

っている。

また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。

患者背景は海外と比べると男性優位であり、肥満が少ない傾向にあった。現在、さらなる統計学的解析を施行している。

重症度分類は正確に患者の状態を表せる Sartorius 分類をもとに作製した。Hurley 分類と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。今回の調査でも Hurley 分類と医師の主観的な重症度との相関性が示されており、本重症度分類の有効性が示された。さらに医師の判定する重症度とも相関がみられ、Sartorius 分類スコアの有用性を示している。

また化膿性汗腺炎は有棘細胞癌を合併することがある。このような症例では予後が非常に悪い。今回の調査では 1 例しか報告がなかった。

まだ症例数が少ないため、今後回答の得られていない施設に再度のアンケート調査を行う予定である。

[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)

平成 26 年度作成した Gorlin 病と Cowden 病の診断基準と重症度分類を班員の意見を参考に改変した。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。

また、平成 27 年度は第一次全国調

査も行った。次年度以降この調査結果を踏まえ、第二次調査、特に該当患者での診断基準、重症度分類調査を行うこととしたい。

[8] スタージ=ウェーバー症候群

母斑・母斑症、特にスタージ・ウェーバー症候群、の診断基準が策定された。今後は、まず厚労省への提示を行い、関係各学会で承認して頂く。

“スタージ・ウェーバー症候群における遺伝子異常の検討から、症状との関係を解析、早期診断と治療を開発する”の臨床研究から、血液での早期臨床診断が可能となる。さらに、出生前診断へも繋がる。遺伝子治療の可能性が広がる。

[9]遺伝性毛髪疾患

日本人には常染色体劣性縮毛症・乏毛症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ことが改めて示された。また、2 種類の創始者変異のうち、p.His248Asn を保有する患者の方が乏毛症の症状が強い傾向を示しており、遺伝子型と臨床症状の相関性を示唆する知見と考えられる。

平成 27 年度に遺伝子検査を施行した 40 名中 37 名に変異を同定しえた一方で、3 名の患者 (単純型乏毛症が 2 名、TRPS が 1 名) には、既知の原因遺伝子のすべてのエクソンおよびエクソン・イントロン境界部に変異が同定されなかった。この結果は、これらの疾患がいわゆる genetic heterogeneity を有しており、未知の原因遺伝子が存在する可能性を示唆している。今後の研究の発展が待たれるところである。今回、*LIPH* に変異を同定した縮毛症・乏毛症の患者を対象にアンケート調査を行ったが、以下に挙げる興味深い情報が得られた。

1. 発症年齢：遅くとも 5 歳までには症状が明らかになる。

2. 最も気になる症状として、縮毛症を挙げた患者がかなりいた。したがって、今後、重症度分類に縮毛症の程度についても含めた方が良くと考えられた。
3. 毛髪症状が日常生活に与える影響は男性よりも女性の方が有意に大きいことが明らかになった。つまり、同様の症状でも、患者本人が感じる重症度には性差があると考えられた。

遺伝子検査については、検査を受けて良かったと感じる患者が多数を占めており、同検査を施行する意義が改めて示された。

[10] 鼻瘤（腫瘍型酒さ）

今回の調査では、大学病院皮膚科を主たる調査対象とし、62施設から回答を得た。酒皰や酒皰様皮膚炎の様な比較的よく起こる疾患は、大学病院に紹介されることは多くないと想定されるため、今回の調査での酒皰や酒皰様皮膚炎の実数は低く算定されていると考える。鼻変形を伴う重症の鼻瘤患者は、基幹病院を紹介されることが多いと推定されるが、レーザーや美容形成術の施術を受ける場合には、大学病院皮膚科以外を受診しているであろう。これらを鑑みると、今回の調査の数倍以上の患者が潜在していると推察される。

E. 結論

研究代表者の総括のもと、指定難病に指定されたヘイリー・ヘイリー病とコケイン症候群に関して各種書類を作成した。また、それ以外の8の各疾患群に関して診断基準・重症度分類を改正した。その後、その診断基準・重要度分類を用いて、疫学調査およびアンケート等によるデータ収集を進めている。

以下にそれぞれの疾患群について

の結論を簡潔に述べる。

[1] 自己炎症性皮膚疾患(中條 - 西村症候群など)

本分担研究により、皮膚科医を中心として自己炎症性皮膚疾患(CAPS、BS、TRAPS、NNS、PAPA症候群、WCD)の診断基準と重症度分類案が策定・改良された。WCDについては全国疫学調査(一次・二次調査)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。今後も1例1例丹念に遺伝子型-表現型連関を検討していくことで、基準案の更なる改良を図る。

[2] 早老症(コケイン症候群・ウェルナー症候群)

平成27年度、豊富な臨床経験と近年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用的なCS診断基準、CS重症度分類を含んだCS診療ガイドラインを策定し2015完成版を一般公開した。今後もその有用性を検討し、CS患者のために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有病者数についての全国一次調査を行った。このデータは、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

本疾患は、疫学や症状、治療など、検討が十分ではなく、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、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。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(ジューリング疱疹状皮膚炎を中心に)

平成 27 年度末に終了したジューリング疱疹状皮膚炎の全国疫学調査のデータについて、平成 28 年度半ばまでに集計、解析し、残りの期間で結果と既報告を横断的に解析し必要に応じてガイドラインを修正する。

[6]化膿性汗腺炎

化膿性汗腺炎の診断基準と重症度基準を作成した。アンケート調査の結果、重症度分類の有用性が示された。現在、更なる統計学的解析を施行中である。

[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)

班員の意見を参考に Gorlin 病、Cowden 病の診断基準と重症度分類をブラッシュアップした。第一次全国調査も行った。

[8] スタージ=ウェーバー症候群

スタージ・ウェーバー症候群の統一した診断基準を完成することは、本疾患の病因解明に大きな影響を及ぼすことが想定される。

本臨床研究を通じて、GNAQ 遺伝子異常から、血液での早期発見、さらに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* 遺伝子変異による常染色体劣性縮毛症・乏毛症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。それらの中には原因遺伝子が未知の疾患が含まれている。遺伝子検査の結果および患者からのアンケート調査の結果を踏まえ、診断基準・重症度分類の改訂を行い、更には診療ガイドラインを作成する必要がある。

