

201415112A

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）

皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究

平成26年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 橋本 隆

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）

皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究

平成26年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 橋本 隆

平成27（2015）年 3 月

目 次

I. 班員構成	1
II. 総括研究報告	
皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究	2
研究代表者 橋本 隆 久留米大学皮膚細胞生物学研究所 教授	
III. 分担研究報告	
[自己炎症性皮膚疾患(中條 - 西村症候群など)]	
皮膚症状を主体とした遺伝性自己炎症疾患の解析	24
研究分担者 古川福実 和歌山県立医科大学医学部皮膚科 教授	
[早老症(コケイン症候群・ウェルナー症候群)]	
コケイン症候群：新規診断基準と重症度分類の提唱	30
研究分担者 森脇真一 大阪医科大学皮膚科 教授	
[掌蹠角化症]	
本邦における掌蹠角化症の実態解明	36
研究分担者 米田耕造 香川大学医学部皮膚科 准教授	
[ヘイリー・ヘイリー病、ダリエ病]	
家族性良性慢性天疱瘡(ヘイリー・ヘイリー病)の診断基準作成とATP2C1遺伝子解析に関する研究	40
研究分担者 古村南夫 久留米大学医学部皮膚科学講座 准教授	
[表皮下自己免疫性水疱症(ジューリング疱疹状皮膚炎を中心に)]	
表皮下自己免疫性水疱症	49
研究分担者 大畑千佳 久留米大学医学部皮膚科学講座 准教授	
[化膿性汗腺炎]	
本邦における化膿性汗腺炎の診断基準、重症度分類の作成と全国調査	55
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	
[皮膚家族性腫瘍症候群(母斑性基底細胞癌症候群、Cowden病など)]	
皮膚家族性腫瘍症候群	61
研究分担者 鶴田大輔 大阪市立大学大学院医学研究科皮膚病態学 教授	

[血管系母斑・母斑症、特にスタージ・ウェーバー症候群、統計研究担当]	
血管系母斑・母斑症、特にスタージ・ウェーバー症候群、における統一した診断基準 と重症度分類の確立と、それを基盤とした遺伝子解析からの病因解明	----- 66
研究分担者 川上民裕 聖マリアンナ医科大学皮膚科学 准教授	
[遺伝性毛髪疾患]	
本邦における遺伝性毛髪疾患の特徴に基づいた診療ガイドラインの作成	----- 68
研究分担者 下村 裕 新潟大学大学院医歯学総合研究科 准教授	
[鼻瘤（腫瘍型酒さ）]	
重症酒さ、鼻瘤の遺伝的研究	----- 71
研究分担者 相場節也 東北大学大学院医学系研究科 教授	
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 79
V. 研究成果の刊行物・別刷	----- 94
VI. 平成 26 年度班会議プログラム	----- 402

[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	橋本 隆	教授	久留米大学皮膚細胞生物学 研究所	研究の総括・診断基準・ガイドライ ンの作成
研究分担者	古川 福実	教授	和歌山県立医科大学医学部 皮膚科	自己炎症性皮膚疾患(中條 - 西村症 候群など)
	森脇 真一	教授	大阪医科大学皮膚科	早老症(コケイン症候群・ウェルナー 症候群)
	米田 耕造	准教授	香川大学医学部皮膚科	掌蹠角化症
	古村 南夫	准教授	久留米大学医学部皮膚科学 講座	ヘイリー・ヘイリー病、ダリエ病
	大畑 千佳	准教授	久留米大学医学部皮膚科学 講座	表皮下自己免疫性水疱症(ジューリ ング疱疹状皮膚炎を中心に)
	照井 正	教授	日本大学医学部皮膚科学系 皮膚科学分野	化膿性汗腺炎
	鶴田 大輔	教授	大阪市立大学大学院医学研 究科皮膚病態学	皮膚家族性腫瘍症候群(母斑性基底 細胞癌症候群、Cowden 病など)
	川上 民裕	准教授	聖マリアンナ医科大学皮膚 科学	血管系母斑・母斑症、特にスタージ・ ウェーバー症候群、統計研究担当
	下村 裕	准教授	新潟大学大学院医歯学総合 研究科	遺伝性毛髪疾患
	相場 節也	教授	東北大学大学院医学系研究 科	鼻瘤 (腫瘤型酒さ)

[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）
平成 26 年度総括研究報告書

皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究

研究代表者 橋本 隆 久留米大学皮膚細胞生物学研究所 教授

研究要旨

本研究の目的は十種の皮膚遺伝性希少難治性疾患群の網羅的臨床研究である。他の皮膚科関連臨床調査研究分野と連携し、多くの主要な希少難治性皮膚疾患の治療と患者の QOL の向上を目指す。まず各疾患群について診断基準と重症度分類を作成し、それらを用いて全国疫学調査、QOL 調査を行い、集積・分析し、エビデンスに基づいたガイドラインの作成・改訂を推進する。この研究結果を用いて、医療情報提供と社会啓発活動を進め、医療の質の向上など、国民へ研究成果を還元する。また、日本皮膚科学会とも連携し、英語版作成などによりグローバルな情報発信も行う。

本研究は関連学会、特に日本皮膚科学会と連携して進めるため、本研究の疫学調査に学会ならびに会員の協力が得られ、学会のホームページへの開示が可能になり、単一のガイドラインの作成が可能になる。今回の研究分担者はそれぞれの疾患分野で本邦の第一人者であり、国際的交流も盛んである。今回取り扱う疾患は、その疫学的・病態的研究が進んでおらず今回の研究の成果が期待される。

それぞれの疾患群について、研究要旨を以下に述べる。

[1]自己炎症性皮膚疾患(中條 - 西村症候群など)

担当：古川福実 和歌山県立医科大学医学部皮膚科 教授

平成 21 年度以来の難治性疾患克服研究事業の成果をもとに、診断基準・重症度分類・ガイドラインを策定することを主たる目的とする。中條 - 西村症候群 (NNS) のほか、特徴的な皮膚症状を呈するクリオピリン関連周期熱症候群 (CAPS)、ブラウ症候群/若年発症サルコイドーシス (BS/EOS)、化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・ざ瘡 (PAPA) 症候群、TNF 受容体関連周期熱症候群 (TRAPS) について、「自己炎症性疾患とその類縁疾患の診断基準、重症度分類、診療ガイドライン確立に関する研究」班での議論の結果もふまえ、診断基準と重症度分類案を策定した。遺伝性自己炎症性疾患が疑われる新規症例について遺伝子解析を行い、その結果と臨床診断の関連を検討した。さらに、NNS と臨床的に似るが、未だ独立疾患として概念が確立していない Weber-Christian 病 (WCD) について全国疫学調査を行った診断基準と重症度分類案を策定し、その妥当性について検討中である。

[2]早老症(コケイン症候群・ウェルナー症候群)

担当：森脇真一 大阪医科大学皮膚科 教授

これまで、実地医療に役立つコケイン症候群 (Cockayne syndrome ; CS) の診療ガイドラインがなかったため、CS の診断は、Sugarman (1977)、Nance & Berry (1992) が作成した臨床症状分類を参考に経験的になされており、I 型に対してのみ対応できるものであった。今回、我々は、すべての CS 患者を対象とでき、近年の分子細胞レベルでの CS 研究の発展をふまえた新しい CS 診療ガイドラインを提唱した。文献による過去の報告例、我々が診断した 30 例の自験例、CS 患者家族会から提供さ

れた膨大な臨床資料を参考に、CSの臨床症状を主徴候、副徴候、その他の徴候、予後に関連する徴候に分類した。またCSに特異性の高い臨床症状（主徴候、副徴候）をもとに、新規のCS確定診断基準（案）、CS重症度分類（案）を作成し、何科の臨床医でも役立つ実地的なCS診療ガイドライン（2014案）を策定した。拡大指定難病の特定疾患に選定された。

[3]掌蹠角化症

担当：米田耕造 香川大学医学部皮膚科 准教授

本研究は本邦における掌蹠角化症の実態解明を目指すものである。和歌山県立医科大学が中心となり、すでに過去三年間で先天性爪甲肥厚症の全国疫学調査とそれに引き続く二次調査を開始した。今年度は、先天性爪甲肥厚症も含む掌蹠角化症の全国疫学調査に先駆けて、掌蹠角化症の診断基準と重症度分類を作成した。来年度は、掌蹠角化症の全国疫学調査を実施する予定である。

[4]ヘイリー・ヘイリー病、ダリエ病

担当：古村南夫 久留米大学医学部皮膚科学講座 准教授

ヘイリー・ヘイリー病は希少疾患であり原因遺伝子は特定されたものの、遺伝子診断は一般的ではなく、確定診断がなされず複数の医療機関を増悪時に受診し、長期間にわたって治療を受けている患者も多い。現時点では根治的治療法が確立されておらず、薬物療法などの対症療法が試みられているものの再発性で、日常・社会生活に支障をきたす重症例も存在する。エビデンスに基づいた医療のためのヘイリー・ヘイリー病の診療ガイドライン作成に向けて、遺伝子診断項目を含めた診断基準を作成した。また、病状の程度に見合った公的医療制度拡充が始まったことに対応して、臨床経過を定量的に評価できるスコアリングシステムによる重症度分類を作成した。拡大指定難病の特定疾患に選定された。

[5]表皮下自己免疫性水疱症(ジュエリング疱疹状皮膚炎を中心に)

担当：大畑千佳 久留米大学医学部皮膚科学講座 准教授

H26年度はまず疱疹状皮膚炎について検討した。過去35年間にわたる疱疹状皮膚炎の日本人症例91例の報告を解析した結果（Ohata C, et al, Clin Dev Immunol 2012）を踏まえて、疱疹状皮膚炎の診断基準案と重症度分類案を作成した。H27年度は疱疹状皮膚炎について全国アンケート調査もスタートさせている。H28年度以降、このアンケート調査をもとに既報告結果を加味して、より本邦の疱疹状皮膚炎の実情に沿うように、診断基準と重症度分類を改訂していく予定である。

[6]化膿性汗腺炎

担当：照井 正 日本大学医学部皮膚科学系皮膚科学分野 教授

化膿性汗腺炎は患者のQoLを著しく障害するにも関わらず、本邦では診断基準や重症度分類が存在しなかった。本研究では海外の文献を参考に診断基準と重症度分類を作成した。今後、アンケート方式による疫学調査を通じて診断基準と重症度分類の評価を行う。さらに治療法、予後なども調査する。

[7]皮膚家族性腫瘍症候群(母斑性基底細胞癌症候群、Cowden病など)

担当：鶴田大輔 大阪市立大学大学院医学研究科皮膚病態学 教授

本研究では、現代の医学常識に沿った新しい診断基準案と、これまで作成されてな

かった重症度分類の試案を作成する。その上で、全国施設の協力を得て、診断基準案と重症度分類試案の妥当性を科学的に評価することを目標とする。

本年度は診断基準案と重症度分類試案を文献的に考察することにより作成することができた。次年度以降、全国調査を行う。そして、これまでに両疾患と診断されていた患者にこれらの診断基準案と重症度分類試案を適用し、日本における実際の患者数を重症度別に分類することを目標とする。

[8]血管系母斑・母斑症、特にスタージ・ウェーバー症候群、統計研究担当

担当：川上民裕 聖マリアンナ医科大学皮膚科学 准教授

すでに作成した私案をたたき台として、「難治性血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および関連疾患についての調査研究」班（研究代表者 聖マリアンナ医科大学 放射線医学 病院教授 三村 秀文先生）と「希少難治性てんかんのレジストリ構築による総合的研究」班（研究代表者 国立病院機構 静岡・てんかん神経医療センター 院長 井上 有史先生）との連携にて、難治性血管腫、特にスタージ＝ウェーバー症候群の、統一した診断基準と重症度分類を確立する。そして、確立した診断基準と重症度分類を使用して、遺伝子解析を行い、病因を解明する。また、人種間の比較、様々な合併病と遺伝子変異との関連を明らかにしていく。

[9]遺伝性毛髪疾患

担当：下村 裕 新潟大学大学院医歯学総合研究科 准教授

日本人の遺伝性毛髪疾患の患者について、その臨床像の特徴や遺伝的背景を明らかにし、得られた情報を参考にして本症の診断基準および重症度分類を作成した。

[10]鼻瘤（腫瘤型酒さ）

担当：相場節也 東北大学大学院医学系研究科 教授

日本では皮膚科医を除いて、一般人と一般医療関係者での認知度の低く、日本人ではその頻度が実情よりも低く考えられているが、とくに最重症型では、鼻部を中心とした顔面正中部に進行性の変形を伴うため、患者のQOLの低下が著しく、社会生活上で問題となることも多い。

酒皰の病態や日本人における発症頻度は不詳であり、酒皰患者の疫学調査、遺伝背景検索をおこなうために精緻かつ均一な酒皰患者の診断をおこなうことは、必要な手続きである。そこで、本研究期間においては酒皰の診断基準を策定することに主眼を置いた。これら酒皰診断基準に基づき、酒皰の疫学調査や、遺伝的背景を調査していく予定である。

研究分担者氏名

古川福実：和歌山県立医科大学医学部
皮膚科 教授

森脇真一：大阪医科大学皮膚科 教授

米田耕造：香川大学医学部皮膚科 准
教授

古村南夫：久留米大学医学部皮膚科学
講座 准教授

大畑千佳：久留米大学医学部皮膚科学
講座 准教授

照井 正：日本大学医学部皮膚科学系
皮膚科学分野 教授

鶴田大輔：大阪市立大学大学院医学研
究科皮膚病態学 教授

川上民裕：聖マリアンナ医科大学皮膚
科学 准教授

下村 裕：新潟大学大学院医歯学総合
研究科 准教授

相場節也：東北大学大学院医学系研究
科 教授

A. 研究目的

本研究は 10 種の遺伝性希少難治性皮膚疾患群について、診断基準・重症度分類作成、疫学調査・アンケート、ガイドラインなどの臨床研究を目的とする。他の皮膚科関連臨床調査研究分野と連携し、多くの主要な希少難治性皮膚疾患の治療と患者の QOL の向上を目指す。

以下にそれぞれの疾患群についての研究目的を簡潔に述べる。

[1]自己炎症性皮膚疾患(中條 - 西村症候群など)

平成 21 年度以来の難治性疾患克服研究事業の成果により、中條 - 西村症候群 (NNS) をはじめとする皮膚症状を主体とする遺伝性自己炎症疾患のさらなる病態解明が進められた。本分担当研究においては、これまでの研究事業の成果をもとに、NNS などの自己炎症性皮膚疾患について、診断基準・重症度分類・ガイドラインを策定することを主たる目的とする。

[2]早老症(コケイン症候群・ウェルナー症候群)

コケイン症候群 (Cockayne syndrome; CS) は臨床的に I 型 (古典型)、II 型 (先天性、生下時から著明な発育障害あり)、III 型 (遅発型、成人発症) の 3 型に分類され、その他、非常に稀な色素性乾皮症 (xeroderma pigmentosum; XP) 合併型 (XP/CS) もある。

CS の適切な一定の診断基準はこれまでなく、臨床症状分類を参考に経験的に診断がなされており、I 型に対してのみ対応できるものであった。今回、我々は、I 型 CS、II 型 CS、III 型 CS、XP 合併型すべての CS 患者を対象とでき、分子細胞レベルでの近年の CS 研究の発展をふまえた以下の新しい CS 診断基準、重症度分類の策定を試

みた。

[3]掌蹠角化症

掌蹠角化症は、症状が多彩な上、病型が多数存在し、原因遺伝子も一部の病型でしか同定されていない。臨床所見のみで病型を決定するのは困難な場合が多く、遺伝歴の詳細な聴取、患者病変皮膚の H.E.病理組織像の検討、最終的には遺伝子変異の同定が必要となることが多い。

今回の診断基準作成にあたっては、掌蹠角化症という病名を診断する場合、実際の皮膚科臨床の現場で役立つような診断基準を作成するように試みた。この診断基準と重症度分類を用いることにより掌蹠角化症のより正確な診断が可能となり、さらに細かい病型診断を、分子遺伝学的手法を用いて行うことにより、わが国における掌蹠角化症の実態解明が著しく前進することが期待される。

[4]ヘイリー・ヘイリー病

ヘイリー・ヘイリー病の臨床現場で見られる問題点として、本症は慢性に経過する生命予後良好な遺伝性皮膚疾患のため、確定診断がなされず、慢性に繰り返す湿疹病変や皮膚表在性真菌症として一般医が経過観察している症例も多い。また、皮疹の部位的な問題もあり、再発のたびに診断不詳のまま異なった医療機関で対症療法を繰り返し受けている患者も相当数存在すると推測される。

本研究では久留米大学病院皮膚科で遺伝子解析を行ったヘイリー・ヘイリー病の 33 家系について、それらの診療情報を詳細に比較、検討すると共に ATP2C1 遺伝子検索を行い、得られた結果に基づいた診断基準作成と遺伝子変異の種類・部位と臨床的重症度との相関について明らかにすることを目的とした。

[5]表皮下自己免疫性水疱症(ジューリ

ング疱疹状皮膚炎を中心に)

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。

[6]化膿性汗腺炎

化膿性汗腺炎は患者の QoL を著しく障害する疾患にも関わらず、本邦ではまだ診断基準や重症度分類が存在しない。我々は海外での報告を参考にし、本邦における診断基準と重症度分類を作成した。また本邦での本疾患の実態を調査するために疫学調査をおこなった。

[7]皮膚家族性腫瘍症候群(母斑性基底細胞癌症候群、Cowden 病など)

両疾患の病態解明が進み、いくつかの新規遺伝子なども発見されてきたことにより、現代の医学常識に沿った新しい診断基準案を作成する必要性がでてきた。

また、両疾患の重症度分類はこれまで作成されておらず、今後、両疾患の難病指定などを検討する場合には、科学的に根拠を持った重症度分類を作成する必要があると考えられる。

このため、本研究では、1) 実際的な Gorlin 病および Cowden 病の診断基準案を作成する。2) 重症度分類の試案を作成する。その上で、全国施設の協力を得て、診断基準案と重症度分類試案の妥当性を科学的に評価することを目標とする。

[8] 難治性血管腫、特にステージ=ウェーバー症候群

他の研究班と連携し、難治性血管腫、特にステージ=ウェーバー症候群の、統一した診断基準と重症度分類を確立する。そして、確立した診断基準と重症度分類を使用して、遺伝子解析を

行い、病因を解明する。

[9]遺伝性毛髪疾患

遺伝性毛髪疾患は先天的に毛髪に何らかの毛髪症状を呈する疾患群の総称であり、計 100 種類以上に分類され、それぞれの原因も異なる。本研究は、日本人における本症の発症頻度や臨床型と遺伝子型との関係等ができる限り明らかにし、本邦の臨床医が診療活動を行う上で有用な診断基準および重症度分類を作成することを目的とする。

[10] 鼻瘤 (腫瘤型酒さ)

発症要因が不明である酒皰の病態解明に取り組むことを本研究の目的とする。白人に多いなどの遺伝的背景を示唆する臨床観察・知見に基づき、日本人での酒皰の疫学、遺伝的背景を調査することを最初の目的とした。

B. 研究方法

以下にそれぞれの疾患群についての研究方法を簡潔に述べる。

[1]自己炎症性皮膚疾患(中條 - 西村症候群など)

1)研究協力者の金澤が研究分担者として参画している研究事業「自己炎症性疾患とその類縁疾患の診断基準、重症度分類、診療ガイドライン確立に関する研究」での議論の結果もふまえ、診断基準と重症度分類案を策定する。
2)新規症例の遺伝子解析を行い、新規遺伝子変異に関してはその機能異常を確認したうえで、遺伝子診断と臨床診断の関連を明確にする。

3) NNS と臨床的に似るが、未だ独立疾患として概念が確立していない Weber-Christian 病 (WCD) について、全国疫学調査を行い、診断基準と重症度分類案を策定する。

[2]早老症(コケイン症候群・ウェルナー症候群)

研究分担者はこの16年間CS診断センターを維持し、約50例のCS疑い患者を解析し、25例のCS患者を新規に確定診断した。本年度もCS疑い患者5例が紹介され3例の新規患者を見いだした。過去のCS患者、新規のCS患者の臨床情報を詳細に集め、一括してデータ管理した。これらの患者情報を詳細に再検討し、さらにCS患者家族会での聞き取り調査を行い、CSI型患者の患者情報を解析し、現状に適したCS診療ガイドライン(2014年度案)を試作した。

[3]掌蹠角化症

掌蹠角化症に関する文献を渉猟し、主要病型と特殊型を選定とした。

重症度分類については、過角化病変部の面積、紅斑、指趾の絞扼輪、爪変形の程度、発汗異常の程度によりスコア化を行い、その合計スコアにより、軽症、中等症、重症と分類することにした。

[4]ヘイリー・ヘイリー病

1)診療情報(年齢、性別、家族歴、家族歴、発症時期、臨床所見、変異の種類と存在部位、重症度)について集計し検討した。

2)ATP2C1遺伝子検査を行った。

3)遺伝子異常の部位・種類と臨床的重症度との相関について検討した。

最終的に、これまでの診療情報の詳細と臨床項目として抽出された特徴的所見や、遺伝子変異の結果をとりまとめて、ヘイリー・ヘイリー病診断基準の作成を行った。臨床経過を定量的に評価できるスコアリングシステムによる重症度分類も作成した。

[5]表皮下自己免疫性水疱症(ジュリーング疱疹状皮膚炎を中心に)

H26年度は、1976年から2011年の35年間に報告された本邦疱疹状皮膚炎91例の報告の内容を基に、診断

基準と重症度分類の作成を試みた。全国規模の疫学調査を計画した。H27年度は疫学調査の取りまとめを行い、治療のガイドラインを作成する予定である。また、治療薬の合併症の発現頻度を下げるために、最適な併用薬を選ぶための臨床研究を行う。H28年度半ばまでにこれらの臨床研究を終了し、残りの期間で結果を解析し、必要に応じてガイドラインを修正する。

[6]化膿性汗腺炎

診断基準、重症度分類は海外の報告を参考に作成した。

全国の大学病院宛てに郵送によるアンケート形式で疫学調査を行った。一次アンケートでは疫学調査参加の可否と患者数を調査した。二次アンケートでは作成した診断基準、重症度分類の有効性を調査する。さらに治療法、予後も調査する。

