

**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**  
**稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究**

**自己免疫性水疱症におけるアザチオプリン単剤療法の有用性の検討**

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

**研究要旨**

自己免疫性水疱症の治療において、アザチオプリン（AZP）の併用は、経過中のステロイドの総投与量を減らすことで、治療効果を減弱させることなく副作用のリスクを低下させることができると考えられている。その使用実績に基づき、本研究ではステロイドを併用しないAZP単剤療法の可能性について検証された。当科において、AZP単剤療法で治療された10例の軽症または中等症の自己免疫性水疱症（天疱瘡7例、類天疱瘡3例）について後方視的に検討され、7例（天疱瘡5例、類天疱瘡2例）で寛解となり、経過中に重篤な有害作用は見られなかった。寛解となった7症例の臨床症状スコアは、1-37ヶ月後（平均11.9ヶ月後）に0となっており、その平均は2ヶ月後には $38.2 \pm 36.6\%$ まで低下していた。これに対して、AZP単剤療法が奏功せず、ステロイド治療の追加を必要とした3症例では $77.5 \pm 3.5\%$ の低下にとどまっていた。また、寛解に至った7症例のうち5症例では、6ヶ月後の自己抗体価が、AZP単剤療法開始時より半減していた。本研究の結果から、軽症および中等症の天疱瘡・類天疱瘡症例に対する治療において、AZP単剤療法は有効な選択肢の1つになりえると考えられた。

**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  
船越 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  
角田梨沙 慶應義塾大学医学部皮膚科 助教

**A．研究目的**

自己免疫性水疱症（天疱瘡・類天疱瘡）は、自己抗体により皮膚および粘膜に水疱・びらんを形成する疾患群である。中等症以上の自己免疫性水疱症に対する、現状における治療の第一選択はステロイドの内服であるが、長期投与による副作用のリスクは大きな問題となる。最近、アザチオプリン（AZP）の併用により、尋常性天疱瘡の治療経過中のステロイドの投与量を減少できたという報告が見られ、天疱瘡診療ガイドラインでも、重症例や難治例におけるAZPの併用が推奨されている。さらに軽症または進行が緩徐な自己免疫性水疱症では、AZPの抗体産生抑制作用により、ステロイドを併用しない単剤療法も期待できる可能性が

提案されている。

本研究は、軽症および中等症の天疱瘡・類天疱瘡における、AZP単剤療法の効果と実現性を検証することを目的としている。

**B．研究方法**

2011年から2015年に慶應義塾大学病院皮膚科において、AZP単剤療法で治療された10例の自己免疫性水疱症の症例を検討した。内訳は、尋常性天疱瘡（PV）4例、落葉状天疱瘡（PF）3例、水疱性類天疱瘡（BP）1例、粘膜類天疱瘡（MMP）2例であった。AZP単剤療法は、1)急激な増悪が見られない、2)日常生活が著しく障害されていない、3)それまでにステロイド内服の経験がない、という条件に合致する症例に対して行われており、治療開始2、6、12ヶ月後における臨床症状スコアおよび自己抗体の抗体価を評価した。臨床症状スコアは、各症例の病型と対応させて、PDAI（pemphigus disease area index）、BPDAI（bullous pemphigoid disease area index）、MMPDAI（mucous membrane pemphigoid disease area index）のいずれかで評価した。自己抗体の抗体価は、各症例の病型と対応させて、デスモグレイン（Dsg）1また

は3、BP180のいずれかのELISAで評価した。

### (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。

## C. 研究結果

10例のうち7例(PV3例、PF2例、BP1例、MMP1例)において、6ヶ月後の臨床症状スコアが減少し、また治療開始から1~37.5ヶ月後(平均11.9ヶ月後)に寛解しており(臨床症状スコアが0)、AZP単剤療法が有効と判断された。奏功例における臨床症状スコアの平均は、2ヶ月後には $38.2 \pm 36.6\%$ まで低下していたのに対して、AZP単剤療法が奏功せず、ステロイド内服治療の追加を必要とした3症例では $77.5 \pm 3.5\%$ までの低下にとどまっていた( $p < 0.05$ )。また、AZP単剤療法が奏功しなかった3例では、治療開始から1、4、5ヶ月後にステロイド内服療法が必要となっていた。

AZP単剤療法が奏功した7例全例で、自己抗体価の平均は、治療開始2ヶ月後( $70.0 \pm 24.1\%$ )、6ヶ月後( $48.1 \pm 35.1\%$ )、12ヶ月後( $46.6 \pm 44.7\%$ )と減少が観察された。AZP単剤療法開始から2ヶ月後に、自己抗体価が減少しなかった症例は、いずれもステロイド内服の追加が必要となっていた。

10例中4例で有害事象が見られたが、重篤な有害事象は見られなかった。有害事象は、軽微な白血球減少、血清ビリルビン上昇、肝機能障害のみで、いずれもAZPの減量または中止で回復した。

## D. 考察

AZP単剤療法の最大のメリットは、治療においてステロイドの全身投与を必要としない点であろう。このため、ステロイド長期投与に伴う、感染症、肥満、糖尿病、骨粗鬆症、精神症などの副作用のリスクを軽減できる。その一方で、ステロイドに比べて効果発現が遅いこと、妊娠や悪性腫瘍合併などにおいては使用しにくいことがデメリットとして考えられる。

本研究を通じて、AZP単剤療法が使用される条件として、1)臨床症状スコア(PDAI/BPDAI/MMPDAI)が15点未満である

こと、2)急激に増悪していないこと(直近1ヶ月間に臨床症状スコアが3点以上増加していない)、3)日常生活が著しく障害されていないこと、4)悪性腫瘍を合併していないこと、が示された。また、6週間程度で効果が十分でなければ、速やかにステロイド内服療法に方針転換する心構えが必要と考えられた。

## E. 結論

本研究の結果から、軽症および中等症の天疱瘡・類天疱瘡症例に対する治療において、AZP単剤療法は有効な選択肢の1つになりえると考えられた。さらなる症例の蓄積と、長期間の観察が望まれる。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表(平成29年度)

### 1. 論文発表

Kakuta R, Yamagami J, Funakoshi T, Takahashi H, Ohyama M, Amagai M: Azathioprine monotherapy in autoimmune blistering diseases: A feasible option for mild to moderate cases. *J Dermatol*, 45(3), 334-339, 2018

山上 淳, 船越 建, 天谷雅行. 重症感染症を転機に軽快した尋常性天疱瘡. *皮膚病診療* 40(1): 15-18, 2018

Kasperkiewicz M, Ellebrecht CT, Takahashi H, Yamagami J, Zillikens D, Payne AS, Amagai M: Pemphigus. *Nat Rev Dis Primers*, 3, e109-e110, 2017

Nakamura R, Omori T, Suda K, Wada N, Kawakubo H, Takeuchi H, Yamagami J, Amagai M, Kitagawa Y: Endoscopic findings of laryngopharyngeal and esophageal involvement in autoimmune bullous disease. *Dig Endosc*, 29(7), 765-772, 2017

Spindler V, Eming R, Schmidt E, Amagai M, Grando S, Jonkman MF, Kowalczyk AP, Muller EJ, Payne AS, Pincelli C, Sinha AA, Sprecher E, Zillikens D, Hertl M, Waschke J: Mechanisms Causing Loss of

Keratinocyte Cohesion in Pemphigus. J Invest Dermatol, 138(1), 32-37, 2018

Murrell DF, Peña S, Joly P, Marinovic B, Hashimoto T, Diaz LA, Sinha AA, Payne AS, Daneshpazhooh M, Eming R, Jonkman MF, Mimouni D, Borradori L, Kim SC, Yamagami J, Lehman JS, Saleh MA, Culton DA, Czernik A, Zone JJ, Fivenson D, Ujiie H, Wozniak K, Akman-Karakaş A, Bernard P, Korman NJ, Caux F, Drenovska K, Prost-Squarcioni C, Vassileva S, Feldman RJ, Cardones AR, Bauer J, Ioannides D, Jedlickova H, Palisson F, Patsatsi A, Uzun S, Yayli S, Zillikens D, Amagai M, Hertl M, Schmidt E, Aoki V, Grando SA, Shimizu H, Baum S, Cianchini G, Feliciani C, Iranzo P, Mascaró JM Jr., Kowalewski C, Hall R, Groves R, Harman KE, Marinkovich MP, Maverakis E, Werth VP. Diagnosis and Management of Pemphigus: recommendations by an International Panel of Experts. J Am Acad Dermatol, in press

## 2.学会発表

Nomura H, Kase Y, Yamagami J, Wada N, Koyasu S, Takahashi H, Amagai M. FcγRIIb is important for clonal ignorance and prevents pemphigus phenotype in pathogenic anti-desmoglein 3 antibody knock-in mice. 76th Annual Meeting of Society for Investigative Dermatology.

2017.4.27. Portland, Oregon, USA. 天谷雅行. 天疱瘡における治療戦略の現状と未来. 第116回日本皮膚科学会総会・学術大会. H29年6/3. 仙台. 天谷雅行. 天疱瘡における治療戦略の現状と未来. 第39回水疱症研究会. H29年7/15. 北海道. 山上 淳, 加勢優子, 和田直子, 高橋勇人, 小安重夫, 天谷雅行. 免疫グロブリン大量療法は天疱瘡モデルマウスのB220陰性の抗体産生細胞における抗デスモグレイン3抗体の産生を抑制する. 第45回日本臨床免疫学会総会. H29年9/29. 東京. Amagai M, Iriki H, Takahashi H. Critical role of CCR7 in peripheral tolerance to CD4+ T cells specific for desmoglein 3 (Dsg3), an autoantigen in pemphigus vulgaris. The 5th Annual Meeting of the International Cytokine and Interferon Society. H29年10/30. 金沢. 天谷雅行. 天疱瘡、類天疱瘡におけるIVIg療法と抗CD20抗体療法. 第81回日本皮膚科学会東京支部学術大会. H29年11/18. 東京.

## 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**  
**稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究**

**DPP4 阻害薬関連類天疱瘡の実態調査**

**研究分担者 青山裕美 川崎医科大学医学部皮膚科 教授**  
**研究分担者 清水 宏 北海道大学大学院医学研究院皮膚科学教室 教授**

**研究要旨**

水疱性類天疱瘡（BP）は高齢者に好発する自己免疫性の表皮下水疱症で、厚生労働省指定難病である。その発症原因は未だ不明であるが、最近糖尿病治療薬のジペプチジルペプチダーゼ 4(DPP-4)阻害薬（グリプチン製剤）内服中に発症した水疱性類天疱瘡の報告が相次いでいる。本研究では、DPP-4 阻害薬関連水疱性類天疱瘡の症例の病態と治療経過を解析するため、全国調査を計画した。調査票を作成し、日本皮膚科学会専門医主研修施設および専門医研修施設に調査協力を依頼した。今後本調査を行い、データ解析を実施していく。

**A . 研究目的**

自己免疫性水疱症は、表皮接着構造に対する自己抗体によって発症する皮膚や粘膜に水疱を生じる疾患で、水疱性類天疱瘡（BP）と天疱瘡が主な病型である。最近糖尿病治療薬のジペプチジルペプチダーゼ 4(DPP-4)阻害薬（グリプチン製剤）内服中に発症した類天疱瘡の報告が相次いでいる。2011年から2015年までに国内外で20例の文献報告があり、これらの報告に触発され国内皮膚科関連学会でも報告例が急増している。

DPP-4 阻害薬関連水疱性類天疱瘡の症例を集積し、病態と治療経過を解析し、DPP-4 阻害薬関連水疱性類天疱瘡への対応指針を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で検討するために、全国調査を計画した。

**B . 研究方法**

対象は、日本皮膚科学会専門医主研修施設および専門医研修施設において、2016年1月1日から同年12月31日までの間にBPと診断された患者である。本調査ではDPP-4 阻害剤（グラクティブ、ジャヌビア、エクア、ネシーナ、トラゼンタ、テネリア、スイニー、オングリザ、ザファテック、マリゼブ、リオベル、エクメット）内服歴のあるBP患者とないBP患者の両方で、研究期間は2016年11月14日から2020年3月31日までである。

方法としては、川崎医科大学総合医療センターより参加の可否を問う葉書を2018年3月上旬に発送した。参加協力が得られた施設へ、調査票および倫理関連書類を3月末から4月初旬にかけて発送する予定であり、各病院内で該当患者を調査し、調査票に記載提出、その締め切りを5月末とした。その後データの集計と解析を行う予定である。

調査票の項目としては、BP診断時のDPP-4 阻害剤内服の有無と種類、BP発症年齢、性別、体重、BPDAI、発疹型（炎症型、非炎症型）、抗BP180NC16a抗体価、抗BP180全長抗体価、抗BP230抗体価、治療内容、治療への反応、BP以外の自己免疫性疾患の合併の有無、経過中の有害事象の有無、BP診断後のDPP4 阻害剤中止の有無、DPP4 阻害剤中止後の経過、DPP4 阻害剤についてのDLST 検査結果、ほか自由記載とした。

**（倫理面への配慮）**

川崎医科大学倫理審査通知書（承認）：2571、課題名 DPP4 阻害薬関連類天疱瘡の実態調査、研究者名 皮膚科学教授 青山裕美、特任講師 杉山聖子、研究補助員 林田優季

**C . 研究結果**

**D . 考察**

**E . 結論**

（現在全国の施設に葉書を送付し、参加意志を問う期間であり、結果は得られていない。）

## F . 健康危険情報

なし

## G . 研究発表 (平成 29 年度)

### 1. 論文発表

氏家英之, 岩田浩明, 山上 淳, 名嘉眞武国, 青山裕美, 池田志孝, 石井文人, 岩月啓氏, 黒沢 美智子, 澤村大輔, 谷川瑛子, 鶴田大輔, 西江 涉, 藤本 亘, 天谷雅行, 清水 宏, 類天疱瘡(後天性表皮水疱症を含む)診療ガイドライン作成委員会 . 日本皮膚科学会ガイドライン 類天疱瘡(後天性表皮水疱症を含む)診療ガイドライン (解説) 日本皮膚科学会雑誌 127(7): 1483-1521, 2017

Amagai M, Ikeda S, Hashimoto T, Mizuashi M, Fujisawa A, Ihn H, Matsuzaki Y, Ohtsuka M, Fujiwara H, Furuta J, Tago O, Yamagami J, Tanikawa A, Uhara H, Morita A, Nakanishi G, Tani M, Aoyama Y,

Makino E, Muto M, Manabe M, Konno T, Murata S, Izaki S, Watanabe H, Yamaguchi Y, Matsukura S, Seishima M, Habe K, Yoshida Y, Kaneko S, Shindo H, Nakajima K, Kanekura T, Takahashi K, Kitajima Y, Hashimoto K: Bullous Pemphigoid Study Group. A randomized double-blind trial of intravenous immunoglobulin for bullous pemphigoid. J Dermatol Sci, 85(2)77-84, 2017

### 2. 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

**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**  
**稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究**

**膿疱性乾癬の疫学調査と QoL 調査、ならびにバイオバンクの整備**

**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**  
**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**

**研究要旨**

稀少皮膚疾患の臨床情報のレジストリとバイオバンクの整備を目的に、患者同意取得から、検体オーダー、検体採取、臨床情報自動取得に続いて、匿名化プロセスと検体および臨床情報保管の流れを岡山大学病院内に整備した。指定難病の啓発活動として、患者・家族相談会（岡山市、11月23日）を開催した。また、現在患者の QoL 調査を施行中である。治療中の患者に関しては統計学的に解析を行ったところ、10年前のデータと比べ患者の QoL はある程度改善していることが分かった。

**研究協力者**

平井陽至 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚科学 助教  
葉山惟大 日本大学医学部皮膚科学系皮膚科学分野 助教

**A . 研究目的**

1) 稀少皮膚疾患の臨床情報レジストリとバイオバンクの整備を行う。  
2) 治療の発達によって汎発性膿疱性乾癬（以下、GPP）患者の QoL が変化したかをアンケート調査を用いて調べることを目的とする。我々は平成 15 年から 19 年にかけて SF-36v2(MOS 36-Item Short-Form Health Survey version 2)を用いた QoL 調査を行い（以下旧調査）、GPP 患者の QoL は健常人と比べて障害されていることを報告した。今回の研究では旧調査（H15-19）と比較して、複数の生物学的製剤が GPP に適応されている現在の患者の QoL がどのように変化したかを解析する。

**B . 研究方法**

1) 稀少難治性皮膚疾患臨床情報レジストリ研究と啓発活動  
岡山大学病院は、臨床研究中核病院としてバイオバンクが進められており、当研究班の研究テーマであるレジストリと生体試料収集のためにそのシステムに参加して、具体的なオーダーリングシステムを開始する。また、指定難病の患者・家族に最新情報を提供し、同時に患者側希望を聴取する。  
2) GPP 患者の QoL 調査

同意をいただいた施設で GPP 患者のアンケート調査を行う。ある時点での治療の開始している患者の QoL 調査と今後治療を始める患者の追跡調査をそれぞれ行う。（同意をいただく施設は片方の研究の参加のみでも可とする。）調査は包括的健康関連 QOL 尺度である SF-36v2 を用いて行う。自己記入式であるので、患者に記入していただき、各施設で回収する。また重症度などとの相関をみるために患者の重症度、治療法などを記載した調査表を主治医に記載していただく。回収したアンケート、調査表は日本大学医学部皮膚科に郵送していただき、集積し解析する。

SF-36v2 の各要素（最低点 0 点、最高点 100 点）は NBS（国民標準値に基づいたスコアリング Norm-based Scoring）得点で算出した。国民標準値を基準として、その平均値が 50 点、標準偏差が 10 点となるように換算し計算した。その上で各要素の点数を統計学的に解析した。

**（倫理面への配慮）**

1) 岡山大学倫理委員会（疫学研究）受付番号：963「稀少難治性皮膚疾患臨床情報レジストリ研究計画」承認を得て実施。  
2) 日本大学医学部附属板橋病院倫理委員会 研究課題名「汎発性膿疱性乾癬患者の QoL 調査」承認（2015 年 12 月 29 日 RK-151110-3）承認を得て実施。

**C . 研究結果**

1) 稀少難治性皮膚疾患臨床情報レジスト

## リ研究と啓発活動

バイオバンクの具体的な運用の流れを図1, 2に示す。稀少難治性皮膚疾患患者の血液、血清、皮膚生検組織、DNAなどの収集を進める。

岡山市において、指定難病の患者・家族のつどい(2017年11月23日、岡山県医師会館)を開催した。全身性エリテマトーデス7組、天疱瘡7組、類天疱瘡4組、膿疱性乾癬2組の参加があり、新薬、治験や申請手続きなどの情報共有を行った。

### 2) GPP患者のQoL調査

平成29年12月までに76名の患者のデータを収集した。それぞれのSf-36v2の下位尺度を旧調査の平均値と比較してt検定を行った。

#### 身体機能

38.28:41.63(過去群:現在群、P=0.22)。平均値に差はあるものの、現在群と過去群の身体機能の平均に差はなかった。

#### 日常役割機能(身体)

42.43:45.75(過去群:現在群、P=0.12)。平均値に差はあるものの、現在群と過去群の日常役割機能(身体)の平均に差はなかった。

#### 体の痛み

44.18:45.37(過去群:現在群、P=0.55)。平均値に差はあるものの、現在群と過去群に体の痛みの平均に差はなかった。

#### 全体的健康感

39.61:43.82(過去群:現在群、P=0.00055)。現在群と過去群の全体的健康感の平均において現在群のほうが有意に改善している。

#### 活力

42.64:45.73(過去群:現在群、P=0.08)。平均値に差はあるものの、現在群と過去群に活力の平均に差はなかった。

#### 社会生活機能

37.39:46.42(過去群:現在群、P=1.36E<sup>-05</sup>)。現在群と過去群の社会生活機能の平均において現在群のほうが有意に改善している。

#### 日常役割機能(精神)

38.31:40.95(過去群:現在群、P=0.26)。平均値に差はあるものの、現在群と過去群に日常役割機能(精神)の平均に差はなかった。

#### 心の健康

41.71:46.37(過去群:現在群、P=0.01)。現在群と過去群の心の健康の平均において現在群のほうが有意に改善している。

以上のように平均値のみで比較すると現在群の方が過去群よりも総じて点数が高いが、日本国民の平均と比較すると依然として低い(図3)。

## D. 考察

今後、貴重な生体試料の集積を進め、ゲノム医療やオミクス解析を推進する。また、外部からの試料依頼等に応じる具体的対応が必要となる。

指定難病の移行措置期間が終了した年度にあたり、医療側、患者側の情報共有によって、相互理解に役立った。

SF-36v2は現在最も国際的に使用されている健康関連QoL尺度である。疾患の種類に限定されない包括的QoL尺度である。身体機能、日常役割機能(身体)、体の痛み、全体的健康観、活力、社会生活機能、日常役割機能(精神)心の健康の8つの健康概念を測定する。我々は旧調査で下位尺度が低下していることを報告している。今回の調査では平均値のみで比較すると現在群の方が過去群よりも総じて点数が高い。特に全体的健康感、社会生活機能、心の健康に関しては有意に改善がみられた。しかし、日本国民の平均(50点)と比較すると依然として低いことが分かった。

## E. 結論

岡山大学においては、稀少皮膚疾患の臨床情報レジストリとバイオバンクの準備がほぼ完了した。

指定難病患者・家族に対して、今後も新薬、治験を含めた情報提供を継続する必要がある。

治療の発達によりGPP患者のQoLはある程度改善している。下位尺度の体の痛みや日常役割機能などは改善がみとめられておらず、今後その要因のい検索とその解決に向けた対策が必要である。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表(平成29年度)

## 1.論文発表

Kobashi M, Morizane S, Sugimoto S, Sugihara S, Iwatsuki K: The expression of serine protease inhibitors in epidermal keratinocytes is increased by calcium, but not 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamin D<sub>3</sub> or retinoic acid. Br J Dermatol, 176, 1525-32, 2017

Sakagami-Yasui Y, Shirafuji Y, Yamasaki O, Morizane S, Hamada T, Umemura H, Iwatsuki K: Two arginine residues in the COOH-terminal of human  $\alpha$ -defensin-3 constitute an essential motif for antimicrobial activity and IL-6 production. Exp Dermatol, 2017 Apr 18. doi: 10.1111/exd.13361. [Epub ahead of print]

Yamamura Y, Morizane S, Yamamoto T, Wada J, Iwatsuki K: High calcium enhances the expression of double-stranded RNA sensors and antiviral activity in epidermal keratinocytes. Exp Dermatol, 2018 Feb;27(2):129-134. doi: 10.1111/exd.13456. Epub 2017 Dec 19.

Morizane S, Nomura H, Tachibana K, Nakagawa Y, Iwatsuki K: The synergistic activities of the combination of TNF- $\alpha$ , IL-17A, and IFN- $\gamma$  in epidermal keratinocytes. Br J Dermatol, 2018 Feb 12. doi: 10.1111/bjd.16443. [Epub ahead of print] PMID: 29432653

Guenther L, Warren RB, Cather JC, Sofen H, Poulin Y, Lebwohl M, Terui T, Potts Bleakman A, Zhu B, Burge R,

Reich K, van de Kerkhof P: Impact of ixekizumab treatment on skin-related personal relationship difficulties in moderate-to-severe psoriasis patients: 12-week results from two Phase 3 trials. J Eur Acad Dermatol Venereol,31(11):1867-1875, 2017

Terui T, Kobayashi S, Okubo Y, Murakami M, Hirose K, Kubo H: Efficacy and Safety of Guselkumab, an anti-interleukin 23 monoclonal antibody, for palmoplantar pustulosis: a randomized clinical trial. JAMA Dermatol, 154(3):309-316, 2018

## 2.学会発表

葉山惟大, 石井まどか, 藤田英樹, 岩月啓氏, 照井 正. 「汎発性膿疱性乾癬患者のQoLの変化～Pre-Bio era vs Post-Bio era～(中間報告)」.第32回日本乾癬学会学術大会.H29年9/8-9.東京.

葉山惟大, 石井まどか, 藤田英樹, 岩月啓氏, 照井 正. 「汎発性膿疱性乾癬患者のQoLの横断的調査～10年間の変性～」第69回日本皮膚科学会西部支部学術大会. H29年10/28-29.熊本.

## 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





図 1

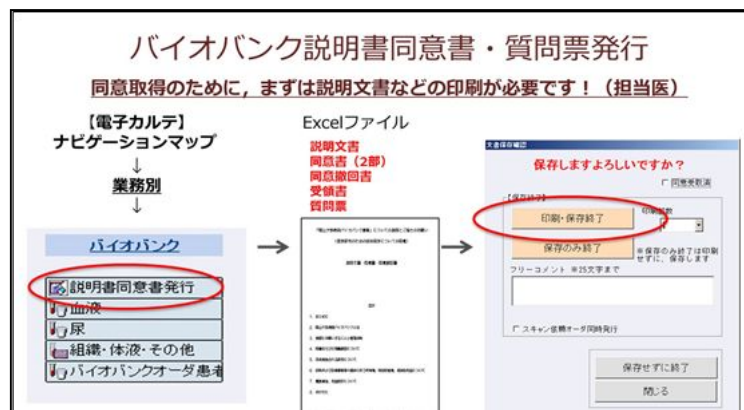


図 2

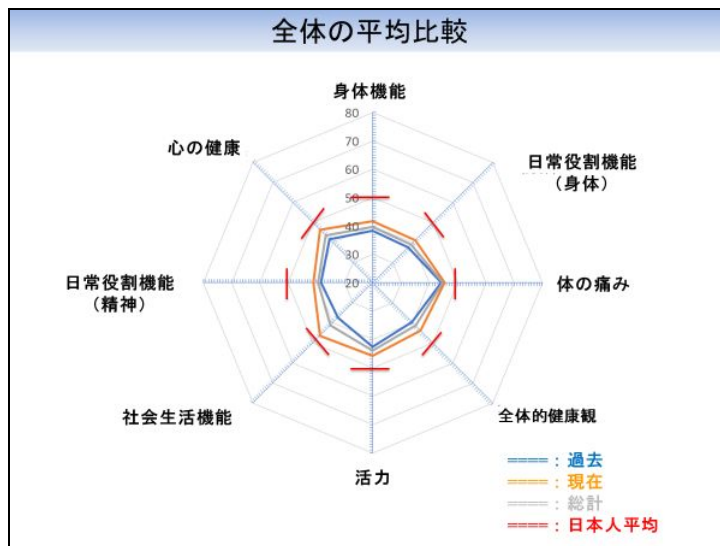


図 3

**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**  
**稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究**

**表皮水疱症医療向上のための患者会およびAMED 研究班との連携**

**研究分担者** 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  
**研究分担者** 石河 晃 東邦大学医療センター大森病院皮膚科 教授  
**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講座 教授  
**研究分担者** 天谷雅行 慶應義塾大学医学部皮膚科 教授

**研究要旨** 表皮水疱症は、皮膚基底膜領域における接着装置の遺伝的破綻により、生直後から一生涯、水疱、潰瘍を形成して全身熱傷様皮膚症状が続く、遺伝性水疱性皮膚難病である。現在、表皮水疱症に有効な治療法は全く無いため、患者のQOLは未だ著しく、最重症例の生命予後は改善していない。平成29年度は、表皮水疱症医療の質向上を目指して、厚労省難病政策班、AMED研究班、患者会の三者連携を推進し、表皮水疱症の治療実現に向けた診療・研究体制の充実に図った。

### A. 研究目的

これまでの長年にわたる稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班活動により、表皮水疱症の病態解明、遺伝子診断技術確立、診断基準および重症度判定基準の作成が進み、また現在診療ガイドラインの確定作業を進めつつある。その一方で、未だ表皮水疱症に有効な治療法は開発されておらず、患者QOLは著しく低いままであり、最重症例の生命予後は改善していない。表皮水疱症の治療法開発実現のためには、厚労省難病政策班、AMED研究班、および表皮水疱症患者会との有機的な連携が不可欠である。今年度は、表皮水疱症治療法開発に向けて、三者の連携体制を構築した。

### B. 研究方法

表皮水疱症治療法開発を可能にするために、AMED研究班と連携し、表皮水疱症患者のスクリーニング体制、確定診断体制、医師主導治験実施体制、治療効果評価体制の構築を進めた。また、表皮水疱症患者会との連携を推進し、表皮水疱症診療の現状および医師主導治験実施内容・実施体制に関する情報共有を進めた。

#### （倫理面への配慮）

患者個人情報の管理、および臨床研究に関する法令遵守について十分に配慮して研究を進めた。

### C. 研究結果

#### 1) AMED研究班との連携

厚生労働省稀少難治性皮膚疾患調査研究班：（稀難皮班、天谷班）と栄養障害型表皮水疱症患者を対象とした骨髄間葉系幹細胞動員医薬開発を進めているAMED研究班（玉井班）との連携を進めた。稀難皮班の班長天谷が所属する慶応大学、稀難皮班で表皮水疱症分科会を構成する玉井、石河、澤村の所属する大阪大学、東邦大学、弘前大学の4大学皮膚科で医師主導治験実施体制を構築し、表皮水疱症患者の遺伝子診断は慶応大学、弘前大学、間葉系幹細胞血中動員医薬K012の医師主導治験実施は慶応大学、大阪大学、東邦大学、医師主導治験データ解析は弘前大学が担当することとした。

#### 2) 表皮水疱症患者会との連携

厚労省表皮水疱症政策班（稀難皮班）と表皮水疱症患者会との連携を進め、表皮水疱症患者QOLの向上、表皮水疱症診療の質向上に向けた情報交換を図った。具体的には、稀少難病患者の会社会福祉法人復生あせび会が2017年4月8日および2017年10月14日の両日に実施した表皮水疱症患者相談会に参加し、表皮水疱症診療に関する質疑応答、開発中の表皮水疱症再生医療、遺伝子治療の現状と展望、表皮水疱症の皮膚処置法に関する指導を行った。また、2017年9月16日に東京で、2017年10月22日に神戸で開催された表皮水疱症友の会（Debra Japan）の患者交流会にそれぞれ参加し、表皮水疱症診療に関する現状と将来の展望に関して解説し、質疑応答を実施した。

## D . 考察

厚労省稀難皮班の長年の活動により、表皮水疱症の病態解明、診断法開発、動物モデルを用いた治療法開発が進み、また診断基準および重症度判定基準が作成され、さらに診療ガイドラインの作成が進められている。一方AMED研究班では、稀難皮班のこれまでの活動を受けて、表皮水疱症に対する治療法開発が進められており、現在表皮水疱症患者を対象とした他家骨髄間葉系幹細胞移植再生医療、骨髄間葉系幹細胞血中動員医薬の医師主導治験が進行中である。一方国内の表皮水疱症患者の多くは表皮水疱症医療に関する最新情報に基づいた診療、日常処置に関する質疑応答を求めている。表皮水疱症診療に常時従事している医師が全国的に極めて少ないことから、厚労省稀難皮班による患者への情報提供や質疑応答は極めて重要である。国内で長年にわたり表皮水疱症患者のための情報提供、患者及びその家族の交流を進めてきたあせび会、また近年表皮水疱症患者の交流と情報交換を目的に活動を進めている表皮水疱症友の会(Debra Japan)と厚労省稀難皮班の連携を深めることにより、表皮水疱症の最新医療情報を提供し、表皮水疱症患者のQOLの向上を図るとともに、AMED研究班で進められている新規治療法開発の現状と展望に関する理解を深め、将来の根治的治療法開発へとつなげることは極めて重要である。今後も厚労省稀難皮班、AMED研究班、患者会の三者の連携を強化し、本邦における表皮水疱症医療の質向上を実現したい。

## E . 結論

表皮水疱症医療の質向上を目的として、厚労省稀難皮班、AMED研究班、表皮水疱症患者会の三者連携を進めた。今後の連携継続が重要である。

## F . 健康危険情報

なし

## G . 研究発表(平成29年度)

### 1. 論文発表

Minakawa S, Kaneko T, Matsuzaki Y, Yamada M, Kayaba H, Sawamura D: Psoriasis Area and Severity Index is

closely related to serum C-reactive protein level and neutrophil to lymphocyte ratio in Japanese patients. *J Dermatol*, 44(10), e236-e237, 2017

