

March 19-20, 2014. Denver, CO. USA

2. 大畑千佳、大山文悟、小野文武、辛島正志、濱田尚宏、石井文人、夏秋洋平、猿田寛、合原みち、谷直実、古村南夫、名嘉眞武国 久留米大学皮膚科における乾癬患者実態調査 2014 第 29 回日本乾癬学会 2014.9.19-20 高知

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

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

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
研究協力者 葉山 惟大 日本大学医学部皮膚科学系皮膚科学分野 助教

研究要旨

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製した。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。一次アンケートの結果にて平成 24 年度～25 年度にかけて全国 70 施設で 179 名の患者がいることが分かった。今後二次アンケートにてさらなる調査を進める。

A. 研究目的

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製した。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。

B. 研究方法

診断基準、重症度分類は海外の報告を参考に作成した。

疫学調査は郵送によるアンケート形式で行い。全国の大学病院（116 施設）に発送した。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。

（倫理面への配慮）

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）

C. 研究結果

(1) 診断基準の作成

海外では the 2nd congress organized by the Hidradenitis Suppurativa Foundation で提唱された定義（化膿性汗腺炎は慢性、炎症性、再発性、消耗性の皮膚毛包性疾患である。思春期以降に発症する。痛みと発赤を伴う病変が腋窩や鼠径部、臀部などアポクリン汗腺の多い部位に発生する。）が採用されていることが多く、数多くの論文で引用されている。本邦の基準もこの定義を引用改変し作成した。

I：臨床診断項目：腋窩、鼠径部、臀部に下記の症状を有する。

- ①繰り返す膿瘍または排膿。
- ②癬痕または結節・索状硬結。
- ③瘻孔。

II：組織学的診断項目

- ①毛包の角栓形成と毛包内への白血球の浸潤。
- ① 真皮での瘻孔あるいは類洞の存在。

臨床診断項目のうち 1 部位では①～③

の2項目以上または2部位以上で①～③の1項目以上を満たし、かつ組織学的診断項目の①か②を満たす症例を化膿性汗腺炎とする。組織学的項目を満たさない場合は疑診例とする。γセクレターゼ遺伝子の変異がある場合は疑診例でも確定診断とする。

かつ下記の疾患を除外できる。

除外項目：癬、癰、毛巣洞、放線菌感染、ネコひっかき病、皮膚腺病、性病性リンパ肉芽腫、鼠径肉芽腫、クローン病および潰瘍性大腸炎の肛門周囲病変

また臀部慢性膿皮症は臀部発生の別称であり、海外では同一の疾患とみなされている。そのため本基準でも化膿性汗腺炎に含める。

近年、家族性に発症する化膿性汗腺炎が見つかっており、このような家系ではγセクレターゼ遺伝子に変異がみつかっている (Pink AE et al, J Invest Dermatol;133: 601-7, 2013)。比較的疾患特異性があると考えられ、本基準では、γセクレターゼ遺伝子に変異があった場合は確定診断とする。

(2) 重症度分類の作成

従来、重症度分類は Hurley 分類 (Hurley HJ, Dermatologic Surgery, 2nd edn: 623-45, 1996) が使用されていた。

I：孤立した膿瘍、

II：1つの病巣で癬痕ができ、瘻孔が形成される。

III：癬痕と瘻孔からなる病巣が複数癒合し炎症と慢性的な排膿をともなう。それぞれ軽症、中等症、重症とされる。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。そのため本邦の重症度分類はさらに正確に分類するために、近年考案された Sartorius 分類 (Sartorius K et al, Br J Dermatol;161: 831-9, 2009) 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。原著の図ではやや分かりにくいため、翻訳し一部を改変した (図 1)。当科での症例をもとに使用例を示す (図 2、3)。

Sartorius 分類と Hurley 分類は相関すると報告されている (Sartorius K et al, Br J Dermatol;161: 831-9, 2009)。この報告を踏まえて、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。したがって図示した症例は120点なので重症となる。

(3) 化膿性汗腺炎の疫学調査

海外では化膿性汗腺炎の有病率は約1%とされているが、本邦ではいまだ大規模な疫学調査はなく、患者数も把握されていない。本研究では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。一次調査のアンケートと結果を別に示す (図 4)。116施設にアンケートを送付したところ70施設より回答があった。平成24年と25年度で合わせて179名の患者がいた。うち33施設より二次アンケートの協力に同意をもらった。今回作成した診断基準を満たしているか、重症度は何点になるかなどを二次アンケートで調査する計画である。

D. 考察

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、重症度分類を作成した。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成した。

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 分類をもとに作成した。Hurley 分類と相関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。

E. 結論

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。

F. 健康危険情報

アンケート調査であるので該当しない。

G. 研究発表 (平成 26 年度)

論文発表

なし

学会発表

なし

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

	係数	各部位の合計点				
1 病巣の個数(腋窩、鼠径部、臀部など)	×3					点
2 病巣内の皮疹の数を合算する(病巣)		腋窩	鼠径部	臀部	その他	
結節の数	×1					
瘻孔の数	×6					小計 点
3 同病巣内の皮疹間の最長距離	×1					
<5cm: 1点 5-10 cm: 3点 >10 cm 9点						小計 点
4 皮疹間に正常皮膚が残存している	×1					
存在する: 0点 存在しない: 9点						小計 点
*2から4は病巣ごとに計算し、合計する。						合計 点

Sartorius K et al, Br J Dermatol;161: 831-9, 2009より改変

図1：化膿性汗腺炎の重症度分類



1: 病巣の数 左右腋窩、臀部に存在するので
3か所×3=9点

2: それぞれの部位での皮疹の数
結節はそれぞれ1点
瘻孔はそれぞれ6点 で計算

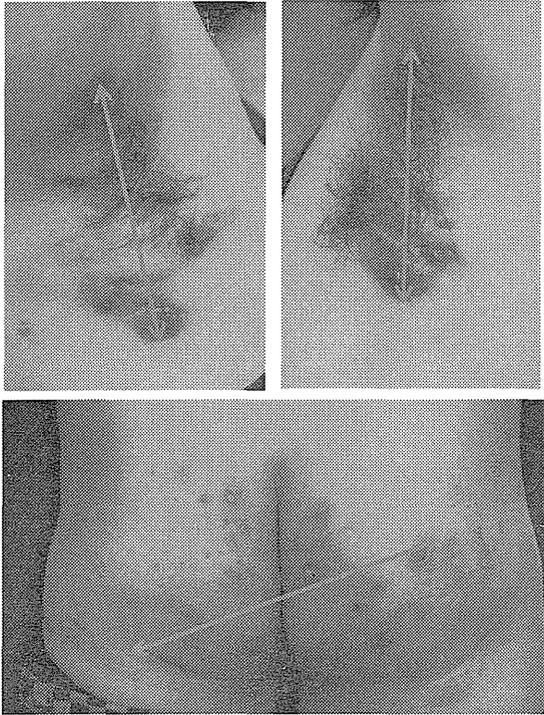
右腋窩 結節8個 瘻孔3個
→8×1+3×6=26点

左腋窩 結節7個 瘻孔2個
→7×1+2×6=19点

臀部 結節12個 瘻孔3個
→12×1+3×6=30点

小計 75点

図2：重症度分類の使用例(1)



3: 同一病巣内の皮疹間の最長距離

右腋窩	10 cm以上	9点
左腋窩	10 cm以上	9点
臀部	10 cm以上	9点
		小計 27点

4: 皮疹間に正常皮膚が存在するか

右腋窩	存在する	0点
左腋窩	存在しない	9点
臀部	存在する	0点
		小計 9点

合計 **9+75+27+9=120点**

→61点以上なので重症と判定

図 3: 重症度分類の使用例(2)

化膿性汗腺炎疫学調査

今回は一次調査となります。以下の設問にお答えください。

問 1
貴院での平成 24 年～平成 25 年までの化膿性汗腺炎の患者数と外来患者数（概算で結構です）を教えてください。

平成 24 年	化膿性汗腺炎患者	名
	外来患者数	名
平成 25 年	化膿性汗腺炎患者	名
	外来患者数	名

問 2
以上の患者さんの患者背景、発症年齢、部位、治療、医師による重症度判定などの二次調査に協力いただけますでしょうか？

はい いいえ

アンケートは以上となります。二次調査にご協力いただける場合は後日調査票をお送りいたします。ご協力ありがとうございました。勝手ではございますが、9月19日までに返送いただけますと幸いです。

皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究班
(橋本 逸雄)
分担研究者・化膿性汗腺炎担当：
日本大学医学部皮膚科教授 照井 正

全国の大学病院(116施設)に上記のアンケートを送付した。

70施設より回答あり。

平成24年度と25年度の2年間で計179名の患者あり。
(外来患者138,5991名中155名)

うち33施設より二次アンケートの協力を同意いただいた。

現在、二次アンケートの準備を行っている。

図 4: アンケート調査の葉書とアンケートの結果



36歳男性。
思春期より化膿性
汗腺炎を発症。
発症後約20年目に
臀部有棘細胞癌を
発症。

図 5: 化膿性汗腺炎の有棘細胞癌合併例

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

皮膚家族性腫瘍症候群

研究代表者 鶴田大輔 大阪市立大学皮膚病態学 教授

研究要旨

母斑性基底細胞癌症候群（Gorlin 病）は常染色体優性遺伝で典型例では Hedgehog シグナル伝達分子である PTCH 遺伝子に変異を認める遺伝性疾患である。皮膚の多発性基底細胞母斑、顎骨嚢胞、骨格異常、異所性石灰化、手掌足底の点状陥凹を認める。Cowden 病は典型例では原因遺伝子として癌抑制遺伝子である PTEN 遺伝子に変異を認める遺伝性疾患である。皮膚病変としては、多発外毛根鞘腫、四肢の角化症、口腔粘膜乳頭腫があり、全消化管の過誤腫性ポリポーシスをきたす。

これまでに両疾患の診断基準はいくつか報告されてきた。しかしながら、診断基準案の報告後さらに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。このため、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いなかった。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。

本年度は Gorlin 病および Cowden 病の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 Gorlin 病あるいは Cowden 病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。

A. 研究目的

母斑性基底細胞癌症候群（Gorlin 病）は典型例では常染色体優性遺伝で Hedgehog シグナル伝達分子である PTCH 遺伝子に変異を認める遺伝性疾患である。皮膚の多発性基底細胞母斑、顎骨嚢胞、骨格異常、異所性石灰化、手掌足底の点状陥凹を認める。Cowden 病は典型例では原因遺伝子として癌抑制遺伝子である PTEN 遺伝子に変異を認める遺伝性疾患である。皮膚病変としては、多発外毛根鞘腫、四肢の角化症、口腔粘膜乳頭腫があり、全消化管の過誤腫性ポリポージスをきたす。

これまでに両疾患の診断基準は報告されてきた。しかしながら、診断基準案の報告後、さらに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。このため、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いなかった。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。

B. 研究方法

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。

（倫理面への配慮）

本年度については文献的検索にとどまるため、特記すべきことなし。

C. 研究結果

両疾患の診断基準案と重症度分類試案を作成した。

母斑性基底細胞癌症候群（Gorlin 病）

Hedgehog シグナル分子である

PTCH1 遺伝子異常の存在で診断される。PTCH1 遺伝子異常が認められない場合には SUFU や PTCH2 遺伝子異常にても診断可能である。これらの遺伝子異常が認められなかった場合、下記の臨臨床的診断基準で診断される。

{臨床的診断基準}

{重症度基準}

大項目

- 1 2個以上の基底細胞癌、あるいは20歳未満で1個以上の基底細胞癌の存在
- 2 組織学的に歯原性角化嚢胞である顎の角化嚢胞の存在
- 3 3個以上の手掌や足底の小陥凹
- 4 大脳鎌の2層性石灰化
- 5 肋骨の異常（二分肋骨／外へ開いた肋骨／過剰肋骨）
- 6 基底細胞母斑症候群患者の第1度近親者

小項目

- 1 巨頭症（身長補正が必要）
- 2 先天奇形（口唇裂・口蓋裂、前頭隆起、粗野な顔貌、中等症から重症の両眼隔離）
- 3 その他の骨格異常（スプレングル変形、著明な鳩胸、著明な合指趾症）
- 4 レントゲン異常（トルコ鞍のブリッジング、脊柱異常：半椎、癒合椎、椎体の延長、掌蹠の形成異常あるいは火炎状の透過像）
- 5 卵巣線維腫
- 6 髓芽腫

☆診断基準のうち①大項目を2つあるいは、②大項目を1つおよび小項目を2つ有する場合に診断される。

基底細胞癌	~4(0)	5~9(1)	10~(2)
顎角化嚢胞	-(0)	+(2)	
掌蹠小陥凹	~9(0)	10~20(1)	20~(2)
大脳鎌石灰化	-(0)	+(3)	
肋骨異常	-(0)	+(2)	
巨頭症	-(0)	+(3)	
口唇口蓋裂	-(0)	+(2)	
前頭隆起	-(0)	+(1)	
粗野な顔貌	-(0)	+(1)	
両眼隔離	-(0)	+(1)	
スプレングル変形	-(0)	+(2)	
鳩胸	-(0)	+(1)	
合指趾症	-(0)	+(1)	
レントゲン上トルコ鞍ブリッジング	-(0)	+(3)	
レントゲン上脊柱異常	-(0)	+(2)	
レントゲン上掌蹠形成異常・透過像	-(0)	+(2)	
卵巣線維腫	-(0)	+(2)	
髓芽腫	-(0)	+(4)	

カッコ内の点数の合計。

重症度：

3以下：軽症

4-7：中等症

8以上：重症

Cowden 病

腫瘍抑制因子である PTEN 遺伝子異常の存在で診断される。PTEN 遺伝子異常が認められない場合には SDHB/C/D、PIK3CA, AKT1 遺伝子異常や KLLN 遺伝子の過剰メチル化にても診断可能である。これらの遺伝子異常が認められなかった場合、下記の臨床的診断基準で診断される。

{臨床的診断基準}

疾患特異的項目（粘膜皮膚病変）

- 1 顔面の外毛根鞘腫
- 2 肢端角化症
- 3 口腔粘膜乳頭腫症
- 4 粘膜病変

大項目

- 1 乳癌
- 2 甲状腺癌（非髄様癌。特に濾胞腺癌）
- 3 巨頭症
- 4 子宮内膜癌
- 5 Lhermitte-Duclos 病 (LDD) (小脳異形性神経節細胞腫を特徴とする。)

小項目

- 1 良性甲状腺病変 (甲状腺腺腫、多結節性甲状腺腫)
- 2 精神遅滞

- 3 消化管過誤腫性ポリープ
- 4 脂肪腫
- 5 乳房線維嚢胞性疾患
- 6 線維腫
- 7 泌尿生殖器系腫瘍あるいは泌尿生殖器系奇形

☆ 診断基準のうち疾患特異的項目を持つ患者では、①6個以上の顔面の丘疹で、3個以上は病理組織学的に外毛根鞘腫と確認されているか、②顔面の丘疹かつ口腔粘膜乳頭腫症の合併か、③口腔粘膜乳頭腫症と肢端の角化症の合併あるいは、④6個以上の掌蹠の角化症がある場合に診断される。

☆ 疾患特異的項目をもたない場合には、①大項目を2つ以上有し、なおかつそのうち1つは巨頭症か Lhermitte-Duclos 病である、あるいは②大項目を1つおよび小項目を3つ以上有する場合、③小項目を4つ以上有する場合に診断される。

☆ 家族内に1人が上記の、Cowden 症候群の診断基準を満たす場合、他の親族も下記のいずれかを満たせば Cowden 症候群と診断できる。①疾患特異的項目の一つ、②大項目の一つ以上、③小項目二つ以上、④ Bannayan-Riley-Ruvalcaba 症候群 (巨頭症、消化管ポリポシス、脂肪腫、陰茎亀頭の色素斑を特徴とする) の病歴

{重症度分類}

外毛根鞘腫	~10(0)	~20(1)	~30(2)
肢端角化腫	~10(0)	~20(1)	~30(2)
口腔乳頭腫	-(0)	+(2)	
粘膜病変	-(0)	+(2)	
巨頭症	-(0)	+(3)	
悪性腫瘍/LDD の 合併（1つにつ き）	-(0)	+(3)	
良性甲状腺腫	-(0)	+(2)	
精神遅滞	-(0)	+(2)	
消化管ポリープ	-(0)	+(2)	
脂肪腫/線維腫 （1つにつき）	-(0)	+(1)	
線維嚢胞性疾患	-(0)	+(1)	
泌尿生殖器異常	-(0)	+(2)	

カッコ内の点数の合計

重症度：

3 以下：軽症

D. 考察

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。これらはい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。

E. 結論

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。

F. 健康危険情報

特記すべきこと無し

G. 研究発表（平成 26 年度）

論文発表

特記すべきこと無し

学会発表

特記すべきこと無し

H. 知的所有権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

特記すべきこと無し

2. 実用新案登録

特記すべきこと無し

3. その他

特記すべきこと無し

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

血管系母斑・母斑症、特にステージ＝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

研究分担者 川上 民裕 聖マリアンナ医科大学皮膚科 准教授

研究要旨

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。すでに私案を作成した。これをたたき台として、「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。最近では、GNAQ遺伝子変異が指摘されているので、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。

A. 研究目的

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。

B. 研究方法

ステージ＝ウェーバー症候群の診断基準と重症度分類をすでに私案を作成した。これをたたき台として、「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、ステージ＝ウェーバー症候群の診断基準と重症度分類を検討する。そして、2013年発表された病因であるGNAQ遺伝子変異を日本人で検証する。さらに、本邦患者でのGNAQ遺伝子変異を確認し、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が明らかとなる。

（倫理面への配慮）

本試験においてプロトコールを作成し、

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、インシヤル、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。

C. 研究結果

ステージ＝ウェーバー症候群の診断基準と重症度分類を作成した。

定義

顔面、頭部（三叉神経眼神経枝が分布する部位）の毛細血管奇形（ポートワイン母斑）、脳軟膜や眼脈絡膜の血管奇形を特徴とする母斑症の一つ。

診断基準

I. 主症状

① 三叉神経第1枝（眼神経枝）±第2枝領域の毛細血管奇形（ポートワイン母斑）

② 脳軟膜の血管奇形

③ 眼脈絡膜の血管奇形

II. 副症状

① 脳実質の石灰化

- ② けいれん発作
- ③ 緑内障あるいは牛眼
- ④ 精神発達遅滞

Ⅲ 診断基準

- ① 完全型

経過中に主病状のうち2つ以上が出現したもの

経過中に主症状①と副症状の1つ以上が出現したもの

- ② 不全型

経過中に主症状が1つ出現したもの

重症度分類

I. 軽度型

主症状①が顔面の5%以下

主症状②③の所見がない

Ⅱ. 中等度型

主症状①が顔面の5%-30%

主症状②③が軽微である

Ⅲ 高度型

主症状①が顔面の30%以上

主症状②③が治療を必要とする

「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、ステージ=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、上記の私案を修正していく。

D. 考察

ステージ=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。

E. 結論

ステージ=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。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表（平成26年度）

論文発表

1. Kitazawa T, Kawakami T, Matsuoka M, Kimura S, Soma Y, Nakano H. Splicing mutation in the COL7A1 gene mRNA exon 71 in a female patient with pretibial epidermolysis bullosa. *J Dermatol* 41(11):1018-1019, 2014
2. 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

学会発表

1. 北澤智子、松岡摩耶、木村聡子、川上民裕、相馬良直、中野創：優性栄養障害型表皮水疱症（前脛骨型）の1例 第113回日本皮膚科学会総会 2014年5月30日-6月1日 京都
2. 太田口里沙子、木村聡子、川上民裕、相馬良直、三井浩、松田光弘、濱田尚宏、橋本隆：Erythrokeratoderma variabilisの1例 第113回日本皮膚科学会総会 2014年5月30日-6月1日 京都

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他
現在のところなし。

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

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

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
共同研究者 伊藤雅章 新潟大学皮膚科
林 良太 新潟大学皮膚科

研究要旨

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。

A. 研究目的

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。過去 15 年間に報告された本症患者の多くが欧米人などの他民族であり、日本人における本症の臨床症状の特徴や遺伝子型の情報はまだ乏しい。それらの情報は、本症の診療ガイドラインを作成する上で極めて重要である。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。

B. 研究方法

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。

（倫理面への配慮）

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。

C. 研究結果

本研究で解析した 50 名の患者のうち、常染色体劣性縮毛症・乏毛症（autosomal recessive woolly hair/hypotrichosis: 以下 ARWH/H）（図 1）が 46 名、毛髪・鼻・指節症候群（tricho-rhino-phalangeal syndrome: 以下 TRPS）（図 2）、Clouston 症候群（図 3）、Björnstad 症候群（図 4）および眼・歯・指異形成症（oculo-dento-digital dysplasia: 以下 ODDD）（図 5）が 1 名ずつだった。

