

2014/5104A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)

稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究

平成 26 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 天 谷 雅 行

平成 27(2015)年 3 月

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

## 稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究

平成 26 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 天 谷 雅 行

平成 27(2015)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 天谷雅行 慶應義塾大学医学部皮膚科 教授	
III	分担研究報告	
	・ 臨床症状スコア pemphigus disease area index (PDAI) を用いた天疱瘡の重症度の評価	21
	研究分担者 天谷雅行 慶應義塾大学医学部皮膚科 教授 山上 淳 慶應義塾大学医学部皮膚科 専任講師	
	・ 新たな国際基準に基づいた類天疱瘡の重症度分類の策定	25
	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	
	・ 膿疱性乾癬（汎発型）の診断・重症度基準と診療ガイドライン改訂	35
	研究分担者 岩月啓氏 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 皮膚科学 教授 照井 正 日本大学医学部皮膚科学系皮膚科学分野 教授	
	・ 表皮水疱症の重症度判定基準改定	55
	研究分担者 澤村大輔 弘前大学大学院医学研究科皮膚科学 教授 玉井克人 大阪大学大学院医学系研究科 再生誘導医学寄附講座 教授	
	・ 先天性魚鱗癬の皮膚重症度評価 — 既存データ解析による臨床疫学像の解析 —	59
	研究分担者 池田志孝 順天堂大学大学院医学研究科 皮膚科学・アレルギー学 教授	

秋山真志 名古屋大学大学院医学系研究科  
皮膚病態学分野 教授

黒沢美智子 順天堂大学医学部衛生学講座  
准教授

- ・ 弾性線維性仮性黄色腫に関する研究…………… 63  
研究分担者 宇谷厚志 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科  
皮膚病態学 教授
  
- ・ 実践的な治療と生活指導のための眼皮膚白皮症診療  
ガイドライン作成…………… 69  
研究分担者 鈴木民夫 山形大学医学部皮膚科学講座 教授
  
- ・ 東京医科歯科大学皮膚科で経験した特発性後天性全身性無汗症  
の臨床的検討…………… 71  
研究分担者 横関博雄 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科  
皮膚科学分野 教授
  
- ・ 遺伝性血管性浮腫に関する研究…………… 77  
研究協力者 秀 道広 広島大学大学院医歯薬保健学研究院  
皮膚科学 教授
  
- ・ 肥厚性皮膚骨膜炎の重症度判定と認定基準…………… 81  
研究協力者 新関寛徳 独立行政法人 国立成育医療研究センター  
皮膚科 医長
  
- ・ 天疱瘡の地固め期と治療維持期の免疫抑制剤治療効果の検討…………… 89  
研究分担者 青山裕美 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科  
皮膚科学 准教授
  
- ・ 臨床調査個人票データベースを用いた予後の分析  
— 膿疱性乾癬の頻回再発リスク — …………… 95  
研究分担者 黒沢美智子 順天堂大学医学部衛生学講座  
准教授  
池田志孝 順天堂大学大学院医学研究科  
皮膚科学・アレルギー学 教授

照井 正 日本大学医学部皮膚科学系  
皮膚科学分野 教授

青山裕美 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科  
皮膚科学 准教授

岩月啓氏 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科  
皮膚科学 教授

- ・ 稀少難治性皮膚疾患に関する医療情報提供と啓発…………… 101  
研究分担者 橋本 隆 久留米大学皮膚細胞生物学研究所  
教授
- ・ 生体試料集積 2014-2015…………… 115  
研究分担者 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
- ・ ガイドライン最適化に伴うゲノム解析…………… 121  
研究分担者 下村 裕 新潟大学大学院医歯学総合研究科  
皮膚科学分野 准教授

IV - - 診断基準・重症度分類…………… 125

V - - 業績一覧表…………… 177

VI - - 平成 26 年度総会プログラム…………… 193

[ I ]

班 員 構 成

## 班 員 構 成

研究者名		職名	研究実施場所	主な研究分担
研究代表者	天谷 雅行	教授	慶應義塾大学医学部皮膚科	稀少難治性皮膚疾患 総括
研究分担者	青山 裕美	准教授	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 皮膚科学	症例登録（全般）
	秋山 真志	教授	名古屋大学大学院医学系研究科 皮膚病態学分野	先天性魚鱗癬
	池田 志孝	教授	順天堂大学大学院医学研究科 皮膚科学・アレルギー学	先天性魚鱗癬
	岩月 啓氏	教授	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 皮膚科学	膿疱性乾癬
	宇谷 厚志	教授	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 皮膚病態学	弾性線維性仮性黄色腫
	黒沢 美智子	准教授	順天堂大学医学部衛生学講座	疫学解析（全般）
	澤村 大輔	教授	弘前大学大学院医学研究科 皮膚科学	表皮水疱症
	清水 宏	教授	北海道大学大学院医学研究科 皮膚科学分野	類天疱瘡
	下村 裕	准教授	新潟大学大学院医歯学総合研究科 皮膚科学分野	ガイドライン最適化に伴う ゲノム解析（全般）
	鈴木 民夫	教授	山形大学医学部皮膚科学講座	眼皮膚白皮症
	玉井 克人	教授	大阪大学大学院医学系研究科 再生誘導医学寄附講座	表皮水疱症
	照井 正	教授	日本大学医学部皮膚科学系 皮膚科学分野	膿疱性乾癬
	橋本 隆	教授	久留米大学皮膚細胞生物学研究所	医療情報提供と社会啓発 （全般）
	武藤 正彦	教授	山口大学大学院医学系研究科 皮膚科学分野	生体試料集積（全般）
	山上 淳	専任講師	慶應義塾大学医学部皮膚科	天疱瘡
	横関 博雄	教授	東京医科歯科大学大学院医歯学総合 研究科皮膚科学分野	特発性後天性全身性無汗症
研究協力者	新関 寛徳	医長	独立行政法人 国立成育医療研究 センター 皮膚科	肥厚性皮膚骨膜炎
	秀 道広	教授	広島大学大学院医歯薬保健学研究院 皮膚科学	遺伝性血管性浮腫
	久保 亮治	専任講師	慶應義塾大学医学部皮膚科	天疱瘡
	谷川 瑛子	専任講師	慶應義塾大学医学部皮膚科	天疱瘡

