

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
平成 30 年度 分担研究報告書

皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究

研究項目：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 皮膚科 准教授
研究協力者：渡辺知佳子 防衛医科大学校 内科 専任講師
古賀浩嗣 久留米大学 皮膚科 講師
Kwesi Teye 久留米大学 皮膚細胞生物学研究所 助教

研究要旨

表皮下自己免疫性水疱症の研究として、H26 年度より疱疹状皮膚炎について検討しており、診断基準と重症度分類およびガイドライン（案）を完成させた。H29 年度からは合併症の頻度について疫学調査を行っている。H29 年 3 月より、セリアック病の合併頻度について調査を開始した。現在、研究参加者を募集中である。

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)。また、H27 年度に本邦のジェ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結果を論文発表している (Ohata C, et al, Br J Dermatol 2015)。

標準的治療法について、欧米で第一選択とされるグルテン除去食が本邦では行われていないが、これはセリアック病の合併が欧米例と比べ、本邦では少ないと考えられているためである。しかし、消化器の精査を

きっちり行いセリアック病が否定された疱疹状皮膚炎は本邦では皆無である。そこで、セリアック病の専門家である防衛医大内科の渡辺知佳子先生と共同で疫学調査を行うこととした。

B. 研究方法

H29 年度に、セリアック病の疫学調査のための倫理承認を得て、その後 H30 年 3 月より日本国内の大学皮膚科、そして皮膚科専門医研修施設に研究協力を依頼した。現在、協力可能な患者が 1 名集まった。

(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「日本人疱疹状皮膚炎患者におけるセリアック病合併に関する研究」（久留米大学研究番号17184）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

全国疫学調査を109の専門医主研修施設および559の研修施設の計668施設に送付したところ、6カ所の専門医主研修施設および5カ所の研修施設の計11施設（1.6%）より回答があった。その後、1名が本研究に参加した。

D. 考察

データを集積し、セリアック病の合併率を検討していく。

以下にこれまでに作成した疱疹状皮膚炎の疾患概要、診断基準を記す。

<疱疹状皮膚炎疾患概要>

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（もしくは細線維状）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、ジアフェニルスルホン（DDS）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-DQ8を有する患者が4割弱存在する（健常人の2割弱がHLA-DQ8を保有し、患者群との有意差はない）。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 DDS で軽快している。以上より、本邦ではまず DDS50-75mg/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 DDS の再投与や増量が必要である。

<診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

疱疹状皮膚炎の診断基準

A 症状

1. 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

B 検査所見

1. 蛍光抗体直接法所見： 真皮乳頭層に IgA の顆粒状（もしくは細線維状）沈着を認める
2. 病理所見： 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
(a, b のどちらか一方を満たす)

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

他の自己免疫性水疱症（特に線状 IgA 水疱性皮膚症、水疱性類天疱瘡など）

注) IgA 抗表皮トランスグルタミナーゼ抗体陽性例は疱疹状皮膚炎を示唆するが、それだけで他の自己免疫性水疱症を鑑別できるものではない。

<診断のカテゴリー>

Definite: A と B のすべての項目を満たし、C の鑑別すべき疾患を除外したもの

Probable: A および B の 1. を満たし C の鑑別すべき疾患を除外したもの

Possible: A および B の 1. を満たすが、C の鑑別疾患を除外できないもの

<重症度分類>

皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究 研究班で作成した重症度分類を用いて 14 点以上を対象とする。

	臨床像				治療の反応性
	紅斑	水疱	びらん	痒痒	
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

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。

瘙癢

無症状：瘙癢を認めない。

軽症：ビジュアルアナログスケール (VAS) で 1mm 以上 34mm 以下。

中等症：VAS で 35mm 以上 69mm 以下。

重症：VAS で 70mm 以上。

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：DDS などの内服療法を行うことで寛解する。

重症：DDS などの内服療法を行っても寛解しない。

E. 結論

今後、セリアック病の合併率を明らかにすることで、欧米と同様にグルテン除去食を治療の第一選択にするかどうかの指針にしていきたい。本研究の結果を発信することで厚生労働行政の施策等への活用の可能性（施策への直接反映の可能性、政策形成の過程等における参考として間接的に活用される可能性）が期待できる。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表（平成 30 年度）

1. 論文発表

1. Koga H, Teye K, Ishii N, et al. High Index Values of Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for BP180 at Baseline Predict Relapse in Patients With Bullous Pemphigoid. *Front Med (Lausanne)*. 2018; 5: 139.

2. Muto I, Kuwahara F, Shintani T, et al. Adenodermatofibroma possessing dilated glandular structures with eccrine features: A case study. *J Cutan Pathol*. 2018; 45: 623-628.

3. Ohata C. Hyaline Cell-Rich Apocrine Mixed Tumor with Cytologic Atypia. *Dermatopathology (Basel)*. 2018; 5: 108-112.

4. Ohata C, Koga H, Saruta H, et al. Bacteremia in autoimmune bullous disease patients undergoing double-filtration plasmapheresis. *J Dermatolog Treat*. 2018: 1-3.

5. Ohata C, Ohyama B, Kuwahara F, et al. Real-world data on the efficacy and safety of apremilast in Japanese patients with plaque psoriasis. *J Dermatolog Treat*. 2018: 1-4.

6. Ohata C, Ohyama B, Nanri A, et al. A retrospective observational study on biological drug treatment in a daily practice serving patients with psoriasis in Japan. *J Dermatolog Treat*. 2019; 30: 45-48.

7. Tsuruta N, Narisawa Y, Imafuku S, et al. Cross-sectional multicenter observational study of psoriatic arthritis in Japanese patients: Relationship between skin and joint symptoms and results of treatment with tumor necrosis factor-alpha inhibitors. *J Dermatol*. 2019; 46: 193-198.

2. 学会発表

1. 大畑千佳、大山文悟、桑原英美、嘉多山絵理、名嘉真武国 「頭部、顔面、手指爪の乾癬病変が PASI および DLQI に及ぼす影響についての検討」 第 33 回日本乾癬学会 2018.9.7-8 愛媛
2. 大畑千佳、大山文悟、桑原英美、嘉多山絵理、名嘉真武国 「乾癬患者 50 名に対するアプレミラストの使用経験」 第

- 33 回日本乾癬学会 2018. 9. 7-8 愛媛
3. 大畑千佳、大山文悟、名嘉眞武国 「アプレミラストによる乾癬治療の実態調査」第 387 回福岡地方会 2018. 11. 23 福岡
 4. Chika Ohata Hyaline cell-rich apocrine mixed tumor with cytologic atypia 22nd Joint Meeting of the International Society of Dermatopathology February 27-28, 2019 Arlington VA USA
 5. Chika Ohata, Bungo Ohyama, Fumi Kuwahara, Eri Katayama, Takekuni Nakama Real-world data on the efficacy and safety of apremilast in Japanese patients with plaque psoriasis 77th Annual Meeting of American Academy of Dermatology. March 1-5, 2019. Washington, D.C. USA

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし