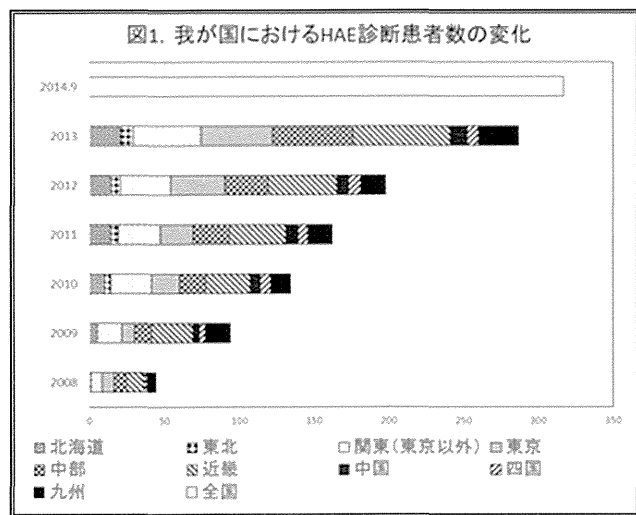


C. 研究結果

我が国における遺伝性血管性浮腫診断者数は年々増加しており、平成 26 年には 317 人の診断が確認された。なお、増加率について、地域による違いは見られなかった (図 1)。



我が国で遺伝性血管性浮腫の診療経験を持つ医師は 387 人把握でき、そこから計 171 人の患者情報を得ることができた。そのうちの 20 人 (11.7%) が血縁者の血管性浮腫による死亡を経験し、9.4%に気管挿管または気管切開の既往があり、2.8%に原因不明の腹部切開術を施行された経験があった。病歴、臨床症状を踏まえて診断が確定的と考えられる患者の臨床検査結果から、遺伝性血管性浮腫と診断するための C1-INH 活性値は 50%以下とすることが適当と結論された。重症度については、「補充療法 (阻害薬等の代替治療薬の投与を含む) を継続的に実施する (断続的な場合も含めて概ね 6 か月以上) 場合」を重症とし、「継続的には必要でない場合」を中等症とすると結論した。

治療については、発作時にはより早期に治療を行うこと有効であり、国際ガイドラインでは自己注射が推奨されると

もに、重症患者に対する予防的治療も推奨されているのに対し、我が国では C1-INH 製剤の保険適応が発作時の急性期治療に限られていることから、今後早急な治療薬の適応拡大が必要であることが明らかになった。

D. 考察

我が国の遺伝性血管性浮腫患者数は近年急速に増加しつつあること、その一方で、死亡や気管挿管などの例を含む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になった。ただし、本疾患の治療薬は極めて高額であるため、できるだけ不必要な治療は控える必要がある。そのため、今後さらなる患者実態調査とともに、適切な治療薬の使いかたを含めた治療方法の検討、確立が必要である。

E. 結論

我が国における遺伝性血管性は未だ相当数未診断の状態にあると考えられる。また、すべての患者が個々に必要、かつ適切な治療を受けるためには、さらなる患者の実態を調査し、できるだけ海外の動向に追いつくべく、治療体制を改善する必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表 (平成 26 年度)

論文発表

1. Iwamoto K, Morioka S, Yanase Y, Uchida K, Hide M. Tissue factor expression on the surface of monocytes from a patient with hereditary angioedema. J Dermatol 41: 929-932, 2014

2. Shibuya M, Takahashi N, Yabe M, Iwamoto K, Hide M. Hereditary Angioedema as the cause of death from asphyxia: postmortem computed tomography study. Allergol Int 63: 493-494, 2014

学会発表

3. Hide M. Management of urticaria based on the international guideline and its adaptations: Tips from Japanese guideline for urticaria. 3rd Eastern Asia Dermatology Congress (EADC), Jeju, Korea, Sep 25, 2014

H. 知的所有権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

肥厚性皮膚骨膜炎の重症度判定と認定基準

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

【研究要旨】

当該疾患について重症度判定と認定基準をまとめた。過去の本邦における症例報告に記載のある症状、合併症について grading を策定した。指定難病の要件を満たす症状を選択し、認定基準を策定した。認定基準を満たした症例は 13 例中 4 例であった。全国調査による症例数を増やした調査が必要である。