[7]皮膚家族性腫瘍症候群(母斑性基底細胞癌症候群、Cowden病など)

両疾患の過去の診断基準を含む文献、最近の両疾患の病態生理学的および遺伝学的研究の動向を調べ、科学的に妥当な診断基準を作成する。また、両疾患の報告を考慮した重症度分類案を作成する。

[8]スタージ=ウェーバー症候群

すでに作成した私案をたたき台として、「難治性血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および関連疾患についての調査研究」班(研究代表者 聖マリアンナ医科大学 放射線医学 病院教授 三村 秀文先生)と「希少難治性てんかんのレジストリ構築による総合的研究」班(研究代表者 国立病院機構 静岡・てんかん神経医療センター 院長 井上 有史先生)との連携にて、スタージ=ウェーバー症候群の診断基準と重症度分類を検討する。さらに、本邦患者でのGNAQ遺伝子変異を検証し、欧米人

種と本邦との相違、様々な合併病と遺伝子変異との関連を明らかとする。

[9] 遺伝性毛髪疾患

日本人の遺伝性毛髪疾患の患者計50名について臨床診断を行い、各患者の末梢血から抽出したゲノムDNAを用いて遺伝子検査を施行し、原因遺伝子を特定する。その後、日本人で発症頻度の高い疾患および原因遺伝子の遺伝子型などについての情報を整理する。得られた情報を踏まえ、本症の診断基準と重症度分類を作成する。

[10] 鼻瘤（腫瘤型酒さ）

酒皸の疫学調査や遺伝学的検討のためには、精緻な診断基準が必要である。酒皸の診断基準、重症度判定基準、除外診断を策定するために、関連する文献等を検索し、調査する。

（倫理面への配慮）

和歌山大学

本研究で用いた患者由来試料は、和歌山県立医科大学の臨床研究・遺伝子解析研究に関する倫理委員会および長崎大学大学院医歯薬学総合研究科倫理委員会の承認を得た計画に基づき、書面にてインフォームドコンセントを得て収集されたものである。

大阪医科大学

本研究の一部(CS 疑い患者の各種DNA修復解析、新規CS患者の遺伝子解析、データ集積)は分担研究者が所属する大阪医科大学のヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査会においてすでに承認されている。CS解析はその審査会の基準を遵守し、患者あるいは家族の文書による同意を得た後に施行し、その際検体はコード化して連結可能匿名化して取り扱った。また個人情報には十分配慮し、検体や検査結果、電子カルテ、紙カルテより得た臨床情報の保管も厳重に行った。以上、倫理面へは十分な配慮のもの、本研究

を推進した。

久留米大学（古村南夫）

本研究のうち、相手方の同意・協力を必要とする研究、個人情報の取り扱いの配慮を必要とする研究、生命倫理・安全対策に対する取組を必要とする研究は、久留米大学の生命の倫理委員会の承認を得て行った（研究番号59）。検体提供にあたり倫理委員会の示すインフォームドコンセントを全ての患者に対して得た。個人情報を伴うアンケート調査・インタビュー調査は含まない。動物実験も含まれていないため、実験動物に対する動物愛護上の配慮等を必要としない。

久留米大学（大畑千佳）

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「臨床研究に関する倫理指針」（H27年4月1日以降は「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「自己免疫性水疱症の遺伝子解析研究」（久留米大学研究番号 127）「自己免疫性水疱症の自己抗体研究」（同 12164）、「自己免疫性水疱症に関するアンケート調査研究」（同 14089）について久留米大学倫理委員会の承認を得ている。

日本大学

疫学調査の二次アンケートでは患者の情報を扱うため、日本大学医学部の倫理委員会の承認を得る。（平成 27 年 1 月現在申請手続き中）

聖マリアンナ医科大学

本試験においてプロトコルを作成し、院内倫理委員会に申請し、承認を得た。本試験では、患者のプライバシー保護のため、患者の全てのデータは症例登録番号、イニシャル、カルテ番号、生年月日で識別、同定、照会される。また、試験成績の公表などに関しても、患者のプライバシー保護に十分配慮する。データの二次利用は行わない。被験者のデータ等を病院外に出す場合は、個人情報管理者を置く。

新潟大学

本研究は新潟大学の遺伝子倫理委員会の承認を得ており、書面を用いた

インフォームド・コンセントの後に試料を採取している。また、すべての試料は連結可能匿名化され、個人情報厳格に保護されている。

全般に関して、文献の検討を主体とした研究においては特記すべきことなし。

C. 研究結果

研究代表者の総括のもと、平成 26 年度は、特定疾患の疾患数拡張のため、厚生労働省からの依頼もあり、各疾患群に関して、各分担者が診断基準・重症度分類を作成した。本研究班より 2 疾患群（コケイン症候群、ヘイリー・ヘイリー病）が特定疾患に選定された。

以下にそれぞれの疾患群についての研究結果を簡潔に述べる。

[1]自己炎症性皮膚疾患(中條 - 西村症候群など)

1) BS/EOS、CAPS、NNS、PAPA 症候群、TRAPS、WCD について、診断基準と重症度分類案を作成した。BS/EOS、CAPS、TRAPS は、他疾患に先行して平成 27 年 1 月 1 日から医療費助成対象疾病の指定難病に指定された。

2) NNS 疑いの患者について、遺伝子検査の検討し、変異の有無を確認した。

3) WCD について全国調査を行った。疑い例を含む症例の半数近くが診断基準案の必須 3 項目を満たさなかった。

[2]早老症(コケイン症候群・ウェルナー症候群)

