

を検討し、必要があれば適宜改訂を加えていく予定である。

[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は、掌蹠角化症の日常診療のみならず研究・治療法開発にも非常に有益である。

[4] ヘイリー・ヘイリー病

ヘイリー・ヘイリー病は、稀少な遺伝性皮膚疾患であるため、疫学や症状、治療などについて今日まで十分な検討がなされてこなかった。そのため、確定診断がなされないままに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と推測される。また、間擦部に生じる頑固な水疱・びらんによる疼痛により患者の日常生活は著しく障害されるなど対応すべき問題点も多い。

診療ガイドラインの作成により社会的認知度が高まり、サポート体制も拡充されると考えられる。その基本となる、本疾患の疫学調査や実態把握は今日まで行われていない。今後、早期に全国的なアンケート調査を実施して、本疾患の正確な背景を明らかにする必要がある。

[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)

今後疱疹状皮膚炎の全国アンケート調査を集計し、考察に記載した検討結果を加味して疫学調査をまとめていく。また、診断基準と重症度分類についても疫学調査終了後に改訂が必要かどうか、再検討する。

[6]化膿性汗腺炎

化膿性汗腺炎の診断基準と重症度基準を作製した。アンケート調査を通じて有用性を調査する。またアンケート調査を通じて患者数、治療法、予後などを調査する。

[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)

本年度、過去の文献を参考に Gorlin 病、Cowden 病の診断基準と重症度分類を作成した。

[8] スタージ=ウェーバー症候群

スタージ=ウェーバー症候群での統一した診断基準と重症度分類を確立することは、本疾患の臨床研究の発展には、必要不可欠である。今回の研究で、GNAQ 遺伝子異常の検討をきっかけとして、本症の遺伝子治療や出生前診断への応用が可能となる。

[9]遺伝性毛髪疾患

本邦には LIPH 遺伝子変異による ARWH/H の患者の頻度が最も高いが、その他の遺伝性毛髪疾患の患者も稀に存在するので留意すべきである。

[10] 鼻瘤 (腫瘍型酒さ)

酒皰の診断基準、重症度判定基準、除外診断を策定した。これらをもとに酒皰診断を行い、日本人での酒皰の疫学、遺伝的背景を調査していく予定である。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究代表者研究発表(平成 26 年度)

研究分担者の研究発表については各分担報告書の該当箇所を参照

論文発表

(英文)

1. 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.
2. 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 gran-

- ules. *Eur J Dermatol* 24(4):495-497, 2014.
3. 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.
 4. 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.
 5. Mizuno K, Hamada T, Hashimoto T, Okamoto H: Successful treatment with narrow-band UVB therapy for a case of generalized Hailey-Hailey disease with a novel splice-site mutation in ATP2C1 gene. *Dermatol Ther* 27(4):233-235, 2014.
 6. 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.
 7. 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.
 8. Hara H, Makino T, Matsui K, Takegami Y, Koga H, Fukuda S, Ishii N, Hashimoto T, Shimizu T: Unusual bullous pemphigoid without infiltration of inflammatory cells in the skin lesions. *Eur J Dermatol* 24(4):488-489, 2014.
 9. Sato H, Toriyama K, Yagi S, Takahashi 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.
 10. 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.
 11. Matsuda M, Ohata C, Hamada T, Oiso N, Tsuruta D, Furumura M, Hashimoto T: Late-onset Brooke-Spiegler syndrome with family histories of various cancers. *J Dermatol* 41(5):454-456, 2014.
 12. Kusuhara M, Qian H, Li X, Tsuruta D, Tsuchisaka A, Ishii N, Ohata C, Furumura M, Hashimoto T: Mouse bone marrow-derived dendritic cells can phagocytize the sporothrix schenckii, and mature and activate the immune response by secreting IL-12 and presenting antigens to T lymphocytes. *J Dermatol* 41(5):386-392, 2014.
 13. Tsuchisaka A, Furumura M, Hashimoto T: Cytokine regulation in epidermal differentiation and skin barrier. *J Invest Dermatol* 134(5):1194-1196, 2014.
 14. 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.
 15. Muro Y, Tsuchisaka A, Ishii N, Hashimoto T, Sugiura K, Akiyama M: Author's Reply to "Detection of anti-periplakin autoantibodies during idiopathic pulmonary fibrosis" by Taille et al. *Clin Chim Acta* 433C:194, 2014.
 16. 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.
 17. Karashima T, Furumura M, Ishii N, Ohyama B, Saruta H, Natsuaki Y,

- Nakama T, Ohata C, Tsuruta D, Hitomi K, Hashimoto T: Distinct protein expression and activity of transglutaminases found in different epidermal tumors. *Exp Dermatol* 23(6):433-435, 2014.
18. 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.
 19. 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. Committee for Guidelines for the Management of Pemphigus Disease. *J Dermatol* 41(6):471-486, 2014.
 20. 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.
 21. Matsuda M, Hamada T, Numata S, Kwesi T, Okazawa H, Imafuku S, Ohata C, Furumura M, Hashimoto T: Mutation-dependent effects on mRNA and protein expressions in cultured keratinocytes of Hailey-Hailey disease. *Exp Dermatol* 23(7):514-516, 2014.
 22. 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.
 23. 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.
 24. 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.
 25. Ohata C, Fukuda S, Hashikawa K, Ishii N, Hamada T, Nakama T, Furumura M, Tsuruta D, Ohshima K, Hashimoto T: Molluscum Contagiosum With CD30+ Cell Infiltration in a Patient With Mycosis Fungoides. *Am J Dermatopathol* 36(8):685-687, 2014.
 26. 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.
 27. 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.
 28. 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.
 29. Yoneda K, Moriue J, Demitsu T, Ishii N, Kubota Y, Hashimoto T: Case of mucous membrane pemphigoid with autoantibodies solely to the γ 2-subunit of laminin-332. *J Dermatol* 41(8):766-767, 2014.
 30. 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. J Invest Dermatol* 134(9):2298-2300, 2014.
31. Li X, Qian H, Ono F, Tsuchisaka A, Krol RP, Ohara K, Hayakawa T, Matsueda S, Sasada T, Ohata C, Furumura M, Hamada T, Hashimoto T: Human dermal fibroblast migration induced by fibronectin in autocrine and paracrine manners. *Exp Dermatol* 23(9):682-684, 2014.
 32. 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.
 33. Jang HW, Chun SH, Lee JM, Jeon J, Hashimoto T, Kim IH: Radiotherapy-induced pemphigus vulgaris. *J Dermatol* 41(9):851-852, 2014.
 34. Alloo A, Strazzula L, Rothschild B, Hawryluk E, Levine D, Hoang MP, Koga H, Hashimoto T, Kroshinsky D: Refractory antilaminin γ 1 pemphigoid successfully treated with intravenous immunoglobulin and mycophenolate mofetil. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 28(10):1401-1403, 2014.
 35. Igarashi M, Tsunemi Y, Koga H, Hashimoto T, Tateishi C, Tsuruta D, Ishii M, Kawashima M: Anti-laminin γ 1 pemphigoid associated with pustular psoriasis. *Eur J Dermatol* 24(5):629-630, 2014
 36. 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.
 37. Uchiyama R, Ishii N, Arakura F, Kinawa 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.
 38. Natsuaki Y, Egawa G, Nakamizo S, Ono S, Hanakawa S, Okada T, Kusuba N, Otsuka A, Kitoh A, Honda T, Nakajima S, Tsuchiya S, Sugimoto Y, Ishii KJ, Tsutsui H, Yagita H, Iwakura Y, Kubo M, Ng LG, Hashimoto T, Fuentes J, Guttman-Yassky E, Miyachi Y, Kabashima K: Perivascular leukocyte clusters are essential for efficient activation of effector T cells in the skin. *Nat Immunol* 15(11):1064-1069, 2014.
 39. Shimizu T, Takebayashi T, Sato Y, Niizeki H, Aoyama Y, Kitajima Y, Iwatuki 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):969-973, 2014.
 40. 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.
 41. Otaguchi R, Kawakami T, Matsuoka M, Kimura S, Soma Y, Matsuda M, Hamada T, Hashimoto T: A sporadic elder case of erythrokeratoderma variabilis with a single base-pair transversion in GJB3 gene successfully treated with systemic vitamin A derivative. *J Dermatol* 41(11):1016-1018, 2014.
 42. 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.
 43. Sekiya A, Kodera 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.

44. Li X, Qian H, Ishii N, Yamaya M, Fukuda H, Mukai H, Hirako Y, Hashimoto T: A case of concurrent anti-laminin γ 1 pemphigoid and anti-laminin 332-type mucous membrane pemphigoid. *Br J Dermatol* 171(5):1257-1259, 2014.
45. Nakamura Y, Takahata H, Teye K, Ishii N, Hashimoto T, Muto M: A case of pemphigus herpetiformis-like atypical pemphigus with IgG anti-desmocollin 3 antibodies. *Br J Dermatol* 171(6):1588-1590, 2014.
46. 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, Hashimoto T: A case of oral mucous membrane pemphigoid with IgG antibodies to integrin α 6 β 4. *Br J Dermatol* 171(6):1555-1557, 2014.
47. Wozniak K, Kalinska-Bienias A, Hashimoto T, Kowalewski C: Ultraviolet-induced linear IgA bullous dermatosis: a case report and literature survey. *Br J Dermatol* 171(6):1578-1581, 2014.
48. Murrell DF, Marinovic B, Caux F, Prost C, Ahmed R, Wozniak K, Amagai M, Bauer J, Beissert S, Borradori L, Culton D, Fairley JA, Fivenson D, Jonkman MF, Marinkovich MP, Woodley D, Zone J, Aoki V, Bernard P, Bruckner-Tuderman L, Cianchini G, Venning V, Diaz L, Eming R, Grando SA, Hall RP, Hashimoto T, Herrero-González JE, Hertl M, Joly P, Karpati S, Kim J, Chan Kim S, Korman NJ, Kowalewski C, Lee SE, Rubenstein DR, Sprecher E, Yancey K, Zambruno G, Zillikens D, Doan S, Daniel BS, Werth VP: Definitions and outcome measures for mucous membrane pemphigoid: Recommendations of an international panel of experts. *J Am Acad Dermatol* 72(1):168-174, 2015.
49. Ohzono A, Numata S, Hamada T, Fukuda S, Teye K, Shirakashi Y, Kasai H, Koga H, Ishii N, Sugiura M, Hashimoto T: Anti-laminin- γ 1 pemphigoid developed in a case of gene undetermined autosomal recessive congenital ichthyosis. *Acta Derm Venereol* 95(1):93-94, 2015
50. Ishii N, Furumura M, Hamada T, Mori O, Ohzono A, Ueda A, Karashima T, Nakama T, Tsuruta D, Takedatsu H, Fujita H, Hashimoto T: Esophageal involvement in epidermolysis bullosa acquisita. *Br J Dermatol* 172(1):288-290, 2015
51. España A, Gimenez-Azcarate A, Ishii N, Idoate MA, Panizo C, Hashimoto T: Anti-desmocollin 1 autoantibody negative SPD-type IgA pemphigus associated with multiple myeloma. *Br J Dermatol* 172(1):296-298, 2015
52. Tani N, Kimura Y, Koga H, Kawakami T, Ohata C, Ishii N, Hashimoto T: Clinical and immunological profiles of 25 patients with pemphigoid gestationis. *Br J Dermatol* 172(1):120-129, 2015
53. Yan Y, Furumura M, Numata S, Teye K, Karashima T, Ohyama B, Tanida N, Hashimoto T: Various peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)- γ agonists differently induce differentiation of cultured human keratinocytes. *Exp Dermatol* 24(1):62-65, 2015
54. Li X, Qian H, Takizawa M, Koga H, Tsuchisaka A, Ishii N, Hayakawa T, Ohara K, Sitaru C, Zillikens D, Sekiguchi K, Hirako Y, Hashimoto T: N-linked glycosylation on laminin γ 1 influences recognition of anti-laminin γ 1 pemphigoid autoantibodies. *J Dermatol Sci* 77(2):125-129, 2015
55. Asahina A, Niizuma A, Ohzono A, Ishii N, Koga H, Hashimoto T: Pemphigoid Nodularis with Diverse IgG, IgA and IgE Antibodies Showing Neutrophilic Papillary Microabscesses. *Acta Derm Venereol* 95(2):239-240, 2015
56. Solano-López G, Concha-Garzón MJ, Sánchez-Pérez J, Hirako Y, Li X, Ishii N, Hashimoto T, Daudén E: Pure ocular mucous membrane pemphigoid reactive with both integrin beta-4 and BP180 C-terminal domain. *Br J Dermatol* 172(2):542-544, 2015

57. Tsuchisaka A, Ohara K, Ishii N, Nguyen NT, Peter Marinkovich M, Hashimoto T: Type VII Collagen is the Major Autoantigen for Sublamina Densa-Type Linear IgA Bullous Dermatitis. *J Invest Dermatol* 135(2):626-629, 2015
58. Tsuchisaka A, Ishii N, Hamada T, Kwesi T, Sogame R, Koga H, Tsuruta D, Ohata C, Furumura M, Hashimoto T: Epidermal polymeric immunoglobulin receptors: Leads from intraepidermal neutrophilic IgA dermatosis-type IgA pemphigus. *Exp Dermatol*, 24(3):217-9, 2015
59. Kanwar AJ, Vinay K, Varma S, Koga H, Ishii N, Hashimoto T: Anti-desmoglein antibody-negative paraneoplastic pemphigus successfully treated with rituximab. *Int J Dermatol*, 2014 Apr 16. doi: 10.1111/ijd.12053. [Epub ahead of print]
60. Iino Y, Kano T, Adachi F, Suzuki M, Nishikawa R, Ishii N, Ohata C, Furumura M, Hamada T, Hashimoto T: A case of bullous pemphigoid associated with psoriasis vulgaris showing Hailey-Hailey disease-like histopathological changes in regenerated epidermis without genomic mutation in ATP2C1 or ATP2A2 gene. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2014 Apr 21. doi: 10.1111/jdv.12521. [Epub ahead of print]
61. Izaki S, Mitsuya J, Okada T, Koga H, Hashimoto T, Terui T: A Case of Linear IgA/IgG Bullous Dermatitis with Anti-laminin-332 Autoantibodies. *Acta Derm Venereol*, 2014 Jun 30. doi: 10.2340/00015555-1923. [Epub ahead of print]
62. Hong WJ, Lee SE, Chang SE, Hashimoto T, Kim SC. Paraneoplastic pemphigus associated with metastatic lymphoepithelioma-like carcinoma originating from the thyroid gland. *Br J Dermatol*, 2014 Aug 12. doi: 10.1111/bjd.13334. [Epub ahead of print]
63. Hirakawa Y, Oiso N, Ishii N, Koga H, Tatebayashi M, Uchida S, Matsuda H, Hashimoto T, Kawada A: Mucous Membrane Pemphigoid with Immunoglobulin G Autoantibodies to the 120-kDa Ectodomain of Type XVII Collagen (BP180/Linear IgA Dermatitis Antigen) in a Patient with Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. *Acta Derm Venereol*, 2014 Sep 2. doi: 10.2340/00015555-1964. [Epub ahead of print]
64. On HR, Hashimoto T, Kim SC: Pemphigus herpetiformis with IgG autoantibodies to desmoglein 1 and desmocollin 1. *Br J Dermatol*, 2014 Sep 21. doi: 10.1111/bjd.13419. [Epub ahead of print]
65. Concha-Garzón MJ, Pérez-Gala S, Solano-López G, Fraga J, Ishii N, Hashimoto T, Daudén E: Keto-profen-induced lamina lucida-type linear IgA bullous dermatosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2014 Oct 7. doi: 10.1111/jdv.12760. [Epub ahead of print]
66. Matsuda H, Oiso N, Ishii N, Sato M, Tatebayashi M, Hashimoto T, Kawada A: Bullous pemphigoid in infancy showing epitope-spreading phenomenon: recovery with topical therapy. *Acta Derm Venereol*, 2014 Nov 26. doi: 10.2340/00015555-2026. [Epub ahead of print]
67. Minagawa A, Arakura F, Koga H, Tokuda Y, Koga H, Hashimoto T, Okuyama R: An immunogenetic study of bullous pemphigoid with mucosal involvement in two siblings. *Eur J Dermatol*, 2014 Dec 16. [Epub ahead of print]
68. Tsuchisaka A, Kaneko S, Imaoka K, Ota M, Kishimoto K, Tomaru U, Kasahara M, Ohata C, Furumura M, Takamori S, Morita E, Hashimoto T: Presence of autoimmune regulator and absence of desmoglein 1 in thymoma associated with a pemphigus foliaceus patient. *Br J Dermatol*, 2014 Dec 19. doi: 10.1111/bjd.13617. [Epub ahead of print]
69. Vinay K, Kanwar AJ, Mittal A, Dogra S, Minz RW, Hashimoto T: Intraleisional Rituximab in the Treatment of Refractory Oral Pemphigus Vulgaris. *JAMA Dermatol*, 2014 Dec 23. doi:

- 10.1001/jamadermatol.2014.3674.
[Epub ahead of print]
70. Takayama N, Nakazono S, Kumagai J, Chiorean R, Sitaru C, Ishii N, Hashimoto T, Namiki T: Pemphigoid gestationis with IgG autoantibodies to both the 120 kDa LAD-1 and the BP180 NC16a domain. *Eur J Dermatol*, 2014 Dec 30. [Epub ahead of print]
 71. Ueo D, Ishii N, Hamada T, Teye K, Hashimoto T, Hatano Y, Fujiwara S: Desmocollin-specific antibodies in a patient with Hailey-Hailey disease. *Br J Dermatol*, 2015 Jan 12. doi: 10.1111/bjd.13661. [Epub ahead of print]
 72. Sueki H, Sato Y, Ohtoshi S, Nakada T, Yoshimura A, Tateishi C, Bogdan Borza D, Fader W, Ghohestani RF, Hirako Y, Koga H, Ishii N, Tsuchisaka A, Qian H, Li X, Hashimoto T: A Case of Subepidermal Blistering Disease with Autoantibodies to Multiple Laminin Subunits who Developed Later Autoantibodies to Alpha-5 Chain of Type IV Collagen Associated with Membranous Glomerulonephropathy. *Acta Derm Venereol*. 2015 Jan 29. doi: 10.2340/00015555-2059. [Epub ahead of print]
 73. Ishii N, Teye K, Fukuda S, Uehara R, Hachiya T, Koga H, Tsuchisaka A, Numata S, Ohyama B, Tateishi C, Tsuruta D, Furumura M, Hattori S, Kawakami T, Ohata C, Hashimoto T: Anti-desmocollin autoantibodies in non-classical pemphigus. *Br J Dermatol*, 2015 Feb 1. doi: 10.1111/bjd.13711. [Epub ahead of print]
 74. Kaipe H, Carlson LM, Erkers T, Nava S, Molldén P, Gustafsson B, Qian H, Li X, Hashimoto T, Sadeghi B, Alheim M, Ringden O: Immunogenicity of decidual stromal cells in an epidermolysis bullosa patient and in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation patients. *Stem Cells Dev*, 2015 Feb 6. [Epub ahead of print]
 75. Ishida S, Takahashi K, Kanaoka M, Okawa T, Tateishi C, Yasukochi A, Ishii N, Li X, Hashimoto T, Aihara M: A case of subepidermal autoimmune bullous disease with psoriasis vulgaris reacting to both BP180 C-terminal domain and laminin gamma-1. *J Dermatol*, 2015 Feb 14. doi: 10.1111/1346-8138.12801. [Epub ahead of print]
 76. Imanishi A, Tateishi C, Imanishi H, Sowa-Osako J, Koga H, Tsuruta D, Hashimoto T: Pemphigoid with antibodies to laminin γ 1, BP180 and BP230, associated with psoriasis vulgaris: Successful disease control with cyclosporine. *J Dermatol*, 2015 Feb 24. doi: 10.1111/1346-8138.12798. [Epub ahead of print]
 77. Vorobyev A, Ujiie H, Recke A, Buijsrogge JJ, Jonkman MF, Iwata H, Hashimoto T, Kim SC, Kim JH, Groves R, Samavedam U, Gupta Y, Schmidt E, Zillikens D, Shimizu H, Ludwig RJ: Autoantibodies to multiple epitopes on the non-collagenous-1 domain of type VII collagen induce blisters. *J Invest Dermatol*, 2015 Feb 17. doi: 10.1038/jid.2015.51. [Epub ahead of print]
 78. Jinbu Y, Kashiwazaki A, Munemasa N, Ozawa M, Kusama M, Ishii N, Ohyama B, Ohata C, Hashimoto T: Oral lesions of a patient with antidesmoglein 1 antibody-positive and antidesmoglein 3 antibody-negative pemphigus. *J Oral Maxillofac Surg Med Pathol*, in press
 79. Fukuda A, Himejima A, Tsuruta D, Koga H, Ohyama B, Morita S, Hashimoto T: Four cases of mucous membrane pemphigoid with clinical features of oral lichen planus. *Int J Dermatol*, in press
 80. Hashimoto T: Production of numerous autoantibodies in paraneoplastic pemphigus. *Br J Dermatol*, in press
 81. Kato K, Koike K, Kobayashi C, Iijima S, Hashimoto T, Tsuchida M: Bullous pemphigoid after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Int*, in press
 82. Morita R, Oiso N, Ishii N, Tatebayashi M, Matsuda H, Hash-

- imoto T, Kawada A: A case of burn-associated bullous pemphigoid caused by anti-BP230 IgG autoantibodies, *J Dermatol*, in press
83. Sanae Numata, Kwesi Teye, Rafal P. Krol, Tadashi Karashima, Shunpei Fukuda, Mitsuhiro Matsuda, Norito Ishii, Minao Furumura, Chika Ohata, Sasi D Saminathan, Roziana Ariffin, Zacharias A D Pramono, Kin Fon Leong, Takahiro Hamada, Takashi Hashimoto: Mutation study for 9 genes in 23 unrelated patients with autosomal recessive congenital ichthyosis in Japan and Malaysia. *J Dermatol Sci*, in press
84. Li X, Tsuchisaka A, Qian H, Teye K, Ishii N, Sogame R, Harada K, Nakagomi D, Shimada S, Tateishi C, Hirako Y, Hashimoto T: Linear IgA/IgG bullous dermatosis reacts with multiple laminins and integrins, *Eur J Dermatol*, in press
85. Hashimoto T, Nishikawa T: Nomenclature for diseases with IgA anti-keratinocyte cell surface autoantibodies, *Br J Dermatol*, in press
86. Hashimoto T, Ishii N, Demitsu T: The mechanisms for pathogenicity of autoantibodies to desmogleins, *Acta Derm Venereol*, in press

Journal	H26年度掲載数	最新のImpact Factor	Impact Factor 合計
Nat Immunol	1	24.973	24.973
J Invest Dermatol	6	6.372	38.232
J Am Acad Dermatol	3	5.004	15.012
JAMA Dermatol	1	4.306	4.306
Acta Derm Venereol	10	4.244	42.440
Stem Cells Dev	1	4.202	4.202
Exp Dermatol	6	4.115	24.690
Br J Dermatol	19	4.100	77.900
J Dermatol Sci	2	3.335	6.670
J Eur Acad Dermatol Venereol	3	3.105	9.315
Clin Chim Acta	1	2.764	2.764
J Dermatol	16	2.354	37.664
Eur J Dermatol	8	1.953	15.624
Dermatol Ther	1	1.478	1.478
Ann Plast Surg	1	1.458	1.458
Am J Dermatopathol	1	1.426	1.426
Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol	1	1.265	1.265
Int J Dermatol	3	1.227	3.681
Pediat Int	1	0.731	0.731
J Oral Maxillofac Surg Med Pathol	1	none	-
計	86		313.831

