

201510053A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)

稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究

平成 27 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 天 谷 雅 行

平成 28(2016)年 3 月

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究

平成 27 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 天 谷 雅 行

平成 28(2016)年 3 月

目次

I	ー	ー	班員構成	1
II	ー	ー	総括研究報告	
			・稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究	3
			研究代表者 天谷雅行 慶應義塾大学医学部皮膚科 教授	
III	ー	ー	分担研究報告	
			・天疱瘡診療ガイドラインに準拠した治療による寛解導入率の検討	13
			研究分担者 天谷雅行 慶應義塾大学医学部皮膚科 教授	
			山上 淳 慶應義塾大学医学部皮膚科 専任講師	
			・落葉状天疱瘡におけるデスモグレイン1抗体エピトープの 病期による比較	17
			研究分担者 青山裕美 川崎医科大学医学部皮膚科学 教授	
			・類天疱瘡診療ガイドラインの作成	21
			研究分担者 清水 宏 北海道大学大学院医学研究科皮膚科学分野 教授	
			・膿疱性乾癬(汎発型)の診断・重症度基準作成と診療ガイドラインを 通しての国際的情報共有	31
			研究分担者 岩月啓氏 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚科学 教授	
			照井 正 日本大学医学部皮膚科学系皮膚科学分野 教授	
			・表皮水疱症の治療ガイドライン(案)作成	37
			研究分担者 澤村大輔 弘前大学大学院医学研究科皮膚科学 教授	
			玉井克人 大阪大学大学院医学系研究科 再生誘導医学寄附講座 教授	
			・先天性魚鱗癬の重症度とQOL調査: 表皮融解性魚鱗癬に対する中間解析	43

研究分担者 池田志孝 順天堂大学大学院医学研究科
皮膚科学・アレルギー学 教授
秋山真志 名古屋大学大学院医学系研究科
皮膚病態学分野 教授
黒沢美智子 順天堂大学医学部衛生学講座 准教授

・先天性魚鱗癬の皮膚重症度と
患者 QOL の評価を含めた全国疫学調査…………… 53

研究分担者 池田志孝 順天堂大学大学院医学研究科
皮膚科学・アレルギー学 教授
秋山真志 名古屋大学大学院医学系研究科
皮膚病態学分野 教授
黒沢美智子 順天堂大学医学部衛生学講座 准教授

・本邦弾性線維性仮性黄色腫患者の重症度判定ならびに
ガイドライン作成…………… 57

研究分担者 宇谷厚志 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科
皮膚病態学 教授

・眼皮膚白皮症に関する研究：診療ガイドライン改訂に向けて…………… 65

研究分担者 鈴木民夫 山形大学医学部皮膚科学講座 教授

・特発性後天性全身性無汗症 (AIGA) の QOL と
重症度の相関に関する調査…………… 69

研究分担者 横関博雄 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科
皮膚科学分野 教授

・遺伝性血管性浮腫に関する研究…………… 75

研究協力者 秀 道広 広島大学大学院医歯薬保健学研究院
皮膚科学 教授

・臨床調査個人票データベースを用いた膿疱性乾癬診療ガイドライン
複数項目の実態把握と合併症発症リスク分析計画…………… 79

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 川崎医科大学医学部皮膚科学 教授
岩月啓氏 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科
皮膚学分野 教授

▪ 稀少難治性皮膚疾患に関する医療情報提供と啓発…………… 87

研究分担者 橋本 隆 久留米大学皮膚細胞生物学研究所 教授

▪ 生体試料集積 2015-2016…………… 99

研究分担者 武藤正彦 山口大学大学院医学系研究科皮膚科学分野
教授

▪ ガイドライン最適化に伴うゲノム解析…………… 103

研究分担者 下村 裕 新潟大学大学院医歯学総合研究科
皮膚科学分野 准教授

IV - -業績一覧表…………… 107

V - -平成 27 年度総会プログラム…………… 129

[I]

班 員 構 成

班 員 構 成

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

[Ⅱ]

総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総括研究報告書

稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究

研究代表者 天谷雅行 慶應義塾大学医学部皮膚科 教授
（研究期間：平成27年4月1日から平成28年3月31日（3年計画の2年目））

【研究要旨】

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

本年度の7月1日から指定難病が拡大され、本研究班の対象疾患からは、類天疱瘡（後天性表皮水疱症を含む）、先天性魚鱗癬、弾性線維性仮性黄色腫、眼皮膚白皮症、特発性後天性無汗症が新たに難病に認定された。昨年度の研究班の活動の中で、各疾患について診断基準・重症度判定基準を整備していたため、患者の登録に用いられる臨床調査個人票の作成なども滞りなく遂行できた。新しい指定難病は、まだ全国的には浸透していない可能性もあり、診断基準・重症度判定基準の妥当性の評価とともに調査研究班として注意深く経過を見ていく必要があると考えられる。

新しい難病政策に関する啓発活動と国際的発信活動の一環として、2015年12月13日に岡山において「皮膚難病に関する国際シンポジウム」を開催した。これには厚生労働省の難治性疾患克服研究事業のうち皮膚科関連難病を対象とする3つの調査研究班が協力し、各研究班の活動内容の紹介に加えて、国内外から難病研究の第一線で活躍する専門家を招いて講演と討論会が行われた。海外からの参加者約30名を含む約150名が一堂に会して、日本における難病対策の紹介、難病に関する問題点の共有、将来に向けた新しい治療法の開発などについて、有意義な国際的議論の場となった。

3年計画の最終年度に当たる次年度は、多くの対象疾患で診療ガイドラインの策定および改訂が予定されている。拡大された指定難病も含め、新しい診断基準と重症度分類に対応した、臨床の実情に即したガイドラインが求められており、委員会の開催などの準備は、必要に応じて本年度から進んでいる。

A. 研究目的

本研究班は、原因不明で治療法が確立していない難治性皮膚疾患に対する医療の基盤を強化するため、各疾患の診断基準・重症度分類基準の策定と普及、疫学調査とデータベースの作成、全国共通で国際的に通用する診療ガイドラインの開発・改訂を目的とする。

1. 各疾患群の研究

〔天疱瘡〕2010年に発表された診療ガイドラインの改訂・最適化を行うため、ガイドラインに準拠した天疱瘡の治療成績を評価する。

〔類天疱瘡（後天性表皮水疱症を含む）〕2015年より厚生労働省の指定難病に追加された。新しい診断基準および重症度分類を用いて、最新のエビデンスに基づいた診療ガイドラインを作成する。

〔膿疱性乾癬〕診断基準・重症度判定基準を整備し、小児慢性特定疾病の基準と整合性をとる。診療ガイドラインの有用性について、検証・評価を継続する。

〔表皮水疱症〕提案した診断基準および重症度判定基準の改定に伴い、重症の単純型も指定難病の認定を受けることができるようになった。患者のQOLを重点的に考慮した診療ガイドラインを作成する。

〔先天性魚鱗癬〕2015年より厚生労働省の指定難病に追加された。先天性魚鱗癬様紅皮症、表皮融解性魚鱗癬、道化師様魚鱗癬、魚鱗癬症候群の各病型の臨床疫学像、患者重症度、QOLを明らかにして、診療ガイドラインを策定する。

〔弾性線維性仮性黄色腫〕2015年より厚生労働省の指定難病に追加された。患者の実態調査に基づいた診療ガイ

ドラインを作成する。

〔眼皮膚白皮症〕2015年より厚生労働省の指定難病に追加された。診療ガイドラインは、2014年に発表されているが、より客観的な症状および検査値に基づいた診断基準および重症度分類を策定する。また、ガイドラインの基礎資料となる眼皮膚白皮症のサブタイプ解析を行う。

〔特発性後天性全身性無汗症〕2015年より厚生労働省の指定難病に追加された。2015年に診療ガイドラインの改訂版が発表されており、その重症度判定基準に従ってQOLなど患者の実態について調査する。

〔遺伝性血管性浮腫〕患者の実態を明らかにして、医学的および社会的な側面から治療体制を構築する。

2. 共通研究課題

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

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

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

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

B. 研究方法

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

1. 各疾患群の研究

〔天疱瘡〕診療ガイドライン（2010年）に基づいて初期治療を行い、1年以上観察できた症例に対して、寛解率、治療内容、有害事象について検討した。〔類天疱瘡（後天性表皮水疱症を含む）〕幅広く意見を集約するために、自己免疫性水疱症の診療拠点となっている全国8つの大学病院皮膚科からなる「類天疱瘡診療ガイドライン作成委員会」を組織し、ガイドライン策定作業を行った。

〔膿疱性乾癬〕現代の医療水準に適合し、症例レジストリとして有意義な臨床調査個人票の作成、新しい治療のエビデンスに基づいた診療ガイドラインの普及と改訂の準備に努めた。

〔表皮水疱症〕新しい重症度判定基準に記載された皮膚症状および皮膚外症状に対応した治療法ガイドライン（案）を作成した。

〔先天性魚鱗癬〕全国の46施設に依頼して、重症度、QOLなどの調査を行った。

〔弾性線維性仮性黄色腫〕2010年の調査と同様の方法で、全国の皮膚科・眼科・循環器科へ調査票を送り、全国的疫学調査を行った。またガイドライン作成委員会を発足させた。

〔眼皮膚白皮症〕遺伝子診断によるサブタイプ解析を行った。眼皮膚白皮症1～4型とHermansky-Pudlak症候群1型およびその他の遺伝子変異について

検討した。

〔特発性後天性全身性無汗症〕重症度とQOLの相関関係について検討するとともに、無汗症に特徴的な自覚症状の有無についても調査した。

〔遺伝性血管性浮腫〕予防および治療の新規薬剤の使用と位置付けについて、国際ガイドラインを参考に、日本と海外との治療体制の相違点を抽出した。またレジストリ構築に向けて、疾患に適した構成案を作成した。

2. 共通研究課題

〔症例登録と疫学解析〕本研究班の症例レジストリに登録されたデータ、臨床調査個人票データベースを活用して、膿疱性乾癬の治療法の組み合わせ、合併症の有病率などについて検討した。

〔医療情報提供と社会啓発〕ホームページ掲載を継続するとともに、天疱瘡、表皮水疱症、魚鱗癬の患者会について、医学的側面からサポートを行った。皮膚難病の分類や診療に関する情報共有を目的とした国際シンポジウムを開催した。

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

〔統括的ゲノム解析〕天疱瘡患者群と健常人コントロール群のDNAをSNPアレイに乗せて得られたデータを統計学的に処理し、発症への関与が示唆されるSNPを抽出した。

【倫理面への配慮】

本研究は、「臨床研究に関する倫理指針」（平成20年厚生労働省公示第415号）を遵守する。また「へ

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

<慶應義塾大学>

- 1) 「稀少難治性皮膚疾患臨床統計調査研究計画」（20090016）
- 2) 「ステロイド治療抵抗性の天疱瘡患者および類天疱瘡患者、後天性表皮水疱症患者を対象とした Rituximab の効果・安全性の探索的研究」（20090040）
- 3) 「天疱瘡における遺伝的背景の検索」（20090066）
- 4) 「患者検体を用いた自己免疫性皮膚疾患発症機序の解明」（20120180）
- 5) 「ステロイド治療抵抗性の自己免疫性水疱症患者を対象とした維持投与を含む Rituximab 治療 Rtx-BD Trial (Rituximab of Intractable Autoimmune Bullous Disease Trial)2」(20140238)

