

～ プログラム・抄録集 ～

厚生労働科学研究費補助金  
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

令和元年度 班会議

- \* 日 時: 令和元年 9月 27日(金)14:00～18:45
- \* 場 所: 慶應義塾大学病院 3号館北棟1階 ラウンジ  
(住所) 〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35  
TEL 03-3353-1211(代表)

<< 稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班 会議 >>  
研究代表者 天谷雅行

## 発表形式、その他

▷ 発表時間：『1演題』につき 発表 10 分、ディスカッション 5 分・・・☆計 15 分間

▷ 対応ソフト・メディア

① Windows

- ・ 内蔵ソフト：Windows 10、Power Point 2016
- ・ 対応メディア：USB

② Mac

- ・ 内蔵ソフト：OSX Mountain Lion、Power Point 2011、Keynote 2009
- ・ 対応メディア：USB

\* プロジェクター(EPSON EB-W41) は RGB 出力です。パソコンをお持ち込みの場合、HDMI で出力される際には必ず、ご自身にてケーブルをご用意下さい。

<プログラム>

14:00-14:10

研究代表者挨拶

研究代表者 天谷雅行

14:10-15:10

～分担研究者成果発表 I～

座長 青山裕美

**01 天疱瘡診療ガイドラインに準拠した治療成績の検討**

山上 淳<sup>1)</sup>、角田梨沙<sup>1)</sup>、栗原佑一<sup>1)2)</sup>、宮本樹里亜<sup>1)</sup>、船越 建<sup>1)</sup>、谷川瑛子<sup>1)</sup>、  
天谷雅行<sup>1)</sup>

慶應義塾大学<sup>1)</sup>、平塚市民病院<sup>2)</sup>

**02 水疱性類天疱瘡の重症度と予後の検討**

氏家英之、清水 宏

北海道大学

**03 皮膚科領域における粘膜類天疱瘡の診断の現状と課題**

杉山聖子、青山裕美

川崎医科大学

**04 眼類天疱瘡の眼科的位置づけ**

外園千恵

京都府立医科大学

\*\*\* 休憩 (15:10 - 15:40) \*\*\*

15:40-16:40

～分担研究者成果発表 II～

座長 鈴木民夫

**05 表皮水疱症の現状と課題**

石河 晃<sup>1)</sup>、玉井克人<sup>2)</sup>、澤村大輔<sup>3)</sup>、黒澤美智子<sup>4)</sup>

東邦大学<sup>1)</sup>、大阪大学<sup>2)</sup>、弘前大学<sup>3)</sup>、順天堂大学<sup>4)</sup>

**06 日本人眼皮膚白皮症6型の1例**

齋藤 亨、岡村 賢、鈴木民夫  
山形大学

**07 本研究班(2014-2019年度)における先天性魚鱗癬に関する研究成果のまとめ**

秋山真志<sup>1)</sup>、村瀬千晶<sup>1)</sup>、武市拓也<sup>1)</sup>、河野通浩<sup>1)</sup>、黒澤美智子<sup>2)</sup>、池田志孝<sup>3)</sup>  
名古屋大<sup>1)</sup>、順天堂大(衛生学)<sup>2)</sup>、順天堂大学(皮膚科)<sup>3)</sup>

**08 弾性線維性仮性黄色腫における新たな臨床研究の試み**

岩永 聰、室田浩之  
長崎大学

\*\*\* 休憩(16:40 - 17:05)\*\*\*

17:05 - 18:05

～分担研究者成果発表Ⅲ～

座長 秀 道広

**09 HAE レジストリ(Rudy Japan)の運用実態について**

岩本和真、秀 道広  
広島大学

**10 膿疱性乾癬(GPP)における granulocyte-monocyte adsorption apheresis (GMA)療法: 遺伝的背景と有効性についての考察**

池田志孝<sup>1)</sup>、大西秀則<sup>2)</sup>、清島真理子<sup>3)</sup>、金蔵拓郎<sup>4)</sup>  
順天堂大学<sup>1)</sup>、岐阜大学(小児科)<sup>2)</sup>、岐阜大学(皮膚科)<sup>3)</sup>、鹿児島大学<sup>4)</sup>

**11 汎発性膿疱性乾癬患者の QoL の変化(中間報告)ならびに診療ガイドラインの改訂**

葉山惟大、藤田英樹、照井 正  
日本大学

**12 稀少難治性皮膚疾患の生体試料バンク共同事業の終了報告と今後について**

下村 裕<sup>1)</sup>、武藤正彦<sup>1)2)</sup>、秋山真志<sup>3)</sup>、天谷雅行<sup>4)</sup>、池田志孝<sup>5)</sup>、石河 晃<sup>6)</sup>、森実 真<sup>7)</sup>、金田真理<sup>8)</sup>、清水 宏<sup>9)</sup>、錦織千佳子<sup>10)</sup>、橋本 隆<sup>11)</sup>、坂手龍一<sup>12)</sup>、山西清文<sup>13)</sup>  
山口大学<sup>1)</sup>、山口県立総合医療センター<sup>2)</sup>、名古屋大学<sup>3)</sup>、慶應義塾大学<sup>4)</sup>、順天堂大学<sup>5)</sup>、東邦大学<sup>6)</sup>、岡山大学<sup>7)</sup>、大阪大学<sup>8)</sup>、北海道大学<sup>9)</sup>、神戸大学<sup>10)</sup>、大阪市立大学<sup>11)</sup>、医薬基盤・健康・栄養研究所<sup>12)</sup>、兵庫医科大学<sup>13)</sup>

18:05-18:15

国立保健医療科学院よりご挨拶

国立保健医療科学院 研究事業推進官  
政策技術評価研究部 上席主任研究官  
厚生労働省大臣官房厚生科学課（併任）  
武村真治

18:15-18:30

事務局連絡(スケジュールその他)

事務局 山上 淳

18:30-18:45

閉会挨拶

研究代表者 天谷雅行

19:00～情報交換会

## 〈抄録集〉

### 01 天疱瘡診療ガイドラインに準拠した治療成績の検討

山上 淳<sup>1)</sup>、角田梨沙<sup>1)</sup>、栗原佑一<sup>1)2)</sup>、宮本樹里亜<sup>1)</sup>、船越 建<sup>1)</sup>、  
谷川瑛子<sup>1)</sup>、天谷雅行<sup>1)</sup>  
慶應義塾大学<sup>1)</sup>、平塚市民病院<sup>2)</sup>

臨床症状スコア (Pemphigus disease area index; PDAI) が導入された 2009 年以降、当科で天疱瘡診療ガイドラインに準拠して初期治療を行った 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)について、治療目標である「寛解」(プレドニゾロン 10mg/日以下の内服と最小限の免疫抑制薬の併用療法で天疱瘡の皮疹が生じない状態)の達成率を検討した。治療開始前の PDAI の平均値は 31.6 で、92.9% (78 例) で 2 年以内に寛解が達成されていた。38.1% (32 例) で何らかの追加治療が必要とされ、ステロイド減量中の天疱瘡の再燃は 14.3% (12 例) で起こっていた。79.8% (67 例) で感染症・糖尿病・肝機能障害等の有害事象が生じており、45.2% (38 例) がグレード 3 以上であった。観察期間中の死亡は 1 例だった。単施設の検討だが、ガイドライン改訂に活かしていく。

### 02 水疱性類天疱瘡の重症度と予後の検討

氏家英之、清水 宏  
北海道大学

厚生労働省指定難病における水疱性類天疱瘡の重症度分類では、皮膚のびらん/水疱、皮膚の膨疹/紅斑、粘膜のびらん/水疱の BPDAI (Bullous Pemphigoid Disease Area Index) スコアをそれぞれ測定し、最も高い重症度を採用して軽症・中等症・重症に分類する。そして、類天疱瘡(後天性表皮水疱症を含む)診療ガイドラインでは、軽症と中等症以上に分けて治療選択肢が提示されている。しかし、この重症度分類別の再発率や予後は明らかになっていない。今回、当科で経験した水疱性類天疱瘡 67 例(軽症 30 例、中等症 18 例、重症 19 例)の治療内容や予後について解析したので結果を報告する。

