

**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**

**天疱瘡診療ガイドラインに基づいた治療成績の検討**

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

**研究要旨** 2010年に発表された天疱瘡診療ガイドラインに準拠した治療の成績を検証した。対象となった中等症以上の84名の天疱瘡患者の内訳は、尋常性天疱瘡（PV）が53名、落葉状天疱瘡（PF）が28名、増殖性天疱瘡が3名で、84例中83例（98.8%）で寛解（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）が達成されていた。58例（69.0%）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、治療開始前の臨床症状スコア（PDAI）に有意差が見られた（それぞれの平均値23.8、44.2、 $P < 0.001$ ）。有害事象は67例（79.7%）に発生しており、感染症（56件）、血清肝酵素上昇（38件）、糖尿病（19件）の順に多かった。高齢者や追加治療を必要とする患者では、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唆された。本研究で得られた情報は、ガイドラインの改訂に有用なエビデンスとなり、天疱瘡の診療水準の向上に有意義と考えられた。

## A．研究目的

従来、天疱瘡診療の問題点は、担当する医師と経験に依存する部分が多いことであったが、2010年に発表されたガイドラインで全国共通の基本指針が示された。ガイドラインでは、天疱瘡の治療を開始する際の到達目標として、国際的な定義に従って「寛解」つまり「プレドニゾロン（PSL）0.2mg/kg/日または10mg/日以下および最小限の補助療法（免疫抑制薬など）の併用により、天疱瘡の皮疹のない状態を維持すること」と設定し、治療導入期と治療維持期に分けて治療計画を立てることを提唱している。目標を達成するためには初期治療が重要であり、中等症以上の症例に対するステロイドの初期投与量はPSL 1mg/kg/日と推奨されている。治療導入期には、臨床症状スコアであるPDAI（pemphigus disease area index）を用いて病勢を評価し、初期治療の効果が不十分な場合には、血漿交換などの追加治療を検討すべきである。治療維持期には、臨床症状と血清抗体価を観察しながら、注意深くステロイドを減量していくことになる。

天疱瘡診療ガイドラインは、天疱瘡の診療にあたる上での基本指針を提示した点で

有意義であるが、さらに診療の水準を上げるためには、現在のガイドラインの評価と検証が不可欠である。本研究の目的は、ガイドラインに基づいて治療された天疱瘡患者の治療成績を検討することである。

## B．研究方法

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。

### （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にて審査され、承認されている。

## C．研究結果

本研究に登録された84名の患者の内訳は、尋常性天疱瘡（PV）が53名、落葉状天疱瘡（PF）が28名、増殖性天疱瘡が3名であった。男性35名、女性49名、平均年齢は54.3歳（範囲：16～90歳）、追跡期間の

平均は5.0年(2.1~8.7年)であった。治療開始前のPDAIは、平均31.6(範囲:9~117)であり、重症(PDAIが25以上)41例、中等症43例(PDAIが9以上25未満)であった。治療開始前のDsg1(PF)またはDsg3(PV)に対する自己抗体価(ELISA値)の平均は755.2(範囲:23.2~14993.9)であった。PSLの初期投与量は77例(91.7%)で1mg/kg/日、残りの7例(8.3%)で0.5mg/kg/日であった。11例(13.1%)は、悪性腫瘍の既往歴や高齢のためPSL単独投与となった。残りの73例(86.9%)には、免疫抑制剤薬(アザチオプリン69例、シクロスポリン4例)が併用された。その他の追加治療を必要とした患者は32例(38.1%)であり、その中には免疫グロブリン大量療法(IVIG)が23例、血漿交換が20例、ステロイドパルス療法が17例、シクロホスファミドパルス療法が3例含まれていた。これらは、特に難治例に対しては様々な組み合わせで集学的に施行されていた。さらに治療抵抗性であった9例では、ヒト抗CD20モノクローナル抗体が投与されていた。

観察した84例中83例(98.8%)で、寛解が達成されていた。寛解に到達できなかったのは、PV患者1例のみであった。寛解までの期間の平均は13.9ヶ月(範囲:6.6~84.6ヶ月)であった。58例(69.0%)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。そのうち、6例は寛解に達する前のステロイド漸減中、他の6例は寛解を達成した後に見られた。

なお、追加治療を必要とした「追加治療(+)群」と、必要としなかった「追加治療(-)群」を比較すると、治療開始前のPDAIに有意差が見られた(追加治療(-)群の平均23.8と追加治療(+)群の平均44.2、 $P < 0.001$ )。その一方で、治療開始前の自己抗体価(ELISA値)には有意差が見られなかった。また、1年以内に寛解に到達した群としなかった群を比較したところ、治療開始前のPDAIおよびELISA値に有意差は認められなかった。

治療中の有害事象は、国立がん研究機関のがん治療評価プログラムで公表されている「有害事象共通用語基準」(v5.0)に基づいて定義・分類した。本試験では、67例

(79.7%)に有害事象が発生した。90歳の患者が観察期間中に消化管出血で死亡したが、治療による副作用が直接の原因かどうかは不明であった。有害事象の内訳は、感染症( $n=56$ )、血清肝酵素上昇( $n=38$ )、糖尿病( $n=19$ )、高脂血症( $n=9$ )、高血圧症( $n=7$ )、白血球数減少( $n=7$ )、薬疹( $n=7$ )、血小板数減少( $n=5$ )、骨粗鬆症( $n=5$ )、脊椎骨折( $n=4$ )となっていた。グレード3以上の有害事象は38例(45.2%)に発生した。すべての感染症は、適切な抗生物質、抗ウイルス剤、抗真菌剤で治療され、全例で治癒となっていた。追加治療(-)群と追加治療(+)群を比較すると、すべての有害事象の発生件数には両群間で有意差はなかった(それぞれ73.1%、90.6%、 $P=0.09$ )。しかし、重篤な感染症の発生(それぞれ1.9%、25.0%、 $P=0.002$ )およびグレード3以上の有害事象の発生(それぞれ30.8%、68.8%、 $P=0.001$ )には、両群で有意差が見られた。

## D. 考察

本研究では、ガイドラインに準拠した天疱瘡の治療成績について検証した。治療開始1年以内に69.0%、2年以内に92.9%の症例が寛解を達成しており、ガイドラインの有用性が示された。また、治療期間中に再発した患者は12例(14.3%)であり、単純な比較は難しいが先行研究(20.1~81.8%)よりも低い傾向にあった。寛解率が高く、再発率が低い理由は不明だが、我々の施設では治療開始時から免疫抑制薬を併用していることが関係している可能性がある。ガイドラインでは、ステロイド減量中の再発を防ぐ意味でも初期治療の重要性が強調されており、PSLの標準的な初期投与量は1mg/kg/日となっているが、その妥当性が示されたとも言える。ただし海外のガイドラインでは、抗CD20抗体療法であるリツキシマブを初期治療として投与することで、高い寛解率が得られることを示した最近の報告を受け、リツキシマブを第一選択薬とする海外のガイドラインも出てきている。近い将来、天疱瘡へのリツキシマブの導入は、天疱瘡の診療ガイドラインや治療成績に大きな影響を与えると予測される。

難治例の状況を検討するために、追加治療を行った群と行わなかった群に分け、治療前の要因と治療成績を比較した。その結

果、追加治療(+)群では、治療前のPDAI(重症度)が高く、治療経過中に重症感染症を含む重篤な副作用に苦しんでいる患者が多いことがわかった。一方、年齢や治療前の自己抗体価(ELISA値)、寛解までの期間、再発率には、両群間で有意差は認められなかった。難治例で追加治療を開始する際には、有害事象に特に注意すべきであることが示されるとともに、治療開始前に予後を予測することの難しさが、データからもあらためて示された。

本研究では、67例(79.7%)の患者で有害事象が発生し、そのうちグレード3以上が38例(45.2%)であった。これは先行研究(53.7~81.8%)よりも高い水準であり、天疱瘡の治療が生命を脅かす可能性があることが浮き彫りになった。以前の報告と同様、有害事象の大部分は感染症が占めていた。また、複数の追加治療を受けている患者では、白血球減少、糖尿病などの様々な有害事象に加えて、日和見感染症や重度の感染症のリスクが高いことが示唆された。

## E. 結論

本研究の結果から、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。本研究は、ガイドラインの改訂に有用なエビデンスとなり、天疱瘡の治療水準の向上に有意義と考えられた。

## F. 研究発表(令和元年度)

### 1. 論文発表

#### 雑誌(和文):

- 1) 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
- 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): S136-S137, 2019
- 3) 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

- 4) 山上 淳, 天谷雅行. 指定難病最前線(Volume 98) 天疱瘡. *新薬と臨床*. 69: 54-57, 2020
- 5) 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

#### 雑誌(欧文):

- 1) Yamagami J, Amagai M: A two-step immunoblot assay for serological diagnosis of anti-laminin gamma-1 pemphigoid. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 33 (4): 632, 2019
  - 2) 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
  - 3) Nomura H, Amagai M: Is Local Production of Autoantibodies in Skin Lesions Relevant in Pemphigus? *J Invest Dermatol*, 140 (2): 275-276, 2020
  - 4) 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
- ### 2. 学会発表
- 1) 矢富良寛, 古市祐樹, 高橋ちあき, 田中 諒, 竹内紗規子, 栗原佑一, 船越建, 谷川瑛子, 天谷雅行, 光石彬史, 菊池 拓, 高杉亜里紗, 和田直子, 山上淳: 閉塞性細気管支炎のみが増悪した濾胞性リンパ腫に伴う腫瘍随伴性天疱瘡の1例. 第885回日本皮膚科学会東京地方会(合同臨床地方会), 2019年7月20日, 東京
  - 2) 野澤優, 朝倉涼平, 山上 淳, 天谷雅行, 船越 建: 激しい腹痛と肝機能障害を伴い重症化した内臓播種性水痘ウイルス感染症の1例.

- 第886回日本皮膚科学会東京地方会，2019年10月19日，東京
- 3) Egami S, Watanabe T, Nomura H, Takahashi S, Yamagami J, Ohara O, Amagai M: Single-cell RNA-seq reveals the transcriptional landscape and heterogeneity of autoreactive B cells in pemphigus patients.44th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, Aomori, Japan, 2019/11/8-10
- 4) Ishii K, Yoshida K, Yamagami J, Amagai M, Stanley J R, Ishiko A: Pemphigus autoantibodies directly inhibit heterophilic desmoglein 3-desmocollin adhesion by steric hindrance.44th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, Aomori, Japan, 2019/11/8-10
- 5) Takahashi H, Isami K, Amagai M. Evaluation on cytokine and transcriptional factor impacts on cholesterol 25-hydroxylase induction in CD4+ T cells.44th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, Aomori, Japan, 2019/11/8-10
- 6) Kamata A, Takahashi H, Yoshida H, Yamagami J, Amagai M. IL-27 is crucial in anti-desmoglein 3 autoantibody production in pemphigus vulgaris mouse model.48th Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology, Hamamatsu, Japan, 2019/12/11-13
- 7) 白木沙由理, 栗原佑一, 江上将平, 天谷雅行, 氏家英之, 山上淳: 水疱性類天疱瘡患者のBPDAIスコアと重症度インプレッションによる予後予測の試み. 第41回水疱症研究会, 2020年1月10-11, 愛媛
- 8) Ishii K, Yamagami J, Amagai M, Stanley J R, Ishiko A: Pemphigus vulgaris IgG autoantibodies directly inhibit heterophilic desmoglein 3-desmocollin 3 adhesion by steric hindrance.77th Annual Meeting of Society for Investigative Dermatology, Chicago, USA, 2019/5/8-11
- 9) Amagai M: Immune pathogenesis of pemphigus.24th World Congress of Dermatology, Milan, Italy, 2019/6/10-15
- 10) Amagai M: New insights into the pathogenesis of pemphigus.24th World Congress of Dermatology, Milan, Italy, 2019/6/10-15

## G . 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**

**DPP-4 阻害薬関連類天疱瘡の全国実態調査**  
**および類天疱瘡診療ガイドライン英語版の作成**

**研究分担者 青山 裕美 川崎医科大学皮膚科 教授**  
**研究分担者 清水 宏 北海道大学大学院医学研究院 特任教授**

**研究要旨** 我々は2016年1月1日から同年12月31日に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を受診したDPP4-阻害剤による水疱性類天疱瘡(BP)の全国調査を行った。DPP4阻害薬内服あり(DPP4iBP)は243人(34.1%)、なし(Non-DPP4iBP)は461人(64.6%)を対象とした回答を元に、臨床的な特徴を検討した。その結果を参考に、DPP4iBPに対する対応案を提案した。今後、診断治療ガイドラインを作成するためのエビデンスの収集が継続して必要である。

また、2017年に日本皮膚科学会雑誌に公表した「類天疱瘡(後天性表皮水疱症を含む)診療ガイドライン」を英文化し、The Journal of Dermatology誌にて公表した。

## A. 研究目的

糖尿病治療薬であるDPP4-阻害剤による水疱性類天疱瘡(BP)は、2011年にPasmaziらが報告して以来、国内外で多数の症例が報告されている。薬疹データベースを用いた統計では、グリプチン製剤(ビルダグリプチン、シダグリプチン、リナグリプチン)は他の糖尿病治療薬に比べて、BPを発症する頻度が高いと指摘されている。軽症例ではDPP4阻害剤を中止するだけで軽快することもあるが、中等症重症例もある。BP治療の基本であるステロイド薬が糖尿病を悪化させる可能性があり、治療指針が必要とされている。現在DPP4阻害薬内服患者に対する診療指針がないため、DPP4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、DPP4阻害薬内服中に生じた類天疱瘡患者の今後の治療方針計画に役立てるために全国調査を計画した。

また、本研究事業によって以前に作成された「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、2017年)の更なる普及を目指し、英語版を作成することとした。

## 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と診断された患者とし、質問紙法(郵送)

を用いて既存情報を収集した。

調査票の項目としては、BP診断時のDPP4阻害薬内服(シタグリプチン、ビルダグリプチン、アログリプチン、リナグリプチン、テネリグリプチン、アナグリプチン、サキサグリプチン、トレラグリプチン、オマリグリプチン、アログリプチン/ピオグリタゾン、ビルダグリプチン/メトホルミン)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(CLEIA)、抗BP230抗体価(ELISA)、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。

用語定義：DPP4阻害剤内服していたBP症例をDPP4iBP、内服していなかった症例をNonDPP4iBPと定義し、コントロール群として扱った。非炎症型皮疹とは、じんましん様紅斑や水疱周囲の紅斑がないかあっても乏しい水疱と定義した。

(倫理面への配慮)川崎医科大学倫理審査(承認):2571

統計方法 患者年齢・精査、炎症型皮疹/非炎症型皮疹とBPDAI:2検定、DPP4i内服の有無とBPDAI:t-test, Wilcoxon signed rank testを用いて解析した。

診療ガイドライン英語版の作成において

は、2017年の日本語版をベースに一部の内容をupdateし、英文化したものを共著者校正を経たのちにThe Journal of Dermatology誌に投稿した。

## C. 研究結果

対象施設669施設中、参加表明施設は131施設であった。うち回答施設は94施設あり回収率は71.8%であった。回収した回答の対象になったBP患者は713人(施設平均7.56人)であった。うちDPP4阻害薬内服あり(DPP4iBP)は243人(34.1%)、なし(Non-DPP4iBP)は461人(64.6%)、無回答9人(1.3%)であった。94施設を受診した1年間の新規BP患者数は、主研修施設37施設358人(平均9.67人)、研修施設57施設355人(平均6.22人)であった。BPは一般的な疾患であるが主研修施設にも受診していることが明らかになった。

患者の平均年齢はDPP4iBPとNonDPP4iBPで有意差はなく( $P=0.91$ )、性別は有意にDPP4iBPで男性が多かった( $P<0.01$ ) (図1)。

DPP4iBPとnonDPP4iBP間で臨床症状重症度に差があるか検討するためにBPDAI(皮膚びらん水疱スコア、皮膚膨疹紅斑スコア、粘膜びらん水疱スコア)値を比較してみたが、いずれのスコアも有意差はなかった(図2)。DPP4阻害薬内服の有無と皮疹型(炎症型皮疹、非炎症型皮疹)について検討すると群間に差があり、DPP4iBPでは炎症型皮疹を示す割合がnonDPP4iBPより多いと考えられた( $P<0.01$ ) (図3)。

DPP4iBPとnonDPP4iBPで抗体プロフィールの違いはあるか? 抗BP180NC16a抗体の値はDPP4阻害薬内服の有無との関連は見られなかった( $P=0.69$ ,  $P=0.13$ )。抗BP230抗体はNonDPP4iBP群で有意に高かった( $P<0.11$ ) (図4)。

治療の実態 DPP4iBPにおいてはステロイド内服治療が選択されない傾向にあった( $P=0.046$ ) (図5)。

BPと診断後に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%、追加治療が抗生剤、ジアフェニルスルホン、抗アレルギー薬であるものを含めると17.6%であった。寛解に至るまでの期間は平均2.87か月(標準偏差2.9、最小0.2か月、最大17か月)であった。

治療強度を弱(ステロイド外用、ニコチン酸アミド、レクチゾール、抗生剤)強(ステロイド全身投与、ステロイドパルス治療、免疫抑制剤、大量ガンマグロブリン、血漿交換)と分類して行ったロジスティック回帰多変量解析では、抗BP180NC16a抗体陰性例はDPP4内服歴に拘わらず軽微な治療の追加で寛解に至ることを予想させた( $P<0.01$ ) (図6)。

原因候補薬剤

DPP4iBPにおけるDPP4阻害薬の種類はビルダグリプチンが最多で37.2%、つ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%であった(図7)。

「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、The Journal of Dermatology誌に受理され、2019年12月号に掲載された。

## D. 考察

DPP4iBPはBP全体の34.1%あり、男性に多く、非炎症型皮疹の頻度がnonDPP4iBPと比較して多いことが示された。また治療においてステロイド内服を選択されない傾向にあった。一方で、DPP4阻害薬内服の有無はBPDAIに關与しなかった。DPP4阻害薬内服の有無が重症度を左右しないということが明らかになった。

男性が多いことや非炎症型の皮疹がnonDPP4iBPより多いことは既報告に合致する結果であった。しかし今回の調査では、DPP4阻害薬内服の有無にかかわらず、炎症型皮疹の頻度が多かった。DPP4阻害薬は薬剤性BPを誘導しやすいが、特異的な臨床を誘導する傾向はないと言える。これは、一般に薬疹の臨床像は紅斑丘疹からTEN型まで幅広くみられることに合致する。

自己抗体プロフィールに差があるか、抗BP180抗体(NC16aと全長BP180)、抗BP230抗体についても調査検討した。抗BP180NC16a抗体ではDPP4iBPとNonDPP4iBPとで有意差はみられなかったが、抗BP230抗体についてはNonDPP4iBPにおいてDPP4iBPと比較して有意に高い値を示した。これは過去の報告においてDPP4iBPでは全長型抗BP180抗体が陽性になりやすいという報告を与えても考えず抗BP180全長抗体を獲得したのちにepitope

spreading し抗 BP180NC16a 抗体を獲得し、細胞内タンパク質である抗 BP230 の抗原性を獲得するという病態を創造させ、興味深い。今回の検討で全長 BP180 抗体や抗 BP230 抗体を検討した症例数が少ないため、その点を考慮しておく必要はある。

また、今回の検討で DPP4iBP の 77%において DPPi を中止されていることが判明した。また DPP4iBP の 17.6%は中止や軽微な治療のみで、平均 2.87 か月で寛解することが示された。本来は中止や軽微な治療のみで寛解する例にも DPP 4 阻害薬中止で経過をみずに診断と同時にステロイド内服治療が選択されている可能性があり、実際にはもう少し高い割合で、薬剤中止のみで寛解する症例があると考えられる。

薬剤別に検討すると、DPP4iBP の内服薬剤は、ビルダグリプチンとリナグリプチンで過半数を超え、シタグリプチン、テネリグリプチンと続いた。厚生労働省ホームページ第三回 NDB オープンデータを参照すると、調査期間と最も重複のある H27 年度での処方量はシタグリプチンが最多で、ビルダグリプチン、アログリプチンと続いている(図 8)。薬剤により BP 惹起しやすさに差がある可能性がある。