Hattori M, Shimizu A, Oikawa D, Kamei K, Kaira K, Ishida-Yamamoto A, Nakano H, Sawamura D, Tokunaga F, Ishikawa O: Endoplasmic reticulum stress in the pathogenesis of pretibial dystrophic epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol*, 177(4), e92-e93, 2017

Akasaka E, Nakano H, Takagi Y, Toyomaki Y, Sawamura D: Multiple Milia as an Isolated Skin Manifestation of Dominant Dystrophic Epidermolysis Bullosa: Evidence of Phenotypic Variability. *Pediatr Dermatol*, 34(2), e106-e108, 2017

Kumagai Y, Umegaki-Arao N, Sasaki T, Nakamura Y, Takahashi H, Ashida A, Tsunemi Y, Kawashima M, Shimizu A, Ishiko A, Nakamura K, Tsuchihashi H, Amagai M, Kubo A: Distinct phenotype of epidermolysis bullosa simplex with infantile migratory circinate erythema due to frameshift mutations in the V2 domain of KRT5. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 31(5), e241-e243, 2017

石河 晃, 吉田憲司. 表皮水疱症. 疾患別・知っておきたい皮膚科の検査とその評価. 皮膚科の臨床 59(6):132-139, 2017

Heppe EN, Tofern S, Schulze FS, Ishiko A, Shimizu A, Sina C, Zillikens D4, Köhl J, Goletz S, Schmidt E: Experimental laminin 332 mucous membrane pemphigoid critically involves C5aR1 and reflects clinical and immunopathological characteristics of the human disease. *J Invest Dermatol*, 137(8), 1709-1718, 2017  
Kumagai Y, Umegaki-Arao N, Sasaki T, Nakamura Y, Takahashi H, Ashida A, Tsunemi Y, Kawashima M, Shimizu A,

Ishiko A, Nakamura K, Tsuchihashi H, Amagai M, Kubo A: Distinct phenotype of epidermolysis bullosa simplex with infantile migratory circinate erythema due to frameshift mutations in the V2 domain of KRT5. J Eur Acad Dermatol Venereol, 31 (5), e241-e243, 2017

Nakagami H, Yamaoka T, Hayashi M, Tanemura A, Takeya Y, Kurinami H, Sugimoto K, Nakamura A, Tomono K, Tamai K, Katayama I, Rakugi H, Kaneda Y: Physician-initiated first-in-human clinical study using a novel angiogenic peptide, AG30/5C, for patients with severe limb ulcers. Geriatr Gerontol Int, 17(11), 2150-2156, 2017

## 2. 学会発表

Tamai K. Subcutaneous transplantation of allogenic mesenchymal stromal cells ameliorates intractable ulcers in recessive dystrophic epidermolysis bullosa patients, 76th Annual Meeting of Society for Investigative Dermatology, 2017.4.27. Portland, Oregon.

Tamai K. HMGB1-derived peptide drug to reduce inflammation and fibrosis, EB2017 Research & EB-CLINET Conferences 2017, 2017.9.25. Salzburg, Austria.

Tamai K. Systemic administration of HMGB1 peptide drastically improves survival of the RDEB model mice by mobilizing multipotent stem/progenitor cells from bone marrow, The 47th Annual Meeting of the ESDR. 2017.9.29. Salzburg, Austria.

玉井克人. 間葉系幹細胞を利用した表皮水疱症治療戦略. 第39回水疱症研究会年次学術集会. H29年7月. 札幌.

玉井克人. 骨髄由来間葉系細胞によ

る表皮水疱症治療. 第38回日本炎症・再生医学会. H29年7月. 大阪.  
玉井克人. Systemic administration of HMGB1 peptide safely and specifically increases mesenchymal cells in human peripheral blood: outcomes from phase I clinical study. 日本遺伝子細胞治療学会. H29年7月. 岡山.

玉井克人. 間葉系血液細胞誘導剤の開発と皮膚難病治療への応用. 第68回日本皮膚科学会中部支部学術大会. H29年10月. 京都(教育公演).

玉井克人. 骨髄間葉系幹細胞と損傷組織のクロストークによる生体組織再生誘導メカニズムを利用した筋ジストロフィー治療の可能性、ジストロフィン欠損モデル動物を基盤とした筋ジストロフィーの新しい治療法開発. 平成29年度 研究班会議. H29年12月. 東京(招待発表).

玉井克人. Mesenchymal stem cells in bone marrow as a target for treating epidermolysis bullosa. 日本研究皮膚科学会(JSID)第42回年次学術大会・総会. H29年12月. 高知(シンポジウム).

玉井克人. 皮膚再生過程における骨髄間葉系幹細胞の役割. 第17回日本再生医療学会総会. H30年3月. 横浜(シンポジウム).

玉井克人. 表皮水疱症に対する他家骨髄間葉系幹細胞製品の開発. 第17回日本再生医療学会総会. H30年3月. 横浜(シンポジウム).

## 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**  
**稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究**

**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**

**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  
**研究分担者** 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  
**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

**研究要旨**

本研究分担者は以前より先天性魚鱗癬の疫学調査を行い、皮膚ならびに皮膚以外の臓器の重症度、加えて患者 QOL の調査を全国規模で進めてきた。その結果、過去に本研究分担者が策定した先天性魚鱗癬診断基準、ならびに、先天性魚鱗癬患者重症度分類は、先天性魚鱗癬各病型、各魚鱗癬症候群患者において、妥当な診断基準、重症度を正確に表す重症度分類であることが示された。また、全国疫学調査で把握されている先天性魚鱗癬患者における重症度と、QOL との相関が示された。今後、当研究分担者の活動にて得られる全国疫学調査の結果と、過去の研究で得られた魚鱗癬症候群患者の臨床データを統合し、先天性魚鱗癬診療ガイドラインを策定する予定である。

**研究協力者**

高木 敦 順天堂大学医学部皮膚科  
込山悦子 順天堂大学医学部皮膚科  
武市拓也 名古屋大学大学院医学系研究科皮膚病態学分野  
村瀬千晶 名古屋大学大学院医学系研究科皮膚病態学分野  
柴田章貴 名古屋大学大学院医学系研究科皮膚病態学分野

**A . 研究目的**

本研究の目的は、先天性魚鱗癬の 4 病型、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 を明らかにすることである。さらには、患者の重症度分類を確立すること、そして、患者の QOL に重症度や症状がどのように影響しているのか定量的に把握することを目的とする。

**B . 研究方法**

日本全国の大学皮膚科、100 施設に、ハガキによる先天性魚鱗癬一次疫学調査票を送付したところ、77 施設（返信率：77%）から回答を得る事ができた。その中で、27 施設からは、先天性魚鱗癬に該当する症例の診療実態があるとの回答を得た。先天性魚鱗癬一次疫学調査票で診療実態があるとの回答いただいた 27 施設のうち、該当疾患に当てはまらない疾患の報告をされた 3 施設

を除外した。残る 24 施設に、更に詳しく患者情報を得る目的で、先天性魚鱗癬二次臨床調査票を送付し、返信いただいた 21 施設（返信率：87.5%）より、重症型先天性魚鱗癬、および、魚鱗癬症候群の患者につき、臨床症状、重症度、QOL、診療実態についての情報を得た。先天性魚鱗癬二次臨床調査票の記載内容より、一次調査票での返信内容の症例との相違などで 3 施設を除外し、18 施設（29 症例）を解析の対象とした（図 1）。それらの対象症例について、重症度、QOL を詳細に解析した。

**C . 研究結果**

当研究分担者による本年度の先天性魚鱗癬、全国疫学調査の結果から、先天性魚鱗癬、魚鱗癬症候群について、以下に示す数の症例情報を集積することが出来た。

- 1 ) 道化師様魚鱗癬 (4 例)
- 2 ) Netherton 症候群 (6 例)
- 3 ) CHILD 症候群 (7 例)
- 4 ) Sjögren-Larsson 症候群 (3 例)
- 5 ) Keratitis-ichthyosis-deafness (KID) 症候群 (4 例)
- 6 ) Dorfman-Chanarin 症候群 (1 例)
- 7 ) Trichothiodystrophy (2 例)
- 8 ) 病型不明例 (2 例)

これらの症例につき、先天性魚鱗癬二次疫

学調査票によって、詳細な臨床情報を入手し得た。二次疫学調査票として送付した、先天性魚鱗癬重症度調査票と、DLQI から得られたデータからは、過去に当班において策定した先天性魚鱗癬診断基準、ならびに、重症度分類は、概ね妥当なものであったことが示された。さらに、重症度と、患者 QOL の低下度との相関が示された ( $p < 0.01$ ) (図 2)。

#### D . 考察

当研究分担者が今回施行した疫学調査において、全国から抽出された先天性魚鱗癬、魚鱗癬症候群症例数は限られている。しかしながら、本疫学調査によって、魚鱗癬病型間、魚鱗癬症候群間で臨床症状の多様性は存在するものの、いずれの魚鱗癬病型、魚鱗癬症候群であっても、過去に当研究分担者が策定した先天性魚鱗癬重症度分類は、比較的正確に患者重症度を反映するものであることが示された。また、その重症度は、患者 QOL の低下度に対しても、相関を示すことが明らかになった。今後は先天性魚鱗癬全体（表皮融解性魚鱗癬、常染色体劣性先天性魚鱗癬、道化師様魚鱗癬、魚鱗癬症候群）について、さらに多数の症例の情報を集積し、重症度と QOL につき調査を進め、最終目標である、先天性魚鱗癬診療ガイドラインの策定へと進む予定である。

#### E . 結論

先天性魚鱗癬の臨床症状は多様であり、また魚鱗癬症候群においても多様性が明らかになった。しかし、過去に当研究分担者が策定した先天性魚鱗癬診断基準、並び、重症度分類は、概ね妥当なものであることが示された。また、重症度と患者 QOL の低下度とは相関を示すことも示された。

#### F . 健康危険情報

なし

#### G . 研究発表（平成 29 年度）

##### 1. 論文発表

Takeichi T, Katayama C, Tanaka T, Okuno Y, Murakami N, Kono M, Sugiura K, Aoyama Y, Akiyama M: A novel IFIH1 mutation in the pincer domain

underlies the clinical features of both Aicardi-Goutières and Singleton-Merten syndromes in a single patient. *Br J Dermatol*, 178 (2), e111-e113, 2018

Akiyama M, Takeichi T, McGrath JA, Sugiura K: Autoinflammatory keratinization diseases. *J Allergy Clin Immunol*, 140(6), 1545-1547, 2017

