

200834043A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究

平成20年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 岩 月 啓 氏

平成21(2009)年3月

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究

平成20年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 岩 月 啓 氏

平成21(2009)年3月

目 次

I 班員構成	1
II 総括研究報告	
稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究	3
研究代表者 岩月 啓氏 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚科学分野教授	
III 分担研究報告	
[稀少難治性皮膚疾患疫学調査]	
臨床調査個人票データによる稀少難治性皮膚疾患(天疱瘡、表皮水疱症、膿疱性乾癬)の臨床疫学像	9
研究分担者 黒沢美智子 順天堂大学医学部衛生学准教授	
稀少難治性皮膚疾患臨床症例前向き登録・追跡システムの構築	17
研究協力者 大野 貴司 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚科学分野准教授	
[天疱瘡]	
デスマグレイン ELISA 法の改良を目指した天疱瘡自己抗体の病的エピトープの解析	20
研究分担者 天谷 雅行 慶應義塾大学医学部皮膚科学教室教授	
PDAI(Pemphigus Disease Area Index)と新しい天疱瘡評価法の検討	23
研究分担者 天谷 雅行 慶應義塾大学医学部皮膚科学教室教授	
病原性抗デスマグレイン3抗体によるデスマグレイン3の分解機構の解析	28
研究分担者 青山 裕美 岐阜大学大学院医学系研究科皮膚病態学分野講師	
ラミニン γ 1類天疱瘡	33
研究分担者 橋本 隆 久留米大学医学部皮膚科学教室教授	
[膿疱性乾癬]	
膿疱性乾癬の病因と治療-表皮角化細胞におけるLXR標的遺伝子発現量の変化-	40
研究分担者 照井 正 日本大学医学部皮膚科教授	
ゲノムワイドな遺伝的相関解析による乾癬感受性遺伝子の同定	50
研究協力者 小澤 明 東海大学医学部専門診療学系(皮膚科学)教授	
膿疱性乾癬の薬剤感受性遺伝子解析	54
研究協力者 武藤 正彦 山口大学大学院医学系研究科皮膚科学分野教授	
膿疱性乾癬における血清タンパクYKL-40値の変動と臨床的意義	58
研究協力者 山西 清文 兵庫医科大学皮膚科学教授	
S100タンパク質ファミリーのヒト表皮細胞における機能と膿疱性乾癬病態との関連	61
研究分担者 許 南浩 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科細胞生物学分野教授	
膿疱性乾癬の病態における樹状細胞の役割	64
研究分担者 小宮根真弓 自治医科大学医学部皮膚科学講座准教授	
膿疱性乾癬新規臨床調査個人票の重症度構成項目別治療内容とその効果	68
研究分担者 黒沢美智子 順天堂大学医学部衛生学准教授	

[表皮水疱症]	
栄養障害型表皮水疱症モデルマウスへのヒト7型コラーゲン導入によるトランスジェニックレスキュー …	75
研究分担者 清水 宏 北海道大学大学院医学研究科・皮膚科学分野教授	
ゲルなし羊膜三次元培養皮膚を用いた表皮水疱症の治療……………	85
研究分担者 橋本 公二 愛媛大学大学院医学系研究科感覚皮膚医学教授	
表皮水疱症モデルマウスの胎生期循環系への骨髄細胞投与による治療効果の検討……………	90
研究分担者 金田 安史 大阪大学大学院医学系研究科遺伝子治療学教授	
骨髄細胞の皮膚構成細胞への分化能……………	94
研究協力者 玉井 克人 大阪大学大学院医学系研究科遺伝子治療学准教授	
先天性表皮水疱症の内臓・血液合併症：腎不全と全身性アミロイドーシスへの対応……………	97
研究代表者 岩月 啓氏 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚科学分野教授	
[先天性魚鱗癬様紅皮症]	
先天性魚鱗癬様紅皮症(CIE)の臨床疫学研究－診断書と調査票の策定－……………	100
研究分担者 池田 志孝 順天堂大学医学部皮膚科教授	
水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症の角化異常機序の解析……………	103
研究分担者 山本 明美 旭川医科大学医学部皮膚科学講座准教授	
水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症の皮疹形成機序に関する研究……………	107
研究分担者 小宮根真弓 自治医科大学医学部皮膚科学講座准教授	
IV 2008年度診断基準……………	111
V 研究成果の刊行に関する一覧表……………	115
VI 平成20年度総会プログラム……………	133
平成20年度第1回総会プログラム	
平成20年度第2回総会プログラム	

[I]

班 員 構 成

班 員 構 成

研究者名		研究実施場所	職 名	主な研究分担
研究代表者	岩月 啓氏	岡山大学大学院医歯薬学 総合研究科皮膚科学分野	教授	稀少難治性皮膚疾患総括 (診断基準、ガイドライン、臨床疫学)
研究分担者	天谷 雅行	慶徳義塾大学医学部皮膚科学教室	教授	天疱瘡総括(発症機序と治療)
	橋本 隆	久留米大学医学部皮膚科学教室	教授	天疱瘡(診断、発症機序と治療)
	青山 裕美	岐阜大学大学院医学系研究 科皮膚病態学	講師	天疱瘡(発症機序)
	照井 正	日本大学医学部皮膚科	教授	膿疱性乾癬総括 (発症機序と治療)
	許 南浩	岡山大学大学院医歯薬学 総合研究科細胞生物学分野	教授	膿疱性乾癬(発症機序)
	小宮根真弓	自治医科大学医学部皮膚科 学講座	准教授	膿疱性乾癬(発症機序)、 先天性魚鱗癬様紅皮症
	清水 宏	北海道大学大学院 医学研究科・皮膚科学分野	教授	先天性表皮水疱症総括(遺伝子診断)
	橋本 公二	愛媛大学大学院医学系研究科 感覚皮膚医学	教授	先天性表皮水疱症 (再生医療治療)
	金田 安史	大阪大学大学院医学系研究科 遺伝子治療学	教授	難治性皮膚疾患の遺伝子治療
	池田 志孝	順天堂大学医学部皮膚科	教授	先天性魚鱗癬様紅皮症、 角化症総括(発症機序と統計)
	山本 明美	旭川医科大学医学部皮膚科学講座	准教授	先天性魚鱗癬様紅皮症(発症機序)
	黒沢美智子	順天堂大学医学部衛生学	准教授	稀少難治性皮膚疾患 (統計学、疫学)