[10] 鼻瘤 (腫瘤型酒さ)

平成 26 年度に策定した酒皰の診断基準、重症度判定基準、除外診断を元に、大学病院皮膚科を主体とした疫学調査を行った。酒皰の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。将来には、日本人での症例の集積から遺伝的背景の解析が必要と考える。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究代表者研究発表(平成 27 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 Numata S, Teye K, Krol RP, Karashima T, Fukuda S, Matsuda M, Ishii N, Furumura M, Ohata C1, Saminathan SD, Ariffin R, Pramono ZA, Leong KF, Hamada T, Hashimoto T: Mutation study for 9 genes in 23 unrelated patients with autosomal recessive congenital ichthyosis in Japan and Malaysia. *J Dermatol Sci* 78 (1):82-85, 2015.
- 2 On HR, Hashimoto T, Kim SC: Pemphigus herpetiformis with IgG autoantibodies to desmoglein 1 and desmocollin 1. *Br J Dermatol* 172(4):1144-1146, 2015.
- 3 Hashimoto T: Production of numerous autoantibodies in paraneoplastic pemphigus. *Br J Dermatol* 172(4):849-850, 2015.
- 4 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* 42(4):391-393, 2015.
- 5 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* 42(4):394-397, 2015.
- 6 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* 95(4):493-494, 2015.
- 7 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* 54(5):576-579, 2015.
- 8 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* 95(5):610-611, 2015.
- 9 Prmann W, Prmann J, Koga H, Recke A, Iwata H, Juhl D, Grg S, Henschler R13, Hashimoto T, Schmidt E, Zillikens D, Ibrahim SM, Ludwig RJ: Prevalence of pemphigus and pemphigoid autoantibodies in the general population. *Orphanet J Rare Dis* 10(1):63, 2015.
- 10 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* 135(6):1565-1573, 2015.
- 11 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* 25(2):186-188, 2015.
- 12 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* 25(2):190-192, 2015.
- 13 Kaipe H, Carlson LM, Erkers T, Nava S, Molldn 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* 24(12):1471-1482, 2015.
- 14 Akasaka E, Nakano H, Korekawa A, Fukui T, Kaneko T, Koga H, Hashimoto T, Sawamura D: Anti-laminin γ 1 pemphigoid associated with ulcerative colitis and psoriasis vulgaris showing autoantibodies to laminin γ 1, type XVII collagen and laminin-332. *Eur J Dermatol* 25(2):198-199, 2015.
- 15 Morita R, Oiso N, Ishii N, Tatebayashi M, Matsuda H, Hashimoto T, Kawada A: A case of burn-associated bullous pemphigoid caused by anti-BP230 IgG autoantibodies. *J Dermatol*

- 42(6):657-658, 2015.
- 16 Ohata C, Ishii N, Koga H, Fukuda S, Tateishi C, Tsuruta D, Furumura M, Hashimoto T: Co-existence of autoimmune bullous diseases and psoriasis: a series of 145 cases. *J Am Acad Dermatol* 73(1):50-55, 2015.
- 17 Kato K, Koike K, Kobayashi C, Iijima S, Hashimoto T, Tsuchida M: Bullous pemphigoid after allogeneic hemaopoietic stem cell transplantation. *Pediat Int* 57(3):480-483, 2015.
- 18 Okahashi K, Oiso N, Ishii N, Uchida S, Matsuda H, Hashimoto T, Kawada A: Bullous pemphigoid associated with psoriasis: a possible example of an inverse intramolecular epitope-spreading phenomenon. *J Dermatol* 42(7):758-759, 2015.
- 19 Gawaz A, Metzler G, Hertl M, Hashimoto T, Schaller M: Treatment of anti-Laminin- γ 1-Pemphigoid with mycophenolate mofetil. *J Dtsch Dermatol Ges* 13(7):696-697, 2015.
- 20 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* 173(1):59-68, 2015.
- 21 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* 173(1):268-271, 2015.
- 22 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* 173(1):307-309, 2015.
- 23 Akasaka E, Kayo SJ, Nakano H, Ishii N, Hashimoto T, Sawamura D: Diaminodiphenyl Sulfone-Induced Hemolytic Anemia and Alopecia in a Case of Linear IgA Bullous Dermatitis. *Case Rep Dermatol* 7(2):183-186, 2015.
- 24 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* 29(8):1646-1648, 2015.
- 25 Vinay K, Kanwar AJ, Mittal A, Dogra S, Minz RW, Hashimoto T: Intralesional Rituximab in the Treatment of Refractory Oral Pemphigus Vulgaris. *JAMA Dermatol* 151(8):878-882, 2015.
- 26 Yan Y, Furumura M, Gouya T, Iwanaga A, Teye K, Numata S, Karashima T, Li X, Hashimoto T: Shikonin promotes skin cell proliferation and exerts anti-inflammatory effect via proteasome inhibition in vitro. *Chin Med J* 128(16):2228-2233, 2015.
- 27 Sueki H, Sato Y, Ohtoshi S, Nakada T, Yoshimura A, Tateishi C, Borza DB, 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 developing membranous glomerulonephropathy. *Acta Derm Venereol* 95(7):826-829, 2015.
- 28 Hashimoto T, Ishii N, Demitsu