CS の各種症状（主徴候、副徴候、その他の徴候、予後に影響する合併症）をまとめ、遺伝子検査、DNA 修復試験、その他の臨床所見等による診療ガイドラインを策定した。また、すべての CS 病型に適応できる重症度評価のスコアシートを作成した。

CS が拡大指定難病の特定疾患に選定された。

[3] 掌蹠角化症

診断基準と重症度分類を作成し終えた。

[4] ヘイリー・ヘイリー病

これまでの診療情報の詳細と臨床項目として抽出された特徴的所見や、遺伝子変異の結果をとりまとめて、診断基準を作成した。重症度分類については、スコアリングシステムを採用し、皮疹面積、皮疹部の症状および悪臭、治療による改善効果と経過、の3項目について、スコア0~3の4段階評価を行い、その合計点数により判定した。

ヘイリー・ヘイリー病が拡大指定難病の特定疾患に選定された。

[5] 表皮下自己免疫性水疱症(ジュエリング疱疹状皮膚炎を中心に)

①疱疹状皮膚炎の診断基準と重症度分類を完成させた。

②疱疹状皮膚炎の全国アンケート調査については、結果を集積中である。

[6] 化膿性汗腺炎

(1) 診断基準の作成

the 2nd congress organized by the Hidradenitis Suppurativa Foundation で提唱された定義を引用改変し、診断基準を作成した。

(2) 重症度分類の作成

従来、重症度分類に使用されていた Hurley 分類は簡便ではあるものの、部位の記載などがなく、正確に重症度を表現しにくいため、さらに正確に分類するために、近年考案された Sartorius 分類を参考に作成した。Sartorius 分類は病巣の大きさや皮疹の数、大きさを評価しており、Hurley 分類と比べると詳細な記載ができる。

(3) 化膿性汗腺炎の疫学調査

全国の大学病院にアンケート形式で疫学調査を計画した。まず一次調査

では研究の参加の可否と患者数の把握を行った。

[7] 皮膚家族性腫瘍症候群(母斑性基底細胞癌症候群、Cowden 病など)

両疾患の診断基準案と重症度分類試案を作成した。

[8] スタージ=ウェーバー症候群

スタージ=ウェーバー症候群の診断基準と重症度分類を作成した。

「難治性血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および関連疾患についての調査研究」班では、「血管腫・脈管奇形診療ガイドライン(仮題)(改訂中)」で、スタージ=ウェーバー症候群の概説が提案されている。さらに「希少難治性てんかんのレジストリ構築による総合的研究」班での研究分担者 順天堂大学脳神経外科 准教授 菅野 秀宣先生と折衝がすすんでおり、私案を修正していく。

[9] 遺伝性毛髪疾患

50名の患者を解析し、その結果を踏まえ、平成26年度に遺伝性毛髪疾患の診断基準と重症度分類を作成した。

[10] 鼻瘤(腫瘤型酒さ)

酒皰文献等を検索し、酒皰の診断基準、重症度判定基準、除外診断を策定した。

D. 考察

以下にそれぞれの疾患群についての考察を述べる。

[1] 自己炎症性皮膚疾患(中條 - 西村症候群など)

自己炎症疾患の診断基準、重症度分類、診療ガイドライン策定に関しては、小児科医を中心に組織され自己炎症疾患の研究に特化した平成24,25年度研究事業「自己炎症疾患とその類縁疾患に対する新規診療基盤の確立」(平家俊男班長)とそれを受け継いだ「自

己炎症性疾患とその類縁疾患の診断基準、重症度分類、診療ガイドライン確立に関する研究」での議論が先行していたが、その中には皮膚科で遭遇する疾患も多数含まれ、特に NNS はこれまで主に皮膚科領域から報告されてきた歴史もあり、遺伝性皮膚疾患を対象とした本研究班でも病態解明に向けての研究が進められてきた。本分担研究は、その流れを受けて、特徴的な皮膚症状を呈し皮膚科領域でも十分な対応が必要と考えられる自己炎症疾患を自己炎症性皮膚疾患とし、先の研究班と緊密な連携を取りながら、それらに対する診断基準、重症度分類、診療ガイドラインについて日本皮膚科学会の承認を得ることを目標とする。

本年度は、他の皮膚科関連研究事業との連携の中で、小児科関連事業では含まれなかったスコア化を重症度分類に導入した。おそらくは小児科関連事業の強い働きかけにより、BS/EOS、CAPS、TRAPS の 3 疾患のみが他疾患に先行して難病指定を受けたことは驚きであったが、これを突破口に他の自己炎症性皮膚疾患に関しても難病指定を受けられるよう、さらに診断基準、重症度分類、診療ガイドライン案の改良につとめる必要がある。このため、遺伝子型と表現型の関連を明らかにすることが今後ますます重要になると思われる。

一方、WCD については、「再発性結節性脂肪織炎」と称されるように、典型的には特徴的な臨床経過を示すにもかかわらず、「真の」WCD は存在せず、そのような症候を示す様々な疾患の集合体であるとの考え方も根強くあり、未だ疾患概念が定まっていない。少数ではあるが、全国疫学調査を通じてその本態に迫り、「真の」WCD というものが本当にあるのであ

れば、その診断のための必要十分条件を明らかにしたい。

[2] 早老症(コケイン症候群・ウェルナー症候群)

今回、分担研究者が経験したこれまでの CS 患者の臨床症状、各種検査結果を参考に策定した CS 診療ガイドラインはまだ 2014 年度案である。今後、CS 医療に関わる他科の多くの臨床医にその有用性の評価を受け、改良していくことが重要である。また次世代シーケンサーなど遺伝子解析の網羅的技術がさらに進み、解析の迅速化、低コスト化が実現すれば、本ガイドラインは当然見直すことが必要になるであろう。

今回策定した CS 診療ガイドラインにより、多くの臨床医が CS という疾患を理解し、実際の臨床の場で鑑別疾患に挙げることができれば、CS 患者の早期診断が可能になる。さらにこれまで詳細に把握できていなかった CS 患者の臨床症状や重症度、CS の重症度別の患者数が把握でき、厚生労働行政にとっても有用な情報をもたらすことができる。本ガイドラインが、将来の CS 難病認定基準の線引きや、個々の CS 患者に対しての患者家族の QOL を高めるためのきめ細かで適切なテーラーメイド対応に役立てば、厚生労働行政への寄与はさらに大きいものになるであろう。

[3] 掌蹠角化症

今回われわれは、掌蹠角化症の診断基準と重症度分類を作成した。この診断基準と重症度分類の大きな特徴は、それぞれの患者数の少ない Unna-Thost 型、Vörner 型、線状・円型、点状掌蹠角化症などをすべてひとまとめにし、掌蹠角化症として診断ならびに重症度分類が可能になるように配慮したことである。

現在欧米では先天性爪甲肥厚症に

については、変異ケラチンの発現を抑制する目的でラパマイシンや siRNA を用いた治験が進行している。今回われわれが作成した診断基準と重症度分類ならびに来年度から施行予定の疫学調査により、本邦における掌蹠角化症の実態が明らかになると期待される。

次世代シーケンサーを用いることにより、掌蹠角化症罹患者における原因遺伝子変異をより簡便に検出できる日も近いと考えられる。本邦でも、先天性爪甲肥厚症のみならず全ての掌蹠角化症病型について変異タンパク質の発現を抑制できるような新規治療の出現が待たれる。

[4] ヘイリー・ヘイリー病

本研究では、国内外から収集したヘイリー・ヘイリー病 33 家系について、診療情報の検討と ATP2C1 遺伝子検査を行った。ほとんどの症例が青年期以降に発症し、間擦部に限局して小水疱とびらんを繰り返す臨床像であった。ATP2C1 遺伝子検査では、全ての症例において変異を検出し 32 種のうち 27 種が新規のものであったが、変異には多様性があり、遺伝子変異の部位・種類と臨床的重症度との有意な相関について確認することは困難であった。

しかしながら、認められた傾向として、splice-site 変異患者に軽症例が多く、splice-site 変異患者の中で、SPCA1 上の変異の部位と重症度については、症例数が少なくはっきりとした傾向の確認は困難ではあるものの、軽症例は膜ヘリックスに変異が存在するものにやや多い傾向がみられた。本症の発症病態として nonsense 変異、frame shift では nonsense-mediated mRNA decay により SPCA1 のタンパク発現量が減少し発症に関わると考えられる。その一方、splice-site 変

異では SPCA1 のタンパク発現量は保たれるが、機能不全のポンプが発現し発症に関わると考えられる。これらの差異が臨床的な重症度の差として表れる可能性があり、変異の検索により予後の推測が可能かもしれない。また、スプライトサイト変異、ミスセンス変異ではそれぞれの症例で障害されているポンプの機能が異なっていると仮定すると、変異による特徴的な臨床像を明らかにしたうえで、障害される機能と臨床症状の重症度などの相関の検討のためには、今後の更なる症例の蓄積が必要である。

これまでの遺伝子診断の成果が評価され、本疾患の遺伝子検査依頼が寄せられている状況であり、遺伝子検査の結果は個々の患者に正確な診断をもたらし、稀な遺伝病の症状・経過に対する適切な説明を行うことを可能にする「インフォームドコンセント」の理念に沿う医療提供につながる。また、診療ガイドライン作成の一環としての診断基準と重症度分類を元に、個々の症例においてエビデンスに基づいて適切な治療が行われることが期待される。

[5] 表皮下自己免疫性水疱症(ジュエーリング疱疹状皮膚炎を中心に)

1976 年から 2011 年の 35 年間に報告された本邦の疱疹状皮膚炎患者の解析 (Ohata C, et al, Clin Dev Immunol 2012) と欧米患者の状況の解析から、以下のように考察した。

疱疹状皮膚炎は北欧にルーツをもつ欧米人に多く、年間に 10 万人につき 0.4-2.6 人が発症する。また、欧米では 10 万人あたり 1.2-39.2 人の患者が存在すると報告されている。これに対し、アジアでは疱疹状皮膚炎の患者は少なく、発症率についてアジア諸国からの報告は見当たらない。本邦においても、我々は 1976 年から 2011 年

の 35 年間に、英文、邦文で発表された本邦症例の報告をすべて渉猟したが、わずかに 91 例を認めるのみであった。疱疹状皮膚炎は稀な疾患であるため、ほとんどの例が学会で報告されていると考えられるが、邦文の報告には会議録のみの症例も含めていたため、この 91 例は 35 年間に本邦で確認された疱疹状皮膚炎の実患者数にかなり近いものと考えられる。よって、本邦の年間発症率は欧米のおよそ 185-1200 分の 1 程度と推計される。

男女比は欧米では 1.5:1-2:1 と男性に多く、本邦でも 2:1 で男性に多い。疱疹状皮膚炎は小児には稀で、30-40 歳台に好発する。本邦でも平均発症年齢は 46.6 歳であり、欧米と同様の傾向であった。

[6]化膿性汗腺炎

化膿性汗腺炎は患者の QoL を著しく障害するにも関わらず、本邦では診断基準、重症度分類がなかった。本研究では海外の報告を参考に診断基準、重症度分類を作製した。診断基準は海外での報告を参考に臨床診断項目と組織学的診断項目の基準を作製した。診断にはそれぞれを満たす必要がある。近年注目されている家族性化膿性汗腺炎は γ セクレターゼの異常がある場合は疑診例でも確定診断とした。しかし γ セクレターゼ遺伝子の異常がない家族性化膿性汗腺炎も報告されており (Pink AE et al, J Invest Dermatol;133: 601-7, 2013)、今後の研究、疫学調査の結果により改訂する必要がある。