Takeichi T, Torrelo A, Lee JYW, Ohno Y, Lozano ML, Kihara A, Liu L, Yasuda Y, Ishikawa J, Murase T, Rodrigo AB, Fernández-Crehuet P, Toi Y, Mellerio J, Rivera J, Vicente V, Kelsell DP, Nishimura Y, Okuno Y, Kojima D, Ogawa Y, Sugiura K, Simpson MA, McLean WHI, Akiyama M, McGrath JA: Biallelic mutations in KDSR disrupt ceramide synthesis and result in a spectrum of keratinization disorders associated with thrombocytopenia. *J Invest Dermatol*, 137(11), 2344-2353, 2017

Akiyama M: Corneocyte lipid envelope (CLE), the key structure for skin barrier function and ichthyosis pathogenesis. *J Dermatol Sci*, 88(1), 3-9, 2017

Kono M, Suga Y, Akashi T, Ito Y, Takeichi T, Muro Y, Akiyama M: A child with epidermolytic ichthyosis from a parent with epidermolytic nevus: risk evaluation of transmission from mosaic to germline. *J Invest Dermatol*, 137(9), 2024-2026, 2017

Takeichi T, Kobayashi A, Ogawa E, Okuno Y, Kataoka S, Kono M, Sugiura K, Okuyama R, Akiyama M: Autosomal dominant familial generalized pustular psoriasis caused by a CARD14 mutation. *Br J Dermatol*, 177(4), e133-e135, 2017

Takeichi T, Nomura T, Takama H, Kono M, Sugiura K, Watanabe D, Shimizu H, Simpson MA, McGrath JA, Akiyama M: Deficient stratum corneum intercellular lipid in a Japanese patient with lamellar ichthyosis by a homozygous deletion mutation in SDR9C7. *Br J Dermatol*, 177(3), e62-e64, 2017

Shibata A, Sugiura K, Furuta Y, Mukumoto Y, Kaminuma O, Akiyama M: Toll-like receptor 4 antagonist TAK-242 inhibits autoinflammatory symptoms in DITRA. *J Autoimmun*, 80, 28-38, 2017

Ohnishi H, Kadowaki T, Mizutani Y, Nishida E, Tobita R, Abe N, Yamaguchi Y, Eto H, Honma M, Kanekura T, Okubo Y, Seishima M, Fukao T, Ikeda S: Genetic background and therapeutic response in generalized pustular psoriasis patients treated with granulocyte and monocyte adsorption apheresis. *Eur J Dermatol*, 28, 108-111, 2018

Kanekura T, Seishima M, Honma M, Eto T, Eto H, Okuma K, Okubo Y, Yamaguchi Y, Kambara T, Mabuchi T, Suga Y, Morita A, Yamanishi K, Tsuruta D, Itoh K, Yamaji K, Ikeda S: Therapeutic depletion of myeloid lineage leukocytes by adsorptive apheresis for psoriatic arthritis:

Efficacy of a non-drug intervention for patients refractory to pharmacologics. *J Dermatol*, 44, 1353-1359, 2017

Amagai M, Ikeda S, Hashimoto T, Mizuashi M, Fujisawa A, Ihn H, Matsuzaki Y, Ohtsuka M, Fujiwara H, Furuta J, Tago O, Yamagami J, Tanikawa A, Uhara H, Morita A, Nakanishi G, Tani M, Aoyama Y, Makino E, Muto M, Manabe M, Konno T, Murata S, Izaki S, Watanabe H, Yamaguchi Y, Matsukura S, Seishima M, Habe K, Yoshida Y, Kaneko S, Shindo H, Nakajima K, Kanekura T, Takahashi K, Kitajima Y, Hashimoto K; Bullous Pemphigoid Study Group: A randomized double-blind trial of intravenous immunoglobulin for bullous pemphigoid. *J Dermatol Sci*, 85, 77-84, 2017

2. 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

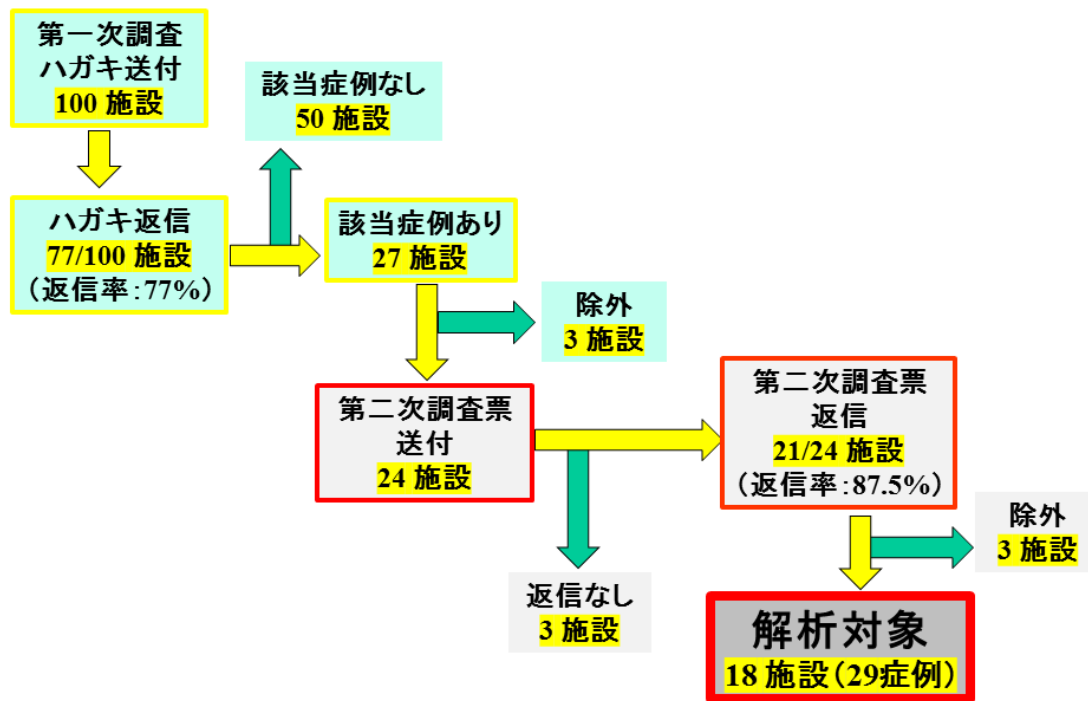


図 1 . 臨床疫学調査の流れ



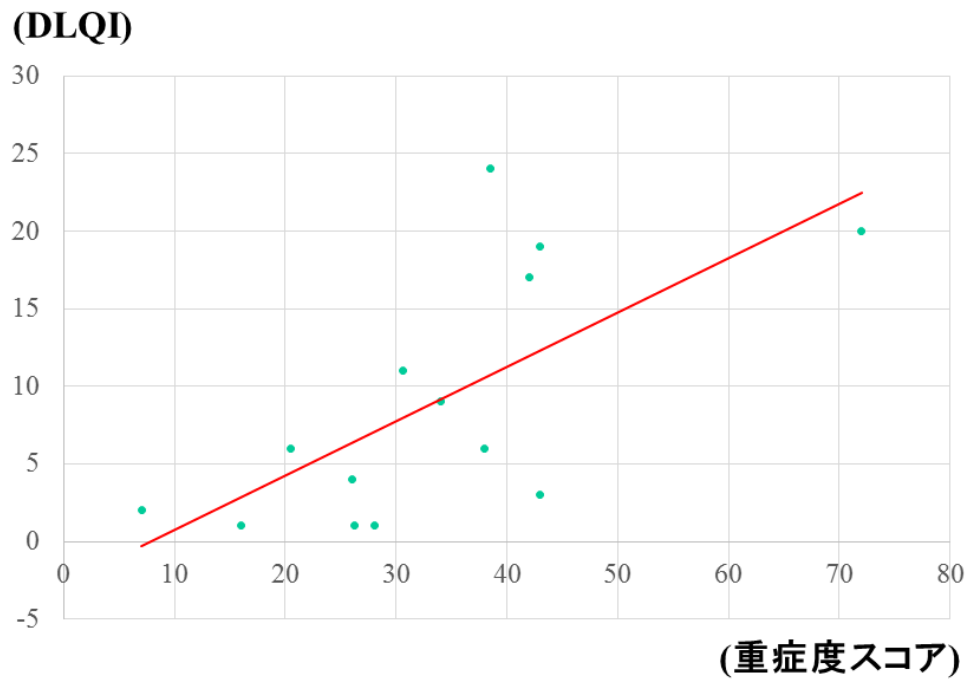


図2 . 先天性魚鱗癬重症度スコアと DLQI の相関図

**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**  
**稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究**

**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**

**研究分担者 小池雄太 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 皮膚病態学 助教**

**研究要旨** 弾性線維性仮性黄色腫は、弾性線維の変性、石灰化により結合組織の構築的損傷を起こし、皮膚症状、視力障害、虚血性の心・脳・消化管障害などをもたらす。本疾患は重症度が個人で大きく異なり、予後の正確な予測は困難である。そのため、全国の実態調査、さらにそれに基づいた診断基準、重症度判定基準を作成し、本邦患者の重症度の解析と国外の弾性線維性仮性黄色腫患者との重症度、遺伝子変異を比較検討した。またガイドライン作成委員を選任し、2017年に診療ガイドラインを作成した。今後は重症度の規定因子や予後予測因子の解明を目指す。

**研究協力者**

岩永 聡 長崎大学病院 皮膚科・アレルギー科 医員  
大久保佑美 九州大学病院油症ダイオキシシン研究診療センター 助教

**A．研究目的**

弾性線維性仮性黄色腫（Pseudoxanthoma elasticum; PXE）は弾性線維の変性および石灰化が進行性に起こり、皮膚、網膜、動脈など弾性線維に富む組織が障害される。網膜病変ならびに虚血性疾患はQOLを著しく損なう場合もあり、早期診断、早期介入が必要とされる。本研究では、本邦の全国実態調査とPXEの責任遺伝子であるABCC6遺伝子解析の結果を基に、診断基準、重症度判定基準を作成してきた。続いて、診療ガイドラインを作成することによって、最新の臨床研究に基づいた質の高い診療の普及を目的としている。

**B．研究方法**

皮膚科、眼科、循環器科、消化器科など、複数領域のメンバーで構成されるガイドライン作成委員会を立ち上げた。ガイドラインにはPXE診断基準（2017年改訂版）、重症度分類などのガイドラインの概略に加えて、PXE患者を診療する上で想定されるクリニカルクエスチョンについて、エビデンスに基づいた解説、推奨を記載した。ガイドラインには、2015年度までに行った実態調査（臨床経過のデータを含む）の解析結果を、適宜引用した。