<北海道大学>

- 6) 「新規 ELISA を用いた水疱性類天疱瘡診断システムの開発」(012-0173)

<岡山大学>

- 7) 「天疱瘡における遺伝的背景の検索」（127）
- 8) 「天疱瘡患者における改良ELISA法で検出される病因性抗体値と疾患活動性との関連性についての解析」（893）

- 9) 「ステロイド治療抵抗性の天疱瘡患者および類天疱瘡患者、後天性表皮水疱症患者を対象とした Rituximab の効果・安全性の探索的研究」（1015, 1492）

- 10) 「稀少難治性皮膚疾患臨床情報レジストリ研究計画」（651）

- 11) 「稀少難治性皮膚疾患克服のための生体試料の収集に関する研究」（232, 239）

<名古屋大学>

- 12) 「遺伝性角化異常症の遺伝子診断」（1088-4）

<順天堂大学>

- 13) 「稀少難治性皮膚疾患臨床情報レジストリ研究計画」(2013037, 03-031)

- 14) 「稀少難治性皮膚疾患克服のための生体試料の収集に関する研究」（202137, 897）

- 15) 「先天性魚鱗癬の重症度と QOL 調査」（14-135）

<長崎大学>

- 16) 「多施設患者登録システムによる、弾性線維性仮性黄色腫の臨床像、自然経過、予後、病因、治療の反応性の解析」（100802191）

<新潟大学>

- 17) 「天疱瘡における遺伝的背景の検索」（408）

- 18) 「遺伝性皮膚疾患の遺伝子解析」（517）

- 19) 「自己免疫性水疱症の遺伝子解析研究」（558）

<山口大学>

- 20) 「稀少難治性皮膚疾患克服のための生体試料の収集に関する研究」（H23-33-2, 151）

- 21) 「稀少難治性皮膚疾患克服のための生体試料の収集に関する研究」 (H23-33-3, 151)
- 22) 「膿疱性乾癬の発症に關与する遺伝要因の解明」 (H24-84, 161)
＜山形大学＞
- 23) 「遺伝性色素異常症患者の遺伝子診断」 (H24-139)
＜久留米大学＞
- 24) 「自己免疫性水疱症の遺伝子解析研究」 (127)
- 25) 「自己免疫性水疱症の自己抗体研究」 (12164)
- 26) 「自己免疫性水疱症に関するアンケート調査研究」 (14089)
＜東京医科歯科大学＞
- 27) 無汗症の疫学調査 (1813)

C. 研究成果

1. 各疾患群の研究

〔天疱瘡〕慶應義塾大学医学部皮膚科で初期治療が行われた尋常性天疱瘡39例、落葉状天疱瘡20例、増殖性天疱瘡3例について治療成績が調査された。寛解（プレドニゾロン換算で10mg/日以下で2ヶ月間病変がない状態）が導入できたのは58例（93.5%）で、1年以内に64.5%、2年以内に90.3%が寛解となっていた。ただし有害事象が45例（72.6%）で見られ、6例は重篤な有害事象と考えられた。

〔類天疱瘡（後天性表皮水疱症を含む）〕水疱性類天疱瘡（BP）、粘膜類天疱瘡（MMP）、後天性表皮水疱症（EBA）を包含するガイドライン案を作成した。1. 診療ガイドラインの位置づけ、2. 各疾患の概要、3. 診断基準と重症度判定、4. 治療指針、5. CQ一覧から構成され、2016年2月20日に開催された「類天疱瘡診療ガイドライン作成委員会」

で、13名の委員によって検討された。〔膿疱性乾癬〕診療ガイドラインに、新しい治療法である生物学的製剤、顆粒球・単球吸着療法などを組み入れて改訂した。膿疱性乾癬におけるIL36RNなどの遺伝子変異の検査が実臨床に応用されていることから、臨床調査個人票を改訂した。

〔表皮水疱症〕皮膚症状は皮膚科治療、皮膚外症状は年齢及び臓器に従って該当する科と連携して治療に当たることを骨子とした、診療ガイドライン（案）がまとめられた。

〔先天性魚鱗癬〕全国疫学調査の結果、道化師様魚鱗癬、Netherton症候群、CHILD症候群、Sjogren-Larsson症候群、Keratitis-ichthyosis-deafness (KID) 症候群、Dorfman-Chanarin症候群などの患者実数が把握された。

〔弾性線維性仮性黄色腫〕実態調査の結果、全国の罹患の現状が把握された。スコア化された重症度分類で判定すると、日本における重症患者は21例（皮膚14例、眼10例、心血管7例）であった。また海外との比較で、日本の患者の方が、重症度が有意に低いことがわかった。

〔眼皮膚白皮症〕計147例の眼皮膚白皮症および疑い患者の遺伝子診断によるサブタイプ解析の結果、以前の報告とほぼ同様、4型、1型の順に多いことがわかった。ただし42例（28.6%）では、原因遺伝子は不明のままである。また、より生命に関わる症状の有無、日常のQOLに最も大きな影響を与える視力障害が重症度判定基準の中心になるように、診断基準および重症度分類を再評価した。

〔特発性後天性全身性無汗症〕QOL調査では、中等症以上でDLQI (dermatology

Life Quality Index) の障害が目立っており、アトピー性皮膚炎および多汗症と同等以上にQOLが障害されることが示された。また熱中症の既往は90%以上の症例で見られた。

〔遺伝性血管性浮腫〕世界アレルギー機構(WAO)が作成した国際ガイドラインを翻訳し、原著者の承諾を得て日本アレルギー学会誌で発表した。患者レジストリシステムとしては、原発性免疫不全症候群支援団体によるレジストリを改修して使用できる見通しが立った。

2. 共通研究課題

〔症例登録と疫学解析〕データベースを使用した解析で、膿疱性乾癬(汎発型)における発症初期の治療の組み合わせが確認できた。また関節症合併の有病率を検討したところ、発症2年目以降に少し上昇することが示された。〔医療情報提供と社会啓発〕ウェブサイトでの情報更新を継続するとともに、2015年3月15日に開催された「天疱瘡・類天疱瘡友の会」、2015年6月に行われた「魚鱗癬の会」に参加してサポートした。2015年11月に、「天疱瘡・類天疱瘡友の会」の会報作成を援助した。また2015年12月に、岡山にて難病診療に関する国際シンポジウムが開催された。

〔生体試料蓄積〕新たな疾患の生体試料を集積する一方、生体試料バンクのウェブサイト充実させた。既に9疾患、34症例の生体試料がバンクに寄託され、提供機関も増加傾向にある。

〔統括的ゲノム解析〕新たに提供された天疱瘡患者48名分の血液試料からゲノムDNAを抽出し、SNPアレイで解析した。現在、過去の解析データと合わせて統計学的処理を施行している。

D. 考 察

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

1. 各疾患群の研究

〔天疱瘡〕本年度の調査結果から、天疱瘡診療ガイドラインに準拠した治療の有効性が示された一方で、治療経過中の有害事象も多く、患者が大きな負担を強いられながら治療を受けている実態が判明した。この貴重な情報を生かして、予定通り来年度に診療ガイドラインの改訂を行う。

〔類天疱瘡(後天性表皮水疱症を含む)〕ガイドラインの対象となるBP、MMP、EBAのうち、特にMMPとEBAではエビデンスレベルの高い報告に乏しく、治療アルゴリズムの作成には、委員会見解によるところが大きい。今後さらに検討を重ね、日本の現状に即した診療ガイドラインの作成を進めていく。〔膿疱性乾癬〕診断基準および重症度判定基準の整備、小児慢性特定疾病との連携、新しい治療(GMA、生物学的製剤)を含んだ診療ガイドラインの改訂、国際シンポジウムの開催による問題共有と発信などが計画通りに行なわれた。次年度以降は、ガイドライン評価を含めた患者QOL調査などを予定している。

