

2016年度以降

- 1) 2015年度までの実態調査（臨床経過のデータを含む）の結果をもとに皮膚科のみならず眼科、循環器科などを含めた医師が利用できる実用的ガイドライン作成を終了する。
- 2) 臨床データによる重症度の解析、外国との比較を通して、予防・予後の改善手段に取り組む。

（倫理面への配慮）

登録症例のプライバシーは、氏名を明記せず暗号化し、入力されたコンピュータはインターネットに接続せず、またパスワードで厳重に管理している。多施設患者登録ならびに遺伝子解析については倫理委員会の審査をうけ、さらに患者より文書で同意を得てから行っている。

長崎大学で事前に審査を受けている研究は以下の通りである。

多施設患者登録システムによる、弾性線維性仮性黄色腫患者の臨床像、自然経過、予後、病因、治療の反応性の解析（平成 22 年 8 月 2 日～平成 32 年 3 月 31 日、承認番号 100802191-3）

C. 研究結果

- 1) 診断基準の改定をおこない、より平易な既述とすることで一般診療医の使用しやすいものとなった。
- 2) 重症度はスコア化をおこない、疾患重症度判定が容易となり、全国の現状がより詳細に把握できた（別表ならびに図 1-5 参照）。

重症者は

皮膚 14人
眼 10人
心血管 7人

であった。本邦患者の重症者は、調査項目の記入が確実な 111 症例のうち 21 人（19%）であった。

また外国との比較では、本邦 PXE 患者は重症度が低い傾向が有意差をもって示された（図 6）。

- 3) ガイドライン委員を全国から選別し、作成を始めた。

D. 考 察

外国に比べ、本邦 PXE 患者の重症度が低いことは、注目に値する。この理由がライフスタイルに起因する可能性もある。

E. 結 論

本邦 PXE 患者のデータが集積できている。そのデータを基に重症患者の調査集計を行った。本邦の患者の実態が明らかになった。今後その知見を参考にして診療ガイドラインを作成する。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表（平成 27 年度）

論文発表

1. Sato Y, Hara T, Okubo Y, Utani A: Axillary syringomas misdiagnosed as pseudoxanthoma elasticum for years. J Dermatol 42(9): 933-934, 2015.
2. Oiso N, Okubo Y, Utani A, Kawada A: Pseudoxanthoma elasticum with peculiar acne scar of the neck: Dermoscopic features of tissue bridges as intact skin between crater-like acne scars. J Dermatol: online, 2015.
3. 宇谷厚志: 弾性線維性仮性黄色腫. in 南山堂医学大辞典, 第 20 版 1 刷 pp. 1572-1573, 2015.

4. 宇谷厚志：弾性線維性仮性黄色腫.
in 皮膚疾患最新の治療 2015-2016.
(渡辺晋一, 古川福実 eds.) 南江堂,
東京; pp.155, 2015.
5. 宇谷厚志：エーラス・ダンロス症候
群と弾性線維性仮性黄色腫のみかた.
平成27年度日本皮膚科学会研修講習
会テキスト-中部支部企画研修講習
会(選択コース) -: pp.1-8, 2015.
5. Okubo Y, Iwanaga A, Ikehara S,
Masuyama R, Utani A: Accelerated
calcification in fibroblasts derived from
Pseudoxanthoma elasticum-like disorder,
GGCX syndrome. 45th Annual ESDR
Meeting (2015/9/9~9/12, The
Postillion Convention Centre-WTC
(Rotterdam, the Netherlands))

学会発表

1. 大久保佑美、臼井文、與崎マリ子、
吉見公佑、小池雄太、鋤塚大、宇谷厚志：弾性線維性仮性黄色腫様症状
を呈した GGCX 症候群. 第47回日本
結合組織学会学術大会 (2015/5/15
~5/16, 港区・コクヨホール)
2. 岩永聰、與崎マリ子、大久保佑美、
小池雄太、鋤塚大、山本洋介、荻朋
男、宇谷厚志：弾性線維性仮性黄色
腫患者における ABCC6 遺伝子変異の
同定. 第47回日本結合組織学会学
術大会 (2015/5/15~5/16, 港区・コ
クヨホール)
3. 佐藤之恵、鋤塚大、原肇秀、宇谷厚志
：弾性線維性仮性黄色腫との鑑
別を要した腋窩の丘疹の2例. 第
114回日本皮膚科学会総会
(2015/5/29~5/31, 横浜市・パシフ
ィコ横浜) 日本皮膚科学会雑誌
125(4): 931, 2015
4. 大久保佑美、宇谷厚志、北岡隆、前
村浩二、田村寛、山本洋介：弾性線
維性仮性黄色腫診療ガイドラインの
策定に向けて I. 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班
平成27年度第1回総会 (2015/6/26,
新宿区・慶応義塾大学病院)
6. 岩永聰：シンポジウム【マトリック
ス】 弾性線維性仮性黄色腫(PXE)
1. 本邦と欧米の病態に差はあるの
か? 第67回日本皮膚科学会西部支
部学術大会 (2015/10/17~10/18,
長崎市・長崎ブリックホール他)
7. 大久保佑美(長崎大)：シンポジウ
ム【マトリックス】 弾性線維性仮
性黄色腫(PXE) 2. リードスルー治
療とは? 第67回日本皮膚科学会西
部支部学術大会 (2015/10/17~
10/18, 長崎市・長崎ブリックホール
他)
8. 牧伸樹、藤田有理香、藤田悦子、小
宮根真弓、村田哲、大槻マミ太郎、
出光俊郎、大久保佑美、宇谷厚志：4
歳児に発症した弾性線維性仮性黄色
腫(PXE). 第67回日本皮膚科学会
西部支部学術大会 (2015/10/17~
10/18, 長崎市・長崎ブリックホール
他)
9. 宇谷厚志、大久保佑美、北岡隆、前
村浩二、田村寛、山本洋介：弾性線
維性仮性黄色腫診療ガイドラインの
策定に向けて、第II報. 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
究班 平成27年度第2回総会

(2015/10/28, 新宿区・慶応義塾大学
病院)

10. 宇谷厚志: エーラス・ダンロス症候
群と弾性線維性仮性黄色腫のみかた.
平成27年度日本皮膚科学会中部支部
企画研修講習会 (2015/10/30, 神戸
市・神戸国際会議場)
11. Okubo Y, Nakazawa Y, Ogi T, Matsuo
M, Hamada K, Taguchi A, Takayama K,
Hayashi Y, Iwanaga A, Utani A: 【皮
膚難病に関する国際シンポジウム
最新知見と新医療開発の現状～厚労
省難治性疾患克服研究事業 三班合
同成果報告～】 パネルディスカッシ
ョン: In vitro study of read-through
therapy for pseudoxanthoma elasticum.
The 40th Annual Meeting of the Japanese
Society for Investigative Dermatology
(2015/12/11～12/13, 岡山市・岡山
コンベンションセンター)

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

別表 重症度分類

指定難病で医療費支援を受けることが出来るための要件

＜重症度分類＞

重症度分類を用いて、皮膚、眼、心・血管、消化管のうち、いずれかの病変で重症を有する症例を対象とする。

重症度分類

軽 症	S0-1,	E0-1,	CV (Co0, Pe0-1, He0, Br0-1) ,	GI0
中等症	S2,	E2,	CV (Co1, Pe2, He1, Br2) ,	GI1
重 症	S3,	E3,	CV (Co2-3, Pe3, He2-3, Br3) ,	GI2

皮膚病変 S

S0 なし

S1 黄白色丘疹

S2 黄白色丘疹の癒合した局面

S3 弛緩し垂れ下がった皮膚

眼病変 E

E0 矯正視力 0.7 以上、かつ異常視野欠損なし

E1 矯正視力 0.7 以上、かつ異常視野欠損あり

E2 矯正視力 0.7 未満、0.3 以上、かつ異常視野欠損あり

E3 矯正視力 0.3 未満、かつ異常視野欠損あり

注：矯正視力、視野ともに、良好な方の眼の測定値を用いる。

心・血管病変 CV

Co) 冠動脈疾患

Co0 狭心痛の出現なし

Co1 激しい労作にて、狭心痛あり（負荷心電図にて異常あり。）

Co2 軽労作にて、狭心痛あり

Co3 心筋梗塞の発症/既往

Pe) 末梢動脈

Pe0 症状なし

Pe1 冷感やしびれ感あり 脈の触知が弱い

Pe2 間欠性跛行あり

Pe3 安静時疼痛や皮膚潰瘍/壊死あり

He) 心不全

He0 症状なし

He1 激しい労作にて、呼吸困難や動悸が出現する

He2 軽労作にて、呼吸困難や動悸が出現する

He3 安静時にも、呼吸困難や動悸が出現する

Br) 脳卒中

Br0 明らかな障害が無い (介護区分：自立)

Br1 日常の身体活動は介助なしに行える (介護区分：要支援 1-2)

Br2 日常の身体活動に部分的な介助を要する (介護区分：要介護 1-2)

Br3 日常の身体活動の全てに介助が必要である (介護区分：要介護 3 以上)

消化管病変 GI

GI0 異常なし

GI1 内視鏡検査を施行し粘膜下の血管異常

または造影 C Tでの異常動脈網や動脈瘤などの形成あり

GI2 上部消化管からの動脈性出血またはその既往あり

図 1 重症度別皮膚病変（人）

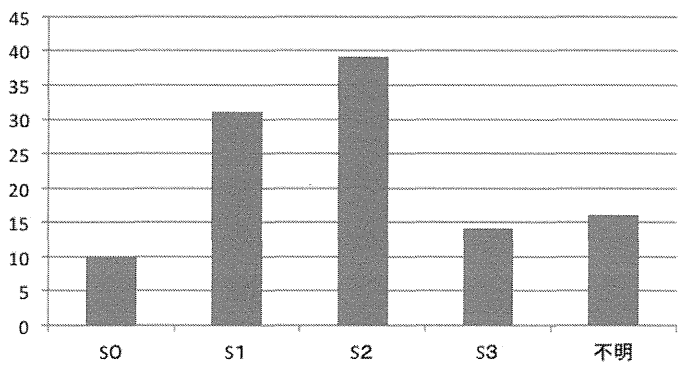


図 2 重症度別眼病変

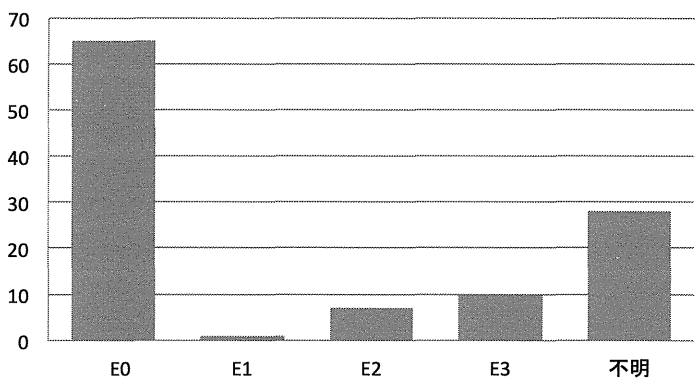


図 3 重症度別心血管病変 冠動脈

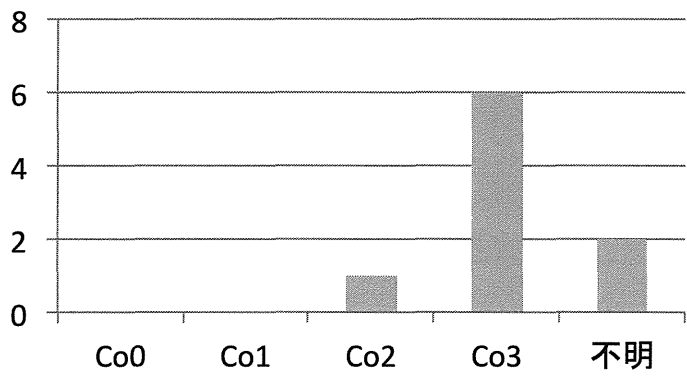


図4 重症度別心血管病変 末梢動脈

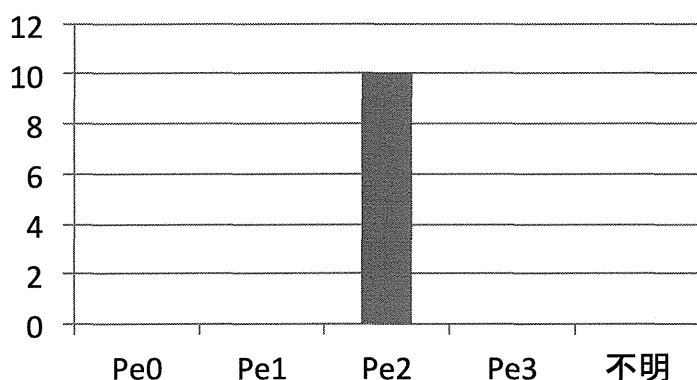


図5 重症度別心血管病変 脳卒中

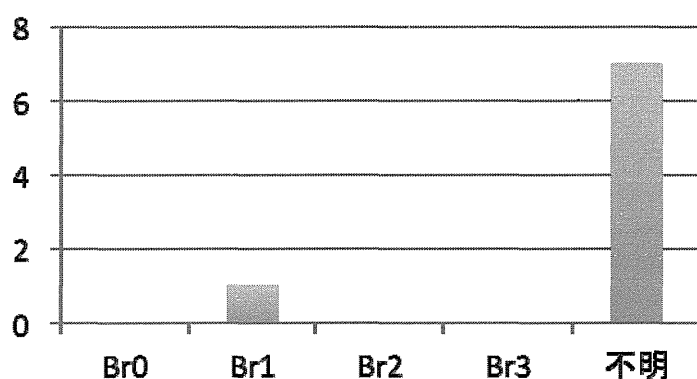


図6 本邦 PXE 患者（75 人）と外国患者（LOVD 登録～500 人）の比較（H27 年度）

	Age	Skin	Eye	Vascular	Cardio	Gastro
Japanese PXE patients	53.9	0.97	1.83	0.53	0.31	0.06
Recorded in LOVD	45.4	2.17	2.29	1.26	0.30	0.09
P Value (T test)	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.824	0.393

Phenodex™ score of skin (S), eye (E), gastro (G), vascular (V) and cardio (C)
 S0, no sign; S1, papules/bumps; S2, Plaques of coalesced papules; S3, lax and redundant skin;

E0, no sign; E1, peau d' orange; E2, angioid streaks; E3, bleeding and/or scarring;

G0, no sign; G1, bleeding must be diagnosed as related to PXE;

V0, no sign; V1, weak or absent pulses; V2, intermittent claudication; V3, vascular surgery;

C0, no sign; C1, chest pain/angina/abnormal EKG or abnormal stress test with no symptoms; C2, heart attack

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

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

研究分担者 鈴木民夫 山形大学医学部皮膚科学講座 教授

【研究要旨】

眼皮膚白皮症は稀な疾患であり、日常診療で遭遇するのは稀である。そのため、地域や医師による診断の均転化を図るために診断基準、病型基準、重症度基準を策定した。これらの基準により、眼皮膚白皮症患者に対して日本中どこでも適切な診断、対応がなされることが期待される。また、診断基準の基礎資料となる遺伝子診断によるサブタイプ解析の結果をまとめたところ、原因遺伝子が不明の症例が 28%であった。

A. 研究目的

2014 年に我々は眼皮膚白皮症診療ガイドラインを発表したが、そのガイドラインにおいて診断基準の記載が十分ではなく、また、重症度分類については記載がなかった。そこで、①今回、客観的な臨床症状や検査値に基づいた眼皮膚白皮症の診断基準および重症度分類を策定する。さらに、②ガイドライン策定のための基礎資料となる眼皮膚白皮症のサブタイプ解析を行なうことを目的とする。

B. 研究方法

① 診断基準および重症度分類を策定：眼皮膚白皮症では、皮膚の紫外線に対する障害と視力障害が患者の QOL を損ない、臨床的に大きな問題となる。眼皮膚白皮症は、合併症を伴う症候型とメラニン合成障害による症状以外の症状を伴わない非症候型に分類され、症候型の一部の症例では生命予後に係る合併症が高率に発症する。一方、非症候型の多くの症例では生命予後は良好である。以上のことを念頭に、生命予後、視力障害をキーワードにして、診断基準と重症度分類を策定する。

② 診断基準の基礎資料となる眼皮膚白皮症の遺伝子診断によるサブタイプ解析を行なう。2007 年～2015 年の 9 年間に当科で行なった眼皮膚白皮症の遺伝子診断の結果をまとめた。計 147 人の眼皮膚白皮症疑い患者の遺伝子診断を行なった。眼皮膚白皮症 1～4 型と Hermansky-Pudlak 症候群 1 型の原因遺伝子については全例検索し、その他の遺伝子については個々の症状に合わせて遺伝子変異スクリーニングを行なった。

（倫理面への配慮）

研究内容については山形大学医学部倫理委員会の承認を得ている。また、個人の特定がなされないように十分な配慮を行なった。

C. 研究結果

① 眼皮膚白皮症の診断基準を策定し、臨床的に使用しやすい様に検査値や客観的な症状の有無による重症度基準を合わせて策定した。眼皮膚白皮症を症候型と非症候型に分類して、それぞれの診断に至るための病型基準を策定した。そして、

合併症の有無、その程度によって評価される重症度分類を策定した。重症度分類においては、生命に関わる症状の有無や日常のQOLに最も大きな影響を与える視力障害を重症度評価の中心にした。