研究協力者	小澤 明	東海大学医学部 専門診療学系皮膚科学	教授	膿疱性乾癬 (病因遺伝子ゲノム解析)
	武藤 正彦	山口大学大学院医学系研究科 皮膚科学分野	教授	膿疱性乾癬 (薬理作用にかかわる遺伝的背景)
	山西 清文	兵庫医科大学皮膚科学	教授	膿疱性乾癬(新規バイオマーカー)、 先天性魚鱗癬様紅皮症 (診断法の開発)
	玉井 克人	大阪大学大学院医学系研究科 遺伝子治療学	准教授	先天性表皮水疱症、 先天性魚鱗癬様紅皮症 (遺伝子治療)
	大野 貴司	岡山大学大学院医歯薬学 総合研究科皮膚科学分野	准教授	稀少難治性皮膚疾患の症例登録シ ステム構築と管理・運用

[II]

總括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総括研究報告書

稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究

研究代表者 岩月啓氏 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚科学分野 教授

研究要旨 本研究班の研究対象疾患である天疱瘡、表皮水疱症、膿疱性乾癬（特定治療研究対象疾患）と魚鱗癬様紅皮症（難病克服研究事業対象疾患）について、1）臨床疫学統計、2）遺伝学的調査、3）診療ガイドライン作成と改訂、4）病態解明、5）治療法開発と、6）生体試料収集・管理に取り組んできた成果と今後の研究展開について概要を述べる。

1) 臨床疫学統計（全国調査と患者レジストリー）

臨床個人調査票を用いた疫学統計を継続し、受給患者動向を調査した。今後も調査を継続し、年次報告を続ける。参加施設の症例レジストリーのプロトタイプを構築し、膿疱性乾癬から順次登録を開始している。今後、前向き調査を実施し、治療アウトカム、QOLを解析し、ガイドラインに反映させる。

2) 遺伝学的調査

先天性表皮水疱症ではすでに遺伝子異常と病型解析が進み、疾患動物モデルを用いて遺伝子治療を実施する段階にある。乾癬疾患遺伝子の第三次絞り込みを終了し、候補遺伝子機能の解析に入った。乾癬治療薬に対する薬剤感受性遺伝子解析が進められた。

3) 診断・治療のための診療ガイドライン作成と改訂

前研究班（北島康雄主任研究者）から継続中の診療ガイドラインに、新規治療薬、国際分類や重症度判定の知見を取り入れながら改訂を実行中である。魚鱗癬様紅皮症の診断基準を新たに作成した。

4) 病態解明

①天疱瘡：天疱瘡抗原特異的T細胞クローンのMHC拘束性、T細胞リセプター可変領域解析は継続中。天疱瘡抗原のエピトープ解析から、新規ELISA診断キットを開発した。水疱形成に関わる細胞内シグナルと、天疱瘡抗原分子の分解機序の新知見を得た。p200類天疱瘡の抗原を特定し、ラミニン γ 1類天疱瘡の名称を提唱した。

②膿疱性乾癬：樹状細胞を機軸とする炎症機転、S100A8/A9シグナルおよび核内レセプターLXRを介する角化と炎症の連鎖について新知見を得た。バイオマーカーとしてYKL-40、血清S100A8/A9の臨床的意義の解析を進めた。

③表皮水疱症：栄養障害型表皮水疱症モデルマウスとそのレスキューモデルを確立した。表皮水疱症の血液・腎合併症の病態の一端を解明した。

④魚鱗癬様紅皮症：角質肥厚における層板顆粒移送、カリクレイン分泌と接着因子との関連、および変異ケラチン導入による炎症メディエーターを明らかにした。

5) 治療法開発

①天疱瘡：国際病勢評価(PDAI)と臨床的重症度を解析し、治療指針に反映させた。

②膿疱性乾癬：抗TNF α 阻害薬使用法につきレビューを行った。

③先天性表皮水疱症：栄養障害型表皮水疱症マウスが、真皮線維芽細胞に発現させ

たⅦ型コラーゲンでレスキューされることを見出し、新たな遺伝子治療戦略を提示した。ゲルなし羊膜三次元培養皮膚の臨床応用を推進した。骨髄細胞を胎児期循環系に用いる遺伝子治療の効果と安全性、および表皮細胞への分化をマウスモデルで検討した。

6) 生体試料収集・管理

研究に使用した生体試料の適切な管理・運用について協議を進めている。

研究分担者名 (所属機関名)

天谷 雅行 (慶應義塾大学・教授)
橋本 隆 (久留米大学・教授)
青山 裕美 (岐阜大学・講師)
照井 正 (日本医科大学・教授)
許 南浩 (岡山大学・教授)
小宮根真弓 (自治医科大学・准教授)
清水 宏 (北海道大学・教授)
橋本 公二 (愛媛大学・教授)
金田 安史 (大阪大学・教授)
池田 志孝 (順天堂大学・教授)
山本 明美 (旭川医科大学・准教授)
黒沢美智子 (順天堂大学・准教授)

研究協力者名 (所属機関名)

小澤 明 (東海大学・教授)
武藤 正彦 (山口大学・教授)
山西 清文 (兵庫医科大学・教授)
玉井 克人 (大阪大学・准教授)
大野 貴司 (岡山大学・准教授)

A. 研究目的

1. 研究班共通の研究課題

研究対象疾患の天疱瘡、膿疱性乾癬、表皮水疱症および魚鱗癬様紅皮症に関する臨床統計、予後、治療アウトカムの把握は医療の根幹を成し、医療行政施策に不可欠である。各疾患の診療ガイドライン完成・評価と、永続性のある疫学調査研究を実施するためのシステム作りを重要な研究課題としている。

2. 各研究対象疾患の研究目的

- 1) 天疱瘡 病態解明のため、天疱瘡抗原特異的病源性T細胞と非特異性T細胞クローンでT細胞エピトープ、MHC拘束性、T細胞リセプター可変領域、サイトカイン産生能を比較し、病原性に重要な因子を選択する。また、抗原特異的T細胞トランスジェニックマウスを作成する。天疱瘡抗体によるDsg3分解部位の同定。天疱瘡抗原遺伝子内の疾患感受性領域を絞り込む。
- 2) 膿疱性乾癬 炎症機序解明のため、樹状細胞関与、炎症メディエーター(S100A8/A9など)と疾患関連蛋白の解析を進める。疾患感受性遺伝子の解析、治療薬に関連する遺伝子HLA-A*0207とKIR2DS1のゲノム基盤の解析。
- 3) 表皮水疱症 疾患動物モデルを用いた遺伝子導入研究を実施し、Ⅶコラーゲン導入ベクターHVJ-Eの経静脈的投与、骨髄細胞治療の有効性安全性を確認する。羊膜付き三次元培養皮膚の臨床応用を進める。
- 4) 魚鱗癬様紅皮症 症例収集と遺伝子・表現系解析を実施し、本症の実態調査を実施する。本症の角化異常機序を解析する。

B. 研究方法

1. 疫学調査と症例レジストリー

- 1) 特定疾患個人調査票 (新規・更新)をもとに対象疾患患者の概要を調査

し、診断基準・重症度判定基準と診療ガイドラインに反映させる（黒沢ら）。

- 2) 疫学倫理委員会の承認を得て、対象疾患患者の臨床データ、治療アウトカムの前向き調査を実施する。臨床統計を永続的に行うためのWebsite入力システムを構築する（大野ら）。

2. 疾患別研究方法

1) 天疱瘡

- ① 天疱瘡モデルマウス解析：Dsg3抗原特異性T細胞クローンと非病原性T細胞クローンのT細胞エピトープ、MHC拘束性、T細胞リセプター可変領域、サイトカイン産生能の比較。さらに病原性T細胞クローンのT細胞受容体cDNAを分離し、トランスジェニックマウスを作成する（天谷ら、橋本隆ら）。抗原エピトープ解析を行いより有用な診断法を開発する（天谷ら）。
- ② 国際的病勢評価基準PDAIを本邦の実情に合わせた改訂を行う（天谷）。
- ③ 棘融解機序の解析：尋常性天疱瘡IgGと抗デスモグレイン単クローン抗体によるDsg3分解部位を免疫沈降法で検討（青山ら）。

2) 膿疱性乾癬

- ① 表皮細胞増殖異常と炎症機序：表皮角化細胞Ca⁺⁺結合蛋白質の発現、とくにS100A8/A9について検討し、表皮増殖と炎症惹起の機序を説明する（許ら）。
- ② 炎症機序における樹状細胞：病変部および周囲の樹状細胞を細胞マーカーで検討し、尋常性乾癬と膿疱性乾癬の炎症機序の違いを明確にする（小宮根ら）。
- ③ 病態を反映したバイオマーカーとして期待されるYKL-40、S100A8/A9の臨床的評価を行う（山西ら、岩月ら）。
- ④ 疾患感受性遺伝子 三次ゲノムワイド解析で絞りこまれた候補遺伝子

についてSNP解析を開始し、可能な限りの機能解析を実施する（小澤ら）。治療薬に対する反応性と薬剤感受性遺伝子を解析し、治療指針へ反映させる（武藤ら）。

3) 表皮水疱症

- ① 疾患動物モデルを用いた研究：Ⅶ型コラーゲン欠損マウスへのヒトⅦ型コラーゲン導入、骨髄幹細胞移植による治療効果と副反応を解析し、遺伝子治療の実用化を進める（清水ら、金田ら）。
- ② 培養皮膚移植の改良：ゲルなし羊膜付き三次元培養皮膚の真皮成分再構成について検討（橋本公ら）。
- ③ 臨床例の皮膚外合併症の病態と対応を解析（岩月ら）。

4) 魚鱗癬様紅皮症

- ① 症例解析：症例を集積し、臨床データから魚鱗癬様紅皮症の診断の手引きを作成（池田ら）。
- ② 角化異常機序の解析：魚鱗癬様紅皮症における角質肥厚、落屑機構を正常角化と比較して、病態を明らかにする（山本ら）。
- ③ 変異ケラチン導入細胞の機械刺激に対する異常応答と、それを制御する経路を考える（小宮根ら）。