DPP4 阻害薬の各薬剤の差異については、フランス医薬品ビジランスセンターからの解析においても、報告オッズ比がビルダグリプチンが 225.3 (95% 信頼区間: 148.9-340.9)と極めて高く、シタグリプチン 17.0(8.9-32.5)、サキサグリプチン 16.5 (2.3-119.1)と続いた。日本の報告でも薬剤別に報告オッズ比がビルダグリプチン 105.33(88.54-125.30)、テネリグリプチン 58.52(42.75-80.10)、リナグリプチン 28.96(21.38-39.23)と続き、ビルダグリプチンで特に高い結果が得られ、薬剤による差が示された。さらに、トレンド分析では、DPP4 阻害薬の報告オッズ比が 69.49 (34.50-139.99)、各薬剤ではビルダグリプチン、テネリグリプチン、リナグリプチンでは有意差がみられたが、統計学的有意差がシタグリプチン、サキサグリプチン、アログリプチンでは消失した。その理由として、彼らは DPP4 阻害薬の基質選択性の低さや拡散領域の高さが関連するかもしれない。現時点で知られている DPP4 阻害薬の各薬剤の違いとして、ジペプチド構造を模倣し

た化学構造を持つ薬剤と持たない薬剤、腎排泄か単純排泄か消失経路の違い、チトクローム P450 系との相互関係の有無、DPP8 や 9 など DPP4 と構造が類似しているほかの酵素への選択性の違い、血中半減期と一日の服薬回数の違い、DPP4 を阻害する際の結合様式の違いなどが知られているが、薬剤性 BP を起こしやすい薬剤の特徴と薬剤性 BP の発症機序は不明な点が多い。我々の検討では、症例数の多かったビルダグリプチン(97例)、リナグリプチン(62例)、シタグリプチン(36例)、テネリグリプチン(32例)について検討を行なったところ年齢、性別、BPDAI 各スコア、炎症型皮疹/非炎症型皮疹について有意な差はみられなかった(データ非表示)。このことから、発症頻度には差があるものの、発症した疾患については薬剤による差はないと考えている。

特定の薬剤によって疾患が生じていることを証明するには、中止により軽快し再投与で再発することを提示するか、病態と密接に関連する生体反応が生じることを vitro か vivo で証明する必要がある。今回の調査では、再投与試験を行って臨床症状の再燃を確認したり、抗体価の増加を確認している症例は少ない。一般的な薬疹ではリンパ球幼弱化試験が根拠となって原因薬を推定するが、薬剤性 BP では陽性例が少ないので診断に用いることができない。そのため、薬剤との因果関係が直接的間接的に証明できていない症例が殆どであることが本疾患の診断に関する大きな問題点であり課題である。

## E . 結論

日本では 2017 年に水疱性類天疱瘡の治療ガイドラインが改訂され、本邦ではこれを参考に治療が組み立てられている。現在、DPP4iBP に関する治療指針は含まれていない。ガイドラインに則ったうえで、DPP4i を内服中に生じた BP についてはまず DPP4i を中止し、軽症の場合は通常の BP と同様に 2 週間ごとに経過をフォローし治療方針について検討を行ない、中等症や重症例、特に非炎症型皮疹については DPP 4 i 中止により改善する群が含まれている可能性が多いと考えられることから、DPP 4 i 中止後、細かく経過をみて、全身ステロイド投

薬が不要な患者を見つける必要がある。協議検討前の私案であるが、治療方針案を提示する。

DPP4iBP に関連する臨床的な課題は数多くある。薬剤を中止して軽快する症例があるが、その平均寛解期間が 2-3 ヶ月と長いので、軽快悪化を推定するバイオマーカーが必要である。DPP4iBP 基礎疾患に糖尿病があるのでステロイド治療を導入による長期予後の検討を行い、導入のリスクとベネフィットを明確にする必要がある。今後、治療ガイドライン策定にむけてエビデンスの集積と構築が必要である。

## F . 研究発表（令和元年度）

### 1. 論文発表

- 1) 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

### 2. 学会発表

- 1) 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 階日本皮膚科学会総会, 2019 年 6 月 6 日, 名古屋

## G . 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

謝辞 本研究に協力いただきました, 慶應大学 皮膚科 山上 淳先生, 北海道大学 皮膚科 氏家英之先生 西江 渉先生 順天堂大学 衛生学 黒沢美智子先生に深謝します。

図1 患者背景

	Total	DPP4iBP	Non-DPP4iBP	P Value
<b>n</b>	704	243(34.1%)	461 (64.6%)	
年齢, 平均(SD)	76.6(12.5)	76.7(9.4)	76.6(13.9)	0.91
95% CI	75.7-77.5	75.5-77.8	75.3-77.8	
男性 n.(%)	369	159(65.7)	210(45.55)	<0.01
女性 n.(%)	334	83(34.2)	251(54.4)	

図2 DPP4 阻害剤内服歴有 (DPP4iBP) と無 (non-DPP4iBP) で BPDAl スコアに違いはあるか？

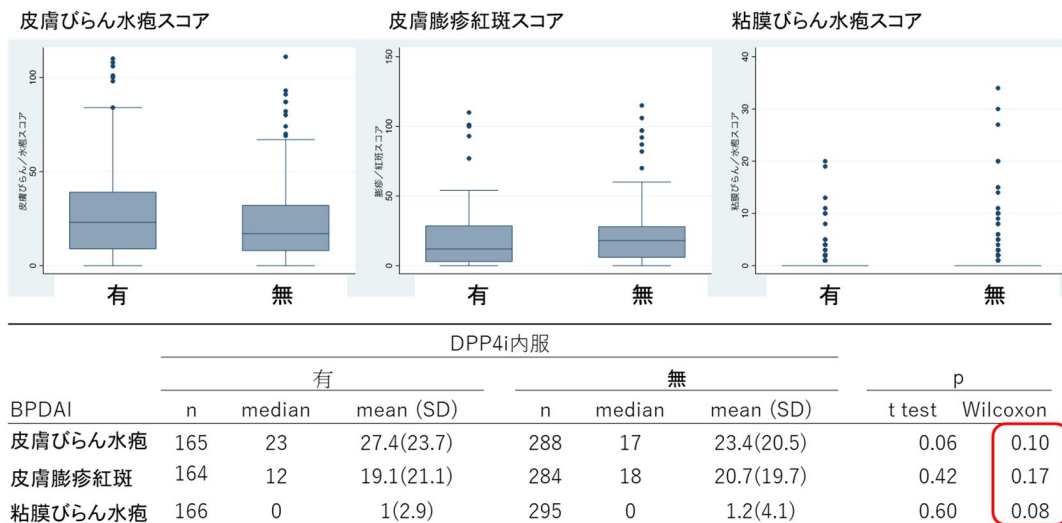
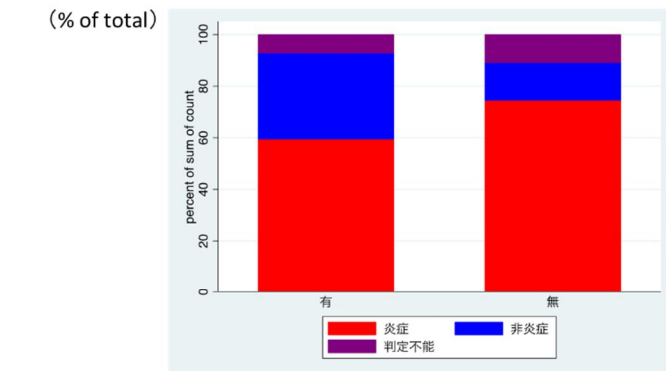


図 3 DPP4iBP 群にどれくらい炎症型皮疹/非炎症型皮疹がみられるか？ nonDPP4iBP と違いはあるか？

(非炎症型皮疹：じんましん様紅斑や水疱周囲の紅斑がないかあっても乏しい水疱)



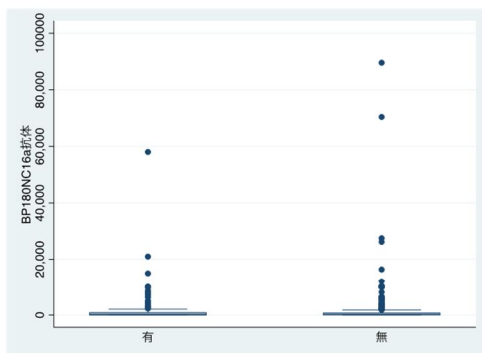
	DPP4i内服			
	有		無	
発疹型	n	%	n	%
炎症	141	59.5	322	74.5
非炎症	79	33.3	63	14.6
判定不能	17	7.2	47	10.9

カイ2乗検定  
P<0.01

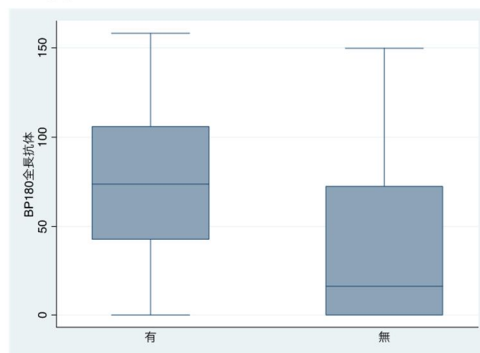
DPP4阻害薬内服のある群では非炎症型皮疹が多い傾向にある。

図 4 DPP4i 内服の有無と抗体価

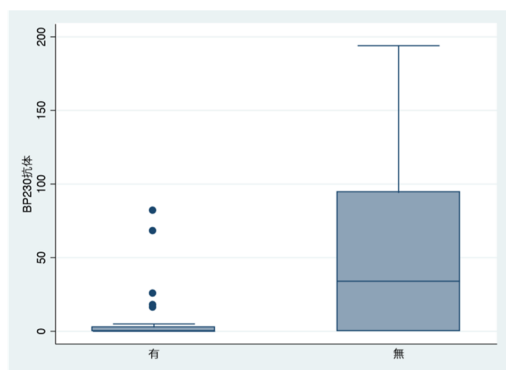
NC16a



全長



	DPP4i内服						p	
	有			無			Wilcoxon	t test
	n	median	mean (SD)	n	median	mean (SD)		
BP180NC16a抗体価	242	151.7	1245.6(4397.6)	452	156.5	1306.6(5898.7)	0.69	0.89
BP180全長抗体価	34	73.8	74(45.1)	9	16.1	49.1(60.1)	0.13	0.18



