

**厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
令和元年度総括研究報告書**

皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究

研究代表者：橋本 隆 大阪市立大学大学院医学研究科 皮膚病態学 特任教授

研究要旨

本研究班では、平成29年 - 令和元年の3年間の研究期間中に、厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）の一環として、皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患、10疾患群について厚生労働省政策研究を中心に各種の臨床研究を遂行した。本研究班で主体として研究した疾患は、4種の自己炎症性皮膚疾患、コケイン症候群、掌蹠角化症・掌蹠角化症症候群、家族性良性慢性天疱瘡・ダリ工病、疱疹状皮膚炎、家族性化膿性汗腺炎、ゴーリン症候群・カウデン症候群、4種の穿孔性皮膚症、遺伝性毛髪疾患、疣贅状表皮増殖異常症である。

このうち、コケイン症候群と家族性良性慢性天疱瘡は現在指定難病に指定されている。さらに、5種の遺伝性自己炎症性疾患、スタージ・ウェーバー症候群、疣贅状表皮増殖異常症については、それぞれの疾患を主体的に研究する研究班と連携して皮膚科的な見地から研究を進めている。特記すべき点は、医療統計学を専門とする新谷歩先生の参画により、REDCapシステムを用いたレジストリ作成を複数の疾患について進めていることである。

3年の研究期間の最終の令和元年度には、日本皮膚科学会などと連携して全疾患について診断基準と重症度分類を作成・改定し、大多数の疾患で患者・家族のQOLを含む全国疫学調査を施行し、多くの疾患でレジストリ・レポジトリを作成・拡充し、多くの疾患で臨床ガイドライン作成を開始し、一部の疾患では作成した臨床ガイドラインを日本皮膚科学会と連携してブラッシュアップ中であり、家族性化膿性汗腺炎の臨床ガイドライン（治療指針）はすでに論文化された。全期間を通じて、厚労省担当者・医療関係者・患者への医療情報提供などで厚労省政策に貢献した。一部の重要疾患については新規指定難病の指定のための作業も行っている。

A . 研究目的

本研究の目的は、厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）の一環として、皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患、10疾患群、25疾患について厚生労働省政策研究を中心に各種の臨床研究を進めることである。

それらの疾患のうち、本研究班が主体的に研究する疾患は、（1）自己炎症性皮膚疾患群としてウェーバー・クリスチャン症候群（WCS）、スイート病、シュニッツラー症候群、顆粒状C3皮膚症（GCD）の4疾患、（2）コケイン症候群、（3）掌蹠角化症・掌蹠角化症症候群、（4）家族性良性慢性天疱瘡

研究分担者

金澤 伸雄	和歌山県立医科大学・准教授
森脇 真一	大阪医科大学・教授
米田 耕造	大阪大谷大学・教授
古村 南夫	福岡歯科大学・教授
大畑 千佳	久留米大学・准教授
照井 正	日本大学・教授
鶴田 大輔	大阪市立大学・教授
川上 民裕	東北医科薬科大学・教授
下村 裕	山口大学・教授
中野 創	弘前大学・准教授
新谷 歩	大阪市立大学・教授

(HHD)・ダリエ病(DD)、(5)疱疹状皮膚炎、(6)家族性化膿性汗腺炎、(7)ゴーリン症候群・カウデン症候群、(8)穿孔性皮膚症群として、反応性穿孔性皮膚症、キルレ病、穿孔性毛包炎、蛇行性穿孔性弾力線維症の4疾患、(9)遺伝性毛髪疾患、(10)疣贅状表皮増殖異常症の10疾患群、19疾患である。このうち、コケイン症候群と家族性良性慢性天疱瘡は指定難病に指定されている。

さらに、上記の4種の自己炎症性皮膚疾患以外の遺伝性自己炎症性疾患である、中條・西村症候群(NNS)、クリオピリン関連周期熱症候群(CAPS)、ブラウ症候群(BS)、化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・アクネ(PAPA)症候群、TNF受容体関連周期性症候群(TRAPS)の5疾患、およびスタージ・ウェーバー症候群の6疾患については、それぞれの疾患を主体的に研究する研究班と連携して皮膚科的な見地から研究を進める。疣贅状表皮増殖異常症は、他の研究班が主体的に研究する疾患に属するが、皮膚症状が主体であるため本研究班で主要な研究を進める。

上記疾患について、日本皮膚科学会などと連携し、全疾患について診断基準と重症度分類を作成・改定し、患者・家族のQOLを含むアンケート票送付などの全国疫学調査を行い、レジストリ・レポジトリを作成・拡充する。さらに、日本皮膚科学会と連携して臨床ガイドラインを作成し、和文・英文の論文として公開する。全期間を通じて、厚生労働省担当者・医療関係者・患者への医療情報提供などで厚生労働省政策に貢献する。また、一部の重要疾患については新規指定難病の指定を目指す。

本研究班の一つの特徴は、医療統計学の専門家である新谷歩先生の参画により REDCap システムを用いたレジストリを作成していることである。

以下に、それぞれの疾患群および個々の疾患について、その令和元年度の研究目的を詳細に記載する。

自己炎症性皮膚疾患：

本研究班が、過去5年間(平成26-30年度)研究対象としてきたNNS、CAPS、BS、PAPA症候群、TRAPS、WCS、スイート病とシュニツラー症候群の8疾患に、

令和元年度からGCDも対象に加え、各疾患の皮膚科での診療実態を明らかにし、その実態に即した診断基準・重症度分類・診療ガイドラインを改定あるいは策定することを目標とする。上記疾患のうち、WCS、スイート病、シュニツラー症候群、GCDの4疾患は本研究班(橋本班)で主体的に研究し、NNS、CAPS、BS、PAPA症候群、TRAPSの5疾患は、これらの疾患を主体的に研究する研究班と連携して、皮膚科的見地から研究を進める。

コケイン症候群(Cockayne syndrome; CS)：

CSは光線過敏症状に加え、著明な発育障害、精神運動発達遅延、視力障害、難聴などを伴う稀な遺伝性疾患である(小児慢性特定疾病、指定難病192)。CSは紫外線性DNA損傷の修復(ヌクレオチド除去修復 nucleotide excision repair; NER)異常で発症し、患者の多くは小児で、通常20歳前後に腎障害などで死亡する予後不良の疾患である。そのため早期の確定診断がCS患者、家族のQOL向上のためにきわめて重要である。研究分担者の森脇真一先生は20年以上にわたりCS診断センターを維持してきた。令和元年度は、指定難病としての厚生労働省政策事業としての仕事に加えて、(1)CS診断センター維持、(2)CS患児の親のQOL評価、(3)CS患者家族会との交流およびその会の存在意義の再確認を行う。

掌蹠角化症・掌蹠角化症症候群：

掌蹠角化症、掌蹠角化症症候群は、主として先天的素因により、手掌と足底の過角化を主な臨床症状とする疾患群である。掌蹠角化症の特徴は症状が多様なことである。掌蹠にのみ過角化が限局する狭義の掌蹠角化症以外に、掌蹠外の皮疹を伴う病型もある。臨床所見のみで病型を決定するのは困難な場合が多く、遺伝歴の詳細な聴取、患者病変皮膚のH.E.病理組織像の検討、最終的には遺伝子変異の同定が必要となることが多い。さらに掌蹠角化症の診断を困難にしている原因の1つはその病型が多数存在することである。令和元年度の目標は掌蹠角化症・掌蹠角化症症候群の分類法を確立し、治療法についても検討し、これらの検討から日本皮膚科学会と連携

して臨床ガイドラインを作成し、和文・英文論文として公開することである。

家族性良性慢性天疱瘡（HHD）・ダリエ病（DD）：

遺伝性水疱症に分類される HHD と遺伝性角化症に分類される DD は共に常染色体優性遺伝を示す。近年、それぞれの責任遺伝子は細胞内器官（HHD はゴルジ体、DD は小胞体）の膜上のカルシウムポンプ遺伝子であることが明らかにされた。そのため、従来は異なった皮膚疾患群に分類されていた両疾患は、分子レベルでは同一範疇の疾患とされ皮膚カルシウムポンプ病と呼ばれるようになった。

HHD は多くが青壮年期に発症し、腋窩・陰股部・頸部・肛囲などの間擦部に水疱、びらん、痂皮を形成する。夏季に悪化し、紫外線や機械的刺激、高温多湿に伴う感染が増悪因子になって汎発化することがある。DD は小児期から 10 歳代で発症し、顔面・頭頸部、胸腹部、鼠径部、背部など主に脂漏部位に角化性丘疹が集簇し疣状局面となり一部鱗屑や痂皮を伴う。掌蹠など四肢末梢皮膚、爪、口腔粘膜にも特異的病変が認められることがある。病理組織学的特徴は、HHD は基底層直上から表皮上層までの棘融解、DD が表皮基底層直上の裂隙形成、異常角化細胞である。

DD の進行時には HHD に似た間擦部の肥厚性びらん局面形成、反対に HHD の汎発化時には DD 類似の角化性丘疹が顔面、頸部、軀幹、四肢に出現するなど、両疾患は類似した皮疹を呈することがあり、疣贅状肢端角化症が合併することも類似している。さらに病理組織学的に表皮細胞解離や棘融解細胞等が認められることから類似した発症病態を示す近似疾患である。

2015 年 7 月 1 日付の指定難病拡大で、HHD は指定難病(新規) (告示番号 161) となり、認定基準、重症度分類および臨床調査個人票が公開された。

HHD は慢性に経過する生命予後良好な遺伝性皮膚疾患のため、確定診断がなされず、慢性に繰り返す湿疹病変や皮膚表在性真菌症として一般医が経過観察している症例も多い。また、皮疹の部位的な問題もあり、再発のたびに診断不詳のまま異なった医

療機関で対症療法を繰り返し受けている患者も相当数存在する。そのため、数年から数十年の長期にわたる皮膚症状・自覚症状や複数の医療機関からの治療経過のデータの収集と経過をもとにした疾患登録システム（患者レジストリ）管理を構築し、情報を一元的に収集、可視化することが必要である。さらに指定難病の HHD では、臨床調査個人票の情報をもとにしたデータも活用できると考えられる。HHD の近縁疾患として、新規指定難病の申請を目指している DD でも HHD と同様の対応をする必要がある。

平成 29 年度には、HHD 重症患者の長期経過の詳細と治療や感染に対する反応などの情報を収集し、HHD の情報を DD の情報と比較し、HHD 類似疾患として DD の診断基準および重症度の試案を作成した。

HHD と DD の臨床経過の類似点として、様々な環境の影響下で長期にわたって増悪寛解を繰り返すことが知られており、皮疹が全身に拡大し汎発化したり、治療に抵抗性となり重症化したりする。平成 30 年度には強い日光曝露によって汎発化した DD の親子例を経験し、重症化に関わる環境因子と長期臨床症状の経過の関連および遺伝的背景の影響について考察した。HHD ではこのような経過を追うことは皮疹が間擦部主体のため困難であり、この DD 症例の検討は、両疾患の病態解明にも寄与できると考えられた。