C. 研究結果

1. 疫学調査と症例レジストリーの成果

- 1) 天疱瘡、表皮水疱症、膿疱性乾癬の臨床調査個人票（H16～H18年）から、各疾患の性・年齢分布と発症年齢分布を確認し、病型別分布、重症度、有症状割合などを調査した（黒沢ら）。
- 2) 疫学倫理委員会の承認を得て、膿疱性乾癬をモデルケースとして入力画面を構築した。2008年度の新規登録患者情報の入力を開始した。（大野ら）。

2. 疾患別研究成果

1) 天疱瘡

- ① 病的活性を持つ抗Dsg1モノクローナル抗体は、成熟Dsg1のみに結合し、天疱瘡自己抗体の大部分はDsgプロセッシングで露呈される部位を認識した。成熟Dsgのみを抗原として用いたELISA法はより病勢と反映する検査法となり得る(天谷ら)。

p200類天疱瘡の標的抗原がラミニニンγ1であることを証明した(橋本隆ら)。

- ② 国際病勢評価基準PDAI改訂を行い、本邦診断基準に適合させた(天谷ら)。
- ③ 尋常性天疱瘡IgGはMMP9を介してDsg3分解促進する(青山ら)。

2) 膿疱性乾癬

- ① S100タンパク質ファミリーを網羅的にクローニング、その受容体の検索を行った。有望なタンパク質が同定されつつあり、この方向性で研究を進める意義は大きい(許ら)。

- ② 膿疱性乾癬ではCD1a+Langerhans細胞にRANKLの発現がなく、制御性樹状細胞が減少している可能性がある(小宮根ら)。

- ③ 膿疱性乾癬ではYKL-40(Chitinase 3-like1)とS100A8/A9が病勢を反映する可能性がある(山西ら、岩月ら)。

- ④ 乾癬疾患感受性遺伝子の中で、Gタンパク連結型受容体スーパーファミリー(GPCR遺伝子)は乾癬発症に抑制的に働く可能性がある(小澤ら)。乾癬では、1)メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素遺伝子のSNP多型C677T(エクソン4)がメトトレキサートに対する薬剤感受性(副作用)を規定する主要因子であること、膿疱性乾癬では、2)HLA-A*0206の頻度が増加していること、3)LMIR1のイントロン4(rs1879967)

でG→Aへの有意な変異が存在すること、4)KIR遺伝子では、活性化KIR2DS1の頻度が増加していること、が明らかにされた(武藤ら)。

3) 表皮水疱症

- ① 栄養障害型表皮水疱症疾患モデルマウスの表皮細胞および線維芽細胞へヒトVII型コラーゲン遺伝子をトランスジェニック導入した。その結果、いずれの場合でも、疾患モデルマウスの異常な表現型を改善させ、ヒトVII型コラーゲン係留線維の発現を確認した。表皮基底細胞あるいは真皮線維芽細胞へヒトCOL17A1 cDNA遺伝子を導入することにより、治療可能である可能性を示した(清水ら)。

- ② 栄養障害型表皮水疱症疾患モデルマウスに移植した骨髄細胞は皮膚組織に遊走し線維芽細胞となってVII型コラーゲンを基底膜部に供給できることが明らかになった(金田ら)。

骨髄内には間葉系及び上皮系の分化能を有するP44細胞が存在すること、皮膚の損傷刺激により産生・放出されるシグナルがP44細胞を骨髄内から末梢循環を介して損傷部皮膚に動員される可能性が考えられた(玉井ら)。

- ③ 羊膜付き三次元培養皮膚の真皮成分再構成について検討したところ、ゲルなしの改良型が栄養障害性表皮水疱症に有用であった(橋本公ら)。

- ④ 重症型の先天性表皮水疱症では、蛋白漏出による低蛋白血症と、それを代償するために高ガンマグロブリン血症や、さらに慢性に続く炎症と血清IL-6高値のために形質細胞増多や血清アミロイドA放出がおこり、続発性AAアミロイドーシスによる腎不全や、感染症も加わりIgA腎症をきたすと考えられる(岩月ら)。

4) 魚鱗癬様紅皮症

- ① 魚鱗癬様紅皮症には水疱型、非水疱型、葉状魚鱗癬、道化師様魚鱗癬、魚鱗癬症候群が含まれる。水疱型以外の実態は不明であり、全国調査を行うべく、診断書と調査票を作成した(池田ら)。
- ② 細胞骨格異常による細胞内層板顆粒移動や分泌過程の障害がコルネオデスモンやKLK6, KLK8などの分泌不全をまねき、角層細胞接着と剥離の異常を起こす(山本ら)。
- ③ 変異ケラチンK1を発現させた培養表皮細胞は、機械的刺激でIL-8, IL-18, PGE2, bFGFが誘導され、その誘導はMAPkinase阻害薬で抑制された(小宮根ら)。

D. 考察

1. 疫学調査と症例レジストリーの成果

臨床疫学調査は、難病医療を推進するために必須であり、今後も永続的に実施し、診療ガイドラインへ反映させる。

症例レジストリーによる前向き調査は治療アウトカム、予後、合併症などを知るための重要な調査になり、症例のデータベースとして貴重になるとと思われる。

2. 疾患別研究成果

1) 天疱瘡

天疱瘡および関連疾患の抗原エピトープ解析が着実に進展し、その結果、新たな診断ELISA法の開発につながった。天疱瘡抗体によるDsg3分子の分解機序の解明は、天疱瘡の病態理解を進歩させた。また、p200水疱症の抗原分子(ラミニン γ 1)を世界ではじめて特定したことは特筆に値する。