共同研究者

横関博雄 東京医科歯科大学大学院医歯
学総合研究科 教授

石河晃 東邦大学医学部 教授

戸倉新樹 浜松医科大学医学部 教授

椛島健治 京都大学医学研究科 准教授

乾重樹 大阪大学大学院医学系研究科
寄付講座准教授

種瀬啓士 慶應義塾大学医学部皮膚科学
助教

関敦仁 国立成育医療研究センター整形
外科 医長

桑原理充 奈良県立医科大学付属病院形
成外科 准教授

宮坂実木子 国立成育医療研究センター
放射線診療部 医長

三森経世 京都大学大学院医学研究科内
科学講座臨床免疫学 教授

久松理一 慶應義塾大学医学部内科学
（消化器） 准教授

亀井宏一 国立成育医療研究センター腎
臓リウマチ膠原病科 医員

新井勝大 国立成育医療研究センター消

化器科 医長

工藤純 慶應義塾大学医学部遺伝子医学
研究室 教授

井上永介 国立成育医療研究センター社
会臨床研究センター生物統計室 室長

小崎慶介 都立北療育医療センター整形
外科・東京大学病院整形外科骨系統診
部長

江崎幹宏 九州大学大学院医学研究院病
態機能内科学 講師

奥山虎之 国立成育医療研究センター臨
床検査部 部長

堀川玲子 国立成育医療研究センター内
分泌・代謝科 医長

松岡健太郎 国立成育医療研究センター
病理診断部 医長

武井修治 鹿児島大学医学部保健学科
教授

吉田和恵 国立成育医療研究センター皮
膚科 医員

A. 研究目的

厚生労働省難治性疾患克服研究事業に

における対象疾患として助成対象を決定しうる重症度判定、認定基準を策定する。

B. 研究方法

当該疾患として先に当該研究者らが策定した診断基準（参考資料）を満たす本邦症例報告論文より、主症状、合併症をリスト化し、治療が必要な症状のgradingを策定した。そのなかから指定難病の要件を満たす症状を選択し認定基準を策定した。認定基準を決定するのに必要な症状のgradingを当該疾患の「重症度判定」と定義した。

（倫理面への配慮）

患者の診断にあたって遺伝子診断を行う際にはヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針を遵守した。研究計画は国立成育医療研究センター倫理委員会の承認をえた（受付番号374）。

C. 研究結果

表1のごとく策定した。当該研究者らが経験した13例に於いてこの重症度判定を検討したところ、認定基準1が1例（7.7%）、認定基準2が3例（23%）において条件を満たした。

D. 考察

稀少疾患であるため、認定基準を策定した場合に、何割の患者が助成を受けられるのかを策定することは困難である。策定後の全国調査は必至と考えられる。

E. 結論

肥厚性皮膚骨膜炎の重症度判定、認定基準を策定した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表（平成26年度）

論文発表

1. 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* 2014;170(5):1187-9.
2. 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. *J Dermatol Sci*. 2014 ;75(3):193-5.

学会発表

1. 中澤慎介、森達吉、新関寛徳、戸倉新樹：難治性下腿潰瘍を合併した肥厚性皮膚骨膜炎の1例、第110回日本皮膚科学会静岡地方会、三島市、2014.10.18
2. 皆川智子、金子高英、中野創、澤村大輔、水上浩哉、斎藤陽子、二川原健、新関寛徳：肥厚性皮膚骨膜炎の1例、日本皮膚科学会青森地方会、弘前市、2014.11.16
3. 中澤慎介、森達吉、新関寛徳、戸倉新樹：難治性下腿潰瘍を合併した肥厚性

皮膚骨膜炎の1例、第38回皮膚脈管
膠原病研究会、東京、2015.01.30

H. 知的所有権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表 1

＜重症度分類＞

認定基準を用いて以下を対象とする。

認定基準 1	「皮膚肥厚」「関節症状」のいずれも最重症型であること
認定基準 2	以下の1つでも重症型と判定されれば認定する：「リンパ浮腫」「Bartter 症候群」「非特異性多発性小腸潰瘍」

症状	重症度の段階	重症度	重症度判定： 重症型、最重症型	認定基準
皮膚肥厚	5	0	皮膚肥厚がない	1
		1	前額に皮膚肥厚がある	
		2	前額に皮膚肥厚があり、しわが深い	
		3	前額に皮膚肥厚があり、かつ頭部脳回転状皮膚がある	
		4	重症度 3 を満たし、頭部脳回転状皮膚病変部に脱毛斑がある または、中程度の眼瞼下垂*がある	
関節症状	4	0	関節水腫なし、可動域制限なし	1
		1	関節水腫：あり、可動域制限なし	
		2	関節水腫：あり、可動域制限あり	
		3	罹患関節の運動時痛あり	
リンパ浮腫	5	0	下腿の腫脹、浮腫はない	2
		1	下腿の腫脹、浮腫があるが、正座はできる	
		2	下腿の腫脹、浮腫があり、正座ができない	
		3	皮膚潰瘍を生じたことがある、または蜂窩織炎の既往がある（1年以内）。	
		4	難治性（保存的治療に抵抗性）の皮膚潰瘍、あるいは反復する蜂窩織炎（1年以内に複数回）がある。	
Bartter 症候群			Bartter 症候群と診断される	2
非特異性多発性小腸潰瘍			非特異性多発性小腸潰瘍と診断される**	2