HHD の治療は対症療法を中心とした治療と疾病管理が中心で困難を伴う。HHD について症例報告や症例集積研究として多くの治療オプションがこれまで提示されてきた。しかし、HHD は増悪・寛解を繰り返しながら慢性に経過するため、ランダム化比較臨床試験等が困難である。

令和元年度の研究の目的は、HHD について、指定難病として厚生労働省政策に貢献するとともに、診療ガイドライン策定のために、本疾患の症例報告や症例集積研究に基づいたエビデンスの質的統合によるシステマティックレビューの策定を行い、治療アルゴリズム案を作成することである。その後、DD についても同様の作業を進める。

疱疹状皮膚炎：

分担研究者の大畑千佳先生は 2012 年に過去 35 年間にわたる疱疹状皮膚炎の日本人症例 91 例について英文と邦文のすべての報告を解析し、日本人に特有の症状や、HLA アレルが存在する可能性を指摘している (Ohata C, et al, Clin Dev Immunol 2012)。また、平成 27 年度に本邦の疱疹状皮膚炎患者 21 名について、臨床所見および臨床検査所見を詳細に検討した結果を論文発表している (Ohata C, et al, Br J Dermatol 2015)。

本研究班では、今まで、診断基準、重症度分類を作成し、日本人患者の疫学調査を行い、臨床的特徴をまとめてきた。

標準的治療法については、欧米で第一選択とされるグルテン除去食が本邦では行われていないが、これはセリアック病の合併が欧米例と比べ、本邦では少ないと考えられているためである。しかし、十分な消化器精査でセリアック病が否定された疱疹状皮膚炎症例は本邦では皆無である。

令和元年度の本疾患の研究の目的の一つはそのためセリアック病の専門家である防衛医大内科の渡辺知佳子先生と共同で疫学調査を行うことである。さらに標準的治療法の確立と診療ガイドライン作成も目的とする。

家族性化膿性汗腺炎：

本疾患は重篤な皮膚疾患であるが、本邦ではよく知られた疾患ではない。本研究の目的は本邦での化膿性汗腺炎の実態を知るために疫学調査を行うことにある。H26～H28 年度に行った疫学調査では患者背景を中心とした調査を行い、300 例のデータを渉猟した。

しかし、まだ患者の生活の質 (Quality of Life : QoL) は検討していないため、本研究期間に化膿性汗腺炎患者の QoL についてアンケート調査を行う。また家族性化膿性汗腺炎に特化した診断基準を作成する。これらの研究を進めながら、診療ガイドラインを作成し、日本皮膚科学会と連携してブラッシュアップし、日本皮膚科学会雑誌への掲載を目指す。また、新規指定難病の申請のための作業を進める。

ゴーリン症候群・カウデン症候群：

ゴーリン症候群は典型例では常染色体優性遺伝で Hedgehog シグナル伝達分子である PTCH 遺伝子に変異を認める遺伝性疾患である。皮膚の多発性基底細胞母斑、顎骨嚢胞、骨格異常、異所性石灰化、手掌足底の点状陥凹を認める。カウデン症候群は典型例では原因遺伝子として癌抑制遺伝子である PTEN 遺伝子に変異を認める遺伝性疾患である。皮膚病変としては、多発外毛根鞘腫、四肢の角化症、口腔粘膜乳頭腫があり、全消化管の過誤腫性ポリポージスをきたす。

これまでに両疾患の診断基準はいくつか報告されてきたが、両疾患の病態解明の進展を鑑み、現代の医学常識に沿った新しい診断基準案を作成する必要がある。本研究班でも、いままでこれらの 2 疾患の診断基準・重症度分類を作成した。しかし、まだ不十分な状況であった。また、全国アンケート調査を含めた疫学調査を行ってきた。

令和元年度の本研究の初めの目標は、今までに作成したゴーリン症候群・カウデン症候群の診断基準と重症度分類を更改し、より包括的な診断基準と重症度分類を作成することである。さらに、全国疫学調査の結果をまとめ、最終的に、これらの 2 疾患について、REDCap システムを用いたレジストリ作成を進める。

穿孔性皮膚症・スタージ・ウェーバー症候群：

穿孔性皮膚症は、病理組織所見にて変性した皮膚成分が表皮あるいは毛包上皮を貫いて皮膚外に排出される、いわゆる経表皮性排出像を特徴とした疾患群である。以前から、反応性穿孔性膠原症、キルレ病、穿孔性毛包炎、蛇行性穿孔性弾力線維症の 4 疾患に分類されてきた。しかし今まで世界的にみても統一された診断基準がないので、本研究ではまず穿孔性皮膚症の分類を完成する。さらに、診断基準・重症度分類を作成・更改し、診療ガイドラインを作成する。

また、スタージ・ウェーバー症候群については「難治性血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫および関連疾患についての調査研究」班 (研究代表

者 聖マリアンナ医科大学 放射線医学 病院教授 三村秀文先生)と「希少難治性てんかんのレジストリ構築による総合的研究」班(研究代表者 国立病院機構 静岡・てんかん神経医療センター 院長 井上有史先生)と連携して、ステージ・ウェーバー症候群診断基準・重症度分類の浸透を目指す。そしてGNAQ遺伝子異常の臨床研究を継続する。さらに患者会の開催を目指す。

研究分担者の川上民裕先生は、統計専門家として、新谷歩先生とともに各疾患群の統計的研究を補佐する。

遺伝性毛髪疾患：

遺伝性毛髪疾患は、先天的に何らかの毛髪症状を呈する疾患の総称であり、毛髪症状のみを呈する非症候性の群と、全身疾患の一症状として毛髪症状を呈する症候性の群に大別される。前者は10種類程度であるのに対し、後者は症状に応じて少なくとも200疾患以上も存在する極めて複雑な疾患群である。過去の研究で、日本人における非症候性の本疾患の特徴が明確になったため、まずは非症候性の群のみに焦点を絞った診断基準と重症度分類を作成した。しかしながら、明らかに全身症状を伴う症候性の群の方が重症(=難病)と判断される。また、乏毛症や毛髪奇形症だけでなく、多毛症を呈する遺伝性毛髪疾患も存在する。遺伝性毛髪疾患の難病指定を目指すにあたり、症候性の群および多毛症も含めた診断基準および重症度分類を作成することが強く望まれる。

そこで、本研究では、本邦における遺伝性毛髪疾患について、症候性の群と多毛症も含めて患者頻度、臨床型や遺伝子型の情報を集積し、より充実した診断基準・重症度分類および診療ガイドラインを作成することを目的とする。

疣贅状表皮発育異常症(EV)：

EVは全身性にヒト乳頭腫ウイルス性疣贅を多発する常染色体劣性遺伝性疾患であり、症例の一部が有棘細胞癌を合併し予後不良となるために、正確な診断が必要とされる。しかし、これまで報告されたEV

の症例数は非常に少なく、原因遺伝子TMC6あるいはTMC8に変異が同定され、確定診断された症例はごくまれである。研究分担者の中野創先生は、EVの遺伝子診断法を確立し、多くのEV患者の遺伝子診断を進めている。

しかし、本邦では全国的疫学調査はこれまでなされておらず、EVの診療実態は不明である。

令和元年度は、この問題を解決するために、診断基準・重症度分類の作成・更改を行うとともに、全国疫学調査を進める。

研究分担者の大阪市立大学大学院医学研究科医療統計学の新谷歩先生は、世界標準とされているResearch Electronic Data Capture「REDCap」を用い、希少疾患のデータを収集・管理することを目的に、各疾患群を担当する研究分担者と共同でレジストリ作成作業を進める。

B．研究方法

「A．研究目的」で挙げた本研究班で研究する皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患、10疾患群(25疾患)について、以下に述べる研究方法で、厚生労働省政策研究を中心に各種の臨床研究を進める。

まず、日本皮膚科学会などと連携し、全疾患について診断基準と重症度分類を作成・改定する。また、アンケート票などを用いて、患者・家族のQOLを含めた全国疫学調査などの疫学研究を進める。これらの疫学調査の結果を含めて、医療統計学を専門とする研究分担者の新谷歩先生のご指導のもと、REDCapシステムを用いたレジストリを作成・拡充する。同時に、生体資料などのレポジトリの作成・拡充を進める。さらに、日本皮膚科学会と連携して臨床ガイドラインを作成し、和文・英文の論文として公開する。全期間を通じて、厚生労働省担当者、医療関係者、患者への医療情報提供などで厚生労働省政策に貢献する。また、一部の重要疾患については新規指定難病の指定を目指す。

しかしながら、それぞれの疾患において、その研究方法は異なるので、以下に、個々の疾患について、その研究方法を詳細に記載する。

自己炎症性皮膚疾患：

スイート病とシュニッツラー症候群、ウェーバー・クリスチャン病（WCD）について文献的考察により診断基準案を作成した、令和元年度は、これらの診断基準案に基づいて、全国の医系大学と500床以上の大病院の皮膚科を対象に、和歌山県立医科大学倫理委員会の承認を得て、一次調査で見出された症例について二次調査を行う。集計結果をもとに、調査で用いた診断基準案の妥当性について検討する。

顆粒状 C3 皮膚症（GCD）についても、文献的考察により診断基準案を策定し、それに基づいて全国の医系大学と500床以上の大病院の皮膚科を対象に、現在診療例と過去3年間の疑い例の症例数の調査（一次調査）を行う。

本研究班の研究分担者の金澤伸雄先生は、「自己炎症性疾患とその類縁疾患の診断基準、重症度分類、診療ガイドライン確立に関する研究」班にも研究分担者として参画している。そのため、この研究班と連携して、この研究班が主体的に研究する NNS、CAPS、BS、PAPA 症候群、TRAPS の5疾患についても、主に皮膚症状について、金澤先生が中心となって研究を進める。令和元年度は、CAPS、BS、TRAPS の MINDS 準拠「自己炎症性疾患診療ガイドライン 2017」について、日本皮膚科学会医療戦略委員会から出された意見をもとに改定に向けた議論を行う。一方、PAPA 症候群と NNS については、既報告論文を網羅した非 MINDS ガイドラインの策定、診療フローチャートの改訂作業を行う。

さらに、全国調査で見出された症例を含め、自己炎症性皮膚疾患が疑われるも保険適応がない NNS とブラウ症候群に対し、それぞれ *PSMB8* と *NOD2* の変異解析を行う。特に NNS が疑われるも *PSMB8* 変異を認めない症例については、さらにプロテアソーム関連パネル遺伝子解析やエキソーム解析を行い、原因遺伝子変異の同定を試みる。

コケイン症候群（CS）：

CSについては、まず、指定難病としての政策研究と厚生労働省政策への貢献をする。また、CSの診断のため、患者細胞を用いた各種DNA修復試験（紫外

線感受性試験、DNA修復能測定）、遺伝子解析などを実施する。また、CS患者家族会の協力を得て、CS患者の両親に対して、本邦でも頻用されている健康関連QOL尺度のひとつ、SF-8を用いてQOL状態を検討する。身体的なQOLはPCS(physical component summary)-8で、精神的なQOLはMCS(mental component summary)-8にて評価する。さらに、CS患者家族会との交流を継続する。

掌蹠角化症・掌蹠角化症候群：

診療ガイドラインを作成のため、まず、掌蹠角化症・掌蹠角化症候群の文献を渉猟して、掌蹠角化症候群と考えられる疾患群を抽出して、その臨床症状・病態生理を詳細に検討する。その後、レチノイド内服、活性型ビタミン D₃ 軟膏外用、サリチル酸ワセリン外用、切削術、siRNA 治療などの治療法に対して有効か否かのクリニカルクエスションの作成・文献渉猟を行う。これらの検討をもとに、診療ガイドラインを作成し、日本皮膚科学会と連携して和文および英文論文として公開する。

家族性慢性良性天疱瘡（HHD）・ダリエ病（DD）：

令和元年度は、HHDについては、まず、指定難病としての政策研究と厚生労働省政策への貢献をする。DDについては、HHDと同様に、診断基準と重症度分類の作成については、HHDの総説、症例報告からの臨床情報をもとにHHDに準じた重症度分類の作成と重症度のスコア化が可能かを検討する。さらに、両疾患について、臨床ガイドライン策定に向けた作業を進める。

疱疹状皮膚炎：

セリアック病の疫学調査のための倫理承認を得て、日本国内の大学皮膚科、そして皮膚科専門医研修施設にアンケートを送付して疫学調査を実施する。

化膿性汗腺炎：

令和元年度は、今まで行った1次アンケートの情報に基づき、2次アンケートととして、患者の背景、作製した診断基準と重症度との相違点、治療法、予

後を調査する。さらに、家族性化膿性汗腺炎の診断基準、重症度分類を更改し、診療ガイドラインを作成し、日本皮膚科学会と連携して和文および英文論文として公開する。

ゴーリン症候群・カウデン症候群：

令和元年度は、両疾患の過去の診断基準を含む文献、最近の両疾患の病態生理学および遺伝学的研究の動向を調べ、科学的に妥当な診断基準を作成する。また、両疾患の報告を考慮した重症度分類案を作成する。また、ゴーリン症候群については日本小児科学会でも診断基準案・重症度分類案の作成進行中であるため、日本小児科学会とも連携して研究を進める。これらの診断基準案および重症度分類案を用いて第二次疫学調査および第三次調査の準備を行う。また、REDCap システムを用いたレジストリ作成を進める。

穿孔性皮膚症・スタージ・ウェーバー症候群：

令和元年度は、本研究班で主体的に研究を進める穿孔性皮膚症については、ワーキンググループを構成し、診断基準・重症度分類を提案し、委員からの意見を求める。さらに診療ガイドラインを完成させる。

スタージ・ウェーバー症候群については、主体的に研究を進めている「希少難治性てんかん」研究班と連携し、レジストリ構築による総合的研究班に参加して、スタージ・ウェーバー症候群の新規診断基準・重症度分類の運用や校正部分を検証する。さらに、遺伝子異常を希望される症例に対応する。

研究分担者の川上民裕先生は、上記の研究に加えて、他の分担研究者からの統計的検討作業の依頼に対応する。

遺伝性毛髪疾患：

令和元年度は、遺伝性毛髪疾患の診断基準・重症度分類を作成・改訂する。さらに、この診断基準・重症度分類を用いて、全国の主要な医療機関を対象に遺伝性毛髪疾患に関する一次調査を実施する。この間に、診断のため、遺伝子検査も実施する。

疣贅状表皮増殖異常症（EV）：

令和元年度は、まず、EVの診断基準・重症度分類を作成・改訂する。さらに、全国一次疫学調査として、国内656の皮膚科専門医研修施設を対象にEV症例の診療実績に関する疫学調査を行う。同時に、遺伝子診断を進めるため、弘前大学皮膚科ホームページを通じて、EV症例の遺伝子診断を行っていることを告知し、依頼された該当症例にその診断法を適用する。

大阪市立大学大学院医学系研究科の新谷歩先生は、令和元年度は、まず、指定難病のコケイン症候群と家族性良性慢性天疱瘡についてREDCapシステムによるレジストリの構築を進める。さらに、他の疾患についてもレジストリ作成を進める。同時に、レジストリデータ収集の実際の運用について検討を行い新規データ収集の為の準備をする。

（倫理面への配慮）

本研究班で研究する皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患、10疾患群（25疾患）、それぞれの疾患について、「B.研究方法」で述べた研究方法で、各種の臨床研究を進める。研究遂行中の倫理面への配慮については、各施設で異なるので、以下に、各疾患群について、各施設での倫理的作業について個別に記載する。

自己炎症性皮膚疾患：

和歌山県立医科大学の臨床研究・遺伝子解析研究に関する倫理委員会および長崎大学大学院医歯薬学総合研究科倫理委員会の承認を得た計画に基づき、書面にてインフォームドコンセントを得て患者由来試料・資料を収集・解析する。

コケイン症候群（CS）：

本研究の一部（CS疑い患者の各種DNA修復解析、新規CS患者の遺伝子解析、データ集積など）は実臨床では保険収載され診療上必要な検査のひとつとして認められている。また患者解析自体は大阪医科大学ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査会においてす

で承認されている。ヒトサンプルを用いる場合はその審査会の基準を遵守し、患者あるいは家族の文書による同意を得た後に施行し、その場合検体はコード化して連結可能匿名化して取り扱う。個人情報には十分配慮し、検体や検査結果、電子カルテ、紙カルテより得た臨床情報の保管も厳重に行った。以上、倫理面へは十分な配慮のもの、本研究を推進した。

掌蹠角化症・掌蹠角化症候群：

今回の研究は、文献調査だったので、倫理面への配慮は行わなかった。

家族性良性慢性天疱瘡・ダリエ病：

相手方の同意・協力を必要とする研究、個人情報の取り扱いの配慮を必要とする研究、生命倫理・安全対策に対する取組を必要とする研究は、久留米大学の生命の倫理委員会の承認を得て行った情報をもとにして行った（研究番号 59）。厚生労働科学研究における利益相反（Conflict of Interest：COI）の管理に関する指針に関連した項目については、福岡歯科大 COI 委員会へ「経済的な利益関係」について報告し、当該研究の COI の審査を受けた。

疱疹状皮膚炎：

久留米大学倫理委員会は、ヒトゲノム・遺伝子解析研究や遺伝子治療臨床研究の他、ヒトの生命の根幹に係る研究に関する事項を審査する「生命に関する倫理委員会」と、生命に関する倫理委員会において審議するものを除く全ての一般的な研究および医療に係る事項を審査する「医療に関する倫理委員会」の二つの専門委員会を設置している。それぞれの委員会は、医学部教授以外に、医学部看護学科教授、倫理および法律関係の有識者によって構成されている。研究プロトコル、患者への説明文書ならびに同意書の様式等について、ヘルシンキ宣言および我が国の各倫理指針に従い、倫理的および科学的側面から審査される。本研究で実施する研究ならびに臨床試験はすでに倫理委員会により承認済みのものおよび新規に実施計画書が作成され倫理委員会による

審査を受けるものからなる。

本研究では、すべての研究は「ヘルシンキ宣言」ならびに「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守して実施される。研究代表者がすべての患者に対して、事前に本研究の意義、目的、方法、予測される結果、被験者が被るおそれのある不利益、個人情報保護の方法、試料の保存および使用方法、遺伝カウンセリングの利用に関する情報などについて記載した文書を交付して、十分な説明を行った上で自由意思に基づく文書による同意（インフォームドコンセント）を受けてから、試料などの提供を受ける。また、試験開始後も、学内に設置された臨床試験監査委員会による監査が実施され、倫理委員会により承認された実施計画書にもとづいた試験が実施されているかチェックされる体制が確立している。これまでに「日本人疱疹状皮膚炎患者におけるセリアック病合併に関する研究」（久留米大学研究番号 17184）について久留米大学倫理委員会の承認を得ている。

化膿性汗腺炎：

患者の個人情報を扱うため日本大学医学部附属板橋病院臨床研究倫理審査委員会の承認を得た。(1)「化膿性汗腺炎の疫学調査」承認番号：RK-15310-11、(2)「化膿性汗腺炎患者の QoL（生活の質）の調査」（承認番号：RK-180313-07）。

ゴーリン病・カウデン病：

第二次全国調査にあたっての大阪市立大学倫理委員会承認を得ている（課題番号 3489；皮膚家族性腫瘍症候群【母斑性基底細胞癌症候群（Gorlin 病）と Cowden 病】の疫学調査）。

穿孔性皮膚症・スタージ・ウェーバー症候群：

東北医科薬科大学医学部倫理委員会に申請し、承認を得た。本試験では、患者のプライバシー保護のため、患者の全てのデータは症例登録番号、イニシャル、カルテ番号、生年月日で識別、同定、照会される。また、試験成績の公表などに関しても、患者のプライバシー保護に十分配慮する。データの二次

利用は行わない。被験者のデータ等を病院外に出す場合は、個人情報管理者を置く。

遺伝性毛髪疾患：

患者に対し、臨床的遺伝子診断に関する書面を用いたインフォームド・コンセントを取ったのちに、採血および検査を実施した。なお、令和元年度には、より詳細な解析・調査を行うために山口大学倫理委員会の承認を得た（承認番号H2019-083）。

疣贅状表皮増殖異常症：

本研究における遺伝子診断は弘前大学医学部倫理委員会の承認を得て行われた（承認番号：2016-288）。遺伝子診断の被験者には検査の説明がなされ、書面による同意を得た。本研究はヘルシンキ宣言ならびに我が国のゲノム倫理指針に則り行われた。

新谷歩先生の研究に関しては、今回はシステムの構築の為、倫理的配慮の記載には該当しない。

C . 研究結果

令和元年度は、本研究班で研究する皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患、10疾患群（25疾患）について、厚生労働省政策研究を中心にさまざまな臨床研究を進めた結果、多くの研究結果と研究成果が得られた。

まず、多くの疾患で、厚生労働省担当者、医療関係者、患者への医療情報提供などで厚生労働省政策に貢献した。また、前年度までに、全疾患の診断基準と重症度分類を作成したが、令和元年度は、日本皮膚科学会などと連携し、一部の疾患の診断基準と重症度分類を改定した。さらに、今までに大多数の疾患においてアンケート票などを用いた全国疫学調査などの疫学研究を進めてきたが、一部の疾患では、さらに二次調査あるいは再調査を行った。さらに、多くの疾患について、臨床ガイドラインの作成を開始し、複数の疾患について日本皮膚科学会と連携してブラッシュアップ作業を行った。化膿性汗腺炎については、日本皮膚科学会雑誌に臨床ガイドライン・治療指針論文を発表した。また、一部の重要疾

