

200936038A

差し替え版

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21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 岩 月 啓 氏

平成22(2010)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21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 岩 月 啓 氏

平成22(2010)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）の生活状況、受診状況、病状経過	11
	研究分担者 黒沢美智子 順天堂大学医学部衛生学准教授	
	膿疱性乾癬新規症例レジストリと追跡調査	21
	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]	
	天疱瘡患者の前駆型と成熟型デスモグレインに対する自己抗体の検討	27
	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	
	天疱瘡における遺伝的背景の検索（検体収集システムの確立について）	31
	研究分担者 天谷雅行 慶應義塾大学病院皮膚科学教室教授	
	本邦の家族性発症天疱瘡のHLA-DR解析と病型および抗体プロフィール	36
	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	
	病因性抗体をより高感度に検出する改良ELISA法の開発	40
	研究分担者 青山裕美 岡山労災病院皮膚科医長	
	天疱瘡発症の分子機構の解析	45
	研究分担者 青山裕美 岡山労災病院皮膚科医長	
	抗ラミニン γ 1類天疱瘡疾患モデルマウスの作製	51
	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]	
	膿疱性乾癬の治療内容の推移－過去に行われた全国調査と臨床調査個人票の比較	59
	研究分担者 黒沢美智子 順天堂大学医学部衛生学准教授	
	膿疱性乾癬（汎発型）の機序解析－乾癬病変部でのバリア機能、アミノ酸、脂質解析	64
	研究分担者 照井 正 日本大学医学部皮膚科学系皮膚科学分野教授	
	膿疱性乾癬（汎発型）の生物学的製剤（TNF α 阻害剤）による治療	68
	研究分担者 照井 正 日本大学医学部皮膚科学系皮膚科学分野教授	
	乾癬感受性遺伝子の同定～Ca ²⁺ 非依存性細胞接着分子～	72
	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	76
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	
膿疱性乾癬の炎症増悪機構と制御に関する研究	80
研究協力者 山西清文 兵庫医科大学皮膚科学主任教授	
膿疱性乾癬の病態解明とその対策に向けて	
–多機能受容体RAGEの信号伝達経路の解析	83
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	
研究協力者 阪口政清 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科細胞生物学分野准教授	
膿疱性乾癬における樹状細胞と表皮細胞の相互作用の可能性について	89
研究分担者 小宮根真弓 自治医科大学医学部皮膚科学准教授	
膿疱性乾癬における血清S100A8/A9蛋白の意義	93
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	

[表皮水疱症]

幽門閉鎖合併単純型表皮水疱症におけるプレクチン発現パターンの解析	99
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	
筋ジストロフィー合併単純型表皮水疱症におけるプレクチンの発現パターン	111
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	
栄養障害型表皮水疱症の病態形成におけるmatrix metalloproteinase 9の役割についての検討	124
研究協力者 濱田尚宏 久留米大学医学部皮膚科学教室講師	
難治性皮膚疾患に対する骨髄幹細胞移植治療実現のための基礎研究	130
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	
レンチウイルスベクターを用いた角化細胞への遺伝子導入法	133
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	
レンチウイルスベクターによる遺伝子導入角化細胞を用いた三次元培養皮膚の作製	137
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	
先天性表皮水疱症の遺伝子治療法開発	141
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	
表皮水疱症の骨髄細胞治療法開発	143
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	

[先天性魚鱗癬様紅皮症]

ヒト表皮角化細胞におけるオートファジーのマーカーであるLC3の分化特異的な発現とその局在－形態学的検討－	145
研究分担者 池田志孝 順天堂大学医学部皮膚科学教授	
ヒト表皮角化細胞におけるオートファジーのマーカーであるLC3の分化特異的な発現とその局在－生化学的検討－	149
研究分担者 池田志孝 順天堂大学医学部皮膚科学教授	
角層細胞間接着構造の変化の免疫電顕的検討	153
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	
角層細胞間接着分子の分解過程－テープストリッピングサンプルにおける解析	156

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におけるケラチンK1変異の関与……………	159
研究分担者 小宮根真弓 自治医科大学医学部皮膚科学准教授	
魚鱗癬に関する医療情報提供と啓発活動について……………	162
研究分担者 橋本 隆 久留米大学医学部皮膚科学教室教授	