*矢部比呂夫：挙筋腱膜とミューラー筋の両方を利用した眼瞼下垂症手術. PEPARS 51:22-32, 2011

**診断基準（案）は、厚生労働省「難治性小腸潰瘍の診断法確立と病態解明に基づいた治療法探索」研究班（研究代表者 松本主之）による。

なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

<診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

肥厚性皮膚骨膜症の診断基準

A 症状

1. 太鼓ばち状指（ばち指）
2. 長管骨を主とする骨膜性骨肥厚
3. 皮膚肥厚性変化
4. 頭部脳回転状皮膚

B 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

- ① 2次性肥大性骨関節症（secondary hypertrophic osteoarthropathy）：基礎疾患は表1を参照
- ② 成長ホルモン過剰症および先端肥大症
- ③ 骨系統疾患
 - ③-1 高アルカリフォスファターゼ血症
 - ③-2 骨幹異形成症（Camurati-Engelmann 病）

C 遺伝学的検査

1. HPGD, SLC02A1 遺伝子の変異

D 合併症（括弧内は2011年全国調査結果より）

<皮膚症状> 脂漏・油性光沢（69%）、ざ瘡（65.5%）、多汗症（34.5%）、脂漏性湿疹（16.7%）

<関節症状> 関節痛（51.7%）[運動時関節痛（30.3%）、安静時関節痛（9.1%）]、関節腫脹（42.4%）、関節水腫（24.2%）、関節の熱感（9.1%）、骨折歴（6.3%）

<その他> 貧血（18.2%）、発熱（15.6%）、胃・十二指腸潰瘍（9.4%）、低カリウム血症（9.1%）、自律神経症状（9.1%）、易疲労性（6.1%）、思考力減退（3%）

<診断のカテゴリー>

Definite

完全型：Aのうち4項目すべてを満たすもの

不全型：A1-3がみられ、B①に該当する基礎疾患を除外したもの

Probable

初期型：A1、3を満たしBの鑑別すべき疾患を除外し、Cを満たすもの

Possible

Aのうち2項目以上を満たしBの鑑別すべき疾患を除外したもの

診断に際しての諸注意

- 「不全型」「初期型」は年余にわたり進行し、「完全型」に移行することがあるため遺伝子診断が有用であるが、症状がそろそろまで「完全型」とは呼ばない。
- D 合併症は診断の参考になるが確定診断に用いてはならない。

表 1. 二次性肥大性骨関節症の原因疾患（文献より一部を改変）

1. 呼吸器疾患	3. 消化器疾患
原発性肺癌	潰瘍性大腸炎
胸膜腫瘍	クローン病
縦隔腫瘍	アメーバ性腸炎
転移性胸腔内腫瘍	横隔膜下膿瘍
肺膿瘍	特発性脂肪便
気管支拡張症	スプルー
慢性気管支炎	小腸腫瘍
ニューモシスチス肺炎	多発性大腸ポリープ
間質性肺炎・肺線維症	大腸腫瘍
塵肺症	肝硬変
肺結核症	肝腫瘍
縦隔内ホジキン病	原発性細胆管性肝硬変
サルコイドーシス	二次性肝アミロイドーシス
嚢胞性線維症	胆道閉塞症
2. 心血管疾患	4. 内分泌疾患
チアノーゼを伴う先天性心疾患	甲状腺切除術後
動脈管開存症	甲状腺機能亢進症
感染性心内膜炎	副甲状腺機能亢進症
心横紋筋肉腫	5. その他
大動脈瘤	下剤常用者
	妊娠

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

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

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

【研究要旨】

免疫抑制剤は地固め期から治療維持期の天疱瘡に対する治療選択の一つである。2012年から2年間岡山大学皮膚科に通院中の天疱瘡（35例）のうち免疫抑制剤を使用した16例に対して併用効果を後ろ向きに調査した。症状軽快またはステロイド減量可能であった症例をアドオン効果あり、不変または悪化した症例を無効と判定した。アドオン効果ありはシクロスポリン、アザチオプリン、ミゾリビンで100%、62%、38%の順に見られた。免疫抑制剤の中止後に症状が悪化した中止後悪化は、25-50%でみられ注意が必要である。

共同研究者
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
杉本佐江子 岡山大学病院皮膚科

A. 研究目的

当研究班では、天疱瘡、膿疱性乾癬、魚鱗癬、表皮水疱症の症例レジストリを行い症例の蓄積を行っている。

2012年より開始し2014年(集計途中)、天疱瘡304例、膿疱性乾癬61例、魚鱗癬35例、表皮水疱症79例の登録症例を得た。次年度よりデータベースを用いた調査を班員に募集し調査を予定している。

