

**厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
総括研究報告書**

稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究

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

研究要旨

本研究の目的は、稀少難治性皮膚疾患を対象として、全国疫学調査、QOL調査等による科学的根拠の集積・分析を推進するとともに、医療情報提供と社会啓発活動を通して、臨床現場における医療の質の向上を図り、国民への研究成果の還元を促進することである。日本皮膚科学会などの関係学会と連携しながら、エビデンスに基づいた診療ガイドラインの作成・改訂を進め、得られた成果のグローバルな情報発信に努める。

「難病の患者に対する医療等に関する法律」に基づいた、新しい難病対策が施行された2015年7月から指定難病に加わった疾患も含め、全国的に指定難病全般の診断および治療水準を引き上げるため、診療ガイドラインの策定と最適化が求められている。新しい難病対策は、まだ全国的に浸透していない可能性もあり、調査研究班として診断基準・重症度判定基準・診療ガイドラインの妥当性の評価を進める。

3年計画の最終年度に当たる本年度は、将来の診療ガイドライン改訂に重要なエビデンスになると考えられる、天疱瘡診療ガイドラインの治療成績に関する論文を発表でき、薬剤に関連した類天疱瘡についての情報を発信することができた。表皮水疱症、先天性魚鱗癬ではガイドライン策定の作業が進行しており、各疾患においてレジストリの構築も進み、特に眼皮膚白皮症と遺伝性血管性浮腫においては希少例の診断や治療水準の向上に結びついた成果も出始めている。来年度以降は新しい研究班となるが、これまで以上に稀少難治性皮膚疾患の実臨床に有用で、対象疾患の患者をはじめとした国民生活に有意義に還元できるような研究活動が展開されることが期待される

研究協力者

青山裕美 川崎医科大学皮膚科 教授
秋山真志 名古屋大学大学院医学系研究科
皮膚科学分野 教授
池田志孝 順天堂大学大学院医学研究科
教授
石河 晃 東邦大学医療センター大森病院
皮膚科 教授
黒沢美智子 順天堂大学医学部衛生学講座
准教授
澤村大輔 弘前大学大学院医学研究科皮膚
科学講座 教授
清水 宏 北海道大学大学院医学研究院皮
膚科学教室 特任教授
下村 裕 山口大学大学院医学系研究科皮
膚科学分野 教授
鈴木民夫 山形大学医学部皮膚科学講座
教授
玉井克人 大阪大学大学院医学系研究科
再生誘導医学寄附講座 寄付講座教授
照井 正 日本大学医学部皮膚科学系
皮膚科学分野 教授

秀 道広 広島大学大学院医系科学研究科
皮膚科学 教授
室田浩之 長崎大学大学院医歯薬学総合研
究科皮膚病態学分野 教授
山上 淳 慶應義塾大学医学部皮膚科学教
室 専任講師

A . 研究目的

本研究は、原因不明で治療法が確立していない難治性皮膚疾患に対する医療の基盤を強化するため、各疾患の診断基準・重症度分類基準の策定と普及、疫学調査とデータベースの作成、国際的に通用する診療ガイドラインの開発・改訂を目的としており、そのために必要な臨床研究を推進する。

日本皮膚科学会などの関連団体、患者の会などと提携しながら、研究成果が臨床現場に応用されるように、オールジャパンで取り組んでいく。また、皮膚以外にも症状を有する疾患に関して、関連学会と連携しつつ、診断・重症度分類基準等について齟齬が生じないように配慮しながら進める。

1. 各疾患群の研究

[天疱瘡] 診療ガイドラインの改訂・最適化を行うため、罹患状況の調査等を行う。本年度は、ガイドラインの有用性の検証を目的として、ガイドラインに準拠した天疱瘡の治療成績の評価を行う。

[類天疱瘡(後天性表皮水疱症を含む)] 2017年に成立したガイドラインの普及に努めるとともに、薬剤との因果関係を含めた罹患実態および臨床情報の調査を行う。本年度は、ガイドライン英語版を作成するとともに、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する。

[膿疱性乾癬] 策定されたガイドラインの普及による治療水準の向上に努める。本年度は、複数の生物学的製剤の汎発性膿疱性乾癬(GPP)に対する適応拡大などの治療の発達に伴う、患者QOLの変化について調査する。またGPPに対する診療ガイドラインの改訂に向けた準備を行う。

[表皮水疱症] 表皮水疱症の新規治療法開発の実現に向けて、患者会との連携体制を構築しつつ、疫学調査を計画する。本年度は、現状の指定難病の認定基準が罹患実態に合致しているか、病型の頻度、在宅処置の必要性などについて最新の情報を把握することを目的に疫学調査を行う。

[先天性魚鱗癬] 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)の臨床疫学像、患者重症度、QOLを全国規模で調査し、以前に策定された診断基準および重症度分類の妥当性を検証する。

[弾性線維性仮性黄色腫] 以前に行われた弾性線維性仮性黄色腫(PXE)の責任遺伝子であるABCC6遺伝子解析と全国罹患実態調査の結果をもとに、診断基準と重症度判定基準、診療ガイドラインが作成された。本年度は、さらに最新の臨床研究に基づいた重症度規定因子や予後予測因子の検討を行う。