〔表皮水疱症〕本年度作成された治療法ガイドライン(案)は、来年度までに診断基準、重症度判定基準と統合され、診療ガイドラインが完成される見込みである。さらに患者QOL調査が行われれば、表皮水疱症の診療体制がさらに整備されていくことになる。

〔先天性魚鱗癬〕本年度の疫学調査から、症例数が限られている、病型間で臨床症状の多様性が存在する、などの

限界は存在するものの、昨年策定された重症度分類は患者の状態を概ね正確に反映することが示されつつある。来年度は、さらに重症度とQOLについて調査を進め、診療ガイドラインの策定に進む予定である。

〔弾性線維性仮性黄色腫〕海外に比べて日本の症例で重症度が低いことは興味深く、ライフスタイルなどが影響する可能性などが考えられた。本年度の調査で明らかになった罹患の実情を生かして、来年度は診療ガイドラインを作成する予定である。

〔眼皮膚白皮症〕サブタイプ解析では、他の民族に比べて日本人では、眼皮膚白皮症4型とHermansky-Pudlak症候群1型の相対頻度が高いことが改めて確認された。さらに眼皮膚白皮症の1型の相対頻度が低いこと、3型は頻度が低いながらも存在することが明らかとなった。また、今後も継続して臨床的に使用しやすい診断基準・重症度判定基準の評価が必要になると考えられる。

〔特発性後天性全身性無汗症〕中東症以上ではDLQIの障害は高度で、外出制限やうつ熱、コリン性蕁麻疹に伴う身体的な苦痛などの点で、従来考えられていたよりも広範に日常生活に支障をきたしていることが示唆された。

〔遺伝性血管性浮腫〕海外ガイドラインの比較から、効果が高いとされるC1-INH製剤は、限られた医療機関でのみ使用が可能で、治療の選択肢が限られていることが明らかになった。来年度以降は、より強固な治療体制の構築のために、レジストリ導入による日本における治療実態の把握が重要になると考えられた。

2. 共通研究課題

〔症例登録と疫学解析〕本年度の研究では、作成された症例レジストリおよびデータベースを活用して、膿疱性乾癬の診療ガイドラインのCQの再評価が可能となった。今後は、関節症発症リスクや再燃リスクの検討のため、臨床調査個人票データと新データベースとの連結が望まれる。

〔医療情報提供と社会啓発〕ウェブサイト、パンフレットを通じて、医療従事者、患者および家族、社会やメディアに対して、一定の医療情報提供はできていると考えられる。今後も患者会への支援、社会啓発活動などを継続していく。

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

〔統括的ゲノム解析〕少しずつ検体が集められ、ゲノム解析が進行している。信頼度の高い統計学的処理を行うためには、より多くの試料が必要であり、次年度以降も試料収集のための体制を整えていくとともに、目標であるガイドライン最適化に役立つ情報の提供をめざしていく。

E. 結 論

前述したように、本研究班の目的は稀少難治性皮膚疾患における、1)診療ガイドライン作成・改訂、2)データベース作成・疫学解析、3)情報提供と社会啓発であり、各疾患グループと横断グループが協調しながら着実に目標に進んでいる。本年度は、既存の指定難病（天疱瘡、表皮水疱症、膿疱性乾

癬)の臨床調査個人票の見直し、7月から拡大された指定難病(類天疱瘡、先天性魚鱗癬、弾性繊維性仮性黄色腫、眼皮膚白皮症、特発性後天性全身性無汗症、遺伝性血管性浮腫)における診断基準と重症度判断基準の整備と検証、ガイドライン作成に向けた準備が行われた。