国際的病勢評価基準PDAIが本邦の実情に合わせて改訂され、重症度判定基準に採用される予定である。

2) 膿疱性乾癬

S100A8/A9は、乾癬や膿疱性乾癬に

おける表皮増殖と炎症反応を病的にリンクさせる重要なメディエーターと考えられる。膿疱性乾癬における抑制性樹状細胞の減少は、全身性炎症機序の病態に関与するかもしれない。

膿疱性乾癬の病勢を反映するバイオマーカーとしてYKL-40および血清S100A8/A9が見出されたが、病態にも密接に関連すると思われる。

乾癬患者の三次ゲノムワイド解析で絞りこまれた候補遺伝子の機能が徐々に解明されつつある。乾癬および膿疱性患者に関連した新たな遺伝子多型と薬剤感受性遺伝子がみいだされ、治療指針へ反映が期待される。

3) 表皮水疱症

疾患動物モデルを用いた研究により遺伝子治療実用化に向けてのシミュレーションが行われ、副作用発現なども慎重に検討されてきた。最も先進的な遺伝子治療のモデルといえる。

ゲルなし羊膜付き三次元培養皮膚移植は、現段階の医療水準としては、臨床に提供できる最も進んだ治療であると考えられる。

4) 魚鱗癬様紅皮症

魚鱗癬様紅皮症は新たに研究対象疾患に加えられたため、診断基準を作成して、全国調査を開始した。

水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症の角化異常と、炎症反応の解析が進められている。

E. 結論

天疱瘡、表皮水疱症、膿疱性乾癬と魚鱗癬様紅皮症の稀少難治性皮膚疾患について、疫学統計、遺伝学的調査、ガイドライン作成、病態解明、治療法開発など着実に研究を進めてきた。天疱瘡マウスモデルや、表皮水疱症疾患マウスモデルを用いた遺伝子治療など、世界をリードする研究成果も生まれてきた。その最先端の学術的成果を実際の診療や治療

に還元する努力を続けている。しかし、なお未解決の問題は多く、前向き調査結果も永続的な研究と調査が必要である。次なる研究目標と到達点を設定して、難病医療に寄与するために研究を継続する必要がある。

F. 健康危険情報

G. 研究発表（平成20年度）

1. 論文発表

業績リストを本報告書巻末に掲載した。

2. 学会発表

各研究分担者、研究協力者が各々の報告書に記載しているの、ここでは省略した。

H. 知的所有権の出願・登録状況(予定を含む)

各研究分担者、研究協力者が各々の報告書に記載しているの、ここでは省略した。

I. 引用文献

各研究分担者、研究協力者が各々の報告書に記載した。

[Ⅲ]

分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

臨床調査個人票データによる稀少難治性皮膚疾患（天疱瘡、表皮水疱症、膿疱性乾癬）の臨床疫学像

研究分担者 黒沢美智子 順天堂大学医学部衛生学 准教授

研究要旨 平成20年10月に天疱瘡、表皮水疱症、膿疱性乾癬の臨床調査個人票データを入手し、H16～H18年の各疾患の受給者の性比、H16年の各疾患の性・年齢分布と発症年齢分布を確認した。次に天疱瘡（新規・更新）の病型別分布、病型別重症度、新規の病型別重症度、表皮水疱症（新規・更新）の病型別有症状割合、膿疱性乾癬の新規申請時、発症時または最悪化時、更新者の1年間で最悪化時の有症状割合を確認し、図表で示した。

共同研究者

池田 志孝 順天堂大学医学部皮膚科
岩月 啓氏 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科
皮膚学分野
稲葉 裕 実践女子大学生生活科学部
永井 正規 埼玉医科大学公衆衛生学

A. 研究目的

難治性疾患克服研究事業治療研究対象疾患の医療費受給申請時に提出される臨床調査個人票はH15年より都道府県から厚労省にオンラインでデータが集積され、データベース化されている。

臨床調査個人票データベースシステムが稼働する前は5～10年に一度、特定疾患の疫学に関する研究班と共同で全国疫学調査を行い、臨床疫学像を把握していた。しかし現在、臨床調査個人票データベースを利用することで、申請すればいつでも、全国調査で把握されていた症例よりも多くのデータで臨床疫学像を示すことが可能となった。ここではH20年に入手した臨床調査個人票データで稀少難治性皮膚疾患（天疱瘡、表皮水疱症、膿疱性乾癬）の臨床疫学像を示す。

B. 研究方法

3疾患の臨床調査個人票データは平成20年10月、厚労省に一定の手続きを経て、利用申

請を行い入手した。H13～H19年度の3疾患の入力率、を確認し、H16～H18年の3疾患の新規・更新データを用いて受給者の性比を確認した。次に入力率が最も高かったH16年新規・更新データを用いて、各疾患の性・年齢分布と発症年齢分布を示した。次に天疱瘡（新規・更新）の病型別分布、病型別重症度、新規のみの病型別重症度、表皮水疱症（新規・更新）の病型別有症状割合、膿疱性乾癬（新規申請時、発症時または最悪化時、更新者の1年間で最悪化時）の有症状割合を示した。

（倫理面への配慮）

臨床調査個人票の電子化データは全て匿名で、個人を特定することはできない。

C. 研究結果

天疱瘡は昭和50年、表皮水疱症は昭和62年、膿疱性乾癬は昭和63年に治療研究対象疾患になっている。各疾患の医療費受給開始年からH19年までの受給者数の推移を図1～3に示す。