IV 診療ガイドライン・その他

膿疱性乾癬(汎発型)診療ガイドライン2010：TNF α 阻害薬を組み入れた治療指針…	169
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	
天疱瘡診療ガイドライン 2010年度診断基準と治療指針案……………	206
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	
研究協力者 谷川瑛子 慶應義塾大学医学部皮膚科学教室講師	
先天性魚鱗癬様紅皮症（水疱型除く）・魚鱗癬症候群調査票（一次・二次）……………	231

V 研究成果の刊行に関する一覧表…………… 237

VI 平成21年度総会プログラム…………… 259

- 平成21年度第1回総会プログラム
- 平成21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	橋本 隆	久留米大学医学部皮膚科学教室	教授	天疱瘡と鑑別疾患の血清診断拠点、 医療情報提供と啓発総括
	天谷 雅行	慶應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)
	青山 裕美	岡山労災病院皮膚科	医長	天疱瘡(発症機序)
	照井 正	日本大学医学部皮膚科学系 皮膚科学分野	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	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	遺伝性皮膚疾患、 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学	教授	先天性魚鱗癬様紅皮症総括(発症機 序と統計)、天疱瘡(疫学)
	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、 患者支援と社会への啓蒙)
	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	主任教授	膿疱性乾癬(新規バイオマーカー)と 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(遺伝子治療、患 者支援と社会への啓蒙)、先天性 魚鱗癬様紅皮症(遺伝子治療)
	谷川 瑛子	慶應義塾大学医学部皮膚科学教室	講師	天疱瘡診断基準・重症度判定
	阪口 政清	岡山大学大学院医歯薬学 総合研究科細胞生物学分野	准教授	膿疱性乾癬 (細胞増殖と炎症機序解明)
	濱田 尚宏	久留米大学医学部皮膚科学教室	講師	先天性魚鱗癬様紅皮症(天疱瘡と 鑑別疾患の血清診断拠点、医療情 報提供と啓発)
	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、患者 支援と社会への啓蒙)

[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）の4疾患群について、1）臨床疫学統計、2）遺伝学的調査、3）病態解明、4）診断・治療法開発、5）生体試料収集・管理と、6）診療ガイドライン作成・改訂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）

臨床個人調査票を用いた疫学統計を継続し、受給対象3疾患（天疱瘡、表皮水疱症、膿疱性乾癬）の患者生活状況、受診状況、病状経過についてのデータをまとめた。Websiteを利用した症例レジストリと追跡調査を構築し、膿疱性乾癬から順次登録を開始中である。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

天疱瘡では疾患感受性HLA解析、とくに家族発症例の解析を行った。表皮水疱症では、筋ジストロフィー合併型において新規のプレクチン遺伝子変異との関連を見出した。膿疱性乾癬における免疫制御に関わるIL-12/34p40、IL-23R、CTLA-4、VEGF 遺伝子多型解析を実施した。

3) 病態解明

①天疱瘡：天疱瘡抗原デスマグレイン分子の翻訳後修飾を解析し、成熟型デスマグレインに対する抗体の病因性について解析を進めた。その成果は、新規ELISA診断キットの開発として結実した。病因性と非病因性天疱瘡抗体価の特性について新知見を得た。p200類天疱瘡の抗原がラミニン γ 1であることを明らかにした。

②膿疱性乾癬：炎症の機軸としての樹状細胞の活性化、炎症増幅としてのPAR2 活性化、S100A8/A9シグナル系、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報告した。

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用いて病態解明を進めた。患児における皮膚障害、腎・造血系合併症の検討を行った。

④魚鱗癬様紅皮症：角層細胞剥離におけるコルネオデスモゾームの分解過程と、オートファジー機序を解析した。水疱型の変異ケラチンK1を導入した細胞におけるサイトカイン産生と皮疹形成機序を解析した。

4) 診断・治療法開発

①天疱瘡：成熟デスマグレインを用いた新規ELISA法および病因抗体価を評価する変法ELISA法を考案した。天疱瘡および類縁疾患の血清学的診断拠点を形成。高用量免疫グロブリン療法の有用性を報告した。抗CD20抗体療法の導入