患については新規指定難病の指定のための作業を進めた。

これらの研究から得られた情報をもとに、指定難病のコケイン症候群と家族性良性慢性天疱瘡については、医療統計学を専門とする研究分担者の新谷歩先生のご指導のもと、REDCap システムを用いたレジストリを作成・拡充した。さらに、ゴーリン症候群・カウデン症候群など複数の疾患についても REDCap システムを用いたレジストリ作成の準備を行った。同時に、診断のための検討を行った疾患を中心に、生体資料などのレポジトリの作成し、少しずつ拡充している。

しかしながら、得られた研究結果、研究成果は各疾患群、疾患の間で大きく異なるので、以下に、各疾患群および各疾患について得られた研究結果を詳細に記載する。

自己炎症性皮膚疾患：

令和元年度は、本研究班が主体となって研究を進めている4種の自己炎症性皮膚疾患については、スイート病、シュニツラー症候群とウェーバー・クリスチャン症候群（WCS）の疫学研究として、二次調査を行い、WCS 5例、スイート病104例、シュニツラー症候群6例について回答を得た。調査に用いた診断基準案を満たすものは、スイート病で42/94例、シュニツラー症候群で3/6例、WCSで1/5例のみであった。さらに、スイート病について、診断基準案の各項目について細かく検討したところ、「合併症のない」症例が67/98例と圧倒的に多いこと、「有痛性でない」症例が約1/3、「血管炎がある」症例が約1/3、「発熱があっても38℃未満」の症例が約1/6、「白血球高値を示さない」症例が半数弱あり、白血球高値でも「左方移動がある」症例は約1/3のみ、さらに少数ながらステロイド無効あるいはヨウ化カリウム無効の一群が存在することが判明した。

また、GCD についても概要と診断基準案を策定し、全国大学病院と 500 床以上の大病院の皮膚科 355 施設を対象に調査を行った結果、大学 72 施設（59%）と病院 91 施設（39%）、合わせて 163 施設（46%）より回答があった。その結果、3 大学 5 病院

より、現在診察している患者 5 例と疑われた患者 12 例（このうち GCD が 3 例）あった。

他の研究班が主体として研究を進めている遺伝性自己炎症性疾患、5 疾患について、全国大学病院と 500 床以上の大病院の皮膚科 337 施設を対象に調査を行った結果、大学 75 施設（69%）と病院 103 施設（45%）の合わせて 178 施設（52%）より回答があった。現在診察中の患者：CAPS 10 例（大学 10 例）、BS 9 例（大学 6 例+病院 3 例）、PAPA 2 例（大学 1 例+病院 1 例）、NNS4 例（大学 4 例）、合計 25 例（大学 21 例+病院 4 例）であった。TRAPS の症例はなかった。過去 5 年間に疑われた患者：最終的に CAPS、BS、PAPA と診断された患者のほか、家族性地中海熱（FMF）、Schnitzler 症候群、さらには寒冷蕁麻疹、蕁麻疹と診断された患者が 1-2 例ずつ、合計 8 例あった。また最終診断がつかなかった症例として、CAPS、TRAPS、PAPA、NNS のほか、FMF、高 IgD 症候群（HIDS）、周期性発熱症候群、さらには未診断の自己炎症性疾患が疑われた患者が 1-4 例ずつ、合計 13 例あった。

さらに、CAPS、BS、TRAPS の 3 疾患については Minds 準拠ガイドラインについて、日本皮膚科学会医療戦略委員会より出された、「CAPS 以降の疾患も可能であればスコアで評価できるような基準を策定したほうがよい」、「すでに指定難病に指定され厚生労働省から出された診断基準については小児科の研究班から上がってきたもので、皮膚科で見ている病像と多少スペクトラムが異なることもあり得るかもしれない」という意見を次回改定作業に反映させるよう求めた。

PAPA と NNS の 2 疾患については、これまでの報告論文の内容を網羅し遺伝子型と表現型の関連についてまとめるとともに、感度と特異度の高い診断基準案と診断フローチャートの提案を行った。班内外でのコンセンサスを得て、MINDS 非準拠ガイドライン策定を目指す。

NNSと臨床的に酷似するが臨床診断基準5項目を満たさず凍瘡様皮疹が目立ち、*PSMB8*変異のない北海道の2小児例と東京の1症例についてプロテアソーム関連パネル遺伝子解析を行った結果、既報告の

*TREX1*ヘテロ変異によるエカルディ・グティエール症候群（家族性凍瘡様ループス）と診断した。また同様の背景を持つ神奈川の小児例について、両親とトリオでのエキソーム解析を行った結果、これまでに疾患との関連の報告がない遺伝子Xの複合ヘテロ変異を同定し、これによる新規遺伝性インターフェロン異常症と想定される。

また、ブラウ症候群が疑われる沖縄の症例について *NOD2* 変異検索を行い、既報告の変異を見出した。また、WCS と診断されている長崎の症例について *PSMB8* 変異検索を行ったが変異なかった。発育発達は問題ないが、大脳基底核石灰化を認め、IFN 異常症が認められることから、プロテアソーム関連パネル遺伝子解析・エキソーム解析を進めている。

一方、全国調査で見出された臨床診断のみの 1 例についても、プロテアソーム関連パネル遺伝子解析と、両親とトリオでのエキソーム解析を行ったが、有意な変異は見いだされなかった。

コケイン症候群（CS）：

令和元年度は、まず、指定難病として、いろいろな厚生労働省政策に貢献した。

さらに、紹介された複数の CS 疑い患者を新規に診断した。研究分担者の森脇真一先生が以前に確定診断し現在も外来にてフォロー中の□型 CS 患者（60 歳、女性）（CSB 群）において露光部の皮膚癌合併（前腕の日光角化症、顔面基底細胞癌）を確認した。

臨床的検討で、身体的サマリースコア（PCS）、精神的サマリースコア（MCS）が基準値より低下していた。患児と過ごす時間が長い母親では父親に比べて PCS、MCS 低下例が多かった。また患児を 2 名育てている母親では MCS（PCS）低下例が多かった。さらに MCS の著明な低下 2 例（母親）では「心の健康」「日常生活機能（精神）」が特に低値であることが判明した。

また、CS 患者家族会も継続し、CS 患者家族会と医師の間には双方向の交流があることが確認できた。

掌蹠角化症・掌蹠角化症候群：

令和元年度は、それぞれ掌蹠角化症候群の属す

ると考えられる 16 疾患群ならびに 10 疾患群を選定して検討を加えた。しかし、それぞれの病型自体の患者数はそれ程多くはなく、診断基準の作成にあたっては、実際の皮膚科臨床の現場で役立つような診断基準を作成した。掌蹠角化症主要病型として、Unna-Thost 型、Vörner 型、線状・円型、点状掌蹠角化症、Meleda 病、長島型、指端断節性 (Vohwinkel)、先天性爪甲肥厚症、Papillon-Lefèvre 症候群を選定した。Sybert 型、Greither 型、Gamboug-Nielson 型、Clouston 型、Naxos 病、Richner-Hanhart 症候群、貨幣状、限局型、常染色体劣性表皮融解性、食道癌を合併する掌蹠角化症、口囲角化を合併する掌蹠角化症、指趾硬化型掌蹠角化症、皮膚脆弱症候群、眼瞼囊腫と多毛を伴う掌蹠角化症、ミトコンドリア遺伝性神経性難聴を伴う掌蹠角化症などについては、特殊型とした。

また、掌蹠角化症症候群に属すると考えられる疾患群を抽出して、その臨床症状、病態生理について文献を読み検討を加えた。このプロジェクトに長時間を要した理由は、掌蹠角化症症候群に属する疾患の数が多く、かつそれぞれの疾患の臨床症状が多彩であり、病態生理も複雑なためである。

家族性良性慢性天疱瘡 (HHD)・ダリエ病 (DD)：

令和元年度は、まず、HHD に関しては、指定難病としていろいろな厚労政策に貢献した。

HHD は慢性に経過する生命予後良好な遺伝性皮膚疾患のため、確定診断がなされず、慢性に繰り返す湿疹病変や皮膚表在性真菌症として一般医が経過観察している症例も多い。また、皮疹の部位的な問題もあり、再発のたびに診断不詳のまま異なった医療機関で対症療法を繰り返し受けている患者も相当数存在する。そのため、数年から数十年の長期にわたる皮膚症状・自覚症状や複数の医療機関からの治療経過のデータの収集と経過をもとにした疾患登録システム (患者レジストリ) 管理による一元的に収集、可視化した情報を構築することが必要である。さらに現時点で指定難病となった HHD では、臨床調査個人票の情報をもとにしたデータも活用できると考えられる。HHD の近縁疾患として、指定難病の

申請を目指している DD でも類似疾患として HHD と同様の対応をする必要がある。そのため、HHD 重症患者の長期経過の詳細と治療や感染に対する反応などの情報収集による DD との比較を行い、類似疾患の観点から DD の診断基準および重症度の試案を作成した。

HHD と DD の臨床経過の類似点として、様々な環境の影響下で長期にわたって増悪寛解を繰り返すことが知られており、皮疹が全身に拡大し汎発化したり、治療に抵抗性となり重症化したりする。HHD は増悪・寛解を繰り返しながら慢性に経過するため、ランダム化比較臨床試験等が困難で、症例報告や症例集積研究として、多くの治療オプションがこれまで提示されてきたが、対症療法を中心とした治療と疾病管理が中心で困難を伴う。

そこで、令和元年度には HHD についての診療ガイドライン策定のために、本疾患の症例報告や症例集積研究に基づいたエビデンスの質的統合によるシステマティックレビューの策定を行い、治療アルゴリズム案を作成した。DD との治療上の類似点についても検討を加えた。

具体的には、HHD の治療法のシステマティックレビューとして、治療法の報告の内容の年次推移と症例報告で提案され有用性が確認できた主な治療法について検討した。治療内容の年次推移であるが、ステロイド外用は急性増悪を抑制することで早期に寛解状態に持ち込む基本的治療で最も古くから広く使用されている。その後、角化症の標準治療に準じたレチノイド治療や活性型ビタミン D3 外用、タクロリムスなど外用治療の新規治療薬が報告された。さらにレーザー・光線機器による治療法の新規導入が 1980 年代に始まった。その後、治療法のメリットデメリットが徐々に理解されるに従い 2010 年頃からは併用療法や用量の工夫により比較的短期間に改善し長期寛解維持した症例報告が増加した。さらに、2015 年頃からは、有用で副作用も少ない新規治療法として低用量経口ナルトレキソンなどの症例報告が目されている。

対症療法の概要は、皮膚病変局所へのステロイド軟膏外用がファーストラインの治療法とされている。

重症例では、二次感染を合併していることが多いため、抗菌薬や抗真菌薬の外用と内服を併用する。発汗過多には A 型ボツリヌス毒素局所注射、抗コリン薬の内服治療が有用である。発症の母地となる表皮細胞を除去し皮膚付属器由来の細胞に入れ替えて棘融解を防ぐ治療として真皮乳頭層までの炭酸ガスレーザーによる剥皮術も有用と考えられており、この二つをセカンドライン治療とした。新規治療薬として、アフメラノチドの皮下徐放剤、経口低用量ナルトレキソンがありナルトレキソンはダリエ病にも応用されている。