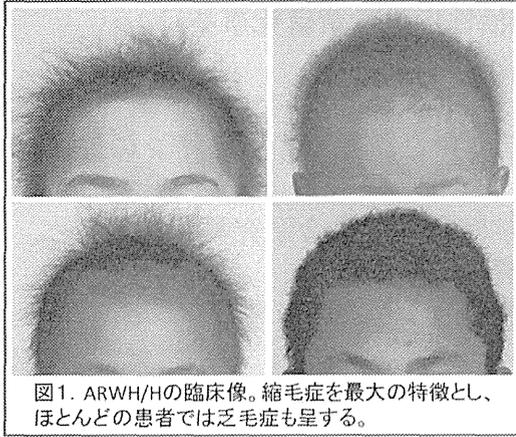


図1. ARWH/Hの臨床像。縮毛症を最大の特徴とし、ほとんどの患者では乏毛症も呈する。



図2. TRPSの臨床像。乏毛症、西洋梨状の鼻、薄い上口唇、短指症・屈指症などが特徴である。



図3. Clouston症候群の臨床像。乏毛症、爪甲肥厚は必発で、一部の患者では掌跖角化症も認められる。

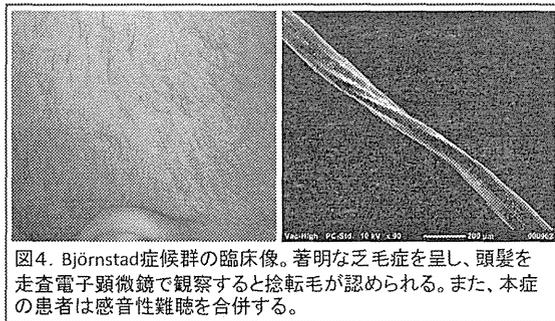


図4. Björnstad症候群の臨床像。著明な乏毛症を呈し、頭髪を走査電子顕微鏡で観察すると捻転毛が認められる。また、本症の患者は感音性難聴を合併する。



図5. ODDDの臨床像。乏毛症に加え、細長い鼻、小眼球、緑内障、斜視、乏歯症、歯牙エナメル質低形成、4-5指間の合指症など多彩な毛髪外症状を呈する。

それぞれの患者について候補遺伝子をサンガー法で解析した結果、全例に病的変異が同定された。特に、ARWH/Hの46名中45名がlipase H (*LIPH*)遺伝子に変異を有していた。一方、残りの1名には、日本人で過去に報告のなかった*LPAR6*遺伝子に変異が同定された。表1に示したように、*LIPH*変異に関しては、過去に日本人における創始者変異として報告されているp.C246Sとp.H248Nが最も高頻度で同定されたが、新規の変異も2種類同定された。すべての患者で共通している毛髪症状の特徴は縮毛症だった一方で、乏毛症に関しては毛髪量が正常範囲～ほぼ全脱毛までと幅広く、遺伝子型との明確な相関関係はなかった。また、頭髪の成長の限度についても、2 cm未満、2 cm以上5 cm未満、5 cm以上10 cm未満、10 cm以上など多彩だった。なお、約半数のARWH/Hの患者には乾燥肌や毛孔性苔癬が認められた。ARWH/H以外の疾患についても、それぞれの臨床所見を整理するとともに、既知の原因遺伝子に変異を同定した(表1)。

表1. 臨床型と遺伝子型のまとめ

疾患名	患者数	主な症状	遺伝子	遺伝型
ARWH/H	46	縮毛症・乏毛症	<i>LIPH</i>	C246S/C246S (29名) C246S/H248N (13名) H248N/H248N (1名) S154D/H248N (1名) C246S/M328Sfs*41 (1名)
			<i>LPAR6</i>	Promoter内の4.1 Kb-insertion/Y252* (1名)
TRPS	1	乏毛症・西洋梨状の鼻・短指症	<i>TRPS1</i>	T1215Qfs*26 hetero
Clouston症候群	1	乏毛症・爪甲肥厚	<i>GJB6</i>	G12R hetero
Björnstad症候群	1	乏毛症(捻転毛)・難聴	<i>BCS2L</i>	S260R/P274Rfs*26
ODDD	1	乏毛症・緑内障・乏歯症・合指症	<i>GJA1</i>	A40V hetero

これらの結果を踏まえ、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。

D. 考察

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、脂質メタボラ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。

E. 結論

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。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表 (平成 26 年度)

論文発表

1. Hayashi R, Bito T, Taniguchi-Ikeda M, Farooq M, Ito M, Shimomura Y. Japanese case of oculodentodigital dysplasia caused by a mutation in the GJA1 gene. *J. Dermatol.*, 41:1109-1110, 2014.
2. Hayashi R, Akasaka T, Ito M, Shimomura Y. Compound heterozygous mutations in two distinct catalytic residues of the *LIPH* gene underlie autosomal recessive woolly hair in a Japanese family. *J. Dermatol.*, 41:937-938, 2014.
3. Hayashi R, Inui S, Farooq M, Ito M, Shimomura Y. Expression studies of a novel splice site mutation in the *LIPH* gene identified in a Japanese patient with autosomal recessive woolly hair. *J. Dermatol.*, 41:890-894, 2014.

学会発表

1. 下村 裕. 毛の角化異常症. 第 29 回角化症研究会
2. 下村 裕. 遺伝性毛髪疾患. 第 78 回日本皮膚科学会東部支部学術大会
3. 下村 裕. 毛の角化症の基礎と臨床. 第 66 回日本皮膚科学会西部支部学術大会