を検討した。

②膿疱性乾癬：TNF α 阻害薬の導入にあたり治療指針を検討した。

③先天性表皮水疱症：真皮線維芽細胞に発現させたⅧ型コラーゲンで栄養障害型表皮水疱症マウスが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。三次元培養皮膚の臨床応用を推進し、レンチウイルスベクターを用いた遺伝子導入を検討した。マウスモデルを用いて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を検討した。

5) 生体試料収集・管理

生体試料収集に関する調査研究班（武藤班）との共同作業により、研究班が所有している生体試料を確認し、倫理委員会の承認のもと管理・運用法について協議を進めた。

6) 診断・治療のための診療ガイドライン作成と改訂

診療ガイドライン作成・改訂を続け、国際的重症度（PDAI）に基づく天疱瘡診療ガイドラインと、TNF α 阻害薬を組み入れた膿疱性乾癬（汎発型）診療ガイドラインを新規に作成した。

研究分担者名（所属機関名）

橋本 隆（久留米大学・教授）
天谷 雅行（慶応大学・教授）
青山 裕美（岡山労災病院）
照井 正（日本医大・教授）
許 南浩（岡山大学・教授）
小宮根真弓（自治医大・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）
谷川 瑛子（慶応大学・講師）
阪口 政清（岡山大学・准教授）
濱田 尚宏（久留米大学・講師）
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

臨床統計、予後、治療アウトカムの把握は医療の根幹であり、医療行政施策に不可欠である。永続性のある疫学調査研究を実施するための個人調査票解析と症例レジストリによるコホート研究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 自己免疫発症機序解明のために、天疱瘡疾患マウスモデルを用いたT細胞系解析、抗原分子であるデスマグレインの翻訳後修飾、遺伝的背景の解析を進める。水疱形成を細胞・分子レベルで解明する。国際的に通用する診療ガイドラインを作成する。血清学的診断拠点の形成。

②膿疱性乾癬 炎症機序解明のため、樹状細胞関与、脂質受容体、サイトカイン受容体や炎症メディエーターの解析を進める。疾患および薬剤感受性遺伝子の解析を継続する。TNF α 阻害薬を組み入れた診療ガイドラインを作成する。

③表皮水疱症 新たな遺伝子変異と病型についての検索を続ける。疾患動物モデルを用いた遺伝子導入研究をさらに発展させる。とくに、骨髄幹細胞治療

の有効性と安全性を確認する。遺伝子導入した三次元培養皮膚を用いた治療の可能性を探る。

- ④魚鱗癬様紅皮症 全国実態調査（第一次、第二次）を実施する。角化異常機序を分子レベルで解析する。

B. 研究方法

1. 疫学調査と症例レジストリ

- 1) 特定疾患個人調査票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なうためのWebsite入力システムを構築する（大野ら）。

2. 疾患別研究方法

(天疱瘡)

- 1) 天疱瘡モデルマウス解析：デスマグレイン特異性T、B細胞クローン解析（天谷ら）。
- 2) 遺伝的背景解析：集積されたDNAから疾患感受性HLAを解析（天谷、新関ら）。家族発症例について遺伝背景と病型、抗体産生パターンを解析（岩月ら）。
- 3) 水疱形成機序の解析：尋常性天疱瘡IgGと抗デスマグレイン単クローン抗体によるDsg3分解部位と、細胞内シグナルを検討（青山ら）。
- 4) 診断法の開発と血清学的診断拠点：デスマグレイン分子の翻訳後修飾解析を行いより有用な診断法を開発する（天谷ら）。デスマグレインの立体的エピトープを認識する病因性天疱瘡抗体を検出する新規の検査法を提示する（岩月、青山ら）。天疱瘡および関連疾患の血清学的診断拠点として機能（橋本隆ら）。
- 5) 高用量免疫グロブリンの有用性を検

定する（橋本公、天谷ら）。抗CD20抗体療法の導入を検討（天谷ら）。

- 6) 国際的病勢評価基準PDAIを本邦の実情に合わせた診断基準と診療ガイドラインを作成する（天谷、谷川ら）。

(膿疱性乾癬)