来年度は3年計画の最終年度に当たるので、多くの対象疾患でガイドラインの策定および改訂が予定されている。臨床に直結する有用な成果を挙げることで、対象疾患の患者をはじめとした国民生活に有意義に還元できるような研究活動を継続していく。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表(平成27年度)

論文発表

雑誌(欧文)

1. Saleh MA, Hashimoto R, Kase Y, Amagai M, Yamagami J: Low pathogenicity of anti-desmoglein 3 immunoglobulin G autoantibodies contributes to the atypical clinical phenotypes in pemphigus. *J Dermatol*, 42 (7), 685-689, 2015.
2. 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-Gonzalez 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.

3. Masunaga T, Saito M, Sasaki T, Kubo A, Amagai M, Ishiko A: Japanese recurrent mutation c.6216+5G>T in COL7A1 leads to a mild phenotype of dystrophic epidermolysis bullosa. *J Dermatol Sci*, 80 (3), 220-223, 2015.
4. Masunaga T, Niizeki H, Yasuda F, Yoshida K, Amagai M, Ishiko A: Splicing abnormality of integrin beta4 gene (ITGB4) due to nucleotide substitutions far from splice site underlies pyloric atresia-junctional epidermolysis bullosa syndrome. *J Dermatol Sci*, 78 (1), 61-66, 2015.
5. Kasai H, Sasaki T, Matsuzaki H, Yoshioka T, Nagao K, Amagai M, Ishiko A, Kubo A: Case of non-Herlitz junctional epidermolysis bullosa with COL17A1 mutation. *J Dermatol*, 42 (3), 323-325, 2015.

雑誌(和文)

1. 高橋勇人, 天谷雅行: デスモグレイン3特異的T細胞によって誘導される多彩な皮膚病理. *実験医学*, 33 (12 (増刊)), 1948-1953, 2015.
2. 田中諒, 福田桂太郎, 平井郁子, 舩越建, 高江雄二郎, 天谷雅行, 田中勝: 二次性細菌感染により壊疽性膿瘡様皮疹を呈した水疱性類天疱瘡の1例. *臨床皮膚科*, 69 (8), 554-559, 2015

学会発表

1. Amagai M: Innovative approaches to immunobullous disease. **95th Annual Meeting of British Association of Dermatologists**, Manchester, UK, 2015. 7. 7-9.
2. Amagai M: Skin Barrier Homeostasis in Stratum Corneum and Granulosum. **Gordon Research Conferences on Epithelial Defferentiation & Keratinization**, Newry, ME, USA, 2015. 7. 12- 17.
3. Amagai M: Central and peripheral tolerance to Dsg3-specific CD4 T cells in mice. **Pemphigus Meeting** Paris, France, 2015. 9.7-8.
4. Kase Y, Yamagami J, Wada N, Takahashi H, Koyasu S, Amagai M: Intravenous immunoglobulin regulates anti-desmoglein 3 autoantibody production in B220-antibody-producing cells in mice with pemphigus vulgaris. **45th Annual Meeting of the European Society for Dermatological Research**, Rotterudam, The Netherlands, 2015. 9. 9-12.
5. Amagai M: Cellular autoimmune response in pemphigus. **The 5th Shanghai International Bullous Disease Meeting**, Shanghai, China, 2015. 10. 24-25.
6. Amagai M: Activities of the research team for rare and intractable skin diseases. **The 40th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology**, Okayama, Japan, 2015. 12. 11-13.
7. Yamagami J, Kamata A, Amagai M: Characterization of the population like follicular helper T cells in the peripheral blood in patients with pemphigus. **The 40th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology**, Okayama, Japan, 2015. 12. 11-13.
1. 天谷雅行: 天疱瘡に対する IVIG療法を含めた治療戦略. 第114回日本皮膚科学会総会, 横浜, 2015. 5. 29- 31.
2. 山口麻里, 青山裕美, 神谷浩二, 山上淳, 天谷雅行, 岩月啓氏: 増殖性天疱瘡における病因シグナル解析. 第114回日本皮膚科学会総会, 横浜, 2015. 5. 29- 31.
3. 藤尾由美, 山上淳, 小島和夫, 橋口理宏, 天谷雅行: 天疱瘡と類天疱瘡の血清中自己抗体測定における ELISA 法と CLEIA 法の比較. 第114回日本皮膚科学会総会, 横浜, 2015. 5. 29- 31.
4. 栗原佑一, 山上淳, 鳥居与作, 早川宇宙, 木村佳史, 船越建, 天谷雅行: 天疱瘡・類天疱瘡の治療経過における臨床症状スコア (PDAI/BPDAI) の推移の検討. 第37回水疱症研究会, 福島, 2015. 9. 26-27.
5. 入來景悟, 船越建, 内田理美, 天谷雅行, 角田和之, 此枝生恵, 谷川瑛子: 粘膜類天疱瘡との鑑別を要した嗄声を伴う Behçet 病の1例. 第 39 回皮膚脈管・膠原病研究会, 大分, 2016. 1. 22-23.
6. 鳩貝亜希, 栗原祐一, 船越建, 高橋勇人, 久保亮治, 山上淳, 松田論, 中村理恵子, 神戸有希, 天谷雅行: エンドキサンパルス療法、血漿交換法を必要とした食道狭窄を伴う粘膜類天疱瘡の1例. 第79回日