臨床調査個人票データの入力率は年々上昇しているが、現在まで100%に達していない。各年の3疾患の受給者数と入力数、入力率を表1に示す。入力率はH16年が68～71%と最も高かった。性比（男/女）は天疱瘡では女性が多く0.65～0.67であった。表皮水疱症も

女性がやや多く0.71~0.89、膿疱性乾癬は1.01~1.10とほぼ男女同数であった(表2)。3疾患の新規・更新受給者の性・年齢分布を図4~6に示す。天疱瘡の受給者は男女とも60代がピークで50代~70代が多かった。表皮水疱症の男では10代がピークで、年齢が高くなるほど受給者は減少していた。女では9歳以下がピークで、10代20代と減少し、30代でやや高くなる二峰性を示していた。膿疱性乾癬の男では50代にピーク、女では40代~60代になだらかなピークがあった。

性別発症年齢を図7~9に示す。天疱瘡は男女とも50代にピークがあった。表皮水疱症はほとんどが9歳以下で発症し、膿疱性乾癬は男の30代~50代になだらかなピークがあり、女では20代と50代にピークがある二峰性を示していた。

図10に天疱瘡の病型別分布を示す。尋常性が最も多く65%、次に落葉状23%であった。紅斑性は6%、増殖性は2%であった。病型別に新規・更新データで重症度を確認したところ、紅斑性に軽症者がやや多かったが他の病型では重症度分布に差は認められなかった(表3)。しかし、新規のみのデータ(表4)では、尋常性で重症の割合が27%と最も多く、次に落葉状13.6%が多かった。

表5に表皮水疱症の接合部型32例、栄養障害型180例の各有症状割合を示す。接合部型では「皮膚の水疱・びらん」は100%に認められ、「爪変形・爪脱落」は81%、「水疱・びらん治癒後の癬痕」は75%の症例に認められた。栄養障害型では「皮膚の水疱・びらん」、「爪変形・爪脱落」、「水疱・びらん治癒後の癬痕」が90%以上に認められた。

表6に膿疱性乾癬の新規(申請時、発症時または最も悪化時)・更新(最近1年間で最も悪化時)別、有症状割合を示す。紅斑、膿疱形成、膿海、粘膜疹、発熱の重症割合は「新規最悪化時」と「更新者の1年間の最悪化時」では大きく異なっていた。今回3疾患のH16年度のデータを用いて臨床像を示したが、今後各年のデータを示すことで5年、または10

年の臨床疫学像の変化を確認することも可能となる。

E. 結論

平成20年10月に3疾患の臨床調査個人票データを入手し、H16~H18年の各疾患の受給者の性比、H16年の各疾患の性・年齢分布と発症年齢分布、天疱瘡(新規・更新)の病型別分布、病型別重症度、新規の病型別重症度、表皮水疱症(新規・更新)の病型別有症状割合、膿疱性乾癬(新規申請時、発症時または最悪化時、更新者の1年間で最悪化時)の有症状割合を示した。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1. 黒沢美智子、稲葉 裕、臨床調査個人票データによる難治性皮膚疾患(膿疱性乾癬)の臨床疫学像(第73回日本民族衛生学会総会抄録集, p170-171, 2008)
2. 黒沢美智子、稲葉 裕、永井正規、稀少難治性皮膚疾患「膿疱性乾癬」の臨床疫学像-臨床調査個人票データを用いて-(第67回日本公衆衛生学会総会抄録集, p393, 2008)

I. 引用文献

- 1) 厚生統計協会: 国民衛生の動向, 厚生 の指標, 1975~2003.
- 2) 政府統計の総合窓口e-Stat, 平成19年度衛生行政報告例, <http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/GL02010101.do>