- 1) 表皮細胞増殖異常と炎症機序：表皮角化細胞が発現するS100ファミリーとその受容体を検討し、表皮増殖と炎症惹起の機序を解明する（許、阪口ら）。
- 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) 炎症増幅機序の解明：脂質の核内受容体およびサイトカインとそのシグナル系の解析（照井、山西ら）。炎症メディエーターとしてのYKL-40、S100A8/A9とその受容体RAGEの解析（山西、岩月ら）。
- 4) 疾患感受性遺伝子：遺伝的相関解析から絞りこまれた遺伝子の転写産物と機能について解析する（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）。
- 5) 診療ガイドライン改訂：TNF α 阻害薬の安全使用を組み入れた診療ガイドライン改訂。

(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、また静脈ルートの選択など遺伝子治療の実用化を進める（清水ら、金田ら）。PDGFR α 陽性骨髄細胞を用いた効率の良い遺伝子導入系を検討する（玉井ら）。
- 2) 筋ジストロフィー、幽門狭窄を合併する表皮水疱症のプレクチン遺伝子変異と病型の関与を解析する。

3) 培養皮膚移植と遺伝子導入：三次元培養皮膚にレンチウイルスベクターを用いた遺伝子導入を行う(橋本公ら)。

(魚鱗癬様紅皮症)

- 1) 症例全国調査：診断基準を作成し、全国調査を実施する(池田、黒沢ら)。
- 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、落屑機構の病態を明らかにする(山本ら)
- 3) 変異ケラチン導入表皮角化細胞：変異ケラチンK1を遺伝子導入した表皮角化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解析(小宮根ら)

C. 研究結果

1. 疫学調査と症例レジストリの成果

1) 天疱瘡、表皮水疱症、膿疱性乾癬のH16～H19年の性比、H17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)の重症度別、表皮水疱症(新規・更新)の病型別、膿疱性乾癬の新規・更新別に社会活動状況、日常生活状況、受診状況(入院・通院等)、病状の経過を確認した。(黒沢ら)。

2) 疫学倫理委員会の承認を得て、膿疱性乾癬、表皮水疱症のwebsiteからの症例登録を開始した。天疱瘡と魚鱗癬様紅皮症についても登録画面を準備中である(大野ら)。

3) 生体試料の管理・運用について、倫理委員会申請、networkによる登録制について協議を進めた。

2. 疾患別研究成果

(天疱瘡)

1) モデルマウスを用いた解析：単一の天疱瘡特異的T細胞クローンが、多クローン性に天疱瘡抗体を産生させることを論文報告した。

2) 遺伝的背景：本邦の天疱瘡発症に関連したHLA-DRB1領域の解析を実施

した(天谷、新関ら)。家族発症例におけるHLAハプロタイプを報告した(岩月ら)。

3) 水疱形成機序：天疱瘡抗体によるデスマグレイン分解経路とp120ctnの関与を明らかにした(青山)。

4) 診断法：病因活性を持つ天疱瘡抗体は、プロセシングされた成熟デスマグレインを認識することを証明し、それを用いたELISA法はより病勢と反映する検査法となり得る(天谷ら)。病因性と非病原性天疱瘡抗体を区別して測定するために、Ca²⁺キレートによる簡便法が利用可能である(岩月、青山)。全国から送られてくる水疱症血清について血清診断を実施(橋本隆)。

5) 治療法：高用量免疫グロブリン(400mg/kg/日)が難治性天疱瘡に有効であることを論文発表した(橋本公、天谷ら)。抗CD20抗体療法導入の可能性について協議を進めている。

6) 診療ガイドライン作成：国際病勢評価基準PDAI改訂を行い、本邦診断基準に適合する診断基準を組み入れた、診療ガイドラインを作成した(天谷、谷川ら)。

(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、その受容体としてRAGEの検索を行った(許ら)。膿疱性乾癬表皮における炎症増幅機序について新知見を得た。S100A8/A9は、活性化した単球から放出され、関節炎や全身性炎症反応と関連して血清中に高くなる(岩月ら)。