- T: Response to the Letter to the Editor by Muro et al. The mechanisms for pathogenicity of autoantibodies to desmogleins. *Acta Derm Venereol* 95(7):872-874, 2015.
- 29 Hashimoto T, Nishikawa T: Nomenclature for diseases with IgA anti-keratinocyte cell surface autoantibodies. *Br J Dermatol* 173(3):868-869, 2015.
- 30 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* 25(5):418-423, 2015.
- 31 Shimada H, Shono T, Sakai T, Ishikawa K, Takeo N, Hatano Y, Ishii N, Hashimoto T, Inomata M, Tojigamori M, Ichimada M, Kitano S, Fujiwara S: Lichen planus pemphigoides concomitant with rectal adenocarcinoma: fortuitous or a true association? *Eur J Dermatol* 25(5):501-503, 2015.
- 32 Okada R, Yamaguchi Y, Sawaki H, Hashimoto T, Aihara M: Development of mucous membrane pemphigoid with antibodies to the $\beta 3$ subunit of laminin 332 and bronchiolitis obliterans in a patient with chronic graft-versus-host disease. *Eur J Dermatol* 25(5):505-506, 2015.
- 33 Jakubowska B, Kowalewski C, Ishii N, Hashimoto T, Fraczek M, Kalinska-Bienias A, Sobocki J4, Wozniak K: Mucous membrane pemphigoid with severe stricture of the esophagus mediated by IgG and IgA autoantibodies to LAD-1. *Eur J Dermatol* 25(5):510-512, 2015.
- 34 Yamashita H, Ansai S, Ueno T, Kawana S, Koga H, Ishii N, Hashimoto T: Bullous pemphigoid with IgG autoantibodies to BP180 C-terminal domain and desmocollin 3 associated with transverse colon cancer. *Eur J Dermatol* 25(5):515-516, 2015.
- 35 Iijima S, Okazaki Y, Watanabe S, Tsuruta D, Tateishi C, Ishii N, Ohata C, Hashimoto T: A case of concurrence of anti-laminin gamma-1 pemphigoid and scabies. *J Dermatol* 42(10):1024-1026, 2015.
- 36 Matsuda M, Hamada T, Numata S, Teye k, Ishii N, Ohata C, Furumura M, Nakama T, Hashimoto T: A three-dimensional in vitro culture model of Hailey-Hailey disease. *Exp Dermatol* 24(10):788-789, 2015.
- 37 Hirano T, Higuchi Y, Yuki H, Hirata S, Nosaka K, Ishii N, Hashimoto T, Mitsuya H, Okuno Y: Rituximab Monotherapy and Rituximab-Containing Chemotherapy Were Effective for Paraneoplastic Pemphigus Accompanying Follicular Lymphoma, but not for Subsequent Bronchiolitis Obliterans. *J Clin Exp Hematop* 55(2):83-88, 2015.
- 38 Goto-Hamano H, Ito K, Sakamoto-Kimura K, Terui T, Ohyama B, Hashimoto T, Hara H: Autoantibodies Against Multiple Epitopes in Bp180 and Laminin Gamma-1 in Subepidermal Blistering Skin Disease Associated with Psoriatic Erythroderma. *Indian J Dermatol* 60(5):521, 2015.
- 39 Lazić-Mosler E, Jukić IL, Murat-Sušić S, Husar K, Skerlev M, Bukvić Mokos Z, Ishii N, Hashimoto T, Marinović B: Inflammatory epidermolysis bullosa acquisita in a 4-year-old girl. *J Dermatol* 42(11):1098-1100, 2015.
- 40 Takahashi H, Sato K, Takagi A, Ikawa S, Ishii N, Hashimoto T, Ishida-Yamamoto A, Iizuka H: Subepidermal autoimmune blistering lesion in a case of psoriasis successfully treated with cyclosporin. *J Dermatol*

- 42(11):1125-1126, 2015.
- 41 Murata S, Sumikawa Y, Takahashi H, Ota M, Kusatake K, Niihara H, Koga H, Hashimoto T, Morita E: A case of mucous membrane pemphigoid with immunoglobulin G antibodies to the beta 3 subunit of laminin-332 showing clinically Stevens-Johnson syndrome-like generalized blistering mucocutaneous lesions. *J Dermatol* 42(11):1126-1128, 2015.
- 42 Ivars M, Hashimoto T, Ishii N, Bernad I, Lecumberri R, España A: Atypical bullous pemphigoid with extensive cutaneous and mucosal erosions associated with chronic lymphocytic leukaemia. *J Dermatol* 42(11):1128-1129, 2015.
- 43 Uchiyama M, Mitsunaga S, Tsuboi R, Ishii N, Hayakawa T, Yasukochi A, Hashimoto T: Anti-BP180-type oral mucous membrane pemphigoid reactive to both NC16a and C-terminal domains. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 81(6):637-639, 2015.
- 44 Ohzono A, Sogame R, Li X, Teye K, Tsuchisaka A, Numata S, Koga H, Kawakami T, Tsuruta D, Ishii N, Hashimoto T: Clinical and immunological findings in 104 cases of paraneoplastic pemphigus. *Br J Dermatol* 173(6):1447-1452, 2015.
- 45 Hashimoto T, Fukuda A, Himejima A, Morita S, Daisuke T, Koga H, Krol RP, Ishii N: Ten cases of severe oral lichen planus showing granular C3 deposition in oral mucosal basement membrane zone. *Eur J Dermatol* 25(6):539-547, 2015.
- 46 Makino T, Hara H, Mizawa M, Seki Y, Hayashi M, Ishii N, Hashimoto T, Shimizu T: Detection of IgG antibodies to desmoglein 3 and desmocollins 2 and 3 in mucosal dominant-type pemphigus vulgaris with severe pharyngalgia and hyperemia of the bulbar conjunctiva. *Eur J Dermatol* 25(6):619-620, 2015.
- 47 Ohata C, Ishii N, Niizeki H, Shimomura Y, Furumura M, Inoko H, Mitsunaga S, Saiki M, Shigeta M, Fujiwara S, Yamakawa K, Kobayashi S, Kamata M, Inaba M, Ito T, Uhara H, Watanabe R, Ohtoshi S, Ohashi T, Tanaka T, Suzuki M, Sitaru C, Karpati S, Zone JJ, Hashimoto T: Unique characteristics in Japanese dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol* 174(1):180-183, 2016.
- 48 Geller S, Gat A, Harel A, Mashiah J, Zeeli T, Eming R, Ishii N, Hertl M, Hashimoto T, Sprecher E: Childhood Pemphigus Foliaceus with Exclusive Immunoglobulin G Autoantibodies to Desmocollins. *Pediatr Dermatol* 33(1):e10-3, 2016.
- 49 Tsuchisaka A, Numata S, Teye K, Natsuaki Y, Kawakami T, Takeda Y, Wang W, Ishikawa K, Goto M, Koga H, Sogame R, Ishii N, Takamori S, Hoshino T, Brandt O, Pas Hendri, Fujiwara S, Hashimoto T: Epiplakin is a paraneoplastic pemphigus autoantigen and related to bronchiolitis obliterans in Japanese patients. *J Invest Dermatol* 136(2):399-408, 2016.
- 50 Concha-Garzón MJ, Pérez-Gala S, Solano-López G, Fraga J, Ishii N, Hashimoto T, Daudén E: Ketoprofen-induced lamina lucida-type linear IgA bullous dermatosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 30(2):350-352, 2016.
- 51 Hong WJ, Hashimoto T, Kim SC: A Case of Pemphigus Herpetiformis with Only Immunoglobulin G Anti-Desmocollin 3 Antibodies. *Ann Dermatol* 28(1):102-106, 2016.
- 52 Kalinska-Bienias A, Kalowska M, Kwiek B, Jakubowska B, Ishii N, Hashimoto T, Kowalewski C, Wozniak K: Efficacy and safety

- of perilesional/intralesional triamcinolone injections of oral mucous membrane pemphigoid. *Br J Dermatol* 174(2):436-438, 2016.
- 53 Hashimoto T, Ohzono A, Ishii N: 'Reply to: Clinical and immunological findings in 104 cases of paraneoplastic pemphigus': reply from the authors. *Br J Dermatol* 174(2):461-462, 2016.
- 54 Ise Y, Suga Y, Okumura K, Negi O, Ishii, N, Hashimoto T: A case report of erythematous variety of bullous pemphigoid and literature surveillance. *Acta Derm Venereol* 96: 412-413, 2016.
- 55 Inoue-Nishimoto T, Hanafusa T, Hirohata A, Mabuchi-Kiyohara E, Mizoguchi N, Matsumoto K, Ishii N, Hashimoto T, Ikegami R: IgG/IgA Pemphigus representing Pemphigus vegetans caused by low titers of IgG and IgA antibodies to desmoglein 3 and IgA antibodies to desmocollin 3. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2015 Apr 10. doi: 10.1111/jdv.13158. [Epub ahead of print].
- 56 Tomida E, Kato Y, Ozawa H, Hasegawa H, Ishii N, Hashimoto T, Akiyama M: Causative drug detection by drug-induced lymphocyte stimulation test in drug-induced linear IgA bullous dermatosis. *Br J Dermatol*, 2015 Aug 12. doi: 10.1111/bjd.14069. [Epub ahead of print].
- 57 Kamiya, K, Aoyama Y, Wakashima C, Kudo T, Nakajima K, Sano S, Ishii N, Teye K, Hashimoto T, Iwatsuki K, Tokura Y: Atypical pemphigus with IgG autoantibodies against desmoglein 3 and desmocollin 3. *J Dermatol*, 2015 Sep 2. doi: 10.1111/1346-8138.13086. [Epub ahead of print].
- 58 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*, 2015 Sep 4. doi: 10.1111/ijd.12884. [Epub ahead of print].
- 59 Sato-Shibuya M, Dainichi T, Egawa G, Honda T, Otsuka A, Hashimoto T, Miyachi Y, Kabashima K: A case with Brunsting-Perry-like localized subepidermal blister formations and IgG antibodies against unidentified basement membrane zone antigen. *J Dermatol*, 2015 Sep 12. doi: 10.1111/1346-8138.13084. [Epub ahead of print].
- 60 Oyama N, Matsuda M, Hamada T, Numata S, Teye K, Hashimoto T, Hasegawa M: Two novel missense mutations of STS gene underlie X-linked recessive ichthyosis: understanding of the mutational 1 and structural spectrum. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2015 Sep 21. doi: 10.1111/jdv.13231. [Epub ahead of print].
- 61 Namba C, Tohyama M, Hanakawa Y, Murakami M, Shirakata Y, Matsumoto T, Suemori K, Ishii N, Hashimoto T, Sayama K: Paraneoplastic pemphigus associated with fatal bronchiolitis obliterans and intractable mucosal erosions: Treatment with cyclosporine in addition to steroid, rituximab and IVIG. *J Dermatol*, 2015 Oct 28. doi: 10.1111/1346-8138.13160. [Epub ahead of print].
- 62 Maki N, Demitsu T, Umemoto N, Nagashima K, Nakamura T, Kakura M, Nakamura S, Yamada T, Ishii N, Hashimoto T: A possible paraneoplastic syndrome case of bullous pemphigoid with IgG anti-BP180 C-terminal domain antibodies associated with psoriasis and primary macroglobulinemia. *J Dermatol*, 2015 Oct 28. doi:

- 10.1111/1346-8138.13170. [Epub ahead of print].
- 63 Arakawa M, Ohata C, Tsuruta D, Ishii N, Sogame R, Nakama T, Yasumoto S, Yokoyama Y, Takeishi E, Hashimoto T: A severe and prolonged case of pemphigoid gestationis successfully treated with combination therapies. *Br J Dermatol*, 2015 Nov 2. doi: 10.1111/bjd.14265. [Epub ahead of print].
- 64 Izaki S, Ito K, Ishii N, Hashimoto T, Fujita H, Terui T: Infantile linear IgA/IgG bullous dermatosis. *Eur J Dermatol*, 2015 Nov 6. [Epub ahead of print].
- 65 Irie H, Dainichi T, Fujita M, Endo Y, Fujisawa A, Tanioka M, Ishii N, Hashimoto T, Kabashima K, Miyachi Y: Anti-BP180 mucous membrane pemphigoid associated with acquired hemophilia A in a patient who suffered from life-threatening mucosal bleeding. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2015 Nov 30. doi: 10.1111/jdv.13525. [Epub ahead of print].
- 66 Imanishi A, Imanishi H, Hiroyasu S, Ozawa T, Koga H, Ishii N, Kitajima Y, Hashimoto T, Tsuruta D: Anti-BP180-type mucous membrane pemphigoid immunoglobulin G shows heterogeneity of internalization of BP180/collagen XVII into keratinocyte cytoplasm. *Med Mol Morphol*, 2015 Dec 10. [Epub ahead of print].
- 67 Yamate T, Shono T, Shimada H, Ishikawa K, Hatano Y, Kohno K, Yamamoto T, Fujimoto W, Yamaguchi M, Aoyama Y, Ishii N, Hashimoto T, Fujiwara S: Blistering disease associated with diffuse large B cell lymphoma but without autoantibodies. *J Dermatol*, 2015 Dec 12. doi: 10.1111/1346-8138.13198. [Epub ahead of print].
- 68 Teye K, Suga Y, Numata S, Soejima M, Ishii N, Krol RP, Ohata C, Matsuda M, Honma M, Ishida-Yamamoto A, Hamada T, Koda Y, Hashimoto T: A founder deletion of corneodesmosin gene is prevalent in Japanese patients with peeling skin disease: identification of 2 new cases. *J Dermatol Sci*, 2016 Jan 29. pii: S0923-1811(16)30012-3. doi: 10.1016/j.jdermsci.2016.01.012. [Epub ahead of print].
- 69 Hashimoto T, Hirako Y, Tsuruta D: 84 integrin in hereditary and acquired mucocutaneous diseases. *Exp Dermatol*, 2016 Feb 2. doi: 10.1111/exd.12961. [Epub ahead of print].
- 70 Witte M, Koga H, Hashimoto T, Ludwig RJ, Bieber K: Discovering potential drug-targets for personalized treatment of autoimmune disorders - what we learn from Epidermolysis bullosa acquisita. *Expert Opin Ther Tar*, 2016 Feb 19:1-14. [Epub ahead of print].
- 71 Hashimoto T, Tsuruta D, Yasukochi A, Imanishi H, Sekine H, Fujita T, Wanibuchi H, GI M, Karpati S, Sitaru C, Zone JJ, Endo D, Abe S, Nishino T, Koji T, Ishii N: Granular C3 dermatosis. *Acta Derm Venereol*, 2016 Feb 25. doi: 10.2340/00015555-2379. [Epub ahead of print].
- 72 Hayakawa T, Teye K, Hachiya T, Uehara R, Hashiguchi M, Kawakami T, Li X, Tsuchisaka A, Ohara K, Sogame R, Koga H, Hamada T, Ohata C, Furumura M, Ishii N, Fukano H, Shimozato K, Hashimoto T: Clinical and immunological profiles of anti-BP230-type bullous pemphigoid: Restriction of epitopes to C-terminal domain of BP230 shown by novel ELISAs of BP230-domain specific recombinant proteins. *Eur J Dermatol*, 2015 in press.
- 73 Oh SJ, Lee SE, Hashimoto T,

- Kim SC: A case of paraneoplastic pemphigus associated with Castleman's disease reacting with multiple autoantigens including laminin γ 1. *Br J Dermatol*, 2016 in press, DOI: 10.1111/bjd.14293.
- 74 Otsuka Y, Ueno T, Kaneko A, Ito M, Osada S, Funasaka Y, Teye K, Ishii N, Hashimoto T, Kawana S: A case of paraneoplastic pemphigus with IgG and IgA antibodies to various antigens. *J Dermatol*, 2016 in press.
- 75 Hashimoto T: Collaboration between dermatologists and dentists in autoimmune bullous diseases and IgA antibodies in pemphigus. *Br J Dermatol*, 2016 in press.
- 76 Li X, Qian H, Sogame R, Hirako Y, Tsuruta D, Ishii N, Koga H, Tsuchisaka A, Jin Z, Tsubota K, Fukumoto A, Sotozono C, Kinoshita S, Hashimoto T: Integrin β 4 is a major target antigen in pure ocular mucous membrane pemphigoid. *Eur J Dermatol*, 2016 in press.
- 77 Ikawa T, Tada Y, Ohnishi T, Miyagaki T, Watanabe R, Ishii N, Hashimoto T, Watanabe S: A case of bullous pemphigoid with IgG anti-LAD-1 antibodies without evident erythema and eosinophil infiltration. *Acta Derm Venereol*, 2016 in press.
- 78 Nishikawa R, Takahashi H, Matsuda M, Imaoka K, Ogawa M, Teye K, Tsuchisaka A, Koga H, Komorowski L, Probst C, Hachiya T, Fritzler M, Ishii N, Ohata C, Furumura M, Krol P. R., Muro Y, Morita E, Hashimoto T: Anti-early endosome antigen 1 autoantibodies were detected in a pemphigus-like patient but not in the majority of pemphigus diseases. *Exp Dermatol*, 2016 in press.
- 79 Inoue T, Yagami A, Iwata Y, Ishii N, Hashimoto T, Matsunaga K: Mucous membrane pemphigoid reactive only with BP230. *J Dermatol*, 2016 in press.
- 80 Yasukochi A, Teye K, Ishii N, Hashimoto T: Clinical and immunological studies including newly developed BP180 C-terminal domain ELISA for 332 Japanese cases diagnosed as anti-BP180-type mucous membrane pemphigoid by tentative criteria at Kurume University. *Acta Derm Venereol*, 2016 in press.
- 81 Yamase A, Kono K, Ishii N, Hashimoto T, Saeki H: An autoimmune bullous dermatosis with clinical, histopathological, and immunological features of bullous pemphigoid and epidermolysis bullosa acquisita in an adult. *Br J Dermatol*, 2016 in press.
- 82 Adachi A, Komine M, Suzuki M, Murata S, Hirano T, Ishii N, Hashimoto T, Ohtsuko M: Oral Colchicine Monotherapy for Epidermolysis Bullosa Acquisita: Mechanism of Action and Efficacy. *J Dermatol*, 2016 in press.
- 83 Numata S, Teye K, Krol RP., Okamatsu Y, Hashikawa K, Matsuda M, Fortugno P, Di Zenzo G, Castiglia D, Zambruno G, Hamada T, Hashimoto T: A compound synonymous mutation c.474G>A with p.Arg578X mutation in SPINK5 causes splicing disorder and mild phenotype in Netherton syndrome. *Exp Dermatol*, 2016 in press.
- 84 Vinay K., Kanwar AJ, Sawatkar GU, Dogra S, Minz RW, Ishii N, Hashimoto T: Clinical and immunological study of mucous membrane pemphigoid in a cohort of Indian patients. *Int J Dermatol*, 2016 in press.