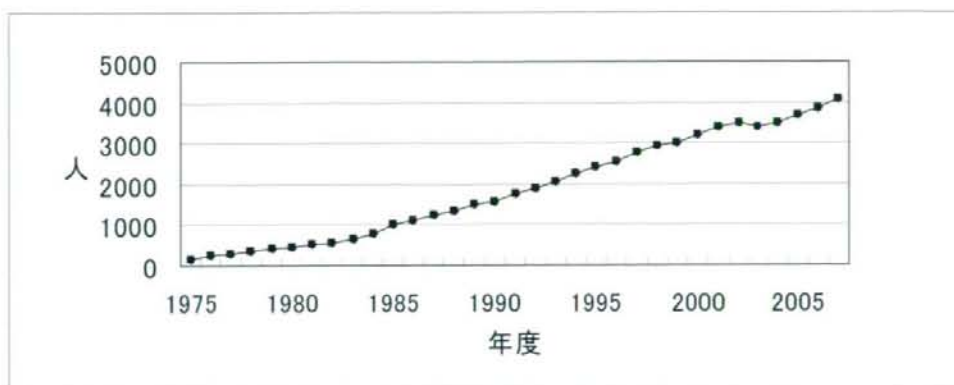


図1 天疱瘡医療受給者証交付件数の推移

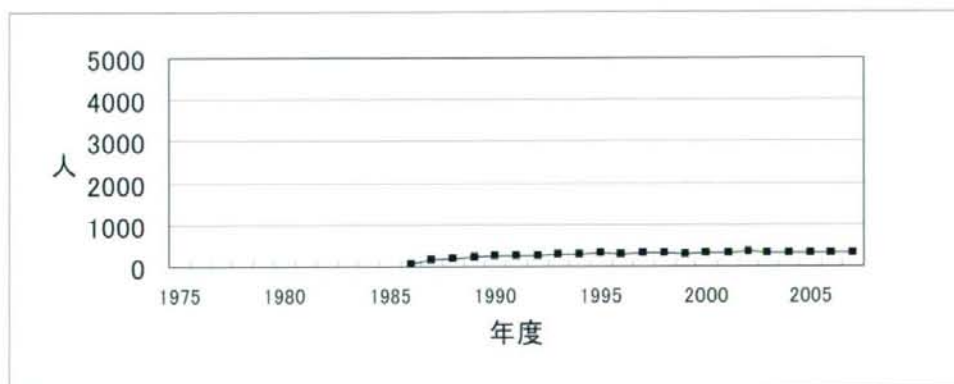


図2 表皮水疱症医療受給者証交付件数の推移

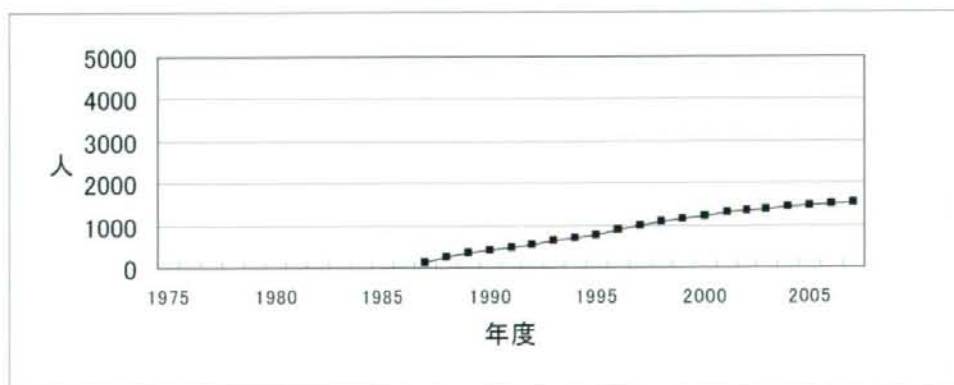


図3 膿疱性乾癬医療受給者証交付件数の推移

年度	天疱瘡 (%)	受給者	表皮水疱症 (%)	受給者	膿疱性乾癬 (%)	受給者数
H13(2001)	123(3.6)	3388	2(0.6)	313	31(0.24)	1315
H14(2002)	551(15.8)	3481	59(17.4)	339	157(11.7)	1338
H15(2003)	2165(63.7)	3399	187(57.5)	325	784(56.8)	1380
H16(2004)	2503(71.4)	3504	230(71.4)	322	976(68.4)	1426
H17(2005)	2198(59.5)	3695	192(59.4)	323	826(56.3)	1468
H18(2006)	1926(50.1)	3843	144(44.0)	327	776(52.2)	1487
H19(2007)	1700(41.6)	4085	125(37.5)	333	518(39.1)	1538

表1 H13-19年臨床調査個人票入力数(率)と各年の受給者数(H20年10月入手データ)

	天疱瘡			表皮水疱症			膿疱性乾癬		
	男	女	性比(男/女)	男	女	性比(男/女)	男	女	性比(男/女)
H16(2004)	1001	1502	0.67	108	122	0.89	499	477	1.05
H17(2005)	871	1327	0.66	87	105	0.83	415	411	1.01
H18(2006)	762	1164	0.65	60	84	0.71	406	370	1.10

表2 3疾患の性比(H16-18年臨床調査個人票新規・更新データ)