疱疹状皮膚炎：

疱疹状皮膚炎におけるセリアック病の合併の全国疫学調査を施行したが該当する患者はいなかった。

化膿性汗腺炎：

令和元年度は、まず、家族性化膿性汗腺炎の診断基準、重症度分類を作成した。

また、疫学調査の結果集まった 300 名の患者のデータを、統計学的に解析した。300 名中、男性 219 名、女性 81 名であった。男女比は 2.69:1 で男性優位であった。初診時の平均罹病期間は 91.6 カ月(約 7.58 年)であった。家族歴があったものは 12 例であった。既往歴は肥満：48 例、糖尿病：55 例、高血圧：36 例、高脂血症：19 例、クローン病：1 例、多毛：17 例であった。このうち糖尿病のみ医師判断重症度と相関関係がみられた。 $(\chi^2=10.977, P=0.01185 < 0.05)$

重症度は医師の判断する重症度と Hurley 病期分類の重症度、ならびに今回使用した Sartrius 分類スコアとの相関を調べた。医師の判断重症度は軽症、中等症、重症、最重症で、それぞれ 100 例、133 例、34 例、29 例であり、改変 Sartrius スコアと統計学的に有意に相関した($p < 0.001$, Kruskal-Wallis test)。また、家族歴の有無で改変 Sartrius スコアを検定したが、有意差はなかった。Hurley 病期分類では□：69 例、□：109 例、□：121 例であり、それぞれ Sartorius スコアと統計学的に有意に相関した ($p < 0.001$, Kruskal-Wallis test)。

腋窩、鼠径部、臀部のどの部位に発生すると重症

化しやすいかを検定した。その結果、腋窩のみ重症度と相関があった。 $(\chi^2=8.6378, P=0.03452 < 0.05)$ 臀部に症状を持つ症例が多かったが、重症度との相関はなかった。腋窩、鼠径部、臀部の病変の発生率は、男性でそれぞれ 49/219 名 (22.4%)、19/219 名 (8.7%)、162/219 名 (66.2%)、31/81 (38.3%) であった。女性は 24/81 名 (29.6%)、17/81 名 (21.0%) であった。腋窩、鼠径部、臀部の病変の有無は性別と関連していた (χ 二乗検定；いずれの部位も $p < 0.001$)。

これらの結果は日本皮膚科学会の英文誌である Journal of Dermatology に掲載された。

さらに、全国の皮膚科学会の定める臨床研修指定施設にアンケート形式で QoL 疫学調査を行った。先ず 1 次調査では研究の参加の可否と患者数の把握を行った。670 施設(主研修施設 115、研修施設 555)にアンケートを送付したところ 176 施設より回答があった。そのうち 2 次アンケートの参加に承諾したのは 76 施設であった。

令和 2 年 3 月現在までに 16 施設 51 名の患者のデータを収集した。男性 39 名、女性 12 名であり、平均年齢 45.02 ± 12.17 歳であった。7 名に家族歴があった。平均罹病期間は 184.4 ± 152.1 か月であった。Hurley 重症度分類は I：7 名、□：15 名、□：29 名であった。改変 Sartorius スコアは平均 86.0 ± 22.6 点であった。DLQI は平均 9.38 ± 8.65 であった。改変 Sartorius スコアは軽度の相関関係があった(スピアマンの順位相関係数 = 0.381, $p < 0.01$)。

SF-36v2 の各要素の平均値はすべての項目において健常人の値を下回っていた(図 4)。身体機能：39.7、日常役割機能(身体)：41.4、体の痛み：38.7、全体的健康観：38.8、活力：43.3、社会生活機能：42.2、日常生活機能(精神)：41.7、心の健康：37.4 であった。

さらに、診療ガイドラインを作成し、日本皮膚科学会と連携してブラッシュアップし、最終版を治療指針として日本皮膚科学会雑誌に掲載した。

ゴーリン症候群・カウデン症候群：

両疾患の診断基準案と重症度分類試案を用いて一

次調査および二次調査を行った。

第二次調査は、110施設に発送し、37施設より回答をえることができた。ゴーリン症候群の、合計25家計38名の結果をえた。集計結果は、3点以下：軽症 10例 32%、4～7点：中等症 10例 32%、8点以上：重症 11例 35%であった。

カウデン症候群は、9家計13名の結果をえた。集計結果は、3点以下：軽症（1例、11%）、4～7点：中等症（5例、45%）、8点以上：重症（3例、27%）であった。

穿孔性皮膚症・スタージ・ウェーバー症候群：

穿孔性皮膚症については、ワーキンググループが設置され、皮膚科専門医7名が選出された。そして診断基準・重症度分類を含んだ診療ガイドラインが完成し、現在、日本皮膚科学会に提出して検討中である。

スタージ・ウェーバー症候群の新規診断基準・重症度分類が完成し、HPにも掲載された。スタージ・ウェーバー症候群の原因遺伝子であるGNAQ遺伝子の異常を臨床的に確認している。さらに成人例を集計し、遺伝子と臨床との相関を検討した。学会発表（第389回日本皮膚科学会宮城地方会学術大会2020年2月29日 宮城県建設会館）した（しかし、新型コロナウイルス(COVID-19)問題で中止となった）、2020年3月22日のスタージ・ウェーバー症候群の家族会を順天堂大学医学部脳外科・てんかんセンター長菅野 秀宣先生と共同開催であった（しかし、新型コロナウイルス(COVID-19)問題で中止となった）。

遺伝性毛髪疾患：

令和元年度には、LSS遺伝子変異による非症候性乏毛症（short and loose anagen hair syndromeという病名を提唱）についての情報を診断基準に追記した。

遺伝子解析については、山口大学医学部附属病院皮膚科外来を受診した遺伝性毛髪疾患の患者について、令和元年度に計21名（平成30年度の解析で変異が同定されなかった3名を含む）の遺伝子検査を実施した。多くは非症候性の先天性縮毛症でありLIPH遺伝子に変異が同定された。遺伝子変異の種類と臨床

症状の重症度に明らかな相関関係を認めなかった。また、低汗性外胚葉形成不全症やClouston症候群などの症候性の患者計7名についても解析を行い、6名の遺伝子型を決定した。令和元年度には、非症候性乏毛症の3名の患者がlanosterol synthase (LSS) 遺伝子に機能喪失型変異を複合ヘテロ接合型で保有していることを明らかにした。LSS遺伝子変異による先天性乏毛症は本邦では過去に報告がない新知見である。3名の患者全員が、数ミリ長の極めて細い軟毛しか頭皮に生えず、牽引試験陽性という特徴を示し、他の先天性乏毛症とは異なる臨床症状を示すことがわかった。

また、令和元年度に、全国の計114の医療機関の皮膚科を対象にして、遺伝性毛髪疾患に関する一次調査を実施した。調査票を送付した114施設の中で計82施設から回答を得た。82施設中42施設が、2016年4月から2019年3月の3年間に遺伝性毛髪疾患の患者が受診したと回答した。42施設の患者の合計数は211名であり、161名が非症候性で50名が症候性だった。

疣贅状表皮増殖異常症 (EV)：

令和元年度も、EV症例の遺伝子診断を継続し、一部にTMC8の変異を同定した。TMC6/8に変異が認められなかったEV疑い症例において、他の原因遺伝子として候補に挙げられるRHOH、CORO1A、IL-7、STK4、DOCK8について遺伝子診断法を確立し、変異の有無を検索したが、いずれにも変異は同定されなかった。国内656の皮膚科専門医研修施設を対象にEV症例の診療実績に関する一次アンケートを行ったところ、376施設（回収率57%）から回答があり、2018年3月末までの過去3年間に29例のEV症例が存在することが明らかになった。

新谷歩先生の研究：

レジストリのデータ収集システム「REDCap」の利用について検討する為、難病プラットフォームで定義されている標準項目、準標準項目等の調査を行った。また、具体的なレジストリ収集項目として、コケイン症候群、および家族性良性慢性天疱瘡の臨床調査票についてのレビューを行い、「REDCap」を使

用してレジストリデータの収集が可能であるとの判断に至った。

さらに、コケイン症候群、及び家族性良性慢性天疱瘡の臨床調査票を「REDCap」システムに構築した。構築したシステムに対して実運用が可能かの検討を行い、それぞれの疾患領域において新規データの収集を可能とする為の具体的な手順についての確認を行った。

D．考察

令和元年度も、本研究班で研究する皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患、10疾患群(25疾患)について、厚生労働省政策研究を中心にさまざまな臨床研究を進めた。

まず、研究の進捗、研究結果、問題点などについて、まず、総括的に考察する。

すなわち、令和元年度も、指定難病を中心に多くの疾患について、厚生労働省担当者、医療関係者、患者への医療情報提供などで厚生労働省政策に貢献できた。また、全疾患において、日本皮膚科学会などと連携し診断基準と重症度分類を作成・改定し、かなり完成した診断基準・重症度分類を策定することができた。さらに、大多数の疾患において、全国疫学調査などの疫学研究を施行した結果、我が国の患者状況を把握することができた。この情報は以下にのべるレジストリ作成にも有用なものとなった。

さらに、多くの疾患について臨床ガイドラインの作成を開始した。その結果、化膿性汗腺炎の臨床ガイドライン・治療指針を日本皮膚科学会雑誌に掲載することができた。さらに、掌蹠角化症・掌蹠角化症症候群および穿孔性皮膚症については現在日本皮膚科学会と連携してブラッシュアップ作業を行っており、早期に日本皮膚科学会雑誌に掲載できることがきたされる。

指定難病のコケイン症候群と家族性良性慢性天疱瘡については、医療統計学を専門とする研究分担者の新谷歩先生のご指導のもと、REDCapシステムを用いたレジストリを作成することができた。今後、他の多くの疾患についても、REDCapシステムを用いたレジストリ作成を進める予定である。同時に、

多くの疾患について、生体資料などのレポジトリを拡充できた。

また、一部の重要疾患については新規指定難病の指定のための作業を進めており、今後申請予定である。

しかしながら、研究経過や研究成果は各疾患群で大きく異なるので、その考察も各疾患で異なる。以下に、各疾患群および各疾患について考察を詳細に記載する。

自己炎症性皮膚疾患：

まず、本研究班が主体的に研究している、ウェーバー・クリスチャン症候群(WCD)、スイート病、シュニッツラー症候群、顆粒状C3皮膚症(GCD)について、令和元年度の研究の考察を述べる。WCDについては、以前日本皮膚科学会として疾患単位として承認できないという回答を得ており、今回の新たな調査結果も含めて学会報告や論文によって疾患概念と診断基準案を世界に発信することを予定していたが、調査に用いた診断基準を満たすものはWCS5例中1例しかなく、やはり独立した疾患単位とするには根拠が乏しい印象もあり、更なる検討を要すると思われる。