今回岡山大学の天疱瘡症例を使用して調査した。今後、多施設で検討する課題を検討するための基盤となる臨床研究である。

天疱瘡の治療は大きく治療導入期と治療維持期に分けられる。治療導入期は病勢制御日までと地固め期(consolidation

phase)に分かれ、地固め終了日以降すなわち皮疹がおおかた上皮化し、ステロイドの減量を開始する時期を治療維持期(maintenance phase)としている。天疱瘡治療ガイドラインにおける免疫抑制剤の天疱瘡治療における位置づけは、治療導入期の制御日までの併用療法であり、地固め期と維持期における使用については言及されていない。この時期に、皮疹の上皮化速度が遅延したり、抗体価が増加あるいは上皮化速度が遅延する症例に対して、免疫抑制剤を併用(アドオン)し、効果がありステロイドが減量できることをしばしば経験する。しかし、免疫抑制剤の効果出現までの時間は2週間から4週間と緩徐であり、効果があつきりしない症例もある。そこで、我々は地固め期と治療維持期における免疫抑制剤使用例についてそのアドオン効果を後ろ向きに検討し、寛解期における使用方法を提案する。

B. 研究方法

解析対象

当研究班の症例レジストりに登録された岡山大学病院に2012年から2014年に通院中の天疱瘡患者35例

年齢:39歳~84歳(中央値=57歳)、性別:男性14人、女性21人。病型:尋常性天疱瘡18例、落葉状天疱瘡16例、紅斑性天疱瘡1例。PDAIによる重症度:重症27例、中等症7例、重症1例。

最大PSL投与量は0mgが6例、1-20mgが19例、21-40mgが6例、41-60mgが4例であった。35例中併用療法を行った症例は16例で、その内訳は免疫抑制剤が最も多く16例、IVIgが10例、エンドキサンパルスが1例であった。

使用された免疫抑制剤は、アザチオプリン、シクロスポリン、ミゾリビンの3種類で、ステロイド内服との併用使用であった。免疫抑制剤は単剤の使用で、複数の免疫抑制剤が異なる時期に単剤で使用されている症例もあった。

効果判定基準 症状の評価はPDAI、抗体価、PSLの減量の可否で判定した。効果判定はアドオン効果ありと無効に分類した。

アドオン効果あり:免疫抑制剤の追加前後のPDAI、抗体価とステロイド量を比較し減少した症例、すなわち症状が軽快したかステロイドの減量が可能になった場合をアドオン効果ありと判定した。無効:免疫抑制剤を追加しても不変または悪化した場合、無効と判定した。中止後悪化:効果の有無にかかわらず免疫抑制剤の中止後にPDAIや抗体価が増加した場合は中止後悪化と判定した。

効果判定時期:アドオン効果の有無については免疫抑制剤の使用開始後1週間

から4か月(中央値:1か月)、中止後悪化の有無については免疫抑制剤の中止後2週間から1.5か月(中央値:1か月)で判定した。

(倫理面への配慮)

稀少難治性皮膚疾患臨床情報レジストリ研究計画 受付番号963 H26年10月28日

C. 研究結果

免疫抑制剤を使用した16例におけるアドオン効果のまとめ(表1)。アドオン効果あり、無効の効果判定以外に、中止後悪化の有無を判定した。これは免疫抑制剤の使用中にアドオン効果がみられず無効例と判定した症例でも中止後悪化し実は効いていた症例があったため別に判定した。各症例で、免疫抑制剤を1剤から3剤を単独で異なる時期に使用していた。2剤以上使用した症例は8例で、無効もしくは副作用のため変更された。効果判定前後のPDAI値と抗体価の増減(表1)。効果判定時のPDAI値から免疫抑制剤使用前のPDAI値を引いた値を Δ PDAI、効果判定時の抗体価から免疫抑制剤使用前の抗体価を引いた値を Δ 抗体価とし検討した。 Δ PDAI、 Δ 抗体価は改善があればマイナス値、悪化していればプラス値となる。アドオン効果あり12例の Δ PDAI平均値は-5.9、 Δ 抗体価平均値は-63.0、無効13例の Δ PDAI平均値は+3.8 Δ 抗体価平均値は+204.2であった。効果あり群は臨床スコアと抗体価が改善し、ステロイド減量に至っていることがわかる。

免疫抑制剤による副作用は、シクロスポリンでは、肝障害、下痢、筋力低下が1例ずつ、アザチオプリンでは、1例で肝

障害を認めた。いずれも中止後約3週間で改善している。感染症は認めなかった。シクロスポリンは有害事象の発症率が高かった(4例中3例に発症)。

免疫抑制剤別にみると(表2)、アザチオプリンの使用症例数が最も多く(13例)、アドオン効果ありが8例(62%)、無効が5例(38%)であった。無効例にも中止後悪化が1例あり、症状に改善がなくても悪化させない程度の効果がみられたと考えられ、全体の69%に効果があったと考えられた。シクロスポリンは4例と使用症例数は少ないが、アドオン効果ありが4例で100%であった。ミゾリビンの使用症例数は8例でアドオン効果あり3例で38%、無効は5例で63%であった。ミゾリビンの無効例にも中止後悪化が1例あり、全体の50%に効果があったと考えられた。

中止後悪化はアザチオプリンで6例、シクロスポリンで2例、ミゾリビンで2例みられた。アドオン効果あり群で8例/15例、無効群で2例/10例にみられた。アドオン効果がみられなくても免疫抑制剤を中止後1ヶ月頃までは症状が悪化する可能性がありリバウンド現象に注意が必要である。