[眼皮膚白皮症] 昨年度までに作成された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、次世代シーケンサーを使った網羅的で簡便な方法を計画する。また、患者レジストリの構築を進める。

[遺伝性血管性浮腫] よりよい遺伝性血管性浮腫(HAE)の治療体制の構築のため、治療内容を記録するレジストリを立ち上げ、本邦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。

2. 共通研究課題

[症例登録と疫学解析] 指定難病となっている稀少難治性皮膚疾患の7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、眼皮膚白皮症、弾性線維性仮性黄色腫)の臨床疫学像を把握する。本年度は、新たな難病対策が施行された2015年以降の臨床調査個人票のデータについて情報を集める。

[生体試料蓄積] 指定難病となっている稀少難治性皮膚疾患の9疾患(天疱瘡、膿疱性乾癬、表皮水疱症、先天性魚鱗癬、神経繊維腫症、色素性乾皮症、結節性硬化症、類天疱瘡、弾性線維性仮性黄色腫)を生体試料収集の対象疾患として、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・運営を行う。得られた成果を、診療ガイドラインの最適化などに生かしていく。

B. 研究方法

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

1. 各疾患群の研究

[天疱瘡] 2009年から2015年までの間に、慶應義塾大学病院皮膚科でガイドラインに基づいて初期治療を開始した中等症・重症の天疱瘡患者84名を、後方視的に評価した。寛解を「10mg/日以下のPSLと最小限の補助療法の併用により、2ヶ月以上の間、病変が出現しない状態」と定義して、寛解に到達した症例数(有効性)および発生した有害事象(安全性)について検討した。

[類天疱瘡(後天性表皮水疱症を含む)] 調査対象を、日本皮膚科学会専門医主研修施設および研修施設において、2016年に水疱性類天疱瘡(BP)と診断された患者とし、質問紙法を用いて既存情報を収集した。調査票の項目として、BPと診断された時点でのDPP-4阻害薬内服の有無、臨床症状スコ

ア (BPDAI)、血清中の自己抗体価、治療内容等について調査を行った。

[膿疱性乾癬] 同意をいただいた施設で、包括的健康関連QOL尺度であるSF-36v2を用いて、GPP患者のQOL調査を行なった。特に新規に治療を始めた患者では、治療開始時、3ヶ月後、6ヶ月後に調査を行い、結果を比較した。

[表皮水疱症] 全国の日本皮膚科学会認定皮膚科主研修施設および公立小児病院に一次調査票を送り、回答が得られた施設に二次調査票を送った。該当する症例が受診しているという回答のあった施設に対して、患者基本情報 (年齢、性別、家族歴、発症年齢、身障者手帳の有無、等級)、病型、臨床症状および検査所見、重症度スコア、合併症、在宅医療に関する情報などを含む二次調査票を送付する。

[先天性魚鱗癬] 協力を得られた施設に臨床調査票を送り、患者の臨床症状、重症度、QOL、診療実態等について検討した。対象となった症例について、重症度のQOLへの影響を解析した。

[弾性線維性仮性黄色腫] 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維持し、これまでの調査に基づいて作成されたガイドラインの普及に努めるとともに、予後予測因子などの解析を試みた。

[眼皮膚白皮症] 本研究班で以前作成し、日本皮膚科学会雑誌に掲載されている診療ガイドラインおよび補遺の普及に努めた。遺伝子診断の方法について、次世代シーケンサーを使用した網羅的解析方法に変更するとともに患者レジストリを構築した。

[遺伝性血管性浮腫] 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、発作時の質問票、患者 QOL 調査票を作成して、患者自身が入力したデータをレジストリシステム上で収集した。

2. 共通研究課題

[症例登録と疫学解析] 2019年9月～10月に、厚生労働省疾病対策課に指定難病データベース使用申請を行なった。把握する臨床疫学像は、各疾患の性別・年齢分布、重症度、症状、検査所見、治療等である。先天性魚鱗癬は、以前に実施された全国調査の結果と比較する。天疱瘡、膿疱性乾癬、表皮水疱症については、2015年の難病法施行前後

の臨床疫学像の変化を確認する。

[生体試料蓄積] 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、試料収集、保管、データ蓄積および他施設への試料提供等を推進してきたが、2019年3月31日で一旦終了とし、班会議での報告など各種事後処理を行なった。

〈倫理面への配慮〉

本研究は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」(文部科学省、厚生労働省、平成26年12月22日)を遵守する。また、「ヘルシンキ宣言(2000年改訂)」の趣旨を尊重し、医の倫理に十分配慮して行う。疫学調査は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」(文部科学省、厚生労働省、平成26年12月22日)に基づき、倫理委員会の承認を得た上で行う。なお、各分担施設に関しても同様に行う。以下は、倫理規定による承認。

〈慶應義塾大学〉

「稀少難治性皮膚疾患臨床統計調査研究計画」(承認番号20090016)

「患者検体を用いた自己免疫性皮膚疾患発症機序の解明」(承認番号20120180)

「自己免疫性水疱症患者のQOL調査」(承認番号20170010)

「水疱性類天疱瘡の病態解明を目指した多施設共同研究」(承認番号20160352)

「自己免疫性水疱症の多施設共同レジストリ研究」(承認番号20180014)

〈大阪大学〉

「表皮水疱症患者を対象としたJR-031の有効性と安全性を検討する臨床試験」(承認番号168906)

「栄養障害型表皮水疱症患者を対象とした間葉系幹細胞動員医薬K012の臨床試験」(承認番号179903)

〈川崎医科大学〉

「DPP4阻害薬関連類天疱瘡の実態調査」(承認番号2571-4)

「DPP4阻害剤関連自己免疫水疱症の実態調査」(承認番号2541-1)

「DPP-4阻害剤関連類天疱瘡の免疫学的解析」(承認番号2670-4)

〈順天堂大学〉

*症例登録の分析についてはこれから倫理

審査を受ける予定。

《長崎大学》

多施設患者登録システムによる、弾性線維性仮性黄色腫の臨床像、自然経過、予後、病因、治療の反応性の解析」(許可番号 20170101)

《名古屋大学》

遺伝性皮膚疾患の網羅的遺伝子解析(承認番号 2016-0412)

《日本大学》

「汎発性膿疱性乾癬患者の QoL 調査」(承認番号 RK-15110-3)

*症例レジストリと生体試料収集研究については、新たに研究組織と研究計画を作成し各研究施設の倫理委員会承認を得る予定。

《広島大学》

「AAS (Angioedema activity score), AE-QoL (Angioedema quality of life questionnaire) の日本語版翻訳作成と信頼性・妥当性の検討」(承認番号 C20150018)

「遺伝性血管性浮腫患者の臨床情報レジストリ研究」(承認番号 E-1341)

《北海道大学》

「新規 ELISA を用いた水疱性類天疱瘡診断システムの開発」(承認番号 012-0173)
「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」(承認番号 011-0304)

「ステロイド治療抵抗性の天疱瘡患者および類天疱瘡患者、後天性表皮水疱症患者を対象とした Rituximab の効果・安全性の探索的研究」(承認番号 010-0204)

「ステロイド治療抵抗性の自己免疫性水疱症患者を対象とした維持投与を含む Rituximab 治療 Rtx-BD Trial 2」(承認番号 014-0323)

《山口大学》

難治性皮膚疾患の生体試料収集については山口大学倫理委員会での承認を既に得ており、円滑に研究を開始できる状態である。(承認番号 H23-33-4: 2017年4月26日更新済)

《山形大学》

「遺伝性色素異常症患者の遺伝子診断」(承認番号 H29-319)

C. 研究結果

1. 各疾患群の研究

[天疱瘡] 対象となった84例(尋常性天疱瘡

53例、落葉状天疱瘡28例、増殖性天疱瘡3例)のうち83例(98.8%)で寛解が達成されていた。58例(69.9%)では治療開始から1年以内に寛解となっており、78例(92.9%)で2年以内に寛解となっていた。再発は12例(14.3%)で発生した。治療経過中に、血漿交換療法などの追加治療を必要とした群と、必要としなかった群を比較すると、治療開始前のPDAIに有意差が見られた。有害事象は67例(79.8%)に発現しており、感染症、血清肝酵素上昇、糖尿病の順に多かった。

[類天疱瘡(後天性表皮水疱症を含む)] 調査の回答が得られた全国94施設で、一年間に診断された新規水疱性類天疱瘡患者は合計713名であり、そのうち発症時にDPP4阻害薬を内服していたBP患者(DPP4i-BP)は243名(34.1%)であった。DPP4i-BPの患者について、発症年齢に有意差はなかったが、性別では有意に男性に多かった($p<0.01$)。皮疹型については、DPP4i-BPでは非炎症型と判定される症例が多かった($p<0.01$)。また治療内容としては、DPP4i-BPでは、ステロイド内服が選択されない傾向にあった。BP診断後にDPP4阻害薬が中止されたのは全体の79.9%で、そのうち中止のみで寛解したのは10.7%、ステロイド内服を併用しなかった症例を含めると17.6%であった。内服しているDPP4阻害薬として、ビルダグリプチンが最多(37.2%)で、次いでリナグリプチン(23.8%)、シタグリプチン(13.8%)、テネリグリプチン(12.3%)の順に多かった。

「類天疱瘡(後天性表皮水疱症を含む)診療ガイドライン英語版」は、2019年12月にThe Journal of Dermatologyに掲載された。

[膿疱性乾癬] 88名の患者データを収集し、データが不完全であった症例を除いた82名(男性45名、女性36名)について(現在群)2003年から2007年まで岡山大学で収集されたデータ(過去群)と比較した。SF-36v2の下位尺度である、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)、心の健康の平均値を比較すると、すべての下位尺度で現在群の値が高かった。新規治療開始患者では、4名の患者からデータが得られたが、QOLに関する一定の傾向は見られな

かった。

[表皮水疱症] 一次調査票の回収数は625施設、回収率63%と良好である。多くの表皮水疱症の症例が集まっていると考えられる大学病院に着目すると、回収率は82.1%となっている。一次調査で患者が確認された施設には、既に二次調査を開始している。

[先天性魚鱗癬] 全国の協力施設から送られたデータに基づき、詳細な情報が得られた30症例を重症度評価対象に、そのうちの13症例をQOLへの影響の評価対象として、臨床症状、重症度、QOL、診療実態についてまとめ、重症度のQOLへの影響を詳細に解析した。今年度、新規に収集した先天性魚鱗癬の患者、家系についても病因遺伝子変異および病態の解析を行い、前年度までのデータに加えて包括的に解析した。

[弾性線維性仮性黄色腫] 2017年11月に公表された診療ガイドラインでは、皮膚、眼、心血管、消化管、産婦の領域ごとにクリニカルクエスチョン(CQ)が作成されており、その情報に基づいて、レジストリへの患者情報の登録を進めた。また、11名の患者を新規にレジストリに登録し、これまでに160例を超える遺伝子解析が終了している。

[眼皮膚白皮症] これまでに遺伝性色素異常症の原因として明らかになっている58種類の遺伝子を含むパネルを作成し、次世代シーケンサーを使用して解析する新しい方法を導入した。その結果をもとに、計168例の患者レジストリを構築し、その中から日本人では第1例目となる眼皮膚白皮症6型の症例が発見された。原因遺伝子の変異の解析も進められた。

[遺伝性血管性浮腫] オンラインのレジストリシステム(Rudy)を参考に、本邦のHAEの実態に適した質問票の絞り込み、QOL調査票などを検討した。2019年9月の中間解析時点では、21名から登録申し込みがあり、8名は主治医からの確認が終了し本登録を行なった。そのうち5名より8回分の発作の記録が登録され、6回の発作は治療されていた。半数は在宅自己注射による治療が行われ、概ね24時間以内には効果が確認されていた。

2. 共通研究課題

[症例登録と疫学解析] 以下の書類からなる指定難病データベース使用申請を、厚生労働省疾病対策課に提出した。指定難病デー

タおよび小児慢性特定疾病児童等データの提供に関する申出書、研究承諾書、過去の実績資料、データベース利用についての運用管理規程および自己点検規程、各疾患の研究成果の公表様式および提供希望項目、個人情報保護に関する規定、運用フロー図、リスク分析・対応表、倫理審査研究計画書、分析目的・必要性・具体的な分析内容・分析に必要な項目・期待される効果などに関する資料。

[生体試料蓄積] 過去10年間にバンクに試料を寄託したのは合計3機関であり、試料の総数は33にとどまった。生体試料集積は順調に進まず、今後の発展性をまったく見出せなかったため、医薬基盤・健康栄養研究所難病研究資源バンクとも協議した上で、本研究事業を2019年3月31日で終了とした。なお、10年間でバンクから他施設に提供されたのは、新潟大学への天疱瘡のDNA試料5検体であった。

D. 考察

研究計画の達成度について考察するとともに、今後の課題について以下に述べる。

1. 各疾患群の研究

[天疱瘡] 本年度の研究の結果から、天疱瘡診療ガイドラインに従って治療方針を立てることの有用性が示された。その一方で、高齢者や追加治療を必要とする症例では、重篤な感染症を含む有害事象が発生するリスクが高く、注意深く観察する必要があることが示された。本年度の研究成果は論文として発表されており、ガイドライン改訂における有用なエビデンスとして、天疱瘡の診療水準の向上に有意義な情報が得られたと考えられた。

[類天疱瘡(後天性表皮水疱症を含む)] 今回の調査では、DPP4i-BPは、全体の34.1%であった。男性に多く、非炎症型の頻度が高いことは今までの報告と一致していた。また、DPP4i-BPの治療においてステロイド内服が選択されない傾向があること、DPP4i-BPと非DPP4i-BPとの比較で、重症度には有意差が見られないことは、重要な情報と考えられた。今後、ガイドライン改訂に向けて、さらなるエビデンスの集積が必要である。

[膿疱性乾癬] 以前の調査と比較して、本年度にデータを取った患者群の方が、

SF-36v2の下位尺度のすべての項目が改善していることから、生物学的製剤の適応拡大やガイドラインの整備により、膿疱性乾癬の治療の水準が向上していることが示唆された。ただし、健常な日本人と比べるとまだ低い傾向があり、さらに情報を集めてガイドラインの改訂につなげる必要があると考えられた。

[表皮水疱症] 難病対策を検討するための疾患の罹患実態の把握という点で、全国レベルでの患者数・臨床像を含めた症例集積が不可欠である。本調査は、現場の実態を反映した信頼性の高い情報となることが期待され、その結果を診療に関わる医師および患者、さらには難病政策を執行する行政等に還元する意義は大きい。

[先天性魚鱗癬] 臨床像、重症度、診療実態、患者QOLの全国疫学調査のデータ分析などから、病型間で臨床症状の多様性が見られるものの、以前に策定された診断基準および重症度分類が適正かつ妥当であることが示された。今後、さらに症例数を増やして情報を集積し、先天性魚鱗癬診療ガイドラインの策定をめざしていく。

[弾性線維性仮性黄色腫] 診療ガイドラインにより、各医療者の診療水準が高まってきたのは明らかであり、今後さらに範囲を広げて啓蒙活動が続けることが重要と考えられた。また、レジストリに登録された症例からの解析を通じて、重症度や予後を規定する因子の解明、侵襲性の低い新たな検査方法、新規治療法の開発などを模索していく。

[眼皮膚白皮症] これまでの研究を通じて設計された色素異常症診断パネルが実用化され、58 遺伝子に関して網羅的にスクリーニングできるようになったため、正確かつ迅速に本症を診断することが可能となった。引き続き、患者会との連携、ガイドラインの普及・啓蒙活動が続けていくことが重要と考えられた。

[遺伝性血管性浮腫] レジストリを用いた研究により、少数の症例からではあるが、発作時の治療が自己注射による在宅へ移行している傾向が確認できたことは有意義であった。今後、患者自身が入力したデータを活用して治療効果や QOL などを検討できれば、よりよい医療の立案と提供につながると期待される。

2. 共通研究課題

[症例登録と疫学解析] 対象疾患の臨床疫学像を確認することは、稀少難治性皮膚疾患研究の方向性を決定する上での基本情報であり、ガイドライン作成および改訂時の必須情報である。全国の患者情報を分析し、その結果を診療に携わる医師、患者・家族を含めた国民、難病政策を施行する行政等と情報共有することは有意義である。

[生体試料蓄積] 本バンク事業は、提供する試料が余剰試料であるにも関わらず、倫理審査や提供時の MTA 手続きが煩雑であることから、各共同研究機関から積極的な協力を得ることがきわめて困難であった。一方、全国には相当数の患者が存在しており、主要な医療機関で情報を共有できるシステムを構築することには意義を見出せる。たとえば、疾患名と保管している試料の種類と数だけを問う調査を全国の医療機関を対象に実施し、得られた情報を研究班のホームページなどで公開すれば、新たな研究を行うためのシーズになりうると考えられた。

E . 結論

前述したように、本研究班の目的は稀少難治性皮膚疾患における、1)診療ガイドライン作成・改訂、2)データベース作成・疫学解析、3)情報提供と社会啓発であり、各疾患群の研究と共通研究課題が協調しながら着実に目標に進んでいる。

今後も、ガイドラインの最適化、新しい診断法および治療の開発など、臨床に直結する成果を求めるとともに、QOL 調査や患者会の支援などを通じて、対象疾患の患者・家族に還元できるような研究活動を進めることが必要である。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表 (令和元年度)

1. 論文発表

書籍 (和文):

- 1) 鈴木民夫. メラノサイト. 岩月啓氏, 照井 正, 石河 晃. 標準皮膚科学第 11 版. 医学書院 (東京). 11-13, 2019
- 2) 鈴木民夫. 色素異常症. 岩月啓氏, 照井 正, 石河 晃. 標準皮膚科学第 11 版. 医学書院 (東京). 293-304, 2019

- 3) 玉井克人. 慢性炎症と疾患 適応 & 修復のサイエンス 臨床応用の最前線. 辻 真博. Bio Clinica. 北隆館 (東京). Vol.8(1): 70-74, 2019
 - 4) 玉井克人. 表皮水疱症、皮膚ノ耳鼻咽喉ノ眼ノ歯・口腔疾患. 片山一朗, 阪上雅史, 五味 文, 岸本裕充. 看護学テキスト NiCE 病態・治療編[11]. 南江堂(東京). 53-55, 2019
 - 5) 岩本和真, 高萩俊輔, 秀 道広. 遺伝性血管性浮腫. じんましん病型別治療ガイド. クリニコ出版. 101-105, 2019
 - 6) 岩永 聡, 小池雄太, 室田浩之. 首の白いぶつぶつ. 水澤英洋, 五十嵐隆, 北川泰久, 高橋 和久, 弓倉整. 指定難病ペディア 2019. 診断と治療社(東京). 136-137, 2019
- 書籍 (欧文):**
- 1) Yumi Aoyama, Takenobu Yamamoto, Hiroaki Hayashi, Tetsuo Shiohara: Expanding concept of immune reconstitution inflammatory syndrome: a new view regarding how the immune system fights exogenous pathogens. Allergy and Immunotoxicology in Occupational Health-The Next Step (Series Title: Current Topics in Environmental Health and Preventive Medicine), Springer, in press
- 雑誌 (和文):**
- 1) 中村理恵子, 大森 泰, 眞柳修平, 入野誠之, 和田則仁, 川久保博文, 山上 淳, 天谷雅行, 北川雄光. アレルギー性・自己免疫性 天疱瘡・類天疱瘡の食道病変. 消化器内視鏡. 31 (8): 1190-1193, 2019
 - 2) 山上 淳, 天谷雅行. 個別の指定難病 皮膚・結合組織系 天疱瘡[指定難病 35]. 日本医師会雑誌. 148 (特別1): 136-137, 2019
 - 3) 山上 淳, 天谷雅行. 臨床検査アップデート 天疱瘡・類天疱瘡を起こす自己抗体. Modern Media. 65 : 108-112, 2019
 - 4) 藤澤麻衣, 加賀麻弥, 平澤祐輔, 長谷川敏男, 池田志孝. 当施設で過去10年に経験した隆起性皮膚線維肉腫-1例の症例報告と7例の臨床的検討-. 皮膚臨床. 61(2): 284-285, 2019
 - 5) 鎌田麻美, 加賀麻弥, 池田志孝. ダリエー病が疑われたが遺伝子変異の同定に至らなかった1例. 第33回角化症研究会記録集. 79-82, 2019
 - 6) 作田梨奈, 竹内博美, 笹尾ゆき, 岩原邦夫, 加賀麻弥, 池田志孝. アダパレンゲルが奏功した Transient Acantholytic Dermatitis の1例. 皮膚臨床. 61(3):353-356, 2019
 - 7) 山田裕道, 清島真理子, 金蔵拓郎, 池田志孝. 皮膚疾患におけるガイドラインの位置づけ. 日本アフェレシス学会雑誌. 38(3): 179-183, 2019
 - 8) 村田真美, 浅野伸幸, 氏家英之, 山田隆弘, 下村 裕. 眼粘膜症状を呈した後天性表皮水疱症の1例. 西日本皮膚科. 81: 478-482, 2019
 - 9) 阿部優子, 穂積 豊, 鈴木民夫. 過酸化ベンゾイル (BPO) ゲルの表皮メラノサイトへの影響. 新薬と臨牀. 68: 3-8, 2019
 - 10) 尾本百香, 葉山惟大, 藤田英樹, 照井 正. アダリムマブによる治療中に乾癬性関節炎から汎発性膿疱性乾癬へ移行した1例. 皮膚科の臨床. 61: 597-601, 2019
 - 11) 岩永 聡, 小池雄太. 弾性線維性仮性黄色腫. 日本医師会雑誌. 148 特別号(1): 146-147, 2019
 - 12) 中村理恵子, 大森 泰, 松田 諭, 眞柳修平, 入野誠之, 和田則仁, 川久保博文, 山上 淳, 天谷雅行, 北川雄光. 食道良性腫瘍および腫瘍様病変の診断 天疱瘡. 胃と腸. 55: 301-303, 2020
 - 13) 山上 淳, 天谷雅行. 指定難病最前線 (Volume 98) 天疱瘡. 新薬と臨牀. 69: 54-57, 2020
- 雑誌 (英文):**
- 1) Ebens C L, McGrath J A, Tamai K, Hovnanian A, Wagner J E, Riddle M J, Keene D R, DeFor T E, Tryon R, Chen M, Woodley D T, Hook K, Tolar J: Bone marrow transplant with post-transplant cyclophosphamide for recessive dystrophic epidermolysis bullosa expands the

- related donor pool and permits tolerance of nonhaematopoietic cellular grafts. *Br J Dermatol*, 181 (6), 1238-1246, 2019
- 2) Maekawa A, Arase N, Tamai K, Nomura T, Kiyohara E, Wataya-Kaneda M, Arase H, Katayama I, Fujimoto M: Case of epidermolytic ichthyosis with impairment of pulmonary function and exacerbated skin manifestations in a late middle-aged adult. *J Dermatol*, 46 (12), e480-e482, 2019
 - 3) Murase Y, Takeichi T, Akiyama M: Aberrant CARD14 function might cause defective barrier formation. *J Allergy Clin Immun*, 143 (4), 1656-1657, 2019
 - 4) Nao N, Sato K, Yamagishi J, Tahara M, Nakatsu Y, Seki F, Katoh H, Ohnuma A, Shirogane Y, Hayashi M, Suzuki T, Kikuta H, Nishimura H, Takeda M: Consensus and variations in cell line specificity among human metapneumovirus strains. *Plos One*, 14 (4), 2019
 - 5) Okamura K, Abe Y, Hayashi M, Saito T, Nagatani K, Tanoue T, Wataya-Kaneda M, Hozumi Y, Suzuki T: Impact of a 4-bp deletion variant (rs984225803) in the promoter region of SLC45A2 on color variation among a Japanese population. *J Dermatol*, 46 (8), E295-E296, 2019
 - 6) Okamura K, Hayashi M, Abe Y, Kono M, Nakajima K, Aoyama Y, Nishigori C, Ishimoto H, Ishimatsu Y, Nakajima M, Hozumi Y, Suzuki T: NGS-based targeted resequencing identified rare subtypes of albinism: Providing accurate molecular diagnosis for Japanese patients with albinism. *Pigm Cell Melanoma R*, 32 (6), 848-853, 2019
 - 7) Saito A, Nakamura Y, Tanaka R, Inoue S, Okiyama N, Ishitsuka Y, Maruyama H, Watanabe R, Yoshida K, Ishiko A, Fujimoto M, Shinkuma S, Fujisawa Y: Unusual Bone Lesions with Osteonecrosis Mimicking Bone Metastasis of Squamous Cell Carcinoma in Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa. *Acta Derm Venereol*, 99 (12), 1166-1169, 2019
 - 8) Tanabe Y, Yamane M, Kato M, Teshima H, Kuribayashi M, Tatsukawa H, Takama H, Akiyama M, Hitomi K: Studies on differentiation-dependent expression and activity of distinct transglutaminases by specific substrate peptides using three-dimensional reconstituted epidermis. *Febs J*, 286 (13), 2536-2548, 2019
 - 9) Teramae A, Kobayashi Y, Kunimoto H, Nakajima K, Suzuki T, Tsuruta D, Fukai K: The Molecular Basis of Chemical Chaperone Therapy for Oculocutaneous Albinism Type 1A. *Journal of Investigative Dermatology*, 139 (5), 1143-1149, 2019
 - 10) Tsutsumi R, Sugita K, Abe Y, Hozumi Y, Suzuki T, Yamada N, Yoshida Y, Yamamoto O: Leukoderma induced by rhododendrol is different from leukoderma of vitiligo in pathogenesis: A novel comparative morphological study. *J Cutan Pathol*, 46 (2), 123-129, 2019
 - 11) Ujiie H, Iwata H, Yamagami J, Nakama T, Aoyama Y, Ikeda S, Ishii N, Iwatsuki K, Kurosawa M, Sawamura D, Tanikawa A, Tsuruta D, Nishie W, Fujimoto W, Amagai M, Shimizu H, Committee for Guidelines for the Management of Pemphigoid Diseases: Japanese guidelines for the management of pemphigoid (including epidermolysis bullosa acquisita). *J Dermatol*, 46 (12), 1102-1135, 2019
 - 12) Yoshihara N, Nakano H, Sawamura D, Kamata A, Matsuzaki H, Etoh T, Ikeda S: A case of junctional epidermolysis bullosa with pyloric atresia due to integrin 4 gene

- mutations. *Dermatol Open J*, 4:7-9, 2019
- 13) Kurosawa M, Uehara R, Takagi A, Aoyama Y, Iwatsuki K, Amagai M, Nagai M, Nakamura Y, Inaba Y, Yokoyama K, Ikeda S: Results of nationwide epidemiological survey of autosomal recessive congenital in Japan. *J Am Acad Dermatol*, 46(12) : 1102-1135, 2019
 - 14) Kurosawa M, Uehara R, Takagi A, Aoyama Y, Iwatsuki K, Amagai M, Nagai M, Nakamura Y, Inaba Y, Yokoyama K, Ikeda S: Results of a nationwide epidemiological survey of autosomal recessive congenital ichthyosis and ichthyosis syndromes in Japan. *J Am Acad Dermatol*, 81(5):1086-1092, 2019
 - 15) Hide M, Fukunaga A, Maehara J, Eto K, Hao J, Vardi M, Nomoto Y: Efficacy, pharmacokinetics, and safety of icatibant for the treatment of Japanese patients with an acute attack of hereditary angioedema: A phase 3 open-label study. *Allergol Int*, 69 (2), 268-273, 2020
 - 16) Kakuta R, Kurihara Y, Yamagami J, Miyamoto J, Funakoshi T, Tanikawa A, Amagai M: Results of the guideline-based treatment for pemphigus: a single-centre experience with 84 cases. *J Eur Acad Dermatol*, 2020
 - 17) Kamata A, Kurihara Y, Funakoshi T, Takahashi H, Kuroda K, Hachiya T, Amagai M, Yamagami J: Basement membrane zone IgE deposition is associated with bullous pemphigoid disease severity and treatment results. *Br J Dermatol*, 182 (5), 1221-1227, 2020
 - 18) Mai S, Nishie W, Mai Y, Natsuga K, Nomura T, Suzuki S, Araki Y, Suzuki T, Shimizu H: Speckled lentiginous nevus in a patient with Hermansky-Pudlak syndrome type 1. *J Dermatol*, 47 (1), E20-E21, 2020
 - 19) Minakawa S, Matsuzaki Y, Hashimoto T, Ishii N, Nishie W, Kayaba H, Sawamura D: Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor-associated anti-laminin-gamma1 (p200) pemphigoid in a patient with psoriasis vulgaris. *J Dermatol*, 47 (1), e25-e26, 2020
 - 20) Murase Y, Takeichi T, Kawamoto A, Tanahashi K, Okuno Y, Takama H, Shimizu E, Ishikawa J, Ogi T, Akiyama M: Reduced stratum corneum acylceramides in autosomal recessive congenital ichthyosis with a NIPAL4 mutation. *J Dermatol Sci*, 97 (1), 50-56, 2020
 - 21) Nishikawa T, Okamura K, Moriyama M, Watanabe K, Ibusuki A, Sameshima S, Masamoto I, Yamazaki I, Tanita K, Kanekura T, Kanegane H, Suzuki T, Kawano Y: Novel AP3B1 compound heterozygous mutations in a Japanese patient with Hermansky-Pudlak syndrome type 2. *J Dermatol*, 47 (2), 185-189, 2020
 - 22) Saeki H, Terui T, Morita A, Sano S, Imafuku S, Asahina A, Komine M, Etoh T, Igarashi A, Torii H, Abe M, Nakagawa H, Watanabe A, Yotsuyanagi H, Ohtsuki M, Psor Japanese Dermatological Assoc: Japanese guidance for use of biologics for psoriasis (the 2019 version). *J Dermatol*, 47 (3), 201-222, 2020
 - 23) Takeichi T, Hirabayashi T, Miyasaka Y, Kawamoto A, Okuno Y, Taguchi S, Tanahashi K, Murase C, Takama H, Tanaka K, Boeglin W E, Calcutt M W, Watanabe D, Kono M, Muro Y, Ishikawa J, Ohno T, Brash A R, Akiyama M: SDR9C7 catalyzes critical dehydrogenation of acylceramides for skin barrier formation. *J Clin Invest*, 130 (2), 890-903, 2020
 - 24) Ujiie I, Ujiie H, Yoshimoto N, Iwata H, Shimizu H: Prevalence of infectious diseases in patients

- with autoimmune blistering diseases. *J Dermatol*, 47 (4), 378-384, 2020
- 25) Has C, Bauer JW, Bodemer C, Bolling M, Bruckner-Tuderman L, Diem A, Fine JD, Heagerty A, Hovnanian A, Marinkovich P, Martinez AE, McGrath JA, Moss C, Murrell DF, Palisson F, Schwieger-Briel A, Sprecher E, Tamai K, Uitto J, Woodley DT, Zambruno G, Mellerio JE: Consensus re-classification of inherited epidermolysis bullosa and other disorders with skin fragility. *Br J Dermatol*, doi:10.1111/bjd.18921. Review.2020
- 26) Sugiyama S, Tanaka R, Hayashi H, Izumi K, Nishie W, Aoyama Y: Acquired hemophilia A in DPP4 inhibitor-induced bullous pemphigoid as an immune reconstitution syndrome. *Acta Dermato-Venereologica*, in press
- 27) Murakami M, Terui T: Palmoplantar Pustulosis: Current Understanding of Disease Definition and Pathomechanism. *J Dermatol Sci*, 2020 Mar 14 in press
- ## 2. 学会発表
- 1) 玉井克人: 骨髄間葉系幹細胞による表皮水疱症治療戦略. 第 67 回日本輸血・細胞治療学会学術総会, 2019 年 5 月 23 日, 熊本 (シンポジウム)
- 2) 杉山聖子, 青山裕美: DPP-4 阻害薬関連類天疱瘡の全国実態調査結果報告. 第 118 回日本皮膚科学会総会, 2019 年 6 月 6 日, 名古屋
- 3) 玉井克人: 間葉系幹細胞を用いた表皮水疱症治療の実際. 第 118 回日本皮膚科学会総会, 2019 年 6 月 6 日, 名古屋 (教育講演)
- 4) 玉井克人: 再生医療がもたらす近未来の医療. 第 118 回日本皮膚科学会総会, 2019 年 6 月 8 日, 名古屋 (教育講演)
- 5) Tamio Suzuki: Chemical and Environmental factors. 24th World Congress of Dermatology, Milan, Italy, 2019/6/10-15
- 6) Iwamoto K, Yamamoto B, Ohsawa I, Honda D, Hide M: The diagnosis and treatment of Hereditary Angioedema patients in Japan: A patient reported outcome survey. 第 68 回日本アレルギー学会学術大会, 2019 年 6 月 14-16, 東京
- 7) Hide M: New treatments for hereditary angioedema. 第 68 回日本アレルギー学会学術大会, World Allergy Forum 2019 年 6 月 14-16, 東京
- 8) 玉井克人: 表皮水疱症患者を対象とした再生誘導医薬開発. 第 40 回日本炎症・再生医学会, 2019 年 7 月 17 日, 神戸 (シンポジウム)
- 9) 玉井克人: HMGB1 は外胚葉性間葉系幹/前駆細胞を血中に増加させて壊死性組織損傷を修復する. 第 25 回日本遺伝子細胞治療学会, 2019 年 7 月 23 日, 東京 (シンポジウム)
- 10) 玉井克人: 皮膚の恒常性維持における末梢循環性外胚葉由来間葉系幹細胞の役割. 第 37 回日本美容皮膚科学会総会・学術大会, 2019 年 7 月 27 日, 熊本 (教育講演)
- 11) 玉井克人: 間葉系幹細胞を利用した表皮水疱症治療. 再生・細胞医療最前線 2019, 2019 年 8 月 2 日, 神戸 (基調講演)
- 12) 清水佳祐, 葉山惟大, 藤田英樹, 照井 正: 慢性好酸球性肺炎に対してプレドニゾロン内服中に汎発性膿疱性乾癬が再燃した 1 例. 第 34 回日本乾癬学会学術大会, 2019 年 8 月 30-31, 京都
- 13) Shimomura Y: Genetic Skin Diseases. 14th Annual Congress of Dermatology, Beirut, Lebanon, 2019/10/3
- 14) Tamio Suzuki: Chemical Induced Vitiligo: Rhododendol leukoderma. 42nd PDS Annual Convention + 10th ASPCR Congress, Manila, Philippines, 2019/11/5-8
- 15) Tamio Suzuki: Hereditary Pigment Disorders including Albinism. 42nd PDS Annual Convention + 10th ASPCR Congress, Manila, Philippines, 2019/11/5-8

- 16) Tamio Suzuki: Analysis of post-inflammatory hyperpigmentation (PIH) using a new model mouse. 20th Hamchun Dermatology Symposium, Seoul, Korea, 2019/12/7
- 17) 玉井克人: 再生誘導医薬 HMGB1 ペプチドの開発. 第9回 DDS 再生医療研究会 (第11回 多血小板血漿 (PRP) 療法研究会と共催), 2019年12月22日, 京都 (特別講演)
- 18) 玉井克人: 表皮水疱症に対する根治的治療法開発の現状と展望. 第41回

水疱症研究会, 2020年1月10日, 松山 (特別講演)

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