2) 膿疱性乾癬では制御性樹状細胞が減少し、逆に炎症性樹状細胞が早期病変に関与している可能性がある(小宮根ら)。

3) 炎症増幅機序として、Chitinase 3-like 1と、S100A8/A9がRAGEを介して関与している可能性がある(山西

ら、岩月ら)。PAR2活性化(山西)や核内脂質受容体の関与(照井)が示唆された。

- 4) 遺伝的相関解析の結果、①Gタンパク連結型受容体スーパーファミリー(GPCR 遺伝子)、②SEEK 1 遺伝子(HLA class I 領域6p21.3に存在)、③Ca²⁺非依存性細胞接着分子スーパーファミリー、④BTNL2遺伝子が疾患感受性候補遺伝子として絞り込まれた。(小澤ら)。免疫制御に関わるIL-12/34p40、IL-23R、CTLA-4、VEGFの遺伝子多型解析を実施した。膿疱性乾癬は、尋常性乾癬とかなりの部分で重なるが、好中球機能に関わるLMIR1のSNP多型に明らかに違いがみられる、など両疾患は異なる病因により構成される疾患である可能性が示唆された(武藤ら)。
- 5) 診療ガイドライン：TNF α 阻害薬を膿疱性乾癬に使用するための診療ガイドラインを作成した(岩月ら)。

(表皮水疱症)

- 1) 遺伝子変異と病型：幽門狭窄型表皮水疱症では全長、rodlessプレクチンとともに著明に発現が減弱～消失していた。一方、筋ジストロフィー型表皮水疱症では全長のプレクチンは発現していないが、rodlessプレクチンの発現が保たれていた。
- 2) 疾患動物モデルを用いた遺伝子導入治療：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導入することで、ヒトVII型コラーゲン係留線維の発現を確認した。COL17欠損マウスにおいて、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、治癒可能である可能性を示した(清水ら)。栄養障害型表皮水疱症疾患モデルマウスの胎仔と新生仔マウスの骨髄

移植を行いVII型コラーゲンを基底膜部に発現できることが明らかになった(金田ら)。胎生期外胚葉神経堤由来のPDGFR α 陽性骨髄細胞は、骨髄内においてLin-/c-kit-であり、表皮角化細胞分化を起こす可能性がある(玉井ら)。

3) 三次元培養皮膚にレンチウイルスベクターを用いた遺伝子導入を行い、効率のよい導入と、少なくとも14日の蛋白発現を認めた(橋本公ら)。

(魚鱗癬様紅皮症)

- 1) 全国調査：水疱型、非水疱型、葉状魚鱗癬、道化師様魚鱗癬、魚鱗癬症候群について診断基準を作成した。その基準をもとに第一次全国調査を実施した(池田、黒沢ら)。
- 2) 角化異常機序：角層細胞剥離の過程におけるコルネオデスモシンの分解機序を解析した(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が誘導され、水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症の病態形成に関与する(小宮根ら)。

D. 考察

1. 共通研究課題

- 1) 疫学・統計調査と症例レジストリ
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。
症例レジストリによるコホート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思われる。
- 2) 生体試料収集・管理・運用
稀少疾患の生体試料と臨床・遺伝情報の収集は知的財産として貴重であり、適切に管理・運用することは将来の永続的医学研究に不可欠である。個人情報

報保護に配慮した適切な管理体制の構築が重要な課題である。

2. 疾患別研究成果

(天疱瘡)

天疱瘡および関連疾患の抗原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。自己免疫性疾患をおこす根幹の抗原特異的T細胞とB細胞からの自己抗体産生機序について新知見を得た。天疱瘡抗体によるデスモグレイン3分子の分解機序やカテニン系裏打ち蛋白の関与の解明は、天疱瘡の病態理解を進歩させた。

分担研究者（橋本隆ら）の施設は本邦の血清診断拠点として臨床に多大の貢献をしている。診断法においては、病因性天疱瘡抗体を非病原性と区別して測定する簡易法を提案した。

天疱瘡診療ガイドラインには、国際的重症度評価基準PDAIを組み入れて作成した。

天疱瘡治療の高用量ガンマグロブリン製剤の有用性を証明し論文報告した。抗CD20抗体療法についてもさらに検討を行う。

(膿疱性乾癬)

三次ゲノムワイド解析で絞りこまれた候補遺伝子の転写産物の機能解析を、膿疱性および尋常性乾癬を比較しつつ展開してきた。さらに、乾癬および膿疱性患者の免疫応答制御に関わる遺伝子多型と薬剤感受性遺伝子多型の解析は、膿疱性乾癬の病態とともに治療指針にも役立つものと期待される。