十分な症例数が得られたスイート病については、基礎疾患の有無・その内容によって分け、診断基準案の各項目について詳細な検討を行った。その結果、基礎疾患のあるのが特徴と考えられてきたが、約2/3は基礎疾患のない特発性と呼ぶべきものであったが、基礎疾患のあるものと比べ特に突出した特徴は見られなかった。基礎疾患の有無にかかわらず、いくつかの診断項目については満たさない症例が無視できない程度に見られ、調査に用いた海外の診断基準を満たすものは全体の半数に満たなかった。今後、回答で不明な点と最終診断について三次調査を行い、調査結果の精度を上げるとともに、学会などで報告された症例についても検討を行い、十分な感度・特異度を持った診断基準を策定する。

シュニッツラー症候群については予想以上に少数しか集まらなかったものの、診断確定例はほぼ正しく診断できており、むしろより詳細な遺伝子解析に

よるモザイク変異の除外と治療法の確立が急務と思われる。今後、回答で不明な点と最終診断について三次調査を行い、調査結果の精度を上げるとともに、学会などで報告された症例についても検討を行う必要がある。

一方、令和元年度より対象に加わった GCD については、全国疫学調査の一次調査が終了し、3 大学 5 病院より、現在診察している患者 5 例と疑われた患者 12 例（このうち GCD が 3 例）が見出された。さらに二次調査を行ない、自験例と学会などでの報告例を含め、臨床的特徴をまとめるとともに、レジストリとレポジトリの構築を進め、病態解明に繋げる必要がある。

次に、他の研究班が主体的に研究している指定難病で、本研究班が皮膚科的な見地から連携している CAPS、BS、TRAPS、NNS、PAPA 症候群の 5 種の遺伝性自己炎症性疾患に関して考察する。これらの疾患の診断基準、重症度分類、診療ガイドライン策定に関しては、小児科を中心に組織され自己炎症性疾患の研究に特化した政策化研究事業「自己炎症性疾患とその類縁疾患の診断基準、重症度分類、診療ガイドライン確立に関する研究」班（平家班→西小森班）が主たる研究主体であるが、その中には特徴ある皮疹を呈し皮膚科で遭遇する疾患も多数含まれ、特に NNS はこれまで主に皮膚科領域から報告されてきたことから、皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患を対象とした本研究班においても、それを補完する目的で「自己炎症性皮膚疾患」を対象とした分担研究として調査研究を進めてきた。そのうち CAPS、BS、TRAPS、NNS、PAPA 症候群の 5 疾患の診断基準と重症度基準について日本皮膚科学会の承認も得られた。皮膚科領域で実際にどれくらい患者があり診断治療されているのか全国の大学と大病院を対象に調査を行った結果、CAPS 10 例、BS 9 例を中心に、PAPA 2 例、NNS 4 例、合計 25 例との回答が得られ、皮膚科領域でも相当数の患者が診断加療されている実態が明らかとなった。TRAPS の患者がない一方、家族性地中海熱やシュニツラー症候群と診断された症例もあった。

そこで、さらに自己炎症性疾患ガイドライン班と

本研究班の連携をより明確にするため、自己炎症性疾患ガイドライン班に NNS 担当として参画していた金澤が 5 疾患全ての担当に加わり、診断基準・重症度分類や診療ガイドラインの改定・策定に参画することとした。このうち CAPS、BS、TRAPS について Minds に準拠した診療ガイドラインが策定され日本小児リウマチ学会の承認を得て発行されたのに対して、引き続き日本小児科学会・日本リウマチ学会の承認手続きが進められた後に日本皮膚科学会の承認手続きを行う予定となった。さらに、NNS と PAPA 症候群について非 Minds でのガイドライン作成を提案し、これらの担当(NNS は責任者)となり、作成作業を行い、論文化を進めている。また各疾患の診断基準と重症度基準の改定作業に日本皮膚科学会からの要望を反映させるべく議論を行ったが、改定時期は未定である。

凍瘡様皮疹が目立つ NNS 類似未診断症例の遺伝子診断により、*TREX1* ヘテロ変異によるエカルディ・グティエール症候群（家族性凍瘡様ループス）を見出した。鑑別疾患として重要と考える。また同様の背景を持つ神奈川の小児例において、これまでに疾患との関連の報告がない遺伝子 X の複合ヘテロ変異を同定した。X のノックアウトマウスは I 型インターフェロン産生亢進による各種炎症症状を来すことが既に報告されており、本症例もこれによる新規遺伝性インターフェロン異常症と想定され、現在解析を進めている。また、WCS と診断されている長崎の症例について *PSMB8* 変異検索を行ったが変異なく、発育発達は問題ないが、大脳基底核石灰化を認め、IFN 異常症が示唆され、プロテアソーム関連パネル遺伝子解析・エキソーム解析を進めている。

最後に、令和2年4月より、難病適応となっている遺伝性自己炎症性疾患それぞれについて遺伝子検査が保険適応となったことから、相談症例に対してはかずさ遺伝子検査室での検査を勧め、診断目的に当研究室で遺伝子解析を行うことは終了する。

コケイン症候群（CS）：

CS患者の臨床像には多様性がみられる。これまで

CSは高発癌性ではない遺伝性光線過敏症であると考えられていたが、令和元年度に、研究分担者が経験した□型CSの高齢症例で露光部に皮膚癌の発生を認めたことから、CSも紫外線による高発癌が起りやすい病態であることを示唆する。

CS 患児をもつ両親の QOL は身体面でも精神面でも低いことが確認できた。この低下は父親より母親、一人より複数の患児をもつ親で低い傾向がみられた。遺伝性疾患患者、難病患者の QOL が低下することは知られているが、患者の両親も患者同様に低い QOL 状態を余儀なくされていることが明らかになった。

CSの患者家族会は同じ病気の子どもをもつ親同士が、「ひとつの家族内だけで悩まず病気の知識や日頃の生活の工夫、医療の情報を共有しよう」、「生活・医療環境がより良くなるよう情報発信しよう」というコンセプトのもとに活動を継続している。その活動には医師との双方向の関わりが重要である。

掌蹠角化症・掌蹠角化症症候群：

平成 30 年度に、掌蹠角化症症候群として SAM 症候群、Carvajal 型線状・円型掌蹠角化症、紅斑角皮症心筋症候群、Naxos 型線状・円型掌蹠角化症、ARVC11 型線状・円型掌蹠角化症、Richner-Hanhart 型点状掌蹠角化症、指端断節性掌蹠角化症、KID 症候群、先天性爪甲肥厚症、変動性紅斑角皮症（含 Greither 病）、血小板減少症をともなう進行性対称性紅斑角皮症、Papillon-Lefèvre 症候群、Haim-Munk 症候群、Howell-Evans 症候群、ミトコンドリア遺伝性神経難聴合併型掌蹠角化症、Olmsted 症候群を選んだ。

令和元年度はこれら上記の症候群に付け加えて、難聴をともなう豪猪皮状魚鱗癬、Bart-Pumphrey 症候群、KLICK 症候群、Clouston 症候群、Naegeli-Franceschetti-Jadassohn 症候群、歯爪真皮異形成症、Schöpf-Schultz-Passarge 症候群、皮膚脆弱症候群、Huriez 症候群、Cowden 病（Cowden 症候群 1 型）をあらたに掌蹠角化症症候群に属する疾患として選んだ。文献を読み込んでこれらの疾患の原因遺伝子、その臨床的・病理組織学的特徴について調査をおこなった。個々の疾患がすべて掌蹠角化症を合併すること、他臓器の異常をともなうことが確認できた。

これらの疾患のうちいくつかは、皮膚以外の臓器のがん、歯周病、心筋症、皮膚以外の臓器の真菌あるいは細菌感染などを合併するため、患者の生命予後に関係することが分かった。これらの疾患は原因遺伝子も解明されているため次世代シーケンサーの普及により掌蹠角化症症候群罹患患者における原因遺伝子変異を臨床の現場でも簡便に検出できる日が近いと考えられる。

家族性良性慢性天疱瘡（HHD）、ダリエ病（DD）：

令和元年度に行った HHD のエビデンスの質的統合によるシステマティックレビューにより以下の結果が得られた。

HHD はその臨床的特徴から治療効果が比較検討しにくく RCT は困難であり、多数の症例報告と小規模な症例集積研究報告がある。

一般的治療法のうち、局所コルチコステロイドがファーストラインであり、全ての局所治療法の中で最も裏付けデータがある。A 型ボツリヌス毒素はエビデンスより、低コストならばファーストライン治療に含めるべきとされるがセカンドライン治療とした。同じく経口抗コリン薬も理論的にはボツリヌス毒素と同様であるもののさらに検討する必要がある。薬物全身投与の治療では、経口抗菌薬は有用性に関するエビデンスが最も多い。ファーストラインと併用すると、抗菌効果と局所の抗炎症作用の効果によりテトラサイクリン系抗菌薬も有用性を示す可能性がある。機器治療では連続波炭酸ガスレーザー療法が最もエビデンスがあり、一次治療に反応しない患者の代替手段として使用でき、その有用性からセカンドライン療法として位置付けたい。新規治療法のうち、低用量ナルトレキソンはエビデンスが多く、低コストで深刻な副作用がない点で優れていると考えられた。

疱疹状皮膚炎：

対象患者が 1 名しか集まらなかったため、セリアック病の合併率を検討できなかった。その 1 名はセリアック病を合併していなかった。

以下にこれまでに作成した疱疹状皮膚炎の疾患概

要を記す。

1. 概要 : 疱疹状皮膚炎は自己免疫性水疱症の一種であり、慢性再発性に痒みの強い小水疱が四肢伸側や臀部に好発する。蛍光抗体直接法で真皮乳頭層に IgA の顆粒状 (もしくは細線維状) 沈着を認める。欧米では必発のグルテン過敏症の合併は、本邦患者においてはまれである。

2. 原因 : 疱疹状皮膚炎は欧米人に多い疾患であり、通常、グルテン過敏性腸症 (セリアック病) を合併している。本邦ではもともとセリアック病は稀であり、疱疹状皮膚炎患者においても合併はほとんど報告されていない。これまでの本邦報告例では、グルテン除去食はほとんど行われておらず、ジアフェニルスルホン (DDS) にて軽快・寛解している。欧米では HLA-DQ2, DQ8 との相関が知られているが、本邦では HLA-DQ8 を有する患者が 4 割弱存在する (健常人の 2 割弱が HLA-DQ8 を保有し、患者群との有意差はない)。近年、抗表皮トランスグルタミナーゼ抗体 (IgA) が疱疹状皮膚炎の主要な抗体であることが明らかになった。本邦では約 4 割の患者が IgA 抗表皮トランスグルタミナーゼ抗体を有する。しかし、欧米患者に比べ頻度が著しく低く、グルテン過敏性腸症の合併もきわめてまれであることから、他の病因があることが推測される。

3. 症状 : 四肢伸側、特に膝蓋、肘頭および臀部に痒みの強い数ミリ大の小水疱が紅斑とともに集簇し、通常、掻破痕を混じる。顔面や頭部、鼠径部にも皮疹が生じやすい。

