

4. Ishii K, Kotani M, Fujita A, Moriwaki S Usefulness of a newly-developed device, the Power Tree®, for body massage: Evidence from a medical evaluation. J Cosmetics, Dermatological Sciences and Applications, 4:185-9, 2014
5. Kuwabara A, Tsugawa N, Uejima Y, Ogawa J, Otao N, Yamada N, Tanaka K, Masaki T, Nishigori C, iMoriwaki M, Okano T High prevalence of vitamin D deficiency in patients with xeroderma pigmentosum (XP)- A under strict sun-protection European Journal of Clinical Nutrition, in press

(邦文)

1. 森脇真一 光線過敏症～分類と確定診断へのアプローチ～ 日本皮膚科学会雑誌 123:1938-2939, 2014
2. 森脇真一 総説 光線過敏症～確定診断へのアプローチ～ 皮膚科の臨床 56:723-9, 2014
3. 森脇真一 小児光線過敏症の QI J Visual Dermatology 1176-7, 2014
4. 森脇真一 皮膚科療育の遺伝カウンセリング：その理論と実際 日本遺伝カウンセリング学会雑誌 35：67-72、2014
5. 森脇真一 こどもの異常な日焼け診断の決め手：色素性乾皮症を疑うべきかの解決法は？ 苦手な外来皮膚疾患 100の解決法～そのとき達人はどのように苦手皮膚疾患を克服したか？～ p104-105 (メディカルレビュー社) 2014
6. 森脇真一 光接触皮膚炎 皮膚疾患 最新の治療 2015-2016 p99 (南江堂) , 2015.1
7. 森脇真一 光線過敏症 今日の治療指針 2015 年版—私はこう治療している p1153-4、(医学書院) 2015.1
8. 森脇真一 アトピー性皮膚炎患者への紫外線に関する生活指導のポイントを教えてください 臨床力を磨く アトピー性皮膚炎 Q&A 55 p121-123、2014 (診断と治療社)
9. 森脇真一 光線過敏症 今日の小児治療指針、第 16 版 (医学書院) 印刷中
10. 森脇真一 光線力学療法 光と生命の事典 (朝倉書店) 印刷中
11. 森脇真一 光線力学療法はどこまで有用か 最新・EBM 皮膚疾患の治療 (中外医学社) 印刷中
12. 森脇真一 色素性乾皮症 難病事典 (学研メディカル秀潤社) 印刷中
13. 森脇真一 トピック UDS、ポルフィリアなど 定番・外来皮膚科検査法のすべて (文光堂) 印刷中
14. 森脇真一 遺伝性光線過敏症 定番・外来皮膚科検査法のすべて (文光堂)
15. 森脇真一 Q15 「光や電磁波が皮膚に与える影響について教えてください。」 スキンケアマイスター試験参考テキスト (3級用) (メディカルレビュー社) 印刷中
16. 森脇真一 Q16 「季節、高地、緯度、湿度などで、光の曝露量が異なると、肌へどのような影響がありますか？」 スキンケアマイスター試験参考テキスト (3級用) (メディカルレビュー社) 印刷中
17. 森脇真一 Q19 「日焼けによって肌が赤くなり人と、黒くなる人がいますが、日焼けで違いはありますか？」 スキンケアマイスター試験参考テキスト (3級用) (メディカルレビュー社) 印刷中

学会発表

1. Moriwaki S Recent experience in the diagnosis of XP and CS in Japan International symposium on xeroderma pigmentosum and related diseases : Disorders of DNA damage response – Bench to Bedside · March 5, 2014 (Kobe)
2. Osawa S, Nakamura A, Maemura K, Otsuki Y, Moriwaki S Post-irradiation DNA Damage Repair Function in Cells Derived from Patients with Xeroderma Pigmentosum and Cockayne syndrome. International symposium on xeroderma pigmentosum and related diseases : Disorders of DNA damage response – Bench to Bedside · March 5, 2014 (Kobe)
3. Kraemer KH, DiGiovanna JJ, Khan

- SG, Tamura D, Bradford P, Totonchy M, Goldstein A, Masaki T, Kuschal C, Ueda T, Inui H, Imoto K, Takeuchi S, Moriwaki S DNA repair disorders xeroderma pigmentosum and trichothiodystrophy : bench to bedside and back. International symposium on xeroderma pigmentosum and related diseases : Disorders of DNA damage response – Bench to Bedside - March 5, 2014 (Kobe)
4. Honda H, Nishiyama C, Inobe M, Wakasugi M, Moriwaki S, Matsunaga T Newly developed immunoassay for evaluating nucleotide excision repair ability using individual peripheral lymphocytes and its possible application to the diagnosis of xeroderma pigmentosum International symposium on xeroderma pigmentosum and related diseases : Disorders of DNA damage response – Bench to Bedside – March 6, 2014 (Kobe)
 5. Moriwaki S, Takahashi Y, Nakamura S, Nakazawa Y, Ogi T A Novel XPA gene mutation resulting in trace level of XPA expression in an elderly XP-A patient without neurological abnormalities The 44th ESDR 2014, Sept.12, 2014 (Copenhagen, Denmark)
 6. Shimizuhira C, Yokota H, Moriwaki S, Yoshida Y, Miyachi Y, Yamanaka S, Kabashima K Establishment of iPS cells from XPA patients as a new tool for its mechanistic analysis The 44th ESDR 2014, Sept.12, 2014 (Copenhagen, Denmark)
 7. Numemoto S, Osawa S, Kurokawa T, Moriwaki S A case of generalized eruptive teratoacanthomas The 3rd Eastern Asia Dermatology Conference Sept.24-26, 2014 (Jeju, Korea)
 8. Moriwaki S, Kurokawa T, Kitamura S A child case of cutaneous type of xeroderma pigmentosum group G with a novel mutation The 3rd Eastern Asia Dermatology Conference Sept.24-26, 2014 (Jeju, Korea)
 9. Shimizuhira C, Yokota H, Moriwaki S, Yoshida Y, Miyachi Y, Yamanaka S, Kabashima K Establishment and characterization of iPS cells derived from XPA patients The 39th annual meeting of JSID, Dec.12, 2014 (Osaka)
 10. 二宮悠紀子、穀内康人、黒川晃夫、森脇真一、高橋麻衣子 遅発型コケイン症候群の1例 第438回日本皮膚科学会京滋地方会 平成26年12月19日 (京都)
- 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

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

本邦における掌蹠角化症の実態解明

研究分担者：米田耕造 香川大学医学部皮膚科 准教授
共同研究者：金澤伸雄 和歌山県立医科大学皮膚科 講師
窪田泰夫 香川大学医学部 教授
森上徹也 香川大学医学部 助教
中井浩三 香川大学医学部 助教
成清富貴子 香川大学医学部 研究補助員

研究要旨

本研究は本邦における掌蹠角化症の実態解明を目指すものである。和歌山県立医科大学が中心となり、われわれはすでに過去三年間で先天性爪甲肥厚症の全国疫学調査とそれに引き続く二次調査を開始した。今年度は、先天性爪甲肥厚症も含む掌蹠角化症の全国疫学調査に先駆けて、掌蹠角化症の診断基準と重症度分類を作成した。来年度は、掌蹠角化症の全国疫学調査を実施する予定である。

