadacitinib for moderate-to-severe atopic dermatitis: Stratified analysis from three randomized phase 3 trials by key baseline characteristics

1881

Key factors predicting the in-hospital mortality of patients with severe cutaneous adverse reactions in Thailand

1891

Characteristics of mpox positive, versus mpox negative, and mpox unsuspected clients from the Centre of Sexual Health, Public Health Service of Amsterdam, 20 May to 15 September 2022

1897

In vivo evaluation of skin of children with LC-OCT : An objective assessment

1906

Influence of perioperative antiplatelet and anticoagulant medication management on bleeding events in dermatosurgery—A prospective observational study

1914

Hidradenitis suppurativa and social disadvantage: A nationwide administrative data study of the French hospitalized population

1920

Interleukin-37 inhibits desmoglein-3 endocytosis and keratinocyte dissociation via upregulation of Caveolin-1 and inhibition of the STAT3 pathway

Volume 37 Issue 10 October 2023

1958

Air pollution and global healthcare use for atopic dermatitis: A systematic review

1971

Exposure to biologic therapy before and during pregnancy in patients with psoriasis: Systematic review and meta-analysis

★1991

BRAFV600 variant allele frequency predicts outcome in metastatic melanoma patients treated with BRAF and MEK inhibitors

1999

Online prediction tools for melanoma survival: A comparison

2004

Tildrakizumab improves high burden skin symptoms, impaired sleep and quality of life of moderate-to-severe plaque psoriasis patients in conditions close to clinical practice

2016

Early disease intervention with guselkumab in psoriasis leads to a higher rate of stable complete skin clearance ('clinical super response'): Week 28 results from the ongoing phase IIIb randomized, double-blind, parallel-group, GUIDE study

2028

Polymorphisms in corticotrophin-releasing hormone–proopiomelanocortin (CRH–POMC) system genes: Neuroimmune contributions to psoriasis disease

2041

A detailed look at the European Medicines Agency's recommendations for use of Janus kinase inhibitors in patients with atopic dermatitis

2047

Abrocitinib effect on patient-reported outcomes in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: Results from phase 3 studies, including the long-term extension JADE EXTEND study

2056

Abrocitinib efficacy and safety in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: Results from phase 3 studies, including the long-term extension JADE EXTEND study

2067

Recombinant *Treponema pallidum* protein Tp47 promoted the phagocytosis of macrophages by activating NLRP3 inflammasome induced by PKM2-dependent glycolysis

2080

Reliable and rapid identification of terbinafine resistance in dermatophytic nail and skin infections

★2090

Impact on facial skin aging signs of a 1-year standardized photoprotection over a classical skin care routine in skin phototypes II – VI individuals: A prospective randomized trial

2098

Guselkumab for the treatment of patients with moderate-to-severe hidradenitis suppurativa: A phase 2 randomized study

2109

Hidradenitis suppurativa presents a methylome dysregulation capable to explain the pro-inflammatory microenvironment: Are these DNA methylations potential therapeutic targets?

★2124

Type 1 interferon signature and cytotoxic T lymphocyte activation targeted against sweat ducts in inflammatory acquired idiopathic generalized anhidrosis

2133

How familiar are German dermatologists with placebo and nocebo effects and to what extent are these targeted in clinical practice: A survey within the dermatological community

Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology 日本語版 Vol.1 No.3 2024

発行：2024 年 4 月

後援：久光製薬株式会社

企画・制作：ワイリー・パブリッシング・ジャパン株式会社

〒160-0023 東京都新宿区西新宿 8-4-2 野村不動産西新宿ビル 8 階

電話（代表）03-4520-9011 FAX 03-4520-9059

本誌の日本語訳は John Wiley & Sons Ltd. の許可を得てワイリー・パブリッシング・ジャパンが作成しています。邦訳作成には細心の注意を払い可能な限りその正確性を維持するよう努めていますが、John Wiley & Sons Ltd., 学会、ワイリー・パブリッシング・ジャパンおよび提供企業がいかなる責任を負うものではなく、その情報の完全さ正確さを保証するものではありません。

また、掲載されている記事には本邦における未承認薬および適応外、用法・用量外の情報が含まれる場合があります。薬剤の使用については製品添付文書をご参照ください。

本書の内容を無断で複写・転載・修正することを禁じます。

Hisamitsu®