### 03 皮膚科領域における粘膜類天疱瘡の診断の現状と課題

杉山聖子、青山裕美

川崎医科大学

粘膜類天疱瘡(MMP)は、粘膜症状が主症状である自己免疫性水疱症で、類天疱瘡群の亜型である。2017年に改訂された類天疱瘡(後天性表皮水疱症を含む)診療ガイドラインに新たに記載された。瘢痕形成の強い場合は瘢痕性類天疱瘡(CP)も含まれる。MMPは、粘膜びらんと蛍光抗体直接法で抗基底膜抗体が陽性から診断されるが、中には病変部位の生検が困難で、血清中の抗基底膜抗体を検出できない診断困難例もある。現在、本邦におけるMMPの発症数、症状、診断基準の有用性、予後などの実態が把握されていない。そこで、全国調査を行うことを計画した。対象を日本皮膚科学会専門医主研修施設において過去5年にMMPと診断された患者について、患者背景、病型(症状)、組織所見、血清プロファイル、治療、予後について調査することとした。調査計画について述べる。

### 04 眼類天疱瘡の眼科的位置づけ

外園千恵

京都府立医科大学

角膜上皮ステムセルが障害され、角膜表面に結膜が侵入して視力障害をきたす疾患を総じて「角膜上皮ステムセル疲弊症」と呼ぶ。このうち熱・化学外傷、Stevens-Johnson症候群、眼類天疱瘡は予後が極めて不良なことから「難治性眼表面疾患」と呼ばれてきた。最も治療に苦慮するのが眼類天疱瘡であり、両眼性、慢性に炎症が持続し、次第に結膜侵入、角膜混濁をきたして失明に至る。白内障などの手術を契機に急性に増悪する場合もあるが、いずれの場合も進行、悪化を制御することが極めて困難である。羊膜移植、培養自家口腔粘膜上皮シート移植は、眼類天疱瘡の予後を向上させる可能性があるが、後者はまだ治験の段階である。

## 05 表皮水疱症の現状と課題

石河 晃<sup>1)</sup>、玉井克人<sup>2)</sup>、澤村大輔<sup>3)</sup>、黒澤美智子<sup>4)</sup>  
東邦大学<sup>1)</sup>、大阪大学<sup>2)</sup>、弘前大学<sup>3)</sup>、順天堂大学<sup>4)</sup>

表皮水疱症は表皮真皮接着に必要な分子の遺伝子異常によって生じ、単純型はケラチン、プレクチン、接合部型は17型コラーゲン、ラミニン332、 $\alpha 6 \beta 4$ インテグリン、プレクチン、栄養障害型は7型コラーゲンが主な原因遺伝子である。近年エクソーム解析が進んだことも相まって極めて多くのマイナーな原因遺伝子が報告されるようになり、現在約30種にも及ぶ。当院においても長らく変異が見つからなかった単純型表皮水疱症の患者が*KLHL24*遺伝子変異のヘテロ接合体であることが判明した症例がある。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。単純型表皮水疱症も難病助成対象に加わり、現在の対象基準が現状に合致しているかどうか、病型の頻度など改めて調査をする必要性がある。在宅処置の必要性、合併症の出現年齢、遺伝子検査の有無、身障者手帳の取得状況を焦点に調査を企画しているので報告する。

## 06 日本人眼皮膚白皮症6型の1例

齋藤 亨、岡村 賢、鈴木民夫  
山形大学

眼皮膚白皮症(OCA)はメラニン合成が減少、あるいは欠損する常染色体劣性遺伝性疾患であり、メラニン減少による症状のみを呈する非症候型と出血傾向等の他の症状を合併する症候型に分類される。このうち非症候型は現在まで7型の報告があるが、我々の知る限り、日本人では1~4型以外の報告例はない。今回、我々は日本人1例目となる6型(OCA6)と診断した症例を経験した。そこで、その臨床的特徴、メラノサイトの電顕的観察に加えて、モデルマウスを作成し、その変異アレルの機能解析を行ったので報告する。