A. 研究目的

掌蹠角化症とは、主として先天的素因により、手掌と足底の過角化を主な臨床症状とする一連の疾患群である。掌蹠角化症の特徴は症状が多彩なことである。掌蹠にのみ過角化が限局する狭義の掌蹠角化症以外に、掌蹠外の皮疹を伴う病型もある。原因遺伝子も一部の病型でしか同定されていない。臨床所見のみで病型を決定するのは困難な場合が多く、遺伝歴の詳細な聴取、患者病変皮膚のH.E.病理組織像の検討、最終的には遺伝子変異の同定が必要となることが多い。さらに掌蹠角化症の診断を困難にしている原因の1つにその病型が多数存在することをあげることが出来る。代表的な病型として、Unna-Thost型、Vörner型、線状・円型などがあるが、それぞれ原因遺伝子はケラチン1・6C・16・17、ケ

ラチン1・9、デスモグレイン1・デスモプラキンである。しかし、それぞれの病型自体の患者数は多くなく、今回の診断基準作成にあたっては、掌蹠角化症という病名を診断する場合、実際の皮膚科臨床の現場で役立つような診断基準を作成するように試みた。この診断基準と重症度分類を用いることにより掌蹠角化症のより正確な診断が可能となり、さらに細かい病型診断を、分子遺伝学的手法を用いて行うことにより、わが国における掌蹠角化症の実態解明が著しく前進することが期待される。

B. 研究方法

掌蹠角化症に関する文献を渉猟し、主要病型として、Unna-Thost型、Vörner型、線状・円型、点状掌蹠角化症、Meleda

病、長島型、指端断節性 (Vohwinkel)、先天性爪甲肥厚症、Papillon-Lefèvre 症候群を選定した。Sybert 型、Greither 型、Gamboug-Nielson 型、Clouston 型、Naxos 病、Richner-Hanhart 症候群、貨幣状、限局型、常染色体劣性表皮融解性、食道癌を合併する掌蹠角化症、口囲角化を合併する掌蹠角化症、指趾硬化型掌蹠角化症、皮膚脆弱症候群、眼瞼囊腫と多毛を伴う掌蹠角化症、ミトコンドリア遺伝性神経性難聴を伴う掌蹠角化症などについては、特殊型とした。

重症度分類については、過角化病変部の面積、紅斑、指趾の絞扼輪、爪変形の程度、発汗異常の程度によりスコア化を行い、その合計スコアにより、軽症、中等症、重症と分類することにした。

C. 研究結果

診断基準と重症度分類を作成し終えた。

D. 考察

今回われわれは、掌蹠角化症の診断基準と重症度分類を作成した。この診断基準と重症度分類の大きな特徴は、それぞれの患者数の少ない Unna-Thost 型、Vörner 型、線状・円型、点状掌蹠角化症などをすべてひとまとめにし、掌蹠角化症として診断ならびに重症度分類が可能になるように配慮したことである。

現在欧米では先天性爪甲肥厚症については、変異ケラチンの発現を抑制する目的でラパマイシンや siRNA を用いた治療が進行している。今回われわれが作成した診断基準と重症度分類ならびに来年度から施行予定の疫学調査により、本邦における掌蹠角化症の実態が明らかになると期待される。

次世代シーケンサーを用いることにより掌蹠角化症罹患者における原因遺伝子変異をより簡便に検出できる日も近いと考えられる。本邦でも、先天性爪甲肥厚症のみならず全ての掌蹠角化症病型について変異タンパク質の発現を抑制できるような新規治療の出現が待たれる。

E. 結論

今回われわれは掌蹠角化症の診断基準と重症度分類を作成した。この診断基準と重症度分類は、掌蹠角化症の日常診療のみならず研究・治療法開発にも非常に有益である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表 (平成 26 年度)

論文発表

(英語論文)

1. Yoneda K, Demitsu T, Kakurai M, Narita T, Nakai K, Kubota Y, Ishii N and Hashimoto T: Detection of apoptotic keratinocytes in a case of bullous pemphigoid developed after graft-versus-host disease. *Acta Derm Venereol* 94: 231-232, 2014
2. Moriue T, Yoneda K, Moriue J, Nakai K and Kubota Y: Multi-branched acquired periungual fibrokeratoma. *JAMA Dermatol* 150: 456-457, 2014
3. Yokoi I, Ishikawa E, Koura A, Hosokawa Y, Tamai A, Nakai K, Moriue J, Moriue T, Yoneda K and Kubota Y: Successful treatment of primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma with intralesional methotrex-

- ate therapy. *Acta Derm Venereol* 94: 319-320, 2014
4. Inaba Y, Kanazawa N, Furukawa F, Sakurane Y, Nakano H, Sawamura D, Yoneda K, Hamada T and Hashimoto T: Pachyonychia congenita in Japan: report of familial cases with a recurrent KRT16 mutation and review of the literature. *Eur J Dermatol* 24: 122-123, 2014
 5. Nakai K, Yoneda K, Haba R, Kushida Y, Katsuki N, Moriue J, Moriue T, Ishikawa E, Inoue S and Kubota Y: Two cases of nevus sebaceous accompanying secondary tumors with β Klotha expression. *J Dermatol* 41: 171-172, 2014
 6. Yoneda K, Demitsu T and Kubota Y: Novel *ATP2A2* mutation in a patient with Darier disease. *J Dermatol* 41: 349-350, 2014
 7. Nakai K, Yoneda K, Imataki O, Kida J, Moriue T and Kubota Y: Transepidermal growth in disseminated *Fusarium* infection. *J Dermatol* 41: 770-771, 2014
 8. Yoneda K, Nakai K, Demitsu T and Kubota Y: Polycystic kidney disease with steatocytoma multiplex: Evidences for a disruptive effect of mutated polycystin-1 on keratin 17 polymerisation. *Acta Derm Venereol* 2014 Aug 11. doi: 10.2340/00015555-1934. [Epub ahead of print]
 9. Yoneda K, Moriue J, Demitsu T, Ishii N, Kubota Y and Hashimoto T: A case of mucous membrane pemphigoid having autoantibodies solely against the γ 2-subunit of laminin-332. *J Dermatol* 41: 766-767, 2014
 10. Nishiura-Koura A, Yoneda K (equally contributed), Nakai K, Demitsu T and Kubota Y: Clearance of atypical necrobiosis lipoidica with tacrolimus ointment. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014 Oct 29. doi: 10.1111/jdv.12818. [Epub ahead of print]
 11. Nishiura-Koura A, Yoneda K (equally contributed) and Kubota Y: Cellulitis-like skin eruption of purulent tenosynovitis caused by *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*. *Acta Derm Venereol* 2014 Oct 28. doi: 10.2340/00015555-1991. [Epub ahead of print]
 12. Yoneda K and Kubota Y: Lupus pernio-like skin metastasis of adenocarcinoma. *Int J Dermatol* in press
 13. Nakai K, Yoneda K, Haba R, Kushida Y, Katsuki N, Moriue J, Moriue T, Koura A, Yokoi I, Ishikawa E, Inoue S and Kubota Y: β Klotha expression is reduced in human nonmelanoma skin cancer. *Int J Dermatol* in press
 14. Nakai K, Yoneda K, Murakami Y, Koura A, Maeda R, Tamai A, Ishikawa E, Yokoi I, Moriue J, Moriue T and Kubota Y: Effects of topical N-acetylcysteine on skin hydration/trans epidermal water loss in healthy volunteers and atopic dermatitis patients. *Ann Dermatol* in press
 15. Demitsu T, Nagashima K, Nakamura T, Nakamura S, Yamada T, Kakurai