[ II ]

総括研究報告



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
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 天谷雅行 慶應義塾大学医学部皮膚科 教授

【研究要旨】

本研究班の目的は、稀少難治性皮膚疾患を対象として、全国疫学調査、QOL調査による科学的根拠の集積・分析を推進するとともに、医療情報提供と社会啓発活動を通して、臨床現場における医療の質の向上を図り、国民への研究成果の還元を促進することである。さらに、日本皮膚科学会などの関係学会と連携しながら、エビデンスに基づいた診療ガイドラインの作成・改訂や国際シンポジウムの開催など、グローバルな情報発信を行う。

本年度は、難病政策の大きな転換期にあたり、新制度の要求に沿った形での疾患概要の記述、重症度基準、認定基準の設定を主に行った。既に指定難病として認定されていた天疱瘡、表皮水疱症、膿疱性乾癬に関しては、従来の経験を元に、さらに客観性の高い重症度基準を導入した。天疱瘡に関しては、国際基準となっているPDAI（pemphigus disease area index）を利用した基準とした。さらに、多施設共同臨床研究により世界で初めて、PDAIの点数に基づく重症、中等症、軽症の基準値を設定することができた。表皮水疱症に関しては、あらたに重症度基準を設定した。新重症度基準を用いることにより、従来、栄養障害型、接合部型のみが従来指定難病として認定されていたが、それらの疾患の中で軽症例を除外するとともに、従来認定されていなかった単純型の重症例を認定できることになった。遺伝性血管性浮腫は、補体欠損ということから原発性免疫不全症候群のひとつとして含まれているが、現状の治療法を鑑み、現状に即した認定基準を提案することができた。拡大指定難病として、類天疱瘡（後天性表皮水疱症を含む）、先天性魚鱗癬、弾性線維性仮性黄色腫、眼皮膚白皮症、特発性後天性全身性無汗症、肥厚性皮膚骨膜炎に関する疾患概要、重症度基準を設定し、認定基準を提案した。また、疫学解析の基盤を整えるため、既存データベースを強化するとともに、全国規模での各疾患の臨床疫学像・重症度分布を把握する準備を行った。

A. 研究目的

本研究班は、原因不明で治療法が確立していない難治性皮膚疾患に対する医療の基盤を強化するため、各疾患

の診断基準・重症度分類基準の策定と普及、疫学調査とデータベースの作成、全国共通で国際的に通用する診療ガイドラインの開発・改定を目的とする。

## 1. 各疾患群の研究

[天疱瘡] 2010年に発表された診療ガイドラインの改定・最適化を行う。国際的な重症度の指標であるPDAI (pemphigus disease area index) の普及、抗CD20抗体療法の臨床試験などを含む臨床研究を進める。

[類天疱瘡（後天性表皮水疱症を含む）] 指定難病の拡大にあたり、診断基準および重症度判定基準の策定を行う。

[膿疱性乾癬] 特定疾患認定基準改定に伴い、診断基準、重症度判定基準、臨床調査個人票を改定する。2010年に発表されたガイドラインの改定と普及を目的として、患者データベース作成の促進、治療成績の評価、患者QOL調査を進める。

[表皮水疱症] 特定疾患認定基準改定に伴い、単純型を含めた診断基準と重症度判定基準を確立する。重症型新規患者の遺伝子型と臨床型の関連を検討し、患者のQOL調査を行い、診療ガイドラインを作成する。

[先天性魚鱗癬] 指定難病の拡大にあたり、病型分類、診断基準、重症度判定基準の策定を行う。全国調査に基づいた臨床疫学像、診療実態、患者QOL調査を行う。

[弾性線維性仮性黄色腫] 指定難病の拡大にあたり、診断基準および重症度判定基準の策定を行う。

[眼皮膚白皮症] 指定難病の拡大にあたり、診断基準および重症度判定基準の策定を行うとともに、小児慢性特定疾患研究との橋渡しを行う。

[特発性後天性全身性無汗症] 指定難病の拡大にあたり、診断基準および重症度判定基準の策定を行う。

[遺伝性血管性浮腫] 指定難病の拡大

にあたり、診断基準および重症度判定基準の策定を行う。

[肥厚性皮膚骨膜炎] 指定難病の拡大にあたり、診断基準および重症度判定基準の策定を行う。

## 2. 共通研究課題

[症例登録と疫学解析] 全国規模での各疾患の症例登録を進めるとともに、臨床疫学像・重症度分布を把握する。各疾患の臨床調査個人票に基づいたデータベースを解析する。

[医療情報提供と社会啓発] 本研究班の対象疾患に関して、患者および家族への情報提供と普及に努める。各疾患の啓発活動を通じて社会的認知度を上げる。

[生体試料蓄積] 多施設共同で各疾患の臨床情報と連結可能な生体試料を寄託・管理・分譲できるネットワークシステムの整備・拡充に取り組む。

[統括的ゲノム解析] 各疾患における遺伝的背景や遺伝子型と臨床症状との相関関係等を明らかにすることで、診療ガイドラインの最適化に貢献する。

## B. 研究方法

班員の所属施設を拠点として、症例登録や生体試料収集を進めるとともに臨床研究に取り組む。得られた成果を患者に還元するため、医療情報共有と社会啓発活動を継続的に展開する。

### 1. 各疾患群の研究

[天疱瘡] 臨床症状スコアであるPDAIによる重症度判定について評価を行った。ガイドライン最適化のため、抗CD20抗体療法の臨床試験を継続した。[類天疱瘡（後天性表皮水疱症を含む）] 診断基準および重症度判定基準の策定のため、過去の症例を用いて、

臨床症状スコアであるBPDAI (bullous pemphigoid disease area index) による重症度判定の評価を行った。

[膿疱性乾癬] IL-36RN遺伝子異常などの新知見を盛り込んだ診断基準、重症度判定基準の見直しを行った。診療ガイドラインの英訳版を発表するとともに、生物学的製剤と新医療機器を組み入れた改定を検討した。

[表皮水疱症] 1998年に厚生省特定疾患皮膚結合組織調査研究班が作成した案を参考に、診断基準および重症度判定基準を策定した。

[先天性魚鱗癬] 病型分類、診断基準、重症度判定基準の策定を行った。2010年度に行われた全国疫学調査の結果をもとに、各症例の臨床症状および重症度分布を解析した。

[弾性線維性仮性黄色腫] 2010年に行われた全国調査の結果をもとに、診断基準、重症度判定基準の策定を行った。

[眼皮皮膚白皮症] 小児慢性特定疾患との整合性を検討しながら、診断基準、重症度判定基準の策定を行った。疫学に関する全国調査を行った。

[特発性後天性全身性無汗症] 診断基準、重症度判定基準の策定を行った。診療ガイドライン作成のため、過去の経験症例の背景および治療経過などをまとめた。

[遺伝性血管性浮腫] 治療情報（血漿C1-INH製剤の処方情報）および報告例などから、我が国における臨床疫学像を調査した。

[肥厚性皮膚骨膜炎] 経験例および過去の報告例から、診断基準および重症度判定基準の策定を行った。

## 2. 共通研究課題

[症例登録と疫学解析] 本研究班の症例レジストりに登録されたデータ、

臨床調査個人票データベースを活用して、天疱瘡における免疫抑制剤の併用効果、膿疱性乾癬の頻回再発に影響する要因を検討した。

[医療情報提供と社会啓発] ホームページ掲載を継続するとともに、啓発パンフレット改定の準備を行った。

[生体試料蓄積] 2009年度に構築された基本的枠組みを生かしつつ、独立行政法人・医薬基盤研究所・難病研究資源バンクと提携しながら生体試料収集を継続した。

[統括的ゲノム解析] 生体試料バンクとの連携体制を整えるとともに、天疱瘡の新規患者試料の受け入れ、ゲノムDNAの抽出と保存を行った。

### 【倫理面への配慮】

本研究は、「臨床研究に関する倫理指針」（平成 20 年厚生労働省公示第 415 号）を遵守する。また「ヘルシンキ宣言（2000 年改訂）」の趣旨を尊重し、医の倫理に十分配慮して行う。疫学調査は「疫学研究に関する倫理指針（文部科学省、厚生労働省、平成 20 年 12 月 1 日改正）」に基づき、倫理委員会の承認を得た上で行う。各分担施設に関しても同様に行う。以下は、倫理規定による承認。

<慶應義塾大学>

- 1) 「稀少難治性皮膚疾患臨床統計調査研究計画」（20090016）
- 2) 「ステロイド治療抵抗性の天疱瘡患者および類天疱瘡患者、後天性表皮水疱症患者を対象とした Rituximab の効果・安全性の探索的研究」（20090040）
- 3) 「天疱瘡における遺伝的背景の検索」（20090066）
- 4) 「患者検体を用いた自己免疫性

- 皮膚疾患発症機序の解明」  
(20120180)  
<岡山大学>
- 5) 「天疱瘡における遺伝的背景の検索」 (127)
- 6) 「天疱瘡患者における改良ELISA法で検出される病因性抗体値と疾患活動性との関連性についての解析」 (893)
- 7) 「ステロイド治療抵抗性の天疱瘡患者および類天疱瘡患者、後天性表皮水疱症患者を対象としたRituximabの効果・安全性の探索的研究」 (1015, 1492)
- 8) 「稀少難治性皮膚疾患臨床情報レジストリ研究計画」 (651)
- 9) 「稀少難治性皮膚疾患克服のための生体試料の収集に関する研究」 (232, 239)  
<名古屋大学>
- 10) 「遺伝性角化異常症の遺伝子診断」 (1088-4)  
<順天堂大学>
- 11) 「稀少難治性皮膚疾患臨床情報レジストリ研究計画」 (2013037, 03-031)
- 12) 「稀少難治性皮膚疾患克服のための生体試料の収集に関する研究」 (202137, 897)
- 13) 「先天性魚鱗癬の重症度とQOL調査」 (14-135)  
<長崎大学>
- 14) 「多施設患者登録システムによる、弾性線維性仮性黄色腫の臨床像、自然経過、予後、病因、治療の反応性の解析」 (100802191)  
<新潟大学>
- 15) 「天疱瘡における遺伝的背景の検索」 (408)
- 16) 「遺伝性皮膚疾患の遺伝子解析」 (517)
- 17) 「自己免疫性水疱症の遺伝子解析研究」 (558)  
<山口大学>
- 18) 「稀少難治性皮膚疾患克服のための生体試料の収集に関する研究」 (H23-33-2, 151)
- 19) 「稀少難治性皮膚疾患克服のための生体試料の収集に関する研究」 (H23-33-3, 151)
- 20) 「膿疱性乾癬の発症に関与する遺伝要因の解明」 (H24-84, 161)  
<山形大学>
- 21) 「遺伝性色素異常症患者の遺伝子診断」 (H24-139)  
<久留米大学>
- 22) 「自己免疫性水疱症の遺伝子解析研究」 (127)
- 23) 「自己免疫性水疱症の自己抗体研究」 (12164)
- 24) 「自己免疫性水疱症に関するアンケート調査研究」 (14089)  
<東京医科歯科大学>
- 25) 無汗症の疫学調査 (1813)
- C. 研究成果
1. 各疾患群の研究
- [天疱瘡] 研究結果に基づいて、PDAIによる重症度判定基準のカットオフ値を策定した。診療ガイドラインの英語版を発表した。抗CD20抗体療法の臨床試験を継続するとともに、これまでの成績をもとに論文を作成中であり、将来的な先進医療申請への進展などが検討された。
- [類天疱瘡（後天性表皮水疱症を含む）] 研究結果に基づいて、BPDAIによる重症度判定基準のカットオフ値を策定した。指定難病の拡大に向けて、本研究班の総会において診断基準と

重症度基準について検討した。

[膿疱性乾癬] 診断基準および重症度判定基準を確認するとともに、診療ガイドラインの改訂が完了した。まもなく日本皮膚科学会雑誌に掲載予定。

[表皮水疱症] 新しい重症度判定基準を策定し、病型に関わらず皮膚症状および合併症をスコア化して重症度を判定できるように改定した。これまで特定疾患に認定されなかった単純型でも、広範囲の水疱形成や歩行障害など重症と認定すべき臨床症状を呈する症例は特定疾患と認定される。

[先天性魚鱗癬] 病型分類を、1. ケラチン症性魚鱗癬、2. 道化師様魚鱗癬、3. 道化師様魚鱗癬以外の常染色体劣性遺伝性魚鱗癬、4. 魚鱗癬症候群の4亜型とし、指定難病の拡大に向けて、本研究班の総会において診断基準と重症度診断基準について検討した。過去の調査研究で得られた魚鱗癬症候群の臨床データをもとに皮膚の重症度について解析したところ、症例間の多様性が観察された。

[弾性線維性仮性黄色腫] 患者データをもとに、診断基準の改定およびスコア化による重症度判定基準を策定した。指定難病の拡大に向けて、本研究班の総会において診断基準と重症度診断基準について検討した。

[眼皮膚白皮症] 全国調査の結果、年間患者数の概数が把握できた。指定難病の拡大に向けて、本研究班の総会において診断基準と重症度診断基準について検討した。

[特発性後天性全身性無汗症] これまでの経験例について、患者背景および治療経過についての情報がまとめられた。指定難病の拡大に向けて、本研究班の総会において診断基準と重症

度診断基準について検討した。

[遺伝性血管性浮腫] 全国調査の結果、日本における患者数が増加傾向にあることが確認された。今後の診療ガイドライン改定に重要な治療経過などの情報が得られた。

[肥厚性皮膚骨膜症] 指定難病の拡大に向けて、本研究班の総会において診断基準と重症度診断基準について検討した。

## 2. 共通研究課題

[症例登録と疫学解析] 天疱瘡症例における免疫抑制剤の併用効果、膿疱性乾癬における頻回再発要因の解析を通じて、既存のデータベースが十分に生かされることが示された。

[医療情報提供と社会啓発] ウェブサイトでの情報更新を継続するとともに、「天疱瘡・類天疱瘡友の会」、「魚鱗癬の会」、「表皮水疱症患者会」などの交流会で情報発信を行った。またアンケート調査などを通じて、より要望に応える形態について検討を重ねた。

[生体試料蓄積] 新たな疾患の生体試料を集積する一方、生体試料バンクのウェブサイトを充実させた。また、生体試料の移転に必要な倫理審査の承認施設数は着実に増加してきている。

[統括的ゲノム解析] 各施設との連携を強め、円滑に試料提供が受けられる体制を整えた。また、過去に施行した天疱瘡患者のSNPアレイデータを解析中である。

## D. 考 察

研究計画の達成度について考察するとともに、次年度以降の研究計画について以下に述べる。

### 1. 各疾患群の研究

[天疱瘡] 本年度は、PDAIによる重症度

判定基準についての論文、診療ガイドライン英語版の2本が Journal of Dermatology に掲載された。3年計画の終了までに診療ガイドラインの改訂を予定しており、ガイドライン最適化に重要な治療成績評価、抗CD20抗体療法の臨床試験を来年度以降も継続する。

[類天疱瘡（後天性表皮水疱症を含む）] 指定難病としての認定をめざして、策定された診断基準と重症度判定基準について本研究班の総会において検討し、最終案を厚生労働省に提出した。臨床症状スコアBPDAIの普及が十分でない、粘膜類天疱瘡の重症度の評価法など、まだ課題もあるが、3年計画の終了までに診療ガイドラインの策定をめざす。

[膿疱性乾癬] 症例データベースの基盤が整備され、得られた情報を生かした診療ガイドラインの改訂も完了し、計画は順調に進捗している。次年度以降は、診療ガイドライン英語版の発表、国際シンポジウム開催とガイドライン評価を含めた患者QOL調査を予定している。

[表皮水疱症] 今回改訂された重症度判定基準は、病型に関わらず皮膚症状および合併症をスコア化して重症度を判定できるようになっており、遺伝子診断や免疫染色など特殊検査をもとにした判定項目は必要最小限とされた。これにより、一般医療施設に勤務する皮膚科専門医や難病認定医が通常診療時に判定できるようになった。次年度以降は、患者QOL調査を行うとともに、診療ガイドラインの作成に着手する。

[先天性魚鱗癬] 指定難病としての認定をめざして、策定された診断基準と重症度判定基準について本研究班の

総会において検討し、最終案を厚生労働省に提出した。病型間および症例間で臨床症状の多様性が観察されたことから、次年度以降に予定している重症度分布および患者QOL調査の重要性が増したと考えられ、3年計画の終了までに各亜型を網羅したガイドラインの作成が期待される。

[弾性線維性仮性黄色腫] 指定難病としての認定をめざして、策定された診断基準と重症度判定基準について本研究班の総会において検討し、最終案を厚生労働省に提出した。より正確な診断のため、さらに症例を集積していくとともに、次年度から診療ガイドラインの作成に取り組んでいく。

[眼皮膚白皮症] 指定難病としての認定をめざして、策定された診断基準と重症度判定基準について本研究班の総会において検討し、最終案を厚生労働省に提出した。疫学調査により患者数が把握できたことは、今後の臨床研究に有益と考えられる。また今後の課題として、遺伝子解析による正確な診断法の普及などが挙げられた。

[特発性後天性全身性無汗症] 指定難病としての認定をめざして、策定された診断基準と重症度判定基準について本研究班の総会において検討し、最終案を厚生労働省に提出した。次年度以降の診療ガイドラインの作成にあたり、本年度の研究で得られた過去の症例情報を活用していきたい。

[遺伝性血管性浮腫] 患者数が急速に増加しつつある一方で、気管挿管など不十分または不適切な医療が行われている実態も明らかとなった。急性期の治療薬であるC1-INH製剤の適応拡大などを検討するためにも、今後さらなる患者実態調査とともに適切な治

療方法の確立が望まれる。

[肥厚性皮膚骨膜炎] 指定難病としての認定をめざして、策定された診断基準と重症度判定基準について本研究班の総会において検討し、最終案を厚生労働省に提出した。今後は本格的な全国調査を行い、患者数および罹患実態の把握は必要と考えられた。

## 2. 共通研究課題

[症例登録と疫学解析] 本年度の研究では、作成された症例レジストリおよびデータベースが活用されたが、さらに症例数が増えれば、より精度の高い予後の解析などが可能となる。さらなる症例の蓄積とともに、将来的には累積されたデータを有効に生かすために、過去のデータベースとの連結が期待される。

[医療情報提供と社会啓発] ウェブサイト、パンフレットを通じて、医療従事者、患者および家族、社会やメディアに対して、一定の医療情報提供はできていると考えられる。今後は患者会への継続的な支援、社会啓発活動などへの取り組みが、より重要になるだろう。

[生体試料蓄積] 保存されている生体試料および参加施設は徐々に増加してきている。今後は、研究者に提供できる生体試料をより高品質にするため、遺伝子情報の添付など手法の開発に取り組む必要がある。

[統括的ゲノム解析] 少しずつ検体が集められ、ゲノム解析が進行している。ただし信頼度の高い統計学的処理を行うためには、より多くの試料が必要であり、次年度以降も試料収集のための体制を整えていく。

## E. 結 論

前述したように、本研究班の目的は

稀少難治性皮膚疾患における、1) 診療ガイドライン作成・改訂、2) データベース作成・疫学解析、3) 情報提供と社会啓発であり、各疾患グループと横断グループが協調しながら着実に目標に進んでいる。特に本年度は、難病対策の端境期にあたり、既存の指定難病（天疱瘡、表皮水疱症、膿疱性乾癬）の認定基準の見直し、拡大対象の候補疾患（類天疱瘡、先天性魚鱗癬、弾性繊維性仮性黄色腫、眼皮膚白皮症、特発性後天性全身性無汗症、遺伝性血管性浮腫、肥厚性皮膚骨膜炎）における診断基準と重症度判断基準の策定と検証を重点的に行った。

まだ3年計画の1年目が終わったばかりであり、次年度以降も有用な成果を挙げ、対象疾患の患者をはじめとした国民生活に有意義に還元できるような研究活動を引き続き行っていく。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表（平成 26 年度）

書籍（和文）

1. 青山裕美, 水疱症 自己抗体の抗原検索, 宮地良樹, 定番 皮膚科外来検査のすべて, 文光堂（東京）, 152-154, 2014
2. 橋本隆, 臓器特異性自己免疫性疾患のプロトタイプとしての自己免疫性水疱症の最新の知見, 松村稔, 吉田佳代, 市原達矢, アレルギー・免疫 11 月号, 医療ジャーナル社（大阪府）, 17-19, 2014
3. 武藤正彦, 掌蹠角化症, 渡辺晋一, 古川福実, 皮膚疾患 最新の治療 2015-2016, 南江堂（東京）, 145, 2015

雑誌 (欧文)

1. Shimizu T, Takebayashi T, Sato Y, Niizeki H, Aoyama Y, Kitajima Y, Iwatsuki K, Hashimoto T, Yamagami J, Werth VP, Amagai M, Tanikawa A, Grading criteria for disease severity by pemphigus disease area index., *J Dermatol*, 41(11):963-973,2014
2. Committee for guidelines for the management of pemphigus disease, Amagai M, Tanikawa A, Shimizu T, Hashimoto T, Ikeda S, Kurosawa M, Niizeki H, Aoyama Y, Iwatsuki K, Kitajima Y, Japanese guidelines for the management of pemphigus., *J Dermatol*, 41(6):471-486,2014
3. Niizeki H, Shiohama A, Sasaki T, Seki A, Kabashima K, Otsuka A, Takeshita M, Hirakiyama A, Okuyama T, Tanese K, Ishiko A, Amagai M, Kudoh J, The novel SLCO2A1 heterozygous missense mutation p.E427K and nonsense mutation p.R603\* in a female patient with pachydermoperiostosis with an atypical phenotype, *Br J Dermatol*, 170(5):1187-1189,2014
4. Niizeki H, Shiohama A, Sasaki T, Seki A, Kabashima K, Otsuka A, Kosaki K, Ogo A, Yamada T, Miyasaka M, Matsuoka K, Hirakiyama A, Okuyama T, Matsuda M, Nakabayashi K, Tanese K, Ishiko A, Amagai M, Kudoh J, The complete type of pachydermoperiostosis: A novel nonsense mutation p.E141\* of the SLCO2A1 gene, *Dermatol Sci*, 75(3):193-195,2014
5. Shimizu Y, Ogawa Y, Sugiura K, Takeda J, Sakai-Sawada K, Yanagi T, Kon A, Sawamura D, Shimizu H, Akiyama M, A palindromic motif in the -2084 to -2078 upstream region is essential for ABCA12 promoter function in cultured human keratinocytes., *Sci Rep.*, 4:6737,2014
6. Yoshihara N, Nakano H, Sawamura D, Ikeda S, Novel missense mutation of COL7A1 in a recessive dystrophic epidermolysis bullosa patient with mild clinical phenotype., *J Dermatol*, 41(10):939-940,2014
7. Moritsugu R, Tamai K, Nakano H, Aizu T, Nakajima K, Yamazaki T, Sawamura D, Functional analysis of the nuclear localization signal of the POU transcription factor Skn-1a in epidermal keratinocytes., *Int J Mol Med.*, 34(2): 539-544,2014, DOI: 10.3892/ijmm.2014.1803
8. Park K, Nakano H, Sawamura D, Kabashima K, Miyachi Y, A case of dominant dystrophic epidermolysis bullosa with diabetes mellitus presenting as progressive recalcitrant blisters and erosions., *Int Wound J.*, 11(5):567-568,2014
9. Sugiura K, Muto M, Akiyama M, Card 14 c.526G > C(p.Asp176His) is a significant risk factor for generalized pustular psoriasis with psoriasis vulgaris in the Japanese cohort., *J Invest Dermatol*, 134:1755-1757,2014
10. Nakamura Y, Takahata H, Teye K, Ishii N, Hashimoto T, Muto M, A case of pemphigus herpetiformis-like atypical pemphigus with IgG anti-desmocolin 3 antibodies., *Br J Dermatol*, 171:1555-1608,2014
11. Nakahara T, Takagi A, Yamagami J, Kamiya K, Aoyama Y, Iwatsuki K,



- Ikeda S, High Anti-Desmoglein 3 Antibody ELISA Index and Negative Indirect Immunofluorescence Result in a Patient With Pemphigus Vulgaris in Remission: Evaluation of the Antibody Profile by Newly Developed Methods., *JAMA Dermatol*, 150(12):1327-1330,2014
12. Demitsu T, Yamada T, Nakamura S, Kakurai M, Dohmoto T, Kamiya K, Aoyama Y, Iwatsuki K, Yamagami J, Ohyama B, Ohata C, Koga H, Hashimoto T, Detection of Autoantibodies to Precursor Proteins of Desmogleins in Sera of a Patient with Bowen Carcinoma., *Acta Derm Venereol*, 94(5):601-603,2014
13. Kurata M, Mizukawa Y, Aoyama Y, Shiohara T, Herpes simplex virus reactivation as a trigger of mucous lesions in pemphigus vulgaris., *Br J Dermatol*, 171(3):554-560,2014
14. Ujiie H, Sasaoka T, Izumi K, Nishie W, Shinkuma S, Natsuga K, Nakamura H, Shibaki A, Shimizu H, Bullous pemphigoid autoantibodies directly induce blister formation without complement activation., *J Immunol*, 193:4415-4428,2014
15. Nishie W, Natuga K, Nakamura H, Ito T, Toyonaga E, Sato H, Shimizu H, A recurrent 'hot spot' glycine substitution mutation, G2043R in COL7A1, induces dominant dystrophic epidermolysis bullosa associated with intracytoplasmic accumulation of pro-collagen VII., *J Dermatol Sci*, 75:63-71,2014
16. Akiyama T, Niyonsaba F, Kiatsurayanon C, Nguyen TT, Ushio H, Fujimura T, Ueno T, Okumura K, Ogawa H, Ikeda S, The human cathelicidin LL-37 host defense peptide upregulates tight junction-related proteins and increases human epidermal keratinocyte barrier function., *J Innate Immun*, 6(6):739-753,2014
17. Hattori F, Kiatsurayanon C, Okumura K, Ogawa H, Ikeda S, Okamoto K, Niyonsaba F, The antimicrobial protein S100A7/psoriasin enhances the expression of keratinocyte differentiation markers and strengthens the skin's tight junction barrier., *Br J Dermatol*, 171(4):742-753,2014
18. Mine Y, Iwanaga A, Ikehara S, Koike Y, Takamura N, Utani A, Pseudoxanthoma elasticum-like skin lesions with congenital erythropoietic porphyria., *Eur J Dermatol*, 24:401-402,2014
19. Tanioka M, Utani A, Tamura H, Yoshimura N, Kashiwagi N, Kondo E, Konishi I, Miyachi Y, Calcification of the placenta in a woman with pseudoxanthoma elasticum with a mutation of the ABCC6 gene., *J Dermatol*, 41:189-191,2014
20. Ito T, Furukawa F, Iwatsuki K, Matsue H, Shimada S, Takigawa M, Tokura Y, Efficacious treatment of psoriasis with low-dose and intermittent cyclosporin microemulsion therapy., *J Dermatol*, 41:377-381,2014
21. Mabuchi T, Ota T, Manabe Y, Ikoma N, Ozawa A, Terui T, Ikeda S, Inoko H, Oka A, HLA-C\*12:02 is a susceptibility factor in late-onset type of psoriasis in Japanese., *J Dermatol*, 41:697-704,2014

22. Vinay K, Kanwar AJ, Sawatkar GU, Dogra S, Ishii N, Hashimoto T, Successful use of rituximab in the treatment of childhood and juvenile pemphigus., *J Am Acad Dermatol*, 71(4):669-675,2014
23. Hida T, Kase K, Hamada T, Matsuda M, Hashimoto T, Yamashita T, Ankyloblepharon-ectodermal defects-cleft lip/palate syndrome: a case with a novel p63 mutation associated with abnormal keratohyalin granules., *Eur J Dermatol*, 24(4):495-497,2014
24. Hayakawa T, Furumura M, Fukano H, Li X, Ishii N, Hamada T, Ohata C, Tsuruta D, Shimozato K, Hashimoto T, Diagnosis of oral mucous membrane pemphigoid by means of combined serologic testing., *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 117(4):483-496,2014
25. Zenke Y, Nakano T, Eto H, Koga H, Hashimoto T, A case of vancomycin-associated linear IgA bullous dermatosis and IgA antibodies to the alpha3 subunit of laminin-332., *Br J Dermatol*, 170(4):965-969,2014
26. Sato M, Oiso N, Koga H, Ishii N, Matsuda H, Hayamizu K, Saitou K, Doi K, Hashimoto T, Kawada A, Mucosal dominant-type pemphigus vulgaris associated with gastrointestinal stromal tumor., *Eur J Dermatol*, 24(4):494-495,2014
27. Furuya A, Takahashi E, Ishii N, Hashimoto T, Satoh T, IgG/IgA pemphigus recognizing desmogleins 1 and 3 in a patient with Sjögren's syndrome., *Eur J Dermatol*, 24(4):512-513,2014
28. Hara H, Makino T, Matsui K, Takegami Y, Koga H, Fukuda S, Ishii N, Shimizu T, Unusual bullous pemphigoid without infiltration of inflammatory cells in the skin lesions., *Eur J Dermatol*, 24(4):488-489,2014
29. Sato H, Toriyama K, Yagi S, Takanari K, Takama H, Sawada M, Hashimoto T, Kamei Y, Surgical Correction of Microstomia in a Patient With Antilaminin 332 Mucous Membrane Pemphigoid., *Ann Plast Surg*, 72(5):553-555,2014
30. Hatano Y, Ishikawa K, Koga H, Ishii N, Hashimoto T, Takeo N, Shimada H, Sakai T, Okamoto O, Fujiwara S, A case of concurrent pemphigoid vegetans and pemphigus vegetans remitted without oral corticosteroid., *Br J Dermatol*, 170(5):1192-1194,2014
31. Demitsu T, Yamada T, Nakamura S, Kakurai M, Dohmoto T, Kamiya K, Aoyama Y, Iwatsuki K, Yamagami J, Ohyama B, Ohata C, Koga H, Hashimoto T, Detection of Autoantibodies to Precursor Proteins of Desmogleins in Sera of a Patient with Bowen Carcinoma., *Acta Derm Venereol*, 94(5):601-603,2014
32. Kanwar AJ, Vinay K, Sawatkar GU, Dogra S, Minz RW, Shear NH, Koga H, Ishii N, Hashimoto T, Clinical and immunological outcomes of high and low dose rituximab treatments in pemphigus patients. A randomized comparative observer blinded study., *Br J Dermatol*, 170(6):1341-1349,2014
33. Aoki N, Nakajima K, Shiga T, Koga H, Hashimoto T, Sano S, A case of

- anti-BP180 type mucous membrane pemphigoid treated with intravenous immunoglobulin., *J Dermatol*, 41(6):557-559,2014
34. Osawa M, Ueda-Hayakawa I, Isei T, Yoshimura K, Fukuda S, Hashimoto T, Okamoto H, A case of childhood bullous pemphigoid with IgG and IgA autoantibodies to various domains of BP180., *J Am Acad Dermatol*, 70(6):e129-131,2014
35. Takayama N, Nakazono S, Kumagai J, Kawamura T, Suzuki F, Ishii N, Hashimoto T, Namiki T, Case of subepidermal bullous disease with diffuse esophageal involvement presenting with immunoglobulin G autoantibodies to both the BP180 NC16a and C-terminal domains, and immunoglobulin A autoantibodies to the BP180 NC16a domain., *J Dermatol*, 41(7):665-667,2014
36. Nagamoto E, Fujisawa A, Jinnin M, Koga H, Ishii N, Hashimoto T, Yoshino Y, Case of pemphigoid vegetans positive with both BP180 and BP230 in enzyme-linked immunosorbent assays., *J Dermatol*, 41(7):667-668,2014
37. Kanaoka M, Matsukura S, Ishikawa H, Matsuura M, Ishii N, Hashimoto T, Aihara M, Paraneoplastic pemphigus associated with fatal bronchiolitis obliterans and appearance of anti-BP180 antibodies in the late stage of the disease., *J Dermatol*, 41(7):628-630,2014
38. Tsuchisaka A, Kawano H, Yasukochi A, Teye K, Ishii N, Koga H, Sogame R, Ohzono A, Krol RP, Kawakami T, Furumura M, Ohata C, Li X, Hashimoto T, Immunological and Statistical Studies of Anti-BP180 Antibodies in Paraneoplastic Pemphigus., *J Invest Dermatol*, 134(8):2283-2287,2014
39. Matsukura S, Takahashi K, Hirokado M, Ikezawa Y, Nakamura K, Fukuda S, Hashimoto T, Ikezawa Z, Aihara M, Kambara T, Recalcitrant pemphigus herpetiformis with high titer of immunoglobulin G antibody to desmoglein 1 and positive IgG antibody to desmocollin 3, elevating thymus and activation-regulated chemokine., *Int J Dermatol*, 53(8):1023-1026,2014
40. Qian H, Kusuhara M, Li X, Tsuruta D, Tsuchisaka A, Ishii N, Koga H, Hayakawa T, Ohara K, Karashima T, Ohyama B, Ohata C, Furumura M, Hashimoto T, B-cell activating factor detected on both naive and memory B-cells in bullous pemphigoid., *Exp Dermatol*, 23(8):596-605,2014
41. Yoneda K, Moriue J, Demitsu T, Ishii N, Kubota Y, Hashimoto T, Case of mucous membrane pemphigoid with autoantibodies solely to the  $\gamma$ 2-subunit of laminin-332., *J Dermatol*, 41(8):766-767,2014
42. Ludwig RJ, Borradori L, Diaz LA, Hashimoto T, Hertl M, Ibrahim SM, Jonkman MF, Kitajima Y, Murrell DF, Schmidt E, Shimizu H, Stanley JR, Woodley D, Zillikens D, From epidemiology and genetics to diagnostics, outcome measures and novel treatments in autoimmune bullous diseases., *J Invest Dermatol*,

- 134(9):2298-2300,2014
43. Minakawa S, Kaneko T, Rokunohe D, Nakajima K, Matsuzaki Y, Nakano H, Hashimoto T, Sawamura D, Pemphigoid gestationis with prepartum flare., *J Dermatol*, 41(9):850-851,2014
44. Jang HW, Chun SH, Lee JM, Jeon J, Hashimoto T, Kim IH, Radiotherapy-induced pemphigus vulgaris., *J Dermatol*, 41(9):851-852,2014
45. Alloo A, Strazzula L, Rothschild B, Hawryluk E, Levine D, Hoang MP, Koga H, Hashimoto T, Kroshinsky D, Refractory antilaminin  $\gamma$ 1 pemphigoid successfully treated with intravenous immunoglobulin and mycophenolate mofetil., *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 28(10):1401-1403,2014
46. Igarashi M, Tsunemi Y, Koga H, Hashimoto T, Tateishi C, Tsuruta D, Ishii M, Kawashima M, Anti-laminin  $\gamma$ 1 pemphigoid associated with pustular psoriasis., *Eur J Dermatol*, 24(5):629-630,2014
47. Sasai S, Nishikawa R, Ohzono A, Hayakawa T, Tsuruta D, Kudoh K, Kikuchi T, Hashiguchi M, Ohata C, Furumura M, Koga H, Ishii N, Hashimoto T, Characterization of Two Cases of Bullous Pemphigoid Reactive Only with BP230 on Japanese Enzyme-linked Immunosorbent Assays., *Acta Derm Venereol*, 94(6):734-736,2014
48. Uchiyama R, Ishii N, Arakura F, Kiniwa Y, Nakazawa K, Uhara H, Hashimoto T, Okuyama R, IgA/IgG Pemphigus with Infiltration of Neutrophils and Eosinophils in an Ulcerative Colitis Patient., *Acta Derm Venereol*, 94(6):737-738,2014
49. Uchida S, Oiso N, Koga H, Ishii N, Okahashi K, Matsuda H, Hashimoto T, Kawada A, Refractory bullous pemphigoid leaving numerous milia during recovery., *J Dermatol*, 41(11):1003-1005,2014
50. Ansai SI, Hashizume S, Kawana S, Tateishi C, Koga H, Hashimoto T, Case of anti-laminin gamma-1 pemphigoid with antibody against C-terminal domain of BP180 in a patient with psoriasis vulgaris., *J Dermatol*, 41(11):1031-1033,2014
51. Sekiya A, Koderu M, Yamaoka T, Iwata Y, Usuda T, Ohzono A, Yasukochi A, Koga H, Ishii N, Hashimoto T, A case of lichen planus pemphigoides with autoantibodies to the NC16a and C-terminal domains of BP180 and to desmoglein-1., *Br J Dermatol*, 171(5):1230-1235,2014
52. Li X, Qian H, Ishii N, Yamaya M, Fukuda H, Mukai H, Hirako Y, Hashimoto T, A case of concurrent anti-laminin  $\gamma$ 1 pemphigoid and anti-laminin 332-type mucous membrane pemphigoid., *Br J Dermatol*, 171(5):1257-1259,2014
53. Nakamura Y, Takahata H, Teye K, Ishii N, Hashimoto T, Muto M, A case of pemphigus herpetiformis-like atypical pemphigus with IgG anti-desmoglein 3 antibodies., *Br J Dermatol*, 171(6):1588-1590,2014
54. Miyamoto S, Chikazu D, Yasuda T, Enomoto A, Oh-i T, Hirako Y, Tsuchisaka A, Yasukochi A, Sogame R, Teye K, Koga H, Ishii N, Qian H, Li X,