調査対象全35例の患者とアドオン効果のあった10例の治療導入期の重症度と最大PSL投与量を比較した(図3)。アドオン効果があった群では重症度は軽症が30%(3例)、中等症が60%(6例)、重症が10%(1例)で、全体35例の軽症が77%(27例)、中等症が20%(7例)、重症が3%(1例)に比し中等症と重症の割合が高かった。またアドオン効果を認めた10例の併用時最大PSL投与量は0mgがなし、1-20mgが10%(1例)、21-40mgが50%(5

例)、41-60mgが40%(4例)であった。2年間通院した天疱瘡患者全体では最大PSL投与量は0mgが17%(6例)、1-20mgが54%(19例)、21-40mgが17%(6例)、41-60mgが12%(4例)であった。臨床症状が中等症から重症例で、中等量から高用量のPSL治療を要した症例に免疫抑制剤がアドオンされ、効果を認めた割合が多いが、1/3で軽症例で低容量のステロイドにアドオンされており投与対象には幅がみられた。

病型別の比較：アドオン効果を認めたのは尋常性天疱瘡が8例(47%)で落葉状天疱瘡が4例(50%)であった。病型によるアドオン効果の差は認めなかった。

D. 考 察

当科では、免疫抑制剤を地固め期(病勢が制御され上皮化するまで)と制御期(上皮化完了後)の症状悪化時の併用療法として免疫抑制剤を使用した。後ろ向きに調査したところ、重症から中等症では、地固め期にさらに病勢を抑えるために併用した例と、軽症では低容量ステロイドで治療開始したために、病勢を完全に押さえきれず併用した場合があった。

治療維持期の天疱瘡に対するアドオン効果は、順にシクロスポリン、アザチオプリン、ミゾリビンの順に有効率が高かった。

ミゾリビンでは内服ステロイド療法の併用した11例で完全寛解が4例得られたと報告されている。ミゾリビンの作用機序は、14-3-3タンパクというミゾリビン結合タンパクが、糖質コルチコイド受容体に作用しその受容体の転写活性を促進し、ステロイド減量効果があると報告されている。またミゾリビンの血清中の濃

度が $2.6 \mu\text{g/ml}$ 以上で糖質コルチコイド受容体に作用し、 $3.0 \mu\text{g/ml}$ 付近で劇的な症状改善があったとされている。これらの知見に基づきわれわれは1日1回 150 mg でミゾリビンを投与したが、ミゾリビンの有効率が低かった。その理由として、血中濃度が有効濃度に達していなかった可能性があり、本剤の有効性を得るためには血中濃度を測定する必要があると考える。

E. 結 論

免疫抑制剤のアドオン効果は重症から軽症まで幅広い重症型でみられているので、重症度にかかわらずステロイドの反応がいまひとつ足りない時の併用療法として地固め期から治療維持期で使用可能と考える。使用法は、免疫抑制剤を投与後 PDAI をモニターし軽快すればプレドニンを減量する。開始時皮疹がない症例では、抗体価を悪化予測のため参考にしながらし、ステロイドを減量するのが良いと考える。

有効性が高い製剤は、アザチオプリンとシクロスポリンであるが、シクロスポリンは副作用発現率が高く注意が必要である。ミゾリビンは副作用発生頻度が低く選択しやすい薬剤であるが、有効性が低く血中濃度の確認が必要である。しかし薬物血中濃度測定が保険適用されておらず、今後の課題である。

天疱瘡ガイドラインには免疫抑制剤の使用する順番は特に記載されていないが、使用する際の疾患活動性や感染症のリスクなどを考慮して選択することが望ましいことがわかった。これまでの国内外の報告と併せても、免疫抑制剤はステロイド治療の併用療法として有効であること

はあきらかであるが、保険適用がないので今後適用拡大への努力が必要である。

今回の調査では、個々の症例の投与歴 PDAI, 抗体価を用いて調査したので、多施設で検討するには不向きな調査内容であると感じた。今後レジストリデータベースで調査できる研究デザインを検討し、社会に還元できる疫学調査を行いたい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表（平成 26 年度）

論文発表

なし

（同一内容の論文を日本皮膚科学会誌に投稿中である。）

学会発表

1. 杉本佐江子、青山裕美、岩月啓氏. 治療医時期の天疱瘡に対する免疫抑制剤と大量 γ グロブリン療法の治療成績と合併症のまとめ. 第 263 回岡山地方会. 平成 26 年 9 月 21 日 岡山市
2. 杉本佐江子、青山裕美、岩月啓氏. 免疫抑制剤のアドオン効果と合併症から考える治療維持期の天疱瘡治療. 36 回水疱症研究会. 平成 26 年 10 月 18 日 東京

H. 知的所有権の出願・登録状況

（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表 1: 免疫抑制剤を使用した 16 例の効果判定および副作用