M, Umemoto N, Dohmoto T, Imagawa I and Yoneda K: Keloidal basal cell carcinoma possibly developed from classical nodulo-ulcerative type of basal cell carcinoma: report of a case. J Dermatol in press

16. Nakai K, Yoneda K, Hosokawa Y, Moriue T, Igarashi J, Kosaka H and Kubota Y: Phosphate buffer saline induces filaggrin and differentiation-associated protein expression in human epidermal keratinocyte cell line (HaCaT cells). Dermatol Sin in press

(和文著書)

1. 米田耕造: 掌蹠角化症、平成 26 年度日本皮膚科学会研修講習会テキスト、日本皮膚科学会研修委員会編、日本皮膚科学会、東京、pp 1-4, 2014

学会発表

1. 米田耕造: 掌蹠角化症、皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究班平成 26 年度班会議、2014 年 11 月 7 日、高松
2. 米田耕造: 掌蹠角化症、日本皮膚科学会研修講習会、2014 年 11 月 7 日、高松

H. 知的所有権の出願・登録状況（予定を含む）

特になし

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

家族性良性慢性天疱瘡（ヘイリー・ヘイリー病）の診断基準作成と
ATP2C1 遺伝子解析に関する研究

研究分担者 古村 南夫 久留米大学医学部皮膚科 准教授

研究要旨

ヘイリー・ヘイリー病は常染色体性優性遺伝を示す皮膚疾患で、青壮年期以降に発症し、間擦部を中心とした小水疱、びらん、痂皮形成を特徴とする。本疾患の病因遺伝子はゴルジ体膜上のカルシウムポンプ SPCA1 をコードする ATP2C1 遺伝子であり、細胞内カルシウム濃度の調節異常が発症に関与するとされる。これまでに約 150 種の遺伝子変異が報告されているが、変異の部位・種類は多彩である。今回、ヘイリー・ヘイリー病 33 家系の遺伝子解析を行い、32 種の変異（nonsense と insertion/deletion が各々 11 種〔34%〕、missense と splice-site が各々 5 種〔15%〕）を同定した。そのうち 27 種（84%）は新規変異であった。個々の症例の診療情報（家族歴、発症歴、病変の分布と重症度、増悪因子、合併症、これまで行ってきた治療とそれらの効果）と ATP2C1 遺伝子変異との相関について調べたが、遺伝子変異の種類・部位と臨床的重症度との間に何らかの関連がある可能性が示唆された。ヘイリー・ヘイリー病は希少疾患であり原因遺伝子は特定されたものの、遺伝子診断は一般的ではなく、確定診断がなされず複数の医療機関を増悪時に受診し、長期間にわたって治療を受けている患者も多い。現時点では根治的治療法が確立されておらず、薬物療法などの対症療法が試みられているものの再発性で、日常・社会生活に支障をきたす重症例も存在する。エビデンスに基づいた医療のためのヘイリー・ヘイリー病の診療ガイドライン作成に向けて、遺伝子診断項目を含めた診断基準を作成した。また、病状の程度に見合った公的医療制度拡充が始まったことに対応して、臨床経過を定量的に評価できるスコアリングシステムによる重症度分類を作成した。

A. 研究目的

常染色体優性遺伝を示す稀な遺伝性皮膚疾患であるヘイリー・ヘイリー病は本邦において約 300 例程度の報告が認められる。多くは青壮年期に発症し、腋窩・陰股部・頸部・肛囲などの間擦部に水疱やびらん、痂皮を形成する。夏季に悪化し、紫外線や機械的刺激、感染が増悪因子になることがある。生命予後は良好であるが、繰り返すびらん形成と疼痛のために重症患者では日常・社会生活が著しく障害されることが多い。

病理組織学的に表皮基底層直上から中上層にかけて特徴的な角化異常・棘融

解を認める。対症療法として、局所への副腎皮質ステロイドや活性型ビタミン D3 の外用、レチノイドや免疫抑制剤などの全身療法が報告されているが、それらの効果について一定の知見はなく根治療法も現時点では存在しない。

本疾患はゴルジ体膜上に存在する SPCA1 というカルシウムポンプをコードする ATP2C1 遺伝子の変異で発症することが報告された（Hu Z et al. Nat Genet 2000）。久留米大学医学部皮膚科学教室では、患者 DNA を用いた PCR 法、denaturing gradient gel electrophoresis (DGGE) 法、ダイレクトシー

クエンス法により、ヘイリー・ヘイリー病の遺伝子解析を行い、複数の新規変異を同定・報告してきた (Hamada T et al. J Dermatol Sci 2008)。

また、様々な手法を用いて変異解析を行い、今日まで多くの遺伝性皮膚疾患の遺伝子診断結果を報告してきた豊富な実績と経験に基づき確実かつ円滑に遺伝子変異の検索ができる (Hamada T et al. J Invest Dermatol 2008; Hamada T et al. Br J Dermatol 2007 など)。

ヘイリー・ヘイリー病の臨床現場でみられる問題点として、本症は慢性に経過する生命予後良好な遺伝性皮膚疾患のため、確定診断がなされず、慢性に繰り返す湿疹病変や皮膚表在性真菌症として一般医が経過観察している症例も多い。また、皮疹の部位的な問題もあり、再発のたびに診断不詳のまま異なった医療機関で対症療法を繰り返し受けている患者も相当数存在すると推測される。

本研究では久留米大学病院皮膚科で遺伝子解析を行ったヘイリー・ヘイリー病の 33 家系について、それらの診療情報を詳細に比較、検討すると共に ATP2C1 遺伝子検索を行い、得られた結果に基づいた診断基準作成と遺伝子変異の種類・部位と臨床的重症度との相関について明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

1) 診療情報

2000～2011 年に、久留米大学病院皮膚科において遺伝子解析を行ったヘイリー・ヘイリー病 33 家系の患者について年齢、性別、家族歴、家族歴、発症時期、臨床所見、変異の種類と存在部位、重症度について集計し検討した。

2) ATP2C1 遺伝子検査

末梢血由来のゲノム DNA から、PCR 法にて ATP2C1 遺伝子断片を増幅した。ATP2C1 遺伝子には 28 のエクソンが存在し、比較的大きなエクソンをもつため

変異を簡便かつ安価に検出する手法として従来は single strand conformation polymorphism (SSCP) 法や conformation-sensitive gel electrophoresis (CSGE) 法などが用いられてきた。これらの変異検出法は、遺伝子変異のうち 1～数塩基の欠失、挿入あるいは塩基置換を検出でき特異性は高いが感度は 70～80%と低い。

そのため、本研究では代替として遺伝子変異の検出率が最大 99%と報告され、SSCP 法や CSGE 法と比較して効率よく変異を明らかにできる可能性が高い DGGE 法による検索を行った。変異の存在が疑われた検体については、さらにダイレクトシーケンス法により塩基配列を決定し遺伝子変異を同定し、ATP2C1 遺伝子変異を確認した。

3) 遺伝子異常の部位・種類と臨床的重症度との相関

各患者の検体の遺伝子変異を同定し、RNA とタンパク質レベル、臨床症状とを比較解析して遺伝子異常の部位・種類と臨床的重症度との相関について検討を重ねた。

最終的に、これまでの診療情報の詳細と臨床項目として抽出された特徴的所見や、遺伝子変異の結果をとりまとめて、ヘイリー・ヘイリー病診断基準の作成を行った。臨床経過を定量的に評価できるスコアリングシステムによる重症度分類も作成した。