② 計 147 例の眼皮膚白皮症疑い患者の遺伝子診断によるサブタイプ解析のデータを整理したところ、表 1 に示す結果が得られた。この結果は、以前の我々の報告とほぼ同様であった。

表 1. 日本人白皮症患者の遺伝子診断による分類

サブタイプ	2007-2015年		
眼皮膚白皮症	1 型	27 人	18.4%
	2 型	9 人	6.1%
	3 型	2 人	1.4%
	4 型	40 人	27.2%
Hermansky-Pudlak 症候群	1 型	22 人	15.0%
	4 型	2 人	1.4%
	9 型	1 人	7.0%
Waardenburg 症候群		2 人	1.4%
原因遺伝子不明		42 人	28.6%
計		147 人	100.0%

D. 考 察

眼皮膚白皮症は稀な疾患（日本人では数万人に 1 人程度）であり、1 人の皮膚科医が日常診療において実際の患者に接する機会は多くない。そのため、一般の皮膚科医にとっては診断や生活指導するに際して戸惑うことが多い。その様な状況下で、今回の診断基準、病型基準、および重症度基準の策定はその様な臨床現場の混乱を和らげ、地域や担当医師による診断の格差が緩和されることが期待される。また、難病指定申請にあたって重症度基準を用いることにより、視力や症状の有無により重症度が決定できるため、診断の質の均転化が期待される。

サブタイプ解析については、他の民族と比べ、日本人では眼皮膚白皮症 4 型と

Hermansky-Pudlak 症候群 1 型の頻度が相対的に高いことが改めて確認された。また、逆に眼皮膚白皮症 1 型の相対頻度が低いこと、眼皮膚白皮症 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。将来報告されるであろう近隣の東アジア地域の民族と比べると、民族移動の 1 つのマーカーになりうる資料として興味深い。

E. 結 論

臨床的に使用しやすい診断基準、病型基準、および重症度基準を策定した。147 例の眼皮膚白皮症疑い患者のサブタイプ解析の結果を整理した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表（平成 27 年度）

論文発表

1. Tanaka M, et al. Case of Hermansky-Pudlak syndrome 1 in a Japanese infant. *J Dermatol.* 42(9): 906-907 (2015)
2. Eleftheriadou V, et al. Vitiligo Global Issues Consensus Group: Developing core outcome set for vitiligo clinical trials: international e-Delphi consensus. *Pigment Cell Melanoma Res.* 28:363-369 (2015)
3. Tanemura A, et al. An immune pathological and ultrastructural skin analysis for rhododendrol-induced leukoderma patients. *J Dermatol Sci.* 77(3):185-188 (2015)
4. Kawaguchi M, et al. ADAM protease inhibitors reduce melanogenesis by regulating PMEL17 processing in human melanocytes. *J Dermatol Sci.* 78(2):133-42 (2015).

5. Okamura K, et al. Mutation analyses of patients with dyschromatosis symmetrica hereditaria: Ten novel mutations of the ADAR1 gene. J Dermatol Sci. 79(1): 88-90 (2015)
6. Okamura K, et al. Immunohistopathological analysis of frizzled-4-positive immature melanocytes from hair follicles of patients with Rhododenol-induced leukoderma. J Dermatol Sci. Nov; 80(2): 156-158 (2015)
7. Okamura K, et al. Waardenburg syndrome type IIE in a Japanese patient caused by a novel missense mutation in the SOX10 gene. J Dermatol. 42(12):1211-1212 (2015)

学会発表

1. Rhododenol-induced leukoderma: Suzuki T, 23rd World Congress of Dermatology 2015, Vancouver Convention Centre, Vancouver, Canada, June8-13, 2015
2. Melanogenesis and new signaling regulator for the treatment of melasma: Suzuki T, Kawaguchi M, 23rd World Congress of Dermatology 2015, Vancouver Convention Centre, Vancouver, Canada, June8-13, 2015

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（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

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

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

【研究要旨】

特発性後天性全身性無汗症(AIGA)とは、温熱環境下や運動時の全身の発汗が後天的に障害されるために、うつ熱や熱中症を生じる疾患である。またコリン性蕁麻疹を生じるため、日常生活に与える影響が大きい、その実態は十分把握されていない。そこで今回我々は、AIGAの重症度とQOLの相関について調査を行った。2014年以降、当科でAIGAと診断し入院加療を行った患者を対象とし、そのうち24名より回答を得た。QOL評価にはDLQIを用い、発汗試験を基にした重症度評価も合わせて行った。

調査の結果、無汗部面積のスコアが高い群ほどQOLの障害が大きく、特に社会活動やスポーツに大きな障害を認めた。また、AIGAのQOL障害はコリン性蕁麻疹よりも無汗部の面積による影響が大きいと考えられた。他の皮膚疾患とDLQIを比較したところ、AIGA患者のQOLはアトピー性皮膚炎患者と同等以上に障害されている可能性が考えられた。また、日中の外出を控えている患者が多いことなど、日常活動が制限されている実態も明らかになった。AIGAは外出制限やうつ熱/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。

研究協力者

宗次太吉 東京医科歯科大学皮膚科学分
野 大学院生

A. 研究目的

特発性後天性全身性無汗症(AIGA)とは、温熱環境下や運動時の全身の発汗が後天的に障害されるために容易にうつ熱や熱中症を生じる疾患である。また全身にチクチクした疼痛を主とするコリン性蕁麻疹を生じるため、日常生活や仕事に与える影響が大きいと考えられてきたが、実際にどの程度の影響を与えているのかを調査した報告はこれまでにない。

また、疾患そのものの認知度が低いため、該当する患者であっても、自身が無汗症であると認識をしていないこともあり、治療開始が遅れてしまうこともしばしば起こっている。したがって、無汗症の症状で学校生活や社会生活に対して大きく支障をきたしているものの、無汗症と診断されないまま、不自由な生活を送っている患者は潜在的に多数存在すると考えられている。このようなことから、学校や職場、行政、また医療現場においても無汗症に対する理解が進んでいないのが現状である。