4. 治療法 : 欧米では疱疹状皮膚炎はグルテン過敏症の皮膚症状としてとらえられているため、厳格なグルテン除去食が標準的に行われている。一方、本邦ではグルテン除去食はほとんど行われずに、約 75% の症例が DDS で軽快している。以上より、本邦ではまず DDS50-75mg/日投与を行うことが推奨される。症状に応じ適宜増減する。ステロイド外用剤の併用も有効である。

5. 予後 : 慢性再発性に経過する。再燃時には DDS の再投与や増量が必要である。

化膿性汗腺炎 :

化膿性汗腺炎の患者背景は海外と比べると男性優位であり、肥満、高脂血症、多毛が少ない傾向にあった。罹患部位は臀部の症例が多いものの、重症度とは相関せず、むしろ脇窩に症状がある例で重症度と相関関係があることがわかった。また罹患部位に男女差があることが分かった。以上のことから海外と疾患の背景因子が異なることが示唆された。

QOL の解析において DLQI は平均 9.84 ± 8.88 と他の皮膚疾患 (蕁麻疹 : 4.8 ± 5.1 、アトピー性皮膚炎 : 6.1 ± 5.5 、尋常性乾癬 : 4.8 ± 4.9 、Itakura A et al. J Dermatol. 45: 963-70, 2018 より引用) と比べて高値であった。重症度スコアである改変 Sartorius スコアとは軽度な相関関係があり、重症な患者ほど QoL が障害されていることが示唆された。

SF-36v2 は現在最も国際的に使用されている健康関連 QoL 尺度であり、疾患の種類に限定されない包括的 QoL 尺度である。今回の調査ではすべての下位尺度が日本人健常人の値より低いことが分かり、化膿性汗腺炎患者の QoL が様々な面から障害されていることが示唆される。

本邦では家族性化膿性汗腺炎患者は少ないが、今後作成した診断基準の妥当性を実際の患者のデータを使って評価する必要がある。

ゴーリン症候群・カウデン症候群 :

令和元年度は、第二次調査の結果について統計学的解析をすすめるとともに、日本小児科学会担当者とさらに議論して重症度分類案を作成した上で、第三次調査にむけての準備をおこなった。今後は、第三次調査を行いより完全な重症度分類を確立する予定である。

穿孔性皮膚瘻・スタージ・ウェーバー症候群 :

反応性穿孔性膠原症は、漆喰状と形容される中央に固着性物質をいれた中心臍窩性丘疹が特徴的で、透析や糖尿病で難治性の皮膚癢疹を伴う患者に多い。蛇行性穿孔性弾力線維症は、弾力線維が排出されることが特徴的で、弾力線維性仮性黄色腫、Marfan 症候群、Ehlers-Danlos 症候群の合併や D-ペニシラミン内

服との関与が知られている。こうしたこれまでの報告や研究を踏まえ、穿孔性皮膚症の診断基準・重症度分類そして診療ガイドラインの提案は、診療や臨床研究へつながる。

ステージ・ウェーバー症候群の診断基準・重症度分類は、より横断的なものとなる。GNAQ遺伝子異常の解明を進めて医療に活かす。さらに患者会の開催でより臨床へ貢献していく。

遺伝性毛髪疾患：

本研究を通じて、非症候性だけでなく、症候性および多毛症についての項目も診断基準・重症度分類に加えたことで、より充実した内容になった。また、遺伝子解析を実施した患者の約7割がLIPH遺伝子変異による非症候性縮毛症だったことから、本邦において最も高頻度で存在する遺伝性毛髪疾患であることが強く示唆された。一方、その他の非症候性の疾患や症候性の患者も少なからず存在するので、各疾患の臨床症状の特徴と原因遺伝子について整理し、ガイドライン作成の際に反映させることが望ましい。

疣贅状表皮増殖異常症（EV）：

令和元年度を含めた研究期間中に遺伝子診断によるEVの確定診断を得た症例は2例であったが、医学中央雑誌のデータベースにおいても過去3年間のEV症例の報告はなく、本疾患の稀少性を示していると思われる。EVが疑われても既知の原因遺伝子、あるいは候補遺伝子に変異が見つからない症例は、ほかの未知の遺伝子の変異が原因であると推測される。全国疫学調査の結果、過去3年で29例のEV症例が本邦に存在するが、他の常染色体劣性遺伝子疾患と比較してもまれな症例であるといえ、EVと診断がなされていない症例が数多く存在する可能性が考えられる。

新谷歩先生の研究：

希少疾患の場合であっても、REDCapを使用したデータ収集システムを構築することが可能ではあるが、希少疾患の場合、どの施設で症例が発生するのか事前に予想する事が出来ず、入力についての周知、

新規症例を入力する為の倫理委員会の承認の手続が煩雑である点が今後の課題となる。

E．結論

令和元年度に、本研究班で研究する皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患、10疾患群(25疾患)について、上記のように、厚生労働省政策研究を中心にさまざまな臨床研究を進めた結果、多くの成果上げることができた。その成果および考察も上記に述べたとおりである。

以下に、令和元年度の本研究を統括した研究代表者の立場から、簡単に本研究の総括を述べる。

令和元年度も年間を通じて、指定難病を中心に多くの疾患について厚生労働省政策に貢献できた。また、全疾患についてほぼ完成に近い診断基準・重症度分類を策定することができたが、今後さらに更改する必要がある。さらに、大多数の疾患において全国疫学調査などの疫学研究を施行した。その結果、それらの疾患について、我が国の患者数、診断法、診断の困難性、治療方法、QOLなどの状況を把握することができ、これらの情報は、今後の厚生労働省政策に重要と考えた。さらにいくつかの疾患については、レジストリを作成し、さらに、レポジトリも拡充できた。これらも今後のいろいろな研究に有用となる。

さらに、多くの疾患について臨床ガイドラインの作成を開始することができた。化膿性汗腺炎の臨床ガイドライン・治療指針を日本皮膚科学会雑誌に掲載し、他疾患についても現在日本皮膚科学会と連携してブラッシュアップ作業を行っており、早期の掲載が期待される。しかし、臨床ガイドラインの作成が開始されていない疾患もあり、それらの疾患について、臨床ガイドライン作成のための作業を拡充する必要がある。

また、一部の重要疾患については新規指定難病の申請の予定である。

しかしながら、研究経過、研究結果に基づく結論は各疾患群で異なるので、以下に、各疾患群および各疾患について得られた結論について詳細に記載する。

自己炎症性皮膚疾患：

本分担研究により、皮膚科領域での自己炎症性皮膚疾患（WCS、スイート病、シュニッツラー症候群、GCD、CAPS、BS、TRAPS、NNS、PAPA 症候群）の概念とその重要性が認識され、最適な医療提供につながることを期待される。

コケイン症候群（CS）：

CS患者では臨床的に大きな多様性がある。加齢という時間軸を考慮すれば、CSもXPと同様に高発癌性疾患であると言える。さらにCS患者（特に□型）ではXP様の色素異常が進行抑制や、露光部皮膚癌予防のための厳重な紫外線防御が必要である。

小児遺伝医療の現場においてはCS患児のみならず患児の親に対してもきめ細かなケアが必要であることが示唆された。

CS患者家族会は新規にCSと診断された患者家族には有益な情報が得られる機会となっている。医師としてはCS患者家族会への間接的かつ継続的な支援が家族会の維持、発展のために重要であることが確認された。

掌蹠角化症・掌蹠角化症候群：

今回われわれの研究は掌蹠角化症の日常診療のみならず将来の治療法開発にも非常に有益である。

家族性良性慢性天疱瘡（HHD）・ダリエ病（DD）：

HHD 治療のエビデンスの質的統合によるシステムティックレビューとして、エビデンスの評価とクリニカルクエスチョンに基づいた HHD の診療ガイドライン策定のために、症例報告や症例集積研究に基づいたエビデンスの質的統合によるシステムティックレビューを行なった。本疾患に対する一般的治療法と新規治療法について評価し、治療アルゴリズム案を作成した。

疱疹状皮膚炎：

令和元年度の本研究では、セリアック病の合併率を明らかにすることができなかった。よって、欧米と同様にグルテン除去食を治療の第一選択にするか

どうかについての指針は得られなかった。

化膿性汗腺炎：

令和元年度の研究から、化膿性汗腺炎は海外と比べると重症者が多い、家族歴が少ないなど患者背景が異なる。また、DLQI と SF-36v2 という QoL 尺度を用いた調査で化膿性汗腺炎患者の QoL が低いことが分かった。

海外とは異なる背景、QoL が障害されていることから、本邦に適応したガイドラインの整備が望まれる。現在、複数の施設と共同で化膿性汗腺炎の診療指針を作成中である。

今後、作成した家族性化膿性汗腺炎診断基準の妥当性を評価する。

ゴーリン症候群・カウデン症候群：

令和元年度は、昨年度までに、主に文献を参考に作成してきたゴーリン症候群・カウデン症候群の診断基準と重症度分類を、国内エキスパートと議論を重ね、再考しブラッシュアップした。また、日本小児科学会の担当者とも議論を重ねて、両学会共通の診断基準、重症度分類作成をすすめており、今後提出をめざしている。

穿孔性皮膚症・スタージ・ウェーバー症候群：

穿孔性皮膚症の統一した診断基準・重症度分類・診療ガイドラインの完成は広く診療の発展に貢献できる。

本臨床研究を通じて、スタージ・ウェーバー症候群GNAQ遺伝子異常から、早期発見・早期診断、さらに遺伝子治療や出生前診断への応用が可能となる。さらに患者への啓蒙がすすんでいる。

今回の研究により、これらの疾患について臨床研究が確立される。

遺伝性毛髪疾患：

遺伝性毛髪疾患について、非症候性・症候性・多毛症を全て含む診断基準および重症度分類を作成した。今後、診療ガイドラインの作成に向けてさらに本疾患に関する情報を集積する必要がある。

疣贅状表皮増殖異常症：

国内の疣贅状表皮増殖異常症確定診断症例は非常に少なく、今後も引き続き症例の収集と遺伝子診断による確定診断が必要であり、詳細な診療情報を得るために、二次疫学調査が必要である。稀少疾患のため認知度が低く、診療ガイドラインの策定が求められる。

新谷歩先生の研究：

症例が少なく、また発症地も日本全国に及ぶ稀少疾患データ収集・管理における運用側の業務負担を軽減する為に「REDCap」を使用したデータ収集を行う事は非常に有用であることが分かった。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

1. 論文発表

(英文)