(倫理面への配慮)

本研究のうち、相手方の同意・協力を必要とする研究、個人情報取り扱いの配慮を必要とする研究、生命倫理・安全対策に対する取組を必要とする研究は、久留米大学の生命の倫理委員会の承認を得て行った (研究番号 59)。検体提供にあたり倫理委員会の示すインフォームドコンセントを全ての患者に対して得た。個人情報を伴うアンケート調査・インタビュー調査は含まない。動物実験も含まれていないため、実験動物に対す

る動物愛護上の配慮等を必要としない。

C. 研究結果

1) ヘイリー・ヘイリー病患者の背景

収集した 33 症例の内訳は国内例が 27、英国 3、韓国 2、ドイツ 1 例で、稀な遺伝性皮膚疾患である本疾患を国内外から広く収集できた。全ての症例で末梢血から抽出したゲノム DNA を回収し、病変部皮膚の凍結標本、皮膚由来 RNA、培養表皮細胞を複数例から採取し保存した。

2) ヘイリー・ヘイリー病患者の診療情報 (表 1)

個々の患者について、家族歴の有無・発症時期・皮膚病変の分布と重症度について調べた。約半数の症例が家族歴を有さない孤発例であった。青壮年期に発症することが多い本症であるが、年齢と性別について検討した結果 22 歳～82 歳(平均 57.2 歳)、男女比は男 22 名、女 9 名(不明 2 名)であった。発症時期は 20 代～80 代まで幅広く分布していた。10 代で発症した症例はなかった。間擦部に小水疱やびらんを形成する典型例がほとんどで、好発部位は腋窩、鼠径であるが、一部では体幹、四肢にまで皮疹の拡大を認める症例も存在し、全身皮膚に病変が多発する重症 1 例と頸部のみに症状が認められる軽症 1 例が含まれていた。

3) HHD 症例の ATP2C1 遺伝子検査結果 (表 1)

33 症例に 32 種の変異を検出した。新規の変異を多く認め、32 種のうち 27 種 (84%) が過去に報告の無い新規変異であった。変異の種類は、nonsense と insertion/deletion が各々 11 種 (34%)、missense と splice-site が各々 5 種 (15%)、種類別ではナンセンス変異と欠失・挿入が多い。SPCA1 はゴルジ体膜上に局在し、カルシウムポンプとして機能する膜輸送蛋白で、3 種の細胞内ドメインと 10 個の膜ヘリックスにより構成されている。その細胞内ドメインが

ATP をリン酸化し、膜ヘリックスが Ca を輸送する。変異は SPCA1 内の様々な部位に存在しホットスポットは認めなかった。存在部位の内訳は、膜ヘリックスが 11/32 種 (34%)、細胞内ドメインが 21/32 種 (66%) で、細胞内ドメインでは、A (Actuator) ドメイン 5/21 種、P (Phosphorylation) ドメイン 7/21 種、N (Nucleotide 結合) ドメイン 4/21 種、その他 5/21 種であった。

遺伝子変異の部位・種類には多様性があり、臨床的重症度との有意な相関を明らかにすることは困難であったが、splice-site 変異患者に軽症例が多い傾向があり、splice-site 変異患者の中で、SPCA1 上の変異の部位と重症度については、症例数が少なくはっきりとした傾向をつかむのは困難ではあるものの、軽症例は膜ヘリックスに変異が存在するものにやや多い傾向がみられた。

4) 診断基準作成 (表 2)

青壮年期に出現し、間擦部に好発する再発性の水疱・びらんを特徴的症狀とするため、皮疹やその経過に関連する臨床診断項目が主要項目として比較的容易に抽出できた。初発年齢については、10 代未満の発症は認められず、20 歳代～50 歳代の発症が 33 例中 80% 以上を占めたため、好発年齢は青壮年期として問題ないと考えられた。再発性で慢性の経過をとるが、皮疹は数ヵ月～数年の周期で増悪、寛解を繰り返すことも特徴的である。常染色体優性遺伝疾患であるが、皮疹の部位の問題で家族内の発症が不明の症例も多く、家族歴が明らかにできない孤発例もこれまでの報告では 3 割程度みられることも記載した。

さらに、臨床診断項目のなかで、主要項目につづく参考項目として、増悪因子と二次感染などの合併症の存在を第一に挙げた。疫学的に有意な相関関係は未だ明らかではないが、臨床経過中にほぼ全例で認められる、高温・多湿・多汗 (夏季)、機械的刺激を増悪因子として

示した。悪性腫瘍を併発した例が数例症例報告されているが、悪性腫瘍発生については定まった見解がなく、偶然合併した可能性も否定できないとされるため記載しなかった。さらに、Darier病（#MIM124200）は、ヘイリー・ヘイリー病と臨床・病理組織学的に重複する要素を有するが、両疾患の発症には類似する遺伝子背景があり、Darier病ではATP2A2遺伝子がコードするsacro/endoplasmic reticulum Ca²⁺ ATPase isoform 2（SERCA2；SPCA1と同じP-type Ca²⁺-ATPaseファミリー）の異常が明らかにされている。このDarier病にみられるものと類似した臨床症状として、その他の稀な症状の存在（爪甲の白色縦線条、掌蹠の点状小陥凹や角化性小結節、口腔内～食道病変）を記載した。

病理診断の重要性に関しては、以下に述べる疾患との鑑別を目的とする場合を含めて、病理組織学的な確定診断を行う際に、その所見が重視されることから、診断基準項目のなかで、病理診断項目として臨床的診断項目と並べて記載した。ヘイリー・ヘイリー病の病理組織学的所見の特徴として、光顕上は表皮マルピギー層の基底層直上を中心に棘融解による表皮内裂隙を形成し、裂隙中の棘融解した角化細胞は少数のデスモソームで緩やかに結合しており、崩れかけたレンガ壁 dilapidated brick wall と表現される。

鑑別疾患としては、皮膚真菌感染症のうち、間擦部に生じる疾患で臨床所見の類似した疾患として、最も頻度が高い股部白癬や体部白癬などの生毛部白癬との鑑別がまず必要である。皮疹の特徴としては、円形～楕円形、あるいは環状の発疹で、中心治癒傾向を示し、しかも痒みを伴うなどの間擦部にみられる皮疹が本症と類似している。また、ヘイリー・ヘイリー病の増悪期にみられる浸軟や白苔、びらんを伴う紅斑局面に類似す

る疾患としては、カンジダ性間擦疹が、また、びらんの周囲に小水疱や紅斑が出現し痂皮もみられる場合は皮膚細菌感染症である伝染性膿痂疹との鑑別が問題になる。また、紅斑局面を生じることが多い炎症性角化症では、乾癬のうち間擦部に皮疹が出現する inverse psoriasis、ヘイリー・ヘイリー病と臨床・病理組織学的に重複する要素を有する遺伝性角化症のDarier病との鑑別が重要になり、病理組織学的な棘融解像の分布の違いについて述べた。さらに、皮膚腫瘍として鼠径部や腋窩に発生する乳房外パジェット病も病理組織学的に鑑別が可能である。さらに、自己免疫性水疱症のうち、尋常性天疱瘡および増殖性天疱瘡が類似した臨床像と病理組織像を示すことがあるが、ヘイリー・ヘイリー病では直接蛍光抗体法にて自己抗体が検出されないことが確認されれば、鑑別が可能であるため記載した。陰部や腋窩などの脂漏部位に一致して出現する、脂漏性皮膚炎も鑑別診断に挙げた。