そこで今回我々は、AIGA の重症度と QOL の相関関係について調査し、無汗症患者の実態を明らかにするとともに、無汗症の疾患概念についても検討を行った。

B. 研究方法

2014 年以降東京医科歯科大学皮膚科で AIGA と診断し入院加療を行った患者に、2015 年 8 月にアンケートを送付した。

調査項目は皮膚疾患の QOL 測定に使用される Dermatology Life Quality Index (DLQI) (Cin Exp Dermatol. 1994, 19;210) を使用し、AIGA の重症度判定基準(特発性後天性全身性無汗症診療ガイドライン改訂版、自律神経. 2015, 52;352)に基づいて医師が重症度を評価し、AIGA の重症度と QOL の相関関係について検討を行った。同時に、無汗症に特徴的な自覚症状の有無についても確認した。

(倫理面への配慮)

被験者には本研究の主旨を説明したうえで調査に同意頂ける方は、回答を返送して頂くという方式とした。本研究は東京医科歯科大学医学部倫理委員会の承認を得て倫理的配慮のもとに行った。

C. 研究結果

アンケートを送付した 40 名中 24 名より回答を得た(回答率 60%)。男女比は、男性 13 名、女性 11 名で、平均年齢は 36.3 歳(15~75 歳)であった。

AIGA の重症度判定基準に基づいて重症度を分類した結果、中等症以上で DLQI が強く障害されていた。また、中等症と重症の DLQI は同程度に障害されていた。(図 1)重症度と DLQI の分布には、相関を認めた。(図 2)

無汗部の面積スコアで分類した場合、無汗部の面積スコアが高いほど、DLQI の障害は強かった。(図 3)しかし、蕁麻疹スコアで分類した場合には、蕁麻疹スコアが高い患者では DLQI の障害も強いが、蕁麻疹スコアが 0 であっても DLQI の障害は低値とならなかった。(図 4)

重症度別に DLQI の各指標について分類した場合、中等症以上では、特にレジャー(社会活動、スポーツ)への障害が強いことが明らかとなった。(図 5)

他の皮膚疾患と AIGA 患者[無汗症軽快者(DLQI=0)は除く]との DLQI を比較すると、AIGA 患者の DLQI はアトピー性皮膚炎患者や多汗症患者と同等かそれ以上に障害されていた。(図 6)

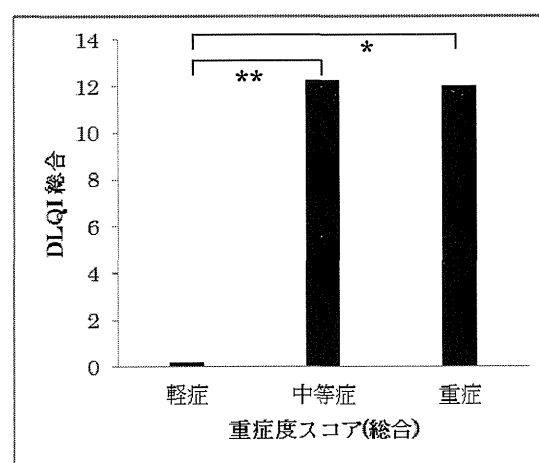


図 1. AIGA 重症度と DLQI

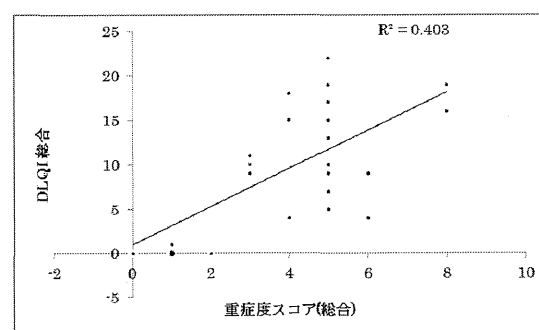


図 2. AIGA 重症度と DLQI の分布

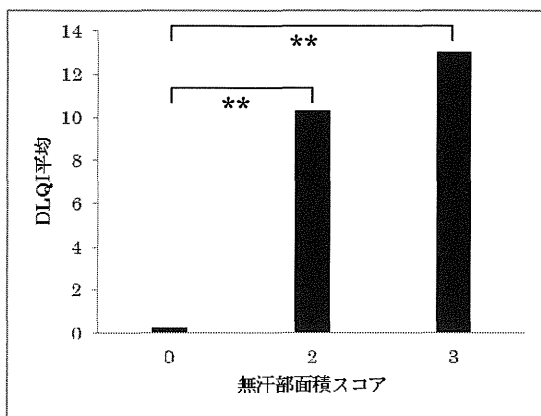


図 3. 無汗部面積スコアと DLQI

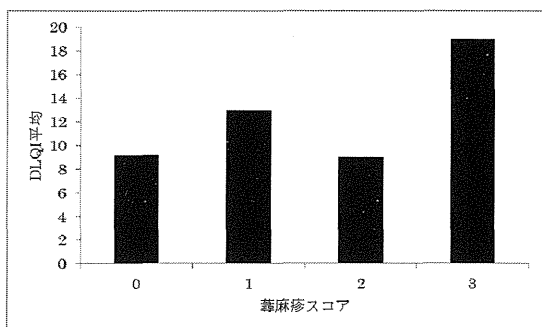


図 4. 蕁麻疹スコアと DLQI

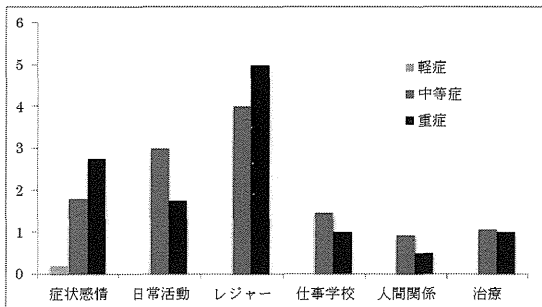


図 5. 重症度別に分類した DLQI 各指標

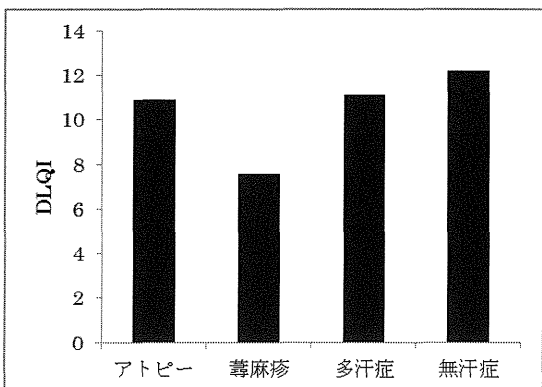


図 6. 他の皮膚疾患との DLQI 比較 (内小保理、他、日皮会誌 120 : 45, 2010、Schollhammer M, Br J Dermatol. 2015 epub. より一部引用し作成)

DLQI の各指標別に他の皮膚疾患と比較すると、無汗症では特に日常活動、レジャー(社会活動、スポーツ)において障害が強いことが特徴的であった。(図 7)

熱中症の既往は 24 例中 22 例(91.6%)であり頻度が高かった。(図 8)

無汗症に特徴的な症状の有無について調査したところ、日中の外出を控えるようになった(89.5%)、外出時に霧吹きや保冷剤を携帯している(66.7%)、運動ができなくなった(63.2%)という回答が多くみられた。

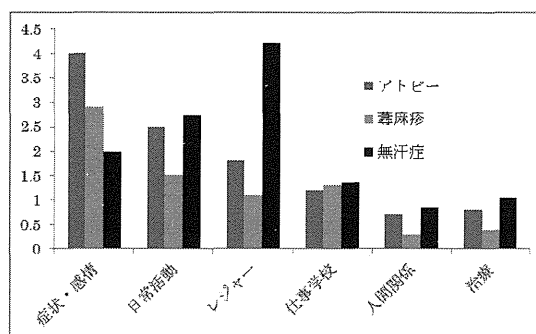


図 7. 他の皮膚疾患との DLQI 各項目の比較 (内小保理、他、日皮会誌 120 より一部引用し作成)

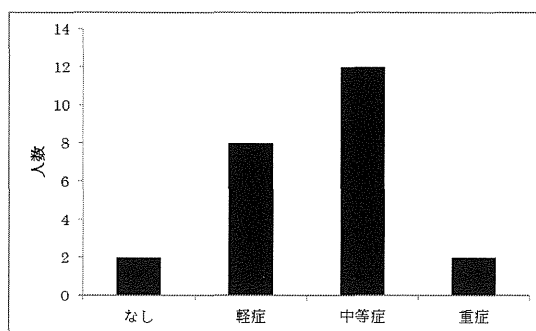


図 8. 熱中症の既往

D. 考 察

AIGA は、後天的に全身の無汗を生じる疾患であり、運動や温熱負荷において、容易にうつ熱や熱中症を生じる疾患である。患者は、夏季の外来受診が大変つらいことや、運動や寒暖差によってもコリ

ン性蕁麻疹を生じるため、学業や仕事に支障があるということをしばしば訴えるが、実際に AIGA 患者の QOL を調査した報告はこれまでになかった。そこで今回我々は、AIGA 患者の QOL 障害の実態を明らかにするため、AIGA の重症度と QOL の相関関係について調査を行った。

AIGA の重症度と DLQI を比較した結果、中等症以上で DLQI の障害は高度であった。(図 1) また、無汗部の面積スコアで分類した場合、無汗部の面積スコアが高いほど、DLQI の障害は強かった。(図 3) これらの結果は、従来考えられてきたように、無汗部の面積が広いほど、QOL が障害が強いということに合致するものと考えた。

一方、蕁麻疹スコアで分類した場合には、蕁麻疹スコアが高い患者は DLQI の障害も強いが、蕁麻疹スコアが 0 であっても DLQI の障害は低くならなかった。(図 4) よって AIGA の QOL 障害は、コリン性蕁麻疹がなくても障害が強い場合があり、さらに AIGA の QOL 障害はコリン性蕁麻疹の有無よりも、無汗部の面積による影響が大きいものと推察した。

他の皮膚疾患との DLQI の比較では、AIGA 患者の DLQI はアトピー性皮膚炎患者と同等以上に障害されていた(図 6)。DLQI を各指標別にみると、AIGA では特に日常活動、社会活動、スポーツにおいて障害が強いことが明らかとなった。(図 7) また、無汗症に特徴的な症状の有無について調査したところ、日中の外出を控えるようになったという回答が最も多く、これらは AIGA 患者の活動制限の実態を示すものと考えた。

これまでは AIGA 患者では、うつ熱を生じるため夏季の運動が制限されるという考えはあったが、今回の調査ではそれ以

上に外出まで制限されていることが示され、日常生活に大きな支障をきたしていることが明らかとなった。

E. 結 論

AIGA は外出制限やうつ熱/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。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表 (平成 27 年度)

論文発表

1. 藤本 智子, 横関 博雄: 原発性手掌多汗症に対する長期 50%塩化アルミニウム外用剤使用の効果と副作用の検討 Journal of Environmental Dermatology and Cutaneous Allergology (1882-0123) 9 巻 4 号 Page238-242 (2015. 10)
2. 藤本 智子, 横関 博雄, 片山 一朗, 金田 眞理, 室田 浩之, 田村 直俊, 菅野 範英, 吉岡 洋, 玉田 康彦, 四宮 滋子, 岩瀬 敏, 犬飼 洋子, 原発性局所多汗症診療ガイドライン策定委員会: 日本皮膚科学会ガイドライン 原発性局所多汗症診療ガイドライン 2015 年改訂版 日本皮膚科学会雑誌 (0021-499X) 125 巻 7 号 Page1379-1400 (2015. 06)

学会発表

1. Cold induced hyperhidrosis associated with hyper IgE syndrome (Munetsugu.T, Fujimoto.T, Shibama.S, et al.) 23rd

world congress of dermatology、
2015 年 6 月 8 日～13 日

2. Cold induced hyperhidrosis associated
with hyper IgE syndrome (Munetsugu.T,
Fujimoto.T, Shibama.S, et al.)
International summer academy 2015、
2015 年 7 月 28 日～31 日
3. 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
(宗次太吉、藤本智子、横関博雄)
日本発汗学会総会、2015 年 8 月 28
日、29 日
4. 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
(宗次太吉、藤本智子、横関博雄)
日本皮膚科学会中部支部学術大会、
2015 年 10 月 31 日～11 月 1 日

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（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

遺伝性血管性浮腫に関する研究

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

【研究要旨】

遺伝性血管性浮腫（hereditary angioedema：HAE）は、非発作時は全く無症状でありながら突然死に至り得る重篤な浮腫が現れる疾患であり、現在我が国では唯一 C1-INH 製剤（ベリナート P[®]）が発作時の治療薬として有効である。今後、海外で用いられている数種類の作用機序の異なる HAE 治療薬が我が国に導入される予定にあることを受け、これらの治療薬の適切な使用法と治療体制の構築に向け、遺伝性血管性浮腫の国際ガイドラインの日本語版を出版するとともに患者レジストリ構築のための課題を抽出した。

A. 研究目的

HAE は、C1 インヒビター（C1 inhibitor：C1-INH）遺伝子の異常により皮下や粘膜に血管性浮腫を繰り返す疾患である。特に顔面、四肢、消化管に重篤な血管性浮腫をきたし、適切な治療がなされないと死に至ることもある疾患である。発作時の治療薬としては、現在、我が国では C1-INH 製剤（ベリナート P[®]）のみ使用可能である。

一方、海外では遺伝子組み換え C1-INH 製剤（ルコネスト[®]）や、HAE の浮腫の直接的原因であるブラジキニンの受容体阻害薬（イカチバント）、ブラジキニン産生に働くカリクレイン阻害剤（エカランタイド）など、作用機序の異なる数種類の HAE 治療薬が用いられており、かつ、発作時以外の予防投与および発作時の患者自己投与の体制作りが進められている。一方、我が国では現在イカチバントを初めとする複数の HAE 治療薬の治験が開始もしくは開始に向けた準備が進行中であるが、患者数およびその重症度の実態はほとんど不明確で、発作時の自己投与も認められていない。そのため、早急に我が国での HAE の治療薬の位置付けと使用方法、患者の重症度などの患者の実態を

明らかにし、医学的および社会的な側面からより良い HAE の治療体制を構築する必要がある。

B. 研究方法

HAE の発作および予防治療における新規薬剤の使用および位置付けについて、2012 年に世界アレルギー機構（World Allergy Organization；WAO）が発表した HAE 治療の国際ガイドラインを参考にし、我が国との治療体制の相違点を抽出した。

また、我が国に適した治療体制を構築するため、他の難病疾患で使用されている患者レジストリの状況を調査し、HAE に適したレジストリ構築に向けてその構成案を作成した。

（倫理面への配慮）

なし

C. 研究結果

世界アレルギー機構（WAO）が作成した HAE 治療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の学会誌（アレルギー）で発表した。国際ガイドラインでは、HAE の発作時の治療の第一選択薬として C1-INH 製剤以外に

	投与経路	有効性	安全性	制限事項	自己投与	年齢（歳）	費用
ベリナート	IV	+++	+++*	+†	+	すべて (米国では≥12)	高い
シンライズ	IV	+++	+++*	+†	+	≥12	高い
ルコネスト	IV	+++	+++	+‡	-	≥18	高い
イカチバント	SC	+++	+++	+§	+	≥18	高い
エカランタイド	SC	+++	+++	+ ¶	-	>16	高い

IV = 静脈内；SC = 皮下

* 血液製剤

† 治療前予防接種が推奨される。

‡ 治療前およびその後も繰り返しアレルギー検査が必要である。

§ 急性虚血性心疾患/不安定狭心症、脳梗塞後はじめの1週間は特に注意が必要である。

¶ 3分割注射（訳者註：原典では表に記載がなかったので、筆頭著者（Dr Craig）に照会して追記した。）

|| 治療後要観察/要冷蔵保存

もカリクレイン阻害剤、ブラジキニン受容体拮抗薬が挙げられていた。また、医療機関での治療のみならず、在宅治療や自己投与が薦められていた（図）。

患者レジストリシステムとしては、原発性免疫不全症群患者支援団体による患者レジストリ（Pier、研究代表者 東京医科歯科大 今井耕輔准教授）が最もHAE患者レジストリの目的に近く、かつHAE用に改修して利用可能であることが明らかになった。今後、今井博士の協力の元にHAE患者レジストリとして構築する予定である。

D. 考 察

我が国では、C1-INH製剤（ベリナートP®）は限られた医療機関でのみ使用可能であり、国際的な治療水準から比べるとかなり治療オプションが限られていることが明らかとなった。また、HAEはときに致死的となるため、国際標準に合わせた在宅治療を早急に導入することが必要と考えられた。

また、より適切な治療体制の構築には、我が国での治療実態の把握が重要であり、レジストリの構築も並行して早急に進める必要がある。

E. 結 論

我が国での国際標準と同等なHAEの治療体制の構築には、今後導入される可能性のある新規治療薬の適切な使用体制、および実態調査（レジストリ構築）が必要となる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表（平成26年度）

論文発表

1. 秀 道広、岩本和真、大澤 勲、本田大介、小豆澤宏明、鈴木大士、山下浩平、田中 彰、パワーカー ルビー. WAO Guideline for the Management of Hereditary Angioedema 遺伝性血管性浮腫診療のためのWAOガイドライン. アレルギー. Vol. 64, No9, p1215-1241, 2015
2. 秀 道広. 顔面の浮腫. Q&A 皮膚科診療ケースファイル. 川田 暁 編. 金芳堂、東京, pp101-102, 2015

学会発表

（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）

1. 秀 道広. 蕁麻疹の病型と治療. 第26回日本アレルギー学会春季臨床大会 シンポジウム 16 自己炎症性疾患と

アレルギー 自己免疫性蕁麻疹. アレルギー, Vol. 63, No.3・4, P413, 2014

H. 知的所有権の出願・登録状況
(予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

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

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科学 教授

【研究要旨】

膿疱性乾癬診療ガイドライン 2014 年度版の Clinical Question (CQ) のうち確認可能な項目について臨床調査個人票データベースを用いて実態を示した。20 歳未満の症例について治療の実態を確認することができた。また、膿疱性乾癬発症初期の段階でどのような要因が数年後の合併症（関節症）発症リスクを高くしているか明らかにすることを目的に、どのようなデータセットが必要か検討し、複数年度のデータ連結作業を開始した。予後の分析には数年以上の追跡データが必要である。平成 15～26 年の間に累積された臨床調査個人票データと新データベースとの連結を強く望む。

A. 研究目的

臨床調査個人票データベースシステムは厚労省が平成 15 年に開始し、平成 26 年 12 月まで継続していたが、平成 27 年に難病法が施行した後は新しい難病データベースが稼働する予定で終了した。ここでは平成 26 年までの臨床調査個人票データベースを用いて下記の検討を行った。

1. 膿疱性乾癬診療ガイドライン 2014 年度版の Clinical Question (CQ) のうち確認可能な項目について臨床調査個人票データベースを用いて実態を示す。

2. 膿疱性乾癬発症初期の段階でどのような要因が数年後の合併症（関節症）発症リスクを高くしているか明らかにすることを目的に、どのようなデ

ータセットが必要か検討し、複数年度のデータ連結作業を開始した。

B. 研究方法

1. 膿疱性乾癬診療ガイドライン 2014 年度版の複数の CQ について、2008～2011 年の新規申請データのうち発症 1 年以内に翌年に更新していた 178 例を用いて発症初期の治療法の組み合わせを確認した。

2010 年の新規データ 176 例および更新データ 1174 例を用いて、膿疱性乾癬更新者の治療法の組合せ、合併症（関節症、眼症状）有病割合、20 歳未満症例の治療法組み合わせを確認した。

2. 膿疱性乾癬の合併症は膿疱性乾癬発症から何年後に発症しているのか、膿疱性乾癬発症からの経過年数別に合併症有病割合を確認した。その情報

を基に合併症発症リスク分析のためにどのようなデータセット(新規申請データと更新データの連結)が必要か検討し、作業を開始した。

(倫理面への配慮)

臨床調査個人票は全て匿名化されており、研究班の分担研究者が個人を特定することはできない。

C. 研究結果とD. 考 察

1. 膿疱性乾癬(汎発型)診療ガイドライン 2014 年度版の中で、下記のCQについては 2010 年の臨床調査個人票新規・更新データで実態が示されている。

CQ3. エトレチナート、レチノイド

CQ4. シクロスポリン

CQ5. メトトレキサート

CQ7. ステロイド内服は膿疱性乾癬に有効か?

CQ10. ステロイド外用剤は膿疱性乾癬に有効か?

CQ11. 活性型ビタミンD₃外用は膿疱性乾癬に有効か?

CQ13. PUVA 療法は膿疱性乾癬に有効か?

CQ14. UVB 療法は膿疱性乾癬に有効か?

ここでは 2008~11 年の新規申請データのうち発症1年以内の症例で翌年に更新していた 178 例について、発症初期の治療の組み合わせを確認した(表1)。臨床調査個人票の情報は治療を時系列で確認することはできないが、新規データで発症初期に行われた複数の治療を把握することが可能である。表1の左側に内服治療の有無を○と×で示し、その右側に組み合わせ別の例数を示した。表の右側は内服治療の組み合わせ別に外用薬治療の例数を示した。一番多かった内服治療組合せはエトレチナート単独使用、次に多かつ

たのはシクロスポリンの単独使用で、いずれも外用薬の副腎皮質ステロイドや活性ビタミン D₃ の治療が多く選択されていた。次に多かったのが外用薬のみの治療や二種類の内服薬治療と外用薬の組み合わせであった。

表2に 2010 年更新 1174 例の更新時1年以内の治療組み合わせを示す。最も多かったのが外用薬のみの治療やエトレチナート、シクロスポリンの単独治療と外用薬の組み合わせであった。膿疱性乾癬(汎発型)診療ガイドライン 2014 年度版のCQ3~5, CQ13, CQ20 は小児の治療について検討している。平成 27 年の難病法施行後は 20 歳未満の膿疱性乾癬患者は小児慢性特定疾病の対象となるが、平成 26 年までの臨床調査個人票データベースに少数ではあるが 20 歳未満のデータが含まれているので、治療の実態を確認した。表3に 2010 年新規・更新例の小児例(新規 2 例、更新 19 例)の治療組み合わせを示す。年齢は 3~8 歳が 7 例、15~19 歳が 14 例であった。最も多かったのは外用薬のみの治療であった。エトレチナートは 6 例、シクロスポリンは 4 例に選択され、全例で治療効果ありであった。本データではメトトレキサートの治療、CQ13 の PUVA 療法は行われていなかった。CQ7「ステロイド内服は膿疱性乾癬(汎発型)に有効か?」の解説に「小児でのステロイド内服の副作用では成長障害があるため、長期使用は避けるべきである」との記載がある。本データで副腎皮質ステロイド内服治療について確認したところ、2 例で選択されていたがいずれも 18 歳以上であった。

膿疱性乾癬(汎発型)診療ガイドライン 2014 年度版のCQ3~5, CQ13, CQ20 には妊婦についての検討がされているが、臨床調査個人票データで妊