(和文)

- 河野秀郎, 橋川恵子, 夏秋洋平, 名嘉真武国, 安元慎一郎, 橋本隆: 生後1ヵ月で消退した Solitary Langerhans Cell Histiocytosis (Congenital Self-healing Reticulohistiocytosis) の1例. *西日本皮膚* 6(3):206-209(2014)
- 面高俊和, 宇原久, 内山龍平, 佐野佑, 久保仁美, 石井文人, 橋本隆, 奥山隆平: 広範囲に粘膜病変を認めた抗BP180型粘膜類天疱瘡の1例. *西日本皮膚科* 6(4):345-348(2014)
- 山神和彦, 出合輝行, 松本元, 橋本隆, 中井登紀子, 山崎隆: 乳房切除術後も嚢胞内乳癌の形態で局所再発を繰り返す1例. *日本臨床外科学会雑誌* 75(8):2145-2149(2014)

学会発表

- Kwesi Teye, Norito Ishii, Takahiro Hamada, Tadashi Karashima, Sanae Numata, Rafal P. Krol, Minao Furumura, Chika Ohata, Takashi Hashimoto. Determination of the full length nature of CD44 transcripts in human epidermis and skin. 第21回分子皮膚科学フォーラム(平成26年4月/11~12日, 京都)
- Xiaoguang Li, Hua Quan, Hiroshi Koga, Atsunari Tsuchisaka, Norito Ishii, Taihei Hayakawa, Yoshiaki Hirako, Takashi Hashimoto. N-linked glycosylation on laminin γ 1 influences recognition of anti-laminin γ 1 pemphigoid autoantibodies. 2014 annual meeting of the society for Investigative Dermatology.(平成26年5月/6~11日, アメリカ)
- 沼田早苗, Kwesi Teye, Rafal P. Krol, 濱田尚宏, 松田光弘, 大山文吾, 古村南夫, 大畑千佳, 橋本隆. 5番染色体の片親性ダイソミーで発症した Netherton 症候群の1例. 第29回角化症研究会(平成26年8月2日, 東京)
- Kwesi Teye, 濱田尚宏, Rafal P. Krol, 沼田早苗, 石井文人, 大山文吾, 松田光弘, 大畑千佳, 古村南夫, 橋本隆. Homozygous deletion of 6 genes including corneodesmosin in a patient with generalized peeling skin disease.

- 第 29 回角化症研究会（平成 26 年 8 月 2 日、東京）
5. Rafal P. Krol, 沼田早苗, Kwesi Teye, 濱田尚宏, 松田光弘, 石井文人, 大山人吾, 大畑千佳, 古村南夫, 橋本隆. Molecular diagnosis of Nagashima-type palmoplantar keratoderma at Department of Dermatology, Kurume University School of Medicine. 第 29 回角化症研究会（平成 26 年 8 月 2 日、東京）
 6. Takashi Hashimoto, Takahiro Satoh, Hiroo Yokozeki, Reciprocal functions of STAT3 and STAT6 signals in basophil-dependent prurigo-like reactions. 日本研究皮膚科学会 第 39 回年次学術大会・総会（2014 年 12 月 12 日～14 日、大阪府）
 7. Rafal P. Krol, Sanae Numata, Kwesi Teye, Takahiro Hamada, Mitsuhiro Matsuda, Norito Ishii, Bungo Ohyama, Chika Ohata, Minao Furumura, Takashi Hashimoto. Molecular diagnosis of Nagashima-type palmoplantar keratoderma. 日本研究皮膚科学会 第 39 回年次学術大会・総会（2014 年 12 月 12 日～14 日、大阪府）
 8. Sanae Numata, Kwesi Teye, Rafal P. Krol, Tadashi Karashima, Shunpei Fukuda, Mitsuhiro Matsuda, Norito Ishii, Minao Furumura, Chika Ohata, Sasi D Saminthan, Roziana Ariffin, Zacharias A D Pramono, Kim Fon Leong, Takahiro Hamada, Takashi Hashimoto. Mutation and pathogenic study for 9 genes in 23 unrelated patients with autosomal recessive congenital ichthyosis in Japan and Malaysia. 日本研究皮膚科学会 第 39 回年次学術大会・総会（2014 年 12 月 12 日～14 日、大阪府）
 9. Kwesi Teye, Sanae Numata, Rafal P. Krol, Takahiro Hamada, Atsunari Tsuchisaka, Tadashi Karashima, Chika Ohata, Minao Furumura, Marek Hartek, Norito Ishii, Takashi Hashimoto. Isolation of all CD44 transcripts in human epidermis and regulation of their expression by various agents. 日本研究皮膚科学会 第 39 回年次学術大会・総会（2014 年 12 月 12 日～14 日、大阪府）
 10. Yoshiaki Hirako, Tomoe Yamauchi, Satoshi Matsushita, Takashi Hashimoto. Major cleavage-dependent epitopes for linear IgA bullous dermatosis are formed at the boundary between the NC16A and C15 domains BP180. 日本研究皮膚科学会 第 39 回年次学術大会・総会（2014 年 12 月 12 日～14 日、大阪府）
 11. Ayaka Ohzono, Norito Ishii, Atsunari Tsuchisaka, Teye Kwesi, Masahiro Hashiguchi, Chika Ohata, Minao Furumura, Takekuni Nakama, Takashi Hashimoto. Detection of IgE anti BP180 and anti BP230 autoantibodies in patients with bullous pemphigoid. 日本研究皮膚科学会 第 39 回年次学術大会・総会（2014 年 12 月 12 日～14 日、大阪府）
- 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。