確定診断のために必要な診断基準項目の組み合わせを示し、本症は再発性で慢性の経過をとるため、症状が軽微な場合は後日、増悪・再燃時に所見を確認することとした。

重症度分類については、スコアリングシステムを採用し、皮疹面積、皮疹部の症状および悪臭、治療による改善効果と経過、の3項目について、スコア0～3の4段階評価を行い、その合計点数により判定することとした。重症度については、8点以上を重症、3～7点を中等症、2点以下を軽症とした。以前のヘイリー・ヘイリー病の研究班では、皮疹の部位の数に基づいた重症度分類を提案していたが、スコア化するにあたり複数の評価基準によるスコアを合算する方法が妥当と今回の研究班で判断したため、皮疹の体表面積に占める割合を分類したスコアに加えて、症状と経過の重篤度のスコアを合計して判断する形式に変

更した。今回作成した重症度分類によれば、今回の 33 症例中重症は 1-2 例、中等症は 10 例弱、軽症が 20 例前後になると考えられるが、臨床経過や合併症についてさらに診療情報を収集して検討する必要がある。

ATP2C1 遺伝子検査は確定診断のために重要と考えられるが、診断基準項目としては臨床的診断基準、病理診断項目を記載し、診断基準項目とともに遺伝子診断として併記した。しかし、皮膚における ATP2C1 遺伝子発現と SPCA1 タンパク質の発現を調べる real-time PCR 法や免疫組織化学染色の有用性はこれまでの我々の検討結果からも未だ明確ではなく、これらを補助診断項目として診断基準に追加を考慮することは、収集症例が少ないことや全ての施設で簡便に施行できる検査ではないことから、今後さらなる検討を行う必要がある。

D. 考察

本研究では、国内外から収集したヘイリー・ヘイリー病 33 家系について、診療情報の検討と ATP2C1 遺伝子検査を行った。ほとんどの症例が青年期以降に発症し、間擦部に限局して小水疱とびらんを繰り返す臨床像であった。ATP2C1 遺伝子検査では、全ての症例において変異を検出し 32 種のうち 27 種が新規のものであったが、変異には多様性があり、遺伝子変異の部位・種類と臨床的重症度との有意な相関について確認することは困難であった。

しかしながら、認められた傾向として、splice-site 変異患者に軽症例が多く、splice-site 変異患者の中で、SPCA1 上の変異の部位と重症度については、症例数が少なくはっきりとした傾向の確認は困難ではあるものの、軽症例は膜ヘリックスに変異が存在するものにやや多い傾向がみられた。本症の発症病態として nonsense 変異、frame shift では nonsense-mediated mRNA decay により SPCA1 のタンパク発現量が減少し発

症に関わると考えられる。その一方、splice-site 変異では SPCA1 のタンパク発現量は保たれるが、機能不全のポンプが発現し発症に関わると考えられる。これらの差異が臨床的な重症度の差として表れる可能性があり、変異の検索により予後の推測が可能かもしれない。また、スプライトサイト変異、ミスセンス変異ではそれぞれの症例で障害されているポンプの機能が異なっていると仮定すると、変異による特徴的な臨床像を明らかにしたうえで、障害される機能と臨床症状の重症度などの相関の検討のためには、今後の更なる症例の蓄積が必要である。

これまでの遺伝子診断の成果が評価され、本疾患の遺伝子検査依頼が寄せられている状況であり、遺伝子検査の結果は個々の患者に正確な診断をもたらし、稀な遺伝病の症状・経過に対する適切な説明を行うことを可能にする「インフォームドコンセント」の理念に沿う医療提供につながる。また、診療ガイドライン作成の一環としての診断基準と重症度分類を元に、個々の症例においてエビデンスに基づいて適切な治療が行われることが期待される。

E. 結論

ヘイリー・ヘイリー病は、稀少な遺伝性皮膚疾患であるため、疫学や症状、治療などについて今日まで十分な検討がなされてこなかった。そのため、確定診断がなされないままに慢性に繰り返す湿疹病変や皮膚表在性真菌症として一般医が経過観察している症例も多いと推測される。また、間擦部に生じる頑固な水疱・びらんによる疼痛により患者の日常生活は著しく障害されるなど対応すべき問題点も多い。

診療ガイドラインの作成により社会的認知度が高まり、サポート体制も拡充されると考えられる。その基本となる、本疾患の疫学調査や実態把握は今日まで行われていない。今後、早期に全国的

なアンケート調査を実施して、本疾患の正確な背景を明らかにする必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表（平成 26 年度）

論文発表

1. Matsuda M, Hamada T, Numata S, Teye K, Okazawa H, Imafuku S, Ohata C, Furumura M, Hashimoto T. Mutation-dependent effects on mRNA and protein expressions in cultured keratinocytes of Hailey-Hailey disease. *Exp Dermatol* 23:514-6, 2014
2. Iino Y, Kano T, Adachi F, Suzuki M, Nishikawa R, Ishii N, Ohata C, Furumura M, Hamada T, Hashimoto T. A case of bullous pemphigoid associated with psoriasis vulgaris showing Hailey-Hailey disease-like histopathological changes in regenerated epidermis without genomic mutation in ATP2C1 or ATP2A2 gene. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014 Apr 21. doi: 10.1111/jdv.12521. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 24750354.

学会発表

1. 飯島茂子, 神崎美玲, 真壁 郁, 濱田尚宏, 古賀弘嗣, 石井文人, 大畑千佳, 古村南夫, 橋本 隆: 特異な臨床像と経過を示した Hailey-Hailey 病の兄妹例 遺伝子解析での確定例, 第 113 回日本皮膚科学会総会, 2014

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1 ヘイリー・ヘイリー病33家系の臨床的特徴とATP2C1遺伝子変異のまとめ

※ 軽症: 皮疹1カ所のみ 中等症: 皮疹が2~4カ所の間擦部に存在 重症: 皮疹が5カ所以上または体幹部にも存在

Case No	性別	年齢	国籍	家族歴	発症時期	重症度※	変異		新規	SPCA1上の位置
nonsense										
1	M	66	日本	不明	不明	中等症	p.Lys80X	exon4	○	M1
2	F	67	日本	なし	60	重症	p.Lys126X	exon6	○	S2
3	F	36	日本	あり	20	中等所	p.Cys141X	exon7	○	Actuator
4	M	42	日本	なし	20	重症	p.Arg153X	exon7		Actuator
5	M	61	日本	あり	50	重症	p.Tyr483X	exon17	○	Nucleotide
6	M	66	日本	なし	50	中等症	p.Try493X	exon17	○	Nucleotide
7	M	82	日本	なし	80	重症	p.Gln504X	exon17	○	Nucleotide
8	M	80	日本	なし	不明	重症	p.Gln505X	exon17	○	Nucleotide
9	F	80	日本	あり	20	重症	p.Gln706X	exon22	○	M5
10	M	不明	日本	不明	不明	不明	p.Trp795X	exon24		M7
11	M	不明	イギリス	不明	不明	不明	p.Arg799X	exon25		M8
insertion/deletion										
12	M	68	日本	なし	60	軽症	c.334dupA	exon5	○	M2
13	M	47	日本	なし	30	重症	c.520delC	exon7	○	Actuator
14	F	32	日本	あり	20	中等症	c.646delATTGCC	exon8	○	Actuator
15	F	62	韓国	あり	40	中等症	c.681dupA	exon8	○	Actuator
16	F	52	日本	なし	40	中等症	c.825delTA	exon10	○	M3
17	M	46	日本	なし	40	中等症	c.956delC	exon12	○	M4
18	M	52	日本	なし	50	重症	c.1089delTCAC	exon13		Phosphorylation
19	F	71	日本	あり	60	中等症	c.1216delAinsTT	exon14	○	Phosphorylation
20	不明	不明	イギリス	不明	不明	不明	c.1825delCAAATAG	exon19	○	Nucleotide
21	M	40	日本	あり	30	中等症	c.1906-1909dup	exon21	○	Hinge
22	M	62	日本	なし	30	中等症	c.2375delTTGT	exon24		M7
splice site										
23	M	57	日本	なし	50	軽症	c.360+1G>C	intron5	○	M2
24	M	44	日本	あり	20	中等症	c.899+1G>T	intron11	○	M4
25	M	不明	日本	不明	不明	軽症	c.899+1G>T	intron11	○	M4
26	M	72	日本	あり	50	軽症	c.1308+1G>A	intron15	○	Phosphorylation
27	F	55	韓国	なし	20	重症	c.1570+2T>C	intron17	○	Nucleotide
28	F	45	日本	なし	40	重症	c.1891-1G>T	intron20	○	Hinge
missense										
29	M	49	日本	なし	40	重症	p.Pro307His	exon12	○	M4
30	M	42	日本	あり	30	中等症	p.Lys351Thr	exon13	○	Phosphorylation
31	不明	不明	イギリス	不明	不明	不明	p.Leu541Phe	exon18	○	Nucleotide
32	M	68	日本	なし	60	中等症	p.Leu632Pro	exon21	○	Hinge
33	M	不明	ドイツ	あり	不明	不明	p.Asn647His	exon21	○	Hinge

表 2

家族性良性慢性天疱瘡（ヘイリー・ヘイリー病）診断基準

I. 診断基準項目

A. 臨床的診断項目

1. 主要項目

- a. 頸部や腋窩、鼠径部、肛囲などの間擦部位に、小水疱と痂皮を付着したびらん性ないし浸軟性紅斑局面を形成する。

皮疹部のそう痒や肥厚した局面に生じた亀裂部の痛みを伴うこともある。

- b. 青壮年期に発症後、症状を反復し慢性に経過する。

20～50 歳代の発症がほとんどである。

皮疹は数ヶ月～数年の周期で増悪、寛解を繰り返す。

- c. 常染色体優性遺伝を示す（注：本邦の約 3 割は孤発例）。

2. 参考項目

- a. 増悪因子と合併症の存在

高温・多湿・多汗（夏季）、機械的刺激、細菌・真菌・ウイルスによる二次感染。

- b. その他の稀な症状の存在

爪甲の白色縦線条、掌蹠の点状小陥凹や角化性小結節、口腔内～食道病変。

B. 病理診断項目

1. 光顕上、表皮マルピギー層の基底層直上を中心に棘融解による表皮内裂隙を形成する。裂隙中の棘融解した角化細胞は少数のデスモソームで緩やかに結合しており、崩れかけたレンガ壁 dilapidated brick wall と表現される。

ダリエ病で見られる異常角化細胞〔顆粒体 (grains)〕がまれに出現する。

棘融解はダリエ病に比べて表皮中上層まで広く認められることが多い。

2. 直接蛍光抗体法で自己抗体が検出されない。

II. 遺伝子診断

病因となる遺伝子変異が、*ATP2C1* の遺伝子検査により確認される。

変異には多様性があり、遺伝子変異の部位・種類と臨床的重症度との相関は明らかにされていない。

2. 診断

確診：

1. 臨床的診断項目 A の主要項目 1 の a、 b、 c を全て満たし、かつ病理診断項目 B の 1、 2 の両方を満たすもの。
2. 臨床的診断項目 A の主要項目 1 の a を満たすもののうち、病理診断項目 B の 1、 2 の両方を満たし、かつ遺伝子変異陽性のもの。

但し、発症初期で臨床症状の軽微なものは疑診とし、後日、増悪・再燃時に明確な所見が得られた時に確診とする。

注) 間擦部に皮疹を生じる脂漏性皮膚炎や乾癬、白癬・皮膚カンジダ症・伝染性膿痂疹・ヘルペスなどの感染性皮膚疾患、乳房外パジェット病、尋常性天疱瘡、増殖性天疱瘡、ダリエ病などが除外できるものとする。

〔重症度分類〕

現行の難治性疾患等政策研究事業の重症度分類を用いて、「重症」以上を対象とする。

スコア	皮疹面積 ^{注1}	皮疹部の症状 ^{注2} および悪臭	治療 ^{注3} による改善効果と経過
0	1%未満	なし	軽快（再燃なし）
1	1%以上 5%未満	軽度（一時的）	改善効果あり（増悪期間：罹患期間の50%未満）
2	5%以上 10%未満	中等度（頻繁）	改善効果あり（増悪期間：罹患期間の50%以上）
3	10%以上	重度（常時） 日常・社会生活の障害 ^{注4}	改善効果なし
	（ 点）	（ 点）	（ 点）

注

- 1) 増悪時の皮疹が体表面積に占める割合（％）。
- 2) 皮疹部の疼痛やそう痒、二次感染によるものを含む。
- 3) ステロイドやダプソン、レチノイドなどによる内服治療および外科的切除など現時点でのあらゆる手段を用いたものを含む。
- 4) 整容上の問題で身体的、精神的な著しい制約を受ける場合を含む。

上記3項目のスコアの合計点数により判定する。

8点以上：重症

3～7点：中等症

2点以下：軽症

※なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

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

表皮下自己免疫性水疱症

研究分担者 大畑千佳 久留米大学 准教授
研究協力者 石井文人 久留米大学 講師
 大山文悟 久留米大学 講師

研究要旨

表皮下自己免疫性水疱症の研究として、H26年度はまず疱疹状皮膚炎について検討した。過去35年間にわたる疱疹状皮膚炎の日本人症例91例の報告を解析した結果（Ohata C, et al, Clin Dev Immunol 2012）を踏まえて、疱疹状皮膚炎の診断基準案と重症度分類案を作成し、本年度の斑会議の討議を経て完成させた。本年度は疱疹状皮膚炎について全国アンケート調査もスタートさせている。来年度以降、このアンケート調査をもとに既報告結果を加味して、より本邦の疱疹状皮膚炎の実情に沿うように、診断基準と重症度分類を改訂していく予定である。

A. 研究目的

表皮下自己免疫性水疱症の研究の目的は、日本人患者の疫学調査を行い遺伝学的背景があるかどうかを確認することである。また、臨床的特徴をまとめ、疾患ガイドライン、診断基準、重症度分類、標準的治療法を確立することも目的とする。特に、本分担研究者は2012年に過去35年間にわたる疱疹状皮膚炎の日本人症例91例について英文と邦文のすべての報告を解析し、日本人に特有の症状や、HLAアレルが存在する可能性を指摘している（Ohata C, et al, Clin Dev Immunol 2012）。

B. 研究方法

表皮下自己免疫性水疱症に関しては大畑千佳が研究分担者であり、石井文人、大山文悟が研究協力者である。H26年度は、1976年から2011年の35年間に報告された本邦疱疹状皮膚炎91例の報告の内容を基に、診断基準と重症度分類の作成を試みた。また、日本国内の大学皮膚科、そして皮膚科