	DPP4i内服						P
	有			無			
	n	median	mean (SD)	n	median	mean (SD)	
BP230抗体価	25	0	8.7(21.1)	34	34	51.1(55.8)	<0.01

図5 選択された治療法

	DPP4有り (n=243)	DPP4なし (n=461)	P Value
ステロイド内服	188	385	0.046
ステロイド外用	145	243	0.078
ミノマイシン	100	164	0.146
ニコチン酸アミド	91	139	0.05
免疫抑制剤	24	45	0.96
大量γグロブリン点滴療法	23	40	0.73
ステロイドパルス治療	19	25	0.21
レクチゾール	13	17	0.3
血漿交換療法	10	17	0.78
その他			

(Pearson chi2 test)

図6

治療法強弱に対するOR	OR	P> z	95%CI	
DPP4i内服有無				
有	1.00			
無	1.47	0.10	0.94	2.30
発症時年齢	1.00	0.67	0.99	1.02
性別				
男	1.00			
女	0.95	0.83	0.62	1.47
BP180NC16a抗体	1.00	0.00	1.00	1.00
発疹型				
炎症	1.00			
非炎症	0.74	0.23	0.45	1.21
判定不能	0.68	0.25	0.35	1.32

図7 DPP4i の原因候補薬剤

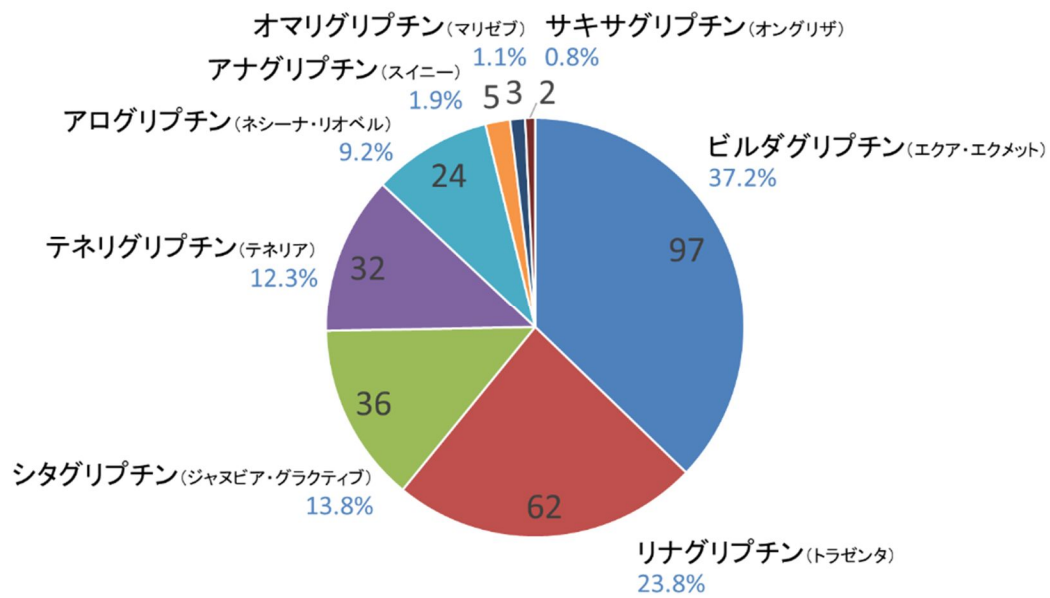


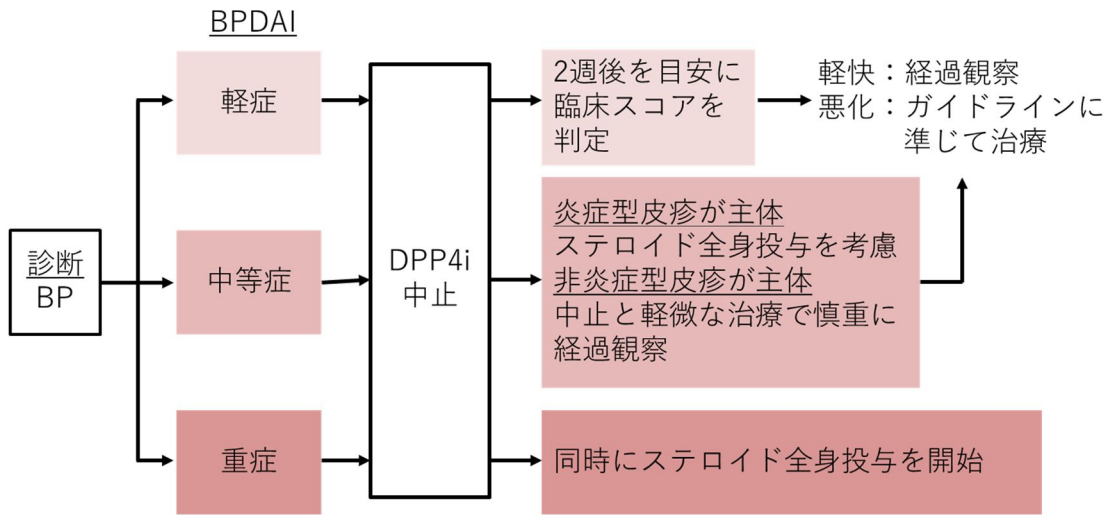
図8 2016年本邦におけるDPP4i処方件数

薬剤	H27年度処方量 * 錠 (%)	DPP4iBPに おける処方 症例数
シタグリプチン(グラクティブ・ジャヌビア)	532801358 (35.4)	③ 36
ビルダグリプチン(エクア・エクメット)	418386614 (27.8)	① 97
アログリプチン(ネシーナ・リオベル)	161795141 (10.8)	24
リナグリプチン(トラゼンタ)	160305844 (10.7)	② 62
テネリグリプチン(テネリア)	119180305 (7.9)	24
アナグリプチン(スイニー)	68268782 (4.5)	5
サキサグリプチン(オングリザ)	43604760 (2.9)	2
	1504342804	261

図9

### DPP4i内服BP患者の治療方針 <私案>

類天疱瘡診療ガイドライン（2017）に基づいた診断治療を基礎とする



治療効果判定：BPDAI、抗BP180NC16a抗体価を参考にする

**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 調査とガイドラインの改定**

**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** SF-36v2 を用いた膿疱性乾癬患者の QoL 調査を行い、10 年前のデータと比較し QoL が改善しているかを調べた。令和 2 年 3 月までに 82 名の患者のデータを集め、H15-19 年に岡山大学の集めたデータと比較した。統計学的解析の結果 SF-36v2 のすべての下位尺度が統計学的に有意に改善していた。また膿疱性乾癬（汎発型）診療ガイドラインの改定の準備を行っている。

**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 本大学医学部皮膚科学系皮膚科学分野 助教

**A . 研究目的**

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。このデータと比較するために同様の方法でデータを集め、QoL が改善しているかを統計学的に解析した。

また本邦において膿疱性乾癬（汎発型）のガイドラインが策定されており、昨年度までに英文版を作成した。これを踏まえ次の改定の準備を行う。

**B . 研究方法**

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。また治療を開始した患者では

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。

また治療により QoL の改善がみられるかを調べるため、新規に治療を始めた患者では治療開始時、3 か月後、6 か月後に SF-36v2 の記載を行った。

統計解析には GraphPad Prism8 (GraphPad Software Inc. La Jolla, CA, USA)を用いた。

ガイドラインの改定の準備をするために情報収集を行った。

**（倫理面への配慮）**

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**

膿疱性乾癬患者の QoL

令和 2 年 3 月 31 日までに 88 名の患者のデータを収集した（現在群）。うち 6 名はデ

ータが不完全であったため解析から除外した。H15-19までに岡山大学の集めたデータ（過去群）は105名であった。

過去群 105名（男性36名、女性69名）、現代群82名（男性45名、女性36名）であった。

過去群では急逝汎発性膿疱性乾癬：99名、疱疹状膿痂疹2名、アロポー稽留性肢端皮膚炎0名、病型不明3名であった。それに対して現代群では急逝汎発性膿疱性乾癬：79名、疱疹状膿痂疹0名、アロポー稽留性肢端皮膚炎0名、病型不明2名であった。

Sf-36v2の下位尺度[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]の平均値を過去群と現在群で比較し検定した。

下記に過去群：現在群を示す。

身体機能

38.28 ± 19.82 : 42.52 ± 20.22

日常役割機能（身体）

38.05 ± 15.55 : 41.89 ± 12.66

体の痛み

44.13 ± 13.20 : 45.93 ± 12.66

全体的健康観

38.84 ± 10.27 : 43.72 ± 8.92

活力

42.07 ± 11.20 : 45.21 ± 10.73

社会生活機能

37.51 ± 14.63 : 46.12 ± 12.35

日常役割機能（精神）

38.74 ± 15.13 : 41.55 ± 15.07

心の健康

41.50 ± 11.34 : 45.95 ± 12.48

一部の下位尺度がD'AgostinoのK二乗検定にて正規分布をしなかったため、Mann-Whitney U検定を行った。その結果すべての下位尺度で統計学的に有意に現在群の値が改善していた ( $p < 0.0001$ )。

新規に治療を始めた患者では治療開始時、3か月後、6か月後にSF-36v2の記載を行ってもらったが、データがそろった患者は4名しかおらず、一定の傾向はみられなかった（図2）。

ガイドラインの改定

日本語版のガイドラインは2014年版が

最新版である。昨年度までに我々は英訳し、「Japanese Guidelines for the Management and Treatment of Generalized Pustular Psoriasis: The New Pathogenesis and Treatment of GPP」としてThe Journal of Dermatology誌に掲載された。時期の改定のための情報収集を行っている。本ガイドラインの問題点として、希少疾患であるため薬剤間の臨床効果を比較する試験の実施が難しく、薬剤選択の順番が不明であることが指摘されている。また、海外の学会にて掌蹠膿疱症がガイドラインに入っていないことが指摘されているが、掌蹠膿疱症は病因が異なるため、別疾患とするのが妥当である。

## D. 考察

SF-36v2の下位尺度のすべての項目が現在群で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が進歩していることが示唆される。しかし依然として健常日本人のデータよりは低いため、今後も治療法の最適化などの努力が必要である。また治療開始後、3か月後、6か月後のSf-36v2のデータの解析を行ったが、一定の傾向がみられなかった。解析した数が4名と少なかったため、今後症例数を増やしていきたい。