## 07 本研究班(2014-2019年度)における先天性魚鱗癬に関する研究成果のまとめ

秋山真志<sup>1)</sup>、村瀬千晶<sup>1)</sup>、武市拓也<sup>1)</sup>、河野通浩<sup>1)</sup>、黒澤美智子<sup>2)</sup>、池田志孝<sup>3)</sup>

名古屋大<sup>1)</sup>、順天堂大(衛生学)<sup>2)</sup>、順天堂大学(皮膚科)<sup>3)</sup>

我々は、これまでに 150 家系以上の先天性魚鱗癬家系のデータを集積し、次世代シーケンサーを用いた全エクソーム解析、全ゲノム解析による病因遺伝子変異検索を進めて来た。その過程で、血小板減少症を伴う先天性魚鱗癬の病因遺伝子として *KDSR* を同定し、また、表皮融解性母斑患者の子における表皮融解性魚鱗癬発症率の予測を可能とした。さらに、我々は、平成 27 年までの先天性魚鱗癬の臨床疫学調査の結果をもとに選択した全国の主要皮膚科診療施設を対象に、平成 27 年度以降、道化師様魚鱗癬と魚鱗癬症候群について臨床疫学調査を行った。その結果、先天性魚鱗癬の患者では、現行の先天性魚鱗癬重症度調査票による重症度と、患者 QOL の低下度は有意に相関することが明らかになった。また、Netherton 症候群は、食物アレルギー、環境アレルギーに対するアレルギー獲得のリスク因子であること、KID 症候群の患者は、皮膚感染症に罹患し易いことも示された。

## 08 弾性線維性仮性黄色腫における新たな臨床研究の試み

岩永 聰、室田浩之

長崎大学

弾性線維性仮性黄色腫(Pseudoxanthoma elasticum; PXE)は *ABCC6* 遺伝子異常により引き起こされる常染色体劣性の遺伝性疾患であり、皮膚や眼、血管などの弾性線維に富む組織が障害される。本症は、未だ有効な治療法がなく、重症度や予後規定因子も明らかになってはいない。

我々はこれまで 150 人を超える PXE 患者の遺伝子検査を行い、レジストリを作成している。また、そのデータを基に、眼科医、消化器内科医や循環器内科医と協力して診断基準、重症度分類を作成し、診療ガイドラインの策定を行ってきた。現在、我々は『皮膚生検に代わる新たな非侵襲的検査法としての HR-pQCT』の可能性を模索しており、その途中経過を 1 例報告したい。さらに、重症度や予後規定因子のバイオマーカーとして血中の抗石灰化作用を有するタンパクについての研究や予後追跡調査も検討している。

## 09 HAE レジストリ(Rudy Japan)の運用実態について

岩本和真、秀 道広

広島大学

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。昨年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・受診動態の記録票が稼働し、今後QoL調査票を追加予定としている。

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考えて見たい。

## 10 膿疱性乾癬(GPP)におけるgranulocyte-monocyte adsorption apheresis (GMA)療法:遺伝的背景と有効性についての考察

池田志孝<sup>1)</sup>、大西秀則<sup>2)</sup>、清島真理子<sup>3)</sup>、金蔵拓郎<sup>4)</sup>

順天堂大学<sup>1)</sup>、岐阜大学(小児科)<sup>2)</sup>、岐阜大学(皮膚科)<sup>3)</sup>、鹿児島大学<sup>4)</sup>

2012年よりGMA療法が、TNF $\alpha$ 阻害薬が無効あるいは抵抗性のGPPに対して保険適応となった。今回は、GMAの有効性と遺伝的背景に相関があるか否か検討するため、症例の臨床的検討ならびに*IL36RN*, *CARD14*, *AP1S3* 遺伝子の解析を行った。その結果、*IL36RN* 遺伝子に変異を持つ症例(いわゆるDITRA)がGMA療法に反応しやすいのではないかと考えられた。