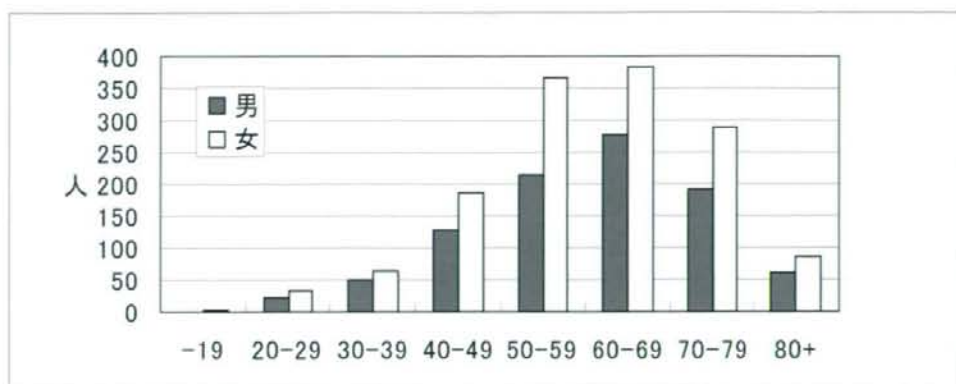


図4 H16年天疱瘡受給者の性・年齢分布

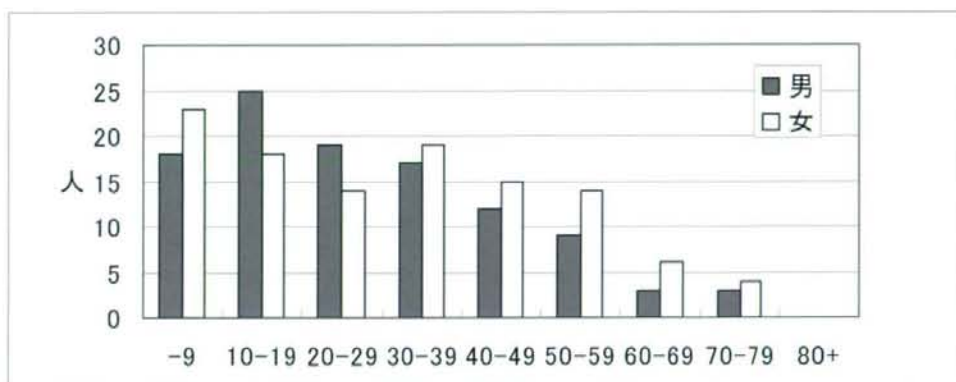


図5 H16年表皮水疱症受給者の性・年齢分布

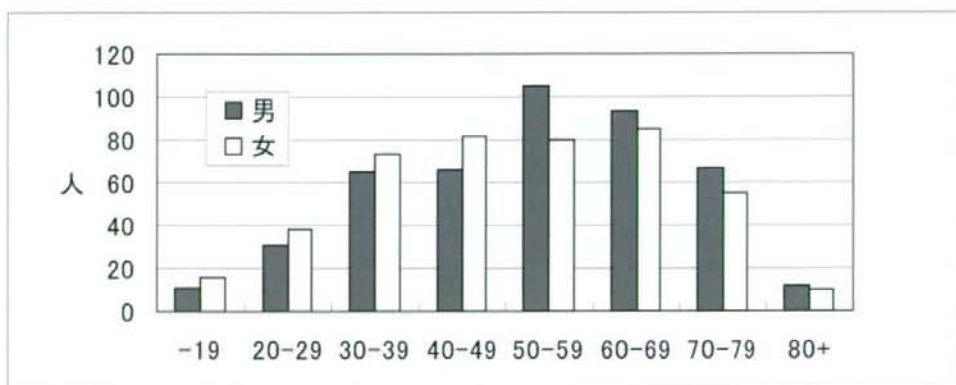


図6 H16年膿疱性乾癬受給者の性・年齢分布

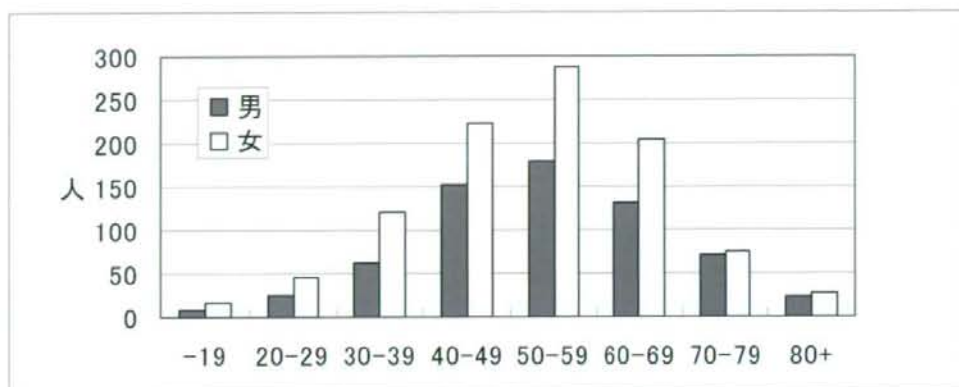


図7 H16年天疱瘡受給者の性別発症年齢分布

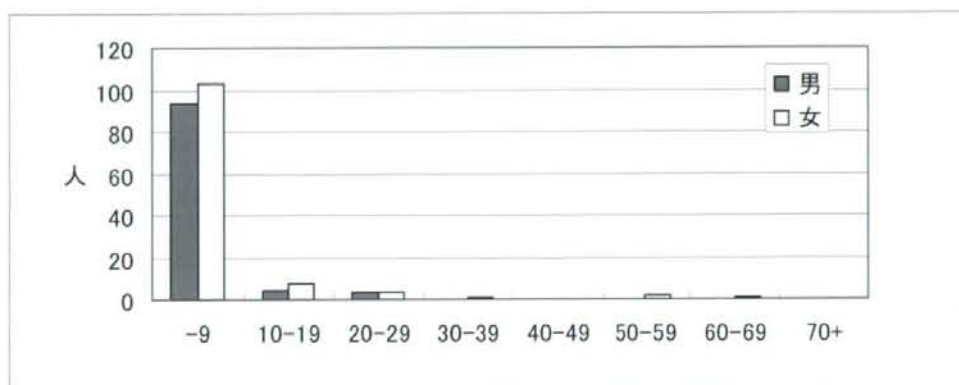


図8 H16年表皮水疱症受給者のの性別発症年齢分布

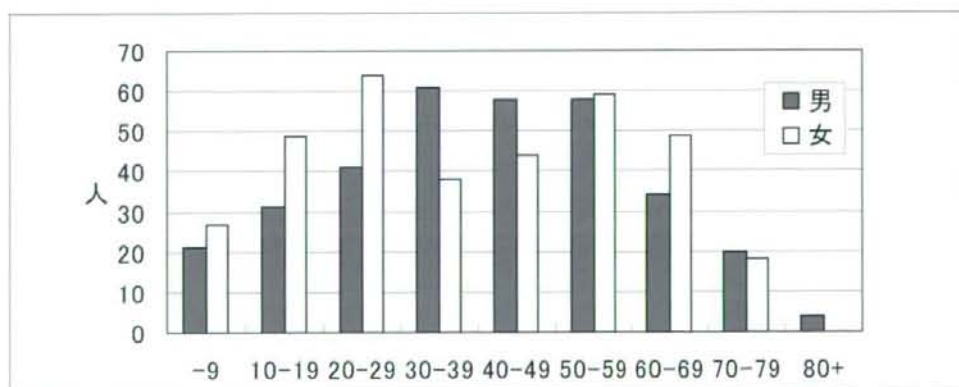


図9 H16年膿疱性乾癬受給者のの性別発症年齢分布