本皮膚科学会東京・東部支部合同学
術大会，東京，2016. 2. 20-21.

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（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

天疱瘡診療ガイドラインに準拠した治療による寛解導入率の検討

研究分担者 天谷雅行 慶應義塾大学医学部皮膚科 教授
山上 淳 慶應義塾大学医学部皮膚科 専任講師

【研究要旨】

臨床症状スコア(PDAI)が導入された2009年以降当科を受診した天疱瘡患者で、診療ガイドラインに準拠して初期治療を行った62例(尋常性天疱瘡39例、落葉状天疱瘡20例、増殖性天疱瘡3例)について、寛解導入率を検討した。「PSL内服10mg/日以下で2か月以上皮疹を認めないこと」を寛解の定義とし、寛解導入率は93.5%(58/62例)であった。72.6%(45/62例)の症例で何らかの有害事象を生じ、重篤な有害事象(CTCAE grade3以上)として、メチシリン耐性ブドウ球菌性皮膚膿瘍、サイトメガロウイルス感染症、ニューモシスチス肺炎、白血球減少症、大腿骨頸部骨折、深部静脈血栓症/肺塞栓が見られた。天疱瘡診療ガイドラインに準拠した治療の有効性が示された一方で、有害事象の予防および対処法の確立が重要と考えられた。

研究協力者

谷川瑛子 慶應義塾大学医学部皮膚科 専任講師
舩越 建 慶應義塾大学医学部皮膚科 専任講師
栗原佑一 慶應義塾大学医学部皮膚科 助教

A. 研究目的

天疱瘡診療ガイドラインは、2010年に発表され、今後数年に一度の改訂が望まれる。本研究の目的は、ガイドラインに準拠した天疱瘡の治療成績を評価し、将来の改訂に役立てることにある。

B. 研究方法

臨床症状スコア(PDAI)が導入された2009年1月より2014年1月までに当科を受診した天疱瘡患者で、診療ガイドラインに基づいて初期治療を行い、1年以上経過が観察できた62例について、寛解率、治療内容、有害事象を検討した。寛解の定義は、国際基準に従ってステロイド全身投与量がプレドニゾロン(PSL)換算で10mg/日以下で2か月間以上病変がない状態(完全寛解)、または新生病変が生じても治療を追加せずに1週間以内に治癒する状態(部分寛解)とした。

(倫理面への配慮)

本研究は、慶應義塾大学医学部倫理委員会で審査され承認されている。