H. 知的所有権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得
該当なし。
2. 実用新案登録
該当なし。
3. その他
該当なし。

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

重症酒さ、鼻瘤の遺伝的研究

研究分担者 相場節也 東北大学大学院医学系研究科 教授
研究協力者 山崎研志 東北大学大学院医学系研究科 准教授
大森遼子 東北大学大学院医学系研究科 大学院生

研究要旨

酒皸は、赤ら顔を基礎とする疾患群で、紅斑毛細血管拡張型、丘疹膿疱型、腫瘍・鼻瘤型の3型に分類される。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い疾患である。日本人には少ないと考えられているが、不快な火照り感を感じる人々は多く、認知度が低いために日本人ではその頻度が実情よりも低く考えられている。とくに最重症型とされる鼻瘤・腫瘍型酒皸では、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。

酒皸の病態は不明であるが、最近の研究で外界刺激を関知する自然免疫系の異常・過敏性が指摘されるようになってきた。これらの自然免疫系の過敏性や酒皸は白人や人種差に影響される側面も見いだされ、何らかの人種差や遺伝学的背景をもって発症していることが想定されている。しかしながら、詳細な遺伝学的検討の報告は漸く為されつつあり状況であり、詳細は全くの不明である。また日本人における発症頻度も不詳であり、日本人における背景を検証する必要がある。

酒皸患者の疫学調査、遺伝背景検索をおこなうために精緻かつ均一な酒皸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皸の診断基準を策定することに主眼を置いた。これら酒皸診断基準に基づき、酒皸の疫学調査や、遺伝的背景を調査していく予定である。

共同研究者
なし

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。

文献の検討を主体とした研究であるので、倫理面への配慮は特にない。

A. 研究目的

発症要因が不明である酒皸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、日本人での酒皸の疫学、遺伝的背景を調査することを最初の目的とした。

C. 研究結果

酒皸文献等を検索し、酒皸の診断基準、重症度判定基準、除外診断を策定した。（次々ページ以降の診断基準と重症度スコアを参照）。

B. 研究方法

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、

D. 考察

酒皸は、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

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. 研究発表 (平成 26 年度)

論文発表

1. Azmahani A, Nakamura Y, Felizola SJ, Ozawa Y, Ise K, Inoue T, McNamara KM, Doi M, Okamura H, Zouboulis CC, Setsuya A, et al. Steroidogenic enzymes, their related transcription factors and nuclear receptors in human sebaceous glands under normal and pathological conditions. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 144PtB:268-79, 2014
2. Fujimura T, Hashimoto A, Furudate S, Kambayashi Y, Haga T, and Aiba S. Successful Treatment of Eccrine Porocarcinoma Metastasized to a Cervical Lymph Node with CyberKnife Radiosurgery. *Case reports in Dermatology*6:159-163, 2014
3. Fujimura T, Kambayashi Y, Furudate S, Kakizaki A, and Aiba S. A possible mechanism in the recruitment of eosinophils and Th2 cells through CD163(+) M2 macrophages in the lesional skin of eosinophilic cellulitis. *Eur J Dermatol* 24(2):180-5, 2014
4. Fujimura T, Tagami H, and Aiba S. Infantile cellular schwannoma developing on the skin with atypical clinical features. *Case reports in Dermatology* 6:185-188, 2014
5. Furudate S, Fujimura T, Kakizaki A, Kambayashi Y, Hashimoto A, and Aiba S. Keratoacanthoma accompanied by multiple lung squamous cell carcinomas developing in a renal transplant recipient *Case reports in Dermatology* 6:169-175, 2014
6. Furudate S, Fujimura T, Kambayashi Y, Haga T, Hashimoto A, and Aiba S. Immunosuppressive and cytotoxic cells in invasive vs. non-invasive Bowen's disease. *Acta Derm Venereol* 94:337-339, 2014
7. Furudate S, Fujimura T, Kambayashi Y, Kakizaki A, and Aiba S. Comparison of CD163+ CD206+ M2 Macrophages in the Lesional Skin of Bullous Pemphigoid and Pemphigus Vulgaris: The Possible Pathogenesis of Bullous Pemphigoid. *Dermatology*229:369-378, 2014
8. Furudate S, Fujimura T, Kambayashi Y, Kawano M, Ogasawara K, Tsukada A, Tamabuchi E, Haga T, Hashimoto A, and Aiba S. Successful treatment of adult Onset Langerhans cell histiocytosis with bi-weekly administration of pegylated interferon-alpha. *Acta Derm Venereol*. 94:611-612, 2014
9. Haga T, Fujimura T, Takeuchi I, Deguchi M, and Aiba S. Successful Treatment of Two Cases of Squamous Cell Carcinoma on the Ear with Intra-Arterial Administration of Peplomycin through a Superficial Temporal Artery. *Case reports in Dermatology* 6:207-212, 2014
10. Hagiwara A, Fujimura T, Furudate S, Kambayashi Y, Kagatani S, and Aiba S. Induction of CD163(+) M2 macrophages in the lesional skin of eosinophilic pustular folliculitis. *Acta Derm Venereol* 94:104-106, 2014
11. Hagiwara A, Fujimura T, Furudate S,