重症度分類は正確に患者の状態を表せる Sartorius 分類をもとに作製した。Hurley 分類と関連していると報告されており (Sartorius K et al, Br J Dermatol;161: 831-9, 2009)、10 点以下を軽症、11~60 点を中等症、61 点以上を重症と定義した。本邦でも今

後アンケート調査を行い、相関性を調べる予定である。

またアンケート調査では患者数、治療法、予後などを調査していく予定である。化膿性汗腺炎は有棘細胞癌を合併することがある。当科での症例を図 5 に示す。このような症例では予後が非常に悪く、この発生数も合わせて調査する。

[7]皮膚家族性腫瘍症候群(母斑性基底細胞癌症候群、Cowden 病など)

今回、Gorlin 病と Cowden 病の診断基準と重症度分類を、過去の報告を参考に作成した。作成にあたり、Gorlin 病と Cowden 病の最近の病理学的、分子生物学的、遺伝学的解明を参考にした。これまで遺伝子変異の有無は診断基準に入っていなかったが、今回、基底細胞母斑症候群における PTCH1、SUFU、PTCH2 遺伝子異常を、そして Cowden 症候群における PTEN、SDHB/C/D、PIK3CA、AKT1 遺伝子異常や KLLN 遺伝子の過剰メチル化を診断基準に含めた。

重症度分類については代表的項目を全て含めた。そして、個々の臨床事項の重症感について主観的に重み付けを行った。これらはあくまで主観的な重み付けであるので、全国的な症例集積を行い、個々の患者での重症度分類を行うことで、今回の主観的な重症度が妥当であるかを次年度以降検討することとしたい。

[8] スタージ=ウェーバー症候群

スタージ=ウェーバー症候群には、国際的にも統一した診断基準と重症度分類がない。こうした背景は、本症の病因解明にも、少なからず影響を及ぼしている。ここをまず、確立することは、臨床的意義が大きい。さらに、根治的で有効な治療法がない。今回の研究で、GNAQ 遺伝子異常等の遺伝子検証の発展をすすめていく。また、

様々な合併病と遺伝子変異との関連が明らかとなる。

[9] 遺伝性毛髪疾患

日本人には ARWH/H の患者が圧倒的に多く存在し、そのほとんどが LIPH 遺伝子に病的変異を有する。ARWH/H は毛髪外症状を伴わない非症候性の群に分類されているが、今回の研究で解析した患者には乾燥肌などの皮膚症状が高頻度で認められたことから LIPH 変異による本症の随伴症状である可能性があり、今後の更なる検討が必要である。また、LIPH 遺伝子がコードする蛋白質は、脂質メディアエーターであるリゾホスファチジン酸 (lysophosphatidic acid: 以下 LPA) を合成する酵素であることが判明しており、同遺伝子変異による ARWH/H の患者に対しては、将来的に酵素補充療法や LPA アナログを用いた治療法が開発される可能性もあるので、遺伝子検査を施行することは決して無駄ではないと考える。

今回解析を行った ARWH/H 以外の患者はすべて、何らかの毛髪外症状を呈する症候性の群に属する疾患だったが、特に TRPS では、鼻の変形や手指の形成異常を見逃している症例も多いと推測される。症候性の本症に関しては未知の部分も多く、今後更に症例を蓄積し、臨床所見の特徴や遺伝子型をより明確にしていくことで、本症の診断基準・重症度分類の改定時に有用な情報を提供できると思われる。

[10] 鼻瘤 (腫瘤型酒さ)

酒皰は、顔面を病変の主体とし、外界の変化に影響され、紅斑や丘疹などの多彩な皮疹を呈するため、鑑別となる疾患が多い。除外診断を正確に行うために、詳細な問診、血液・血清学的検査、接触源の有無等の確認はもちろんのこと、病理組織検査などをふくめた総合的な判断を要する。とくに軽微

な症例では、経時的な観察が診断のために必要なことがある。

遺伝的背景の検索では、全世界的に見てもまだ、ゲノム関連解析や、転写領域シーケンス解析、全ゲノムシーケンス解析などの系統だった解析が行われていない。日本人でも症例の集積から解析が必要である。

E. 結論

研究代表者の総括のもと、各疾患群に関して診断基準・重症度分類案が作成された。今後はその診断基準・重要度分類を用いて、疫学調査およびアンケート等によるデータ収集を行っていく。

以下にそれぞれの疾患群についての結論を簡潔に述べる。

[1] 自己炎症性皮膚疾患(中條 - 西村症候群など)

本分担研究により、皮膚科医を中心として自己炎症性皮膚疾患 (BS/EOS、CAPS、NNS、PAPA 症候群、TRAPS、WCD) の診断基準と重症度分類案が策定された。WCD については全国疫学調査 (一次調査) を行ったので、今後その結果をもとに疾患概念、各種基準案の妥当性を検討する。遺伝性自己炎症性皮膚疾患についても、1 例 1 例丹念に遺伝子型—表現型連関を検討していくことで、基準案の更なる改良を図る。

[2] 早老症(コケイン症候群・ウェルナー症候群)

本年度、世界で初めての、分子医学の進歩を踏まえ、すべての CS 患者に対応できる実際の CS 診療に見合った、新規 CS 診断基準、新規 CS 重症度分類を含んだ CS 診療ガイドラインを策定した。現段階ではまだ 2014 案であり、今後、これまでのあるいは新規の CS 患者で再調査を行い、その有用性