(和文)

1. 橋本 隆:自己免疫性水疱症の最新の知見. 日本臨床皮膚科医会雑誌 32(2):170-174(2015)
2. 橋本 隆, 米田耕三:角化症と水疱症その基礎と臨床 自己免疫性水疱症の自己抗原解析と新しい分類法. 西日本皮膚科 121(3):281(2015)
3. 沼田早苗, Teye Kwesi, Krol Rafal, 濱田尚宏, 松田光弘, 須賀 康, 橋本 隆:Peeling skin disease における CDSN 遺伝子を含めた 6 遺伝子のホモ接合性欠失の同定. 日本カウンセリング学会誌 36(2):77(2015)
4. 石井文人, 大園綾花, 大山文悟, 大畑千佳, 橋本 隆:CLEIA 法を用いた抗デスマグレイン抗体測定の臨床的検討. 西日本皮膚科 77(2):179(2015)
5. 金 哲雄, 古村南夫, 松本 満, 橋本 隆:皮膚自己抗原解析による胸腺における中枢性免疫寛容機序の解明. 日本皮膚科学会雑誌 125(4):963(2015)
6. 永田 寛, 石井文人, 丸田康夫, 大畑千佳, 牧野輝彦, 清水忠道, 橋本 隆, 名嘉真武国:Duhring 疱疹状皮膚炎の 1 例. 日本皮膚科学会雑誌 125(4):916(2015)
5. Teye Kwesi, 沼田早苗, Krol Rafal, 須賀 康, 橋本 隆. CDSN 遺伝子の欠失は、日本人の peeling skin disease で頻度が高い:3 例の新規患者における同定 Krol Rafal, 沼田早苗, Teye Kwesi, 江良沢実, 橋本 隆. Hailey-Hailey Disease 患者 iPS 細胞からの表皮細胞への分化誘導. 第 30 回角化症研究会(平成 27 年 8 月 1, 東京)
6. 山瀬 綾, 幸野 健, 市山 進, 二宮里紗, 石井文人, 橋本 隆, 佐伯秀久. 水疱性類天疱瘡と後天性表皮水疱症を合併した 1 例. 他 第 37 回水疱症研究会(平成 27 年 9 月 26~27 日, 福島)
7. Teye Kwesi, Sanae Numata, Krol Rafal, Hiroshi Koga, Norito Ishii, Takashi Hashimoto. Isolation of all CD44 transcripts in human epidermis and regulation of their expression by various agents. 第 29 回表皮細胞研究会(平成 27 年 11 月 14 日, 佐賀)
8. Teye Kwesi, Sanae Numata, Norito Ishii, Krol Rafal, Takahiro Hamada, Hiroshi Koga, Daisuke Tsuruta, Hideyuki Saya, Marek Haftek, Takashi Hashimoto. 日本研究皮膚科学会第 40 回学術大会(平成 27 年 12 月 11~13 日, 岡山)

学会発表

1. 橋本 隆. 第 22 回分子皮膚科学フォーラム(平成 27 年 4 月 17~18 日, 高知)
2. 金 哲雄, 古村南夫, 松本 満, 橋本 隆. 皮膚自己抗原解析による胸腺における中枢性免疫寛容機序の解明. 第 114 回日本皮膚科学会総会(平成 27 年 5 月 29 日~5 月 31 日, 神奈川)
3. 橋本隆. 上原記念生命科学財団 創立 30 周年記念講演会(平成 27 年 6 月 12 日, 東京)
4. 沼田早苗, Teye Kwesi, Krol Rafal, 濱田尚宏, 松田光弘, 須賀康, 橋本隆. Peeling skin disease における CDSN 遺伝子を含めた 6 遺伝子のホモ接合性欠失の同定. 第 39 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会(平成 27 年 6 月 26~28 日, 千葉)

H. 知的所有権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得
橋本 隆, 迫田英敏, 小宮大輔:就寝中掻き篋り防止グローブ「サークルガード」特許第 5853278 号(登録日:平成 27 年 12 月 18 日)
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

自己炎症性皮膚疾患（中條-西村症候群など）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	准教授
	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
	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	講師
	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	長崎大学原爆後障害医療研究所人類遺伝学	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。「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」班での議論もふまえ、各疾患の診断基準と重症度分類案を策定した結果、クリオピリン関連周期熱症候群、ブラウ症候群、TNF受容体関連周期熱症候群の3疾患が平成27年1月より、NNSと化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・痤瘡症候群が7月より難病指定を受けた。これら遺伝性自己炎症性皮膚疾患が疑われる新規症例について遺伝子解析を行い、診断基準の妥当性を検討した。特に、NNSの臨床診断基準を満たすも *PSMB8* 遺伝子変異を認めない症例については、診断確定を目指し、末梢血のプロテアソーム活性の測定やエキソーム解析、プロテアソーム関連パネル遺伝子解析も行った。また、昨年度に行ったWeber-Christian病（WCD）の全国疫学調査を受けて二次調査を行い、その結果をもとに診断基準と

重症度分類案を策定した。さらにNNSについても、疾患概要・診断基準・臨床個人調査票をまとめ、患者一次調査票とともに全国に配布した。

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、弛張熱や関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。平成 21 年度より 3 年間行われた難治性疾患克服研究事業 (研究奨励分野) 「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) と 「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和歌山の 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 年に中條によって「凍瘡を合併せる続発性骨骨膜症」として最初に報告されて以来 70 年ぶりに、検索した全ての患者に、免疫プロテアソーム・5i サブユニットをコードする *PSMB8* 遺伝子の c. 602G>T (p. 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として想定された (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。それらの研究事業の成果をもとに、平成26年度より診断基準・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政策研究事業が開始された。本分担研究においては、昨年を引き続き、自己炎症性皮膚疾患として、NNS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)、特徴的な皮膚症状を呈するブラウ症候群 (BS)、化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・瘻瘡 (PAPA) 症候群、TNF受容体関連周期熱症候群 (TRAPS)、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) を選び、それら6疾患について診断基準・重症度分類・診療ガイドラインを策定する。

B. 研究方法

1) 研究協力者の金澤が研究分担者として参画している政策研究事業「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」での議論もふまえ、遺伝性自己炎症疾患である 5 疾患のうち先行して難病指定を受けた CAPS、BS、TRAPS についてはガイドライン作成を、症例の少ない NNS と PAPA 症候群については診断基準と重症度分類案を策定して難病指定を目指す。

2) 自己炎症性皮膚疾患が疑われる新規症例について、診断基準にそって必要な遺伝子検査を行い、遺伝子変異がない場合や新規変異が見いだされた場合は、プロテアソーム酵素活性測定などにより機能異常の有無を確認し、遺伝子診断と臨床診断の関連を検証する。

3) WCD について、昨年実施した全国疫学調査で症例ありと回答のあった施設に対して二次調査を行い、各症例について診断の根拠や他疾患との鑑別点、治療法やその効果などについて詳細に検討し、診断基準と重症度分類案を策定する。

4) NNS について、前回の全国調査から 5 年が経過したことから、今回の指定難病と小児慢性特定疾病への指定に合わせ、疾患概要・診断基準・臨床個人調査票をまとめた冊子を作成し、患者一次調査票とともに全国の主な医療機関

に配布した。

(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) NNS について、従来の臨床診断基準案をもとに、臨床症状と遺伝子診断を合わせて診断確定 (Definite) と臨床的診断 (Probable) とするフローチャートを整備した。重症度分類については、発熱発作、皮疹、脂肪筋肉萎縮・関節拘縮、内臓 (心・肺・肝臓) 病変の 4 項目についてそれぞれスコア化し、「スコアがすべて 0 か 1」を軽症、「1 つでもスコア 2 がある」を中等症、「1 つでもスコア 3 (後半 2 項目のみ) がある」を重症とした。発熱発作のスコアについてはその他の自己炎症疾患と同じとした。以上の診断基準と重症度分類にて中等症以上の NNS と PAPA 症候群が平成 27 年 7 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。

CAPS、BS、TRAPS の診療ガイドラインについては、自己炎症性疾患研究班と連動し、関連論文を吟味してエビデンスを検討中である。

2) NNS が疑われ臨床診断基準 5 項目を

満たし臨床的に酷似するが、精神発達障害を伴い *PSMB8* 遺伝子変異を認めない福島の成人例について、末梢血単核球のプロテアソーム活性を測定しエキソソーム解析とプロテアソーム関連パネル遺伝子解析を行った結果、DLE と診断されていた父親とともに既知の *TREX1* 遺伝子ヘテロ変異を認め、エカルディ・グティエール症候群と診断した。同じく臨床診断基準5項目を満たしNNSが疑われるとされた兵庫の成人例においても *PSMB8* 遺伝子は認めなかった。

また、学会抄録で関節サルコイドーシスに伴う光沢苔癬性皮炎と記載されていた大阪の小児例と肉芽腫性苔癬様丘疹を呈する幼児例について遺伝子解析を行い、いずれも既知の *NOD2* 遺伝子変異を認めBSと診断した。

さらに、難治性の壊疽性膿皮症と腋窩の慢性膿皮症、痤瘡様発疹を呈し、類症の家族歴をもつ旭川の成人例について遺伝子解析を行った結果、新規の *PSTPIP1* 遺伝子変異を認め、その意義を検討中である。関節炎がないことから、PAPA よりも壊疽性膿皮症・痤瘡・化膿性汗腺炎 (PASH) 症候群と診断した。

3) WCD全国疫学調査で過去5年間にWCDと診断した患者がいると回答した29施設に対して二次調査票を送付したところ、15施設より21症例について回答を得た。そのうち最終的に悪性リンパ腫と診断された2症例を除く19症例につ

いてまとめた結果を以下に示す。

①患者背景：性別では男性3名、女性16名と圧倒的に女性が多い。発症時年齢は8-85歳（平均48.2歳）と幅広く、男女合わせると20歳代と70歳代をピークとする2つの山にきれいに分かれた。

②発熱：2例は発熱なく、残る17例中13例で38.0以上の高熱、7例で弛張熱、5例で間欠熱、2例で稽留熱を認めた。

③皮膚症状：19例すべてに認め、うち17例で下肢の皮疹、11例で有痛性皮疹、5例で皮膚陥凹を認めた。

④病理所見：記載のあった17例中16例で脂肪織炎を認め、そのうち8例が小葉性であった。5例で脂肪組織の融解・壊死、6例で肉芽種形成を伴った。

⑤血液所見：記載のあった18例中、白血球増多が7例、逆に白血球減少が4例あった。CRP高値は18例中17例、赤沈亢進は13例中13例、補体高値が17例中11例、肝酵素上昇が18例中14例あった。一方、抗核抗体は18例中15例で40倍以下であった。

⑥合併症：DICが2例、敗血症、脳出血、MAS、縦隔腫瘍が各1例ずつ認めた。

⑦治療：プレドニゾロンが18例で使用され、パルスも6例で行われていた。10例で何らかの免疫抑制剤を使用され、中でもシクロスポリンが7例と多く、シクロフォスファミド、メソトレキセート、タクロリムスが各2例ずつであった。

⑧診断基準案：12例は合致するとした

が、6例は発熱がない、反復性がないなどの理由で合致しないとの回答であった。

これらの結果より、現行の診断基準でもWCDと診断された症例の一部が該当することが明らかとなった。

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政策化研究事業「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」での議論が先行しているが、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ことから、遺伝性皮膚疾患を対象とした本研究班でも調査研究を進めている。すなわち本分担研究では、特徴的な皮膚症状を呈し皮膚科領域でも十分な対応が必要と考えられる自己炎症疾患を自己炎症性皮膚疾患とし、自己炎症疾患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している。

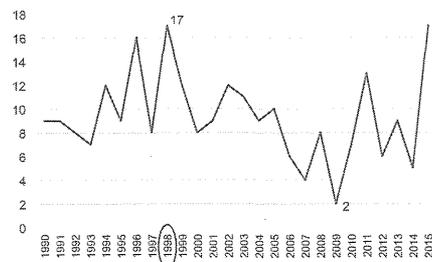
今回、先に難病指定となった CAPS、BS、TRAPS の3疾患に引き続いて NNS と PAPA 症候群が難病指定を受けたことは大きな成果である。NNS についてはエカルディ・グティエール症候群との鑑別な