症例番号	製剤 (mg/day)	判定日 ΔPDAI	判定日 Δ抗体価 (mg/日)	判定日 ΔPSL量 (mg/日)	判定日までの投与期間	判定	中止後悪化(判定日)	副作用
1	AZP (50mg)	2	-58	0	0 1M	アドオン効果あり	あり(中止後1M)	
15	AZP (50mg)	-6	-91.3	-10	1W	アドオン効果あり		
2	AZP(100mg)	-2	2.5	0	0 2M	アドオン効果あり	あり(中止後1M)	
3	AZP (100mg)	-3	-230	-2.5	1M	アドオン効果あり	あり(中止後1M)	
8	AZP (100mg)	-15	-23.7	-5	2W	アドオン効果あり	あり(中止後3W)	肝障害
11	AZP (100mg)	1	-24.5	10	1M	アドオン効果あり		
12	AZP (100mg)	-1	-15.1	-2.5	1M	アドオン効果あり		
16	AZP (100mg)	-20	-248.1	-15	2M	アドオン効果あり	あり(中止後1M)	
9	AZP (50mg)	0	1	0	0 1M	無効		
4	AZP (100mg)	0	8.3	0	0 2.5M	無効	あり(中止後1.5M)	
5	AZP (100mg)	10	1189	0	0 4M	無効		
6	AZP (100mg)	0	0	0	0 1M	無効		
10	AZP (100mg)	4	13.8	0	0 2M	無効		
5	CYA(100mg)	-3	-53	0	0 1M	アドオン効果あり		肝障害
13	CYA(200mg)	-4	-9.3	-2	1W	アドオン効果あり		
14	CYA(200mg)	0	-13.81	0	0 2W	アドオン効果あり	あり(中止後1M)	下痢
16	CYA(200mg)	-10	12.9	-5	3W	アドオン効果あり	あり(中止後2W)	筋力低下
3	MZR(150mg)	-2	618	-5	1.5M	アドオン効果あり		
13	MZR(150mg)	-17	-2	-5	1M	アドオン効果あり	あり(中止後1M)	
14	MZR(150mg)	-2	14.7	10	1M	アドオン効果あり		
5	MZR(150mg)	0	736	0	0 2W	無効		
6	MZR(150mg)	39	51.1	40	2M	無効		
7	MZR(150mg)	0	3.2	0	0 2M	無効		
9	MZR(150mg)	0	4.7	0	0 1M	無効	あり(中止後1M)	
10	MZR(150mg)	2	12.6	0	0 1M	無効		

- *1 判定日 ΔPDAI: (効果判定時の PDAI 値)-(免疫抑制剤使用前の PDAI 値)
- *2 判定日 Δ抗体価: (効果判定時の抗体価)-(免疫抑制剤使用前の抗体価)
- *3 判定日 ΔPSL 量(mg/日): (効果判定時の 1 日 PSL 量)-(免疫抑制剤使用前の 1 日 PSL 量)
- *4 アドオン効果あり:免疫抑制剤の使用中に PDAI または抗 Dsg1・Dsg3 抗体価の低下または PSL 量の低下
- *5 無効:免疫抑制剤の使用中に PDAI または抗 Dsg1・Dsg3 抗体価が上昇
- *6 中止後悪化:免疫抑制剤の中止後に PDAI または抗 Dsg1・Dsg3 抗体価が上昇

表 2: アザチオプリン、シクロスポリン、ミゾリビンの効果別のまとめ

	アドオン効果あり 症例数 (%)	無効 症例数 (%)	合計
アザチオプリン	8 (62%)	5 (38%)	13
シクロスポリン	4 (100%)	0 (0%)	4
ミゾリビン	3 (38%)	5 (63%)	8

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

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 —

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

【研究要旨】

当班の症例登録と新しい難病データベース利用に向けて、現在の臨床調査個人票データベースを用いて、膿疱性乾癬の予後の分析を行った。新規申請の翌年更新時の「頻回再発」を新規申請時に予測可能か分析を試みた。2008～2011年の膿疱性乾癬新規申請データとその翌年の更新データを各々IDで連結させ、新規申請時に発症から1年以内の症例を分析対象とした。頻回再発は翌年の更新時に1年間に3回以上再発した例とした。そして、多重ロジスティックモデルを用いて、頻回再発に影響する要因を、新規申請時の経過、症状、先行皮膚病変、発症誘因、検査値、初期治療内容とし、性・年齢を調整した上で各項目のオッズ比と95%信頼区間を求めた。その結果、新規申請時に経過が悪化していた人、新規申請時に再燃あり、同じく再燃回数は新規申請の翌年の頻回再発リスクを高くしていた。発症誘因(上気道感染症、薬剤)は関連が認められず、先行疾患(尋常性乾癬)は1年後の頻回再発リスクではないと思われた。合併症と重症症状は頻回再発リスクを高くしていると思われたが有意ではなかった。膿疱性乾癬の新規発症例の予後の分析を行うためにはさらにデータを累積させる必要があり、今後もデータベースを用いた予後の分析を継続する。