## 11 汎発性膿疱性乾癬患者の QoL の変化(中間報告)ならびに診療ガイドラインの改訂

葉山惟大、藤田英樹、照井 正  
日本大学

H15～19 年に岡山大学が汎発性膿疱性乾癬(GPP)患者の QoL 調査を SF-36v2 を用いて行い、全体的健康感、社会機能生活、日常役割機能・精神で過半数の患者の得点が低下していた。

今回の調査では臨床研修指定施設に依頼し、臨床症状、SF-36TM のデータを収集した。SF-36TM の各要素は国民標準値を基準としたスコアリングを用いて解析した。

平成 31 年 1 月の時点で 76 名の患者のデータが集まり(現在群)、過去に岡山大学で集めた 106 名のデータ(過去群)と比較した。統計学的解析の結果、患者の各要素の点数は健常人の平均値よりは低いが、現在群の方が過去群よりも総じて得点が高かった。

さらに生物学的製剤との関連性を検索した。日常役割機能において、生物学的製剤を使用していた群の方が有意に点数が高かった。生物学的製剤は重症な患者に用いることが多いため、バイアスが存在する可能性がある。

膿疱性乾癬(汎発型)診療ガイドラインに抗 IL-17 製剤の項を追加し、英訳を行った。

## 12 稀少難治性皮膚疾患の生体試料バンク共同事業の終了報告と今後について

下村 裕<sup>1)</sup>、武藤正彦<sup>1)2)</sup>、秋山真志<sup>3)</sup>、天谷雅行<sup>4)</sup>、池田志孝<sup>5)</sup>、石河 晃<sup>6)</sup>、森実 真<sup>7)</sup>、金田眞理<sup>8)</sup>、清水 宏<sup>9)</sup>、錦織千佳子<sup>10)</sup>、橋本 隆<sup>11)</sup>、坂手龍一<sup>12)</sup>、山西清文<sup>13)</sup>

山口大学<sup>1)</sup>、山口県立総合医療センター<sup>2)</sup>、名古屋大学<sup>3)</sup>、慶應義塾大学<sup>4)</sup>、順天堂大学<sup>5)</sup>、東邦大学<sup>6)</sup>、岡山大学<sup>7)</sup>、大阪大学<sup>8)</sup>、北海道大学<sup>9)</sup>、神戸大学<sup>10)</sup>、大阪市立大学<sup>11)</sup>、医薬基盤・健康・栄養研究所<sup>12)</sup>、兵庫医科大学<sup>13)</sup>

2011 年に開始された稀少難治性皮膚疾患の生体試料バンク共同事業は、各研究機関で解析が完了した当該疾患の余剰試料を医薬基盤研究所(基盤研)に提供していただくことで巨大な生体試料バンクを構築し、収集・保管された試料が将来的に大規模なゲノム解析などに活用されることを目指した壮大な研究計画だった。しかしながら、手続きが煩雑な一方で試料提供機関にはメリットがほとんどない等の

さまざまな問題点があったこともあり、9年間で基盤研に提供された試料は100検体にすら届かなかった。そのため、このまま継続する意義は極めて低いと考え、2019年3月末で本研究計画を一旦終了とした。今後、本事業を再開・継続するべきか、その場合にはどのようなシステムが現実的か等について本班会議で活発に意見交換したい。

## 稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班事務局

▷ 連絡先（慶應義塾大学医学部皮膚科学教室）

住所：〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35

TEL： 03-5363-3822(直通) / FAX： 03-3351-6880(医局)

担当： 山上 淳 [yamagamijun@keio.jp](mailto:yamagamijun@keio.jp)

水野華子 [mitahana@keio.jp](mailto:mitahana@keio.jp)

## 会場交通案内(慶應義塾大学病院)

＊＊ 交通機関及び所要時間 ＊＊

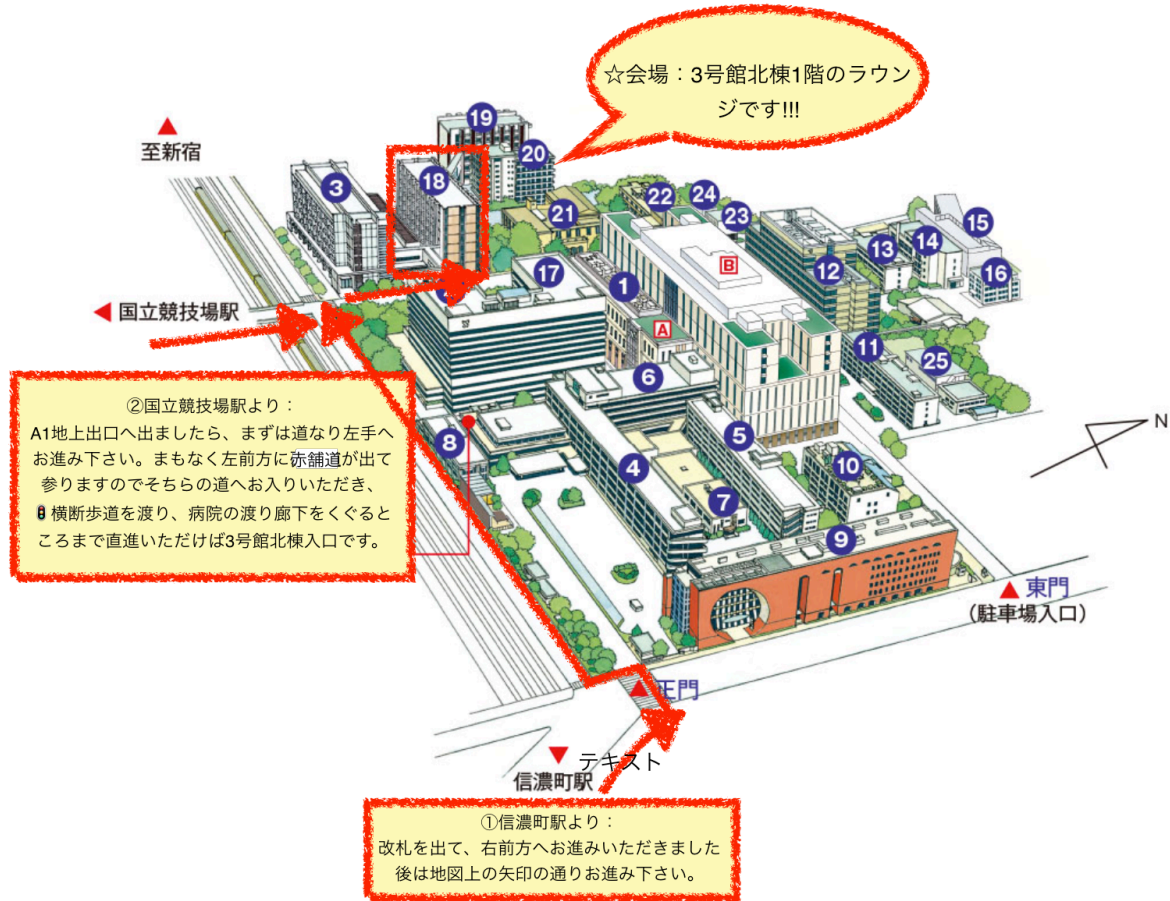
〈JR〉JR 総武線信濃町駅徒歩約 5 分

〈地下鉄〉都営大江戸線国立競技場駅徒歩約 5 分

URL : <http://www.hosp.keio.ac.jp/kotsu/>

◆ 地図:裏面にあります

# キャンパスマップ



【1】 1号館 【A】 I期棟 【B】 II期棟	【2】 2号館	【3】 3号館（南棟）	【4】 1号棟
【5】 2号棟	【6】 中央棟	【7】 旧リハビリテーション棟	【8】 レストラン
【9】 信濃町煉瓦館	【10】 孝養舎	【11】 東校舎	【12】 総合医科学研究棟
【13】 第2校舎	【14】 新教育研究棟	【15】 JSR・慶應義塾大学 医学化学イノベーションセンター（通称JKiC）	【16】 北別館
【17】 生協購買部	【18】 3号館(北棟)	【19】 臨床研究棟	【20】 紅梅寮
【21】 北里記念医学図書館	【22】 予防医学校舎	【23】 仮設D棟	【24】 仮設E棟
【25】 仮設F棟			