ど、臨床診断の難しさがあるものの、遺伝子診断との組み合わせで診断の精度が高まることが期待される。

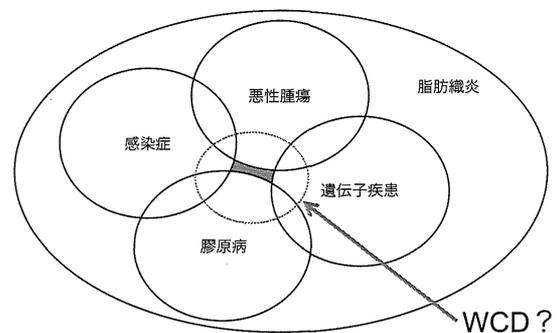
一方、WCD については、一時期「真の」WCD は存在しないという考えが主流であったが、近年また報告数が増えつつあり、復権の兆しが見られる（図参照）。今回の調査で、過去5年間に「診断基準案に合致する」症例が12例、特に病理でも小葉性脂肪織炎を呈する症例が8例あったという事実は注目に値する。更なる検討により、それらが単一の entity として定義できるのかどうか、一方、「診断基準に合致しない」症例をどう定義するか、明らかにする必要がある（図参照）。

WCDはすでに死語？

"Weber-Christian disease"によるPubMed検索でヒットした論文数



Weber-Christian病の位置付け



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（CAPS、BS、TRAPS、NNS、PAPA 症候群、WCD）の診断基準と重症度分類案が策定・改良された。WCD については全国疫学調査（一次・二次調査）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。今後も 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

1. 論文発表

1. 金澤伸雄：なじみのない蕁麻疹様皮疹、MB Derma 「なじみのない皮膚疾患を見逃さないコツ」、2015；228：1-8
2. 金澤伸雄：中條-西村症候群、リウマチ科、2015；54：178-184
3. 金澤伸雄：蕁麻疹の鑑別診断-自己炎症症候群、MB Derma 「実践 子ども皮膚科外来」、2015；236：27-34

2. 学会発表

1. 第22回分子皮膚科学フォーラム、2015. 4. 17-18. 高知 金澤伸雄、中谷友美、古川福実、山崎和代、金城紀子、花見由華、山本俊幸、三嶋博之、木下晃、吉浦孝一郎：中條-西村症候群様臨床像を呈するも *PSMB8* 遺伝子変異のない

症例における病態解明の試み。

2. 第59回日本リウマチ学会総会・学術大会、2015. 4. 23-25. 名古屋 田中克典、池田高治、金澤伸雄、古川福実、橋本隆：Weber-Christian病の実態調査報告。
3. 第449回日本皮膚科学会大阪地方会和歌山地区会、2015. 5. 23. 和歌山 国本佳代、稲葉豊、古川福実、金澤伸雄：中條-西村症候群とその類症。 田中克典、池田高治、金澤伸雄、古川福実、橋本隆：Weber-Christian病の実態調査報告。
4. 第114回日本皮膚科学会総会 2015. 5. 29-31. 横浜 国本佳代、稲葉豊、古川福実、金澤伸雄：プロテアゾーム機能不全症～中條-西村症候群とその類症～。（教育講演 自己炎症疾患再考） 田中克典、池田高治、金澤伸雄、古川福実、橋本隆：Weber-Christian病の実態調査報告。 花見由華、山本俊幸、金澤伸雄、三嶋博之、木下晃、吉浦孝一郎：中條-西村症候群を考えた1例～福島県での第一例か～。
5. 第31回日本臨床皮膚科医会学会総会、2015. 6. 20. 網走 金澤伸雄、古川福実、橋本隆：新たに難病指定となった遺伝性自己炎症疾患：CAPS・TRAPS・ブラウ症候群。
6. 第39回日本小児皮膚科学会学術大会、2015. 7. 18-19. 鹿児島 金澤伸雄：中條-西村症候群。（シンポジウム 自己炎症疾患の病態解明と臨床展開） 国本佳代、稲葉豊、古川福実、金澤伸雄：メトトレキサートの追加投与が有効であった

- 中條-西村症候群の小児例. 金城紀子、浜田和弥、金澤伸雄、三嶋博之、木下晃、吉浦孝一郎、西小森隆太：乳児期発症の *PSMB9* 遺伝子の変異を認めた自己炎症性疾患の1例（最優秀演題）
7. 第60回日本人類遺伝学会大会、2015.10.14-17、東京 木下晃、金澤伸雄、金城紀子、三嶋博之、吉浦孝一郎：中條-西村症候群様自己炎症性疾患の変異解析
 8. 第67回日本皮膚科学会西部支部学術大会、2015.10.17-18. 長崎 金澤伸雄、田中克典、古川福実：Weber-Christian病の全国調査のまとめ。（ポスター賞銅賞）
 9. 第66回日本皮膚科学会中部支部学術大会、2015.10.31-11.1. 神戸 花見由華、山本俊幸、金澤伸雄、三嶋博之、木下晃、吉浦孝一郎：中條-西村症候群を疑ったエカルディ・グティエール症候群。（シンポジウム いよいよ身近な自己炎症疾患）
 10. 第35回日本サルコイドーシス・肉芽腫性疾患学会総会、2015.11.7-8. 大阪 金澤伸雄：自己炎症疾患。（シンポジウム サルコイドーシスとその周辺疾患との関わり）

国際学会

1. The 8th International Congress of Familial Mediterranean Fever and Systemic Autoinflammatory Diseases, Sep. 30-Oct. 3, 2015, Dresden, Germany. Kayo Kunimoto, Fumiko

Ozaki, Fukumi Furukawa, Nobuo Kanazawa: Beneficial effect of methotrexate on a case of Nakajo-Nishimura syndrome.

Nobuo Kanazawa, Yumi Nakatani, Yutaka Inaba, Kayo Kunimoto, Fukumi Furukawa: Temporal changes of serum cytokine/chemokine levels in patients with Nakajo-Nishimura syndrome treated with tocilizumab.

Noriko Kinjo, Nobuo Kanazawa, Hiroyuki Mishima, Akira Kinoshita, Kohichiro Yoshiura: A case of neonatal-onset autoinflammatory syndrome with a *de novo PSMB9* mutation resembling Nakajo-Nishimura syndrome.

2. The 40th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, Dec. 11-13, 2015, Okayama, Japan Kayo Kunimoto, Fumiko Ozaki, Fukumi Furukawa, Nobuo Kanazawa: Analysis of the ROS production in neutrophils of Nakajo-Nishimura syndrome patients. Nobuo Kanazawa, Yumi Nakatani, Yutaka Inaba, Kayo Kunimoto, Fukumi Furukawa, Fumiko Ozaki: Monocyte-derived IP-10 has a major role in the pathogenesis of sustained/progressing phenotypes in Nakajo-Nishimura 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