A. 研究目的

当班ではこれまで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データを用いて稀少難治性皮膚疾患の臨床疫学像を毎年報告してきた。また、当班で行っ

ている症例登録データの利用に向けて、臨床調査個人票データベースを用いた予後の分析方法の検討を行ってきた。

2014年に難病法が成立し、2015年度から、これまでの臨床調査個人票データベースシステムは新しい指定難病データベースシステムへ移行される予定とのことである。

当班の症例登録と新しい難病データベース利用に向けて、現在の臨床調査個人票データベースを用いて、予後の分析を試行した。

臨床調査個人票データは2001年申請分から毎年都道府県で入力され、厚労省に集積されている。一昨年度より累積データを用いて、膿疱性乾癬の再発リスクの方法について検討している。膿疱性乾癬医療費受給者は2013年に約1900人の稀少疾患である。一昨年度は2004～2008年の膿疱性乾癬新規申請者が翌年以降2010年までに更新した場合を「再発あり」とみなし、新規申請時の特徴を比較し、昨年度は新規申請時のどのような要因が再発(更新)に影響するか分析を行った。しかし、膿疱性乾癬の「再発なし」を定義することは難しく、今年度は新規申請の翌年度更新時の「頻回再発」を新規申請時に予測可能か分析を試みた。

B. 研究方法

2008～2011年の膿疱性乾癬新規申請データとその翌年の更新データを各々IDで連結させ、新規申請時に発症から1年以内の症例を分析対象とした。頻回再発は翌年の更新時に「1年間に3回以上再発」とした。そして、多重ロジスティックモデルを用いて、頻回再発に影響する要因を、新規申請時の経過、症状、先行

皮膚病変、発症誘因、検査値、初期治療内容とし、性・年齢を調整した上で各項目のオッズ比と95%信頼区間を求めた。

(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化されており、個人を特定することはできない。

C. 研究結果とD. 考察

2008～2011年の膿疱性乾癬新規申請データは706例、各年の新規申請データと翌年の更新データを連結させると353例となった。新規申請時に発症から数年以上経過している例があったため、申請年の前年より以前の発症例を除くと分析対象は182例となった。

表1 膿疱性乾癬2008～2011年新規申請者の翌年更新時の1年間の再発回数

1年間の再発回数	例数 (%)
再発なし	89 (48.9)
1回	25 (13.7)
2回	27 (14.8)
3回	11 (6.0)
4回	5 (2.7)
5回	1 (0.5)
6回以上	3 (1.6)
再発あり回数不明	9 (4.9)
再発の有無不明	10 (5.5)
計	182 (100.0)

表1に膿疱性乾癬2008～2011年新規申請者の翌年更新時の1年間の再発回数を示す。新規182例のうち、1年後に再発がなかったのは89例(48.9%)、再発1回は25例(13.7%)、2回は27例(14.8%)、3回は11例(6%)、4回は5例(2.7%)、5回

以上は4例(2.1%)、再発はあったが、回数不明は9例(4.9%)、再発の有無が不明10例(5.5%)であった。1年に3回以上再発していたのは20例(11.0%)であった。膿疱性乾癬の頻回再発(1年に3回以上)に影響する要因を新規申請時の経過、発症誘因、先行疾患、新規申請時の再燃、合併症、症状、検査値、初期治療内容とし、性・年齢を調整した上で、多重ロジスティックモデルを用いて各項目のオッズ比と95%信頼区間を求めた。

結果を表2に示す。新規申請時の経過が悪化(徐々に悪化、急速に悪化)していた人はそれ以外の人に比べてオッズ比は3.02(95%CI:1.08-8.48)と有意に高かった。発症誘因(上気道感染症、薬剤)に関連は認められなかったが、先行疾患(尋常性乾癬、掌蹠膿疱症)有りのオッズ比は低く、1年後の頻回再発リスクではないと思われる。新規申請時に再燃があった人のオッズ比は5.92(95%CI:2.02-17.32)と有意に高く、再燃回数もオッズ比が2.29(95%CI:1.40-3.74)と有意に高かった。合併症有りはオッズ比2.43と高かったが有意ではなかった。症状については紅斑や膿疱形成が体表の50%以上、膿海あり、粘膜疹ありでオッズ比が高かったが有意ではなかった。新規申請時の検査値や治療内容には翌年の頻回再発に影響する要因は認められなかった。

今回は入力率が比較的高い2008年以降の4年分のデータを用いたが、分析に用いることができたのは182例と少なかった。膿疱性乾癬の新規発症例の予後の分析を行うためにはさらにデータを累積させる必要がある。

臨床調査個人票データベースは2014年

分まで厚労省に集積されるとのことであるので、来年度も利用申請し、例数を増やして再度予後の分析を行う。また2015年に稼働する新しい難病データベースがこれまでの臨床調査個人票データベースとIDで連結できれば、累積データを生かすことができ、予後の分析を継続することが可能である。

E. 結論

新規申請者の翌年更新時の頻回再発リスクを新規申請時に予測できるか分析を試みた。新規申請時に経過が悪化していた人、再燃があった人、同じく再燃回数は1年後の頻回再発リスクを高くしていた。発症誘因(上気道感染症、薬剤)は関連が認められず、先行疾患(尋常性乾癬)は1年後の頻回再発リスクではないと思われる。合併症と重症症状は頻回再発リスクを高くしていると思われるが今回は有意な結果ではなかった。検査値や治療についてははっきりした結果は認められなかった。

今後もデータベースを用いた予後の分析を継続する。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表(平成26年度)

論文発表

1. 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. The Journal of Dermatology 41: 471-486, 2014.