専門医研修施設に該当患者の有無を問い合わせ、該当患者が存在する施設には、疫学調査を依頼するという全国規模の疫学調査を計画した。H27年度は疫学調査の取りまとめを行い、治療のガイドラインを作成する予定である。また、治療薬として胃潰瘍や高血圧、糖尿病などの合併症が生じやすいステロイド剤を使用することが多いため、これら合併症の発現頻度を下げるために、最適な併用薬を選ぶための臨床研究を行う。H28年度半ばまでにこれらの臨床研究を終了し、残りの期間で結果を解析し、必要に応じてガイドラインを修正する。

（倫理面への配慮）

久留米大学倫理委員会は、ヒトゲノム・遺伝子解析研究や遺伝子治療臨床研究の他、ヒトの生命の根幹に係る研究に関する事項を審査する「生命に関する倫理委員会」と、生命に関する倫理委員会において審議するものを除く全ての一般的な研究および医療に係る事項を審査する「医療に関する倫理委員会」の二つの専門委員会を設置

している。それぞれの委員会は、医学部教授以外に、医学部看護学科教授、倫理および法律関係の有識者によって構成されている。研究プロトコール、患者への説明文書ならびに同意書の様式等について、ヘルシンキ宣言および我が国の各倫理指針に従い、倫理的および科学的側面から審査される。本研究で実施する研究ならびに臨床試験はすでに倫理委員会により承認済みのものおよび新規に実施計画書が作成され倫理委員会による審査を受けるものからなる。

本研究では、すべての研究は「ヘルシンキ宣言」ならびに「臨床研究に関する倫理指針」(H27年4月1日以降は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」)を遵守して実施される。研究代表者がすべての患者に対して、事前に本研究の意義、目的、方法、予測される結果、被験者が被るおそれのある不利益、個人情報保護の方法、試料の保存および使用方法、遺伝カウンセリングの利用に関する情報などについて記載した文書を交付して、十分な説明を行った上で自由意思に基づく文書による同意(インフォームドコンセント)を受けてから、試料などの提供を受ける。また、試験開始後も、学内に設置された臨床試験監査委員会による監査が実施され、倫理委員会により承認された実施計画書にもとづいた試験が実施されているかチェックされる体制が確立している。これまでに「自己免疫性水疱症の遺伝子解

析研究」(久留米大学研究番号 127)「自己免疫性水疱症の自己抗体研究」(同 12164)、「自己免疫性水疱症に関するアンケート調査研究」(同 14089)について久留米大学倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

①本年度の斑会議で検討、討議した後に、疱疹状皮膚炎の診断基準と重症度分類を完成させた。

<ジューリング疱疹状皮膚炎>

定義

自己免疫性水疱症の一種であり、慢性再発性に痒みの強い小水疱が四肢伸側や臀部に好発する。蛍光抗体直接法で真皮乳頭層にIgAの顆粒状沈着を認める。グルテン過敏症を伴うことがある。

診断基準

1. 臨床像：痒みの強い数ミリ大の小水疱が紅斑とともに四肢伸側や臀部などに集簇する。
2. 蛍光抗体直接法：真皮乳頭層にIgAの顆粒状沈着を認める。
3. 病理組織学的所見： a. 表皮下水疱の像を呈する。 b. 乳頭層に好中球の集簇を認める。
4. 他の自己免疫性水疱症が否定されている。

1-4のすべての所見を有する場合、診断確定とする。ただし、3についてはa, bのどちらか一方を満たしていればよい。

重症度分類 (下表参照)

	臨床像				治療の反応性
	紅斑	水疱	びらん	癢痒	
無症状	0	0	0	0	
軽症	1	1	1	1	1
中等症	2	2	2	2	2
重症	3	3	3	3	3

5点以下:軽症
6-13点:中等症
14点以上:重症

<臨床像>

紅斑

無症状:紅斑を認めない。

軽症:面積に関わらず、軽度の紅斑が見られる。

中等症:紅斑が体表面積の10%未満に見られる。

重症:紅斑が体表面積の10%以上に見られる。

水疱

無症状:水疱を認めない。

軽症:3個以下の水疱が見られる。

中等症:4個以上10個未満の水疱が見られる。

重症:10個以上の水疱が見られる。

びらん

無症状:びらんを認めない。

軽症:面積に関わらず、軽度のびらんが見られる。

中等症:びらんが体表面積の10%未満に見られる。

重症:びらんが体表面積の10%以上に見られる。

癢痒

無症状:癢痒を認めない。

軽症:軽度のかゆみはあるが、一日に4回以下しか痒みを自覚しない。

中等症:一日に5回以上、痒みを自覚する。

重症:一日に6回以上痒みを自覚する、もしくは、夜間痒みで目が覚めるほどの強いかゆみ。

<治療の反応性:治療開始1ヶ月以上してから判断する>

軽症:ステロイド外用剤などの外用療法のみで寛解する。

中等症:ダブソンなどの内服療法を行うこと寛解する。

重症:ダブソンなどの内服療法を行っても寛解しない。

②疱疹状皮膚炎の全国アンケート調査

については、結果を集積中である。

D. 考察

1976年から2011年の35年間に報告された本邦の疱疹状皮膚炎患者の解析(Ohata C, et al, Clin Dev Immunol 2012)と欧米患者の状況の解析から、以下のように考察した。

疱疹状皮膚炎は北欧にルーツをもつ欧米人に多く、年間に10万人につき0.4-2.6人が発症する。また、欧米では10万人あたり1.2-39.2人の患者が存在すると報告されている。これに対し、アジアでは疱疹状皮膚炎の患者は少なく、発症率についてアジア諸国からの報告は見当たらない。本邦においても、我々は1976年から2011年の35年間に、英文、邦文で発表された本邦症例の報告をすべて渉猟したが、わずかに91例を認めるのみであった。疱疹状皮膚炎は稀な疾患であるため、ほとんどの例が学会で報告されていると考えられるが、邦文の報告には会議録のみの症例も含めていたため、この91例は35年間に本邦で確認された疱疹状皮膚炎の実患者数にかなり近いものと考えられる。よって、本邦の年間発症率は欧米のおよそ185-1200分の1程度と推計される。

男女比は欧米では1.5:1-2:1と男性に多く、本邦でも2:1で男性に多い。疱疹状皮膚炎は小児には稀で、30-40歳台に好発する。本邦でも平均発症年齢は46.6歳であり、欧米と同様の傾向であった。

E. 結論

今後疱疹状皮膚炎の全国アンケート調査を集計し、考察に記載した検討結

果を加味して疫学調査をまとめていく。また、診断基準と重症度分類についても疫学調査終了後に改訂が必要かどうか、再検討する。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表（平成 26 年度）

論文発表

1. Demitsu T, Yamada T, Nakamura S, Kakurai M, Dohmoto T, Kamiya K, Aoyama Y, Iwatsuki K, Yamagami J, Ohyama B, Ohata C, Koga H, Hashimoto T: Detection of autoantibodies to precursor proteins of desmogleins in sera of a patient with Bowen carcinoma. *Acta Derm Venereol* 94:601-603, 2014.
2. Espana A, Koga H, Suarez-Fernandez R, Ohata C, Ishii N, Irrarrazaval I, Teye K, Ohyama B, Hashimoto T: Antibodies to the amino-terminal domain of desmoglein 1 are retained during transition from pemphigus vulgaris to pemphigus foliaceus. *Eur J Dermatol* 24:174-179, 2014.
3. Hayakawa T, Furumura M, Fukano H, Li X, Ishii N, Hamada T, Ohata C, Tsuruta D, Shimozato K, Hashimoto T: Diagnosis of oral mucous membrane pemphigoid by means of combined serologic testing. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 117:483-496, 2014.
4. Iijima S, Hamada T, Kanzaki M, Ohata C, Hashimoto T: Sibling cases of Hailey-Hailey disease showing atypical clinical features and unique disease course. *JAMA Dermatol* 150:97-99, 2014.
5. Iino Y, Kano T, Adachi F, Suzuki M, Nishikawa R, Ishii N, Ohata C, Furumura M, Hamada T, Hashimoto T: A case of bullous pemphigoid associated with psoriasis vulgaris showing Hailey-Hailey disease-like histopathological changes in regenerated epidermis without genomic mutation in ATP2C1 or ATP2A2 gene. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2014.
6. Karashima T, Furumura M, Ishii N, Ohyama B, Saruta H, Natsuaki Y, Nakama T, Ohata C, Tsuruta D, Hitomi K, Hashimoto T: Distinct protein expression and activity of transglutaminases found in different epidermal tumors. *Exp Dermatol* 23:433-435, 2014.
7. Kusuhara M, Qian H, Li X, Tsuruta D, Tsuchisaka A, Ishii N, Ohata C, Furumura M, Hashimoto T: Mouse bone marrow-derived dendritic cells can phagocytize the *Sporothrix schenckii*, and mature and activate the immune response by secreting interleukin-12 and presenting antigens to T lymphocytes. *J Dermatol* 41:386-392, 2014.
8. Li X, Ishii N, Ohata C, Furumura M, Hashimoto T: Signalling pathways in pemphigus vulgaris. *Exp Dermatol* 23:155-156, 2014.
9. Li X, Qian H, Ono F, Tsuchisaka A, Krol RP, Ohara K, Hayakawa T, Matsueda S, Sasada T, Ohata C, Furumura M, Hamada T, Hashimoto T: Human dermal fibroblast migration induced by fibronectin in autocrine and paracrine manners. *Exp Dermatol* 23:682-684, 2014.
10. Matsuda M, Hamada T, Numata S, Teye K, Okazawa H, Imafuku S, Ohata C, Furumura M, Hashimoto T: Mutation-dependent effects on mRNA and protein expressions in cultured keratinocytes of Hailey-Hailey disease. *Exp Dermatol* 23:514-516, 2014.
11. Matsuda M, Ohata C, Hamada T, Oiso N, Tsuruta D, Furumura M, Hashimoto T: Late-onset Brooke-Spiegler syndrome with family histories of various cancers. *J Dermatol* 41:454-456, 2014.
12. Ohata C: Hailey-Hailey disease. *Cutis* 94:8, 33-34, 2014.
13. Ohata C, Fukuda S, Hashikawa K, Ishii N, Hamada T, Nakama T, Furumura M, Tsuruta D, Ohshima K, Hashimoto T: Molluscum contagiosum with CD30+ cell

- infiltration in a patient with mycosis fungoides. *Am J Dermatopathol* 36:685-687, 2014.
14. Ohata C, Ishii N, Furumura M: Locations of acantholysis in pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. *J Cutan Pathol* 41:880-889, 2014.
 15. Ohata C, Shintani T, Arakawa M, Yoshimura K, Ohyama B, Ishii N, Ono F, Hamada T, Karashima T, Furumura M: Frequent office visits for injections may reduce adalimumab survival rate in patients with psoriasis. *J Dermatolog Treat*:1-2, 2014.
 16. Qian H, Kusuhashi M, Li X, Tsuruta D, Tsuchisaka A, Ishii N, Koga H, Hayakawa T, Ohara K, Karashima T, Ohyama B, Ohata C, Furumura M, Hashimoto T: B-cell activating factor detected on both naive and memory B cells in bullous pemphigoid. *Exp Dermatol* 23:596-605, 2014.
 17. Saruta H, Ohata C, Muto I, Yoshimura K, Inoue Y, Hamada T, Furumura M, Hashimoto T: Adenocarcinoma of Moll's gland with multiple metastases. *Eur J Dermatol* 24:269-271, 2014.
 18. Sasai S, Nishikawa R, Ohzono A, Hayakawa T, Tsuruta D, Kudoh K, Kikuchi T, Hashiguchi M, Ohata C, Furumura M, Koga H, Ishii N, Hashimoto T: Characterization of two cases of bullous pemphigoid reactive only with BP230 on Japanese enzyme-linked immunosorbent assays. *Acta Derm Venereol* 94:734-736, 2014.
 19. Teye K, Hamada T, Krol RP, Numata S, Ishii N, Matsuda M, Ohata C, Furumura M, Hashimoto T: Homozygous deletion of six genes including corneodesmosin on chromosome 6p21.3 is associated with generalized peeling skin disease. *J Dermatol Sci* 75:36-42, 2014.
 20. Tsuchisaka A, Ishii N, Hamada T, Kwesi T, Sogame R, Koga H, Tsuruta D, Ohata C, Furumura M, Hashimoto T: Epidermal polymeric immunoglobulin receptors: Leads from intraepidermal neutrophilic IgA dermatosis-type IgA pemphigus. *Exp Dermatol*, 2014.
 21. Tsuchisaka A, Kaneko S, Imaoka K, Ota M, Kishimoto K, Tomaru U, Kasahara M, Ohata C, Furumura M, Takamori S, Morita E, Hashimoto T: Presence of autoimmune regulator and absence of desmoglein 1 in thymoma associated with a pemphigus foliaceus patient. *Br J Dermatol*, 2014.
 22. Tsuchisaka A, Kawano H, Yasukochi A, Teye K, Ishii N, Koga H, Sogame R, Ohzono A, Krol RP, Kawakami T, Furumura M, Ohata C, Li X, Hashimoto T: Immunological and statistical studies of anti-BP180 antibodies in paraneoplastic pemphigus. *J Invest Dermatol* 134:2283-2287, 2014.
 23. Yoshimura K, Ishii N, Hamada T, Abe T, Ono F, Hashikawa K, Fukuda S, Ohyama B, Koga H, Sogame R, Teye K, Ochiai T, Nakajima H, Nakajima K, Iijima S, Kanzaki M, Kojima K, Nagatani T, Fujimoto W, Karashima T, Nakama T, Ohata C, Furumura M, Tsuruta D, Hashimoto T: Clinical and immunological profiles in 17 Japanese patients with drug-induced pemphigus studied at Kurume University. *Br J Dermatol* 171:544-553, 2014.
 24. Tani N, Kimura Y, Koga H, Kawakami T, Ohata C, Ishii N, Hashimoto T: Clinical and immunological profiles of 25 patients with pemphigoid gestationis. *Br J Dermatol* 172:120-129, 2015.
 25. 大畑 千佳: 【自己免疫性疾患としての水疱症】日本人ジェーリング疱疹状皮膚炎の特徴. *アレルギー・免疫* 21:1734-1739, 2014.

学会発表

1. Chika Ohata, Norito Ishii, Minao Furumura, Takashi Hashimoto. Locations of acantholysis in pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. 17th Joint Meeting of The International Society of Dermatopathology.