- Kambayashi Y, Numata Y, Haga T, and Aiba S. Generalized granulomatous dermatitis accompanied by myelodysplastic syndrome. *Acta Derm Venereol* 94:223-224, 2014
12. Inoue T, Miki Y, Kakuo S, Hachiya A, Kitahara T, Aiba S, Zouboulis CC, and Sasano H. Expression of steroidogenic enzymes in human sebaceous glands. *Journal of Endocrinology* 223(3):301-12, 2014
 13. Iwama E, Fujimura T, Tanita K, Ishibashi M, Watabe A, and Aiba S. Acquired Idiopathic Generalized Anhidrosis: An Immunohistopathological Investigation of Peri-glands Infiltrated with Immunoreactive Cells. *Acta Derm Venereol* 2014
 14. Kagimoto Y, Mizuashi M, Kikuchi K, and Aiba S. A case of ophiasis type of alopecia areata in a patient with ring chromosome 18 syndrome. *J Dermatol.* 41(6):559-60.
 15. Kagimoto Y, Mizuashi M, Kikuchi K, and Aiba S. Lichenoid drug eruption with hyperpigmentation caused by imatinib mesylate. *Int J Dermatol* 53(3):e158-239
 16. Kakizaki A, Fujimura T, Kambayashi Y, Furudate S, Kawano M, Ogasawara K, and Aiba S. Comparison of CD163+ Macrophages and CD206+ Cells in Lesional Skin of CD30+ Lymphoproliferative Disorders of Lymphomatoid Papulosis and Primary Cutaneous Anaplastic Large-cell Lymphoma. *Acta Derm Venereol* 2014
 17. Kimura Y, Fujimura C, Ito Y, Takahashi T, and Aiba S. Evaluation of the Multi-ImmunoTox Assay composed of 3 human cytokine reporter cells by examining immunological effects of drugs. *Toxicol In Vitro.* 28(5):759-68
 18. Kondo Y, Iwata T, Haga T, Kimura O, Ninomiya M, Kakazu E, Kogure T, Morosawa T, Aiba S, and Shimosegawa T. Eradication of hepatitis C virus could improve immunological status and pyoderma gangrenosum-like lesions. *Hepato Res.* 44(2):238-45.
 19. Kusakari Y, Yamasaki K, and Aiba S. Painful macules of hand cholesterol crystal embolization successfully treated with oral corticosteroid, statin, and sarpogrelate. *J Dermatol.* 41(7):662-4
 20. Li N, Yamasaki K, Saito R, Fukushima-Takahashi S, Shimada-Omori R, Asano M, and Aiba S. Alarmin function of cathelicidin antimicrobial peptide LL37 through IL-36gamma induction in human epidermal keratinocytes. *J Immunol.* 193(10):5140-8, 2014
 21. Ogura F, Wakao S, Kuroda Y, Tsuchiyama K, Bagheri M, Heneidi S, Chazenbalk G, Aiba S, and Dezawa M. Human adipose tissue possesses a unique population of pluripotent stem cells with nontumorigenic and low telomerase activities: potential implications in regenerative medicine. *Stem Cells Dev.* 23(7):717-28, 2014
 22. Ohashi K, Sampei K, Nakagawa M, Uchiumi N, Amanuma T, Aiba S, Oikawa M, and Mizuno K. Damnacanthal, an effective inhibitor of LIM-kinase, inhibits cell migration and invasion. *Mol Biol Cell.* 25(6):828-40, 2014
 23. Onami K, Kimura Y, Ito Y, Yamauchi T, Yamasaki K, and Aiba S. Non-metal haptens induce ATP release from keratinocytes through opening of pannexin hemichannels by reactive oxygen species. *J Invest Dermatol.* 134(7):1951-60, 2014
 24. Sato Y, Fujimura T, Tamabuchi E, Haga T, and Aiba S. Dermoscopy findings of hidroacanthoma simplex. *Case reports in Dermatology* 6:154-158, 2014
 25. Takahashi T, Fujimura T, Kambayashi Y, Numata Y, and Aiba S. Isolated collagenoma developing on the scalp. *Eur J Dermatol.* 2014
 26. Tsujita-Inoue K, Hirota M, Ashikaga T, Atobe T, Kouzuki H, and Aiba S. Skin sensitization risk assessment model using artificial neural network analysis of data from multiple in vitro assays. *Toxicol In Vitro.*