1. Matsumoto T, Nakamura S, Ishii N, Umemoto N, Kawase M, Demitsu T, Hashimoto T. Erythrodermic linear IgA/IgG bullous dermatosis. *Eur J Dermatol*. 2019;29(2):220-221.
2. Okahashi K, Oiso N, Ishii N, Uchida S, Yanagihara S, Sano A, Tohda Y, Hashimoto T, Tsuruta D, Kawada A. Paraneoplastic pemphigus presenting lichen planus-like lesions. *J Dermatol*. 2019; 46(4): e140-e142.
3. Solimani F, Pollmann R, Ishii N, Eming R, Hashimoto T, Schmidt T, Hertl M. Diagnosis of anti-laminin γ -1 pemphigoid by immunoblot analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019; 33(4): 735-741.
4. Miyagawa F, Nakajima A, Ohyama SI, Aoki Y, Nishikawa M, Nakamura Y, Hashimoto T, Asada H. Mucosal lichen planus mimicking mucosal lesions in Stevens-Johnson syndrome after nivolumab therapy. *Acta Derm Venerol*. 2019 Jun 1;99(7):687-688.
5. Curto-Barredo L, Segura S, Ishii N, Hashimoto T, Mascaró-Galy JM, Espinet B, Besses C, Pujol RM. Pemphigus-like hypereosinophilic syndrome with FIP1L1-PDGFR α fusion gene: A challenging and uncommon clinical presentation. *J Dermatol*. 2019; 46(6): 531-534.
6. Solimani F, Maglie R, Pollmann R, Schmidt T, Schmidt A, Ishii N, Tackenberg B, Kirschbaum A, Didona D, Pickert J, Eming R, Hashimoto T, Hertl M. Thymoma-Associated Paraneoplastic Autoimmune Multiorgan Syndrome-From Pemphigus to Lichenoid Dermatitis. *Front Immunol*. 2019 Jun 21; 10:1413.
7. Hashimoto T, Nakahara H. Immunological diagnostic methods in oral mucosal diseases. *Br J Dermatol*. 2019; 181(1):9-10.
8. Tani N, Sugita K, Ishii N, Wakumoto K, Hashimoto T, Yamamoto O. Juvenile pemphigus vulgaris manifesting as vegetating skin lesions. *Clin Exp Dermatol*. 2019; 44(5): 559-561.
9. Iranzo P, Ishii N, Hashimoto T, Alsina-Gibert M. Nonclassical pemphigus with exclusively IgG anti-desmocollin 3-specific antibodies. *Australas J Dermatol*. 2019; 60(3): e217-e219.
10. Kokubu H, Takahashi T, Tateishi C, Tsuruta D, Hashimoto T, Tanaka T, Fujimoto N. Serological investigation of bullous scabies and review of the published work. *J Dermatol*. 2019; 46(9): e324-e325.
11. Nishiyama C, Tateishi C, Hashimoto T, Nishida M, Imanishi A, Shiratori T, Maekawa N, Tsuruta D, K. Fukai K. Exacerbation of well-controlled bullous pemphigoid by the administration of a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor. *Clin Exp Dermatol*. 2019; 44(7): 830-832.
12. Seo SH, Kim JH, Hashimoto T, Ishii N, Kim SC. Pharyngeal obstruction due to hemorrhagic bullae in a patient with anti-BP180-type mucous

- membrane pemphigoid associated with acquired hemophilia A. *J Dermatol.* 2019; 46(10): e375-e376.
13. Aoki Y, Miyagawa F, Miyashita K, Nishimura Y, Hashimoto T, Asada H. Nivolumab-associated bullous pemphigoid reactions involving multiple epitopes. *Eur J Dermatol.* 2019; 29(5): 552-554.
 14. Matsui Y, Makino T, Ishii N, Hashimoto T, Shimizu T. Detection of IgG antibodies to BP180 NC16a and C-terminal domains and LAD-1 in nivolumab-associated bullous pemphigoid. *Eur J Dermatol.* 2019; 29(5): 554-555.
 15. Ishikawa T, Munetsugu T, Shinada Y, Yonekura Y, Fujimoto N, Ishii N, Hashimoto T, Satoh T. Intercellular IgA dermatosis aggravated during pregnancy. *Eur J Dermatol.* 2019; 29(5): 551-552.
 16. Ashida H, Hamada T, Hosokawa Y, Hashimoto T, Nishie W, Ishii N, Nakama T, Kanno T, Ikeda M. Refractory Pemphigoid with Autoantibodies to Both BP230 and Laminin gamma1. *Acta Derm Venereol.* 2019; 99(12): 1172-1173.
 17. Iwakura R, Oiso N, Tateishi C, Suzuki M, Uchida S, Yanagihara S, Hashimoto T, Tsuruta D, Kawada A. Pemphigus foliaceus progressing to bullous pemphigoid. *J Dermatol.* 2019; 46(11): e424-e426.
 18. Hashimoto T, Kanazawa N, Inoue N. Anticomplement therapy in bullous pemphigoid. *Br J Dermatol.* 2019; 181(3): 448-449.
 19. Yang A, Xuan RR, Melbourne W, Hashimoto T, Uzun S, Daneshpazhooh M, Yamagami J, Di Zenzo G, Mascaro JM, Marmoude H, Pastsatsi A, Drenovska K, Vassileva, Murrell DF. Inter-rater reliability of the BIOCHIP indirect-immunofluorescence dermatology mosaic in bullous pemphigoid and pemphigus patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019; 33(12): 2327-2333.
 20. Togo S, Ozawa K, Fujii A, Tanii T, Tsuruta D, Ishii N, Hashimoto T, Tadokoro T, Isei T. Neutrophil-rich Variant of Persistent Bullous Grover's Disease. *Acta Derm Venereol.* 2019; 99(13): 1282-1283.
 21. Miyagawa F, Arima A, Iwasa K, Ishii N, Hashimoto T, Asada H. Pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy with blister formation resembling herpes gestationis. *Eur J Dermatol.* 2019; 29(6): 669-671.
 22. Minakawa S, Matsuzaki Y, Hashimoto T, Ishii N, Nishie W, Kayaba H, Sawamura D. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor-associated anti-laminin- γ 1 (p200) pemphigoid in a patient with psoriasis vulgaris. *J Dermatol.* 2019; 48(1): e25-e26.
 23. Slutsky Bank E, Baniel A, Shehadeh W, Gat A, Matz H, Ishii N, Hashimoto T, Sprecher E, Zeeli T. Bullous pemphigoid distributed above the injury level in a paraplegic patient. *Clin Exp Dermatol.* doi: 10.1111/ced.14162. [Epub ahead of print]
 24. Schauer F, Ishii N, Mockenhaupt M, Bruckner-Tuderman L, Hashimoto T, Kiritsi D. Radiation-associated pemphigus vulgaris in a patient with preceding malignancy: treatment with rituximab as a valuable option. *Front Immunol.* 2020; 10: 3116.
 25. Taki T, Takeichi T, Kono M, Sugiura K, Sugimura Y, Ishii N, Hashimoto T, Akiyama M. A patient with bullous pemphigoid with mucosal involvement serologically positive for anti-BP230 autoantibodies only. *Br J Dermatol.* 2020; 182(1): 221-223.
 26. Hasegawa A, Shinkuma S, Katsumi T, Kasahara N, Ito K, Ujiie H, Ishii N, Hashimoto T, Abe R. Localized bullous pemphigoid recurring at different sites: two case reports. *Eur J Dermatol.* doi: 10.1684/ejd.2019.3672. [Epub ahead of print]
 27. Hayashi M, Tsunoda T, Sato F, Yaguchi Y, Igarashi M, Izumi K, Nishie W, Ishii N, Okamura K, Suzuki T and Hashimoto T. Clinical and immunological characterisation of 14 cases of dipeptidyl peptidase 4 inhibitor-associated bullous pemphigoid: a single centre study. *Br J Dermatol.* 2020; 182(3):

806-807.

28. Tomura Y, Osada SI, Noto M, Ishii N, Hashimoto T and Manabe M. Nodular Formation in Anti-laminin gamma1 Pemphigoid. *J Dermatol.* 2020; 47(3): e80-e82.
29. 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.* 2020; 82(3): 575-585.
30. Riera-Monroig J, Iranzo P, Ishii N, Hashimoto T, Mascaró JM Jr. Persistence of anti-envoplakin and anti-periplakin antibodies in a case of paraneoplastic pemphigus 20 years after remission. *Br J Dermatol.* 2020; 182(3): 797-798.
31. Shirai T, Kiniwa Y, Ishii N, Hashimoto T, Senoo Y, Urushihata K, Ashida A, Okuyama R. Paraneoplastic pemphigus associated with Waldenström's macroglobulinaemia. *J Dermatol.* doi: 10.1111/1346-8138.15289. [Epub ahead of print]
32. Kaneko R, Tsunemi Y, Nakamura K, Kuramochi A, Tsuchida T, Koga H, Hashimoto T. A case of concurrent intercellular IgA dermatosis and linear IgA/IgG bullous dermatosis. *Australas J Dermatol.* 2020. doi: 10.1111/ajd.13264. [Epub ahead of

print]

33. Sadik CD, Schmidt E, Zillikens D, Hashimoto T. Recent progresses and perspectives in autoimmune bullous diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2020. in press.

(和文)

1. 濱本千晶, 古川福実, 神人正寿, 有本けい子, 石井文人, 橋本隆, 鶴田大輔, 金澤伸雄. 線状皮膚炎様臨床像を呈し顆粒状 C3 皮膚症と診断した表皮下水疱症の 1 例. *日本皮膚科学会雑誌.* 2019; 129: 537-542.
2. 橋本隆, 金澤伸雄, 井上徳光, 鶴田大輔. GCD/自己炎症性水疱症. *MB Derma.* 2020; 293: 63-69.

2. 学会発表

1. Takashi Hashimoto : Basic and clinical studies on autoimmune bullous diseases 第二回国際美容臨床皮膚科学会 : 2019.5.10-12 タイ、バンコク
2. Takashi Hashimoto : Paraneoplastic pemphigus 世界皮膚科学会 : 2019.6.10-15 イタリア、ミラノ
3. S. Goletz, M.M. Holtsche, N. van Beek, T. Hashimoto, G. Di Zenzo, D. Zillikens, C. Prost-Squarcioni, A. Hovnanian, E. Schmidt : Comparison of different diagnostic tools in Epidermolysis bullosa acquisita Annual Meeting for European Society of Dermatological Research : 2019.9.18-21 フランス、ボルドー
4. S. Emtenani; J.-G. Johns; A. Recke; J. Langenhan; L. Komorowski; C. Probst; J. E. Hundt; T. Hashimoto; D. Zillikens; E. Schmidt; R. J. Ludwig; C. M. Hammers : Pathogenicity of anti-desmoglein 3 IgA1 autoantibodies is Fc-dependent in IgA pemphigus Annual Meeting for European Society of Dermatological Research : 2019.9.18-21 フランス、ボルドー
5. Takashi Hashimoto : AI in Dermatology Asia Derma 2019 : 2019.10.31-11-2 シンガポール
6. Takashi Hashimoto : Latest complication and diagnostic methods for immunobullous diseases

Asia Derma 2019 : 2019.10.31-11-2 シンガポール

7. Takashi Hashimoto : Current understanding of paraneoplastic pemphigus Asia Derma 2019 : 2019.10.31-11-2 シンガポール

H . 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし