厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
令和元年度　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が、1 名しか集まらなかった。

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。協力可能な患者は 1 名しか集まらなかった。

（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「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。その 1 名はセリアック病を合併していなかった。

D．考察

対象患者が 1 名しか集まらなかったので、セリアック病の合併率を検討できなかった。

E．結論

本研究では、セリアック病の合併率を明らかにすることができなかった。よって、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についての指針は得られなかった。

F．健康危険情報

なし

G．研究発表（令和元年度）

1. 論文発表

1. Ohata C, Koga H, Saruta H, et al. Bacteremia in autoimmune bullous disease patients undergoing double-filtration plasmapheresis. J Dermatolog Treat. 2019; 30(4): 402-404.
2. 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. 2019;

30(4): 383-386.

3. Ohata C, Nakama T. Granuloma faciale treated successfully with colchicine. Acta Derm Venereol. 2019; 99(9): 833-834.
4. Natsuaki Y, Muto I, Kawamura M, et al. Sarcomatoid variant of primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma. Am J Dermatopathol. 2019; 41(12): e164-e167.
5. Nanri A, Katayama E, Imamura T, et al. Cutaneous histiocytic sarcoma with cellular cannibalism. Am J Dermatopathol. 2019: 10.1097/DAD.0000000000001525.
6. Kaneko S, Tsuruta N, Yamaguchi K, et al. Mycobacterium tuberculosis infection in psoriatic patients treated with biologics: Real-world data from 18 japanese facilities. J Dermatol. 2020; 47(2): 128-132.
7. Ohata C, Ohyama B, Katayama E, *et al.* Real-world efficacy and safety of interleukin-17 inhibitors for psoriasis: A single-center experience. J Dermatol. 2020: 10.1111/346-8138.15247.

2. 学会発表

1. 大畑千佳、大山文悟、嘉多山絵理、名嘉眞武国 「久留米大学における IL-17 製剤の乾癬治療」 第 34 回日本乾癬学会 2019.8.30-31 京都
2. 大畑千佳、大山文悟、嘉多山絵理、名嘉眞武国 「実臨床における High dose エキシマ療法の試み」 第 34 回日本乾癬学会 2019.8.30-31 京都
3. Chika Ohata, Aya Nanri, Eri Katayama, Taichi Imamura, Ikko Muto, Hiroshi Saruta, Jun Akiba, Koichi Ohshima, Takekuni Nakama. Cutaneous histiocytic sarcoma with cannibalism. XL Symposium of the International Society of Dermatopathology. September 19-21, 2019. Lisbon Portugal
4. Chika Ohata, Kwesi Teye, Norito Ishii, Hiroshi Koga, Takekuni Nakama. IgE autoantibodies in linear IgA bullous dermatosis. 28th European Academy of Dermatology and Venereology Congress. October 9-13, 2019. Madrid Spain.

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