

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

コケイン症候群：診療ガイドライン完成版の策定・公開と診断センターの維持

研究分担者：森脇 真一 大阪医科大学皮膚科 教授
研究協力者：黒川 晃夫 大阪医科大学皮膚科 准教授
 兪 明寿 大阪医科大学皮膚科 助教
 大塚 俊宏 大阪医科大学皮膚科 大学院生

研究要旨

実地医療に役立つコケイン症候群（Cockayne syndrome; CS）の診療ガイドラインを策定し、平成 27 年 7 月 1 日の本疾患指定難病の施行に合わせて難病情報センターHP、厚生労働省 HP 上に全国公開した。合わせて疾患概要、国の難病行政に必要な CS 患者用個人調査票を作成し全国の難病指定医が記載できるように公開した。今回の CS 診療ガイドラインは年齢や臨床型（Ⅰ型 CS、Ⅱ型 CS、Ⅲ型 CS、色素性乾皮症（xeroderma pigmentosum; XP）合併型 CS）を問わず、すべての CS 患者を対象としている。同ガイドラインには分担研究者のこれまで経験症例、近年の分子細胞レベルでの CS 研究の発展をふまえて遺伝学的検査・細胞学的検査の項目、確定診断基準、重症度分類も盛り込まれている。さらに CS 患者家族会にアンケート調査を実施し回答があった CS 臨床経過資料を参考に、本ガイドラインの適切性を確認し、またこれまでなかった CS に関する一般向け（患者家族、教員など対象）の解説冊子；「CS 手引書」を出版した。

A. 研究目的

コケイン症候群（Cockayne syndrome ; CS）は紫外線性 DNA 損傷の修復システム、特にヌクレオチド除去修復における転写共益修復の異常により発症する常染色体劣性遺伝性疾患である。患者は日光過敏症、特異な老人様顔貌、皮下脂肪の萎縮、低身長、著明な栄養障害、視力障害、難聴などの症状を呈する。本邦での CS の発症頻度は 2.7/100 万人と稀であるが、皮膚科、小児科、神経内科領域では常に鑑別すべき重要な疾患のひとつである。CS は臨床的にⅠ型（古典型）、Ⅱ型（先天性、生下時から著明な発育障害あり）、Ⅲ型（遅発型、成人発症）の 3 型に分類され、その他、非常に稀な色素性乾皮症（xeroderma pigmentosum ; XP）合併型（XP/CS）もある。CS の責任遺伝子はヌクレオチ

ド除去修復系に関わる CSA、CSB、色素性乾皮症（xeroderma pigmentosum ; XP）B・D・G 群の原因遺伝子でもある XPB、XPD、XPG の 5 つが知られている。

CS には本邦はもちろん、世界的に見ても、これまで適切な診断基準というものが存在しなかった。Sugarman (1977) は CS 症状を大症状、小症状に、Nance & Berry (1992) は主徴候、副徴候に分類したが、いずれの報告もそれぞれの所見を何項目満たせば CS とするかという一定の基準がなく、これまでの CS 診断は臨床症状を主治医が判断する経験的なものでしかなかった。しかもこの 2 つの基準はともに CS 患者の中のⅠ型に対してのみであった。今回、我々は、Ⅰ型 CS、Ⅱ型 CS、Ⅲ型 CS、XP 合併型すべての CS 患者を対象とでき、分子細胞レベルでの近年の CS 研究の発展をふまえた以下の新

しい CS 診断基準、重症度分類を作成し、多くの専門家による評価、ブラッシュアップを経て、実際の臨床で役立つ診療ガイドラインの完成を試みた。このガイドラインにより、今後 CS が一般医にさらに認知され、何科の医師であっても CS を疑うことが可能となり、これまで診断不明の難病と放置されていた症例が早期に CS 専門施設に紹介されることが期待できる。そのため、分担研究者は、以前から継続している CS 診断センターを今年度さらに充実し維持することも本年度の研究目的とした。また新たに CS と診断された患者家族、パラメディカルのスタッフに必要な知識を提供するため「CS 手引書」の作成を試みた。

B. 研究方法

昨年度に提唱した CS 診療ガイドライン（2014 案）を本研究班内でブラッシュアップし、CS の専門医師、厚生労働省の担当者と何度もメール会議を繰り返し、2015 完成版を策定した。

重症度判定の際のスコアシート内の「視力」、「聴力」などの項目の診療ガイドライン上での意義付けの再確認と、患者家族会から要望のあったわかりやすい CS 症状の時間的な変化を示した資料（年表のようなもの）を作成するため、CS 患者家族会代表、家族会のメンバーの許可のもと、CS 患者の両親に患者アンケート調査を実施した。

また研究分担者がこの 17 年間維持している CS 診断センターにて、CS の確定診断をこれまで同様実施した。具体的には紹介患者由来皮膚生検組織から初代培養線維芽細胞を樹立し、紫外線感受性試験、相補性試験など各種 DNA 修復試験にて CS かどうかのスクリーニングを行った後、CS 遺伝子のゲノム解析を実施した。

（倫理面への配慮）

今回の研究実施にあたっては、患者家族の個人情報には十分配慮し、検体や検査結果、電子カルテ、紙カルテより得た臨床情報、アンケート結果の保管も厳重に行った。本研究の一部（CS 疑い患者の各種 DNA 修復解析、新規 CS 患者の遺伝子解析、データ集積）は分担研究者が所属する大阪医科大学のヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査会においてすでに承認されている。CS 解析はその審査会の基準を遵守し、患者あるいは家族の文書による同意を得た後に施行し、その際検体はコード化して連結可能匿名化して取り扱った。以上、倫理面へは十分な配慮のもと、本年度も研究を展開した。

C. 研究結果

実地医療に役立つ CS 診療ガイドライン完成版を策定し、平成 27 年 7 月 1 日の本疾患指定難病の施行に合わせて難病情報センターHP、厚生労働省HPにて疾患概要を全国公開した

（<http://www.nanbyou.or.jp/entry/4435>、<http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000085261.html> 参照）。合わせて国の難病行政に必要な CS 患者の個人調査票を作成し全国の難病指定医が記載できるように公開した。今回の CS 診療ガイドラインはⅠ型 CS、Ⅱ型 CS、Ⅲ型 CS、XP 合併型 CS を問わずすべての CS 患者を対象（成人症例を含む）としており、分担研究者のこれまで経験症例、近年の分子細胞レベルでの CS 研究の発展をふまえて遺伝学的検査・細胞学的検査の項目、確定診断基準、重症度分類も盛り込まれている。

今回策定した CS 診療ガイドライン（2015、完成版）の概略を以下に示す。

<CS の各種症状>

主徴候

- (1) 著明な成長障害
- (2) 精神運動発達遅延
- (3) 早老様の特徴的な顔貌
- (4) 日光過敏症状

副徴候

- (5) 大脳基底核石灰化
- (6) 感音性難聴、
- (7) 網膜色素変性症

<CS の診断基準>

前述の症状の中で (1) ～ (4) のうち 2 項目以上の主徴候があれば CS を鑑別疾患として検討する。

- A. 遺伝子検査で CS 関連遺伝子に病的変異が同定される：CS と確定診断
- B. 遺伝子検査で CS 関連遺伝子の病的変異が未確定あるいは遺伝子解析未実施の場合

- a. DNA 修復試験^{*3}での異常所見（修復能の低下があり、その低下は既知の CS 関連遺伝子導入で相補あり）

症状 (1) ～ (4) のうち 2 項目以上あれば CS と確定診断

- b. DNA 修復試験での異常所見（修復能の低下があり、その低下は既知の CS 関連遺伝子導入で相補せず、あるいは相補性試験未実施）

主徴候 (1) ～ (4) すべてあれば CS と確定診断

- c. DNA 修復試験未実施

- 1) 主徴候 (1) ～ (4) すべて、副徴候 (5) ～ (7) のうち 2 項目以上

- 2) その他の臨床所見、血液・画像など各種データで他疾患（色素性乾皮症、先天性ポルフィリン症など）が否定される

- 3) 同胞が同様の症状から CS と確定診断されている

- 1) に加え 2) もしくは 3) があれば

CS と確定診断

<CS の重症度分類>

CS 重症度評価のためのスコアシート

各種所見					点数
日光過敏	正常:0	あり:1			
視力	正常:0	低下(眼鏡不要):1	低下(眼鏡必要):2	失明:6	
聴力	正常:0	低下(補聴器不要):1	低下(補聴器必要):2	聴力なし:6	
知的機能	正常:0		障害あり(日常生活可能):2	日常生活困難:6	
移動	障害なし:0		歩行障害(車椅子不要):2	車椅子:3	
食事	経口摂取可能:0			経口摂取不可能:6	
腎障害	なし:0			あり:6	
総計					

CS 重症度のグレード分類

CS 重症度	CS 重症度スコアの総計	stage of CS
Grade 1 (pre-severe)	0～2	early CS
grade 2 (severe)	3～5	progressing CS
grade 3 (very severe)	6 以上	advanced CS

Grade 2 以上を重症 CS とする。

CS 患者の臨床経過を把握し、今回 CS 診療ガイドラインの完成版に盛り込んだ重症度評価用項目の意義を確認するため、視力、聴力、画像検査などについてのアンケート調査を CS 患者家族会の会員に実施した。19 患者（16 家族）から回答を得ることができ、その結果、海外の文献やこれまでの自験例同様、ある一定年齢で視力低下、聴力低下、脳内石灰化が出現、進行し、眼鏡、補聴器、車椅子が必要になってくる状況が確認できた。年齢により今回新規に策定した CS 重症度が増してきくことも確認できた。

また、CS 患者家族会から、CS 診断後の臨床経過を時間軸で記載した「CS 患者年表」の作成要望があったことをふまえ、それを含めた CS の解説冊子；「CS 手引書」を前述の患者アンケート調査の結果を参考に完成させ、発表した（別図）。

CS 診断センターに関しては今年度も全国から紹介されてきた 5 例の CS 疑い患者を解析し、3 例の CS 患者を新規に確定診断した。



D. 考察

今回の CS 診療ガイドラインは分担研究者がこれまで経験した約 30 名の CS 患者の臨床症状、各種検査結果を参考に提唱したものである。その原案を CS 医療に関わる他科の多くの臨床医によりその有用性の評価を受け、本研究班メンバー、厚生労働省の担当者とのメール会議などにて何度もブラッシュアップを重ねたのち、CS 診療ガイドライン (2015 年、完成版) を策定した。本ガイドラインは CS 患者家族会に属する CS 患者の検討から適切なものであることも確認できた。今後、次世代シーケンサーなど遺伝子変異の網羅的解析技術がさらに進み、遺伝子検査の迅速化、低コスト化が実現すれば、本ガイドラインは当然見直すことは当然になってくるであろう。

今回策定した CS 診療ガイドライン

は簡潔・明瞭で全科の医師に有用であり、また重症、軽症、小児、成人を問わずすべての CS 患者に対応している。今後、同時に作成した個人調査表の記載事項をまとめることができれば、CS 患者の臨床症状や重症度、CS の重症度別の患者数が把握でき、厚生労働行政にとっても有益となる。また今回出版に至った「CS 手引き書」に関しては、CS 患者家族会に実施した CS 症状のアンケート調査の結果を参考に作成した。次年度には CS 患者を診療している施設に郵送で配布し、実施を計画している CS 患者家族 QOL 調査の際に一緒に患者家族にも配布して、その有用性、使いやすさなど、今後のさらなる希望など評価を受ける予定である。

E. 結論

本年度、豊富な臨床経験と近年の分子医学の進歩を踏まえ、すべての CS 患者に対応できる実用的な CS 診断基準、CS 重症度分類を含んだ CS 診療ガイドラインを策定し 2015 完成版を一般公開した。今後もその有用性を検討し、CS 患者のために必要があれば適宜改訂を加えていく予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

(英文)

1. Tofuku Y, Nobeyama Y, Kamide K, Moriwaki S, Hidemi Nakagawa H
Xeroderma pigmentosum complementation group F: report of a case and review of Japanese patients. J Dermatol 42:897-9, 2015.
2. Munemoto S, Osawa S, Kurokawa T, Moriwaki S A case of generalized eruptive keratoacanthoma, J Dermatol 42:1018-9, 2015.
3. Kuwabara A, Tsugawa N, Tanaka K,

- Uejima Y, Ogawa J, Otao N, Yamada N, Masaki T, Nishigori, Moriwaki S, Okano T High prevalence of vitamin D deficiency in patients with xeroderma pigmentosum (XP)- A under strict sun-protection. Eur J Clin Nutr 69:693-6, 2015
4. Kono M, Matsumoto F, Suzuki Y, Suganuma M, Saitsu H, Ito Y, Fujiwara S, Moriwaki S, Matsumoto K, Suzuki T, Tomita Y, Sugiura K, Akiyama M Dyschromatosis symmetrica hereditaria and Aicardi-Goutières syndrome 6 are phenotypic variants caused by ADAR1 mutations J Invest Dermatol, in press.
 5. Kondo D, Moriwaki S, Takahashi T Elevation of Urinary 8-OHdG in a Japanese Child of Xeroderma Pigmentosum/Cockayne Syndrome Complex with an Infantile Onset of Nephrotic Syndrome Tohok J Exp Med, in press.
 6. Kurisu Y, Tsuji M, Yasuda E, Fujiwara M, Moriwaki S Immunohistochemical findings and differential diagnosis of papillary-type cutaneous verrucous carcinoma of the neck: A case report. Oncol Lett, in press
 7. Nimomiya Y, Kokunai Y, Tanizaki H, Nakano H, Moriwaki S X-linked dominant protoporphyria: The first reported Japanese case. J Dermatol, in press.
 8. Moriwaki S Human DNA repair disorders in dermatology: A historical perspective, current concepts and new insight Review, J Derm Sci, in press
- (邦文)
1. 森脇真一 Q12「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) 川島眞、宮地良樹 編集(メディカルレビュー社) p 44-45、2015
 2. 森脇真一 Q13「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) 川島眞、宮地良樹 編集(メディカルレビュー社) p 46-47、2015
 3. 森脇真一 Q16「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) 川島眞、宮地良樹 編集(メディカルレビュー社) p 56-57、2015
 4. 森脇真一 小児の光線過敏症 実践こども皮膚科外来(増大号) Monthly Book Derma 236:89-95, 2015
 5. 森脇真一 色素性乾皮症とその類縁疾患 家族性腫瘍学-家族性腫瘍の最新研究動向 日本臨床増刊号 p257-262 (2015)
 6. 森脇真一 可視光のアンチエイジング効果 p45-50 光老化科学の最前線(シーエムシー出版)(前田憲寿 監修)(2015)
 7. 森脇真一 光線力学療法 光と生命の事典(朝倉書店) 印刷中
 8. 森脇真一 光線過敏症 今日の小児治療指針(水口雅、市橋光、崎山弘 総編集) p837-838、第16版(医学書院) 2015.7
 9. 森脇真一 色素性乾皮症 p124-127 難病事典(学研メディカル秀潤社)、2015
 10. 森脇真一 色素性乾皮症 皮膚科研修ノート(佐藤伸一・藤本学編集)(診断と治療社) 印刷中
 11. 伊原梓、穀内康人、黒川晃夫、森脇真一 小児に発症した内因性光線過敏症の2例 日本小児皮膚科学会雑誌 印刷中
 12. 森脇真一、荻田典生、林 雅晴、酒井良忠、錦織千佳子 色素性乾皮症の診療ガイドライン 日本皮膚科学会雑誌 125:2013-22, 2015
 13. 森脇真一 光線過敏症 JMEDI 治療法便覧 2016〜私の治療〜(猿田享男、北村惣一郎 総監修)(日本医事新報社) 印刷中
 14. 森脇真一 光線過敏症 子どもの皮膚を診る 小児内科 印刷中
 15. 森脇真一、須賀康 目指せ! 光線過敏マイスター p36-39 Derma Dream

- (メディカル・プロフェッショナル・リレーションズ株式会社)
16. 森脇真一 光線力学療法はどこまで有用か p356-359, 2015 最新・EBM 皮膚疾患の治療 (中外医学社)
 17. 森脇真一 トピック UDS、ポルフィリアなど p59-60 定番・外来皮膚科検査法のすべて 2015 (文光堂)
 18. 森脇真一 遺伝性光線過敏症 p161-164 定番・外来皮膚科検査法のすべて 2015 (文光堂)
- ## 2. 学会発表
1. 森脇真一 新たな指定難病：色素性乾皮症、コケイン症候群～最近の話題 第4回光皮膚科学研究会 平成27年5月16日(新大阪)
 2. 伊原梓、穀内康人、黒川晃夫、森脇真一 小児に発症した多形日光疹の1例 第4回光皮膚科学研究会 平成27年5月16日(新大阪)
 3. 中尾有衣子、吉川裕章、兪明寿、黒川晃夫、森脇真一 著明な発育障害、てんかんを合併した XP-A の1例 第4回光皮膚科学研究会 平成27年5月16日(新大阪)
 4. 二宮悠紀子、穀内康人、黒川晃夫、森脇真一、中野創 X連鎖性優性プロトポルフィリン症：本邦最初の報告例 第4回光皮膚科学研究会 平成27年5月16日(新大阪)
 5. 山口さやか、園崎哲、高橋健造、森脇真一、上里博 色素性乾皮症 D 群の1家系3症例 第4回光皮膚科学研究会 平成27年5月16日(新大阪)
 6. 森脇真一 光線過敏症：オーバービュー 教育講演 8 第114回日本皮膚科学会総会 平成27年5月29日(横浜)
 7. 森脇真一 日に当たれない小児難病：色素性乾皮症とコケイン症候群～小児慢性特定疾患治療研究事業への期待 イブニングセミナー10 第114回日本皮膚科学会総会 平成27年5月29日(横浜)
 8. 二宮悠紀子、穀内康人、黒川晃夫、森脇真一、中野創 X連鎖優性プロトポルフィリン症：本邦最初の報告例 第108回近畿皮膚科集談会 平成27年7月12日(大阪)
 9. 森脇真一 コケイン症候群とトリコチオディストロフィー シンポジウム1「光と難病」 第37回日本光医学光生物学会(宮崎) 平成27年7月24日(宮崎)
 10. 青島正浩、伊藤泰介、戸倉新樹、彦谷明子、森脇真一 白内障を伴った色素性乾皮症 D 群の小児例 第37回日本光医学光生物学会(宮崎) 平成27年7月24日(宮崎)
 11. 森脇真一 色素性乾皮症の診療ガイドライン 2015 シンポジウム4「皮膚科領域の小児慢性特定疾病」 第39回日本小児皮膚科学会 平成27年7月19日(鹿児島)
 12. 川本祥子、木戸滋子、田村和朗、巽純子、森脇真一 X連鎖性優性プロトポルフィリン症の遺伝カウンセリング 第60回日本人類遺伝学会 平成27年10月14日(東京)
 13. 伊原梓、穀内康人、金田一真、兪明寿、谷崎英昭、段野貴一郎、黒川晃夫、森脇真一 小児に発症した内因性光線過敏症の2例 第67回日本皮膚科学会西部支部学術大会 平成27年10月17日(長崎)
 14. 森脇真一 色素性乾皮症 BRUSHUP 「光線過敏症」、第66回日本皮膚科学会中部支部学術大会 平成27年11月1日(神戸)
 15. 中尾有衣子、吉川裕章、兪明寿、黒川晃夫、荒木敦、吉岡晃、森脇真一 著明な発育・発達、てんかんを合併した色素性乾皮症 A 群の1例 第66回日本皮膚科学会中部支部学術大会 平成27年10月31日(神戸)
 16. Moriwaki S Genotype phenotype correlation in Japanese xeroderma pigmentosum patients The 7th Asia Oceania Conference of Photobiology Nov.16, 2015 (Taipei)
 17. Shimizuhira C, Yokota H, Otsuka A, Nonomura Y, Moriwaki S, Yoshida Y, Miyachi Y, Yamanaka S, Kabashima K Treating and understanding the pathology of xeroderma pigmentosum using induced pluripotent stem cells (iPS) cells. Recent Advances in Intractable Skin Diseases JSID-Asia-Oceania Forum

(JAOF) Dec.13, 2015 (Okayama)

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

厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

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
研究協力者：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
高村智子	香川大学医学部 研究補助員

研究要旨

本分担研究は、平成 24 年度以来の難治性疾患克服研究事業の成果をもとに、掌蹠角化症について、診断基準・重症度分類・ガイドラインを策定することならびに本邦における掌蹠角化症の実態を解明することを目的とする。平成 26 年度は「皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究」班での議論の結果もふまえ、診断基準と重症度分類を策定した。今年度（平成 27 年度）は、掌蹠角化症についての全国疫学調査を行った。全国の皮膚科、小児科の 690 施設にアンケートを送付したところ、325 施設より回答があった。病型が明らかな家系は 113 家系、患者数は 147 名であった。掌蹠角化症のおおよそ 90%は、大学病院で診断されていた。来年度はさらに詳細な調査を実施し、ガイドラインの策定も行う予定である。

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 つは、その病型が多数存在することである。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・デスモブラキンである。平成 26 年度の目標である診断基準・重症度分類の策定にあたっては、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・重症度分類を策定することに留意した。主要病型としては、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。より頻度の少ない 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。

そして、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。

この診断基準と重症度分類をもとにして全国疫学調査を開始することにした。今回は有病者数を知るための全国一次調査であった。

B. 研究方法

全国の 500 床以上の病院の皮膚科ならびに小児科にアンケート用紙を送付した。アンケート用紙のタイトルは、先天性掌蹠角化症全国疫学調査とした。6 月下旬に発送、7 月下旬までにファックスにて返事をもらうことにした。今回の調査では、過去 5 年間に期間を限定し、先天性掌蹠角化症の患者の家系数、患者名を答えてもらうようにした。型が明らかな家系についてはそれぞれの型の家系数、患者名を答えてもらうようにした。また、自由記載欄も設け、今回のアンケート調査についての感想・要望などを記載してもらうようにした。

C. 研究結果

全国 690 施設の皮膚科ならびに小児科にアンケート用紙を送付した。うち 325 施設より回答を得た。病型が明らかな家系は 113 家系、患者数は 147 名であった。約 9 割は大学病院にて診断されていた。人口 100 万人あたりの患者数でみると、青森県が最多で、100 万人当たり 30.6 人であった。全国平均は、100 万人当たり 2 人であった。

D 考察

今回われわれは、昨年 (平成 26 年) 度に策定した掌蹠角化症の診断基準と重症度分類をもとにして、有病者数についての全国一次調査を行った。

昨年度に本研究班で策定した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った。この診断基準と重症度分類にもとづいて全国の有病者数を知ろうと試みた。

掌蹠角化症の病型が明らかな家系は 113 家系、患者数は 147 名であった。診断が困難なのか、約 9 割は大学病院にて診断されていた。おそらく、大学病院以外では、角化型足白癬あるいは足底の慢性湿疹などと診断されているのであろう。

人口 100 万人あたりの患者数でみると、青森県が最多で、100 万人当たり 30.6 人であった。全国平均は、100 万人当たり 2 人であった。なぜ、青森県で患者数がずば抜けて多いのかは現時点では不明である。来年度以降施行予定の二次調査で明らかになることが期待される。

今回われわれが施行した疫学調査により、本邦における掌蹠角化症の実態が少しずつ

明らかになってきている。来年度は二次調査を行い、詳細な患者情報の蓄積・登録を行いたい。

E. 結論

今回われわれは掌蹠角化症の有病者数についての全国一次調査を行った。このデータは、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 27 年度）

1. 論文発表

英文論文

1. Koura-Nishiura A, Yoneda K, 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] PMID: 25353715
2. 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 95: 353-354, 2015
3. Koura-Nishiura A, Yoneda K and Kubota Y: Cellulitis-like skin eruption of purulent tenosynovitis caused by *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*. Acta Derm Venereol 95: 501-502, 2015
4. Yoneda K and Kubota Y: Lupus pernio-like skin metastasis of adenocarcinoma. Int J Dermatol in press
5. 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 Klotho expression is reduced in human non-melanoma skin cancer. Int J Dermatol 2015 Jul 31. doi: 10.1111/ijd.12924. [Epub ahead of print] PMID: 26234379
6. 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/transepidermal water loss in healthy volunteers and atopic dermatitis patients. Ann Dermatol 27: 450-451, 2015
7. Nagashima K, Demitsu T, 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 42: 427-429, 2015
8. Nakai K, Yoneda K, Nakagawa T, Moriue T and Kubota Y: Phosphate buffer saline induces filaggrin and differentiation-associated protein expression in human epidermal keratinocyte cell line (HaCaT cells). Dermatol Sin 33: 179-180, 2015
9. Yoneda K and Kubota Y: Coccygeal pad associated with neurosyphilis. J Eur Acad Dermatol Venereol 2015 Mar 2. doi: 10.1111/jdv.13096. [Epub ahead of print]
10. Sasaki T, Yoneda K, Yokoi I, Moriue J, Demitsu T and Kubota Y: Comorbid condition of dermatofibromas and

mucinous nevus. Int J Dermatol 2015 Oct 16. doi: 10.1111/ijd.13015. [Epub ahead of print]

11. Nakai K, Yoneda K, Moriue J, Moriue T and Kubota Y: A case of a self-inflicted facial ulcer that improved after sepsis. J Dermatol 2015 Dec 24. doi: 10.1111/1346-8138.13244. [Epub ahead of print]

英文総説

1. Yoneda K: Inherited ichthyosis: syndromic forms. J Dermatol in press

和文著書

1. 米田耕造: 鶏眼、胼胝、皮膚疾患最新の治療 2017-2018, 渡辺晋一、古川福実編、南江堂、東京、印刷中

和文論文

1. 森上徹也、森上純子、中井浩三、横井郁美、米田耕造、窪田泰夫: タブレット型コンピュータとオンライン動画共有サービスを用いた小児アトピー性皮膚炎患児とその保護者に対する軟膏外用指導の有用性の検討、西日本皮膚科、77: 59-65, 2015
2. 森上徹也、西浦綾子、佐々木孝志、石川絵美子、玉井明日香、横井郁美、中井浩三、森上純子、米田耕造、窪田泰夫: 背部の掻痒性皮膚病変に対する自己外用補助具の開発とその有用性の検討、西日本皮膚科、印刷中

和文その他

1. 米田耕造: 本邦における掌蹠角化症の実態解明、厚生労働省難治性疾患等克服研究事業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～平成 27 年度総合研究報告書、pp 36-39, 2015

2. 米田耕造、中井浩三、出光俊郎、窪田泰夫: ケラチン 17 遺伝子が発症に関与したと考えられた多発性嚢胞腎患者の脂腺嚢腫、第 30 回角化症研究会記録集、印刷中

2. 学会発表

1. 西浦綾子、森上純子、米田耕造、窪田泰夫: 神経周囲浸潤を伴い再発を繰り返した顔面有棘細胞癌の一例、日本皮膚科学会第 372 回福岡地方会、2015 年 3 月 15 日、福岡
2. 中井浩三、米田耕造、石川絵美子、佐々木孝志、西浦綾子、横井郁美、森上純子、森上徹也、窪田泰夫: 香川県では内臓脂肪過剰の尋常性乾癬患者が多い、日本皮膚科学会第 373 回福岡地方会、2015 年 7 月 4 日、久留米
3. 窪田泰夫、森上純子、森上徹也、中井浩三、横井郁美、石川絵美子、西浦綾子、佐々木孝志、玉井明日香、米田耕造: 当科におけるインフリキシマブ導入経緯と Drug survival rate について、日本皮膚科学会第 56 回香川地方会、2015 年 4 月 11 日、高松
4. 佐々木孝志、米田耕造、窪田泰夫: Bazin 硬結性紅斑の 1 例、日本皮膚科学会第 56 回香川地方会、2015 年 4 月 11 日、高松
5. 横井郁美、森上純子、佐々木孝志、西浦綾子、石川絵美子、玉井明日香、中井浩三、森上徹也、米田耕造、窪田泰夫: 背部に発症した隆起性皮膚線維肉腫の 1 例、日本皮膚科学会第 56 回香川地方会、2015 年 4 月 11 日、高松
6. 米田耕造、窪田泰夫: 難聴を伴う掌蹠角化症（古典型ボーウィンケル症候群）モデル細胞の作製（VII）、日本皮膚科学会第 57 回香川地方会、2015 年 10 月 29 日、高松
7. 窪田泰夫、森上徹也、森上純子、中井浩三、横井郁美、玉井明日香、石川絵美子、佐々木孝志、米田耕造: レボセチリジン錠の服薬アドヒアランスの解析、日本皮膚科学会第 57 回香川地方会、2015 年 10 月 29 日、高松

8. 横井郁美、森上純子、佐々木孝志、石川絵美子、中井浩三、森上徹也、米田耕造、窪田泰夫：顆粒細胞腫の 1 例、日本皮膚科学会第 57 回香川地方会、2015 年 10 月 29 日、高松
9. 中井浩三、横井郁美、石川絵美子、佐々木孝志、米田耕造、森上純子、森上徹也、窪田泰夫：ニボルマブ投与により白斑が生じた悪性

黒色腫の 1 例、日本皮膚科学会第 57 回香川地方会、2015 年 10 月 29 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 福岡歯科大学総合医学講座皮膚科学分野教授

研究要旨

家族性良性慢性天疱瘡は常染色体性優性遺伝性皮膚疾患で、青壮年期以降発症し、間擦部の小水疱、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わるとされる。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。家族性良性慢性天疱瘡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家族性良性慢性天疱瘡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。2015 年 7 月 1 日付の指定難病拡大で、本症も指定難病(新規)（告示番号 161）となり、認定基準、臨床調査個人票に加え、一般向け解説、医療従事者向け診断・治療指針や FAQ を難病センターHP に公開した。皮下埋め込み型徐放性 afamelanotide 製剤である SCENESSE®（Clinuvel Pharmaceuticals, オーストラリア）をオーファンドラッグに昨年指定したため、これに関連した最新の治療情報のホームページでの提供も行った。

A. 研究目的

国内で約 300 例程度が報告されている家族性良性慢性天疱瘡は常染色体優性遺伝性皮膚疾患で、ほとんどが青壮年期に発症する。間擦部（腋窩・陰股部・頸部・肛囲）に皮疹（水疱、びらん、痂皮など）を形成し夏季の増悪が特徴的で、増悪因子として温熱、紫外線や機械的刺

激、感染が知られている。間擦部のびらん形成を繰り返し亀裂などが生じて慢性化すると、接触時や動作時の疼痛が強くなり、重症患者では日常・社会生活が著しく障害される症例がしばしば認められるが、生命予後は良好である。

家族性良性慢性天疱瘡の診療上の問題点として、慢性に経過する遺伝性皮膚疾患で根治療法も無いことや、病理診断

や遺伝子診断に基づく確定診断が十分に行われていないことが挙げられる。さらに、繰り返す湿疹病変や皮膚表在性真菌症に対する皮膚科専門医による精査や診断が確実に行われないうち一般医が経過観察している症例も多い。また人目に付きにくい、見せることが憚られる部位に、見た目が清潔でない感じを与える皮疹が生じるため、再発のたびに診断不詳のままで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ことが推測される。

本年度はエビデンスに基づいた医療のための診療ガイドライン作成に向けた取り組みとして、遺伝子診断項目を含めた診断基準を公開し、さらに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実際に運用するために認定基準、臨床調査個人票として公開した。

2015年7月1日付の指定難病拡大で、本症も指定難病(新規)(告示番号161)となり、認定基準、臨床調査個人票に加え、一般向け解説、医療従事者向け診断・治療指針やFAQを難病センターHPに公開する運びとなった。これに伴い最新の治療情報の渉猟も行った。

B. 研究方法

1) 診療情報

2000～2013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本症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) 診断基準、重症度分類の作成

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、家族性良性慢性天疱瘡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。

3) 医療従事者向け診断・治療指針の作成

我が国の日常診療の現場で家族性良性慢性天疱瘡の診療にあたる医療従事者に対して、現時点での標準的な診療指針を提供する目的で作業を行った。さらに現時点における最善かつ標準的な治療とその推奨度を広く社会に示しつつも、今後の修正が必要な箇所、改訂の見通しなども検討しながら、ホームページ上に公開できる情報提供用の資料を作成した。

4) 一般向け解説、FAQ

難病情報センターは、ホームページは医療従事者以外も閲覧するものであり、厚生労働省で指定している難病に関しての一般的な情報をインターネットにより広く国民に提供することを目的とするため、家族性良性慢性天疱瘡に関する解説情報を、厚生労働省難治性疾患克服研究事業の研究班として公開する目的で作成した。

5) オープエンドラッグを含む海外での治療法開発について

治療に関する、本年度新しく更新された情報について欧州医薬品庁(EMA)および米国食品医薬品局(FDA)より公開されている内容を検索した。

(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) 患者背景

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) 家族性良性慢性天疱瘡患者の診療情報

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。間擦部の典型例に加えて、体幹、四肢にまで皮疹の拡大を認める症例も存在した。

3) ATP2C1 遺伝子検査の結果の傾向

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。

4) 診断基準(難病情報センターホームページ <http://www.nanbyou.or.jp/entry/4490> にて公開)

間擦部に好発する再発性の水疱・びらんの特徴的症状が青壮年期に出現するため、皮疹や経過に関連する臨床診断項目を主要項目とした。

主要項目につづく参考項目として、臨床診断項目では増悪因子と二次感染などの合併症の存在を第一に示した。疫学上は有意な相関関係は明らかにされていないが、高温・多湿・多汗(夏季)、機械的刺激を代表的な増悪因子として提示した。悪性腫瘍併発の一定の見解はなく、偶然合併した可能性も否定できないために、特に関連はないとした。

臨床的診断項目と併記して、鑑別診断並びに確定診断を目的に病理組織学的な診断を行う場合の所見が重要であるために診断基準項目中に病理診断項

目として記載した。家族性良性慢性天疱瘡の病理組織学的所見のでは、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 と表現されるが、この点についても記載した。

鑑別疾患としては、皮膚真菌感染症、細菌感染症(伝染性膿痂疹)、炎症性角化症では、乾癬のうち inverse psoriasis、ダリエ病などを記載した。皮膚腫瘍では乳房外パジェット病を、鼠径部や腋窩に発生する自己免疫性水疱瘡のうち、尋常性天疱瘡および増殖性天疱瘡も鑑別診断として水疱が目立つ場合は考えるべきであり、蛍光抗体法にて自己抗体が検出されることを参考所見にした。脂漏性皮膚炎も鑑別診断に挙げた。

再発性で慢性の経過をとる場合、症状が軽微な症例では後日、増悪・再燃時に所見を確認することとした。

5) 重症度分類(難病情報センターホームページ <http://www.nanbyou.or.jp/entry/4490> にて公開)

複数の評価点を設定した合算方式を採用し、皮疹の体表面積に占める割合と症状と経過の重篤度のスコアを合計して判断する。8 点以上を重症、3～7 点を中等症、2 点以下を軽症とした。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。

6) 一般向け情報提供、FAQ

(難病情報センターホームページ <http://www.nanbyou.or.jp/entry/4490> にて公開)

医療従事者向けに加えて、難病情報センターの趣旨に沿った情報公開を行った。

7) 海外でのオーファンドラッグ治療について(難病情報センターホームページ <http://www.nanbyou.or.jp/entry/4490> にて公開)

米国 FDA と欧州医薬品庁(EMA) が皮下

埋め込み型徐放性 afamelanotide 製剤である SCENESSE® (Clinuvel Pharmaceuticals, オーストラリア) をオーファンドラッグに昨年指定した。Afamelanotide (Nle4-D-Phe7- α -MSH) は α -MSH のアナログで新規尋常性白斑治療薬としてのメラノコルチン受容体刺激作用に加えて強い抗酸化作用を持ち、レドックス感受性転写因子 Nrf2 の発現亢進作用を示す。6-7 ヶ月間の長期寛解効果が認められるため、再発性慢性に経過する治療抵抗性の症例への適用が期待される。

D. 考察

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と考えられる。

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。

今回、難病情報センターホームページ上で公開した診断基準ならびに重症度分類は公開した段階で完成というわけではなく、これからも情報を付加・編集していくことを前提としており、今後の改訂についても一定のルールにしたがい検討を加えながら定期的に行っていく予定である。

本年度の、研究班の班会議では、ステロイド内服治療のプロトコールについて本症での調査が殆ど行われていない現状が問題点として提起された。

臨床個人調査票に基づいて本症患者の治療に関するアンケート調査を行うなど、治療の現状についての内容を今後明らかにするとともに、重症度に対応した治療プロトコールなどを新たに提案

することによって、日本皮膚科学会認定診療ガイドラインの作成に向けた準備を行っていく予定である。

E. 結論

稀少遺伝性皮膚疾患である家族性良性慢性天疱瘡は、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。

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ことが考えられる。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

1. 論文発表

- 1.Matsuda M, Hamada T, Numata S, Teyek, Ishii N, Ohata C, Furumura M, Nakama T, Hashimoto T: A three-dimensional in vitro culture model of Hailey-Hailey disease. *Exp Dermatol* 24(10):788-789, 2015.
- 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 29(8):1646-1648,
2015.

2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況
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

表皮下自己免疫性水疱症

研究分担者：大畑 千佳 久留米大学医学部皮膚科学講座 准教授
研究協力者：石井 文人 久留米大学医学部皮膚科学講座 講師
大山 文悟 久留米大学医学部皮膚科学講座 講師

研究要旨

平成 27 年度は、本邦のジューリング疱疹状皮膚炎について、日本人特有の発症機序が存在する可能性を報告し（Ohata C, et al, Br J Dermatol 2015）、その内容をふまえて、疾患概要を作成した。また、H27 年度末にジューリング疱疹状皮膚炎の全国疫学調査のデータ収集を終了した。平成 28 年度半ばまでにこの結果を集計、解析し、残りの期間で結果と既報告を横断的に解析し必要に応じてガイドラインを修正する。

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

①本邦のジューリング疱疹状皮膚炎患者 21 名について、臨床所見および臨床検査所見を詳細に検討した。その結果を論文発表するとともに（Ohata C, et al, Br J Dermatol 2015）、昨年度作成した診断基準と重症度分類に付随する疾患概要の作成を試みた。

②平成 26 年度に、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開始した。平成 27 年度はそのデータ収集を完了させた。

（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「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本邦のジューリング疱疹状皮膚炎患者 21 名について、臨床所見および臨床検査所見を詳細に検討し報告した (Ohata C, et al, Br J Dermatol 2015) 内容を踏まえて、疾患概要を作成した。

<ジューリング疱疹状皮膚炎>

1. 概要

疱疹状皮膚炎は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。欧米では必発のグルテン過敏症の合併は、本邦患者においてはまれである。

2. 原因

疱疹状皮膚炎は欧米人に多い疾患であり、通常、グルテン過敏性腸症（セリアック病）を合併している。本邦ではもともとセリアック病は稀であり、疱疹状皮膚炎患者においても合併はほとんど報告されていない。これまでの本邦報告例では、グルテン除去食はほとんど行われておらず、ダブソンにて軽快・寛解している。欧米では HLA-DQ2, DQ8 との相関が知られているが、本邦では HLA-DQ2 を有する患者が 3 割強存在する。近年、抗表皮トランスグルタミナーゼ抗体 (IgA) が疱疹状皮膚炎の主要な抗体であることが明らかになった。本邦では約 4 割の患者が IgA 抗表皮トランスグルタミナーゼ抗体を有する。しかし、欧米患者に比べ頻度が著しく低く、グルテン過敏性腸症の合併もきわめてまれであることから、他の病因があることが推測される。

3. 症状

四肢伸側、特に膝蓋、肘頭および臀部に痒みの強い数ミリ大の小水疱が紅斑とともに集簇し、通常、掻破痕を混じる。顔面や頭部、鼠径部にも皮疹が生じやすい。

4. 治療法

欧米では疱疹状皮膚炎はグルテン過敏症の皮膚症状としてとらえられているため、厳格なグルテン除去食が標準的に行われている。一方、本邦ではグルテン除去食はほとんど行われずに、約 75%の症例がダブソンで軽快している。以上より、本邦ではまずダブソン 50-75mg/日投与を行うことが推奨される。症状に応じ適宜増減する。ステロイド外用剤の併用も有効である。

5. 予後

慢性再発性に経過する。再燃時にはダブソンの再投与や増量が必要である。

②全国疫学調査を106の専門医主研修施設および549の研修施設の計655施設に送付したところ、60(56.6%)の専門医主研修施設および208(37.9%)の研修施設の計268施設(40.9%)より回答があった。回答を集計すると2013年の1年間で21名のジューリング疱疹状皮膚炎が存在し、2011年から2013年までの3年間で未治療の新患数は16名存在したという結果であった。患者が存在したいずれの施設からも二次調査への協力の承諾を得、平成27年末で11名分の二次調査票が回収できた。

D. 考察

①本邦のジューリング疱疹状皮膚炎患者21名について、臨床所見および臨床検査所見を詳細に検討したところ、欧米患者に必発のグルテン過敏腸症の患者はおらず、グルテン除去食を治療に取り入れているケースはなかった(Ohata C, et al, Br J Dermatol 2015)。また、欧米患者に多いHLA-DQ2、DQ8については、HLA-DQ2を有する患者はおらず、HLA-DQ8を有する患者が6名存在した。これはHLAのデータが得られた16名の37.5%に該当する。また、IgA抗組織トランスグルタミナーゼ抗体、抗表皮トランスグルタミナーゼ抗体は21名中8名、9名で陽性であった。蛍光抗体直接法では施行した14名中9名がIgAと表皮トランスグルタミナーゼのco-localizeを認めた。欧米患者ではほぼ全例がIgA抗表皮トランスグルタミナーゼ抗体を有するが、本邦患者ではそれを有さない患者が約3分の1存在する。これより、欧米例とは発症機序が異なる可能性が考えられた。

E. 結論

平成27年度末に終了したジューリ

ング疱疹状皮膚炎の全国疫学調査のデータについて、平成28年度半ばまでに集計、解析し、残りの期間で結果と既報告を横断的に解析し必要に応じてガイドラインを修正する。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ohata C, Ishii N, Niizeki H, Shimomura Y, Furumura M, Inoko H et al. Unique characteristics in Japanese dermatitis herpetiformis. Br J Dermatol 2015. 10.1111/bjd.13965
2. Ohata C, Ishii N, Furumura M, Nakama T. Adnexal involvement in bullous pemphigoid. J Cutan Pathol 2015;42:587-90.
3. Ohata C, Ishii N, Koga H, Fukuda S, Tateishi C, Tsuruta D et al. Coexistence of autoimmune bullous diseases (AIBDs) and psoriasis: A series of 145 cases. J Am Acad Dermatol 2015;73:50-5.
4. Arakawa M, Ohata C, Tsuruta D, Ishii N, Sogame R, Nakama T et al. A severe and prolonged case of pemphigoid gestationis successfully treated with combination therapies. Br J Dermatol 2015. 10.1111/bjd.14265
5. Ohata C, Ohyama B, Nagata H, Furumura M, Nakama T. Comparative Study of Direct Immunofluorescence in Discoid Lupus Erythematosus and Bullous Pemphigoid. Am J Dermatopathol 2015.
6. Ohata C, Imamura T, Nakama T. Cutaneous Metastasis of Cecal Carcinoma With Epidermotropism. Dermatol Surg 2015;41:854-6.
7. Ohata C, Nii S, Furumura M, Nakama T. Vesicles and pustules on the fingers as an initial manifestation of eosinophilic pustular folliculitis. J Dermatol