ガイドラインは英訳し、The Journal of Dermatology誌に掲載された。2020年3月の時点で11回引用されており、一定の評価が得られていると考える。海外においては掌蹠膿疱症が記載されていないと誤解されているため、今後さらに情報発信に努めたい。また改定に向けての準備を行っている。

## E. 結論

膿疱性乾癬患者のQoLは全般的に改善しているが、いまだに健常人と比べると低い傾向がある。さらなる研究が必要である。それに伴いガイドラインの改定も行う必要がある。

## F. 研究発表（令和元年度）

### 1. 論文発表

- 1) Murakami M, Terui T: Palmoplantar Pustulosis: Current Understanding of Disease Definition and

- Pathomechanism. J Dermatol Sci, 2020 Mar 14 in press
- 2) 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). Journal of Dermatology, 47 (3), 201-222, 2020
  - 3) Morita A, Kawakami Y, Kaji T, Hirai Y, Miyake T, Takahashi M, Yamasaki O, Sugiura K, Morizane S. Pediatric-onset annular pustular psoriasis in a patient with Down syndrome. J Dermatol, 46: e367-e368, 2019
  - 4) 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. 2019; 61: 597-601

## 2. 学会発表

- 1) 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

## G . 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

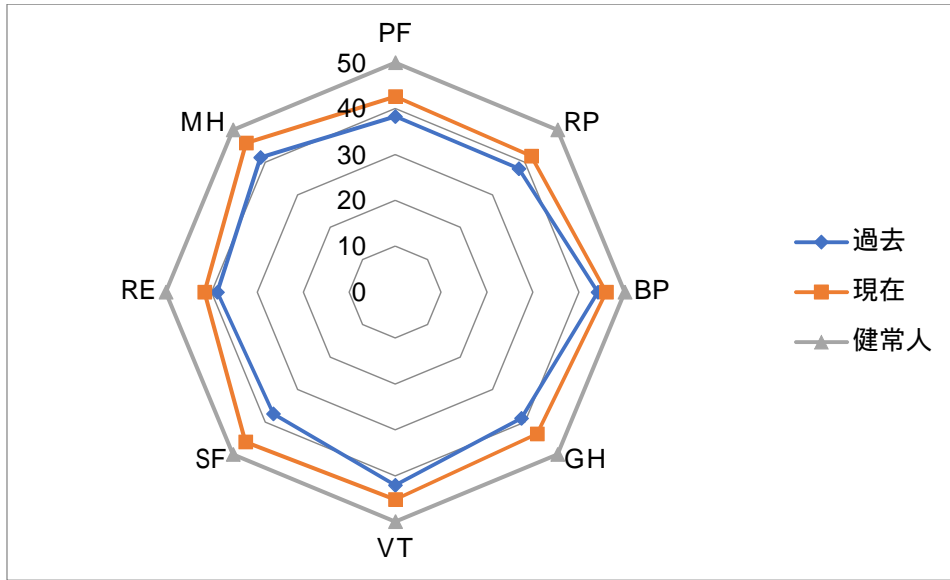


図 1：膿疱性乾癬患者における Sf-36v2 の下位尺度  
 身体機能(PF)、日常役割機能 (身体) (RP)、体の痛み (BP)、全体的健康観 (GH)、活力 (VT)、社会生活機能 (SF)、日常生活機能 (精神) (RE)、心の健康 (MH)

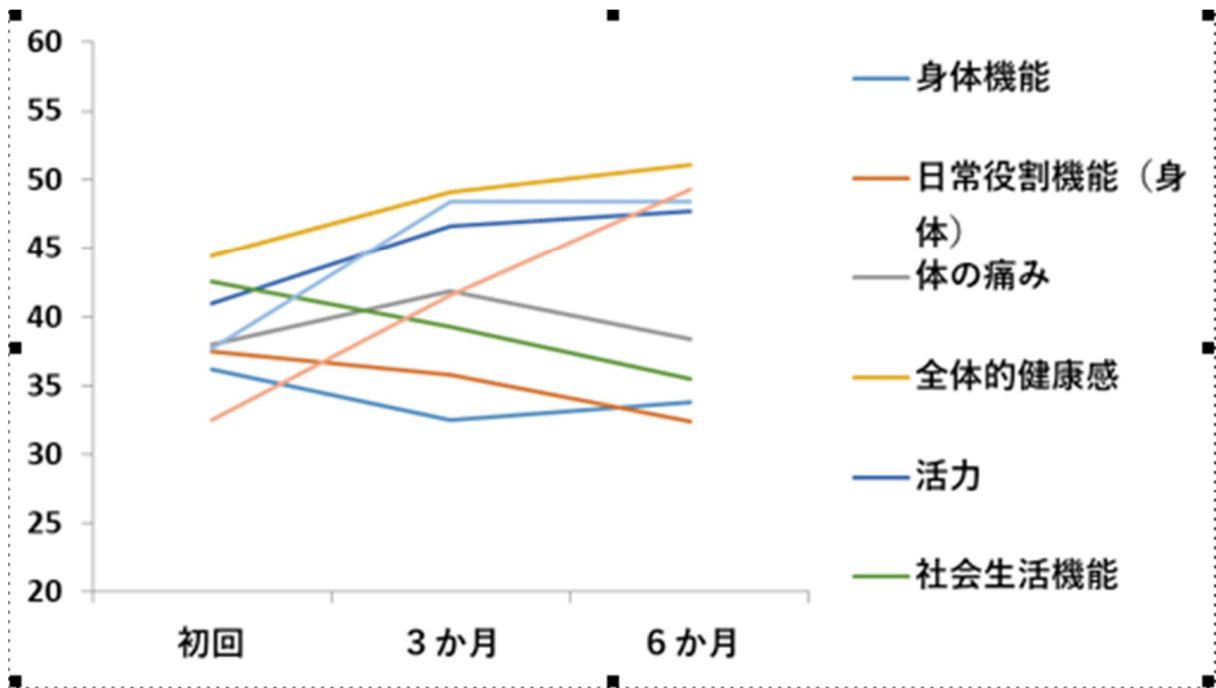


図 2 SF-36v2 の経時的変化

## 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

### 表皮水疱症の全国疫学調査(経過報告)

研究分担者 黒澤美智子 順天堂大学医学部衛生学講座 准教授

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 玉井克人 大阪大学大学院医学研究科再生誘導医学寄附講座 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

研究分担者 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

**研究要旨** 表皮水疱症は遺伝的素因により全身の皮膚や粘膜に水疱やびらんを生ずる疾患である。本症の原因解明は著しく進歩を遂げたが、本邦における全国疫学調査は25年前に施行されたのが最後である。本研究は指定難病となっている表皮水疱症の全国疫学調査で、現在の対象基準が現状に合致しているか、病型の頻度、在宅処置の必要性、等について最新の情報を把握することが目的である。全国疫学調査は患者数を推計する一次調査と臨床疫学像を調査する二次調査からなる。一次調査の対象施設は全国医療機関から病床規模別に層化無作為抽出された施設と全大学病院の皮膚科、日本皮膚科学会認定皮膚科主研修施設および全国の公立小児病院の皮膚科を含む992施設である。対象は2019年1月1日～2019年12月31日の1年間に当該疾患で受療した患者とし、2020年1月に全国疫学調査を開始した。現在調査継続中で、2020年3月19日現在、625科から一次調査の回答が得られ、回収率は63.0%と良好である。一次調査で患者ありと回答のあった施設を対象に引き続き二次調査を行っている。今後一次調査、二次調査の結果を基に1年間に当該疾患で受療した推計患者数を算出し、二次調査結果から臨床疫学像を明らかにする。

### 共同研究者

中村好一 自治医科大学公衆衛生学 教授

### A．研究目的

表皮水疱症は遺伝的素因により全身の皮膚や粘膜に水疱やびらんを生ずる疾患である。本症の原因解明は著しく進歩を遂げたが、本邦における全国疫学調査は25年前に施行されたのが最後である。本研究は指定難病となっている表皮水疱症の全国疫学調査で、現在の対象基準が現状に合致しているか、病型の頻度、在宅処置の必要性、等について最新の情報を把握することが目的である。本調査は一次調査で患者数を推計し、二次調査で臨床疫学像を把握する。

### B．研究方法

本調査は患者数を推計する一次調査と臨

床疫学像を把握する二次調査で構成される。本調査は「難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究皮膚疾患に関する研究班(難病疫学班)」が作成したマニュアル<sup>1)</sup>に沿って難病疫学班と共同で実施した。

一次調査の対象施設は難病疫学班で全国医療機関から病床規模別に層化無作為抽出された施設、および全大学病院の皮膚科、日本皮膚科学会認定皮膚科主研修施設および全国の公立小児病院の皮膚科を含む992施設である。

診断基準は当班で作成されたものを用いた。

一次調査の対象は2019年1月1日から2019年12月31日の1年間に表皮水疱症の診断基準に該当する患者数とし、全国調査依頼状、診断基準(資料1)、一次調査票(資料2)を2020年1月6日に郵送にて発送し

た。2月14日に未回答の施設に再依頼を行った。

二次調査の対象は一次調査で「患者あり」の回答があった施設の診療録である。一次調査で該当症例のあった施設に随時二次調査票を送付している。二次調査では以下の一式を送付している。二次調査依頼状、二次調査票(資料3)、3例以上の施設に二次調査個人票の「調査対応番号」と「カルテ番号」の対応表、他の医療機関への試料・情報の提供に関する記録、所属機関長へ届けていただく書類として、他の医療機関への既存試料・情報に関する届出書、情報公開文書、弘前大学の倫理審査委員会承認の写しと同研究計画書、返信用封筒である。

二次調査票は担当医が診療録の情報を記入し、順天堂大学衛生学講座に返送され、入力される。

二次調査票の項目は二次調査票の項目は1.患者基本情報(生年月、性別、家族歴、発症年齢、身障者手帳の有無、等級、2.診断基準、3.病型、4.臨床症状及び検査所見、5.重症度スコア、6.合併症、7.在宅医療に関する情報等である。

### （倫理面への配慮）

本研究は「人を対象とする医学研究に関する倫理指針」に則して実施している。全国調査一次調査は対象施設の患者数のみの報告であるので個人情報を含まない。二次調査票は匿名化されており、個人が特定されるような氏名、住所、カルテ番号などの情報は含まない。二次調査の診療情報の利用に伴う同意取得の方法は対象施設の院内掲示又はホームページによるオプトアウトで行う。研究概要(研究目的・調査内容等)を適切に通知・公開し、診療録情報の利用について適切な拒否の機会を設ける。

本調査の実施計画は弘前大学(番号2019-1079、令和元年9月26日及び2019-1102令和元年11月22日)、順天堂大学(順大医倫第2019153号、2019年11月11日)の倫理審査委員会の承認を得た。東邦大学医学部、大阪大学医学部でも倫理審査の承認を得ている。

### C. 研究結果

本調査は開始して間もないため、ここで

は一次調査、二次調査の経過のみを報告する。

病床規模別の対象科数、抽出率、抽出数、回収数、回収率を表1に示す。3月19日現在、回収数は625科、回収率は63.0%と良好である。最終的な回収率は来年度に確定する。また、報告患者数は

一次調査開始後に患者有りの回答施設に引き続き二次調査を開始している。今後回収された二次調査票で各症例の診断基準や重複などの情報を基に、1年間に当該疾患で受療した推計患者数を算出する。また、二次調査より当該疾患の臨床疫学像を把握する。

### D. 考察

難病対策を講ずるには疾患の実態を把握しなければならない。患者数と臨床像は最も基本的な情報である。特に稀少難病は全国レベルでの症例集積が不可欠である。全国の多施設を対象に情報を収集し、その結果を診療に携わる医師や患者、難病対策を行う行政等に還元する意義は大きい。本調査結果は信頼性の高い基礎情報となる。

### 参考文献

- 1) 難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル第3版・厚生労働科学研究費補助金難治性等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究班(研究代表者 中村好一),2017年1月.

### 謝辞

表皮水疱症全国疫学調査にご協力下さった全国の皮膚科ご担当の先生方に感謝申し上げます。

### E. 結論

本研究は指定難病となっている表皮水疱症の全国疫学調査で、一次調査で患者数を推計し、二次調査で臨床疫学像を把握することが目的である。一次調査の対象施設は全国医療機関から病床規模別に層化無作為抽出された施設と全大学病院の皮膚科、日本皮膚科学会認定皮膚科主研修施設および

全国の公立小児病院の皮膚科を含む 992 施設である。対象は 2019 年 1 月 1 日～2019 年 12 月 31 日の 1 年間に当該疾患で受療した患者とし、2020 年 1 月に表皮水疱症の全国疫学調査を開始した。現在調査継続中で、2020 年 3 月 19 日現在、625 科から一次調査の回答が得られ、回収率は 63.0%と良好である。一次調査で患者ありと回答のあった施設を対象に引き続き二次調査を行っている。今後一次調査、二次調査の結果を基に 1 年間に当該疾患で受療した推計患者数を算出し、二次調査結果から臨床疫学像を明らかにする。

## F . 研究発表（令和元年度）

### 1. 論文発表

- 1) 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
- 2) Kobayashi K, Kurihara Y, Yamagami J, To J, Shima H, Shimada H, Ichimura C, Ishiko A, Amagai M, Ouchi T: Generalized eruptive histiocytoma developing into xanthoma disseminatum with central diabetes insipidus . *J Dermatol*, 46(8), e281-e283, 2019
- 3) Yoshida K, Sadamoto M, Sasaki T, Kubo A, Ishiko A: Junctional epidermolysis bullosa without pyloric atresia due to a homozygous missense mutation in ITGB4. *J Dermatol*, 46(2): e61-e63, 2019. 2.
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 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
- 8) 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
- 9) 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、*Bio Clinica*、北隆館、Vol.8(1):70-74、2019.7.10

- 10) 玉井克人、看護学テキスト NiCE 病態・治療編[11] 表皮水疱症、皮膚/耳鼻咽喉/眼/歯・口腔疾患、片山一朗・阪上雅史・五味文・岸本裕充編集、53-55 頁、2019 年 8 月 15 日、南江堂

## 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) 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）
- 3) 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）
- 4) 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）
- 5) 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）
- 6) 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）

- 7) 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）
- 8) 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）
- 9) 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）

## G . 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 表皮水疱症の全国疫学調査一次調査層別対象数、抽出率及び回収状況  
(途中経過)

皮膚科調査対象機関 (層)	対象科数	抽出率	抽出数	回収数 (3/19 現在)	回収率
医学部附属病院	135	100%	134	110	82.1%
500床以上の一般病院	242	100%	241	157	65.1%
400～499床の一般病院	236	100%	234	146	62.4%
300～399床の一般病院	356	50.1%	177	103	58.2%
200～299床の一般病院	340	23.3%	79	41	51.9%
100～199床の一般病院	815	11.0%	90	49	54.4%
99床以下の一般病院	563	5.2%	29	15	51.7%
特別階層病院	8	100%	8	4	50.0%
合計	2687	36.9%	992	625	63.0%

**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**

**先天性魚鱗癬の全国疫学調査による診断基準・重要度分類の妥当性評価と  
診療ガイドライン作成の準備**

**研究分担者 池田志孝 順天堂大学大学院医学研究科 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科学分野 教授**  
**研究分担者 黒沢美智子 順天堂大学医学部衛生学 准教授**

**研究要旨** 本研究分担者は先天性魚鱗癬の本邦での疫学調査を継続的に実施してきた。これまでの疫学調査では、皮膚病変と他臓器症状の重症度、ならびに、患者 QOL を調査した。その作業と並行して、本邦における新たな先天性魚鱗癬、魚鱗癬症候群の患者の収集と各家系における病因、病態の解明を進めた。今年度、これまでの疫学調査結果をまとめたデータを詳細に解析し、本研究分担者がこれまでに作成した先天性魚鱗癬診断基準と患者重症度分類は、各病型の先天性魚鱗癬、魚鱗癬症候群の患者を対象とした診断基準として適正であり、さらに、重症度分類としては、妥当なものであることの確証が得られた。我々が施行した全国疫学調査の解析と、本研究分担者の過去の研究で得られた先天性魚鱗癬、魚鱗癬症候群患者の臨床、および、基礎データを統合し、本年度、先天性魚鱗癬診療ガイドラインの策定準備を進めた。

### 研究協力者

高木 敦、込山悦子  
（順天堂大学医学部皮膚科）  
武市拓也、村瀬千晶、村瀬友哉  
（名古屋大学大学院医学系研究科皮膚科学分野）

### 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各症例・家系における病因、病態を解明し、病型毎の臨床疫学像、患者重症度、QOL を全国規模で調査、解析し、その結果から、我々が策定した、診断基準、並びに、患者の重症度分類の妥当性を検証し、先天性魚鱗癬診療ガイドラインの策定に必要なデータを得ることである。

### B．研究方法

本研究分担者による今年度の研究では、前年度までの臨床疫学調査によって得られたデータを詳細に分析し、また、さらに新たに本年度中に集積した先天性魚鱗癬症例・家系での臨床データと病因、病態についてのデータを加えて、診療ガイドライン

の策定へ向けて準備を行った。具体的には、前年度までの本研究分担者の研究では、皮膚科の基幹臨床施設とみなされる全国の大学皮膚科、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。その回答結果に基づき、先天性魚鱗癬に該当する症例の診療実態がある施設を把握した。次に、それらの先天性魚鱗癬の診療実態がある施設を対象として、詳細な患者情報を得る為に、先天性魚鱗癬二次臨床調査票を送付した。この二次臨床調査で詳細な情報が得られた、先天性魚鱗癬・魚鱗癬症候群の患者につき、それらの臨床症状、重症度、QOL、診療実態について検討した。それらのデータに、今年度、新たに集積した症例、家系の情報を加えて、さらに解析を進めた。

### C．研究結果

本研究では、これまでの継続的な研究において、全国の大学皮膚科、100施設に送付した、先天性魚鱗癬一次疫学調査票については、77施設（返信率：77%）から回答を得た。その情報から、先天性魚鱗癬に該当する症例の診療実態があると判断された24施設について、先天性魚鱗癬二次臨床調査票を送付し、21施設（返信率：87.5%）

から返信が得られた。詳細な情報が得られた、先天性魚鱗癬・魚鱗癬症候群の患者、30症例を本研究における患者重症度評価対象に、また、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、重症度とQOLへの影響を詳細に解析した。さらに、今年度、新規に収集した先天性魚鱗癬の患者、家計についても、病因遺伝子変異の解析、病態説明を行い、前年度までのデータに加えて、包括的に解析した。

## D . 考察

研究分担者が本研究において行なった全国疫学調査によって、病型、病因、病態、診療実態と患者QOLを把握できた先天性魚鱗癬、魚鱗癬症候群の症例の数は、限定的なものであった。しかし、先天性魚鱗癬、魚鱗癬症候群の疾患としての希少性を考慮するとき、今回得られたデータは、診療ガイドラインの作成へ向けて、有力な情報と考えられる。今回の調査結果の解析から、魚鱗癬病型間、魚鱗癬症候群間で臨床症状の多様性が認められものの、いずれの魚鱗癬病型、魚鱗癬症候群においても、これまでに我々、研究分担者が策定した先天性魚鱗癬重症度分類は、十分に患者重症度を反映するものであることが検証された。また、それらの重症度は、患者のQOLの低下の程度と相関することも示唆された。さらに、本年度の研究において、本邦では比較的稀な *NIPAL4* と *SDR9C7* の遺伝子変異による症例の情報を得て、解析することができた。これらの情報は、我々の有する患者情報のスペクトラムをさらに広げる点で大変意義深いものであった。今後は、さらに多数の先天性魚鱗癬（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）の症例において、患者情報を集積し、先天性魚鱗癬診療ガイドラインの策定へ邁進する計画である。

## E . 結論

先天性魚鱗癬患者の臨床症状には多くのバリエーションがあり、さらに、重症度は症例により多様である。また、魚鱗癬症候群では、疾患、家系、症例により、様々な重症度の、多様な皮膚以外の臓器の症状がみられる。本研究分担者の行なった先天性

魚鱗癬の臨床像、重症度、診療実態、および、患者QOLの全国疫学調査のデータの分析と新規の *NIPAL4* と *SDR9C7* の遺伝子変異による症例の情報から、これまでに我々が定めた先天性魚鱗癬の診断基準、並びに、重症度分類は、適正、かつ、妥当なものであることが確認された。