学会発表

1. 黒沢美智子、池田志孝、照井正、青山裕美、岩月啓氏、稲葉裕、横山和仁：膿疱性乾癬受給更新（再発）の有無と新規申請時の特徴（臨床調査個人票データを用いて）。第24回日本疫学会学術総会，仙台，1/23-25，2014

H. 知的所有権の出願・登録状況

（予定を含む）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

表2 多重ロジスティックモデルによる膿疱性乾癬の頻回再発リスク(1)

要因		頻回再発症例 数/対象数	オッズ 比	95% CI
経過	治癒～軽快	6/82	1	-
	不変	2/13	2.13	0.37-12.19
	徐々に悪化～	13/66	<u>3.02</u>	<u>1.08-8.48</u>
	急速に悪化			
発症誘因	なし	18/144	1	-
	上気道感染症	4/19	1.72	0.51-5.84
	なし	18/140	1	-
	薬剤	4/23	1.49	0.45-4.94
	なし	20/148	1	-
	副腎皮質ステロイド*	2/15	1.01	0.21-4.90
先行疾患 尋常性乾癬	なし	12/89	1	-
	あり	10/80	0.81	0.32-2.05
先行疾患 掌蹠膿疱症	なし	21/147	1	-
	あり	1/16	0.44	0.06-3.52
新規申請時の 再燃	なし	13/137	1	-
	あり	8/23	<u>5.92</u>	<u>2.02-17.32</u>
新規申請時の 再燃回数			<u>2.29</u>	<u>1.40-3.74</u>
合併症	なし	8/92	1	-
	あり	11/64	2.43	0.89-6.63
紅斑 (発症時・悪化 時)	体表面積 50%以下	3/45	1	-
	ほぼ全身	19/104	3.09	0.85-11.23
膿疱形成 (発症時・悪化 時)	体表面積 50%以下	12/103	1	-
	ほぼ全身	10/44	2.01	0.78-5.18
膿海 (発症時・悪化 時)	なし	5/53	1	-
	あり	17/92	2.27	0.77-6.67

表2 多重ロジスティックモデルによる膿疱性乾癬の頻回再発リスク(2)

要因		頻回再発症例 数/対象数	オッズ 比	95% CI
粘膜疹 (発症時・悪化 時)	なし	17/128	1	-
	あり	5/21	1.97	0.62-6.18
発熱 (発症時・悪化 時)	なし	4/20	1	-
	38℃未満	6/39	0.77	0.19-3.19
	38℃以上 39℃未満	5/53	0.43	0.10-1.83
	39℃以上	7/37	1.01	0.25-4.07
白血球数(/mm ³)	10000 未満	6/56	1	-
	10000 以上 15000 未満	12/73	1.53	0.53-4.44
	15000 以上	4/31	1.15	0.29-4.53
赤沈(mm/60分)	16 未満	3/11	1	-
	16-50 未満	6/38	0.57	0.11-2.86
	50 以上	2/30	0.26	0.04-1.95
IgG	正常(870-1700)	9/84	1	-
	低い	6/23	2.64	0.81-8.58
	高い	3/10	4.01	0.85-18.9 5
血清アルブミン	3.8 以上	13/64	1	-
	3.0 以上 3.8 未満	4/51	0.34	0.10-1.14
	3.0 未満	3/28	0.63	0.15-2.69
CRP(mg/dl)	0.3 未満	1/18	1	-
	0.3 以上-7.0 未満	11/76	3.16	0.37-26.8 3
	7.0 以上	9/62	4.06	0.44-37.0 9
内服治療 エトレチナート	なし	14/65	1	-
	あり	7/87	0.35	0.13-0.96
内服治療 シクロスポリン	なし	7/80	1	-
	あり	13/66	2.49	0.92-6.73
内服治療 副腎皮質ステロイド ^o	なし	11/102	1	-
	あり	9/41	2.34	0.88-6.25
外用薬等 副腎皮質ステロイド ^o	なし	2/18	1	-
	あり	18/142	1.06	0.22-5.10
外用薬等 活性ビタミンD3	なし	6/45	1	-
	あり	16/114	1.00	0.36-2.78
外用薬等 光線療法	なし	18/114	1	-
	あり	2/31	0.36	0.08-1.67

注) 更新時の再発回数不明を除く