**（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**

2017年11月に日本皮膚科学会ガイドライン「弾性線維性仮性黄色腫診療ガイドライン（2017年版）」として公表した。以下に概要を示す。

1. 背景と目的
2. ガイドラインの位置づけ
3. 資金提供者、利益相反
4. エビデンスの収集
5. エビデンスレベルと推奨度決定基準
6. 疾患概念、病態
7. 診断基準（2017年改訂版）
8. 重症度分類
9. 治療
10. クリニカルクエスチョン（CQ）

CQは臓器毎に作成し、解説、推奨を記載した。以下にCQの項目を示す。

疫学CQ1：重症度基準で重症とされる患者の割合は？

皮膚CQ1：診断のために病変部の皮膚生検は有用か？

皮膚CQ2：皮疹の無いIPXE疑い症例はどのように

診断するのか？

眼CQ1：網膜色素線条のみの患者はどのようにフォローすべきか？

眼CQ2：血管新生に対してはどのように治療するのか？

心血管CQ1：虚血性心疾患のスクリーニングは必要か？

心血管CQ2：PXEに合併する虚血性心疾患は、それ以外の虚血性心疾患とどのように鑑別するのか？

心血管CQ3：PXEに虚血性脳梗塞は合併するか？

心血管CQ4：ABCC6遺伝子変異と虚血性心疾患の発症リスクに関連はあるか？

心血管CQ5：虚血性疾患に対する治療はどうするか？

消化管CQ1：消化管出血の頻度はどのくらいか？

消化管CQ2：消化管病変のスクリーニングは有用か？

消化管CQ3：消化管出血に対して治療はどうすべきか？

産婦CQ1：妊娠，出産は可能か？

産婦CQ2：妊娠はPXE患者である母体にリスクがあるか？

産婦CQ3：PXE患者の妊娠において胎児にリスクはあるか？

## D．考察

「弾性線維性仮性黄色腫診療ガイドライン(2017年版)」として公表したことで、各医療者がPXE患者に対して質の高い診療を提供できるようになるものと考えられる。

## E．結論

2017年に診療ガイドラインが完成し、日本皮膚科学会を通して公表することができた。現在、140症例を超える遺伝子解析が終了しており、2018年度は既存のデータベースへの登録を目指す。また、その結果を基に今後は重症度や予後を規定する因子の解明を目指す。

## F．健康危険情報

なし

## G．研究発表(平成29年度)

### 1.論文発表

Maki N, Komine M, Tsuda H, Fujita Y, Fujita E, Murata S, Demitsu T, Utani A, Ohtsuki M: Diagnosis of pseudoxanthoma elasticum in a 4-year-old boy. J Dermatol, 45, 244-246, 2018

Iwanaga A, Okubo Y, Yozaki M, Koike Y, Kuwatsuka Y, Tomimura S, Yamamoto Y, Tamura H, Ikeda S, Maemura K, Tsuiki E, Kitaoka T, Endo Y, Mishima H, Yoshiura KI, Ogi T, Tanizaki H, Wataya-Kaneda M, Hattori T, Utani A: Analysis of clinical symptoms and ABCC6 mutations in 76 Japanese patients with pseudoxanthoma elasticum. J Dermatol, 44(6), 644-650, 2017

Okubo Y, Masuyama R, Iwanaga A, Koike Y, Kuwatsuka Y, Ogi T, Yamamoto Y, Endo Y, Tamura H, Utani A: Calcification in dermal fibroblasts from a patient with GGCX syndrome accompanied by upregulation of osteogenic molecules. PLoS One, 12, e0177375, 2017

宇谷厚志, 岩永 聡, 小池雄太, 大久保佑美, 鋤塚 大, 遠藤雄一郎, 谷崎英昭, 金田眞理, 籾持 淳, 三長孝輔, 荻 朋男, 山本洋介, 池田聡司, 築城英子, 田村 寛, 前村浩二, 北岡 隆(「弾性線維性仮性黄色腫診療ガイドライン」策定委員会): 日本皮膚科学会ガイドライン 弾性線維性仮性黄色腫診療ガイドライン(2017年版). 日本皮膚科学会雑誌 127(11): 2447-2454, 2017

### 2.学会発表

大久保佑美, 増山律子, 岩永 聡, 小池雄太, 鋤塚 大, 荻 朋男, 山本洋介, 遠藤雄一郎, 田村 寛, 宇谷厚志. GGCX症候群患者皮膚線維芽細胞でみられた骨分化マーカー上昇を伴う石灰化. 日本皮膚科学会第331回長崎地方会例会. H29年4/9.長崎 ( PLoS One12: e0177375, 2017 ).

## 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**  
**稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究**

**眼皮膚白皮症に関する研究：診療ガイドラインの啓蒙・普及するとともに  
患者レジストリ体制の構築をめざす。**

**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**

眼皮膚白皮症診療ガイドラインを啓蒙・普及させ、眼皮膚白皮症診療レベルの向上を目的として、講演会等で普及活動を行った。また、患者レジストリ体制の構築をめざして、眼皮膚白皮症患者会に参加して適切な医療情報を提供した。さらに、遺伝子診断について網羅的で簡便に行えるような方法を計画した。

**A．研究目的**

我々は、昨年度までに眼皮膚白皮症診療ガイドラインとそれを補完する診断・重症度基準を明確に提示した補遺を発表してきた。本年は、このガイドラインを啓蒙・普及させるとともに、診断基準にもある遺伝子診断について、次世代シークエンサーを使った網羅的で簡便な方法を計画する。さらに、患者レジストリ体制の構築を最終目的として、まずは患者会との連絡を取り、患者に適切な医療情報を提供することを目的とする。

**B．研究方法**

ガイドラインを啓蒙・普及について：学会や講演会等において主に皮膚科医を対象に周知・説明した。

遺伝子診断法について：これまで行ってきたSSCP+ダイレクト・シークエンス法よりも網羅的で簡便な方法についてデータベースを使って計画した。

患者会との連絡：眼皮膚白皮症の患者団体である日本アルビニズムネットワーク（JAN）と連絡を取り、交流会で講演を行った。

**（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**

本年度は3回の講演会（旭川、多摩、神戸）において本ガイドラインについて説明し、普及を行った。

遺伝子診断法について：網羅的な色素異常症診断パネルとして、これまでに報告さ

れている遺伝性色素異常症、ならびに色素異常症モデルマウスの原因遺伝子として明らかになっている遺伝子を含む32種類の遺伝子を含むパネルを作成する計画を立てた。このパネルにより、既知の遺伝性色素異常症はすべて診断可能となる。

日本アルビニズムネットワーク（JAN）の子育て相談・交流会が2018年3月18日に東京都障害者福祉会館で開催（13:20～16:00）された。この会の中で1時間ほどの講演を行った（図1）後、さらに1時間ほどの間、個別相談に応じた（図2）。講演内容は、眼皮膚白皮症の病態に関することと紫外線対策を中心としたスキンケアについてであった。また、その後の個別相談では、診断についての質問、日焼け対策、今後のfollowについて等、様々な質問があった。参加者は、参加家族は10家族、個人参加5人（主に、成人の当事者と特別支援教育に携わる先生方）、スタッフ6名、ボランティア5名で計40名弱の規模であった。

**D．考察**

眼皮膚白皮症ガイドラインについて講演会で説明したが、その認知度は皮膚科医においてもかなり低いという印象が残り、これまでの普及活動が不十分であることが痛感された。

遺伝性色素異常症の遺伝子診断を効率的に行うためには、これまでのSSCP+ダイレクト・シークエンス法では効率が悪く経費もかかるため継続が難しかった。それに代わる方法として、既知、そして有力な候補遺伝子とされているすべてを含んだ原因遺伝子パネルを作成することにより、次世代

シーケンサーを用いて解析すれば網羅的に効率よく解析できる。そこで、32種類の遺伝子を含むパネルを設計した。これを実用化すれば、効率よく遺伝子解析できるものと考えられる。

日本で最も機能している眼皮膚白皮症の患者団体である JAN と連絡を取り、正しい知識普及のために講演会を行った。約 40 名の参加者があり、講演会終了後には多くに質問や相談が寄せられた。患者は病態や日常生活の注意点について正しい知識を欲しており、また、生活の中で生じるちょっとした疑問についてきちんとした回答を寄せてくれるシステムの存在を希望していることがよく分かった。今後も同患者会に対して連絡を密にとり、側面からサポートしていきたい。また、一方で、眼皮膚白皮症についての患者の悩みや疑問に自信をもって答えられる皮膚科医の養成が必要であり、その一環として眼皮膚白皮症診療ガイドラインの普及がまずは重要であることが認識された。

## E . 結論

患者会との交流を通じて診療ガイドラインの啓蒙・普及の重要性が感じられた。遺伝性色素異常症の網羅的遺伝子解析の効率的な計画を立てた。

## F . 健康危険情報

なし

## G . 研究発表 (平成 29 年度)

### 1. 論文発表

Hemmi A, Okamura K, Tazawa R, Abe Y, Hayashi M, Izumi S, Tohyama J, Shimomura Y, Hozumi Y, Suzuki T: Waardenburg syndrome type IIE in a Japanese patient caused by a novel non-frame-shift duplication mutation in the SOX10 gene. *J Dermatol on line published*, 2017, doi: 10.1111/1346-8138.14151.

Okamura K, Hayashi M, Abe Y, Araki Y, Hozumi Y, Suzuki T: Microsatellite polymorphism located immediately upstream of the phosphatidylinositol glycan, class K gene (PIGK) affects its expression, which correlates with

tyrosinase activity in human melanocytes. *J Dermatol Sci*, 85(2), 131-134, 2017

Gan EY, Eleftheriadou V, Esmat S, Hamzavi I, Passeron T, Böhm M, Anbar T, Goh BK, Lan CE, Lui H, Ramam M, Raboobee N, Katayama I, Suzuki T, Parsad D, Seth V, Lim HW, van Geel N, Mulekar S, Harris J, Wittal R, Benzekri L, Gauthier Y, Kumarasinghe P, Thng ST, Silva de Castro CC, Abdallah M, Vrijman C, Bekkenk M, Seneschal J, Pandya AG, Ezzedine K, Picardo M, Taïeb A; VGICC:

Repigmentation in vitiligo: position paper of the Vitiligo Global Issues Consensus Conference. *Pigment Cell Melanoma Res*. 30(1), 28-40, 2017

Okamura K, Abe Y, Araki Y, Wakamatsu K, Seishima M, Umetsu T, Kato A, Kawaguchi M, Hayashi M, Hozumi Y, Suzuki T: Characterization of melanosomes and melanin in Japanese patients with Hermansky-Pudlak syndrome types 1, 4, 6, and 9. *Pigment Cell Melanoma Res*, 31, 267-276, 2018

Ozaki S, Funasaka Y, Otsuka Y, Oyama S, Ito M, Osada SI, Ueno T, Okamura K, Hozumi Y, Suzuki T, Kawana S, Saeki H: Melanotic Malignant Melanoma in Oculocutaneous Albinism Type 4. *Acta Derm Venereol*, 97, 287-288, 2017

### 2. 学会発表

Abe Y, et al.: Analysis of repigmentation in vitiligo using the mouse model with Rhododendrol-induced leukoderma (RIL). The 23rd International Pigment Cell and melanoma research conference, Denver August 2017

Okamura K, et al.: Melanin analysis for hair samples from Japanese patients with Hermansky-Pudlak Syndrome type 1, 4, 6, and 9. The 23rd International Pigment Cell and melanoma research conference, Denver August 2017

Hemmi A, et al.: Waardenburg Syndrome Type E in a Japanese Patient

Caused by a Novel Non-frameshift Duplication Mutation in the SOX10 Gene. The 23rd International Pigment Cell Conference, Denver August 2017  
 Abe Y, Hozumi Y, Okamura K, Suzuki T: Analysis of repigmentation in the mouse model of Rhododendrol-induced leukoderma (RIL). 第42回日本研究皮膚科学会. H29年12月.高知.  
鈴木民夫. シンポジウム3 白斑の治療  
 白斑の治療について:白斑モデルマウスでの結果を含めて. 第33回日本臨床皮膚科医会総会・臨床学術大会. H29年4月.神戸.

鈴木民夫, 阿部優子, 穂積豊. 教育講演 31 白斑の病態と治療 up to date ロドデノール誘発性脱色素斑の解析:白斑の動物モデル. 第116回日本皮膚科学会総会. H29年6月. 仙台.

**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



図1. 日本アルビニズムネットワーク（JAN）の子育て相談・交流会の開会風景



図2. 日本アルビニズムネットワーク（JAN）の子育て相談・交流会での個別相談風景

**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**  
**稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究**

**遺伝性血管性浮腫の治療実態に関する研究**

**研究分担者 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る。発作出現時には、患者はその都度医療機関を受診しC1-INH製剤の補充療法を受ける必要がある。しかし、患者自身による治療実態のアンケート調査では、必ずしも全ての発作が治療されておらず、通院の負担から多くの患者が自己注射を希望していることが明らかとなった。本年度は、我が国で行った自己注射が可能なHAE治療薬（イカチバント）の国内第 相非盲検試験の結果をまとめるとともに、今後より良い治療体制の構築を目指し、重症度と治療状況に関するレジストリシステムの検討を行った。

**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<sup>®</sup>）のみ使用可能であるが、自己注射が可能なHAE治療薬（イカチバント）の臨床試験が終了し、今後HAEの発作に対する治療環境の変化が予測される。本研究では、より良いHAE治療体制の構築のため、HAE患者の治療内容を記録するレジストリ立ち上げ、我が国における疾病と診療の実情を正確に把握し課題を明らかにすることを目的とする。

**B．研究方法**

HAE患者レジストリについては、患者の治療日誌を登録する機能を持たせたものを構築し、詳細なHAEの治療実態が把握できるようにする。レジストリの構築については、イギリスオックスフォード大学が立ち上げた希少疾患のレジストリシステム（Rudy）をプラットフォームとして計画を進める。

**（倫理面への配慮）**

レジストリシステム稼動に際しては、Rudyのデータを管理する予定の大阪大学を主施設とし、レジストリの内容作成、患者への参加呼びかけなどを担当する広島大学を含む倫理委員会の承認を得たのち、患者

ごとに研究計画書を提示しながら説明を行い、同意を得て施行する予定である。

**C．研究結果**

大阪大学（医の倫理と公共政策学教室）と共同研究で、すでに先行して稼働しているオンラインのレジストリシステム（Rudy）を雛形とし、HAEに適した質問票の絞り込みや調査に適したQoL票、患者が使いやすいレイアウトなどを検討した。すでに日本版Rudyを用いて大阪大学で研究している他の希少疾患のレジストリシステムを元に、HAEでの運用を開始する予定としている。

また、HAEの自己注射（イカチバント）の国内第 相非盲検試験について解析を行い、アレルギー雑誌（論文発表）に発表した。さらに、世界アレルギー機構より発表されているHAEの国際ガイドラインの改訂版を発表し、現在のHAE治療の最前線を紹介した（論文発表）。

**D．考察**

我が国のHAE治療は、国際的な治療水準から比べると治療オプションが限られていたが、自己注射による在宅治療の導入される可能性が高まった。それにより、HAE発作に対して速やかな治療が可能となり、患者のQoLが改善することが期待される。

**E．結論**

HAEのレジストリシステムを用いて、疾病の実情を患者自身の記録より正確に評価し、新たな治療薬導入に伴う発作時の治療環境の変化を把握し、より良い医療体制を

構築したい。

## F . 健康危険情報

なし

## G . 研究発表 (平成 29 年度)

### 1. 論文発表

Miyake M, Oiso N, Ishii K, Hide M, Kawada A: Angioedema associated with excessive sweating and sweat allergy. J Dermatol, 44(4), e58-9, 2017

岩本和真, 秀道広. 血管性浮腫の治療展望, アレルギーの臨床 37: 143-146, 2017

岩本和真, 秀道広. プラジキニン. アレルギー 66(6): 813-814, 2017

秀道広, 他. 蕁麻疹と血管性浮腫の最近のトピックス. 小児皮膚科学会雑誌 31: 714-720, 2017

Kasami S, Sowa-Osako J, Fukai K, Tokimasa S, Kaga SI, Saito R, Tanaka A, Hide M, Truta D: Presymptomatic genetic diagnosis of two siblings with hereditary angioedema, presenting with unusual normal levels of serum C4. J Dermatol, 45(2), e31-32, 2018

Maurer M, Magerl M, Ansoategui I, Aygören-Pürsün E, Betschel S, Bork K, Bowen T, Balle Boysen H, Farkas H, Grumach AS, Hide M, Katelaris C, Lockey R, Longhurst H, Lumry WR, Martinez-Saguer I, Moldovan D, Nast A, Pawankar R, Potter P, Riedl M,

Ritchie B, Rosenwasser L, Sánchez-Borges M, Zhi Y, Zuraw B, Craig T: The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - the 2017 revision and update. Allergy 2018. Doi: 10.1111/all.13384.

秀道広, 他. 遺伝性血管性浮腫の急性発作を生じた日本人患者を対象としたイカチバントの有効性、薬物動態及び安全性評価のための第 相非盲検試験. アレルギー 67(2): 139-147, 2018

### 2. 学会発表

岩本和真, 秀道広. 遺伝性血管性浮腫の国際ガイドラインと治療展望. 第 66 回アレルギー学会学術大会. H29 年 6/16(アレルギー 66: 473, 2017).

秀道広. 遺伝性血管性浮腫の国際ガイドラインと治療を巡る新展開. 第 116 回日本皮膚科学会学術大会. H29 年 6/2 (日本皮膚科学会雑誌 127: 1183, 2017).

## 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**  
**稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究**

**稀少難治性皮膚疾患(天疱瘡、膿疱性乾癬、表皮水疱症、先天性魚鱗癬、類天疱瘡)の疫学研究データ(症例登録、臨床調査個人票、レセプトデータ)の検討**

**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**

**研究要旨**

当研究班の各疾患共通課題として症例登録と疫学解析が行われており、症例登録は今後も継続推進していく。臨床調査個人票の分析は平成 26 年までのデータを用いた分析を行っていたが、今後は平成 30 年度に利用可能となる指定難病データベースを加えて分析を行う予定である。今年度は症例登録や臨床調査個人票データ分析に加え、さらなる疫学研究の可能性を探るために健保組合のレセプトデータの利用について検討した。2005 年～2016 年 9 月請求分のレセプトデータは天疱瘡:約 300 例、類天疱瘡:約 300 例、膿疱性乾癬:約 150 例、表皮水疱症:約 70 例、先天性魚鱗癬:16 例であった。レセプトデータに含まれる情報は、性・年齢、入院/外来、傷病名、罹った病院の規模(病床数)、診療科、治療法(薬剤名、検査、処置)、保険点数等で、特に治療に関する情報は詳細であった。3 種類(症例登録、臨床調査個人票、レセプト)のデータの特徴を比較し各データの長所と弱点を確認した。今後は各データの長所を生かし、相互補完的に利用することが望ましいと考える。当班の症例登録を推進しつつ、来年度に利用可能となる予定の指定難病臨床調査個人票データベースの分析に加え、レセプトデータの情報も活用していきたい。

**共同研究者**

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  
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教授  
天谷 雅行 慶應義塾大学医学部皮膚科教授

**A . 研究目的**

当研究班の各疾患共通課題として症例登録と疫学解析が行われており、症例登録は今後も継続推進していく。臨床調査個人票の分析は平成 26 年までのデータを用いた分析を行っていたが、今後は平成 30 年度に利用可能となる指定難病データベースを加えて分析を行う予定である。

今年度は症例登録や臨床調査個人票データ分析に加え、さらなる疫学研究の可能性を探るために健保組合のレセプトデータについて検討した。

**B . 研究方法**

(株)日本医療データセンター(JMDC)が保

有する 300 万件以上の健康保険組合のレセプトデータうち、2005 年～2016 年 9 月請求分の天疱瘡、膿疱性乾癬、表皮水疱症、先天性魚鱗癬、類天疱瘡について、その利用可能性を検討した。

**(倫理面への配慮)**

今回用いた臨床調査個人票データとレセプトデータは連結不可能匿名化データで、氏名やカルテ番号などの情報は一切含まない。また、対応表も保有していない。

**C . 研究結果と D . 考察**

2005 年～2016 年 9 月請求分のレセプトデータは天疱瘡:約 300 例、類天疱瘡:約 300 例、膿疱性乾癬:約 150 例、表皮水疱症:約 70 例、先天性魚鱗癬:16 例であった。レセプトデータに含まれる情報は、性・年齢、入院/外来、傷病名、罹った病院の規模(病床数)、診療科、治療法(薬剤名、検査、処置)、保険点数等で、特に治療に関する情報は詳細であった。

表 1 に症例登録、臨床調査個人票データ、レセプトデータの特徴を比較した。症例数は臨床調査個人票が最も多く、症例登録と

レセプトデータは少ない。レセプトデータは健康保険組合の加入者が対象で、会社員とその家族で構成されているため、他の難病疾患の分析で高齢者の割合が少ないことが確認されている。ただし、1例当たりの情報量については、臨床調査個人票データは限定的であるが、症例登録はオーダーメイドであるため研究班で設定可能である。一方、レセプトデータの1例当たりの情報は膨大で、特に治療法については詳細な情報が得られ、保険点数のデータも利用できる。ただし、症状や重症度の情報は得られない。

既往歴については臨床調査個人票では限定的な情報のみである。症例登録では同一医療機関に継続受診していれば詳しい既往歴も調査可能である。レセプトデータでは最大で約10年前の既往にまで遡ることが可能である(表2)。

予後(追跡)については平成26年までのデータベースでは受給継続していれば重症度や症状の変化を確認することは可能であった。指定難病臨床調査個人票データベースでは各年度のデータはID等で連結されないのが困難とのことである。症例登録は転院がなければ追跡可能、レセプトデータも転職や家族の就職等がなければ追跡は可能である。

各データ収集と管理は症例登録については研究班、臨床調査個人票データは厚労省、レセプトは会社が行っている。レセプトデータについては使用料が必要となる。

どのデータにも長所と課題があり、今後は各々のデータの特徴を踏まえた上で、補完的に利用することが望ましいと考える。

今後も当班の症例登録の推進し、来年度に利用可能となる予定の指定難病臨床調査個人票データベースの分析に加え、レセプトデータの情報も活用していきたい。

## E. 結論

当研究班で行われている症例登録と臨床調査個人票データの分析に加え、レセプトデータの利用可能性について検討した。

各データには各々特徴があった。各データの長所を生かし、相互補完的に利用することが望ましいと考える。

今後も当班の症例登録の推進し、来年度に利用可能となる予定の指定難病臨床調査

個人票データベースの分析に加え、レセプトデータの情報も活用していきたい。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表(平成29年度)

### 1. 論文発表

Ishido T, Horita N, Takeuchi M, Kawagoe T, Shibuya E, Yamane T, Hayashi T, Meguro A, Ishido M, Minegishi K, Yoshimi R, Kirino Y, Kato S, Arimoto J, Ishigatsubo Y, Takeno M, Kurosawa M, Kaneko T, Mizuki N: Clinical manifestations of Behçet's disease depending on sex and age: results from Japanese nationwide registration. *Rheumatology*, 56(11), 1918-27, 2017  
氏家英之, 岩田浩明, 山上 淳, 名嘉眞武国, 青山裕美, 池田志孝, 石井文人, 岩月啓氏, 黒沢美智子, 澤村大輔, 谷川瑛子, 鶴田大輔, 西江涉, 藤本 亘, 天谷雅行, 清水 宏. 類天疱瘡(後天性表皮水疱症を含む)診療ガイドライン. 日本皮膚科学会雑誌 127: 1483-1520, 2017

### 2. 学会発表

黒沢美智子, 照井 正, 青山裕美, 岩月啓氏, 池田志孝, 天谷雅行, 中村好一, 稲葉 裕, 横山和仁. 膿疱性乾癬の関節症合併リスク(臨床調査個人票データベースを用いて). 第87回日本衛生学会学術総会. H29年3/26-28. 宮崎.  
黒沢美智子, 武藤 剛, 横山和仁, 稲葉 裕, 中村好一, 縣 俊彦. Stevens-Johnson症候群と中毒性表皮壊死症の臨床疫学像の比較 - 3種のデータを用いて. 第76回日本公衆衛生学会総会. H29年10/31-11/2. 鹿児島.  
黒沢美智子, 稲葉 裕. 難病対策・難病研究の現状と課題、そして将来. 第88回日本衛生学会総会シンポジウム, H30年3/22-24. 東京.

## 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

表1 症例登録、臨床調査個人票データ、レセプトデータの特徴比較

	症例登録	臨床調査 個人票	レセプトデータ
症例数	少	多	少(特に高齢者)
1例当たりの情報量	多(必要な項目 設定可)	限定的	膨大
治療法		○	膨大
既往歴	○	限定的	
予後(追跡:生死、後遺症)	可	可 ×	可
データ収集・管理	研究班	厚労省	会社

表2 レセプトデータの一例(1996年生の男性の既往歴)

2005年(9歳)	2006年(10歳)	2007年(11歳)	2008年(12歳)
湿疹	咽頭喉頭炎	インフルエンザ	尋常性乾癬
下腿挫傷	インフルエンザ	急性気管支炎	橈骨骨折
尋常性乾癬	下顎挫創	尋常性乾癬	
結膜炎		湿疹	
近視		橈骨骨折	

2009年(13歳)	2010年(14歳)	2011年(15歳)	2012年(16歳)	2013年(17歳)
扁桃炎	咽頭喉頭炎	肩関節周囲炎	乾性角結膜炎	乾性角結膜炎
インフルエンザ	胃炎	肩鎖関節捻挫	尋常性乾癬	近視
	尋常性乾癬	近視	インフルエンザ	頭部打撲
			急性気管支炎	眼瞼挫創
			気管支肺炎	
			膿疱性乾癬	
			挫滅創	

**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**  
**稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究**

**稀少難治性皮膚疾患の克服推進に向けた生体試料バンクの運営事業**

**研究分担者** 下村 裕 山口大学大学院医学系研究科皮膚科学講座 教授

**研究要旨**

平成 21 年度に設立した生体試料バンク事業では、指定難病になっている稀少難治性皮膚疾患 9 疾患（天疱瘡、膿疱性乾癬（汎発型）、表皮水疱症、先天性魚鱗癬、神経線維腫症、色素性乾皮症、結節性硬化症、類天疱瘡（後天性表皮水疱症を含む）、弾性線維性仮性黄色腫）に関する生体試料の集積を現在に至るまで継続して管理・運営を行ってきた。生体試料は国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所資源バンクに寄託されており、本研究班班員および班外の研究者による有効利用を目指しているが、今後さらに円滑かつ活発に本事業を展開するための方策について検討した。

**共同研究者**

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  
天谷雅行 慶應義塾大学医学部 皮膚科教授  
池田志孝 順天堂大学医学部皮膚科 教授  
石河 晃 東邦大学医学部皮膚科学講座 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分野 教授  
金田眞理 大阪大学大学院医学系研究科皮膚科学分野 講師  
清水 宏 北海道大学大学院医学研究科皮膚科学分野 教授  
武藤正彦 山口大学大学院医学系研究科皮膚科学講座 名誉教授  
錦織千佳子 神戸大学大学院医学研究科皮膚科学分野 教授  
橋本 隆 大阪市立大学大学院医学研究科皮膚科 特任教授  
松山晃文 医薬基盤・健康・栄養研究所難病研究資源バンク  
山西清文 兵庫医科大学皮膚科学 主任教授

**A . 研究目的**

指定難病になっている 9 種類の稀少難治性皮膚疾患(天疱瘡、膿疱性乾癬(汎発型)、表皮水疱症、先天性魚鱗癬、神経線維腫症、色素性乾皮症、結節性硬化症、類天疱瘡(後天性表皮水疱症を含む)、弾性線維性仮性黄色腫)を生体試料収集のための研究対象疾患(以下、当該 9 疾患と略す)として、

全国レベルで多施設共同研究の形をとり、持続可能な生体試料バンクの管理・運営を行っていき、得られた研究成果を診療ガイドラインの最適化などに生かしていくことを目的とする。

**B . 研究方法**

本研究班に参加している各々の研究機関から寄託された生体試料は、国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所難病研究資源バンクとの共同事業として推し進め、研究者(本研究班内および班外)から生体試料の使用申請が出されれば、本研究班内に設置された生体試料提供管理委員会で審議し妥当と判断されれば、先方当事者との間で契約締結後、当該生体試料を無償分譲することにした。この際、両当事者間における知的財産権の保護にも留意した。

**(倫理面への配慮)**

研究課題名：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。山口大学医学部附属病院において、上記課題名にて倫理審査を受け、承認を得ている(H23-33-5)。なお、多施設共同研究の体制をとるので関連する研究機関でも各々承認を依頼し、一部の機関では既に承認を受けている。

**C . 研究結果**

まず、本研究の研究代表者の変更(武藤正彦 下村 裕)について山口大学の倫理委員会に申請し、承認を得た。また、それに伴い、平成 21 年度に構築した生体試料を

集積するためのネットワークシステム（アドレス：<http://www.bsbank.jp>）の内容も更新した。

平成 30 年 3 月までに医薬基盤・健康・栄養研究所難病研究資源バンクに寄託されている当該 9 疾患に係る生体試料（DNA）は計 34 検体あり、その内訳は、天疱瘡 6 検体、膿疱性乾癬 5 検体、色素性乾皮症 7 検体、表皮水疱症（単純型）3 検体、先天性魚鱗癬（先天性魚鱗癬様紅皮症）4 検体、神経線維腫症（I 型）3 検体、結節性硬化症 1 検体、類天疱瘡 5 検体である。また、これまでに寄託・保管されている試料の使用は、新潟大学（下村 裕の前任地）における天疱瘡試料 5 検体のみである。すなわち、現在までに本事業が当初の目標通りに運営されてきたとは言い難く、抜本的な計画の見直しが必要と考えられたことから、医薬基盤・健康・栄養研究所難病研究資源バンクの松山晃文代表および神戸大学皮膚科の錦織千佳子教授と協議を行った。

#### D．考察

現在の生体試料収集システムには以下に挙げる問題点がある。

1．各試料を医薬基盤・健康・栄養研究所難病研究資源バンクに寄託する際の手続きが極めて面倒である。

2．既に解析が終了した余剰試料をバンクに寄託することに大きな意義が感じられない。

3．試料を寄託しても、試料提供機関にはほとんど利益がない。

上記の理由から、多くの施設で本事業に対する理解や協力が得られていないと思われる。

一方、本事業で対象としている疾患の試料は、各疾患を専門としている施設に大量に保管されている（例：山口大学の乾癬の試料や名古屋大学の魚鱗癬の試料など）。つまり、それらの施設が、すでに各疾患のバンクになっているとみなすことができる。したがって、今後に向けて最も重要なのは、「どの疾患の試料がどの施設にどれくらい保管されているか」という情報をデータベース上で容易に把握できるようなシステム

を構築することであると思われる。この新システムにおいて、医薬基盤・健康・栄養研究所難病研究資源バンクは、各施設からの試料寄託の依頼がなければ試料の受領・保管を行わず、主にデータ管理の役割を担う。

#### E．結論

考察で述べた新システムが構築されることで、“古い試料の博物館”ではなく、保管された試料が有効に再利用される“生きた”バンクになることが期待される。

#### F．健康危険情報

なし

#### G．研究発表（平成 29 年度）

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

安野秀一郎，一宮 誠，中村好貴，下村 裕．左後縦隔部限局型

Castleman 病に起因する腫瘍随伴性天疱瘡の 1 例．第 172 回日本皮膚科学会山口地方会．H29 年 4/2．宇部（山口大学医学部）．

浅野伸幸，安野秀一郎，下村 裕．

結節性類天疱瘡の 1 例．第 173 回日本皮膚科学会山口地方会．H29 年 6/11．宇部（山口大学医学部）．

安野秀一郎，山口道也，梅原かおり，浅野伸幸，沖田朋子，下村 裕．テルピナフィンの内服を契機に発症した汎発型膿疱性乾癬の 1 例．第 32 回角化症研究会．H29 年 8/5．東京（海運クラブ）．

#### 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