[Ⅲ]
分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

皮膚症状を主体とした遺伝性自己炎症疾患の解析

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
研究協力者：金澤 伸雄 和歌山県立医科大学医学部皮膚科 講師
池田 高治 和歌山県立医科大学医学部皮膚科 講師
上中智香子 和歌山県立医科大学医学部皮膚科(寄付講座)講師
三木田直哉 和歌山県立医科大学医学部皮膚科 助教
国本 佳代 和歌山県立医科大学医学部皮膚科 助教
稲葉 豊 和歌山県立医科大学医学部皮膚科 大学院生
田中 克典 和歌山県立医科大学医学部皮膚科 大学院生
中谷 友美 和歌山県立医科大学医学部皮膚科 研究補助員
中村 靖史 和歌山県立医科大学医学部臨床検査医学 准教授
有馬 和彦 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科公衆衛生学 助教
井田 弘明 久留米大学医学部呼吸器・神経・膠原病内科 教授
吉浦孝一郎 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科人類遺伝学 教授

研究要旨

本分担研究は、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、中條－西村症候群（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。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結果、1000施設中302施設より回答があり、29施設34症例（疑い例を含む）が過去5年間にWCDと診断されていた。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。

A. 研究目的

中條-西村症候群 (NNS) は、乳幼児期に凍瘡様皮疹で発症し、弛張熱や結節性紅斑様皮疹を伴い、次第に顔面・上肢を中心とした上半身のやせと拘縮を伴う長く節くれ立った指趾が明らかになる特異な遺伝性疾患であり、有効な治療法はなく早世する症例もある。難治性疾患克服研究事業 (研究奨励分野) として3年間行われた研究事業「中條-西村症候群の疾患概念の確立と病態解明へのアプローチ」(平成21年度)、「中條-西村症候群の疾患概念の確立と病態解明に基づく特異的治療法の開発」(平成22, 23年度)により、疫学的には、現在生存が明らかな患者は1幼児例を含む関西の12例のみであり、その多くを和歌山県立医科大学皮膚科でフォローしていることが判明した。また病因として、昭和14年の中條、昭和25年の西村らによって「凍瘡を合併せる続発性骨骨膜炎」として報告されて以来70年ぶりに、検索した全ての患者に、免疫プロテアソーム $\beta 5i$ サブユニットをコードする *PSMB8* 遺伝子の c.602G>T (G201V) ホモ変異が同定された。さらに患者由来細胞・組織の解析により、プロテアソーム機能不全によってユビキチン化蛋白質が蓄積することによってストレス応答が高まり、核内にリン酸化 p38 が蓄積することによって IL-6 が過剰産生されることが本態であることが示された (Arima K, et al. Proc Natl Acad Sci USA 2011)。

さらに、橋本隆班長のもとで2年間行われた研究事業「皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究」(平成24, 25年度)により、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。

B. 研究方法

NNS (自己炎症・脂肪萎縮・皮膚炎症候群: ALDD) のほか、NNSとともに日本皮膚科学会ガイドライン委員会から診療ガイドライン作成の承認を得たCINCA症候群を含むクリオピリン関連周期熱症候群 (CAPS)、さらに特徴的な皮膚症状を呈するブラウ症候群/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、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) 遺伝性自己炎症性疾患が疑われる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プロテアソーム酵素活性測定などによりその機能異常を確

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、全国疫学調査を行う。収集した症例について診断の根拠や他疾患との鑑別点などについて検討し、診断基準と重症度分類案を策定する。

Weber-Christian 病 調査票	
施設名:	_____
記載者御指名:	_____
連絡先:	_____
E-mail address:	_____
以下のアンケートにご記入下さい。	
1. 過去 5 年間に於いて、Weber-Christian 病と診断された患者が	
	居る / 居ない
2. 質問 1 が『居る』の場合、下記のうち該当する症状に○を付けて下さい。	
	● 発熱
	● 反復性の圧痛・熱感を伴う皮下硬結および紅斑
	● 病理検査にて脂肪小葉内に種々の炎症細胞浸潤
	● 臓器障害 (腹痛・胸水・呼吸器症状・循環器症状など)
3. その他に特筆すべき症状がありましたら、併せてご記入下さい。	

4. 最後に、この用紙を 11 月末日までに FAX にてお送り頂けますと幸いです。	
	FAX 先 : 073-448-1908
	どうもありがとうございました。

(倫理面への配慮)

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。

C. 研究結果

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 が疑われ臨床診断基準を満たす福島県成人例について *PSMB8* 遺伝子を検討したが、変異は見られなかった。同様に NNS が疑われ臨床診断基準を満たすも脂肪萎縮が明らかでない兵庫県の成人例についても *PSMB8* 遺伝子を検討予定である。

3) 全国大学病院と 500 床以上の大病院の皮膚科、免疫・膠原病内科合わせて 1000 施設に調査票を送付し、過去 5 年間に WCD と診断した患者がいるか、いる場合に患者で認められた症状は診断基準案の必須 3 項目を含むか、臓器症状はあるか、について調査した。302 施設より回答があり、29 施設より 34 症例 (疑い例を含む) が WCD と診断されていたが、このうち半数近い約 15 例は必須 3 項目を満たさなかった。

D. 考察

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性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、「再発性結節性非化膿性脂肪織炎」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。

E. 結論

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。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

論文発表

1. Kanazawa N: Rare hereditary autoinflammatory disorders. *Dermatology Research Advances Vol.2* (edited by Yan-Hua Liang), NOVA Science Publishers, Inc. NY, pp.3-18, 2015
2. Kanazawa N, Kunimoto K, Ishii N, Ina-

- mo Y, Furukawa F : Is CANDLER the best nomenclature? Br J Dermatol 2014; 171: 659-660
3. Kanazawa N, Tchernev G, Wollina U: Autoimmunity versus autoinflammation - friend or foe? Wien Med Wochenschr 164: 274-277, 2014
 4. Kanazawa N: Hereditary disorders presenting with urticaria. Immunol Allergy Clin N Am 34: 169-179, 2014
 5. Ikeda K, Kambe N, Takei S, Nakano T, Inoue Y, Tomiita M, Oyake N, Satoh T, Yamatou T, Kubota T, Okafuji I, Kanazawa N, Nishikomori R, Shimojo N, Matsue H, Nakajima H: Ultrasonographic assessment reveals detailed distribution of synovial inflammation in Blau syndrome. Arthritis Res Ther 16: R89, 2014
 6. 金澤伸雄 : 中條 - 西村症候群、別冊日本臨床 新領域症候群シリーズ No.27 神経症候群 (第2版) —その他の神経疾患を含めて—、日本臨床社、東京、2014、pp.683-688
 7. 金澤伸雄 : Blau 症候群、サルコイドーシス診療 Q&A 集、厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業びまん性肺疾患に関する調査研究 杉山幸比古監修、山口哲生 四十坊典晴編集、鈴木印刷、宇都宮、2014、pp.114-116
 8. 荻野篤彦、金澤伸雄、古江増隆 : 皮膚を編む—小児掌蹠丘疹性皮膚炎 (砂かぶれ様皮膚炎) や自己炎症疾患の臨床と病態、Seminaria Dermatologie No.227 マルホ皮膚科セミナー [ラジオ NIKKEI] 放送内容集、2014、pp.4-17
 9. 金澤伸雄 : 中條 - 西村症候群、分子リウマチ治療、2014; 7: 25-29
 10. 金澤伸雄 : 中條 - 西村症候群 : 和歌山発・プロテアソーム不全による新しい自己炎症疾患、日本臨床皮膚科医会近畿ブロック会報 2014; 29: 4-5
 11. 金澤伸雄 : サルコイドーシス、別冊 BIO Clinica、2014; 3: 80-85
 12. 金澤伸雄 : 単球系細胞の免疫反応および肉芽種における役割、日皮会誌、2014; 124: 3096-3098
- #### 学会発表
1. 第26回日本アレルギー学会春季臨床大会、2014.5.9-11. 京都 金澤伸雄、稲葉豊、古川福実 : 自己炎症性疾患とアレルギー、プロテアソーム機能不全症 (中條-西村症候群) における高IgE血症。
 2. 第443回日本皮膚科学会大阪地方会和歌山開催、2014.5.24. 和歌山 国本佳代、金澤伸雄、古川福実 : 中條-西村症候群 : 小児例の治療経過報告。
 3. 第438回日本皮膚科学会京滋地方会、2014.12.19. 京都 金澤伸雄、中谷友美、稲葉豊、国本佳代、古川福実 : 中條-西村症候群患者血中サイトカインの経時的解析。
 4. 第8回日本免疫不全症研究会学術集会、2014.1.24、東京 金城紀子、中矢代真美、金澤伸雄、三嶋博之、木下晃、吉浦孝一郎 : 新生児期発症の中條-西村症候群様症状を呈した男児例。

国際学会

The 11th Meeting of the German-Japanese Society of Dermatology, June 11-14, 2014, Heidelberg, Germany

Nobuo Kanazawa, Yutaka Inaba, Kayo Kunimoto, Fukumi Furukawa: Nakajo-Nishimura syndrome: a hereditary proteasome disability syndrome sharing the genetic origin with JMP and CANDLE syndrome.

H. 知的財産権の出願・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

コケイン症候群：新規診断基準と重症度分類の提唱

研究分担者 森脇真一 大阪医科大学皮膚科 教授
研究協力者 黒川輝夫 大阪医科大学皮膚科 講師
 兪 明寿 大阪医科大学皮膚科 助教
 大塚俊宏 大阪医科大学皮膚科 大学院生

研究要旨

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きた。しかもこれらの症状分類は CS 患者の多くを占める 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 CS、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。

A. 研究目的

コケイン症候群（Cockayne syndrome ; CS）は紫外線性 DNA 損傷の修復システム、特にヌクレオチド除去修復における転写共益修復（転写領域の DNA 損傷の優先的な修復）ができないことにより発症する常染色体劣性遺伝性の早老症であり光線過敏症である。患者は日光過敏症、特異な老人様顔貌、皮下脂肪の萎縮、低身長、著明な栄養障害、視力障害、難聴などを伴い、遺伝形式は常染色体劣性である。本邦での CS 発症頻度は 2.7/100 万人と稀であるが、皮膚科、小児科領域では常に鑑別すべき重要な疾患のひとつである。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 の責任遺伝子はヌクレオチド除去修復系に関わる CSA、CSB、色素性乾皮症（xeroderma pigmentosum ; XP）B・D・G 群の原因遺伝子でもある XPB、XPD、XPG の 5 つが知られている。

CS の適切な診断基準はこれまでなく、Sugarman (1977) は CS 症状を大症状、小症状に、Nance & Berry (1992) は主徴候、副徴候に分類したが、いずれの報告もそれぞれの所見を何項目満たせば CS とするかという一定の基準がなく、これまでの CS 診断はこれら臨床症状の有無による経験的なものでしかなかった。しかも前述の分類はともに CS 患者の多くを占める I 型に対してのみであった。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。

B. 研究方法

研究分担者はこの16年間CS診断センターを維持し、全国から紹介されてきた約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。本年度もこの診断センターを維持し、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。CSの確定診断はこれまで同様、受診患者より皮膚生検組織から初代培養線維芽細胞を樹立し、紫外線感受性試験、相補性試験など各種DNA修復試験にてCSかどうかのスクリーニングを行った後、CSタンパクのウェスタン解析、CS遺伝子のゲノム解析、発現解析を実施した。また過去のCS患者、新規のCS患者の臨床情報（皮膚症状、神経症状、聴力、生活上の自立度、様々な画像検査結果など）を詳細に集め、一括してデータ管理した。これら計約28名の患者情報を詳細に再検討し、さらにCS患者家族会（10家族）での聞き取り調査、あるCSI型患者（24歳、男性、典型例）の母親から提供された膨大な量の写真、カルテコピーなど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。

（倫理面への配慮）

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。

C. 研究結果

今回策定したCS診療ガイドラインの概略を以下に示す。

<CSの診断基準>

CSの各種症状

主徴候

（1）著明な成長障害

I型、XP/CSでは生後1歳頃から成長障害が始まり、2歳の時点で身長、体重、頭囲が5パーセント以下となる。2歳以降はさらにパーセント値が減少する。最重症のII型では出生時から著明な成長障害（低身長、小頭）が確認できる。一方極めて稀な病型であるIII型では成人期にならないと成長障害が確認できない、あるいは成長障害がみられない場合もある。

（2）精神運動発達遅延

言葉や歩行の発達が極めて遅いなどで気づかれる。

（3）早老様の特徴的な顔貌*¹

I型、II型、XP/CSでは2歳前後で早老様顔貌が出現するが、III型ではみられない場合がある。

（4）日光過敏症状

臨床像はひどい日焼け様の紅斑、浮腫、水疱形成が生じるが、この過敏症状は思春期以降に軽減する傾向がある。

副徴候*2 (乳児期には稀で、幼児期以降に始まることが多い)

- (5) 大脳基底核石灰化
- (6) 感音性難聴、
- (7) 網膜色素変性症

その他の徴候 (年齢とともに出現、進行するが、CS に対する特異性は低い)

- (8) 白内障 (Ⅱ型では生下時から)、
- (9) 足関節拘縮 (Ⅱ型では生下時から)
- (10) 視神経萎縮 (Ⅱ型では生下時から)、
- (11) 脊椎後弯、
- (12) 齲歯、
- (13) 手足の冷感
- (14) 性腺機能低下、
- (15) 睡眠障害、
- (16) 肝機能障害、
- (17) 耐糖能異常

予後に影響する合併症

- (18) 腎機能障害、
- (19) 呼吸器感染、
- (20) 外傷、
- (21) 心血管障害

CS の診断基準 (確定診断のためのガイドライン)

前述の症状の中で (1) ~ (4) のうち 2 項目以上の主徴候があれば CS を鑑別疾患として検討する。

A. 遺伝子検査で CS 関連遺伝子に病的変異が同定される：CS と確定診断

B. 遺伝子検査で CS 関連遺伝子の病的変異が未確定あるいは遺伝子解析未実施の場合

a. DNA 修復試験*3での異常所見 (修復能の低下があり、その低下は既知の CS 関連遺伝子導入で相補あり)

症状 (1) ~ (4) のうち 2 項目以上あれば CS と確定診断

b. DNA 修復試験での異常所見 (修復能の低下があり、その低下は既知の CS 関連遺伝子導入で相補せず、あるいは相補性試験未実施)

主徴候 (1) ~ (4) すべてあれ

ば CS と確定診断

c. DNA 修復試験未実施

1) 主徴候 (1) ~ (4) すべて、副徴候 (5) ~ (7) のうち 2 項目以上

2) その他の臨床所見、血液・画像など各種データで他疾患 (色素性乾皮症、先天性ポルフィリン症など) が否定される。

3) 同胞が同様の症状から CS と確定診断されている。

1) に加え 2) もしくは 3) があれば CS と確定診断

*1 くぼんだ眼と頬、鳥の嘴様の鼻など一見老人様に見える顔貌

*2 副徴候に関して、(5) ~ (6) は典型例では 2 歳前後までには確認できるが、(7) は年長になって出現することが多い。

*3 DNA 修復試験：紫外線感受性試験、宿主細胞回復を指標にした DNA 修復能測定、相補性試験、紫外線照射後 RNA 合成試験など

<CS の重症度分類>

CS の進行の速さは前述の疾患概要に示した臨床型分類に一致する。すなわち、Ⅲ型は思春期以降発症で進行も緩徐であり、Ⅰ型は CS の典型型で 2 歳頃から CS 症状を示し始め、学童期以降は重症化する。Ⅱ型は出生時から様々な症状を呈し、XP 合併型も出生後の症状の進行が速く合併症も早期に出現するため、予後はきわめて不良である。以下の重症度分類はすべての CS 病型に適応できる。

CS 重症度評価のためのスコアシート

各種所見					点数
日光過敏	正常:0	あり:1			
視力	正常:0	低下(眼鏡不要):1	低下(眼鏡必要):2		失明:6
聴力	正常:0	低下(補聴器不要):1	低下(補聴器必要):2		聴力なし:6
知的機能	正常:0		障害あり(日常生活可能):2		日常生活困難:6
移動	障害なし:0		歩行障害(車椅子不要):2	車椅子:3	
食事	経口摂取可能:0				経口摂取不可能:6
腎障害	なし:0				あり:6
総計					

CS 重症度分類

CS 重症度	CS 重症度スコアの総計	stage of CS
Grade 1 (pre-severe)	0~2	early CS
grade 2 (severe)	3~5	progressing CS
grade 3 (very severe)	6 以上	advanced CS

Grade 2 以上を重症 CS とする。

D. 考察

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。

E. 結論

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、その有用性を検討し、必要があれば適宜改訂を加えていく予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表 (平成 26 年度)

論文発表

(英文)

1. Kokunai Y, Tsuji M, Yuko Ito Y, Kurokawa T, Otsuki K, Moriwaki S Immunohistochemical analysis of O6-methylguanine-DNA methyltransferase in human skin tumor, Medical Molecular Morphology 47:8-13, 2014
2. Sugimoto A, Kurokawa T, Kishi K, Yasuda E, Tamai H, Moriwaki S Generalized milia in an infant with full trisomy 13 J Dermatol 41:763-4, 2014
3. Moriwaki S, Saruwatari H, Nakaniishi N, Kanzaki T, Kanekura T, Minoshima S Trichothiodystrophy Group A : A first Japanese patient with a novel homozygous nonsense mutation in the GTF2H5 gene. J Dermatol 41:705-8, 2014