## F . 研究発表（令和元年度）

### 1. 論文発表

- 1) 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
- 2) 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
- 3) 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
- 4) Kaga-Kamijo M, Ikeda S: Successful treatment with diclofenac sodium 1% gel of a case of suspected Darier disease. *Clin Exp Dermatol*. 44: 447-449. 2019
- 5) 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
- 6) Murase Y, Takeichi T, Akiyama M: Aberrant CARD14 function might cause defective barrier formation. *J Allergy Clin Immun*, 143 (4), 1656-1657, 2019
- 7) 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
- 8) 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

## 2.学会発表

なし

## G . 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**

**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 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**

**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、その結果を基に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、新しい検査法や治療法の開発を目指す。

**研究協力者**

岩永 聡長崎大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚病態学分野 助教

ラインには、2015年度までに行った PXE 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。

PXE 実態調査（レジストリ）として、本年度もホームページ、学会誌を通して全国に発信し、患者登録を行っていく。

**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。しかしながら、本症には根治的治療はなく、現在は対症療法が行われていることが実情である。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、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。また、PXE の啓蒙を行いつつ、重症度の規定因子や予後予測因子を明らかとし、新規検査法や治療法の開発を目指す。

**（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。

1. 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）
2. 弾性線維性仮性黄色腫の皮膚病変に関する研究：HR-pQCT による石灰化病変の評価（2019 年 3 月 12 日～2025 年 3 月 31 日、許可番号 19031108）

**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

**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PXE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？

また本年度新たに11名の患者を新規にPXEレジストリに登録し、解析を進めている。

## 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行うことが可能になったと考える。データベースへの登録に向けて、当院では新たにレジストリを再作成しており、登録患者も順調に増えている。

## 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、160症例を超える遺伝子解析が終了しており、今後は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。また、皮膚生検に代わる侵襲性の低い新たな検査方法を模索していき、新規の治療法の開発も目指す。さらに、今後も幅広い診療科への啓蒙を続けていく。

## F．研究発表（令和元年度）

### 1. 論文発表

- 1) 岩永 聡、小池 雄太、室田 浩之. 首の白いぶつぶつ. 診断と治療 2019 増刊, 136-137, 2019
- 2) 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

### 2. 学会発表

なし

## G．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**

**眼皮膚白皮症診療ガイドラインの啓蒙・普及と患者レジストリ体制の構築**

**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** 眼皮膚白皮症患者に必要なサポートを適切に行うために、医療関係者、ならびに患者と家族に本疾患についての正しい知識の提供が重要である。また、正しい診断のためには遺伝子診断が最も重要である。

**A．研究目的**

眼皮膚白皮症は、発症頻度は数万人に1人と言われている稀な疾患であることから、多くの医師、特に皮膚科医、小児科医にとって馴染みのない疾患である。そのために患者は出生時から継続的に必要なケアやサポートが受けていないことが多い。そこで、以前に我々が作成した眼皮膚白皮症診療ガイドラインならびにその補遺の啓蒙・普及を行い、本症に対する医療レベルの均てん化を行う。同時に本症の遺伝子診断を通じて、患者レジストリの構築・症例の追加をめざす。患者会と連絡を取り合い、支援する。

**B．研究方法**

我々は、既に眼皮膚白皮症診療ガイドライン並びに補遺を日本皮膚科学会誌に公表している。そこで、理解を深めるため診療ガイドラインの内容を講演会や学会、患者会などで広報・啓蒙を行う。

当科では眼皮膚白皮症疑い症例の遺伝子診断を行いサブタイプの確定を行っている。2007年から2018年までに158例の遺伝子診断を行ってきた。レジストリの構築・症例数を増やす。

日本アルビニズムネットワークの代表者と連絡を取り合いながら、可能な支援を検討する。

**（倫理面への配慮）**

研究内容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う。

**C．研究結果**

本年度は、日本皮膚科学会総会、ならび

に大阪市の講演会において本ガイドラインの内容について説明し、普及を行った。

これまでに遺伝性色素異常症の原因遺伝子として明らかになっている遺伝子を含む58種類の遺伝子を含む色素異常症パネルを作成し、NGSを使用し解析した。眼皮膚白皮症疑い患者はこの1年間で10例増え、計168例のレジストリを構築した。特筆すべきは、この中で日本人では第1例目となる眼皮膚白皮症6型症例を見出した。原因遺伝子であるSLC24A5にスプライス部位変異とミス変異の2種類の変異を認めた。ミス変異については、モデルマウスを作成し確かにメラニン合成能が低下していることを確認している。

日本アルビニズムネットワークの代表者である相羽大輔氏とメールにて連絡を取り合い、今後の支援について、日程調整した。今年度については、患者やその家族を対象とした講演会の設定は難しかった。

**D．考察**

これまで眼皮膚白皮症と診断されていたが、当科で遺伝子診断した結果、別の疾患であることが明らかになった患者がいた。このことは、本症が医療関係者や患者家族に正確に理解されていないことを示すものであり、眼皮膚白皮症診療ガイドライン並びに補遺の啓蒙・普及の重要性を痛感させられた。そのため、昨年に引き続いて、講演会や学会等で本疾患の啓蒙・普及に務めた。

遺伝子診断については、58遺伝子のパネルを作成して網羅的に遺伝子スクリーニングをするようになり、正確に迅速に診断することが可能となった。

患者会とは、連絡を取り合う状態になっ

ており、必要なサポートは引き続き行っていくこととしている。

## E . 結論

診療ガイドラインの啓蒙・普及が重要である。また、遺伝子診断を通じて患者レジストリ体制の構築を継続する。

## F . 研究発表（令和元年度）

### 1. 論文発表

- 1) Teramae A, Kobayashi Y, Kunitomo H, Nakajima K, Suzuki T, Tsuruta D, Fukai K: The Molecular Basis of Chemical Chaperone Therapy for Oculocutaneous Albinism Type 1A. J Invest Dermatol, 139 (5), 1143-1149, 2019
- 2) 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
- 3) 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
- 4) 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
- 5) 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

- 6) 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

### 2. 学会発表

- 1) Tamio Suzuki: Chemical and Environmental factors. 24th World Congress of Dermatology, Milan, Italy, 2019/6/10-15
- 2) Tamio Suzuki: Chemical Induced Vitiligo: Rhododendrol leukoderma. 42nd PDS Annual Convention + 10th ASPCR Congress, Manila, Philippines, 2019/11/5-8
- 3) Tamio Suzuki: Hereditary Pigment Disorders including Albinism. 42nd PDS Annual Convention + 10th ASPCR Congress, Manila, Philippines, 2019/11/5-8
- 4) Tamio Suzuki: Analysis of post-inflammatory hyperpigmentation (PIH) using a new model mouse. 20th Hamchun Dermatology Symposium, Seoul, Korea, 2019/12/7

## G . 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**

**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 広島大学大学院医系科学研究科皮膚科学 教授**

**研究要旨** 遺伝性血管性浮腫（HAE）は、時に死に至ることもある重篤な疾患であり、発作時には速やかな治療が求められる。2018年11月に自己注射可能なブラジキニン拮抗薬が承認され、在宅での治療が可能となった。治療環境の変化に伴う患者負担および治療実態を評価するために、昨年10月に患者主体の継続的なHAEレジストリをRudy Japanをプラットフォームとして作成した。現在、発作・受診動態の記録票およびQoL調査票が稼働している。

現在21名患者より申し込みがあり、主治医からの患者確認が得られた登録完了した患者は5名であった。発作の記録は1回目が4/5(完了数/登録数)、2回目が0/4にとどまった。PCやスマートフォンを用いての登録が難しい、患者側より登録意義が分かりにくいなどの課題があり、現時点では登録数が少数にとどまっている。今後のHAEレジストリの運用について課題と解決策を検討した。

## A．研究目的

HAEは、C1インヒビター（C1 inhibitor：C1-INH）遺伝子の異常により皮下や粘膜に血管性浮腫を繰り返す疾患である。特に顔面、四肢、消化管に重篤な血管性浮腫をきたし、適切な治療がなされないと死に至ることもある疾患である。発作時の治療薬としては、我が国では、C1-INH製剤（ベリナート<sup>®</sup>）に加え、自己注射が可能なブラジキニン受容体2拮抗薬（イカチバント）が2018年11月に承認され、在宅治療が可能となった。そのため、HAEの発作に対する治療環境は大きく変わりつつある。

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を立ち上げ、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患者の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稀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、発作毎の質問票ならびに患者QoL調査票を用いて、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する。

## （倫理面への配慮）

レジストリシステム稼働に際しては、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。

## 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票を作成した。すでに日本版Rudyを用いて大阪大学で研究している他の稀少疾患のレジストリシステムを元に、2018年11月よりHAEでの運用を開始した。2019年9月時点での中間解析では、21名より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った。そのうち5名より8回分の記録の発作が登録された。8回の記録のうち、発作部位は腹部が5回と最も多く、6回の発作は治療を受けていた。また、半数は在宅自己注射による治療を行っていた治療効果も概ね24時間以内には治療効果も確認されてい

た。

また、HAE の解説（論文発表）や本邦でのアンケート調査に関する発表（論文発表、 ）を行った。

## 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が導入され、発作の治療は在宅へシフトし始めている。今後、ICT を活用した患者自身が入力したデータを集計し、治療効果および QoL などを検討することは、より良い医療の立案と提供に繋がると期待される。

## 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、小数ではあるが、ICT を用いたレジストリを用いて確認することができた。また、発作時の治療が、在宅へシフトしている傾向が確認された。

## F . 研究発表（令和元年度）

### 1. 論文発表

- 1) 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. 101-105, 2019
- 2) 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

- 3) Hide M, Takahagi S, Hiragun T. Urticaria and Angioedema. In Fitzpatrick's Dermatology. 9th ed. S.Kang, M.Amagai, A.L.Bruckner, et al. pp684-709, MCGRAW-HILL EDUCATION, 2019

### 2. 学会発表

- 1) 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
- 2) 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

## G . 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(指定難病7疾患)の医療受給者データベース利用申請**

**研究分担者 黒澤美智子 順天堂大学医学部衛生学講座 准教授**

**研究要旨** 指定難病医療費受給申請時に提出される臨床調査個人票データは平成27～29年分が厚労省で入力されており、2019年9月、厚労省に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、眼皮膚白皮症、弾性線維性仮性黄色腫)の利用申請を行った。対象疾患の臨床疫学像を確認することは難病研究班の方針を決定する上での基本情報であり、ガイドライン作成・改定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や患者、難病対策を行う行政等に還元する意義は大きい。天疱瘡は指定難病となった時点で重症度分類を改定したため、改定後の疾患疫学像を早急に確認する必要がある。先天性魚鱗癬は研究班で全国調査が行われたので、その結果と比較する。特定疾患56疾患の臨床調査個人票は平成26年まで厚労省で電子化されており、当班は以前から利用申請を行い、臨床疫学像を示してきた。天疱瘡、膿疱性乾癬、表皮水疱症については難病法施行前後の臨床疫学像の変化を確認する。

**A．研究目的**

本研究は指定難病となっている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、眼皮膚白皮症、弾性線維性仮性黄色腫)の臨床疫学像の把握を目的とした研究である。指定難病医療費受給申請時に提出される臨床調査個人票データは平成27～29年分が厚労省で入力されており、2019年10月に厚労省疾病対策課に利用申請を行った。

対象疾患の臨床疫学像を確認することは難病研究班の方針を決定する上での基本情報であり、ガイドライン作成・改定時の必須情報である。天疱瘡は指定難病となった時点で重症度分類を改定したため、改定後の疾患疫学像を早急に確認する必要がある。先天性魚鱗癬は研究班で全国調査が行われているので、その結果と比較する。難病の医療費の自己負担軽減のために申請される臨床調査個人票は平成26年まで特定疾患56疾患については厚労省で電子化されており、当班は以前から利用申請を行い、臨床疫学像を示してきた。天疱瘡、膿疱性乾癬、表皮水疱症については難病法施行前後の臨床疫学像の変化を確認する。

全国の患者情報を分析し、その結果を診療ガイドラインの基礎情報とし、診療に携わる医師や患者、難病対策を行う行政等に

還元する意義は大きい。

**B．研究方法**

2019年9～10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った。把握する臨床疫学像は各疾患の性・年齢分布、病型、重症度、症状、検査所見、治療、等である。先天性魚鱗癬は研究班で実施した全国調査結果と比較する。天疱瘡、膿疱性乾癬、表皮水疱症については難病法施行前後の臨床疫学像の変化を確認する。

**(倫理面への配慮)**

個人を識別できる情報(氏名、住所、電話番号など)については利用申請していない。

本研究の実施計画は順天堂大学(順大医倫第2019148号、2019年11月1日)の倫理審査委員会の承認を得た。

**C．研究結果とD．考察**

2019年9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った。以下は9月の申請時に提出した書類である。

1. 指定難病データ及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
2. 所属機関の「令和元年度指定難病データ及び小児慢性特定疾病児童等データ等を利

用した研究に関する承認書」

3. 過去の実績資料
4. 研究班の「交付決定通知書」の写し  
以下は10月に提出した追加書類である。
5. 指定難病患者データベースの利用に当たっての運用管理規程
6. 指定難病患者データベースの利用についての自己点検規程
7. 7疾患別「研究成果の公表様式」
8. 7疾患別「提供希望項目」
9. 所属組織の個人情報保護に関する規定（プライバシーポリシー、情報セキュリティポリシー等）
10. 所属機関に所属していることを証する書類
11. 運用フロー図
12. リスク分析・対応表
13. 倫理審査研究計画書  
以下は令和2年3月に提出した追加資料である。
14. 別添「1.分析目的・必要性、2.具体的な分析内容、3.分析に必要な項目、4.その分析により期待される効果」  
現在、連絡を待っているところである。

## E . 結論

指定難病医療費受給申請時に提出される臨床調査個人票データは平成27～29年分が厚労省で入力されており、2019年9月、厚労省に天疱瘡、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利用申請を行った。対象疾患の臨床疫学像を確認することは難病研究班の方針を決定する上での基本情報であり、ガイドライン作成・改定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や患者、難病対策を行う行政等に還元する意義は大きい。

## F . 研究発表（令和元年度）

### 1. 論文発表

- 1) 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
- 2) 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

### 2. 学会発表

なし

## G . 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分野 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継続して管理・運営してきた。しかしながら、10 年間で生体試料バンクに寄託された試料数は極めて少なく、本事業のさらなる発展は見込めないと判断したため一旦終了とした。令和元年度の班会議において本事業の終了の報告を行った。また、山口大学医学部附属病院を受診した稀少難治性皮膚疾患の患者については試料収集を継続し、遺伝子検査などの解析を行った。

**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**

本生体試料収集事業は、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、図 1 に示すような流れで試料収集、保管、データの集積および他施設への試料提供を推し進めてきたが、平成 31 年 3 月 31 日で一旦終了とし、令和元年度に、班会議で報告するなど各種事後処理を行った。

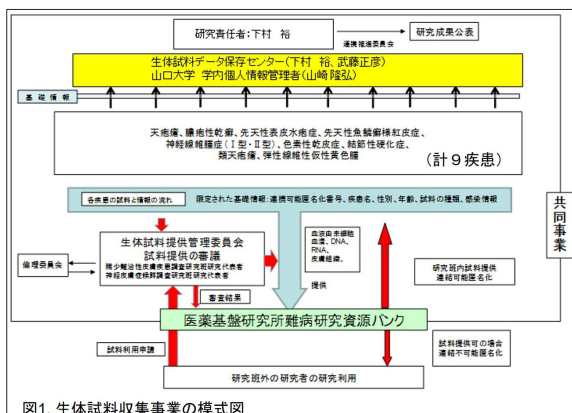
また、山口大学医学部附属病院を受診した後天性表皮水疱症の患者 1 名、弾性線維性仮性黄色腫の患者 2 名、遺伝性血管性浮腫の患者 1 名について、書面を用いたインフォームド・コンセントの後に、患者の血清および末梢血 DNA を収集し、診断目的で抗原検索や遺伝子検査を実施した。

**(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」については、山口大学医学部附属病院において倫理審査を受け、承認を得ていたが（H23-33-5）、平成 31 年 3 月 31 日で研究が終了したため、令和元年度には生体試料収集事業のための試料収集は行っていない。なお、皮膚疾患の病態解明のための研究については本学倫理委員会の承認を得ている（H2019-083）。

**C . 研究結果**

過去 10 年間の研究でバンクに試料を寄託したのは計 3 機関であり、試料の総数は 33 にとどまった。疾患区分、登録数および提供機関は以下の表の通りである。



疾患区分	登録数	提供機関
天疱瘡	6	山口大学
膿疱性乾癬	5	山口大学
色素性乾皮症	6	神戸大学 山口大学
表皮水疱症	3	山口大学
先天性魚鱗癬様紅皮症	4	兵庫医科大学
神経線維腫症 I	3	山口大学
結節性硬化症	1	山口大学
水疱性類天疱瘡	5	山口大学

生体試料集積は順調に進まず、今後の発展性を全く見いだせなかったため、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も協議した上で、本研究事業を平成31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検体のみだった。令和元年度上半期に試料提供機関に対して終了の報告を行うとともに、バンクに寄託された試料は寄託日から20年間は保管されることや、試料をバンクから提供機関に返還する手続きの方法などについて連絡した。さらに、9月の班会議において班員に対して終了の報告を行った。

なお、山口大学医学部附属病院を受診した後天性表皮水疱症の患者は、皮膚・口腔粘膜症状だけでなく眼症状が顕著であり、皮膚症状は軽度だったことから、粘膜類天疱瘡に類似した臨床像を呈していた。蛍光抗体直接法では患者の表皮基底膜部にIgGとC3が線状に陽性であり、患者血清と健康人のsplit skinを用いた蛍光抗体間接法ではIgGが真皮側に線状に陽性だった。さらに、患者血清中にIgG型の抗型コラーゲン抗体が検出されたことから、眼粘膜症状を呈した特殊な後天性表皮水疱症として学術誌に報告した。また、弾性線維性仮性黄色腫の患者2名については遺伝子検査を実施し、1名のABCC6遺伝子には上流の複数のエクソンが欠失した変異をホモ接合型で、もう1名のABCC6遺伝子にはナンセンス変異とフレームシフト変異が複合ヘテロ接合型で同定された。遺伝性血管性浮腫の患者1名には、SERPING1遺伝子にミスセンス変異がヘテロ接合型で同定された。

## D. 考察

本バンク事業が対象としていた試料は、試料提供機関で解析が終了した余剰試料である。つまり、試料提供機関にとっては不要かつ研究対象としての意義がほとんどなくなった試料なので、仮に手続きさえ簡便であれば、生体試料バンクに円滑に寄託された可能性がある。しかしながら、昨今は倫理審査がより厳格かつ複雑になり、各施設での承認を得るだけでも多大な労力を要すること、倫理審査を通っても、試料提供時のMTAの手続きが極めて煩雑であること、試料を寄託しても提供機関にほとんどメリットがないこと、多くの施設が余剰試料を寄託することのために時間を費やす意欲も余裕もなかった(であろう)等の理由から、10年間で本事業のために倫理審査の承認を得た施設は数施設にとどまり、バンクに寄託された試料数は当初の目標の700を大きく下回る結果(計33)に終わった。したがって、本事業の最終的な評価は失敗と言わざるを得ない。

一方、例えば山口大学附属病院だけでも1年間に稀少難治性皮膚疾患の患者が複数名初診で来院することを踏まえると、全国には相当数の患者が存在するはずであり、本邦の主要な医療機関で何らかの形で情報を共有可能なシステムを構築することには意義を見出せる。結局、ほとんどの研究者にとって、興味のある疾患の試料がどの研究機関にどのくらい保管されているかを把握できれば十分と思われる。つまり、疾患名および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seedsになりうると思われる。

## E. 結論

10年間にわたる生体試料バンク事業が円滑に進まなかった経験を貴重な糧として、患者試料をより有効に活用することが可能なシステムを新たに構築していくことが将来的に重要である。

## F. 研究発表(令和元年度)

### 1. 論文発表

- 1) 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(6)：478-482，2019．

## 2.学会発表

- 1) Shimomura Y: Genetic Skin Diseases. 14th Annual Congress of Dermatology, Beirut, Lebanon, 2019/10/3

## **G . 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