S100ファミリーは乾癬や膿疱性乾癬における表皮増殖と炎症増幅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。血清S100A8/A9は膿疱性乾癬の全身性炎症反応や関節炎のバイオマーカーとしての意義がある。膿疱性乾癬における抑制性樹状細胞の減少と炎症性樹状細胞の関与は、全身性炎症機序

の病態に関与するかもしれない。

生物学製剤であるTNF α 阻害薬を有効かつ安全に膿疱性乾癬（汎発型）、とくに妊婦、授乳婦と小児例に使用する場合を想定して診療ガイドラインを改訂した。

(表皮水疱症)

新たにプレクチン遺伝子変異パターンと、筋ジストロフィー合併型と幽門狭窄合併型の関連を解明した。

疾患動物モデルを用いた研究により骨髄幹細胞移植治療をいかに安全に、効率よく実施できるかを検討している。最も先進的な遺伝子治療のモデルといえる。

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が、遺伝子治療を組み入れた治療に向けて研究を進めてきた。

(魚鱗癬様紅皮症)

対象疾患の診断基準を作成して、第一次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、病態解明、治療法開発、診療ガイドライン作成・改訂、生体試料収集と管理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は最先端の研究成果である。その最先端の学術的成果を基盤に、診断キット改良や血清診断拠点として実地診療に役立つ貢献をしてきた。一般診療や治療に還元する努力を続けてきたが、なお未解決の問題は多く、次年度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21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

研究分担者、研究協力者が各々の報告書に記載した。

H. 知的所有権の出願・登録状況（予定を含む）

研究分担者、研究協力者が各々の報告書に記載した。

I. 引用文献

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）
の生活状況、受診状況、病状経過

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 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平成22年2月に入手し、H16～H19年の各疾患受給者の性比、H17年の各疾患の性別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）の重症度別、表皮水疱症（新規・更新）の病型別、膿疱性乾癬の新規・更新別に社会活動状況、日常生活状況、受診状況（入院・通院等）、病状の経過を確認した。天疱瘡では重症であるほど、入院や介助が必要な人の割合が多く、悪化している人の割合も多かった。表皮水疱症は介助が必要な人の割合が他の2疾患より多く、病状の経過は他の2疾患よりも「軽快」の割合が低く、「不変」「徐々に悪化」の割合が多かった。膿疱性乾癬は新規と更新で大きく異なり、更新者より新規申請者に入院や介助が必要な人の割合が多く、悪化している人の割合も多かった。

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。今回、H22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）

の生活状況、受診状況、病状経過について、天疱瘡は重症度別、表皮水疱症は病型別、膿疱性乾癬は新規・更新別に確認した。

B. 研究方法

3疾患の臨床調査個人票データは平成22年2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～H20年の3疾患の入力率を確認し、H16～H19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H17年新規・更新データを用いて、各疾患の性別年齢分布と発症年齢分布を示した。次に同年天疱瘡（新規・更新）の重症度別、表皮水疱症の病型別、膿疱性乾癬の新規・更新別に社会活動状況、日常生活状況、受診状況（入院・通院等）、病状の経過を確認した。（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. 研究結果とD. 考察

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H20年までの受給者数の推移¹⁾²⁾を図1～3に示す。天疱瘡、膿疱性乾癬の受給者数は年々増加傾向にある。

3疾患の各年の臨床調査個人票データの受給者数と入力数、入力率を表1に示す。入力率はH16年まで順調に上昇し、H20年までには100%近くまで入力されると期待されていたが、H16年の約70%をピークにH17以降やや低下傾向にある。入力率はH16年が68～71%と最も高く、H17年は59～66%、H18年は53～60%であった。臨床調査個人票データの100%入力が強くと望まれる。

表2に3疾患のH16～H19年の各年の性比(男/女)を示す。天疱瘡は女性が多く0.65～0.74であった。表皮水疱症も女性がやや多く0.60～0.89、膿疱性乾癬は1.00～1.11と男女ほぼ同数であった。

図4～6に3疾患のH17年新規・更新受給者の性別年齢分布を示す。天疱瘡の受給者は男女とも60歳代がピークで50～70歳代が多かった。表皮水疱症の男では10歳代がピークで、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代で減少し、20歳代でやや高くなり、30歳代以降で減少していた。膿疱性乾癬の男では50-60歳代にピーク、女では50歳代にピークがあり、30歳代にもやや高いピークがあった。

図7～9にH17年新規・更新受給者の性別発症年齢分布を示す。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30～50代になだらかなピークがあり、女では20歳代と50歳代にピークがあるなだらかな二峰性を示していた。

天疱瘡の重症度別生活状況、受診状況、病状経過

表3にH17年天疱瘡の新規・更新別重症度分布を示す。重症度は新規と更新で大きく異なり、更新では5点以下の軽症は80.3%、6-9点の中等度は17.0%、10点以上の重症は2.7%であったが、新規では軽症31.9%、中等度

48.3%、重症19.8%と、新規申請者に重症者が多かった。

表4に天疱瘡の重症度別社会活動状況を示す。全体では家事労働や就労の割合が多かったが、入院は軽症1.9%、中等度9.4%、重症23.1%と、重症度が高いほど多くなっていた。表5に天疱瘡の重症度別日常生活状況を示す。全体で約8割が正常または独力で生活可能であった。部分介助または全面介助は全体では6%であったが、重症では何らかの介助が必要な人は12.4%と高かった。表6に天疱瘡の重症度別受診状況を示す。全体では約8割が「主に通院」だったが、「主に入院」の割合は軽症1.6%、中等度11.8%、重症33.9%と重症であるほど高かった。「入院と通院半々」の割合も軽症2.0%、中等度10.2%、重症14%と重症であるほど高かった。表7に天疱瘡の重症度別の病状経過を示す。全体では軽快が54.1%と最も多く、次に不変が33.0%と多かったが、「軽快」の割合は軽症59.4%、中等度39.5%、重症38%と重症度が高いほど低くなっていた。「徐々に悪化」は軽症3.4%、中等度13.9%、重症20.7%、「急速に悪化」は軽症0.2%、中等度3.7%、重症14.9%と、重症度が高いほど高くなっていた。

表皮水疱症の病型別生活状況、受診状況、病状経過

表8にH17年表皮水疱症(新規・更新)の病型別社会生活状況を示す。入院の割合は他の2疾患よりやや低く、在宅医療の割合がやや高かった。表9にH17年表皮水疱症(新規・更新)の病型別日常生活状況を示す。

全体で約7割が正常または独力で生活が可能であったが、何らかの介助(部分介助または全面介助)が必要な人の割合は24%で、天疱瘡、膿疱性乾癬と比べて多かった。表10にH17年表皮水疱症(新規・更新)の病型別受診状況を示す。全体で約9割弱が通院しており、他の2疾患と比べて自宅で医療や介助を受けて生活している人がやや多いと思われる。表11にH17年表皮水疱症(新規・更新)の病

型別経過を示す。全体で最も多かったのは「不変」で7割を占めていた。天疱瘡では不変よりも軽快の割合が多く、膿疱性乾癬では軽快と不変が各4割であった。表皮水疱症では「軽快」の割合は1割程度で、徐々に悪化が約15%と多かった。

膿疱性乾癬の新規・更新別生活状況、受診状況、病状経過

表12にH17年膿疱性乾癬の新規・更新別の社会生活状況を示す。全体では就労40.3%、次いで家事労働28.5%が多かったが、更新者に家事労働29.3%や在宅医療16.1%の割合が多く、入院の割合は新規13.2%の方が多かった。表13にH17年膿疱性乾癬の新規・更新別日常生活状況を示す。全体では正常または独力で生活可能が85%であったが、部分介助または全面介助の割合は新規11%、更新6.4%と新規の方が多かった。表14にH17年膿疱性乾癬の新規・更新別受診状況を示す。全体で約85%が「主に通院」であったが、新規では60.4%と低く、主に入院の割合が23.1%、「入院と通院半々」13.2%と高かった。表15にH17年膿疱性乾癬の新規・更新別経過を示す。病状経過は新規・更新で大きく異なり、「軽快」の割合が全体で約4割だったが、「不変」の割合が更新で約45%、新規では約19%、「徐々に悪化」と「急速に悪化」の割合が新規で約4割を占めていた。特に「徐々に悪化」は新規12.1%、更新4.9%、「急速に悪化」は新規27.5%、更新4.5%と大きく異なっていた。

E. 結論

平成22年2月に3疾患の臨床調査個人票データを入手し、H16～H19年の各疾患の受給者の性比、H17年の各疾患の性別年齢分布と発症年齢分布を示した。次にH17年天疱瘡（新規・更新）の重症度別、表皮水疱症の病型別、膿疱性乾癬の新規・更新別に社会活動状況、日常生活状況、受診状況（入院・通院等）、病状の経過を確認した。天疱瘡では重症であるほど、入院や介助の必要な人、悪化

している人の割合が多かった。表皮水疱症は何らかの介助が必要な人の割合が他の2疾患より高く、経過は他の2疾患よりも「軽快」の割合が低く、「不変」「徐々に悪化」の割合が高かった。膿疱性乾癬は新規と更新で大きく異なり、更新者より新規申請者に入院や介助が必要な人の割合が多く、悪化している人の割合も多かった。

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、永井正規. 膿疱性乾癬の重症度分布と治療内容－臨床調査個人票データを用いて－. (第68回日本公衆衛生学会総会抄録集、p248,2009)

H. 引用文献

- 1) 厚生統計協会：国民衛生の動向. 厚生
の指標、1975～2009.
- 2) http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/eisei/08/dl/data_007.pdf

図1 天疱瘡医療受給者証交付件数の推移

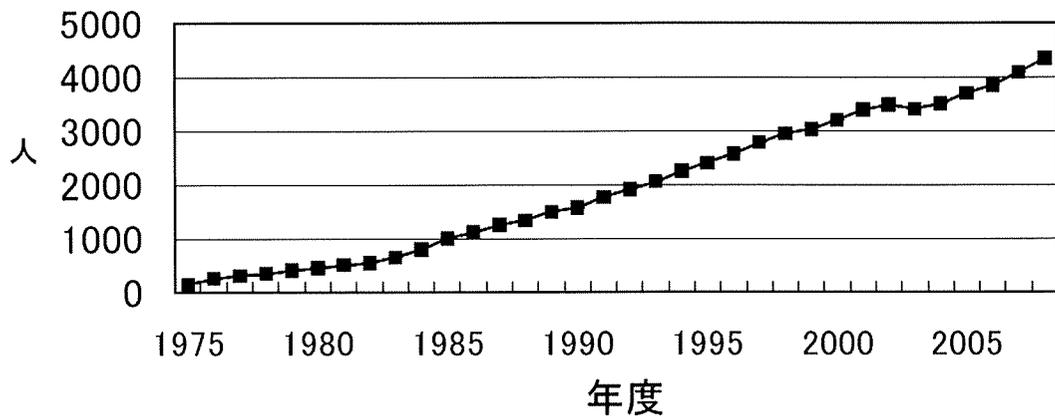


図2 表皮水疱症医療受給者証交付件数の推移

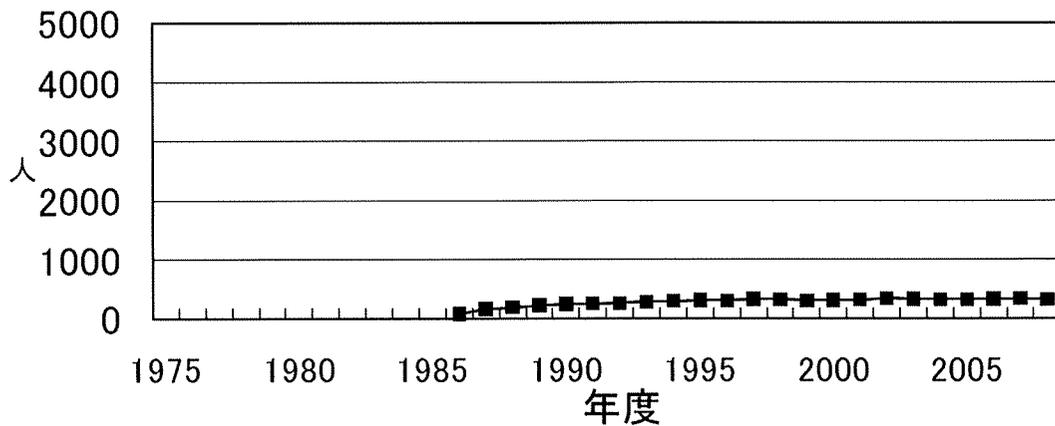


図3 膿疱性乾癬医療受給者証交付件数の推移

