

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)

稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究

平成 27 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 天谷雅行

平成 28 (2016) 年 3 月

目次

- 班員構成	1
- 総括研究報告	
・稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究	3
研究代表者 天谷雅行 慶應義塾大学医学部皮膚科 教授	
- 分担研究報告	
・天疱瘡診療ガイドラインに準拠した治療による寛解導入率の検討	13
研究分担者 天谷雅行 慶應義塾大学医学部皮膚科 教授 山上 淳 慶應義塾大学医学部皮膚科 専任講師	
・落葉状天疱瘡におけるデスモグレイン1抗体エピトープの 病期による比較	17
研究分担者 青山裕美 川崎医科大学医学部皮膚科学 教授	
・類天疱瘡診療ガイドラインの作成	21
研究分担者 清水 宏 北海道大学大学院医学研究科皮膚科学分野 教授	
・膿疱性乾癬(汎発型)の診断・重症度基準作成と診療ガイドラインを 通しての国際的情報共有	31
研究分担者 岩月啓氏 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚科学 教授 照井 正 日本大学医学部皮膚科学系皮膚科学分野 教授	
・表皮水疱症の治療ガイドライン(案)作成	37
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 教授 玉井克人 大阪大学大学院医学系研究科 再生誘導医学寄附講座 教授	
・先天性魚鱗癬の重症度とQOL調査： 表皮融解性魚鱗癬に対する中間解析	43

研究分担者 池田志孝 順天堂大学大学院医学研究科
皮膚科学・アレルギー学 教授
秋山真志 名古屋大学大学院医学系研究科
皮膚病態学分野 教授
黒沢美智子 順天堂大学医学部衛生学講座 准教授

・先天性魚鱗癬の皮膚重症度と

患者 QOL の評価を含めた全国疫学調査…………… 53

研究分担者 池田志孝 順天堂大学大学院医学研究科
皮膚科学・アレルギー学 教授
秋山真志 名古屋大学大学院医学系研究科
皮膚病態学分野 教授
黒沢美智子 順天堂大学医学部衛生学講座 准教授

・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…………… 57

研究分担者 宇谷厚志 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科
皮膚病態学 教授

・眼皮膚白皮症に関する研究：診療ガイドライン改訂に向けて…………… 65

研究分担者 鈴木民夫 山形大学医学部皮膚科学講座 教授

・特発性後天性全身性無汗症(AIGA)の QOL と

重症度の相関に関する調査…………… 69

研究分担者 横関博雄 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科
皮膚科学分野 教授

・遺伝性血管性浮腫に関する研究…………… 75

研究協力者 秀 道広 広島大学大学院医歯薬保健学研究院
皮膚科学 教授

・臨床調査個人票データベースを用いた膿疱性乾癬診療ガイドライン

複数項目の実態把握と合併症発症リスク分析計画…………… 79

研究分担者 黒沢美智子 順天堂大学医学部衛生学講座 准教授
池田志孝 順天堂大学大学院医学研究科
皮膚科学・アレルギー学 教授
照井 正 日本大学医学部皮膚科学系皮膚科学分野
教授

青山裕美 川崎医科大学医学部皮膚科学 教授
岩月啓氏 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科
皮膚学分野 教授

・稀少難治性皮膚疾患に関する医療情報提供と啓発	87
研究分担者 橋本 隆	久留米大学皮膚細胞生物学研究所 教授
・生体試料集積 2015-2016	99
研究分担者 武藤正彦	山口大学大学院医学系研究科皮膚科学分野 教授
・ガイドライン最適化に伴うゲノム解析	103
研究分担者 下村 裕	新潟大学大学院医歯学総合研究科 皮膚科学分野 准教授
- 業績一覧表	107
- 平成 27 年度総会プログラム	129

班 員 構 成

研究者名		職名	研究実施場所	主な研究分担
研究代表者	天谷 雅行	教授	慶應義塾大学医学部皮膚科	稀少難治性皮膚疾患 総括
研究分担者	青山 裕美	教授	川崎医科大学医学部皮膚科学	症例登録（全般）・天疱瘡
	秋山 真志	教授	名古屋大学大学院医学系研究科 皮膚病態学分野	先天性魚鱗癬
	池田 志孝	教授	順天堂大学大学院医学研究科 皮膚科学・アレルギー学	先天性魚鱗癬
	岩月 啓氏	教授	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 皮膚科学	膿疱性乾癬
	宇谷 厚志	教授	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 皮膚病態学	弾性線維性仮性黄色腫
	黒沢 美智子	准教授	順天堂大学医学部衛生学講座	疫学解析（全般）
	澤村 大輔	教授	弘前大学大学院医学研究科 皮膚科学	表皮水疱症
	清水 宏	教授	北海道大学大学院医学研究科 皮膚科学分野	類天疱瘡
	下村 裕	准教授	新潟大学大学院医歯学総合研究科 皮膚科学分野	ガイドライン最適化に伴う ゲノム解析（全般）
	鈴木 民夫	教授	山形大学医学部皮膚科学講座	眼皮膚白皮症
	玉井 克人	教授	大阪大学大学院医学系研究科 再生誘導医学寄附講座	表皮水疱症
	照井 正	教授	日本大学医学部皮膚科学系 皮膚科学分野	膿疱性乾癬
	橋本 隆	教授	久留米大学皮膚細胞生物学研究所	医療情報提供と社会啓発 （全般）
	秀 道広	教授	広島大学大学院医歯薬保健学研究院 皮膚科学	遺伝性血管性浮腫
	武藤 正彦	教授	山口大学大学院医学系研究科 皮膚科学分野	生体試料集積（全般）
		山上 淳	専任講師	慶應義塾大学医学部皮膚科
	横関 博雄	教授	東京医科歯科大学大学院医歯学総合 研究科皮膚科学分野	特発性後天性全身性無汗症
研究協力者	久保 亮治	専任講師	慶應義塾大学医学部皮膚科	表皮水泡症
	谷川 瑛子	専任講師	慶應義塾大学医学部皮膚科	天疱瘡

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総括研究報告書

稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究

研究代表者 天谷雅行 慶應義塾大学医学部皮膚科 教授

（研究期間：平成27年4月1日から平成28年3月31日（3年計画の2年目））

【研究要旨】

本研究班は、稀少難治性皮膚疾患を対象として、全国疫学調査、QOL調査による科学的根拠の集積・分析を推進する。医療情報提供と社会啓発活動を通して、臨床現場における医療の質の向上を図り、国民への研究成果の還元を促進する。日本皮膚科学会などの関係学会と連携しながら、エビデンスに基づいた診療ガイドラインの作成・改訂や国際シンポジウムの開催など、グローバルな情報発信を行う。

本年度の7月1日から指定難病が拡大され、本研究班の対象疾患からは、類天疱瘡（後天性表皮水疱症を含む）、先天性魚鱗癬、弾性線維性仮性黄色腫、眼皮膚白皮症、特発性後天性無汗症が新たに難病に認定された。昨年度の研究班の活動の中で、各疾患について診断基準・重症度判定基準を整備していたため、患者の登録に用いられる臨床調査個人票の作成なども滞りなく遂行できた。新しい指定難病は、まだ全国的には浸透していない可能性もあり、診断基準・重症度判定基準の妥当性の評価とともに調査研究班として注意深く経過を見ていく必要があると考えられる。

新しい難病政策に関する啓発活動と国際的発信活動の一環として、2015年12月13日に岡山において「皮膚難病に関する国際シンポジウム」を開催した。これには厚生労働省の難治性疾患克服研究事業のうち皮膚科関連難病を対象とする3つの調査研究班が協力し、各研究班の活動内容の紹介に加えて、国内外から難病研究の第一線で活躍する専門家を招いて講演と討論会が行われた。海外からの参加者約30名を含む約150名が一堂に会して、日本における難病対策の紹介、難病に関する問題点の共有、将来に向けた新しい治療法の開発などについて、有意義な国際的議論の場となった。

3年計画の最終年度に当たる次年度は、多くの対象疾患で診療ガイドラインの策定および改訂が予定されている。拡大された指定難病も含め、新しい診断基準と重症度分類に対応した、臨床の実情に即したガイドラインが求められており、委員会の開催などの準備は、必要に応じて本年度から進んでいる。

A．研究目的

本研究班は、原因不明で治療法が確立していない難治性皮膚疾患に対する医療の基盤を強化するため、各疾患の診断基準・重症度分類基準の策定と普及、疫学調査とデータベースの作成、全国共通で国際的に通用する診療ガイドラインの開発・改訂を目的とする。

1．各疾患群の研究

[天疱瘡] 2010年に発表された診療ガイドラインの改訂・最適化を行うため、ガイドラインに準拠した天疱瘡の治療成績を評価する。

[類天疱瘡（後天性表皮水疱症を含む）] 2015年より厚生労働省の指定難病に追加された。新しい診断基準および重症度分類を用いて、最新のエビデンスに基づいた診療ガイドラインを作成する。

[膿疱性乾癬] 診断基準・重症度判定基準を整備し、小児慢性特定疾病の基準と整合性をとる。診療ガイドラインの有用性について、検証・評価を継続する。

[表皮水疱症] 提案した診断基準および重症度判定基準の改定に伴い、重症の単純型も指定難病の認定を受けることができるようになった。患者のQOLを重点的に考慮した診療ガイドラインを作成する。

[先天性魚鱗癬] 2015年より厚生労働省の指定難病に追加された。先天性魚鱗癬様紅皮症、表皮融解性魚鱗癬、道化師様魚鱗癬、魚鱗癬症候群の各病型の臨床疫学像、患者重症度、QOLを明らかにして、診療ガイドラインを策定する。

[弾性線維性仮性黄色腫] 2015年より厚生労働省の指定難病に追加された。患者の実態調査に基づいた診療ガイ

ドラインを作成する。

[眼皮膚白皮症] 2015年より厚生労働省の指定難病に追加された。診療ガイドラインは、2014年に発表されているが、より客観的な症状および検査値に基づいた診断基準および重症度分類を策定する。また、ガイドラインの基礎資料となる眼皮膚白皮症のサブタイプ解析を行う。

[特発性後天性全身性無汗症] 2015年より厚生労働省の指定難病に追加された。2015年に診療ガイドラインの改訂版が発表されており、その重症度判定基準に従ってQOLなど患者の実態について調査する。

[遺伝性血管性浮腫] 患者の実態を明らかにして、医学的および社会的な側面から治療体制を構築する。

2．共通研究課題

[症例登録と疫学解析] 全国規模での各疾患の症例登録を進めるとともに、臨床疫学像・重症度分布を把握する。各疾患の臨床調査個人票に基づいたデータベースを解析する。

[医療情報提供と社会啓発] 本研究班の対象疾患に関して、患者および家族への情報提供と普及に努める。各疾患の啓発活動を通じて社会的認知度を上げる。

[生体試料蓄積] 多施設共同で各疾患の臨床情報と連結可能な生体試料を寄託・管理・分譲できるネットワークシステムの整備・拡充に取り組む。

[統括的ゲノム解析] 各疾患における遺伝的背景や遺伝子型と臨床症状との相関関係等を明らかにすることで、診療ガイドラインの最適化に貢献する。

B . 研究方法

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

1 . 各疾患群の研究

[天疱瘡] 診療ガイドライン(2010年)に基づいて初期治療を行い、1年以上観察できた症例に対して、寛解率、治療内容、有害事象について検討した。[類天疱瘡(後天性表皮水疱症を含む)] 幅広く意見を集約するために、自己免疫性水疱症の診療拠点となっている全国8つの大学病院皮膚科からなる「類天疱瘡診療ガイドライン作成委員会」を組織し、ガイドライン策定作業を行った。

[膿疱性乾癬] 現代の医療水準に適合し、症例レジストリとして有意義な臨床調査個人票の作成、新しい治療のエビデンスに基づいた診療ガイドラインの普及と改訂の準備に努めた。

[表皮水疱症] 新しい重症度判定基準に記載された皮膚症状および皮膚外症状に対応した治療法ガイドライン(案)を作成した。

[先天性魚鱗癬] 全国の46施設に依頼して、重症度、QOLなどの調査を行った。

[弾性線維性仮性黄色腫] 2010年の調査と同様の方法で、全国の皮膚科・眼科・循環器科へ調査票を送り、全国的疫学調査を行った。またガイドライン作成委員会を発足させた。

[眼皮膚白皮症] 遺伝子診断によるサブタイプ解析を行った。眼皮膚白皮症1~4型とHermansky-Pudlak症候群1型およびその他の遺伝子変異について

検討した。

[特発性後天性全身性無汗症] 重症度とQOLの相関関係について検討するとともに、無汗症に特徴的な自覚症状の有無についても調査した。

[遺伝性血管性浮腫] 予防および治療の新規薬剤の使用と位置付けについて、国際ガイドラインを参考に、日本と海外との治療体制の相違点を抽出した。またレジストリ構築に向けて、疾患に適した構成案を作成した。

2 . 共通研究課題

[症例登録と疫学解析] 本研究班の症例レジストリに登録されたデータ、臨床調査個人票データベースを活用して、膿疱性乾癬の治療法の組み合わせ、合併症の有病率などについて検討した。

[医療情報提供と社会啓発] ホームページ掲載を継続するとともに、天疱瘡、表皮水疱症、魚鱗癬の患者会について、医学的側面からサポートを行った。皮膚難病の分類や診療に関する情報共有を目的とした国際シンポジウムを開催した。

[生体試料蓄積] 2009年度に構築された基本的枠組みを生かしつつ、独立行政法人・医薬基盤研究所・難病研究資源バンクと提携しながら生体試料収集を継続した。

[統括的ゲノム解析] 天疱瘡患者群と健常人コントロール群のDNAをSNPアレイに乗せて得られたデータを統計学的に処理し、発症への関与が示唆されるSNPを抽出した。

【倫理面への配慮】

本研究は、「臨床研究に関する倫理指針」(平成20年厚生労働省公示第415号)を遵守する。また「へ

ルシンキ宣言（2000年改訂）」の趣旨を尊重し、医の倫理に十分配慮して行う。疫学調査は「疫学研究に関する倫理指針（文部科学省、厚生労働省、平成20年12月1日改正）」に基づき、倫理委員会の承認を得た上で行う。各分担施設に関しても同様に行う。以下は、倫理規定による承認。

< 慶應義塾大学 >

- 1) 「稀少難治性皮膚疾患臨床統計調査研究計画」(20090016)
 - 2) 「ステロイド治療抵抗性の天疱瘡患者および類天疱瘡患者、後天性表皮水疱症患者を対象とした Rituximab の効果・安全性の探索的研究」(20090040)
 - 3) 「天疱瘡における遺伝的背景の検索」(20090066)
 - 4) 「患者検体を用いた自己免疫性皮膚疾患発症機序の解明」(20120180)
 - 5) 「ステロイド治療抵抗性の自己免疫性水疱症患者を対象とした維持投与を含む Rituximab 治療 Rtx-BD Trial (Rituximab of Intractable Autoimmune Bullous Disease Trial)2」(20140238)
- < 北海道大学 >
- 6) 「新規 ELISA を用いた水疱性類天疱瘡診断システムの開発」(012-0173)
- < 岡山大学 >
- 7) 「天疱瘡における遺伝的背景の検索」(127)
 - 8) 「天疱瘡患者における改良ELISA法で検出される病因性抗体値と疾患活動性との関連性についての解析」(893)

9) 「ステロイド治療抵抗性の天疱瘡患者および類天疱瘡患者、後天性表皮水疱症患者を対象とした Rituximab の効果・安全性の探索的研究」(1015, 1492)

10) 「稀少難治性皮膚疾患臨床情報レジストリ研究計画」(651)

11) 「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」(232, 239)

< 名古屋大学 >

12) 「遺伝性角化異常症の遺伝子診断」(1088-4)

< 順天堂大学 >

13) 「稀少難治性皮膚疾患臨床情報レジストリ研究計画」(2013037, 03-031)

14) 「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」(202137, 897)

15) 「先天性魚鱗癬の重症度とQOL調査」(14-135)

< 長崎大学 >

16) 「多施設患者登録システムによる、弾性線維性仮性黄色腫の臨床像、自然経過、予後、病因、治療の反応性の解析」(100802191)

< 新潟大学 >

17) 「天疱瘡における遺伝的背景の検索」(408)

18) 「遺伝性皮膚疾患の遺伝子解析」(517)

19) 「自己免疫性水疱症の遺伝子解析研究」(558)

< 山口大学 >

20) 「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」(H23-33-2, 151)

- 21) 「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」(H23-33-3, 151)
- 22) 「膿疱性乾癬の発症に關与する遺伝要因の解明」(H24-84, 161)
 <山形大学>
- 23) 「遺伝性色素異常症患者の遺伝子診断」(H24-139)
 <久留米大学>
- 24) 「自己免疫性水疱症の遺伝子解析研究」(127)
- 25) 「自己免疫性水疱症の自己抗体研究」(12164)
- 26) 「自己免疫性水疱症に関するアンケート調査研究」(14089)
 <東京医科歯科大学>
- 27) 無汗症の疫学調査(1813)

C. 研究成果

1. 各疾患群の研究

[天疱瘡] 慶應義塾大学医学部皮膚科で初期治療が行われた尋常性天疱瘡39例、落葉状天疱瘡20例、増殖性天疱瘡3例について治療成績が調査された。寛解(プレドニゾロン換算で10mg/日以下で2ヶ月間病変がない状態)が導入できたのは58例(93.5%)で、1年以内に64.5%、2年以内に90.3%が寛解となっていた。ただし有害事象が45例(72.6%)で見られ、6例は重篤な有害事象と考えられた。

[類天疱瘡(後天性表皮水疱症を含む)] 水疱性類天疱瘡(BP)、粘膜類天疱瘡(MMP)、後天性表皮水疱症(EBA)を包含するガイドライン案を作成した。1. 診療ガイドラインの位置づけ、2. 各疾患の概要、3. 診断基準と重症度判定、4. 治療指針、5. CQ一覧から構成され、2016年2月20日に開催された「類天疱瘡診療ガイドライン作成委員会」

で、13名の委員によって検討された。[膿疱性乾癬] 診療ガイドラインに、新しい治療法である生物学的製剤、顆粒球・単球吸着療法などを組み入れて改訂した。膿疱性乾癬におけるIL36RNなどの遺伝子変異の検査が実臨床に応用されていることから、臨床調査個人票を改訂した。

[表皮水疱症] 皮膚症状は皮膚科治療、皮膚外症状は年齢及び臓器に従って該当する科と連携して治療に当たることを骨子とした、診療ガイドライン(案)がまとめられた。

[先天性魚鱗癬] 全国疫学調査の結果、道化師様魚鱗癬、Netherton症候群、CHILD症候群、Sjogren-Larsson症候群、Keratitits-ichtyosis-deafness(KID)症候群、Dorfman-Chanarin症候群などの患者実数が把握された。

[弾性線維性仮性黄色腫] 実態調査の結果、全国の罹患の現状が把握された。スコア化された重症度分類で判定すると、日本における重症患者は21例(皮膚14例、眼10例、心血管7例)であった。また海外との比較で、日本の患者の方が、重症度が有意に低いことがわかった。

[眼皮膚白皮症] 計147例の眼皮膚白皮症および疑い患者の遺伝子診断によるサブタイプ解析の結果、以前の報告とほぼ同様、4型、1型の順に多いことがわかった。ただし42例(28.6%)では、原因遺伝子は不明のままである。また、より生命に関わる症状の有無、日常のQOLに最も大きな影響を与える視力障害が重症度判定基準の中心になるように、診断基準および重症度分類を再評価した。

[特発性後天性全身性無汗症] QOL調査では、中等症以上でDLQI(dermatology

Life Quality Index)の障害が目立っており、アトピー性皮膚炎および多汗症と同等以上にQOLが障害されることが示された。また熱中症の既往は90%以上の症例で見られた。

[遺伝性血管性浮腫] 世界アレルギー機構(WAO)が作成した国際ガイドラインを翻訳し、原著者の承諾を得て日本アレルギー学会誌で発表した。患者レジストリシステムとしては、原発性免疫不全症候群支援団体によるレジストリを改修して使用できる見通しが立った。

2. 共通研究課題

[症例登録と疫学解析] データベースを使用した解析で、膿疱性乾癬(汎発型)における発症初期の治療の組み合わせが確認できた。また関節症合併の有病率を検討したところ、発症2年目以降に少し上昇することが示された。
[医療情報提供と社会啓発] ウェブサイトでの情報更新を継続するとともに、2015年3月15日に開催された「天疱瘡・類天疱瘡友の会」、2015年6月に行われた「魚鱗癬の会」に参加してサポートした。2015年11月に、「天疱瘡・類天疱瘡友の会」の会報作成を援助した。また2015年12月に、岡山にて難病診療に関する国際シンポジウムが開催された。

[生体試料蓄積] 新たな疾患の生体試料を集積する一方、生体試料バンクのウェブサイト充実させた。既に9疾患、34症例の生体試料がバンクに寄託され、提供機関も増加傾向にある。

[統括的ゲノム解析] 新たに提供された天疱瘡患者48名分の血液試料からゲノムDNAを抽出し、SNPアレイで解析した。現在、過去の解析データと合わせて統計学的処理を施行している。

D. 考察

研究計画の達成度について考察するとともに、次年度以降の研究計画について以下に述べる。

1. 各疾患群の研究

[天疱瘡] 本年度の調査結果から、天疱瘡診療ガイドラインに準拠した治療の有効性が示された一方で、治療経過中の有害事象も多く、患者が大きな負担を強いられながら治療を受けている実態が判明した。この貴重な情報を生かして、予定通り来年度に診療ガイドラインの改訂を行う。

[類天疱瘡(後天性表皮水疱症を含む)] ガイドラインの対象となるBP、MMP、EBAのうち、特にMMPとEBAではエビデンスレベルの高い報告に乏しく、治療アルゴリズムの作成には、委員会見解によるところが大きい。今後さらに検討を重ね、日本の現状に即した診療ガイドラインの作成を進めていく。

[膿疱性乾癬] 診断基準および重症度判定基準の整備、小児慢性特定疾病との連携、新しい治療(GMA、生物学的製剤)を含んだ診療ガイドラインの改訂、国際シンポジウムの開催による問題共有と発信などが計画通りに行なわれた。次年度以降は、ガイドライン評価を含めた患者QOL調査などを予定している。

[表皮水疱症] 本年度作成された治療法ガイドライン(案)は、来年度までに診断基準、重症度判定基準と統合され、診療ガイドラインが完成される見込みである。さらに患者QOL調査が行われれば、表皮水疱症の診療体制がさらに整備されていくことになる。

[先天性魚鱗癬] 本年度の疫学調査から、症例数が限られている、病型間で臨床症状の多様性が存在する、などの

限界は存在するものの、昨年策定された重症度分類は患者の状態を概ね正確に反映することが示されつつある。来年度は、さらに重症度とQOLについて調査を進め、診療ガイドラインの策定に進む予定である。

[弾性線維性仮性黄色腫] 海外に比べて日本の症例で重症度が低いことは興味深く、ライフスタイルなどが影響する可能性などが考えられた。本年度の調査で明らかになった罹患の実情を生かして、来年度は診療ガイドラインを作成する予定である。

[眼皮膚白皮症] サブタイプ解析では、他の民族に比べて日本人では、眼皮膚白皮症4型とHermansky-Pudlak症候群1型の相対頻度が高いことが改めて確認された。さらに眼皮膚白皮症の1型の相対頻度が低いこと、3型は頻度が低いながらも存在することが明らかとなった。また、今後も継続して臨床的に使用しやすい診断基準・重症度判定基準の評価が必要になると考えられる。

[特発性後天性全身性無汗症] 中東症以上ではDLQIの障害は高度で、外出制限やうつ熱、コリン性蕁麻疹に伴う身体的な苦痛などの点で、従来考えられていたよりも広範に日常生活に支障をきたしていることが示唆された。

[遺伝性血管性浮腫] 海外ガイドラインの比較から、効果が高いとされるC1-INH製剤は、限られた医療機関でのみ使用が可能で、治療の選択肢が限られていることが明らかになった。来年度以降は、より強固な治療体制の構築のために、レジストリ導入による日本における治療実態の把握が重要になると考えられた。

2. 共通研究課題

[症例登録と疫学解析] 本年度の研究では、作成された症例レジストリおよびデータベースを活用して、膿疱性乾癬の診療ガイドラインのCQの再評価が可能となった。今後は、関節症発症リスクや再燃リスクの検討のため、臨床調査個人票データと新データベースとの連結が望まれる。

[医療情報提供と社会啓発] ウェブサイト、パンフレットを通じて、医療従事者、患者および家族、社会やメディアに対して、一定の医療情報提供はできていると考えられる。今後も患者会への支援、社会啓発活動などを継続していく。

[生体試料蓄積] 保存されている生体試料および参加施設は徐々に増加してきている。今後は、研究者に提供できる生体試料をより高品質にするため、遺伝子情報の添付など手法の開発に取り組む予定である。

[統括的ゲノム解析] 少しずつ検体が集められ、ゲノム解析が進行している。信頼度の高い統計学的処理を行うためには、より多くの試料が必要であり、次年度以降も試料収集のための体制を整えていくとともに、目標であるガイドライン最適化に役立つ情報の提供をめざしていく。

E. 結論

前述したように、本研究班の目的は稀少難治性皮膚疾患における、1)診療ガイドライン作成・改訂、2)データベース作成・疫学解析、3)情報提供と社会啓発であり、各疾患グループと横断グループが協調しながら着実に目標に進んでいる。本年度は、既存の指定難病(天疱瘡、表皮水疱症、膿疱性乾

癬)の臨床調査個人票の見直し、7月から拡大された指定難病(類天疱瘡、先天性魚鱗癬、弾性繊維性仮性黄色腫、眼皮膚白皮症、特発性後天性全身性無汗症、遺伝性血管性浮腫)における診断基準と重症度判断基準の整備と検証、ガイドライン作成に向けた準備が行われた。

来年度は3年計画の最終年度に当たるので、多くの対象疾患でガイドラインの策定および改訂が予定されている。臨床に直結する有用な成果を挙げることで、対象疾患の患者をはじめとした国民生活に有意義に還元できるような研究活動を継続していく。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表(平成27年度)

論文発表

雑誌(欧文)

1. Saleh MA, Hashimoto R, Kase Y, Amagai M, Yamagami J: Low pathogenicity of anti-desmoglein 3 immunoglobulin G autoantibodies contributes to the atypical clinical phenotypes in pemphigus. *J Dermatol*, 42 (7), 685-689, 2015.
2. Murrell DF, Marinovic B, Caux F, Prost C, Ahmed R, Wozniak K, Amagai M, Bauer J, Beissert S, Borradori L, Culton D, Fairley JA, Fivenson D, Jonkman MF, Marinkovich MP, Woodley D, Zone J, Aoki V, Bernard P, Bruckner-Tuderman L, Cianchini G, Venning V, Diaz L, Eming R, Grando SA, Hall RP, Hashimoto T, Herrero-Gonzalez JE, Hertl M, Joly P, Karpati S, Kim J, Chan Kim S, Korman

NJ, Kowalewski C, Lee SE, Rubenstein DR, Sprecher E, Yancey K, Zambruno G, Zillikens D, Doan S, Daniel BS, Werth VP: Definitions and outcome measures for mucous membrane pemphigoid: recommendations of an international panel of experts. *J Am Acad Dermatol*, 72 (1), 168-174, 2015.

3. Masunaga T, Saito M, Sasaki T, Kubo A, Amagai M, Ishiko A: Japanese recurrent mutation c.6216+5G>T in COL7A1 leads to a mild phenotype of dystrophic epidermolysis bullosa. *J Dermatol Sci*, 80 (3), 220-223, 2015.
4. Masunaga T, Niizeki H, Yasuda F, Yoshida K, Amagai M, Ishiko A: Splicing abnormality of integrin beta4 gene (ITGB4) due to nucleotide substitutions far from splice site underlies pyloric atresia-junctional epidermolysis bullosa syndrome. *J Dermatol Sci*, 78 (1), 61-66, 2015.
5. Kasai H, Sasaki T, Matsuzaki H, Yoshioka T, Nagao K, Amagai M, Ishiko A, Kubo A: Case of non-Herlitz junctional epidermolysis bullosa with COL17A1 mutation. *J Dermatol*, 42 (3), 323-325, 2015.

雑誌(和文)

1. 高橋勇人, 天谷雅行: デスモグレイイン3特異的T細胞によって誘導される多彩な皮膚病理. *実験医学*, 33 (12 (増刊)), 1948-1953, 2015.
2. 田中諒, 福田桂太郎, 平井郁子, 船越建, 高江雄二郎, 天谷雅行, 田中勝: 二次性細菌感染により壊疽性膿瘡様皮疹を呈した水疱性類天疱瘡の1例. *臨床皮膚科*, 69 (8), 554-559, 2015

学会発表

1. Amagai M: Innovative approaches to immunobullous disease. **95th Annual Meeting of British Association of Dermatologists**, Manchester, UK, 2015. 7. 7-9.
2. Amagai M: Skin Barrier Homeostasis in Stratum Corneum and Granulosum. **Gordon Research Conferences on Epithelial Defferentiation & Keratinization**, Newry, ME, USA, 2015. 7. 12- 17.
3. Amagai M: Central and peripheral tolerance to Dsg3-specific CD4 T cells in mice. **Pemphigus Meeting** Paris, France, 2015. 9.7-8.
4. Kase Y, Yamagami J, Wada N, Takahashi H, Koyasu S, Amagai M: Intravenous immunoglobulin regulates anti-desmoglein 3 autoantibody production in B220-antibody-producing cells in mice with pemphigus vulgaris. **45th Annual Meeting of the European Society for Dermatological Research**, Rotterudam, The Netherlands, 2015. 9. 9-12.
5. Amagai M: Cellular autoimmune response in pemphigus. **The 5th Shanghai International Bullous Disease Meeting**, Shanghai, China, 2015. 10. 24-25.
6. Amagai M: Activities of the research team for rare and intractable skin diseases. **The 40th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology**, Okayama, Japan, 2015. 12. 11-13.
7. Yamagami J, Kamata A, Amagai M: Characterization of the population like follicular helper T cells in the peripheral blood in patients with pemphigus. **The 40th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology**, Okayama, Japan, 2015. 12. 11-13.
1. 天谷雅行: 天疱瘡に対するIVIg療法を含めた治療戦略. **第114回日本皮膚科学会総会**, 横浜, 2015. 5. 29- 31.
2. 山口麻里, 青山裕美, 神谷浩二, 山上淳, 天谷雅行, 岩月啓氏: 増殖性天疱瘡における病因シグナル解析. **第114回日本皮膚科学会総会**, 横浜, 2015. 5. 29- 31.
3. 藤尾由美, 山上淳, 小島和夫, 橋口理宏, 天谷雅行: 天疱瘡と類天疱瘡の血清中自己抗体測定におけるELISA法とCLEIA法の比較. **第114回日本皮膚科学会総会**, 横浜, 2015. 5. 29- 31.
4. 栗原佑一, 山上淳, 鳥居与作, 早川宇宙, 木村佳史, 船越建, 天谷雅行: 天疱瘡・類天疱瘡の治療経過における臨床症状スコア(PDAI/BPDAI)の推移の検討. **第37回水疱症研究会**, 福島, 2015. 9. 26-27.
5. 入來景悟, 船越建, 内田理美, 天谷雅行, 角田和之, 此枝生恵, 谷川瑛子: 粘膜類天疱瘡との鑑別を要した嗄声を伴うBehçet病の1例. **第39回皮膚脈管・膠原病研究会**, 大分, 2016. 1. 22-23.
6. 鳩貝亜希, 栗原祐一, 船越建, 高橋勇人, 久保亮治, 山上淳, 松田論, 中村理恵子, 神戸有希, 天谷雅行: エンドキサンパルス療法、血漿交換法を必要とした食道狭窄を伴う粘膜類天疱瘡の1例. **第79回日**

**本皮膚科学会東京・東部支部合同学
術大会，東京，2016. 2. 20-21.**

**H . 知的所有権の出願・登録状況
(予定を含む)**

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

天疱瘡診療ガイドラインに準拠した治療による寛解導入率の検討

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

【研究要旨】

臨床症状スコア(PDAI)が導入された2009年以降当科を受診した天疱瘡患者で、診療ガイドラインに準拠して初期治療を行った62例(尋常性天疱瘡39例、落葉状天疱瘡20例、増殖性天疱瘡3例)について、寛解導入率を検討した。「PSL内服10mg/日以下で2か月以上皮疹を認めないこと」を寛解の定義とし、寛解導入率は93.5%(58/62例)であった。72.6%(45/62例)の症例で何らかの有害事象を生じ、重篤な有害事象(CTCAE grade3以上)として、メチシリン耐性ブドウ球菌性皮膚膿瘍、サイトメガロウイルス感染症、ニューモシスチス肺炎、白血球減少症、大腿骨頸部骨折、深部静脈血栓症/肺塞栓が見られた。天疱瘡診療ガイドラインに準拠した治療の有効性が示された一方で、有害事象の予防および対処法の確立が重要と考えられた。

研究協力者

谷川瑛子 慶應義塾大学医学部皮膚科 専任講師
舩越 建 慶應義塾大学医学部皮膚科 専任講師
栗原佑一 慶應義塾大学医学部皮膚科 助教

A . 研究目的

天疱瘡診療ガイドラインは、2010年に発表され、今後数年に一度の改訂が望まれる。本研究の目的は、ガイドラインに準拠した天疱瘡の治療成績を評価し、将来の改訂に役立てることにある。

B . 研究方法

臨床症状スコア(PDAI)が導入された2009年1月より2014年1月までに当科を受診した天疱瘡患者で、診療ガイドラインに基づいて初期治療を行い、1年以上経過が観察できた62例について、寛解率、治療内容、有害事象を検討した。寛解の定義は、国際基準に従ってステロイド全身投与量がプレドニゾロン(PSL)換算で10mg/日以下で2か月間以上病変がない状態(完全寛解)、または新生病変が生じても治療を追加せずに1週間以内に治癒する状態(部分寛解)とした。

(倫理面への配慮)

本研究は、慶應義塾大学医学部倫理委員会で審査され承認されている。

C . 研究結果

対象となった患者の内訳は、尋常性天疱瘡 39 例、落葉状天疱瘡 20 例、増殖性天疱瘡 3 例であった。男性 22 例、女性 40 例で、年齢は 18.0 歳から 90.7 歳（平均 54.6 歳）となっていた。臨床症状スコア PDAI（pemphigus disease area index）は、7 点から 117 点（平均 32.2 点、中央値 26 点）に分布しており、重症（PDAI が 25 点以上）32 例、中等症（PDAI が 9 点から 24 点）27 例、軽症（PDAI が 8 点以下）3 例であった。ステロイドの初期投与量は、PSL 1mg/kg/日 が 56 例（治療開始時の PDAI の平均：34.0）、0.5mg/kg/日 が 6 例（治療開始時の PDAI の平均：15.3）であった。

治療の結果、寛解が導入された症例は 58 例（93.5%）であった。寛解までの期間は 4.6 から 32.4 ヶ月（中央値 9.5 ヶ月）で、治療開始から 1 年以内の寛解は 40 例（64.5%）、2 年以内が 56 例（90.3%）となっていた。免疫抑制薬の併用は、アザチオプリン 50 例、シクロスポリン 3 例であった。初期治療が不十分だった場合の追加治療として、免疫グロブリン大量静注療法（IVIg）16 例（25.8%）、ステロイドパルス療法 13 例（21.0%）、血漿交換療法 10 例（16.1%）が用いられていた。

有害事象は、実に 45 例（72.6%）で生じており、感染症 24 例（38.7%；ウイルス 10 例、細菌 9 例、真菌 4 例、ニューシスチス肺炎 1 例）、薬剤性肝障害 23 例（37.1%）、糖尿病 13 例（21.0%）であった。重篤な有害事象（有害事象共通用語基準 CTCAE grade3 以上）として、メチシ

リン耐性ブドウ球菌性皮膚膿瘍、サイトメガロウイルス感染症、ニューモシスチス肺炎、白血球減少症、大腿骨頸部骨折、深部静脈血栓症/肺塞栓が見られた。

D . 考 察

今回の調査結果で、天疱瘡診療ガイドラインに準拠した治療の有効性が示された一方で、治療経過中の有害事象も多く、天疱瘡患者が大きな負担を強いられながら治療を受けていることが浮き彫りとなった。今後の課題として、治療に伴う有害事象の頻度を下げる工夫、寛解に至らなかった症例および再燃例のリスク因子の抽出、追加治療の評価方法の検討などが挙げられた。

E . 結 論

当科において、93.5%の症例で寛解を導入できていることから、天疱瘡診療ガイドラインに準拠した治療の高い有効性が示された。ただし 72.6%の症例で治療経過中に有害事象が起きており、その一部は重篤であることから、その予防および対処法の確立が重要と考えられた。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表（平成 27 年度）

論文発表

1. Saleh MA, Hashimoto R, Kase Y, Amagai M, Yamagami J. Low pathogenicity of anti-desmoglein 3 immunoglobulin G autoantibodies contributes to the atypical clinical

phenotypes in pemphigus. J Dermatol
42(7): 685-9, 2015

学会発表

1. 藤尾由美, 山上淳, 小島和夫, 橋口理宏, 天谷雅行. 天疱瘡と類天疱瘡の血清中自己抗体測定における ELISA 法と CLEIA 法の比較. 第 114 回日本皮膚科学会総会. 平成 27 年 5 月 29 日 横浜
2. 栗原佑一, 山上淳, 鳥居与作, 早川宇宙, 木村佳史, 船越建, 天谷雅行. 天疱瘡・類天疱瘡の治療経過における臨床症状スコア (PDAI/BPDAI) の推移の検討. 第 37 回水疱症研究会. 平成 27 年 9 月 26 日 福島

H . 知的所有権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

落葉状天疱瘡におけるデスモグレイン 1 抗体エピトープの病期による比較

分担研究者 青山裕美 川崎医科大学医学部皮膚科学 教授

【研究要旨】

落葉状天疱瘡は表皮細胞間接着因子デスモグレイン(Dsg) 1 に対する自己抗体による自己免疫性水疱症である。臨床症状が軽快するとともに抗体価も減少し、治療の指標として活用されている。しかしながら、寛解期でも抗体価の高い症例をしばしば経験する。われわれは、これまでに尋常性天疱瘡患者で、寛解期に検出される抗体はデスモグレインの結合部位以外の部位に結合し、エピトープのスクリーニングに EDTA 処理 Dsg3 ELISA 法を考案した。落葉状天疱瘡患者抗 Dsg1 抗体のエピトープを EDTA 処理 Dsg1 ELISA 法で検討した。

結果、落葉状天疱瘡患者血清の抗 Dsg1 抗体は活動性に拘わらず立体構造に結合した。Dsg1 は立体構造の中に接着に重要な部位とそうでない部位を有することが推察され、EDTA 処理 Dsg1 ELISA 法は落葉状天疱瘡患者血清の病因性スクリーニングには応用できないことが明らかになった。

研究協力者

岩月啓氏 岡山大学大学院医歯薬学総合
研究科 皮膚科学
神谷浩二 浜松医科大学皮膚科
山上 淳 慶應義塾大学医学部皮膚科

A . 研究目的

背景：これまでにわれわれは Dsg 抗原 ELISA プレートに EDTA 処理しカルシウム依存性立体構造を変換（EDTA 処理 ELISA 法）することで、天疱瘡患者に検出される抗 Dsg 抗体のエピトープを区別し、病因性を区別できることを報告してきた。

目的：本研究では落葉状天疱瘡患者に検出される抗 Dsg1 抗体の臨床的特徴を調べ、EDTA 処理 ELISA 法がスクリーニング検査として使用可能か検討した。

B . 研究方法

EDTA 処理 ELISA 法

Dsg1 リコンビナントタンパクを固層化した ELISA プレートのマイクロカップを 0.5 mM EDTA にて室温 30 分処理をし、その後、従来の ELISA プロトコールに従い吸光度(OD450)を測定した。

（倫理面への配慮）

本研究の実施にあたっては、岡山大学倫理委員会にて承認を得た。試料提供者からは本委員会で検討、承認された説明文書に準じて、同意を得た上で試料を採取・収集した。

C . 研究結果

すでにエピトープのわかっているモノクローナル抗体を用いて、EDTA 処理した ELISA プレートへの結合性を検討した。

立体構造に結合する scFv 抗体と直線構造に結合する p23 抗体を用いて検討した。

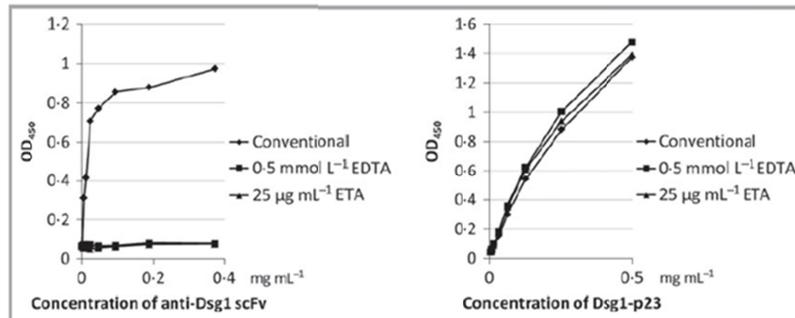
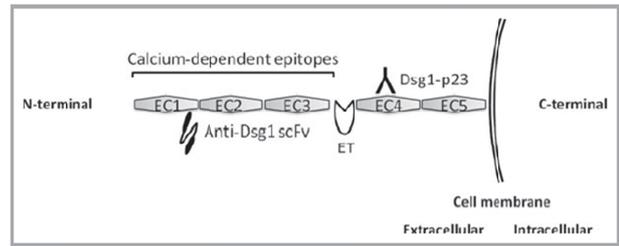


Fig 1. Affinities of antidesmoglein (anti-Dsg)1 single-chain variable fragment (scFv) and anti-Dsg1 monoclonal antibody (Dsg1-p23) to the 0.5 mmol L⁻¹ ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA)-treated Dsg1 recombinant protein and 25 μg mL⁻¹ exfoliative toxin A (ETA)-treated Dsg1 recombinant protein. The affinity of anti-Dsg1 scFv diminished with the EDTA-treated and ET-treated Dsg1. In contrast, the affinity of Dsg1-p23 was not affected. OD₄₅₀, optical density at 450 nm.

EDTA 処理した Dsg1 ELISA プレートは、エピトープのスクリーニングに使用できることがわかった。

患者血清の検討 活動期 (A) の病因性の高い抗 Dsg1 抗体と寛解期 (I) の非病因性抗 Dsg1 抗体を含む患者血清を用いてエピトープをスクリーニングした。右図に示すように、5 症例でいずれの時期の血清も EC1-3 に結合する抗体が主体であることが明らかになった。

免疫沈降ウエスタンブロッティング法を用いたエピトープ解析さらに詳細なエピトープ解析をリコンビナントタンパクを用いた免疫沈降法で行った。

Table2 に示すように、免疫沈降法では活動期に立体構造と非立体構造に結合

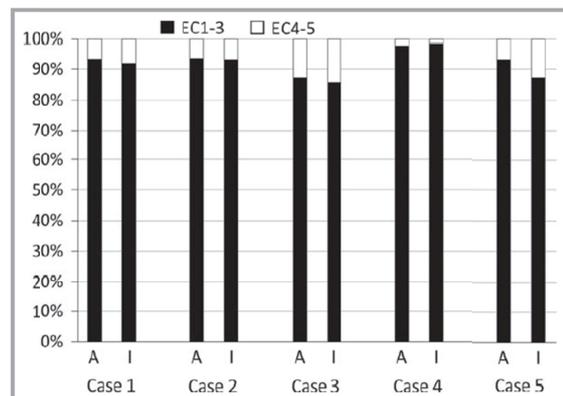


Fig 3. The ratios of antidesmoglein (anti-Dsg)1 antibodies recognizing extracellular domains (EC)1-3 and EC4-5 in the active and inactive phases. The antibodies recognizing EC1-3 were the predominant antibodies in all patients with pemphigus foliaceus in both the active phase (A) and the inactive phase (I).

する抗体が存在し、寛解期に立体構造に対する抗体のみが残存するという結果を得た。EDTA-ELISA 法の結果とは解離する結果であった。

Table 2 Summary of the desmoglein (Dsg)1 epitope profiles of the five patients with pemphigus foliaceus whose Dsg1 enzyme-linked immunosorbent assay index values were > 100 in the inactive phase

Patient	Age (years)/sex	Active phase					Inactive phase				
		EC1	EC2	EC3	EC4	EC5	EC1	EC2	EC3	EC4	EC5
1	57/female	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-
2	55/male	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-
3	53/female	+	-	-	-	+	+	-	-	-	-
4	67/female	+	+	-	-	+	+	+	-	-	-
5	45/female	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-

EC, extracellular domain.

D . 考 察 および E . 結 論

落葉状天疱瘡では、寛解期に検出される抗 Dsg1 抗体のエピトープから病因性を推定する目的で EDTA-Dsg1ELISA 法を応用することはできないことが明らかになった。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

論文発表

1. Kamiya K, Aoyama Y, Yamasaki O, Kamata A, Yamagami J, Iwatsuki K, Tokura Y. Epitope analysis of antidesmoglein 1 autoantibodies from patients with pemphigus foliaceus across different activity stages. Br J Dermatol. 2015

学会発表

1. Kamiya K, Aoyama Y, Yamasaki O, Kamata A, Yamagami J, Iwatsuki K, Tokura Y. Epitope analysis of antidesmoglein 1 autoantibodies from patients with pemphigus foliaceus across different activity stages.JSID. 2015.Dec Okayama Japan

H . 知的所有権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

類天疱瘡診療ガイドラインの作成

研究分担者 清水 宏 北海道大学大学院医学研究科皮膚科学分野 教授

【研究要旨】

表皮真皮間接合を担う基底膜部を標的とする自己免疫性水疱症には類天疱瘡（水疱性類天疱瘡、粘膜類天疱瘡）や後天性表皮水疱症が含まれる。これら 3 疾患は 1 つの疾患群として、2015 年に厚生労働省の指定難病に追加された。本研究では、最新のエビデンスに基づいた類天疱瘡診療ガイドラインを作成する。

共同研究者

西江 渉 北海道大学 皮膚科
氏家英之 北海道大学 皮膚科
岩田浩明 北海道大学 皮膚科

A . 研究目的

類天疱瘡は表皮真皮境界部に対する自己抗体により発症する自己免疫性疾患で、水疱性類天疱瘡(BP)、粘膜類天疱瘡(MMP)等の亜型が含まれ、重症化すると死に至ることも少なくない。本邦では、2006 年に厚生労働省稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班により診断治療ガイドラインが作成されたが、その後改訂版は公表されていない。2012 年に International BP definitions committee より発表された BP の国際評価基準（BPDAI: Bullous Pemphigoid Disease Area Index）では、皮膚のびらん・水疱、皮膚の膨疹・紅斑、粘膜のびらん・水疱を数と大きさによってそれぞれ部位別に点数化し合計する（Murrell DF, et al. J Am Acad Dermatol 66; 479-85, 2012）。この国際基準は、今後様々な BP の研究において統一基準として用いられることが予想されるため、

本邦における類天疱瘡の評価もこの基準に準じて行われることが望ましい。2014 年度に、本研究班で BPDAI 用いた類天疱瘡の重症度分類を策定した。

2015 年度には、類天疱瘡（水疱性類天疱瘡、粘膜類天疱瘡）、および同じく表皮基底膜部自己免疫性水疱症である後天性表皮水疱症本研究の 3 疾患が厚生労働省の指定難病に追加された。本研究の目的は、新しい重症度分類を用いて、最新のエビデンスに基づく類天疱瘡診療ガイドラインを作成する事である。

B . 研究方法

幅広く意見を集約するために、自己免疫性水疱症の診療拠点となっている全国 8 つの大学病院皮膚科からなる「類天疱瘡診療ガイドライン作成委員会」を組織した。クリニカルクエスチョン(Clinical question: CQ)の設問を作成し、各委員で分担し執筆した。それに基づいて、診療ガイドラインの原稿初稿を作成し、各委員から再度意見を集約した。それに基づいて改訂したものを資料として、2016

年2月20日に、「類天疱瘡診療ガイドライン作成委員会」を開催し、検討項目について討論を行った。

また、類天疱瘡の診断の最適化を行うために、2014年度に引き続き、全長17型コラーゲン ELISAによる粘膜類天疱瘡の解析を行った。なお、この研究で用いた検体は、北海道大学病院倫理委員会で承認された研究計画に基づいて、患者の同意のもと採取されたものである。

C. 研究結果

類天疱瘡診療ガイドライン作成員会は、以下の構成員で組織した。(以下、50音順、敬称略) 青山裕美(川崎医科大学皮膚科)、天谷雅行(慶應義塾大学皮膚科)、池田志孝(順天堂大学皮膚科)、石井文人(久留米大学皮膚科)、岩月啓氏(岡山大学皮膚科)、岩田浩明(北海道大学皮膚科)、氏家英之(北海道大学皮膚科)、黒沢美智子(順天堂大学衛生学)、澤村大輔(弘前大学皮膚科)、清水 宏(北海道大学皮膚科)、谷川瑛子(慶應義塾大学皮膚科)、鶴田大輔(大阪市立大学皮膚科)、名嘉眞武國(久留米大学皮膚科)、西江渉(北海道大学皮膚科)、藤本亘(川崎医科大学皮膚科)、山上 淳(慶應義塾大学皮膚科)。

本ガイドライン作成の為に設定したCQは、水疱性類天疱瘡(BP)18問、粘膜類天疱瘡(MMP)14問、後天性表皮水疱症(EBA)12問の計44問であった(表1)。それらの資料収集や解説文の作成を、各委員で分担した。CQの結果に基づき、診療ガイドラインの原稿初稿を作成した。診療ガイドラインは、1. 診療ガイドラインの位置づけ、2. 各疾患の概要(定義、疫学、病態生理、臨床症状、病理所

見および検査所見、治療、予後、悪性腫瘍との関連)、3. 診断基準と重症度判定、4. 治療指針(治療における心構え、治療方針、病勢評価、再燃時)、5. CQ一覧、で構成することとした。新しい重症度分類に基づき、重症度ごとの治療指針を示した治療アルゴリズムを作成した。初稿時点での治療アルゴリズムを図1~3に示す。2016年2月20日に東京で開催された「類天疱瘡診療ガイドライン作成委員会」には13名の委員が出席し、20以上の検討項目について議論された。

また、類天疱瘡の診断を最適化するために、我々が新規に開発した全長17型コラーゲン ELISAによる粘膜類天疱瘡の解析を行った。解析した抗BP180型粘膜類天疱瘡11例を既存のBP180NC16A ELISAで解析したところ、8/11例(73%)で陽性であったが、全長17型コラーゲン ELISAを用いたところ11/11例(100%)陽性となった。以上の結果から、新規全長17型コラーゲン ELISAはBP180型粘膜類天疱瘡の診断に有用であり、診療ガイドラインの最適化に資する検査法であることが明らかとなった。

D. 考察

類天疱瘡群は表皮基底膜部にIgG自己抗体が線状に沈着する表皮下水疱症であり、類天疱瘡と後天性表皮水疱症に大別される。類天疱瘡の主な亜型として、水疱性類天疱瘡(主に皮膚に症状)と粘膜類天疱瘡(主に粘膜に症状)が存在する。水疱性類天疱瘡の標的抗原はBP180(17型コラーゲン)やBP230であり、粘膜類天疱瘡の標的抗原は主にBP180やラミニン332である。一方、後天性表皮水疱症の標的抗原は7型コラーゲンである。これらの標的抗原は全て表皮基底膜部に存

在する。その臨床症状、病理学的所見、蛍光抗体法所見から、類天疱瘡と後天性表皮水疱症を鑑別することはしばしば困難であるため、類天疱瘡として診断、治療されている後天性表皮水疱症患者も少なからず存在すると推測される。従って、厚生労働省指定難病では両疾患は同一の疾患群として運用されている。以上の経緯より、現在作成している診療ガイドラインでは水疱性類天疱瘡、粘膜類天疱瘡および後天性表皮水疱症を取り扱うこととしている。これらの疾患の病態は未知の部分が多く、症状の現れ方や重症度、および治療反応性も症例により違いが大きい。診断と重症度判定基準は厚生労働省研究班で提唱したものに準じ、診療上判断を必要とするいくつかの問いに対して evidence based medicine (EBM) に基づく推奨度を記載し、国内外から発表された新しい知見を踏まえて臨床医が類天疱瘡および後天性表皮水疱症の診療を行うための指針となるよう作成している。

本ガイドラインで取り扱う3疾患のうち、特に粘膜類天疱瘡や後天性表皮水疱症は、エビデンスレベルの高いRCTに乏しいため、治療アルゴリズムの作成には、委員会見解、すなわちエキスパートオピニオンによるところが大きい。ヨーロッパや米国で発表されている類天疱瘡診療ガイドラインも参考にしているが、人種の違いによる薬物代謝や体格の違い、承認されている薬剤の違いなどが大きいため、あくまで参考にしかならない。今後、更に検討を重ね、本邦の現状に即した類天疱瘡診療ガイドラインの作成を急ぐ予定である。

E . 結 論

類天疱瘡（後天性表皮水疱症を含む）の厚生労働省指定難病の追加に伴い、類天疱瘡診療ガイドラインの作成を開始した。今後更に議論を重ね、速やかなガイドラインの策定及び公表を目指す。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表（平成 27 年度）

論文発表

1. Watanabe M, Ujiie H, Saito N, Abe R, Shimizu H:
Kimura disease associated with severe visual dysfunction due to remarkable periorbital involvement.
J Dermatol 42: 924-925, 2015.
2. Watanabe M, Ujiie H, Nishimura K, Kamiyama T, Abe R, Shimizu H:
Mycosis fungoides associated with splenic infarction and muscle involvement.
Br J Dermatol 173: 1100-1102, 2015.
3. Vorobyev A, Ujiie H, Recke A, Buijsrogge JJ, Jonkman MF, Pas HH, Iwata H, Hashimoto T, Kim SC, Hoon Kim J, Groves R, Samavedam U, Gupta Y, Schmidt E, Zillikens D, Shimizu H, Ludwig RJ:
Autoantibodies to Multiple Epitopes on the Non-Collagenous-1 Domain of Type VII Collagen Induce Blisters.
J Invest Dermatol 135: 1565-1573, 2015.
4. Toyonaga E, Nishie W, Komine M, Murata S, Shinkuma S, Natsuga K, Nakamura H, Ohtsuki M, Shimizu H:
Skipped exon in COL7A1 determines the clinical phenotypes of dystrophic epidermolysis bullosa.
Br J Dermatol 172: 1141-1144, 2015.

5. Suzuki S, Nomura T, Mizuno O, Fujita Y, Shimizu H:
Identification of previously unknown SERPINB7 splice variants in patients with Nagashima-type palmoplantar keratosis reveals the importance of the CD-loop of SERPINB7.
Br J Dermatol 173: 1288-1290, 2015.
6. Nomura T, Mizuno O, Miyauchi T, Suzuki S, Shinkuma S, Hata H, Fujita Y, Akiyama M, Shimizu H:
Striate palmoplantar keratoderma: Report of a novel DSG1 mutation and atypical clinical manifestations.
J Dermatol Sci 80: 223-225, 2015.
7. Nishie W, Natsuga K, Iwata H, Izumi K, Ujiie H, Toyonaga E, Hata H, Nakamura H, Shimizu H:
Context-Dependent Regulation of Collagen XVII Ectodomain Shedding in Skin.
Am J Pathol 185: 1361-1371, 2015.
8. Nakayama C, Iwata H, Haga N, Hamade Y, Mizuno O, Nishie W, Shimizu H:
The different intensity of autoantibody deposits in bullous pemphigoid associated with psoriasis vulgaris.
Eur J Dermatol 25: 70-71, 2015.
9. Moriuchi R, Nishie W, Ujiie H, Natsuga K, Shimizu H:
In vivo analysis of IgE autoantibodies in bullous pemphigoid: A study of 100 cases.
J Dermatol Sci 78: 21-25, 2015.
2. Natsuga K, Nishie W, Shinkuma S, Nakamura H, Watanabe M, Kambe M, Hatamochi A, Kimura U, Suga Y, Shimizu H:
A single laminin subunit deficiency alters other laminin expression depending on the mutated genes.
The 40th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology. Okayama, Japan, 2015/12
3. Iwata H, Imafuku K, Izumi K, Wada M, Natsuga K, Ujiie H, Nishie W, Shimizu H:
Autoantibodies to parts of type XVII collagen outside of the non-collagenous 16A domain lead to mild bullous pemphigoid due to the non-depletion of autoantigen.
The 45th annual meeting of the European Society for Dermatological Research. Rotterdam, The Netherlands, 2015/09
4. Matsumura W, Fujita Y, Shinkuma S, Ujiie I, Nakayama C, Matsumoto K, Nomura T, Abe R, Shimizu H:
Generation of transgene-free induced pluripotent stem cells from keratinocytes of recessive dystrophic epidermolysis bullosa patient.
The 40th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology. Okayama, Japan, 2015/12
5. Suto A, Abe R, Koshihara T, Fujioka Y, Ohba Y, Shimizu H:
Mitochondria move along keratin 14, with potential implications for epidermolysis bullosa simplex pathogenesis.
The 74th Annual Meeting of the SOCIETY FOR INVESTIGATIVE DERMATOLOGY. Atlanta, U.S.A., 2015/05

学会発表

1. Izumi K, Nishie W, Mai Y, Wada M, Natsuga K, Ujiie H, Iwata H, Shimizu H:
Autoantibody profile differentiates between inflammatory and non-inflammatory bullous pemphigoid.
The 40th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology. Okayama, Japan, 2015/12
6. Ujiie I, Fujita Y, Matsumura W, Suzuki S, Shinkuma S, Nomura T, Abe R, Shimizu H:

Analysis of wound healing-related
chemokines in the sera of epidermolysis
bullosa patients.
The 40th Annual Meeting of the Japanese
Society for Investigative Dermatology.
Okayama, Japan, 2015/12

**H . 知的所有権の出願・登録状況
(予定を含む)**

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

表 1 CQ 一覧 (案)

【水疱性類天疱瘡】

- CQ1: BP180NC16A ELISA 法は有用か
- CQ2: ステロイド全身投与は有用か
- CQ3: テトラサイクリン/ニコチン酸アミド併用療法は有用か
- CQ4: ミノサイクリン/ニコチン酸アミド併用療法は有用か
- CQ5: ステロイド内服と DDS (ダブソン) 内服の併用は有用か
- CQ6: ステロイドパルス療法は有用か
- CQ7: 大量ガンマグロブリン静注療法は有用か
- CQ8: ステロイド内服と血漿交換療法の併用は有用か
- CQ9: ステロイド内服とアザチオプリン内服の併用は有用か
- CQ10: ミゾリピン内服とステロイド内服の併用は有用か
- CQ11: ステロイド内服とシクロフォスファミドの併用は有用か
- CQ12: ステロイド内服とシクロスポリン内服の併用は有用か
- CQ13: ステロイド内服とミコフェノール酸モフェチル内服の併用は有用か
- CQ14: メトトレキサートは有用か
- CQ15: ステロイド内服とリツキシマブ (抗 CD20 抗体) の併用は有用か
- CQ16: 強力なステロイド外用は有用か
- CQ17: 悪性腫瘍の検索は必要か
- CQ18: 神経疾患の合併は多いか

【粘膜類天疱瘡】

- CQ1: (BP180NC16A) ELISA 法は有用か
- CQ2: ステロイド全身投与は有用か
- CQ3: テトラサイクリン/ニコチン酸アミド併用療法は有用か
- CQ4: ステロイド内服と DDS (ダブソン) 内服の併用は有用か
- CQ5: ステロイドパルス療法は有用か
- CQ6: ステロイド内服と血漿交換療法の併用は有用か
- CQ7: ステロイド内服とアザチオプリン内服の併用は有用か
- CQ8: ステロイド内服とシクロフォスファミドの併用は有用か
- CQ9: ステロイド内服とミコフェノール酸モフェチル内服の併用は有用か
- CQ10: メトトレキサートは有用か
- CQ11: 大量ガンマグロブリン静注療法は有用か
- CQ12: ステロイド内服とリツキシマブ (抗 CD20 抗体) の併用は有用か
- CQ13: 強力なステロイド (clobetasol propionate) 外用は有用か
- CQ14: 悪性腫瘍の合併は多いか

【後天性表皮水疱症】

- CQ1: (COL7) ELISA 法は有用か
- CQ2:ステロイド全身投与は有用か
- CQ3:ステロイド内服と DDS (ダブソン) 内服の併用は有用か
- CQ4:ステロイド内服と血漿交換療法の併用は有用か
- CQ5:ステロイド内服とアザチオプリン内服の併用は有用か
- CQ6:ステロイド内服とシクロスポリン内服の併用は有用か
- CQ7:ステロイド内服とシクロフォスファミドの併用は有用か
- CQ8:ステロイド内服とミコフェノール酸モフェチル内服の併用は有用か
- CQ9:メトトレキサートは有用か
- CQ10:大量ガンマグロブリン静注療法は有用か
- CQ11:ステロイド内服とリツキシマブ (抗 CD20 抗体) の併用は有用か
- CQ12:コルヒチンは有効か

図1 水疱性類天疱瘡治療アルゴリズム (案)

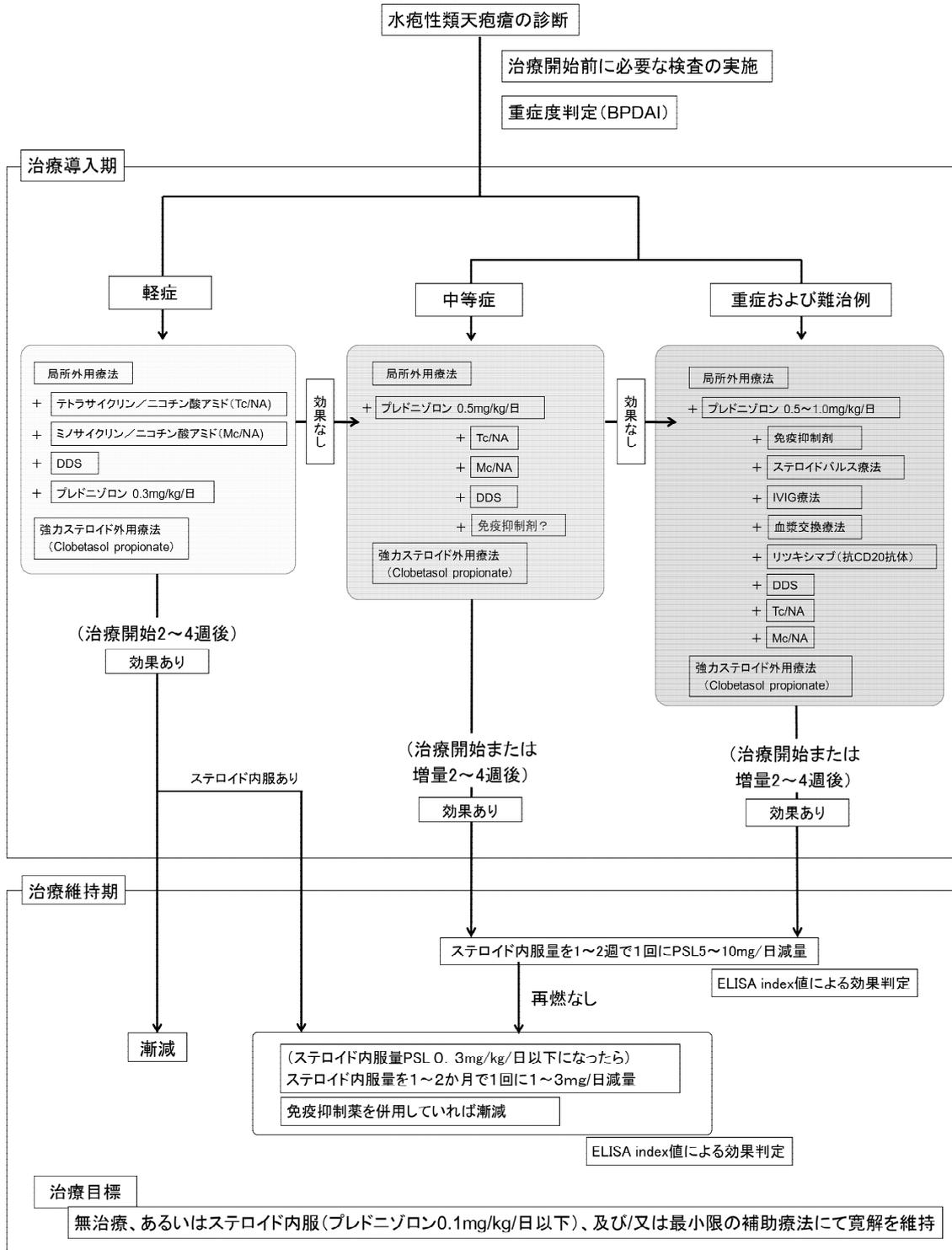


図2 粘膜類天疱瘡治療アルゴリズム (案)

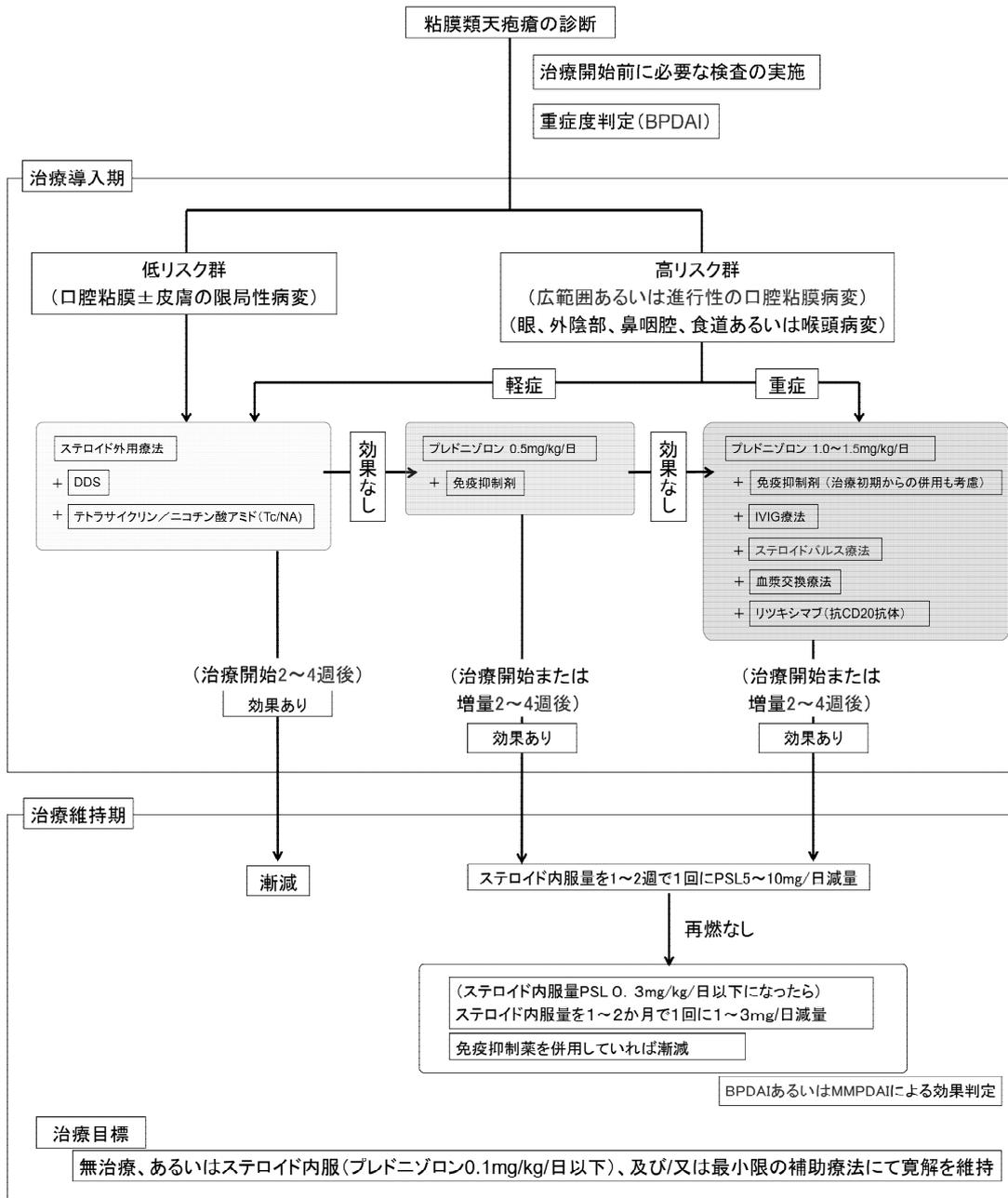
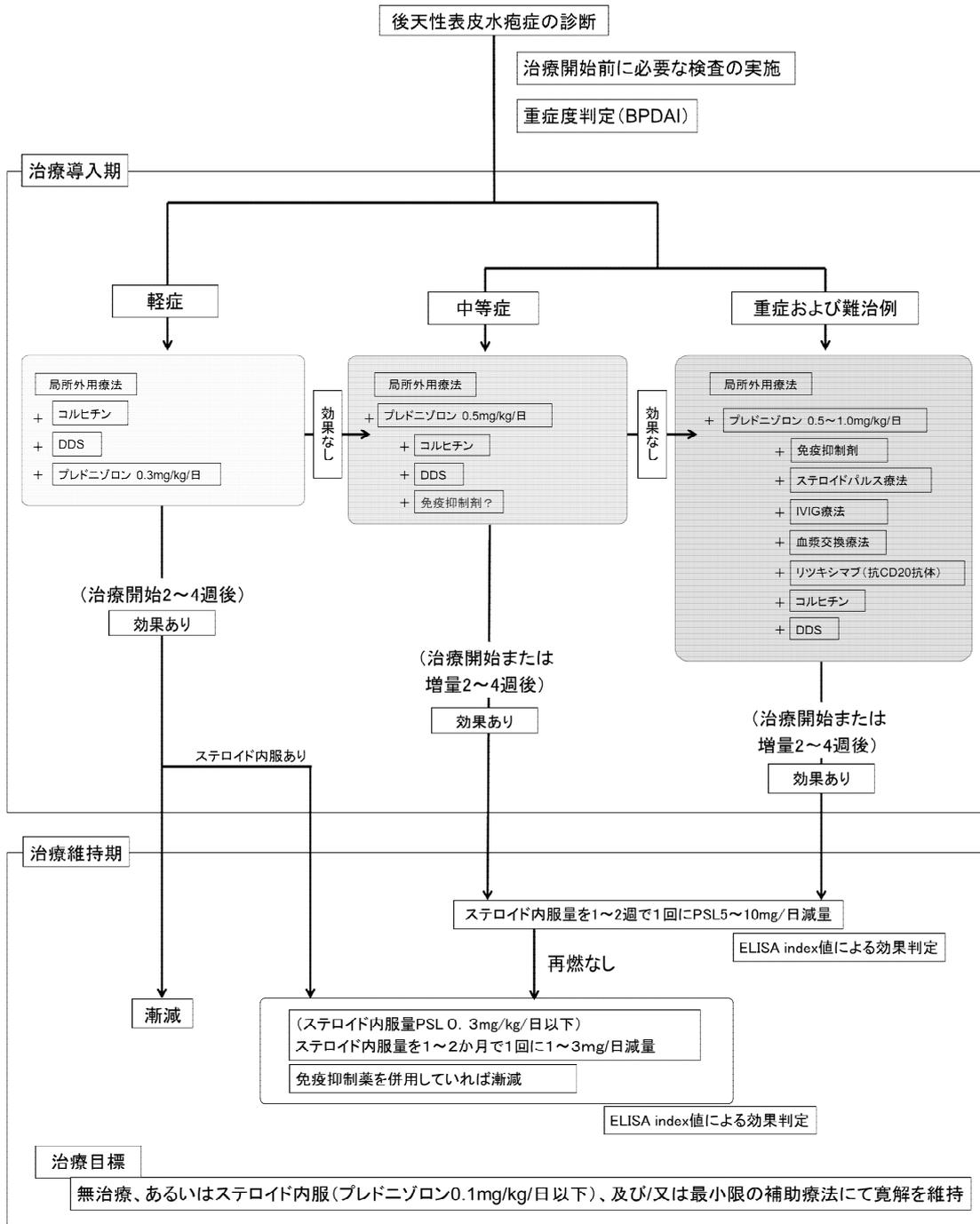


図3 後天性表皮水疱症治療アルゴリズム (案)



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

**膿疱性乾癬(汎発型)の診断・重症度基準作成と診療ガイドラインを
通しての国際的情報共有**

分担研究者 岩月啓氏 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚科学 教授
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】

膿疱性乾癬（汎発型）の診断基準・特定疾患認定基準・重症度分類の修正点を再検証し、日本皮膚科学会に指定難病報告をした。これらの診断基準について小児慢性特定疾病基準との整合性をとり、ホームページに掲載した。膿疱性乾癬の診断的検査の進歩と、保険適用となった新規治療薬や今後の新薬開発を見込んで、臨床調査個人票の入力項目を再検証した。診療ガイドライン（改訂版）を日本皮膚科学会承認のうえ学会誌に発表した。皮膚難病に関する国際シンポジウムを開催し、国際的情報共有を行った。診療ガイドライン（改訂版）の英語版を作製中である。診療ガイドライン公開後の患者 QOL を調査し、平成 17 - 18 年度の QOL 調査結果と比較する準備し、最終年度までに調査を実施する予定である。

A . 研究目的

膿疱性乾癬（汎発型）が指定難病として認定されるために必須の診断基準・特定疾患認定基準・重症度分類を整備し、小児慢性特定疾病と整合性をとる。データベースとして活用される臨床調査個人票を作成し、国際的に通用する診療ガイドラインの改訂を行う。ガイドラインの有用性を検証・評価するための準備を行う。

B . 研究方法

- 1) 膿疱性乾癬（汎発型）の診断基準・特定疾患認定基準・重症度分類を整備する。
- 2) 小児慢性特定疾病と齟齬のないシームレスな認定を可能にする。

- 3) 現代の医療水準に適合し、症例レジストリとして有意義な臨床調査個人票の作成
- 4) 新治療のエビデンスに基づいた診療ガイドラインの改訂
- 5) 英語版診療ガイドラインを作成し、国際的に通用するガイドラインを目指す。
- 6) 皮膚難病の分類や診療に関する国際的な情報共有を目的とした国際シンポジウム開催
- 7) 診療ガイドラインの普及と、そのアウトカムを Q O L、Q I 評価する準備を行い、次年度以降に調査を実施する。

（倫理面への配慮）

施設における倫理講習を受講し、CTCI Japan 修了。関連する研究課題については、倫理委員会承認を得て実施した。

・研究課題名「汎発性膿疱性乾癬患者の QoL 調査」2015 年 12 月 29 日承認。承認番号：RK-15110-3

C . 研究結果

- 1) 膿疱性乾癬（汎発型）の診断基準・特定疾患認定基準・重症度分類は、平成 26 年 10 月に完成し、難病情報センターに掲載中である。今年度の改変はない。
- 2) 小児慢性特定疾病情報センター（URL: www.shouman.jp/）の皮膚疾患群、9 膿疱性乾癬（汎発型）として情報提供し、「診断の手引き」の該当ページを執筆した。
- 3) 臨床調査個人票改訂を次の必要性から実施した。膿疱性乾癬における遺伝子変異 *IL36RN* をはじめ新たな遺伝子変異検査が実臨床に応用されていること。新たに保険適用を取得した薬剤の治療評価を組み入れるため。
- 4) 診療ガイドラインに生物学製剤、顆粒球・単球吸着療法（GMA）などを組み入れて改訂した。日本皮膚科学会雑誌（vol 125; 2211-21257, 2015）に発表した。
- 5) 上記ガイドラインをもとに、英語版診療ガイドラインを作成中であり、次年度中に完成の予定である。
- 6) 難治性疾患克服事業のうち皮膚科関連難病を研究対象とする三班（天谷班、尹班、錦織班）の協力を得て、2015 年 12 月 13 日（日）に岡山市において「皮膚難病に関する国際シンポジウ

ム」を開催した。各研究班からの事業紹介に加えて、G. Zambruno 先生（ローマ）、M. Trojanowska 先生（ボストン）、A. Sarasin 先生（フランス）の講演と、討論会を実施した。約 150 名の参加者があり、JSID に参加した海外の参加者のうち約 30 名が本シンポジウムに参加した。

- 7) 生物学製剤治療の導入の前後で治療、QOL および QI アウトカムを評価する計画で、準備を進めている。生物学的製剤組み入れた診療ガイドライン 2010 と、その改訂版 2014 が公開されたことを受けて、最終年度までに準備を完了し、次年度からの調査を予定している。

具体的には以前に行った調査と比較して統計学的に患者の QOL がどのように変化したかを解析する。さらに新規の患者の場合は初診時、生物学的製剤導入時、導入後半年にそれぞれ QoL 調査を行い、治療による QOL の改善を評価する。現在、本アンケート調査の参加の可否を問う 1 次アンケートを作成した。現在、日本皮膚科学会の定める研修指定施設に送付しており、参加施設を募っている。参加いただける施設にはさらに SF-36 を含む 2 次アンケートを送付し、患者の QOL を調査する予定である。患者の個人情報扱うため、日本大学医学部の倫理委員会に申請し研究課題名「汎発性膿疱性乾癬患者の QoL 調査（承認番号:RK-15110-3）」承認を得ている。

D . 考 察

膿疱性乾癬（汎発型）が指定難病として満たすべき診断基準・特定疾患認定基

準・重症度分類は完備できた。診療ガイドラインおよび手引き書(2013年版:岩月班にて作成)も完成しており、2015年度はその見直しを実施した。同時に、小児慢性特定疾病との連携をとることができた。

診療ガイドライン作成にあたっては、膿疱性乾癬(汎発型)の新治療として、顆粒球・単球吸着療法(GMA)や生物学製剤をどのように組み入れるかについて、科学的根拠に基づいて検証した。今後、診療ガイドラインの普及と、生物学製剤の使用によって膿疱性乾癬(汎発型)患者のアウトカムQOL、QIがどのように改善してきたかを検証する計画を進めており、現在、参加施設を募っている。

今年度は、関連する皮膚難病研究班が合同で国際シンポジウムを開催したことにより、本邦における難病医療と医療制度を欧米諸国およびアジア諸国に紹介することができ、新医療開発へ向けて有意義な討論ができた。診療ガイドラインの英訳化を通して、国際的な情報共有を促進する予定である。

E. 結論

膿疱性乾癬(汎発型)の研究目標と事業計画をほぼ達成し、最終年度への準備が整った。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表(平成27年度)

論文発表

1. Kamiya K, Aoyama Y, Noda K, Miyake T, Yamaguchi M, Hamada T, Tokura Y, Iwatsuki K: Possible correlation of IgE autoantibody to BP180 with disease

activity in bullous pemphigoid. *J Dermatol Sci*, 78: 77-79, 2015.

2. Miyake T, Umemura H, Doi H, Kousogabe J, Tsuji K, Hamada T, Sugiura K, Aoyama Y, Akiyama M, Iwatsuki K: Annular pustular psoriasis with a heterozygous IL36RN mutation. *Eur J Dermatol*, 25: 349-350, 2015.
3. Kamiya K, Aoyama Y, Yamaguchi M, Ukida A, Mizuno-Ikeda K, Fujii K, Hamada T, Tokura Y, Iwatsuki K: Clues to diagnosis for unusual mucosal pemphigus demonstrating undetectable anti-desmoglein 3 serum antibodies by routine tests. *J Dermatol*, 42: 572-579, 2015.
4. Kamiya K, Aoyama Y, Yamaguchi M, Tokura Y, Iwatsuki K: Detection of autoantibodies against the calcium-dependent epitopes of desmoglein 3 by ethylenediaminetetraacetic acid-treated enzyme-linked immunosorbent assay with mammalian cell expression system. *J Dermatol*, 42: 825-827, 2015.
5. Kajita A, Morizane S, Takiguchi T, Yamamoto T, Yamada M, Iwatsuki K: Interferon-Gamma Enhances TLR3 Expression and Anti-Viral Activity in Keratinocytes. *J Invest Dermatol*, 135: 2005-2011, 2015.
6. Kamiya K, Aoyama Y, Wakashima C, Kudo T, Nakajima K, Sano S, Ishii N, Teye K, Hashimoto T, Iwatsuki K, Tokura Y: Atypical pemphigus with immunoglobulin G autoantibodies against desmoglein 3 and desmocollin 3. *J Dermatol*, [Epub ahead of print].
7. Hayama K, Takano Y, Tamaura J, Tagami H, Terui T. Effectiveness of a heparinoid-containing moisturiser to treat senile xerosis. *Australas J Dermatol*, 56: 36-9, 2015

8. Torii H, Terui T, Matsukawa M, Takesaki K, Ohtsuki M, Nakagawa H; Japanese Dermatological Association (JDA) PMS committee: Safety profiles and efficacy of infliximab therapy in Japanese patients with plaque psoriasis with or without psoriatic arthritis, pustular psoriasis or psoriatic erythroderma: Results from the prospective post-marketing surveillance. Safety profiles and efficacy of infliximab therapy in Japanese patients with plaque psoriasis with or without psoriatic arthritis, pustular psoriasis or psoriatic erythroderma: Results from the prospective post-marketing surveillance. *J Dermatol*, 2015 [Epub ahead of print]
9. Ozaki Y, Fujiwara K, Ikeda M, Ozaki T, Terui T, Soma M, Inazawa J, Nagase H: The oncogenic role of GASC1 in chemically induced mouse skin cancer. *Mamm Genome*, 26: 591-597, 2015.
10. Goto-Hamano H, Ito K, Sakamoto-Kimura K, Terui T, Ohyama B, Hashimoto T, Hara H: Autoantibodies against multiple epitopes in BP180 and laminin gamma-1 in subepidermal blistering skin disease associated with psoriatic erythroderma. *Indian J Dermatol*, 60: 521, 2015.
11. Nunomura S, Okayama Y, Matsumoto K, Hashimoto N, Endo-Umeda K, Terui T, Makishima M, Ra C: Activation of LXRs using the synthetic agonist GW3965 represses the production of pro-inflammatory cytokines by murine mast cells. *Allergol Int*, 64 (Suppl) :S11-17, 2015.
12. Izaki S, Mitsuya J, Okada T, Koga H, Hashimoto T, Terui T: A case of linear IgA/IgG bullous dermatosis with anti-laminin-332 autoantibodies. *Acta Derm Venereol*, 95: 359-360, 2015.
13. Nunomura S, Ohtsubo-Yoshioka M, Okayama Y, Terui T, Ra C: Fc γ promotes contact hypersensitivity to oxazolone without affecting the contact sensitisation process in B6 mice. *Exp Dermatol*, 24: 204-208, 2015.
14. Nunomura S, Okayama Y, Terui T, Ra C: Treatment of murine mast cells with IgE α and protein L enhances apoptotic cell death induced by IL-3 withdrawal. *Biochem Biophys Res Commun*, 456: 700-5, 2015.
15. 岩月啓氏: EB ウイルス関連皮膚 T/NK リンパ球増殖症 種痘様水疱症と蚊刺過敏症、日本小児血液・がん学会雑誌、52: 317-325, 2015.
16. 杉本佐江子、青山裕美、岩月啓氏: 地固め期と治療維持期の天疱瘡に対する免疫抑制剤によるアドオン効果の検討、日本皮膚科学会雑誌、125: 2911-1917, 2015.
17. 中原とも子、高木 敦、住吉孝二、山上 淳、神谷浩二、青山裕美、岩月啓氏、池田志孝: 抗デスモグレイン 3 抗体価が高値・蛍光抗体間接法が陰性を示す尋常性天疱瘡寛解例 2 例の血清解析、日本皮膚科学会雑誌、125: 1593-1599, 2015.
18. 照井 正. 皮膚科医のための臨床トピックス 乾癬性関節炎の診断と重症度基準. *臨床皮膚科* 2015; 69: 154-156.
19. 照井 正. 乾癬性関節炎の発症メカニズムと治療戦略. *J Environ Dermatol Cutan Allergol*. 2015; 9: 207-211.
20. 葉山惟大、照井 正. 慢性蕁麻疹と自己抗体. *臨床免疫・アレルギー科*. 2015; 64: 255-260.
21. 葉山惟大、照井 正. 【皮膚アレルギーの診断と治療】蕁麻疹. *医学と薬学* 2015; 72: 1667-1673.

学会発表

1. 杉本佐江子、青山裕美、岩月啓氏：組織所見から診断に至った epidermolysis bullosa simplex with mottled pigmentation の母子例、第 264 回日本（一般演題）、岡山、2015.1.17
2. 土井裕子、香曾我部純子、三宅智子、濱田利久、青山裕美、杉浦一充、秋山真志、岩月啓氏：IL36RN ヘテロの変異を認めた circinate annular 型尋常性乾癬、日本皮膚科学会第 372 回福岡地方会今福信一皮膚科主任教授就任記念、福岡、2015.3.14-15
3. 安井陽子、片山博子、橋本倫子、岩月啓氏、青山裕美、山口麻里：尋常性天疱瘡，落葉状天疱瘡，水疱性類天疱瘡の血清中自己抗体測定における ELISA 法と CLEIA 法の比較、第 265 回日本皮膚科学会岡山地方会、岡山、2015.5.16
4. 杉本佐江子、岩月啓氏、神谷浩二、青山裕美、白藤宜紀、西江 渉：抗 BP180NC16a 抗体陰性であった水疱性類天疱瘡の特徴のまとめ、第 265 回日本皮膚科学会岡山地方会、岡山、2015.5.16
5. 妹尾明美、牧原亜矢子、斉藤まり、森本尚孝、阿達啓介、野村知代、眞部恵子、岩月啓氏：8 年間経過を追い、致死的であった乾癬の 1 例、第 265 回日本皮膚科学会岡山地方会、岡山、2015.5.16
6. 山口麻里、青山裕美、神谷浩二、山上 淳、天谷雅行、岩月啓氏：増殖性天疱瘡における病因シグナル解析、第 114 回日本皮膚科学会総会、横浜、2015.5.29-31
7. 石井まどか、藤田英樹、葉山惟大、照井 正：当科における尋常性乾癬に対するドボベツ軟膏®の有用性、第 30 回日本乾癬学会、名古屋、2015.9.4-5.
8. 遠藤嵩大、葉山惟大、藤田英樹、西脇農真、井汲菜摘、野崎高正、武井

正美、照井 正：尋常性乾癬が先行した皮膚筋炎の 1 例、第 30 回日本乾癬学会、名古屋、2015.9.4-5.

9. Hayama K, Izaki S, Nunomura S, Fujisawa D, Hatada Y, Fujita H, Chisei R, Okayama Y, Terui T. Usefulness of flow cytometry measurement of reactivity between FcεRIα on gene-transfected CHO cells and its autoantibody in chronic spontaneous urticaria. World Congress of Dermatology, Vancouver, Canada, 2015.6/8-13.

H . 知的所有権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

年度分担研究報告書

表皮水疱症の治療ガイドライン（案）作成

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 教授

玉井克人 大阪大学大学院医学系研究科再生誘導医学寄附講座 教授

【研究要旨】

表皮水疱症に対する治療ガイドライン（案）を作成した。現在、表皮水疱症の皮膚症状に対する有効な治療法は無く、皮膚および潰瘍面の保護、二次感染の予防など、対症療法が主体である。一方、皮膚外症状に対しては症状に応じた治療が必要な場合が多く、その対応は疾患重症度に大きく反映される。今回策定した表皮水疱症治療ガイドライン（案）では、昨年度に策定された重症度判定基準の各項目に従って、皮膚症状および皮膚外症状に対する治療の要点を整理した。

A．研究目的

表皮水疱症の治療法ガイドラインを作成する。

B．研究方法

平成26年度版重症度判定基準に記載された皮膚症状および皮膚外症状に対応した治療法ガイドライン（案）を作成した。

C．研究結果

表皮水疱症の治療は皮膚症状と皮膚外症状に大別され、皮膚症状は皮膚科治療、皮膚外症状は対象年齢、対象臓器に従って、当該科との連携により治療を実施する。以下に、表皮水疱症治療ガイドライン（案）の骨子を記載する。

1) 皮膚症状の治療

(1) 水疱

全ての病型に共通して、なるべく水疱が小さいうちに消毒済みのハサミあるいは針を用いて水疱に孔を明け、滅菌ガーゼなどで丁寧に内容液を圧迫除去し、水疱拡大、潰瘍形成を防ぐ。

(2) 潰瘍

全ての病型に共通して、潰瘍面の保護、湿潤環境の維持、感染対策が主体である。創面の保護、湿潤環境の維持には創傷被覆材を適切に選択する。慢性潰瘍には抗菌作用のある外用剤を併用し、それでもなお創面への感染が疑われる場合には、細菌培養により菌の同定と抗菌剤に対

する感受性試験を実施し、適切な抗生剤を全身性に投与する。

(3) 掻痒

すべての病型に共通して、潰瘍部の二次的炎症により著明な掻痒が出現することが多い。特に夜間就寝時の掻痒に対し、掻破による表皮剥離を誘発して潰瘍を悪化させることが多いため、夕食後または就寝前の止痒剤投与は重要である。また、日中の立位、座位いずれにおいても下腿は鬱血しやすく、掻痒も強い傾向がある。特に栄養障害型の痒疹型では下腿の著明な掻痒を起因とする掻破が症状を悪化させている。弾性ストッキングの装着による末梢循環改善で掻痒が軽減することがあり、また夜間就寝時の装着は、睡眠中の掻破による悪化を軽減する効果が期待できる。

(4) 爪甲変形、脱落

栄養障害型では軽症例であっても手指や足趾の爪甲変形、脱落を認める場合が多い。特に、足趾の爪甲には体重の荷重が常に生じるため、爪母周囲皮膚の剥離・損傷が生じ、結果として爪甲の変形、剥離を誘発していると考えられる。今のところ有効な治療は無い。

(5) 頭部脱毛

XVII 型コラーゲン遺伝子異常による接合部型は、XVII 型コラーゲンが毛包幹細胞の維持に必要なことから、経過中に

頭頂部の著明な脱毛を生じる。また劣性栄養障害型では、頭部に生じた水疱、潰瘍形成後の瘢痕に伴う毛包の委縮により、瘢痕性脱毛を生じることがある。いずれも有効な治療法がないのが現状である。広範囲脱毛の場合は、必要に応じて義髪への適応を考慮する。

(6) 掌蹠の角化

重症単純型では掌蹠に著明な異常角化をきたす場合が多く、特に足蹠の角化は歩行障害の原因となることが少なくない(後述)。ほとんどの症例では経過と共に軽快傾向を示すが、思春期を過ぎても著明な掌蹠角化が続く場合もある。角質溶解作用のある外用薬が有効な場合もあるが、その効果は限定的である。

(7) 瘢痕癒着

栄養障害型では、基底膜直下の真皮内で水疱が形成されるため、潰瘍面では真皮が露出し、瘢痕治癒を繰り返す。真皮結合組織の破壊による萎縮性瘢痕、反応性結合組織増加による肥厚性瘢痕のいずれも生じ得る。特に手指は恒常的な水疱・潰瘍形成による瘢痕治癒を繰り返す結果、瘢痕拘縮と指間部の癒着が同時に進行し、重症例では手指の棍棒状癒着をきたす。外科的癒着剥離術は有効な治療であるが根治的ではなく、経過と共に再癒着生じることが殆どである。

(8) 皮膚癌

劣性栄養障害型およびキンドライ症候群では、経過中に皮膚有棘細胞癌（癬痕癌）を合併することがあり、その転移は生命予後を著しく悪化させる。潰瘍面や辺縁の不整形隆起や色調の異常、持続出血等、悪性変化を疑わせる所見を認めた際には生検して診断を確定し、外科的切除を第1選択として治療を進める。根治的切除がどうしても困難な場合には、放射線科医や化学療法医と連携して放射線治療、化学療法、分子標的治療を併用する。

2) 皮膚外症状の治療

経過中に皮膚外症状が生じた場合、当該科と連携して治療を進める。

(1) 歩行障害

単純型表皮水疱症の重症例では掌蹠の異常角化を合併することがある。特に足底の異常角化は歩行時の著明な疼痛に起因する歩行障害の原因となるため、フットケア専門医との連携によりクッション性の高い靴の作成などの対応が必要となる。また、劣性栄養障害型では癬痕拘縮による足関節の可動制限や尖足による歩行障害が生じることがある。歩行障害が長期間持続すると二次的な筋萎縮、筋力の低下による運動機能障害が合併し、車いす生活が余儀なくされる場合もある。早い段階からリハビリテーション医との連携が必要である。

(2) 開口障害

劣性栄養障害型およびキンドライ症候群では、口角部や頬粘膜の癬痕拘縮による開口障害を合併するが多い。その結果、歯磨が困難となり、齲歯の悪化をきたす。歯科・口腔外科との連携により齲歯予防、早期の齲歯治療が必要である。

(3) 歯牙形成不全

XVII 型コラーゲン遺伝子異常による接合部型では、歯のエナメル形成不全を合併し、永久歯脱落の原因となる。義歯の作成が必要であり、早期からの歯科専門医との連携が必要である。

(4) 眼の合併症

劣性栄養障害型では、顔面の掻破により眼瞼結膜および眼球結膜に水疱を形成し、眼瞼結膜と眼球結膜が癬痕癒着することがある。特に夜間睡眠時の掻破により生じた眼瞼と眼球の結膜癒着は朝の開眼時に剥離して著明な疼痛、羞明、一時的な視力異常の原因となる。また眼瞼結膜に生じた水疱治癒後の癬痕形成により眼瞼外反による閉眼障害が生じることがあり、結膜の乾燥、掻破による剥離の原因となる。顔面の掻破による角膜びらんや角膜混濁の原因となる。眼瞼結膜剥離、角膜びらんにより翼状片の形成を誘発することもある。角膜混濁、翼状片は永久的な視力低下の原因となる。夜間睡眠時の眼軟膏塗布や習慣的な点

眼による結膜、角膜の乾燥予防など、眼科医との連携による治療が不可欠である。

(5) 食道狭窄

劣性栄養障害型およびキンドライ症候群では食道狭窄を合併することが多い。急性炎症性浮腫による狭窄はステロイド投与で改善するが、慢性線維性癒痕狭窄の場合は小児外科、消化器内科、消化器外科と連携し、バルーンカテーテルによる狭窄拡張術を実施する。尚、重症劣性栄養障害型の診断が確定した乳幼児の場合、離乳後は比較的やわらかい食事を選択して食道癒痕の進行を防ぐことが予後の改善につながる。

(6) 心肥大、肥大型心筋症

劣性栄養障害型では重度の貧血による頻脈が持続し、心肥大を合併する場合がある。また、低栄養に伴うセレン欠乏も心異常の誘因であり、時に拡張型心筋症を合併することがある。小児科、循環器内科と連携して定期検査、治療を進める。

(7) 貧血

慢性炎症による鉄の消費により鉄欠乏貧血を合併することがあり、鉄剤の経口投与で症状が改善しない場合は鉄剤の静脈内投与が必要である。血液内科医との連携による治療が必要である。

(8) 低栄養

潰瘍面からの浸出液漏出により低アルブミン血症やセレン欠乏症を合併する。栄養状態は皮膚症状のみならず生命予後にも影響を与えるため、小児科や内科と連携して適切に栄養管理することは極めて重要である。

(9) 糸球体腎炎、アミロイド腎症

劣性栄養障害型では血中免疫グロブリンやアミロイドが高値となるため、糸球体への免疫グロブリン沈着による糸球体腎炎やアミロイド腎症を合併することがある。尿検査を定期的実施し、尿潜血や尿蛋白が陽性の場合には小児科、腎臓内科と連携してし早期に治療を開始し、重症化を防ぐ必要がある。

(10) 敗血症

劣性栄養障害型、重症接合部型では潰瘍面の感染から敗血症となることがあり、特に後者では致死の原因となるため、高熱が持続する場合には敗血症を疑って血液培養を実施し、小児科や内科と連携して適切な抗生剤の全身投与による治療が必要である。

(11) 筋ジストロフィー

プレクチン遺伝子異常による劣性単純型では筋ジストロフィー症状を合併する。神経内科と連携して治療を進める。

(12) 幽門閉鎖

6 4 インテグリン遺伝子異常による幽門閉鎖型では小児外科と連携して治療する。

D. 考 察

表皮水疱症の重症度判定基準とリンクした治療ガイドライン(案)を作成した。皮膚症状についてはあくまで対症療法であり、皮膚外症状については対象臓器に応じた他科との連携が必要不可欠である。皮膚および基底膜の構造維持装置、接着装置の破綻が原因である表皮水疱症は、いかなる治療も対象療法に過ぎず、根治的な治療としては遺伝子治療法の開発が求められる。

近年、骨髄由来細胞による皮膚再生機序の解明が進み、骨髄間葉系細胞がVII型コラーゲンを産生すると共に、強い抗炎症効果、組織再生誘導効果を持つことが明らかとなった結果、表皮水疱症に対する骨髄移植治療、骨髄間葉系細胞移植治療が開発されつつある。中でも骨髄移植による表皮水疱症治療は米国ミネソタ大学のグループが推進している。一方我々は、劣性栄養障害型表皮水疱症患者4例に対して、健常家族骨髄由来培養間葉系幹細胞移植治療を実施し、その安全性、有効性を確認した。今後、これら再生医療、あるいは遺伝子治療の開発が進展し、有効かつ安全で、根治的な治療法が開発されることを期待したい。

E. 結 論

表皮水疱症の治療法ガイドライン(案)を作成した。平成28年度は、診断基準、重症度判定基準、治療法ガイドラインを統合し、表皮水疱症診療ガイドラインを完成する予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表(平成27年度)

論文発表

1. Rokunohe A, Matsuzaki Y, Rokunohe D, Sakuraba Y, Fukui T, Nakano H, Sawamura D, Shimizu Y, Ogawa Y, Sugiura K, Takeda J, Sakai-Sawada K, Yanagi T, Kon A, Sawamura D, Immunosuppressive effect of adipose-derived stromal cells on imiquimod-induced psoriasis in mice. J Dermatol Sci, in press
2. Han C, Tomita H, Ohba T, Nishizaki K, Ogata Y, Matsuzaki Y, Sawamura D, Yanagisawa T, Osanai T, Imaizumi T, Matsubara A, Adachi T, Ono K, Okumura K, Murakami M. Modified sympathetic nerve regulation in AKAP5-null mice. Biochem Biophys Res Commun. 2016 Jan 22;469(4):897-902
3. Nakagawa K, Minakawa S, Sawamura D, Hara H. Skin surface imaging of psoriasis vulgaris by using an electron paramagnetic resonance spin probe. J Dermatol Sci. 2016

- Jan;81(1):71-3
4. Mizawa M, Makino T, Nakano H, Sawamura D, Shimizu T. Incomplete erythropoietic protoporphyria caused by a splice site modulator homozygous IVS3-48C polymorphism in the ferrochelatase gene. Br J Dermatol. 2016 Jan;174(1):172-5
 5. Makino T, Shimizu K, Mizawa M, Nakano H, Sawamura D, Shimizu T. A novel deletion mutation of the ATP2C1 gene in a family with Hailey-Hailey disease. Eur J Dermatol. in press
 6. Korekawa A, Kaneko T, Nakajima K, Rokunohe D, Akasaka E, Nakano H, Sawamura D, Fukui T, Takiyoshi N, Kitamura H, Harada K. Mycosis fungoides bullosa associated with bullous pemphigoid. Int J Dermatol. 2015 Sep;54(9):e366-8.
 7. Akasaka E, Minakawa S, Rokunohe D, Toyomaki Y, Matsuzaki Y, Sawamura D, Nakano H. Superficial epidermolytic ichthyosis caused by a novel KRT2 mutation. J Dermatol Sci. 2015 Jul;79(1):86-8.
 8. Akasaka E, Nakano H, Korekawa A, Fukui T, Kaneko T, Koga H, Hashimoto T, Sawamura D. Anti-laminin γ 1 pemphigoid associated with ulcerative colitis and psoriasis vulgaris showing autoantibodies to laminin γ 1, type XVII collagen and laminin-332. Eur J Dermatol. 2015 Apr;25(2):198-9.
 9. Akasaka E, Okawa Y, Nakano H, Takiyoshi N, Rokunohe D, Toyomaki Y, Sawamura D, Sueki H. Two Japanese familial cases of punctate palmoplantar keratoderma caused by a novel AAGAB mutation, c.191_194delCAA. J Dermatol Sci. 2015 May;78(2):156-8
 10. Takahashi K, Endo M, Miyoshi T, Tsuritani M, Shimazu Y, Hosoda H, Saga K, Tamai K, Flake AW, Yoshimatsu J, Kimura T. Immune tolerance induction using fetal directed placental injection in rodent models: a murine model. PLoS One. 2015 Apr 13;10(4):e0123712. doi: 10.1371/journal.pone.0123712. eCollection, 2015.
 11. Aikawa E, Fujita R, Kikuchi Y, Kaneda Y, Tamai K. Systemic high-mobility group box 1 administration suppresses skin inflammation by inducing an accumulation of PDGFR α (+) mesenchymal cells from bone marrow. Sci Rep. 2015 Jun 5;5:11008. doi: 10.1038/srep11008.

H . 知的所有権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

**厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書**

先天性魚鱗癬の重症度と QOL 調査：表皮融解性魚鱗癬に対する中間解析

研究分担者 池田志李 順天堂大学大学院医学研究科
皮膚科学・アレルギー学 教授
秋山真志 名古屋大学大学院医学系研究科
皮膚病態学分野 教授
黒沢美智子 順天堂大学医学部衛生学講座 准教授

【研究要旨】

先天性魚鱗癬(表皮融解性魚鱗癬)患者の重症度分類を確立することと、患者の QOL に重症度や症状がどのように影響しているのか明らかにするために調査を開始した。対象は当班が 2003、2010 年に実施した先天性魚鱗癬全国疫学調査の協力施設、当班疾病登録の協力施設、医中誌の検索で表皮融解性魚鱗癬の症例報告があった施設の 46 施設 56 例とした。平成 27 年 1 月順天堂大医学部倫理審査の承認が得られ、2 月に調査を開始した。現在まで 8 施設(重症度調査票 9 例、QOL 調査票 7 例)から回収され、今回中間解析結果を報告したが、回収された症例数が少ないため、未報告施設に再依頼を行い、調査を継続する。また、指定難病となった先天性魚鱗癬の平成 27 年臨床調査個人票データについても、今後厚労省と検討したい。

A . 研究目的

平成 26 年 5 月「難病の患者に対する医療等に関する法律(難病法)が成立し、平成 27 年 1 月 1 日に施行された。それまで 56 疾患の難病が対象であった医療費の自己負担額軽減のための公費助成が、平成 27 年に「指定難病」として約 300 疾患に拡大された。

それまで先天性魚鱗癬は医療費の公費助成対象ではなかったが、当研究班で作成された先天性魚鱗癬の診断(認定)基準が厚労省に提出され、平成 27 年 7 月 1 日に指定難病となった。

当研究班では先天性魚鱗癬が指定難病となる前から、本疾患の重症度分類の確立を目標に掲げていた。

本研究の目的は表皮融解性魚鱗癬患者の重症度分類を確立すること、そして患者の QOL に重症度や症状がどのように

影響しているのか定量的に把握することである。

B . 研究方法

対象は当班が 2003、2010 年に実施した先天性魚鱗癬全国疫学調査の協力施設、当班疾病登録の協力施設、医中誌の検索で表皮融解性魚鱗癬の症例報告があった施設の 46 施設 56 例とした。

H27 年 1 月順天堂大医学部倫理審査の承認が得られ、2 月に調査を開始した。対象施設に依頼状と調査流れ図(資料 1)、重症度調査票(資料 2)、QOL 調査票(DLQI)¹⁾、調査説明書と同意書を送付し、記載された調査票の返信を依頼した。自記式の QOL 調査票の対象は 16 歳以上であるため、16 歳未満の対象者は重症度調査票のみ担当医に記入を依頼した。

（倫理面への配慮）

本調査の実施計画は H27 年 1 月順天堂大医学部倫理審査の承認を得た。

C . 研究結果 および D . 考 察

現在まで 8 施設（重症度調査票 9 例、QOL 調査票 7 例）から回収された。該当症例なしの連絡は（5 施設 7 例）からあった。回収された重症度調査票 9 例の年齢は 20 歳未満 4 例、30～40 歳代 3 例、60 歳代 2 例であった。

重症度調査票の重症度分類は MAGEC (France) の魚鱗癬重症度スコアが用いられている。重症度スコアシステム：鱗屑を認める範囲（0～100%）の平均は 78.8%（±33.9）（図 1）、同じく紅斑を認める範囲は 77.2%（±32.8）であった（図 2）。

そう痒 VAS スコアは 0 点（かゆみなし）から 10 点（想像できる最高のかゆみ）まであり、本調査では最近 3 日間の平均は 3.4 点（±2.8）であった。皮膚の痛み VAS スコアは 0 点（痛みなし）から 10 点（想像できる最高痛み）まであり、平均点は 2.9 点（±2.6）であった。

10 種類の重症度スコアは鱗屑：体、鱗屑：頭、掌蹠の角化、紅斑、皮膚の亀裂（掌蹠を除く）、硬直：手、硬直：足、機能障害、眼瞼、口（口角の亀裂は除く）について、各々症状なし 0 点、軽度 1 点、中等度 3 点、重度 6 点となっており、合計は 0～60 点となる。図 3 に各症状のスコアの分布を示す。重度の割合が最も多かったのは掌蹠の角化であった。眼瞼と口の症状に重度の症例はなかった。10 症状の合計点の平均は 21.3（±14.8）であった。

魚鱗癬重症度最終スコア（0 点～100 点）は A（鱗屑を認める範囲）/10 + B（紅斑を認める範囲）/10 + C（そう痒 VAS スコア）+ D（皮膚の痛み VAS スコア）+ E（10 種の症状の重症度スコア合計点）で計算される。本調査の平均は 45.0 点（±20.4）であった。

QOL 調査票の分析対象 6 例について図 4 に QOL（DLQI）得点結果を示す。DLQI¹⁾は

10 項目からなる調査票で皮膚疾患の QOL を客観的に評価する調査票である。DLQI は「症状・感情」、「日常活動」、「レジャー」、「仕事・学校」、「人間関係」、「治療」の 6 尺度から構成され、得点が高いほど QOL の状態が良くないことを示す¹⁾。DLQI の検証に用いられたニキビ患者 204 例の結果¹⁾と比較すると本調査対象者は「症状・感情」、「日常生活」、「レジャー」、「治療」の尺度と総合得点がニキビ患者の得点より高く、QOL が良くないことがうかがえた。

しかし、今回検討した症例数は少なく、未報告施設に再依頼を行い、症例数を増やし、重症度分布の確認、および重症度と QOL との関連を分析したい。

また、指定難病先天性魚鱗癬の平成 27 年臨床調査個人票データについて、厚労省と検討したいと考えている。

E . 結 論

先天性魚鱗癬（表皮融解性魚鱗癬）患者の重症度分類を確立すること、患者の QOL に重症度や症状がどのように影響しているのか明らかにするために調査を開始した。

対象は当班が 2003、2010 年に実施した先天性魚鱗癬全国疫学調査の協力施設、当班疾病登録の協力施設、医中誌の検索で表皮融解性魚鱗癬の症例報告があった施設の 46 施設 56 例とした。H27 年 1 月順天堂大医学部倫理審査の承認が得られ、2 月に調査を開始した。現在まで 8 施設（重症度調査票 9 例、QOL 調査票 7 例）から回収され、今回中間解析結果を報告したが、回収された症例数が少ないため、未報告施設に再依頼を行い、調査を継続する。また、指定難病となった先天性魚鱗癬の平成 27 年臨床調査個人票データについても、今後厚労省と検討したい。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表 (平成 27 年度)

論文発表

1. 池田志孝：天疱瘡、渡辺晋一、古川福美、皮膚疾患再診の治療、2015-2016、南江堂、115-118, 2015
2. 池田志孝：皮膚カンジダ症、金澤一郎、永井良三、今日の診断指針第7版、医学書院、1634-1635、2015
3. Arima K, Ohta S, Takagi A, Shiraiishi H, Masuoka M, Ontsuka K, Suto H, Suzuki S, Yamamoto K, Ogawa M, Simmons O, Yamaguchi Y, Toda S, Aihara M, Conway SJ, Ikeda S, Izuhara K. Periostin contributes to epidermal hyperplasia in psoriasis common to atopic dermatitis *Allergology International* 64:41-48, 2015
4. Smithrithee R, Niyonsaba F, Kiatsurayanon C, Ushio H, Ikeda S, Okumura K, Ogawa H. Human β -defensin-3 increases the expression of interleukin-37 through CCR6 in human keratinocytes *J Dermatol Sci.* Jan;77(1):46-53, 2015
5. Tsutsui-Takeuchi M, Ushio H, Fukuda M, Yamada T, Niyonsaba F, Okumura K, Ogawa H, Ikeda S. Roles of retinoic acid-inducible gene-like receptors (RLRs), Toll-like receptors (TLR)3 and 2'-5' oligoadenylate synthetase as viral recognition receptors on human mast cells in response to viral infection *Immunol Res* 61(3) : 240-249, 2015
6. Smithrithee R, Niyonsaba F, Kiatsurayanon C, Ushio H, Ikeda S, Okumura K, Ogawa H. Human β -defensin-3 increases the expression of interleukin-37 through CCR6 in human keratinocytes. *J Dermatol Sci*, 2015 ; 77(1):46-53, 2015
7. Kamijo M, Wada A, Mineki R, Sakanishi T, Ikeda S. Prostaglandin E receptor 4 inhibition restores UVB-induced downregulation of ATP2A2/SERCA2 in cultured normal human keratinocytes. *J Dermatol Sci.* Oct 28. pii: S0923-1811(15)30062-1. 2015
8. Furusawa K, Hasegawa T, Hirasawa Y, Ikeda S, Mucous membrane pemphigoid with esophageal stricture treated with balloon dilatation *J. Dermatol* 42(3):325-326, 2015
9. 中原とも子、高木敦、住吉孝二、山上淳、神谷浩二、青山裕美、岩月啓氏、池田志孝 抗デスモグレイン3抗体価が高値・蛍光抗体間接法が陰性を示す尋常性天疱瘡寛解例2例の血清解析 *日本皮膚科学会誌* 125(8) : : 1593-1599, 2015
10. 日本皮膚科学会膿疱性乾癬(汎発型)診療ガイドライン作成委員会 照井正、秋山真志、池田志孝、小澤明、金蔵拓郎、黒澤美智子、小宮根真弓、佐野栄紀、根本治、武藤正彦、山西清文、岩月啓氏 膿疱性乾癬(汎発型)診療ガイドライン 2014年度版 *日本皮膚科学会誌* (12) : 2211-2257, 2015
11. 坂本淳、植木理恵、池田志孝 限局性 Darier 病の1例 *皮膚科の臨床* (57) : 1536-1539, 2015
12. 本間由希子、平澤祐輔、石井智子、池田志孝、赤池慶裕、末原義之、高木辰哉、金子和夫、荒川敦、斉藤剛 粘液型脂肪肉腫の1例 *Skin Cancer* 29(3) : 285-288, 2015
13. 貞政裕子、廣瀬伸良、比留間政太郎、池田志孝 東京学生柔道連盟登録選手における *Trichophyton tonsurans* 感染症の感染対策 (2008年-2013年)に関する研究 *Study of the Management of Trichophyton tonsurans Infection in University Judo Federation of Tokyo Athletes (2008-2013)* *皮膚の科学* 14(2) : 57-61, 2015
14. 大熊慶湖、池田志孝 難治性皮膚疾患とアフエレス 腎臓内科・泌尿器科 1(6) : 607-615, 2015

15. 山田 貴彦, 長谷川 敏男, 池田 志
孝 最近話題の皮膚疾患 酢酸リユ
ープロレリン皮下注射による肉芽腫
形成 臨床皮膚科 69(5): 17-20,
2015

H . 知的所有権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

I . 参考文献

- 1) 福原俊一 監修.皮膚疾患の QOL 調
査 .DLQI ,Skindex29, 日本語マニユア
ル.NPO 健康医療評価機構,2004.

図 1. 魚鱗癬重症度スコア：鱗屑を認める範囲(0～100%)

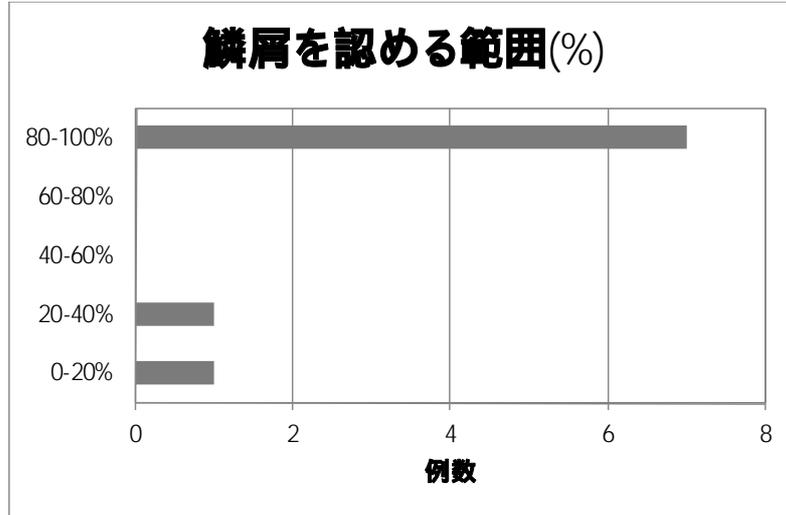


図 2. 魚鱗癬重症度スコア：紅斑を認める範囲(0～100%)

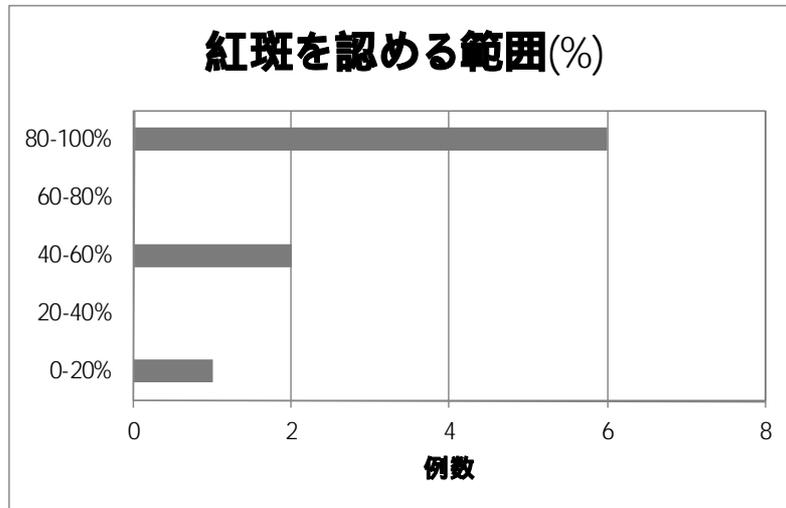


図3. 10種の症状の重症度スコア

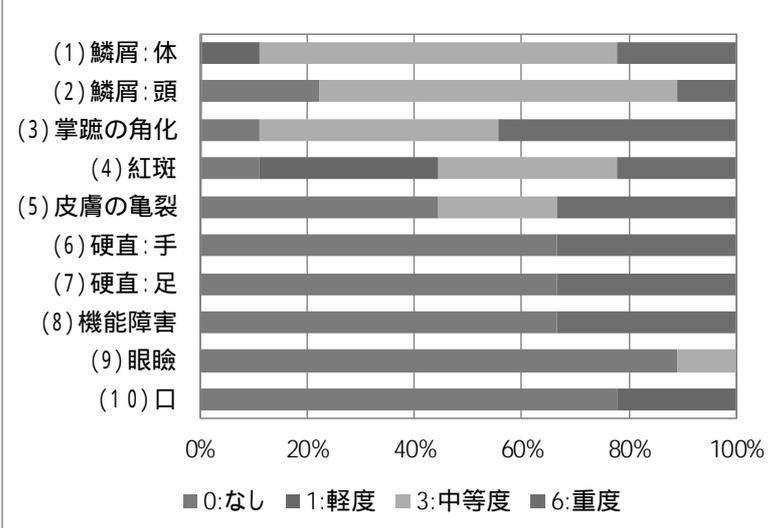
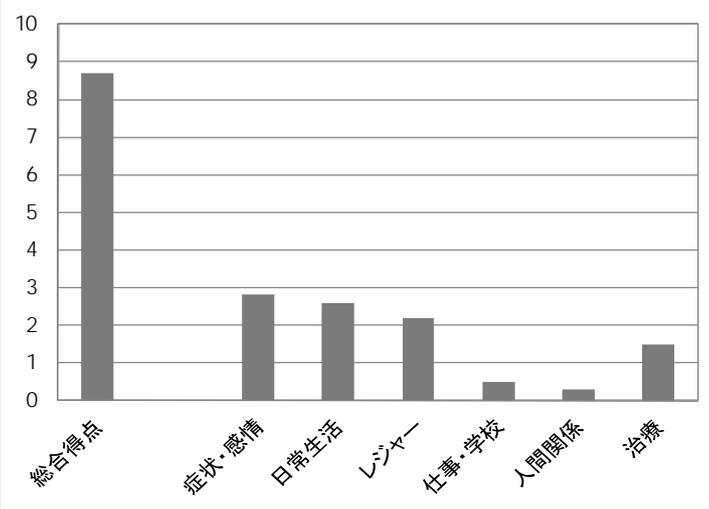


図4. 表皮融解性魚鱗癬6名のQOL(DLQI)



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

先天性魚鱗癬の皮膚重症度と患者 QOL の評価を含めた全国疫学調査

研究分担者 池田志孝 順天堂大学大学院医学研究科
皮膚科学・アレルギー学 教授
秋山真志 名古屋大学大学院医学系研究科
皮膚病態学分野 教授
黒沢美智子 順天堂大学医学部衛生学講座 准教授

【研究要旨】

当班では以前より先天性魚鱗癬の疫学調査を行って来た。本年度は皮膚ならびに皮膚以外の臓器の重症度、加えて患者 QOL の調査を全国規模で進めた。その結果、昨年度、当班において策定した先天性魚鱗癬診断基準、ならびに、先天性魚鱗癬患者重症度分類は、先天性魚鱗癬各病型、各魚鱗癬症候群患者において、妥当な診断基準、重症度を正確に表す重症度分類であることが示されつつある。今後は、既に全国疫学調査で把握されている全先天性魚鱗癬患者における重症度と QOL に関するさらに詳しい調査を進める。今後、当班の活動にて得られる全国疫学調査の結果と、過去の班研究で得られた魚鱗癬症候群患者の臨床データを統合し、先天性魚鱗癬診療ガイドラインを策定する予定である。

共同研究者

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、柴田章貴
名古屋大学大学院医学系研究科
皮膚病態学分野

A . 研究目的

先天性魚鱗癬の先天性魚鱗癬様紅皮症、表皮融解性魚鱗癬、道化師様魚鱗癬、魚鱗癬症候群の各病型の臨床疫学像、患者重症度、QOL, を明らかにする。

B . 研究方法

日本全国の大学皮膚科、約 100 施設に、先天性魚鱗癬一次疫学調査票を送付したところ、64%の施設から回答を得る事

ができた。その中で、21 施設からは、先天性魚鱗癬に該当する症例の診療実態があるとの回答を頂いた。これらの施設に、更に詳しく患者情報を得る目的で、先天性魚鱗癬二次臨床調査票を送付し、重症型先天性魚鱗癬、および、魚鱗癬症候群の患者につき、臨床症状、重症度、QOL、診療実態についての情報を得た。

（倫理面への配慮）

倫理審査状況：順天堂大学医学部研究等倫理審査結果通知書(承認) 受付番号：14-135 課題名：厚生労働科学研究(難治性疾患政策研究事業) 稀少難治性皮膚疾患に関する研究班、先天性魚鱗癬の重症度と QOL 調査、研究責任者：池田志孝

名古屋大学医学系研究科、ヒトゲノムバイオ先端観察研究専門審査委員会、課題番号 1088-4 「遺伝性角化異常症の遺伝子診断」、研究代表者、秋山真志

C . 研究結果

当班での本年度の先天性魚鱗癬、全国疫学調査の結果、現在までに判明している範囲では、先天性魚鱗癬、魚鱗癬症候群について、以下に示す数の症例情報を集積することが出来ている。

- 1) 道化師様魚鱗癬 (確診例 2 例、疑診例 1 例、合計 3 例)
- 2) Netherton 症候群 (確診例 8 例、疑診例 1 例、合計 9 例)
- 3) CHILD 症候群 (確診例 7 例、疑診例 0 例、合計 7 例)
- 4) Sjögren-Larsson 症候群 (確診例 5 例、疑診例 0 例、合計 5 例)
- 5) Keratitis-ichthyosis-deafness (KID) 症候群 (確診例 5 例、疑診例 0 例、合計 5 例)
- 6) Dorfman-Chanarin 症候群 (確診例 1 例、疑診例 0 例、合計 1 例)
- 7) 病型不明例 (3 例)

これらの症例につき、先天性魚鱗癬二次疫学調査票によって、詳細な臨床情報を入手することが出来つつある。現状までに集まっているデータからは、昨年度、当班において策定した、先天性魚鱗癬診

断基準、ならびに、重症度分類は、概ね妥当なものであったことが示されつつある。

D . 考 察

本年度の当班での疫学調査にて、全国から抽出された先天性魚鱗癬、魚鱗癬症候群症例は限られているものの、魚鱗癬病型間、魚鱗癬症候群間で臨床症状の多様性は存在するものの、いずれの魚鱗癬病型、魚鱗癬症候群であっても、昨年度、当班で策定した先天性魚鱗癬重症度分類は、比較的正確に患者重症度を反映するものであることが示されつつある。また、その重症度は、患者 QOL の低下度についても、相関を示すことが明らかになってきた。今後は先天性魚鱗癬全体 (表皮融解性魚鱗癬、常染色体劣性先天性魚鱗癬、道化師様魚鱗癬、魚鱗癬症候群) について、さらに多数の症例の情報を集積し、重症度と QOL につき調査を進め、最終目標である、先天性魚鱗癬診療ガイドラインの策定へと進む予定である。

E . 結 論

先天性魚鱗癬の臨床症状は多様であり、また魚鱗癬症候群においても多様性が明らかになったが、昨年度、当班で策定した先天性魚鱗癬診断基準、並び、重症度分類はこれまでのデータでは、概ね妥当なものと言える。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表 (平成 27 年度)

論文発表

1. Kaibuchi-Noda K, Sugiura K, Takeichi T, Miura S, Kagami S, Takama H, Hino H, Akiyama M.
Darier's disease: a novel *A TP2A 2* missense mutation at one of the calcium-binding residues.
Acta Dermato-Venereol 95(3): 362-363, 2015.
2. Shibata A, Tanahashi K, Sugiura K, Akiyama M.
TRPS1 haploinsufficiency results in increased *STAT3* and *SOX9* mRNA expression in hair follicles in trichorhinophalangeal syndrome.
Acta Dermato-Venereol 95(5): 620-621, 2015.
3. Sugiura K, Arima M, Matsunaga K, Akiyama M.
The novel GJB3 mutation p.Thr202Asn in the M4 transmembrane domain underlies erythrokeratoderma variabilis.
Br J Dermatol 173 (1): 309-311, 2015.
4. Sugiura K, Akiyama M.
Lamellar ichthyosis caused by a previously unreported homozygous *ALOXE3* mutation in East Asia.
Acta Dermato-Venereol 95 (7): 858-859, 2015.
5. Takeichi T, Sugiura K, Hsu C-K, Tanahashi K, Takama H, Simpson MA, McGrath JA, Akiyama M.
Novel indel mutation of STS underlies a new phenotype of self-healing recessive X-linked ichthyosis.
J Dermatol Sci 79 (3): 317-319, 2015.

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

H . 知的所有権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得
なし

**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**

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 宇谷厚志 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚病態学 教授

【研究要旨】

弾性線維性仮性黄色腫（PXE）は、弾性線維変性・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、本邦患者の重症度の解析と外国患者の症状を比較検討した。また診療ガイドラインの作成のため、委員を決め、クリニカルクエスションの収集を開始した。

共同研究者

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

A . 研究目的

平成22年度から本邦初の弾性線維性仮性黄色腫の病態調査による把握を行い、遺伝子解析を立ち上げ、診断基準2012を作成した。

2014年度は、1) 全国的疫学調査を4年ぶりに実施し、登録患者の臨床経過、また新たな患者の掘り起こしをおこない、2) 重症度判定基準の作成、3) 診療ガイドライン作成委員を募り作成を開始した。

2015年度は、1) 調査結果をもとに診断基準2012を改訂し、2) 重症度判定基準も作成した。

2016年度移行以降は、診療ガイドラインを作成する。

B . 研究方法

PXE患者の実態調査に基づいた診療ガイドライン作成を目指す。

2016年度

4年前に全国1,000以上の皮膚科、眼科、循環器科へ臨床調査個人票を送る方法で、150名弱の患者登録を行った。本研究では同様の方法で全国的疫学調査を実施し、登録患者（150名弱）の臨床経過、また新たな未登録患者の発見（10名程度）を目指す。

1) 実態調査：皮膚・眼・心血管症状・病歴・治療を調査する。これらの病態の正確な把握に皮膚科医、眼科医、循環器科医を配置し調査項目を決定する。統計学的解析には医療統計の専門科を配置する。本研究では4年前に行った実態調査に参加したメンバーを想定している。

2) ガイドライン作成準備：実態調査の解析に参加するメンバーを中心に作成委員会を発足したので、クリニカルクエスションの収集を開始した。

2016年度以降

- 1) 2015年度までの実態調査(臨床経過のデータを含む)の結果をもとに皮膚科のみならず眼科、循環器科などを含めた医師が利用できる実用的ガイドライン作成を終了する。
- 2) 臨床データによる重症度の解析、外国との比較を通して、予防・予後の改善手段に取り組む。

(倫理面への配慮)

登録症例のプライバシーは、氏名を明記せず暗号化し、入力されたコンピュータはインターネットに接続せず、またパスワードで厳重に管理している。多施設患者登録ならびに遺伝子解析については倫理委員会の審査をうけ、さらに患者より文書で同意を得てから行っている。

長崎大学で事前に審査を受けている研究は以下の通りである。

多施設患者登録システムによる、弾性線維性仮性黄色腫患者の臨床像、自然経過、予後、病因、治療の反応性の解析(平成22年8月2日~平成32年3月31日、承認番号100802191-3)

C . 研究結果

- 1) 診断基準の改定をおこない、より平易な既述とすることで一般診療医の使用しやすいものとなった。
- 2) 重症度はスコア化をおこない、疾患重症度判定が容易となり、全国の現状がより詳細に把握できた(別表ならびに図1-5参照)。

重症者は

皮膚 14人
眼 10人
心血管 7人

であった。本邦患者の重症者は、調査項目の記入が確実な111症例のうち21人(19%)であった。

また外国との比較では、本邦PXE患者は重症度が低い傾向が有意差をもって示された(図6)。

- 3) ガイドライン委員を全国から選別し、作成を始めた。

D . 考 察

外国に比べ、本邦PXE患者の重症度が低いことは、注目に値する。この理由がライフスタイルに起因する可能性もある。

E . 結 論

本邦PXE患者のデータが集積できている。そのデータを基に重症患者の調査集計を行った。本邦の患者の実態が明らかになった。今後その知見を参考にして診療ガイドラインを作成する。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表(平成27年度)

論文発表

1. Sato Y, Hara T, Okubo Y, Utani A: Axillary syringomas misdiagnosed as pseudoxanthoma elasticum for years. J Dermatol 42(9): 933-934, 2015.
2. Oiso N, Okubo Y, Utani A, Kawada A: Pseudoxanthoma elasticum with peculiar acne scar of the neck: Dermoscopic features of tissue bridges as intact skin between crater-like acne scars. J Dermatol: online, 2015.
3. 宇谷厚志: 弾性線維性仮性黄色腫. in 南山堂医学大辞典, 第20版1刷 pp.1572-1573, 2015.

4. 宇谷厚志: 弾性線維性仮性黄色腫. in 皮膚疾患最新の治療 2015-2016. (渡辺晋一, 古川福実 eds.) 南江堂, 東京; pp.155, 2015.
5. 宇谷厚志: エーラス・ダンロス症候群と弾性線維性仮性黄色腫のみかた. 平成27年度日本皮膚科学会研修講習会テキスト - 中部支部企画研修講習会(選択コース) - : pp.1-8, 2015.
5. Okubo Y, Iwanaga A, Ikehara S, Masuyama R, Utani A: Accelerated calcification in fibroblasts derived from Pseudoxanthoma elasticum-like disorder, GGCX syndrome. 45th Annual ESDR Meeting (2015/9/9 ~ 9/12, The Postillion Convention Centre-WTC (Rotterdam, the Netherlands))

学会発表

1. 大久保佑美、臼井文、與崎マリ子、吉見公佑、小池雄太、鏑塚大、宇谷厚志: 弾性線維性仮性黄色腫様症状を呈した GGCX 症候群. 第47回日本結合組織学会学術大会 (2015/5/15 ~ 5/16, 港区・コクヨホール)
2. 岩永聰、與崎マリ子、大久保佑美、小池雄太、鏑塚大、山本洋介、荻朋男、宇谷厚志: 弾性線維性仮性黄色腫患者における ABCC6 遺伝子変異の同定. 第47回日本結合組織学会学術大会 (2015/5/15 ~ 5/16, 港区・コクヨホール)
3. 佐藤之恵, 鏑塚大, 原肇秀, 宇谷厚志: 弾性線維性仮性黄色腫との鑑別を要した腋窩の丘疹の2例. 第114回日本皮膚科学会総会 (2015/5/29 ~ 5/31, 横浜市・パシフィコ横浜) 日本皮膚科学会雑誌 125(4): 931, 2015
4. 大久保佑美、宇谷厚志、北岡隆、前村浩二、田村寛、山本洋介: 弾性線維性仮性黄色腫診療ガイドラインの策定に向けて 1. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班 平成27年度第1回総会 (2015/6/26, 新宿区・慶応義塾大学病院)
6. 岩永聰: シンポジウム【マトリックス】 弾性線維性仮性黄色腫(PXE) 1. 本邦と欧米の病態に差はあるのか? 第67回日本皮膚科学会西部支部学術大会 (2015/10/17 ~ 10/18, 長崎市・長崎ブリックホール他)
7. 大久保佑美(長崎大): シンポジウム【マトリックス】 弾性線維性仮性黄色腫(PXE) 2. リードスルー治療とは? 第67回日本皮膚科学会西部支部学術大会 (2015/10/17 ~ 10/18, 長崎市・長崎ブリックホール他)
8. 牧伸樹、藤田有理香、藤田悦子、小宮根真弓、村田哲、大槻マミ太郎、出光俊郎、大久保佑美、宇谷厚志: 4歳児に発症した弾性線維性仮性黄色腫(PXE). 第67回日本皮膚科学会西部支部学術大会 (2015/10/17 ~ 10/18, 長崎市・長崎ブリックホール他)
9. 宇谷厚志、大久保佑美、北岡隆、前村浩二、田村寛、山本洋介: 弾性線維性仮性黄色腫診療ガイドラインの策定に向けて、第報. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班 平成27年度第2回総会

(2015/10/28, 新宿区・慶応義塾大学
病院)

10. 宇谷厚志: エーラス・ダンロス症候群と弾性線維性仮性黄色腫のみかた。平成27年度日本皮膚科学会中部支部企画研修講習会 (2015/10/30, 神戸市・神戸国際会議場)
11. Okubo Y, Nakazawa Y, Ogi T, Matsuo M, Hamada K, Taguchi A, Takayama K, Hayashi Y, Iwanaga A, Utani A: 【皮膚難病に関する国際シンポジウム 最新知見と新医療開発の現状～厚労省難治性疾患克服研究事業 三班合同成果報告～】パネルディスカッション: In vitro study of read-through therapy for pseudoxanthoma elasticum. The 40th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology (2015/12/11～12/13, 岡山市・岡山コンベンションセンター)

H . 知的所有権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

別表 重症度分類

指定難病で医療費支援を受けることが出来るための要件

<重症度分類>

重症度分類を用いて、皮膚、眼、心・血管、消化管のうち、いずれかの病変で重症を有する症例を対象とする。

重症度分類

軽症	S0-1,	E0-1,	CV (Co0, Pe0-1, He0, Br0-1),	G10
中等症	S2,	E2,	CV (Co1, Pe2, He1, Br2),	G11
重症	S3,	E3,	CV (Co2-3, Pe3, He2-3, Br3),	G12

皮膚病変 S

- S0 なし
- S1 黄白色丘疹
- S2 黄白色丘疹の癒合した局面
- S3 弛緩し垂れ下がった皮膚

眼病変 E

- E0 矯正視力 0.7 以上、かつ異常視野欠損なし
 - E1 矯正視力 0.7 以上、かつ異常視野欠損あり
 - E2 矯正視力 0.7 未満、0.3 以上、かつ異常視野欠損あり
 - E3 矯正視力 0.3 未満、かつ異常視野欠損あり
- 注：矯正視力、視野ともに、良好な方の眼の測定値を用いる。

心・血管病変 CV

Co) 冠動脈疾患

- Co0 狭心痛の出現なし
- Co1 激しい労作にて、狭心痛あり（負荷心電図にて異常あり。）
- Co2 軽労作にて、狭心痛あり
- Co3 心筋梗塞の発症/既往

Pe) 末梢動脈

- Pe0 症状なし
- Pe1 冷感やしびれ感あり 脈の触知が弱い
- Pe2 間欠性跛行あり
- Pe3 安静時疼痛や皮膚潰瘍/壊死あり

He) 心不全

- He0 症状なし
- He1 激しい労作にて、呼吸困難や動悸が出現する
- He2 軽労作にて、呼吸困難や動悸が出現する
- He3 安静時にも、呼吸困難や動悸が出現する

Br) 脳卒中

Br0 明らかな障害が無い（介護区分：自立）

Br1 日常の身体活動は介助なしに行える（介護区分：要支援 1-2）

Br2 日常の身体活動に部分的な介助を要する（介護区分：要介護 1-2）

Br3 日常の身体活動の全てに介助が必要である（介護区分：要介護 3 以上）

消化管病変 GI

GI0 異常なし

GI1 内視鏡検査を施行し粘膜下の血管異常

または造影CTでの異常動脈網や動脈瘤などの形成あり

GI2 上部消化管からの動脈性出血またはその既往あり

图1 重症度別皮膚病変 (人)

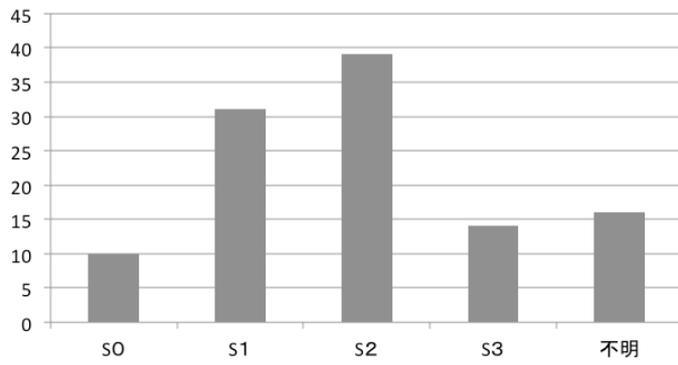


图2 重症度別眼病変

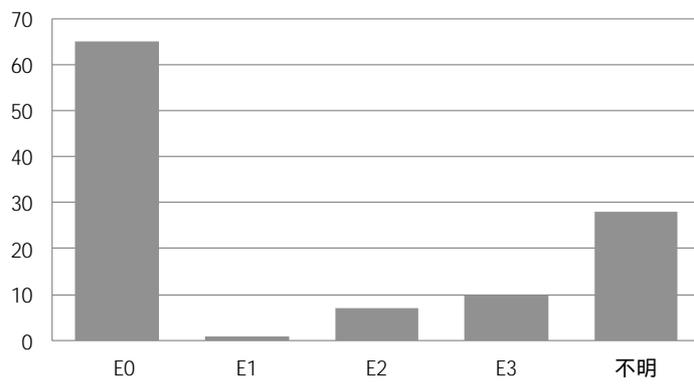


图3 重症度別心血管病変 冠動脈

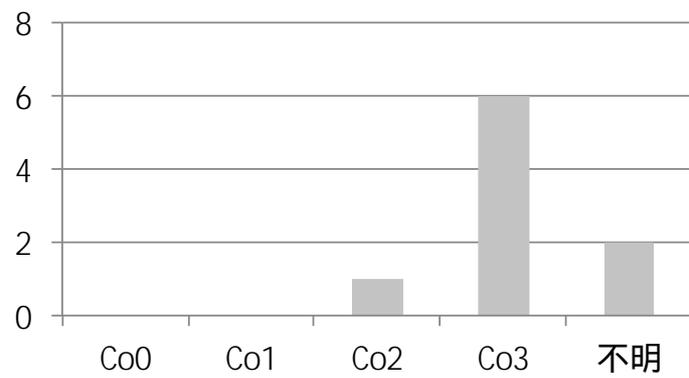


図4 重症度別心血管病変 末梢動脈

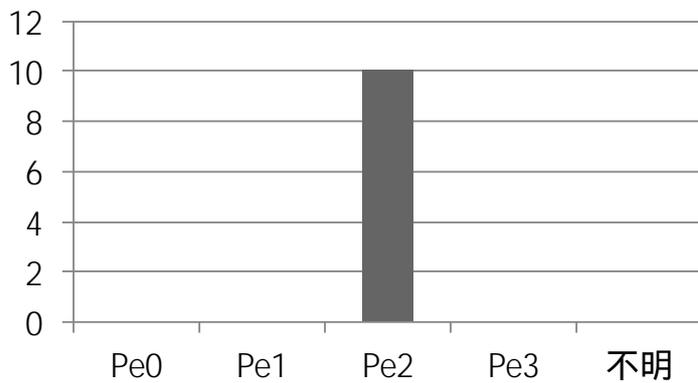


図5 重症度別心血管病変 脳卒中

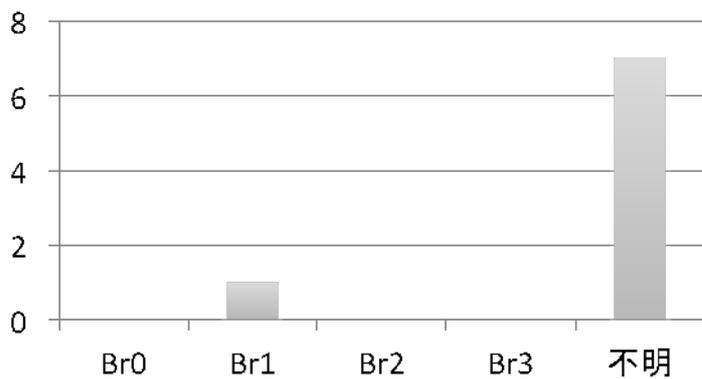


図6 本邦 PXE 患者 (75 人) と外国患者 (LOVD 登録~500 人) の比較 (H27 年度)

	Age	Skin	Eye	Vascular	Cardio	Gastro
Japanese PXE patients	53.9	0.97	1.83	0.53	0.31	0.06
Recorded in LOVD	45.4	2.17	2.29	1.26	0.30	0.09
P Value (T test)	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.824	0.393

Phenodex™ score of skin (S), eye (E), gastro (G), vascular (V) and cardio (C)
 S0, no sign; S1, papules/bumps; S2, Plaques of coalesced papules; S3, lax and redundant skin;

E0, no sign; E1, peau d' orange; E2, angioid streaks; E3, bleeding and/or scarring;

G0, no sign; G1, bleeding must be diagnosed as related to PXE;

V0, no sign; V1, weak or absent pulses; V2, intermittent claudication; V3, vascular surgery;

C0, no sign; C1, chest pain/angina/abnormal EKG or abnormal stress test with no symptoms; C2, heart attack

**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**

眼皮膚白皮症に関する研究：診療ガイドライン改訂に向けて

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】

眼皮膚白皮症は稀な疾患であり、日常診療で遭遇するのは稀である。そのため、地域や医師による診断の均転化を図るために診断基準、病型基準、重症度基準を策定した。これらの基準により、眼皮膚白皮症患者に対して日本中どこでも適切な診断、対応がなされることが期待される。また、診断基準の基礎資料となる遺伝子診断によるサブタイプ解析の結果をまとめたところ、原因遺伝子が不明の症例が28%であった。

A．研究目的

2014年に我々は眼皮膚白皮症診療ガイドラインを発表したが、そのガイドラインにおいて診断基準の記載が十分ではなく、また、重症度分類については記載がなかった。そこで、今回、客観的な臨床症状や検査値に基づいた眼皮膚白皮症の診断基準および重症度分類を策定する。さらに、ガイドライン策定のための基礎資料となる眼皮膚白皮症のサブタイプ解析を行なうことを目的とする。

B．研究方法

診断基準および重症度分類を策定：眼皮膚白皮症では、皮膚の紫外線に対する障害と視力障害が患者のQOLを損ない、臨床的に大きな問題となる。眼皮膚白皮症は、合併症を伴う症候型とメラニン合成障害による症状以外の症状を伴わない非症候型に分類され、症候型の一部の症例では生命予後に係る合併症が高率に発症する。一方、非症候型の多くの症例では生命予後は良好である。以上のことを念頭に、生命予後、視力障害をキーワードにして、診断基準と重症度分類を策定する。

診断基準の基礎資料となる眼皮膚白皮症の遺伝子診断によるサブタイプ解析を行なう。2007年～2015年の9年間に当科で行なった眼皮膚白皮症の遺伝子診断の結果をまとめた。計147人の眼皮膚白皮症疑い患者の遺伝子診断を行なった。眼皮膚白皮症1～4型とHermansky-Pudlak症候群1型の原因遺伝子については全例検索し、その他の遺伝子については個々の症状に合わせて遺伝子変異スクリーニングを行なった。

（倫理面への配慮）

研究内容については山形大学医学部倫理委員会の承認を得ている。また、個人の特定がなされないように十分な配慮を行なった。

C．研究結果

眼皮膚白皮症の診断基準を策定し、臨床的に使用しやすい様に検査値や客観的な症状の有無による重症度基準を合わせて策定した。眼皮膚白皮症を症候型と非症候型に分類して、それぞれの診断に至るための病型基準を策定した。そして、

合併症の有無、その程度によって評価される重症度分類を策定した。重症度分類においては、生命に関わる症状の有無や日常のQOLに最も大きな影響を与える視力障害を重症度評価の中心にした。

計 147 例の眼皮膚白皮症疑い患者の遺伝子診断によるサブタイプ解析のデータを整理したところ、表 1 に示す結果が得られた。この結果は、以前の我々の報告とほぼ同様であった。

表 1. 日本人白皮症患者の遺伝子診断による分類

サブタイプ	2007-2015年		
眼皮膚白皮症	1型	27人	18.4%
	2型	9人	6.1%
	3型	2人	1.4%
	4型	40人	27.2%
Hermansky-Pudlak 症候群	1型	22人	15.0%
	4型	2人	1.4%
	9型	1人	7.0%
Waardenburg 症候群	2人	1.4%	
原因遺伝子不明	42人	28.6%	
計	147人	100.0%	

D. 考 察

眼皮膚白皮症は稀な疾患（日本人では数万人に 1 人程度）であり、1 人の皮膚科医が日常診療において実際の患者に接する機会は多くない。そのため、一般の皮膚科医にとっては診断や生活指導するに際して戸惑うことが多い。そのような状況下で、今回の診断基準、病型基準、および重症度基準の策定はその様な臨床現場の混乱を和らげ、地域や担当医師による診断の格差が緩和されることが期待される。また、難病指定申請にあたって重症度基準を用いることにより、視力や症状の有無により重症度が決定できるため、診断の質の均転化が期待される。

サブタイプ解析については、他の民族と比べ、日本人では眼皮膚白皮症 4 型と

Hermansky-Pudlak 症候群 1 型の頻度が相対的に高いことが改めて確認された。また、逆に眼皮膚白皮症 1 型の相対頻度が低いこと、眼皮膚白皮症 3 型は頻度が低いながらも存在することが明らかとなった。将来報告されるであろう近隣の東アジア地域の民族と比べると、民族移動の 1 つのマーカーになりうる資料として興味深い。

E. 結 論

臨床的に使用しやすい診断基準、病型基準、および重症度基準を策定した。147 例の眼皮膚白皮症疑い患者のサブタイプ解析の結果を整理した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表（平成 27 年度）

論文発表

1. Tanaka M, et al. Case of Hermansky-Pudlak syndrome 1 in a Japanese infant. *J Dermatol.* 42(9): 906-907 (2015)
2. Eleftheriadou V, et al. Vitiligo Global Issues Consensus Group: Developing core outcome set for vitiligo clinical trials: international e-Delphi consensus. *Pigment Cell Melanoma Res.* 28:363-369 (2015)
3. Tanemura A, et al. An immune pathological and ultrastructural skin analysis for rhododendrol-induced leukoderma patients. *J Dermatol Sci.* 77(3):185-188 (2015)
4. Kawaguchi M, et al. ADAM protease inhibitors reduce melanogenesis by regulating PMEL17 processing in human melanocytes. *J Dermatol Sci.* 78(2):133-42 (2015).

5. Okamura K, et al. Mutation analyses of patients with dyschromatosis symmetrica hereditaria: Ten novel mutations of the ADAR1 gene. J Dermatol Sci. 79(1): 88-90 (2015)
6. Okamura K, et al. Immunohistopathological analysis of frizzled-4-positive immature melanocytes from hair follicles of patients with Rhododenol-induced leukoderma. J Dermatol Sci. Nov; 80(2): 156-158 (2015)
7. Okamura K, et al. Waardenburg syndrome type IIE in a Japanese patient caused by a novel missense mutation in the SOX10 gene. J Dermatol. 42(12):1211-1212 (2015)

学会発表

1. Rhododenol-induced leukoderma: Suzuki T, 23rd World Congress of Dermatology 2015, Vancouver Convention Centre, Vancouver, Canada, June8-13, 2015
2. Melanogenesis and new signaling regulator for the treatment of melasma: Suzuki T, Kawaguchi M, 23rd World Congress of Dermatology 2015, Vancouver Convention Centre, Vancouver, Canada, June8-13, 2015

H . 知的所有権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

特発性後天性全身性無汗症(AIGA)のQOLと重症度の相関に関する調査

研究分担者 横関博雄 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科
皮膚科学分野 教授

【研究要旨】

特発性後天性全身性無汗症(AIGA)とは、温熱環境下や運動時の全身の発汗が後天的に障害されるために、うつ熱や熱中症を生じる疾患である。またコリン性蕁麻疹を生じるため、日常生活に与える影響が大きい、その実態は十分把握されていない。そこで今回我々は、AIGAの重症度とQOLの相関について調査を行った。2014年以降、当科でAIGAと診断し入院加療を行った患者を対象とし、そのうち24名より回答を得た。QOL評価にはDLQIを用い、発汗試験を基にした重症度評価も合わせて行った。

調査の結果、無汗部面積のスコアが高い群ほどQOLの障害が大きく、特に社会活動やスポーツに大きな障害を認めた。また、AIGAのQOL障害はコリン性蕁麻疹よりも無汗部の面積による影響が大きいと考えられた。他の皮膚疾患とDLQIを比較したところ、AIGA患者のQOLはアトピー性皮膚炎患者と同等以上に障害されている可能性が考えられた。また、日中の外出を控えている患者が多いことなど、日常活動が制限されている実態も明らかになった。AIGAは外出制限やうつ熱/コリン性蕁麻疹に伴う身体的な苦痛などの点で、従来考えられていたよりも広範に日常生活に支障をきたしていることが示唆された。

研究協力者

宗次太吉 東京医科歯科大学皮膚科学分野 大学院生

A. 研究目的

特発性後天性全身性無汗症(AIGA)とは、温熱環境下や運動時の全身の発汗が後天的に障害されるために容易にうつ熱や熱中症を生じる疾患である。また全身にチクチクした疼痛を主とするコリン性蕁麻疹を生じるため、日常生活や仕事に与える影響が大きいと考えられてきたが、実際にどの程度の影響を与えているのかを調査した報告はこれまでにない。

また、疾患そのものの認知度が低い、該当する患者であっても、自身が無汗症であると認識をしていないこともあり、治療開始が遅れてしまうこともしばしば起こっている。したがって、無汗症の症状で学校生活や社会生活に対して大きく支障をきたしているものの、無汗症と診断されないまま、不自由な生活を送っている患者は潜在的に多数存在すると考えられている。このようなことから、学校や職場、行政、また医療現場においても無汗症に対する理解が進んでいないのが現状である。

そこで今回我々は、AIGA の重症度と QOL の相関関係について調査し、無汗症患者の実態を明らかにするとともに、無汗症の疾患概念についても検討を行った。

B . 研究方法

2014 年以降東京医科歯科大学皮膚科で AIGA と診断し入院加療を行った患者に、2015 年 8 月にアンケートを送付した。

調査項目は皮膚疾患の QOL 測定に使用される Dermatology Life Quality Index (DLQI) (Cin Exp Dermatol. 1994, 19; 210) を使用し、AIGA の重症度判定基準(特発性後天性全身性無汗症診療ガイドライン改訂版、自律神経. 2015, 52; 352)に基づいて医師が重症度を評価し、AIGA の重症度と QOL の相関関係について検討を行った。同時に、無汗症に特徴的な自覚症状の有無についても確認した。

(倫理面への配慮)

被験者には本研究の主旨を説明したうえで調査に同意頂ける方は、回答を返送して頂くという方式とした。本研究は東京医科歯科大学医学部倫理委員会の承認を得て倫理的配慮のもとに行った。

C . 研究結果

アンケートを送付した 40 名中 24 名より回答を得た(回答率 60%)。男女比は、男性 13 名、女性 11 名で、平均年齢は 36.3 歳(15 ~ 75 歳)であった。

AIGA の重症度判定基準に基づいて重症度を分類した結果、中等症以上で DLQI が強く障害されていた。また、中等症と重症の DLQI は同程度に障害されていた。(図 1)重症度と DLQI の分布には、相関を認めた。(図 2)

無汗部の面積スコアで分類した場合、無汗部の面積スコアが高いほど、DLQI の障害は強かった。(図 3)しかし、蕁麻疹スコアで分類した場合には、蕁麻疹スコアが高い患者では DLQI の障害も強いが、蕁麻疹スコアが 0 であっても DLQI の障害は低値とならなかった。(図 4)

重症度別に DLQI の各指標について分類した場合、中等症以上では、特にレジャー(社会活動、スポーツ)への障害が強いことが明らかとなった。(図 5)

他の皮膚疾患と AIGA 患者[無汗症軽快者(DLQI=0)は除く]との DLQI を比較すると、AIGA 患者の DLQI はアトピー性皮膚炎患者や多汗症患者と同等かそれ以上に障害されていた。(図 6)

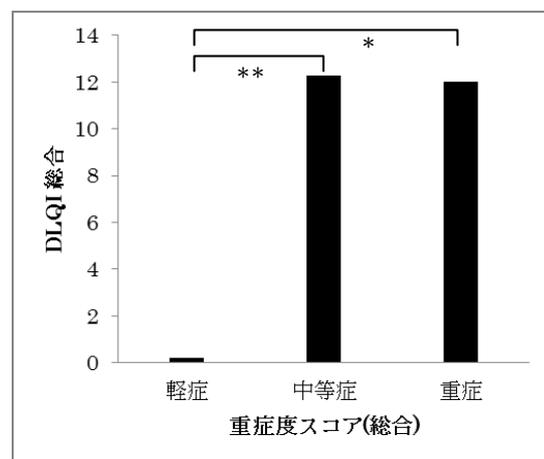


図 1. AIGA 重症度と DLQI

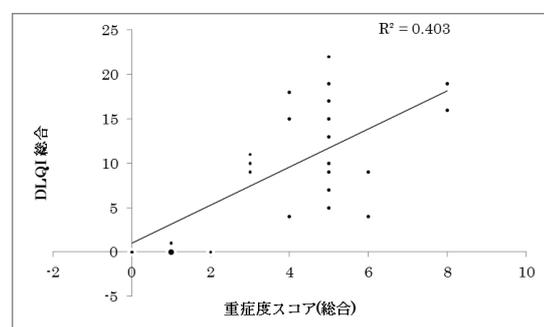


図 2. AIGA 重症度と DLQI の分布

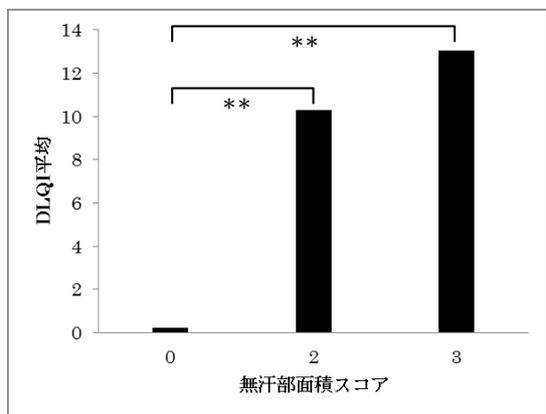


図3.無汗部面積スコアとDLQI

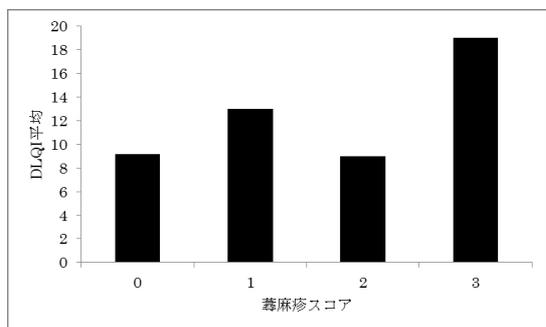


図4.蕁麻疹スコアとDLQI

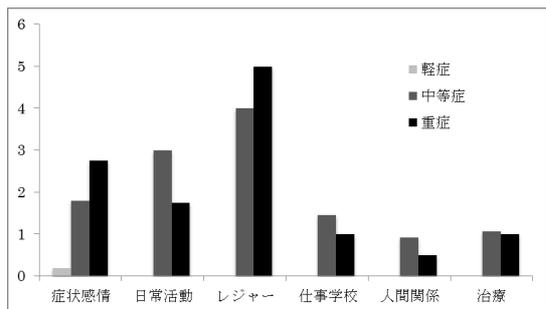


図5.重症度別に分類したDLQI各指標

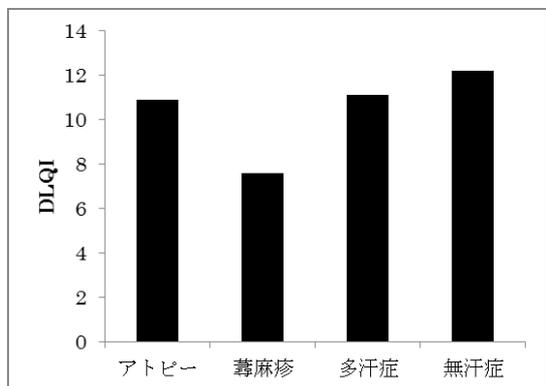


図6.他の皮膚疾患とのDLQI比較(内小保理、他、日皮会誌120:45,2010、Schollhammer M, Br J Dermatol. 2015 epub.より一部引用し作成)

DLQIの各指標別に他の皮膚疾患と比較すると、無汗症では特に日常生活、レジャー(社会活動、スポーツ)において障害が強いことが特徴的であった。(図7)

熱中症の既往は24例中22例(91.6%)であり頻度が高かった。(図8)

無汗症に特徴的な症状の有無について調査したところ、日中の外出を控えるようになった(89.5%)、外出時に霧吹きや保冷剤を携帯している(66.7%)、運動ができなくなった(63.2%)という回答が多くみられた。

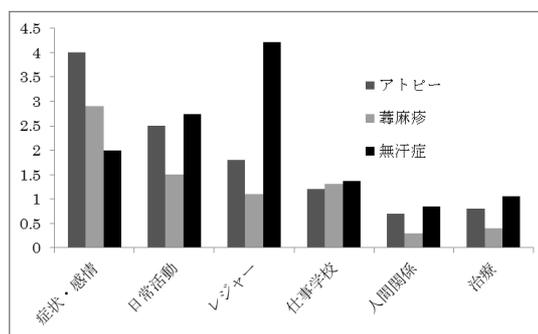


図7.他の皮膚疾患とのDLQI各項目の比較(内小保理、他、日皮会誌120より一部引用し作成)

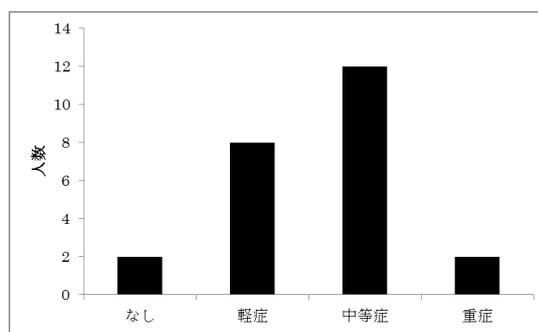


図8.熱中症の既往

D. 考察

AIGAは、後天的に全身の無汗を生じる疾患であり、運動や温熱負荷において、容易にうつ熱や熱中症を生じる疾患である。患者は、夏季の外来受診が大変つらいことや、運動や寒暖差によってもコリ

ン性蕁麻疹を生じるため、学業や仕事に支障があるということをしばしば訴えるが、実際に AIGA 患者の QOL を調査した報告はこれまでになかった。そこで今回我々は、AIGA 患者の QOL 障害の実態を明らかにするため、AIGA の重症度と QOL の相関関係について調査を行った。

AIGA の重症度と DLQI を比較した結果、中等症以上で DLQI の障害は高度であった。(図 1)また、無汗部の面積スコアで分類した場合、無汗部の面積スコアが高いほど、DLQI の障害は強かった。(図 3)これらの結果は、従来考えられてきたように、無汗部の面積が広いほど、QOL が障害が強いということに合致するものと考えた。

一方、蕁麻疹スコアで分類した場合には、蕁麻疹スコアが高い患者は DLQI の障害も強いが、蕁麻疹スコアが 0 であっても DLQI の障害は低くならなかった。(図 4)よって AIGA の QOL 障害は、コリン性蕁麻疹がなくても障害が強い場合があり、さらに AIGA の QOL 障害はコリン性蕁麻疹の有無よりも、無汗部の面積による影響が大きいものと推察した。

他の皮膚疾患との DLQI の比較では、AIGA 患者の DLQI はアトピー性皮膚炎患者と同等以上に障害されていた(図 6)。DLQI を各指標別にみると、AIGA では特に日常活動、社会活動、スポーツにおいて障害が強いことが明らかとなった。(図 7) また、無汗症に特徴的な症状の有無について調査したところ、日中の外出を控えるようになったという回答が最も多く、これらは AIGA 患者の活動制限の実態を示すものと考えた。

これまでは AIGA 患者では、うつ熱を生じるため夏季の運動が制限されるという考えはあったが、今回の調査ではそれ以

上に外出まで制限されていることが示され、日常生活に大きな支障をきたしていることが明らかとなった。

E . 結 論

AIGA は外出制限やうつ熱/コリン性蕁麻疹に伴う身体的な苦痛などの点で、従来考えられていたよりも広範に日常生活に支障をきたしていることが示唆された。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表 (平成 27 年度)

論文発表

1. 藤本 智子, 横関 博雄: 原発性手掌多汗症に対する長期 50%塩化アルミニウム外用剤使用の効果と副作用の検討 Journal of Environmental Dermatology and Cutaneous Allergology (1882-0123) 9 巻 4 号 Page238-242(2015.10)
2. 藤本 智子, 横関 博雄, 片山 一郎, 金田 眞理, 室田 浩之, 田村 直俊, 菅野 範英, 吉岡 洋, 玉田 康彦, 四宮 滋子, 岩瀬 敏, 犬飼 洋子, 原発性局所多汗症診療ガイドライン策定委員会: 日本皮膚科学会ガイドライン 原発性局所多汗症診療ガイドライン 2015 年改訂版 日本皮膚科学会雑誌 (0021-499X)125 巻 7 号 Page1379-1400(2015.06)

学会発表

1. Cold induced hyperhidrosis associated with hyper IgE syndrome (Munetsugu.T, Fujimoto.T, Shibama.S, et al.) 23rd

world congress of dermatology、

2015年6月8日～13日

2. Cold induced hyperhidrosis associated with hyper IgE syndrome (Munetsugu.T, Fujimoto.T, Shibama.S, et al.)
International summer academy 2015、
2015年7月28日～31日
3. 特発性後天性全身性無汗症(AIGA)のQOLと重症度の相関に関する調査(宗次太吉、藤本智子、横関博雄)
日本発汗学会総会、2015年8月28日、29日
4. 特発性後天性全身性無汗症(AIGA)のQOLと重症度の相関に関する調査(宗次太吉、藤本智子、横関博雄)
日本皮膚科学会中部支部学術大会、
2015年10月31日～11月1日

H . 知的所有権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

遺伝性血管性浮腫に関する研究

研究協力者 秀 道広 広島大学大学院医歯薬保健学研究院 皮膚科学 教授

【研究要旨】

遺伝性血管性浮腫（hereditary angioedema：HAE）は、非発作時は全く無症状でありながら突然死に至り得る重篤な浮腫が現れる疾患であり、現在我が国では唯一 C1-INH 製剤（ベリナート P[®]）が発作時の治療薬として有効である。今後、海外で用いられている数種類の作用機序の異なる HAE 治療薬が我が国に導入される予定にあることを受け、これらの治療薬の適切な使用法と治療体制の構築に向け、遺伝性血管性浮腫の国際ガイドラインの日本語版を出版するとともに患者レジストリ構築のための課題を抽出した。

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、現在、我が国では C1-INH 製剤（ベリナート P[®]）のみ使用可能である。

一方、海外では遺伝子組み換え C1-INH 製剤（ルコネスト[®]）や、HAE の浮腫の直接的原因であるブラジキニンの受容体阻害薬（イカチバント）、ブラジキニン産生に働くカリクレイン阻害剤（エカランタイド）など、作用機序の異なる数種類の HAE 治療薬が用いられており、かつ、発作時以外の予防投与および発作時の患者自己投与の体制作りが進められている。一方、我が国では現在イカチバントを初めとする複数の HAE 治療薬の治験が開始もしくは開始に向けた準備が進行中であるが、患者数およびその重症度の実態はほとんど不明確で、発作時の自己投与も認められていない。そのため、早急に我が国での HAE の治療薬の位置付けと使用方法、患者の重症度などの患者の実態を

明らかにし、医学的および社会的な側面からより良い HAE の治療体制を構築する必要がある。

B．研究方法

HAE の発作および予防治療における新規薬剤の使用および位置付けについて、2012 年に世界アレルギー機構（World Allergy Organization；WAO）が発表した HAE 治療の国際ガイドラインを参考にし、我が国との治療体制の相違点を抽出した。

また、我が国に適した治療体制を構築するため、他の難病疾患で使用されている患者レジストリの状況を調査し、HAE に適したレジストリ構築に向けてその構成案を作成した。

（倫理面への配慮）

なし

C．研究結果

世界アレルギー機構（WAO）が作成した HAE 治療国際ガイドラインを翻訳し、原著者の承諾を得て日本アレルギー学会の学会誌（アレルギー）で発表した。国際ガイドラインでは、HAE の発作時の治療の第一選択薬として C1-INH 製剤以外に

	投与経路	有効性	安全性	制限事項	自己投与	年齢（歳）	費用
ベリナート	IV	+++	+++*	+†	+	すべて (米国では≥12)	高い
シンライズ	IV	+++	+++*	+†	+	≥12	高い
ルコネスト	IV	+++	+++	+‡	-	≥18	高い
イカチバント	SC	+++	+++	+§	+	≥18	高い
エカランタイド	SC	+++	+++	+ ¶	-	>16	高い

IV = 静脈内；SC = 皮下

* 血液製剤

† 治療前予防接種が推奨される。

‡ 治療前およびその後も繰り返しアレルギー検査が必要である。

§ 急性虚血性心疾患/不安定狭心症、脳梗塞後はじめの1週間は特に注意が必要である。

¶ 3分割注射（訳者註：原典では表に記載がなかったので、筆頭著者（Dr Craig）に照会して追記した。）

|| 治療後要観察/要冷蔵保存

モカリクレイン阻害剤、ブラジキニン受容体拮抗薬が挙げられていた。また、医療機関での治療のみならず、在宅治療や自己投与が薦められていた（図）。

患者レジストリシステムとしては、原発性免疫不全症群患者支援団体による患者レジストリ（Pier、研究代表者 東京医科歯科大 今井耕輔准教授）が最もHAE患者レジストリの目的に近く、かつHAE用に改修して利用可能であることが明らかになった。今後、今井博士の協力の元にHAE患者レジストリとして構築する予定である。

D. 考 察

我が国では、C1-INH製剤（ベリナートP[®]）は限られた医療機関でのみ使用可能であり、国際的な治療水準から比べるとかなり治療オプションが限られていることが明らかとなった。また、HAEはときに致死的となるため、国際標準に合わせた在宅治療を早急に導入することが必要と考えられた。

また、より適切な治療体制の構築には、我が国での治療実態の把握が重要であり、レジストリの構築も並行して早急に進める必要がある。

E. 結 論

我が国での国際標準と同等なHAEの治療体制の構築には、今後導入される可能性のある新規治療薬の適切な使用体制、および実態調査（レジストリ構築）が必要となる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表（平成26年度）

論文発表

1. 秀 道広、岩本和真、大澤 勲、本田大介、小豆澤宏明、鈴木大士、山下浩平、田中 彰、パワンカール ルビー. WAO Guideline for the Management of Hereditary Angioedema 遺伝性血管性浮腫診療のためのWAOガイドライン. アレルギー. Vol. 64, No9, p1215-1241, 2015
2. 秀 道広. 顔面の浮腫. Q&A 皮膚科診療ケースファイル. 川田 暁 編. 金芳堂、東京, pp101-102, 2015

学会発表

- （発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）
1. 秀 道広. 蕁麻疹の病型と治療. 第26回日本アレルギー学会春季臨床大会シンポジウム 16 自己炎症性疾患と

アレルギー 自己免疫性蕁麻疹. アレルギー, Vol.63, 3・4, P413, 2014

**H . 知的所有権の出願・登録状況
(予定を含む)**

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

臨床調査個人票データベースを用いた膿疱性乾癬診療ガイドライン複数項目の
実態把握と合併症発症リスク分析計画

研究分担者 黒沢美智子 順天堂大学医学部衛生学講座 准教授
池田志孝 順天堂大学大学院医学研究科皮膚科学・アレルギー学 教授
照井 正 日本大学医学部皮膚科学系皮膚科学分野 教授
青山裕美 川崎医科大学医学部皮膚科学 教授
岩月啓氏 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚科学 教授

【研究要旨】

膿疱性乾癬診療ガイドライン 2014 年度版の Clinical Question(CQ)のうち確認可能な項目について臨床調査個人票データベースを用いて実態を示した。20 歳未満の症例について治療の実態を確認することができた。また、膿疱性乾癬発症初期の段階でどのような要因が数年後の合併症(関節症)発症リスクを高くしているか明らかにすることを目的に、どのようなデータセットが必要か検討し、複数年度のデータ連結作業を開始した。予後の分析には数年以上の追跡データが必要である。平成 15～26 年の間に累積された臨床調査個人票データと新データベースとの連結を強く望む。

A . 研究目的

臨床調査個人票データベースシステムは厚労省が平成 15 年に開始し、平成 26 年 12 月まで継続していたが、平成 27 年に難病法が施行した後は新しい難病データベースが稼働する予定で終了した。ここでは平成 26 年までの臨床調査個人票データベースを用いて下記の検討を行った。

1. 膿疱性乾癬診療ガイドライン 2014 年度版の Clinical Question(CQ)のうち確認可能な項目について臨床調査個人票データベースを用いて実態を示す。

2. 膿疱性乾癬発症初期の段階でどのような要因が数年後の合併症(関節症)発症リスクを高くしているか明らかにすることを目的に、どのようなデ

ータセットが必要か検討し、複数年度のデータ連結作業を開始した。

B . 研究方法

1. 膿疱性乾癬診療ガイドライン 2014 年度版の複数の CQ について、2008～2011 年の新規申請データのうち発症 1 年以内で翌年に更新していた 178 例を用いて発症初期の治療法の組み合わせを確認した。

2010 年の新規データ 176 例および更新データ 1174 例用いて、膿疱性乾癬更新者の治療法の組合せ、合併症(関節症、眼症状)有病割合、20 歳未満症例の治療法組み合わせを確認した。

2. 膿疱性乾癬の合併症は膿疱性乾癬発症から何年後に発症しているのか、膿疱性乾癬発症からの経過年数別に合併症有病割合を確認した。その情報

を基に合併症発症リスク分析のためにどのようなデータセット(新規申請データと更新データの連結)が必要か検討し、作業を開始した。

(倫理面への配慮)

臨床調査個人票は全て匿名化されており、研究班の分担研究者が個人を特定することはできない。

C. 研究結果とD. 考察

1. 膿疱性乾癬(汎発型)診療ガイドライン 2014 年度版の中で、下記のCQについては 2010 年の臨床調査個人票新規・更新データで実態が示されている。

CQ3. エトレチナート、レチノイド

CQ4. シクロスポリン

CQ5. メトトレキサート

CQ7. ステロイド内服は膿疱性乾癬に有効か?

CQ10. ステロイド外用剤は膿疱性乾癬に有効か?

CQ11. 活性型ビタミンD₃外用は膿疱性乾癬に有効か?

CQ13. PUVA 療法は膿疱性乾癬に有効か?

CQ14. UVB 療法は膿疱性乾癬に有効か?

ここでは 2008~11 年の新規申請データのうち発症 1 年以内の症例で翌年に更新していた 178 例について、発症初期の治療の組み合わせを確認した(表 1)。臨床調査個人票の情報は治療を時系列で確認することはできないが、新規データで発症初期に行われた複数の治療を把握することが可能である。表 1 の左側に内服治療の有無を ○ と × で示し、その右側に組み合わせ別の例数を示した。表の右側は内服治療の組み合わせ別に外用薬治療の例数を示した。一番多かった内服治療組合せはエトレチナート単独使用、次に多かつ

たのはシクロスポリンの単独使用で、いずれも外用薬の副腎皮質ステロイドや活性ビタミン D₃ の治療が多く選択されていた。次に多かったのが外用薬のみの治療や二種類の内服薬治療と外用薬の組み合わせであった。

表 2 に 2010 年更新 1174 例の更新時 1 年以内の治療組み合わせを示す。最も多かったのが外用薬のみの治療やエトレチナート、シクロスポリンの単独治療と外用薬の組み合わせであった。膿疱性乾癬(汎発型)診療ガイドライン 2014 年度版の CQ3~5, CQ13, CQ20 は小児の治療について検討している。平成 27 年の難病法施行後は 20 歳未満の膿疱性乾癬患者は小児慢性特定疾病の対象となるが、平成 26 年までの臨床調査個人票データベースに少数ではあるが 20 歳未満のデータが含まれているので、治療の実態を確認した。表 3 に 2010 年新規・更新例の小児例(新規 2 例、更新 19 例)の治療組み合わせを示す。年齢は 3~8 歳が 7 例、15~19 歳が 14 例であった。最も多かったのは外用薬のみの治療であった。エトレチナートは 6 例、シクロスポリンは 4 例に選択され、全例で治療効果ありであった。本データではメトトレキサートの治療、CQ13 の PUVA 療法は行われていなかった。

CQ7「ステロイド内服は膿疱性乾癬(汎発型)に有効か?」の解説に「小児でのステロイド内服の副作用では成長障害があるため、長期使用は避けるべきである」との記載がある。本データで副腎皮質ステロイド内服治療について確認したところ、2 例で選択されていたがいずれも 18 歳以上であった。

膿疱性乾癬(汎発型)診療ガイドライン 2014 年度版の CQ3~5, CQ13, CQ20 には妊婦についての検討がされているが、臨床調査個人票データで妊

婦の実態を把握することは困難であった。

膿疱性乾癬（汎発型）診療ガイドライン 2014 年度版では合併症治療についても検討している。臨床調査個人票データに合併症治療についての情報はないが、2010 年更新データで膿疱性乾癬の合併症について確認した。図 1 に膿疱性乾癬の合併症有病割合と合併症の内容を示す。合併症は 44%に認められ、最も多かったのは高血圧 10.4%、次に多かったのが糖尿病 8.3%、次が乾癬性関節炎を含む関節炎 7.8%であった。ぶどう膜炎は 0.8%に認められた。

2. 膿疱性乾癬の合併症(関節症)発症リスク分析

膿疱性乾癬の関節症合併割合を発症からの経過年別に確認したところ、発症 1 年目は 0%であったが、2 年目に 2.4%、3 年目に 10.5%、4 年目は 11.8%に上昇していることがわかった。そこで、合併症(関節症)発症リスクを分析するために必要なデータセット(新規申請データと更新データの連結)を検討した。膿疱性乾癬は症例数が少ないため 1 年分の新規データと更新データの連結では予後の分析は困難である。また新規申請から 1 年後には合併症の発症はほとんどないため、数年分の新規申請データを数年後までの更新データと連結させる必要がある。

合併症(関節症)発症のリスク分析のためには、表 4 に示すように数年分の新規申請データと更新データの連結作業を行う必要がある。膿疱性乾癬発症初期の段階でどの要因が数年後の合併症(関節症)発症リスクを何倍高くしているのか分析し予防の可能性を探りたい。

表中では一部新しい難病データベースとの連結を予定しているが、難病法成立後に稼働予定だった新データベ

ースシステムは今年度開始していないため、連結可能かどうか不明である。予後の分析を行うためには数年以上の追跡データが必要となるため、平成 15～26 年間に累積された臨床調査個人票データと新データベースとの連結を強く望んでいる。

E. 結 論

膿疱性乾癬診療ガイドライン 2014 年度版の Clinical Question(CQ)のうち確認可能な項目について臨床調査個人票データベースを用いて実態を示した。20 歳未満の症例について治療の実態を確認することができた。

また、膿疱性乾癬発症初期の段階でどのような要因が数年後の合併症(関節症)発症リスクを高くしているか明らかにすることを目的に、どのようなデータセットが必要か検討し、複数年度のデータ連結作業を開始した。

予後の分析を行うためには数年以上の追跡データが必要となるため、平成 15～26 年間に累積された臨床調査個人票データと新データベースとの連結を強く望む。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表(平成 26 年度)

論文発表

1. 照井正, 秋山真志, 池田志孝, 小澤明, 金蔵拓郎, 黒沢美智子, 小宮根真弓, 佐野栄紀, 根本治, 武藤正彦, 山西清文, 岩月啓氏: 膿疱性乾癬(汎発型)診療ガイドライン 2014 年度版. 日本皮膚科学会雑誌 125: 2211-2257, 2015.

学会発表

1. 黒沢美智子, 縣俊彦, 天谷雅行, 稲葉裕, 横山和仁: 稀少難治性皮膚疾患天疱瘡の患者数と年齢分布の将来予

想.第 74 回日本公衆衛生学会総会,長崎,11/4-6,2015.

2. 黒沢美智子,縣俊彦,稲葉裕,横山和仁: 増える難病と減る難病-将来予想.第 80 回日本民族衛生学会総会,弘前,平成 27 年 11 月 13-14 日.

3. 縣俊彦,西川浩昭,黒沢美智子,横山和仁,稲葉裕:難病の新法律施行に伴う社会的影響について.第 80 回日本民族衛生学会総会,弘前,平成 27 年 11 月 13-14 日.

4. 黒沢美智子,中村好一,横山和仁,北村文彦,武藤剛,縣俊彦,稲葉裕.難病医療受給者の就労割合.第 26 回日本疫学会総会,米子,平成 28 年 1 月 21-23 日

H . 知的所有権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表 1. 2008 年～2011 年新規申請者(発症 1 年以内)で翌年更新していた 178 例の
初期治療の組み合わせ

組 合 せ	内服				例 数	外用			
	エト レ チ ナ ー	シク ロ ス ポ リ ン	メト ト レ キ セ ー ト	副腎皮 質ステ ロイド		副腎皮 質ステ ロイド	活性ビ タミン D3	光線 療法	そ の 他
1					0	0	0	0	0
2				×	0	0	0	0	0
3			×		7	7	4	3	0
4			×	×	17	15	13	3	0
5		×			0	0	0	0	0
6		×		×	1	1	1	0	0
7		×	×		18	16	14	2	1
8		×	×	×	54	50	36	12	4
9	×				0	0	0	0	0
10	×			×	0	0	0	0	0
11	×		×		14	10	6	1	2
12	×	×			1	0	1	0	0
13	×	×	×		8	7	5	0	2
14	×	×		×	2	2	2	0	0
15	×		×	×	35	29	25	3	2
16	×	×	×	×	21	20	15	10	0
計	97	73	4	48	178	157	122	34	11

表2 2010年更新1174例の更新時1年以内の治療組み合わせ

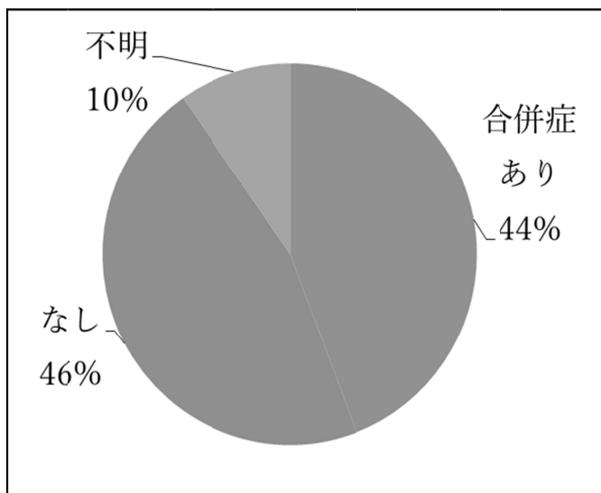
組 合 せ	内服				例数	外用			
	エトレ チナー ト	シクロ スポリ ン	メトト レキサ ート	副腎皮 質ステ ロイド		副腎皮 質ステ ロイド	活性ビ タミン D3	光線 療法	そ の 他
1					4	4	4	1	0
2				×	3	3	3	1	0
3			×		9	9	7	1	0
4			×	×	51	48	39	5	2
5		×			2	2	2	0	0
6		×		×	6	6	4	1	0
7		×	×		43	40	21	10	4
8		×	×	×	292	269	192	37	8
9	×				10	9	0	0	0
10	×			×	13	13	11	1	1
11	×		×		65	60	43	3	4
12	×	×			16	14	11	0	0
13	×	×	×		31	24	18	3	3
14	×	×		×	24	20	20	2	2
15	×		×	×	289	258	232	9	12
16	×	×	×	×	316	195	166	31	26
計	410	444	78	180	1174	974	773	105	62

表3 2010年新規・更新例の小児例(新規2例、更新19例)の治療組み合わせ

組合せ	内服				例数	外用			
	エト レチ ナー ト	シク スポ リ ン	メト トレ キセ ート	副腎皮 質ステ ロイド		副腎皮 質ステ ロイド	活性ビ タミン D3	光線 療法	そ の 他
1					0	0	0	0	0
2				×	0	0	0	0	0
3			×		0	0	0	0	0
4			×	×	1	1	1	0	0
5		×			0	0	0	0	0
6		×		×	0	0	0	0	0
7		×	×		1	1	0	1	0
8		×	×	×	4	4	3	0	0
9	×				0	0	0	0	0
10	×			×	0	0	0	0	0
11	×		×		1	1	1	0	0
12	×	×			0	0	0	0	0
13	×	×	×		0	0	0	0	0
14	×	×		×	0	0	0	0	0
15	×		×	×	2	2	2	0	1
16	×	×	×	×	12	8	7	0	0
計	6	4	0	2	21	17	14	1	1

注) 新規は発症時または最悪化時の治療。更新は最近1年以内の治療。

図1. 膿疱性乾癬の合併症有病割合と合併症の内容(2010年更新データ 1117例)



合併症	例数 (%)
乾癬性関節炎	33(2.8%)
上記含む関節炎	92(7.8%)
関節リウマチ	28(2.4%)
ぶどう膜炎	9(0.8%)
高血圧	122(10.4%)
糖尿病	97(8.3%)

表 4. 合併症(関節症)発症リスク分析のためのデータセット

新規 申請年	例数		1年後	2年後	3年後	4年後	5年後
			更新	更新	更新	更新	更新
2008	117	+	2009	2010	2011	2012	2013
2009	122	+	2010	2011	2012	2013	2014
2010	176	+	2011	2012	2013	2014	新 DB
2011	170	+	2012	2013	2014	新 DB	新 DB
2012	121	+	2013	2014	新 DB	新 DB	新 DB

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医療情報提供と啓発

研究分担者 橋本 隆 久留米大学皮膚細胞生物学研究所 教授

【研究要旨】

本研究は、稀少難治性皮膚疾患を対象として、患者・医療関係者・一般市民にその医療情報を提供と社会啓発をすることを主目的とする。そのために、本年度は、ホームページによる情報提供を行った。同時に、本年度はこれらの疾患の患者会を医学的観点からサポートすると共に、情報収集を行った。この研究により臨床現場における医療の質の向上を図り、国民への研究成果の還元を促進する。

A . 研究目的

稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班の研究対象疾患である天疱瘡、類天疱瘡、先天性魚鱗癬様紅皮症、先天性表皮水疱症に対する社会的認知度は未だ低く、臨床症状や診断・治療法、厚生労働科学研究を含む研究成果、患者の生活環境などの情報を積極的に公開し普及させることは非常に重要である。そのため、本研究の施行は、患者会への参加、医学的観点からのサポート、ホームページにて、一般市民・患者とその家族に対して啓発活動を推進すること、地域の一般臨床医や医療従事者へ新しい医療情報を提供することに基づく教育活動を行うことなどを目的とする。

B . 研究方法

患者や医療従事者が情報を得やすいようにホームページ掲載を継続した。また、天疱瘡、表皮水疱症、魚鱗癬の患者会について、医学的側面からのサポートを行

うと共に、患者会会員からの情報収集を行った。

（倫理面への配慮）

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。研究プロトコール、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。本研究に直接関係する研究の倫理申請はまだない。しかし、関連の研究で実施する研究

ならびに臨床試験では、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のがある。

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。

本研究に関連のある研究として、これまでに「自己免疫性水疱症の遺伝子解析研究」（久留米大学研究番号 127）「自己免疫性水疱症の自己抗体研究」（同 12164）、「自己免疫性水疱症に関するアンケート調査研究」（同 14089）について久留米大学倫理委員会の承認を得ている。また、これらの研究は、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。

C . 研究結果

平成 27 年 3 月 15 日に福岡県福岡市で開催された「第 5 回 天疱瘡・類天疱瘡友の会交流会」に参加した。また天疱瘡・類天疱瘡友の会ホームページの情報更新を行った。平成 27 年 11 月には「天疱瘡・

類天疱瘡友の会会報誌第 9 号」を作成し、会員の方へ送付した。

平成 27 年 6 月 13-14 日に福岡県宗像市で開催された「魚鱗癬の会 2015 交流会」に参加した。

各患者会に公開講座やその他要望に関するアンケートに回答してもらい、今後の講座開催に関する予備検討を行った。

D . 考 察

本研究では、ホームページ・パンフレット継続により、医療従事者、患者、一般市民、マスコミなどに医療情報の提供を続けた。また、該当する疾患の患者会を医学的にサポートできた。また、それらの患者会に対して行ったアンケートにより、いろいろな情報を得た。これらの結果をまとめて、次年度から、医療従事者、患者、一般市民、マスコミなどを対象に、各種の公開講座を行う予定である。

E . 結 論

医療情報提供と社会啓発活動により、希少難治性皮膚疾患に対する国民・患者・医療従事者の理解や協力が得られ、各疾患の調査・研究の発展が期待される。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表（平成 27 年度）

論文発表

1. Numata S, Teye K, Krol RP, Karashima T, Fukuda S, Matsuda M, Ishii N, Furumura M, Ohata C1, Saminathan SD, Ariffin R, Pramono ZA, Leong KF, Hamada T, Hashimoto T: Mutation study for 9 genes

- in 23 unrelated patients with autosomal recessive congenital ichthyosis in Japan and Malaysia. *J Dermatol Sci* 78 (1):82-85, 2015.
2. On HR, Hashimoto T, Kim SC: Pemphigus herpetiformis with IgG autoantibodies to desmoglein 1 and desmocollin 1. *Br J Dermatol* 172(4):1144-1146, 2015.
 3. Hashimoto T: Production of numerous autoantibodies in paraneoplastic pemphigus. *Br J Dermatol* 172(4):849-850, 2015.
 4. Ishida S, Takahashi K, Kanaoka M, Okawa T, Tateishi C, Yasukochi A, Ishii N, Li X, Hashimoto T, Aihara M: A case of subepidermal autoimmune bullous disease with psoriasis vulgaris reacting to both BP180 C-terminal domain and laminin gamma-1. *J Dermatol* 42(4):391-393, 2015.
 5. Imanishi A, Tateishi C, Imanishi H, Sowa-Osako J, Koga H, Tsuruta D, Hashimoto T: Pemphigoid with antibodies to laminin γ 1, BP180 and BP230, associated with psoriasis vulgaris: Successful disease control with cyclosporine. *J Dermatol* 42(4):394-397, 2015.
 6. Hirakawa Y, Oiso N, Ishii N, Koga H, Tatebayashi M, Uchida S, Matsuda H, Hashimoto T, Kawada A: Mucous Membrane Pemphigoid with Immunoglobulin G Autoantibodies to the 120-kDa Ectodomain of Type XVII Collagen (BP180/Linear IgA Dermatitis Antigen) in a Patient with Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. *Acta Derm Venereol* 95(4):493-494, 2015.
 7. Kanwar AJ, Vinay K, Varma S, Koga H, Ishii N, Hashimoto T: Anti-desmoglein antibody-negative paraneoplastic pemphigus successfully treated with rituximab. *Int J Dermatol* 54(5):576-579, 2015.
 8. Matsuda H, Oiso N, Ishii N, Sato M, Tatebayashi M, Hashimoto T, Kawada A: Bullous pemphigoid in infancy showing epitope-spreading phenomenon: recovery with topical therapy. *Acta Derm Venereol* 95(5):610-611, 2015.
 9. Prüßmann W, Prüßmann J, Koga H, Recke A, Iwata H, Juhl D, Grg S, Henschler R13, Hashimoto T, Schmidt E, Zillikens D, Ibrahim SM, Ludwig RJ: Prevalence of pemphigus and pemphigoid autoantibodies in the general population. *Orphanet J Rare Dis* 10(1):63, 2015.
 10. Vorobyev A, Ujiie H, Recke A, Buijsrogge JJ, Jonkman MF, Iwata H, Hashimoto T, Kim SC, Kim JH, Groves R, Samavedam U, Gupta Y, Schmidt E, Zillikens D, Shimizu H, Ludwig RJ: Autoantibodies to multiple epitopes on the non-collagenous-1 domain of type VII collagen induce blisters. *J Invest Dermatol* 135(6):1565-1573, 2015.
 11. Minagawa A, Arakura F, Koga H, Tokuda Y, Koga H, Hashimoto T, Okuyama R: An immunogenetic study of bullous pemphigoid with mucosal involvement in two siblings. *Eur J Dermatol* 25(2):186-188, 2015.
 12. Takayama N, Nakazono S, Kumagai J, Chiorean R, Sitaru C, Ishii N, Hashimoto T, Namiki T: Pemphigoid gestationis with IgG autoantibodies to both the 120 kDa LAD-1 and the BP180 NC16a domain. *Eur J Dermatol* 25(2):190-192, 2015.
 13. Kaibe H, Carlson LM, Erkers T, Nava S, Molldn P, Gustafsson B, Qian H, Li X, Hashimoto T, Sadeghi B, Alheim M, Ringden O: Immunogenicity of decidual stromal cells in an epidermolysis bullosa patient and in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation patients. *Stem Cells Dev* 24(12):1471-1482, 2015.

14. Akasaka E, Nakano H, Korekawa A, Fukui T, Kaneko T, Koga H, Hashimoto T, Sawamura D: Anti-laminin γ 1 pemphigoid associated with ulcerative colitis and psoriasis vulgaris showing autoantibodies to laminin γ 1, type XVII collagen and laminin-332. *Eur J Dermatol* 25(2):198-199, 2015.
15. Morita R, Oiso N, Ishii N, Tatebayashi M, Matsuda H, Hashimoto T, Kawada A: A case of burn-associated bullous pemphigoid caused by anti-BP230 IgG autoantibodies. *J Dermatol* 42(6):657-658, 2015.
16. Ohata C, Ishii N, Koga H, Fukuda S, Tateishi C, Tsuruta D, Furumura M, Hashimoto T: Coexistence of autoimmune bullous diseases and psoriasis: a series of 145 cases. *J Am Acad Dermatol* 73(1):50-55, 2015.
17. Kato K, Koike K, Kobayashi C, Iijima S, Hashimoto T, Tsuchida M: Bullous pemphigoid after allogeneic hemaopoietic stem cell transplantation. *Pediat Int* 57(3):480-483, 2015.
18. Okahashi K, Oiso N, Ishii N, Uchida S, Matsuda H, Hashimoto T, Kawada A: Bullous pemphigoid associated with psoriasis: a possible example of an inverse intramolecular epitope-spreading phenomenon. *J Dermatol* 42(7):758-759, 2015.
19. Gawaz A, Metzler G, Hertl M, Hashimoto T, Schaller M: Treatment of anti-Laminin- γ 1-Pemphigoid with mycophenolate mofetil. *J Dtsch Dermatol Ges* 13(7):696-697, 2015.
20. Ishii N, Teye K, Fukuda S, Uehara R, Hachiya T, Koga H, Tsuchisaka A, Numata S, Ohyama B, Tateishi C, Tsuruta D, Furumura M, Hattori S, Kawakami T, Ohata C, Hashimoto T: Anti-desmocollin autoantibodies in non-classical pemphigus. *Br J Dermatol* 173(1):59-68, 2015.
21. Tsuchisaka A, Kaneko S, Imaoka K, Ota M, Kishimoto K, Tomaru U, Kasahara M, Ohata C, Furumura M, Takamori S, Morita E, Hashimoto T: Presence of autoimmune regulator and absence of desmoglein 1 in thymoma associated with a pemphigus foliaceus patient. *Br J Dermatol* 173(1):268-271, 2015.
22. Ueo D, Ishii N, Hamada T, Teye K, Hashimoto T, Hatano Y, Fujiwara S: Desmocollin-specific antibodies in a patient with Hailey-Hailey disease. *Br J Dermatol* 173(1):307-309, 2015.
23. Akasaka E, Kayo SJ, Nakano H, Ishii N, Hashimoto T, Sawamura D: Diaminodiphenyl Sulfone-Induced Hemolytic Anemia and Alopecia in a Case of Linear IgA Bullous Dermatoses. *Case Rep Dermatol* 7(2):183-186, 2015.
24. Iino Y, Kano T, Adachi F, Suzuki M, Nishikawa R, Ishii N, Ohata C, Furumura M, Hamada T, Hashimoto T: A case of bullous pemphigoid associated with psoriasis vulgaris showing Hailey-Hailey disease-like histopathological changes in regenerated epidermis without genomic mutation in ATP2C1 or ATP2A2 gene. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 29(8):1646-1648, 2015.
25. Vinay K, Kanwar AJ, Mittal A, Dogra S, Minz RW, Hashimoto T: Intralesional Rituximab in the Treatment of Refractory Oral Pemphigus Vulgaris. *JAMA Dermatol* 151(8):878-882, 2015.
26. Yan Y, Furumura M, Gouya T, Iwanaga A, Teye K, Numata S, Karashima T, Li X, Hashimoto T: Shikonin promotes skin cell proliferation and exerts anti-inflammatory effect via proteasome inhibition in vitro. *Chin Med J* 128(16):2228-2233, 2015.

27. Sueki H, Sato Y, Ohtoshi S, Nakada T, Yoshimura A, Tateishi C, Borza DB, Fader W, Ghohostani RF, Hirako Y, Koga H, Ishii N, Tsuchisaka A, Qian H, Li X, Hashimoto T: A case of subepidermal blistering disease with autoantibodies to multiple laminin subunits developing membranous glomerulonephropathy. *Acta Derm Venereol* 95(7):826-829, 2015.
28. Hashimoto T, Ishii N, Demitsu T: Response to the Letter to the Editor by Muro et al. The mechanisms for pathogenicity of autoantibodies to desmogleins. *Acta Derm Venereol* 95(7):872-874, 2015.
29. Hashimoto T, Nishikawa T: Nomenclature for diseases with IgA anti-keratinocyte cell surface autoantibodies. *Br J Dermatol* 173(3):868-869, 2015.
30. Li X, Tsuchisaka A, Qian H, Teye K, Ishii N, Sogame R, Harada K, Nakagomi D, Shimada S, Tateishi C, Hirako Y, Hashimoto T: Linear IgA/IgG bullous dermatosis reacts with multiple laminins and integrins. *Eur J Dermatol* 25(5):418-423, 2015.
31. Shimada H, Shono T, Sakai T, Ishikawa K, Takeo N, Hatano Y, Ishii N, Hashimoto T, Inomata M, Tojigamori M, Ichimada M, Kitano S, Fujiwara S: Lichen planus pemphigoides concomitant with rectal adenocarcinoma: fortuitous or a true association? *Eur J Dermatol* 25(5):501-503, 2015.
32. Okada R, Yamaguchi Y, Sawaki H, Hashimoto T, Aihara M: Development of mucous membrane pemphigoid with antibodies to the $\beta 3$ subunit of laminin 332 and bronchiolitis obliterans in a patient with chronic graft-versus-host disease. *Eur J Dermatol* 25(5):505-506, 2015.
33. Jakubowska B, Kowalewski C, Ishii N, Hashimoto T, Fraczek M, Kalinska-Bienias A, Sobocki J4, Wozniak K: Mucous membrane pemphigoid with severe stricture of the esophagus mediated by IgG and IgA autoantibodies to LAD-1. *Eur J Dermatol* 25(5):510-512, 2015.
34. Yamashita H, Ansai S, Ueno T, Kawana S, Koga H, Ishii N, Hashimoto T: Bullous pemphigoid with IgG autoantibodies to BP180 C-terminal domain and desmocollin 3 associated with transverse colon cancer. *Eur J Dermatol* 25(5):515-516, 2015.
35. Iijima S, Okazaki Y, Watanabe S, Tsuruta D, Tateishi C, Ishii N, Ohata C, Hashimoto T: A case of concurrence of anti-laminin gamma-1 pemphigoid and scabies. *J Dermatol* 42(10):1024-1026, 2015.
36. Matsuda M, Hamada T, Numata S, Teye k, Ishii N, Ohata C, Furumura M, Nakama T, Hashimoto T: A three-dimensional in vitro culture model of Hailey-Hailey disease. *Exp Dermatol* 24(10):788-789, 2015.
37. Hirano T, Higuchi Y, Yuki H, Hirata S, Nosaka K, Ishii N, Hashimoto T, Mitsuya H, Okuno Y: Rituximab Monotherapy and Rituximab-Containing Chemotherapy Were Effective for Paraneoplastic Pemphigus Accompanying Follicular Lymphoma, but not for Subsequent Bronchiolitis Obliterans. *J Clin Exp Hematop* 55(2):83-88, 2015.
38. Goto-Hamano H, Ito K, Sakamoto-Kimura K, Terui T, Ohyama B, Hashimoto T, Hara H: Autoantibodies Against Multiple Epitopes in Bp180 and Laminin Gamma-1 in Subepidermal Blistering Skin Disease Associated with Psoriatic Erythroderma. *Indian J Dermatol* 60(5):521, 2015.
39. Lazić-Mosler E, Jukić IL, Murat-Sušić S, Husar K, Skerlev M, Bukvić Mokos Z, Ishii N, Hashimoto T, Marinović B: Inflammatory epidermolysis bullosa

- acquisita in a 4-year-old girl. *J Dermatol* 42(11):1098-1100, 2015.
40. Takahashi H, Sato K, Takagi A, Ikawa S, Ishii N, Hashimoto T, Ishida-Yamamoto A, Iizuka H: Subepidermal autoimmune blistering lesion in a case of psoriasis successfully treated with cyclosporin. *J Dermatol* 42(11):1125-1126, 2015.
41. Murata S, Sumikawa Y, Takahashi H, Ota M, Kusatake K, Niihara H, Koga H, Hashimoto T, Morita E: A case of mucous membrane pemphigoid with immunoglobulin G antibodies to the beta 3 subunit of laminin-332 showing clinically Stevens-Johnson syndrome-like generalized blistering mucocutaneous lesions. *J Dermatol* 42(11):1126-1128, 2015.
42. Ivars M, Hashimoto T, Ishii N, Bernad I, Lecumberri R, España A: Atypical bullous pemphigoid with extensive cutaneous and mucosal erosions associated with chronic lymphocytic leukaemia. *J Dermatol* 42(11):1128-1129, 2015.
43. Uchiyama M, Mitsuhashi Y, Tsuboi R, Ishii N, Hayakawa T, Yasukochi A, Hashimoto T: Anti-BP180-type oral mucous membrane pemphigoid reactive to both NC16a and C-terminal domains. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 81(6):637-639, 2015.
44. Ohzono A, Sogame R, Li X, Teye K, Tsuchisaka A, Numata S, Koga H, Kawakami T, Tsuruta D, Ishii N, Hashimoto T: Clinical and immunological findings in 104 cases of paraneoplastic pemphigus. *Br J Dermatol* 173(6):1447-1452, 2015.
45. Ohata C, Ishii N, Niizeki H, Shimomura Y, Furumura M, Inoko H, Mitsunaga S, Saiki M, Shigeta M, Fujiwara S, Yamakawa K, Kobayashi S, Kamata M, Inaba M, Ito T, Uhara H, Watanabe R, Ohtoshi S, Ohashi T, Tanaka T, Suzuki M, Sitaru C, Karpati S, Zone JJ, Hashimoto T: Unique characteristics in Japanese dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol* 174(1):180-183, 2016.
46. Geller S, Gat A, Harel A, Mashiah J, Zeeli T, Eming R, Ishii N, Hertl M, Hashimoto T, Sprecher E: Childhood Pemphigus Foliaceus with Exclusive Immunoglobulin G Autoantibodies to Desmocollins. *Pediatr Dermatol* 33(1):e10-3, 2016.
47. Tsuchisaka A, Numata S, Teye K, Natsuaki Y, Kawakami T, Takeda Y, Wang W, Ishikawa K, Goto M, Koga H, Sogame R, Ishii N, Takamori S, Hoshino T, Brandt O, Pas Hendri, Fujiwara S, Hashimoto T: Epiplakin is a paraneoplastic pemphigus autoantigen and related to bronchiolitis obliterans in Japanese patients. *J Invest Dermatol* 136(2):399-408, 2016.
48. Concha-Garzón MJ, Pérez-Gala S, Solano-López G, Fraga J, Ishii N, Hashimoto T, Daudén E: Ketoprofen-induced lamina lucida-type linear IgA bullous dermatosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 30(2):350-352, 2016.
49. Inoue-Nishimoto T, Hanafusa T, Hirohata A, Mabuchi-Kiyohara E, Mizoguchi N, Matsumoto K, Ishii N, Hashimoto T, Ikegami R: IgG/IgA Pemphigus representing Pemphigus vegetans caused by low titers of IgG and IgA antibodies to desmoglein 3 and IgA antibodies to desmocollin 3. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2015 Apr 10. doi:10.1111/jdv.13158. [Epub ahead of print].
50. Kalinska-Bienias A, Kalowska M, Kwiek B, Jakubowska B, Ishii N, Hashimoto T, Kowalewski C, Wozniak K: Efficacy and safety of perilesional/intralesional triamcinolone injections of oral mucous membrane pemphigoid. *Br J Dermatol*,

- 2015 Jul 25. doi: 10.1111/bjd.14043. [Epub ahead of print].
51. Tomida E, Kato Y, Ozawa H, Hasegawa H, Ishii N, Hashimoto T, Akiyama M: Causative drug detection by drug-induced lymphocyte stimulation test in drug-induced linear IgA bullous dermatosis. *Br J Dermatol*, 2015 Aug 12. doi: 10.1111/bjd.14069. [Epub ahead of print].
52. Kamiya, K, Aoyama Y, Wakashima C, Kudo T, Nakajima K, Sano S, Ishii N, Teye K, Hashimoto T, Iwatsuki K, Tokura Y: Atypical pemphigus with IgG autoantibodies against desmoglein 3 and desmocollin 3. *J Dermatol*, 2015 Sep 2. doi: 10.1111/1346-8138.13086. [Epub ahead of print].
53. Fukuda A, Himejima A, Tsuruta D, Koga H, Ohyama B, Morita S, Hashimoto T: Four cases of mucous membrane pemphigoid with clinical features of oral lichen planus. *Int J Dermatol*, 2015 Sep 4. doi: 10.1111/ijd.12884. [Epub ahead of print].
54. Sato-Shibuya M, Dainichi T, Egawa G, Honda T, Otsuka A, Hashimoto T, Miyachi Y, Kabashima K: A case with Brunsting-Perry-like localized subepidermal blister formations and IgG antibodies against unidentified basement membrane zone antigen. *J Dermatol*, 2015 Sep 12. doi: 10.1111/1346-8138.13084. [Epub ahead of print].
55. Oyama N, Matsuda M, Hamada T, Numata S, Teye K, Hashimoto T, Hasegawa M: Two novel missense mutations of STS gene underlie X-linked recessive ichthyosis: understanding of the mutational 1 and structural spectrum. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2015 Sep 21. doi: 10.1111/jdv.13231. [Epub ahead of print].
56. Ise Y, Suga Y, Okumura K, Negi O, Ishii N, Hashimoto T: A case report of erythematous variety of bullous pemphigoid and literature surveillance. *Acta Derm Venereol*, 2015 Oct 6. doi: 10.2340/00015555-2254. [Epub ahead of print].
57. Hashimoto T, Fukuda A, Himejima A, Morita S, Daisuke T, Koga H, Krol RP, Ishii N: Ten cases of severe oral lichen planus showing granular C3 deposition in oral mucosal basement membrane zone. *Eur J Dermatol*, 2015 Oct 13. [Epub ahead of print].
58. Makino T, Hara H, Mizawa M, Seki Y, Hayashi M, Ishii N, Hashimoto T, Shimizu T: Detection of IgG antibodies to desmoglein 3 and desmocollins 2 and 3 in mucosal dominant-type pemphigus vulgaris with severe pharyngalgia and hyperemia of the bulbar conjunctiva. *Eur J Dermatol*, 2015 Oct 13. [Epub ahead of print].
59. Namba C, Tohyama M, Hanakawa Y, Murakami M, Shirakata Y, Matsumoto T, Suemori K, Ishii N, Hashimoto T, Sayama K: Paraneoplastic pemphigus associated with fatal bronchiolitis obliterans and intractable mucosal erosions: Treatment with cyclosporine in addition to steroid, rituximab and IVIG. *J Dermatol*, 2015 Oct 28. doi: 10.1111/1346-8138.13160. [Epub ahead of print].
60. Maki N, Demitsu T, Umemoto N, Nagashima K, Nakamura T, Kakura M, Nakamura S, Yamada T, Ishii N, Hashimoto T: A possible paraneoplastic syndrome case of bullous pemphigoid with IgG anti-BP180 C-terminal domain antibodies associated with psoriasis and primary macroglobulinemia. *J Dermatol*, 2015 Oct 28. doi: 10.1111/1346-8138.13170. [Epub ahead of print].
61. Arakawa M, Ohata C, Tsuruta D, Ishii N, Sogame R, Nakama T, Yasumoto S,

- Yokoyama Y, Takeishi E, Hashimoto T: A severe and prolonged case of pemphigoid gestationis successfully treated with combination therapies. *Br J Dermatol*, 2015 Nov 2. doi: 10.1111/bjd.14265. [Epub ahead of print].
62. Izaki S, Ito K, Ishii N, Hashimoto T, Fujita H, Terui T: Infantile linear IgA/IgG bullous dermatosis. *Eur J Dermatol*, 2015 Nov 6. [Epub ahead of print].
63. Irie H, Dainichi T, Fujita M, Endo Y, Fujisawa A, Tanioka M, Ishii N, Hashimoto T, Kabashima K, Miyachi Y: Anti-BP180 mucous membrane pemphigoid associated with acquired hemophilia A in a patient who suffered from life-threatening mucosal bleeding. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2015 Nov 30. doi: 10.1111/jdv.13525. [Epub ahead of print].
64. Imanishi A, Imanishi H, Hiroyasu S, Ozawa T, Koga H, Ishii N, Kitajima Y, Hashimoto T, Tsuruta D: Anti-BP180-type mucous membrane pemphigoid immunoglobulin G shows heterogeneity of internalization of BP180/collagen XVII into keratinocyte cytoplasm. *Med Mol Morphol*, 2015 Dec 10. [Epub ahead of print].
65. Yamate T, Shono T, Shimada H, Ishikawa K, Hatano Y, Kohno K, Yamamoto T, Fujimoto W, Yamaguchi M, Aoyama Y, Ishii N, Hashimoto T, Fujiwara S: Blistering disease associated with diffuse large B cell lymphoma but without autoantibodies. *J Dermatol*, 2015 Dec 12. doi: 10.1111/1346-8138.13198. [Epub ahead of print]
66. Hashimoto T, Ohzono A, Ishii N: 'Reply to: Clinical and immunological findings in 104 cases of paraneoplastic pemphigus': reply from the authors. *Br J Dermatol*, 2016 Jan 21. doi: 10.1111/bjd.14381. [Epub ahead of print].
67. Hashimoto T, Hirako Y, Tsuruta D: β 4 integrin in hereditary and acquired mucocutaneous diseases. *Exp Dermatol*, 2016 Feb 2. doi: 10.1111/exd.12961. [Epub ahead of print].
68. Hayakawa T, Teye K, Hachiya T, Uehara R, Hashiguchi M, Kawakami T, Li X, Tsuchisaka A, Ohara K, Sogame R, Koga H, Hamada T, Ohata C, Furumura M, Ishii N, Fukano H, Shimozato K, Hashimoto T: Clinical and immunological profiles of anti-BP230-type bullous pemphigoid: Restriction of epitopes to C-terminal domain of BP230 shown by novel ELISAs of BP230-domain specific recombinant proteins. *Eur J Dermatol*, 2015 in press.
69. Oh SJ, Lee SE, Hashimoto T, Kim SC: A case of paraneoplastic pemphigus associated with Castleman's disease reacting with multiple autoantigens including laminin γ 1. *Br J Dermatol*, 2016 in press, DOI: 10.1111/bjd.14293.
70. Hashimoto T, Tsuruta D, Yasukochi A, Imanishi H, Sekine H, Fujita T, Wanibuchi H, GI M, Karpati S, Sitaru C, Zone JJ, Endo D, Abe S, Nishino T, Koji T, Ishii N: Granular C3 dermatosis. *Acta Derm Venereol*, 2016 in press.
71. Otsuka Y, Ueno T, Kaneko A, Ito M, Osada S, Funasaka Y, Teye K, Ishii N, Hashimoto T, Kawana S: A case of paraneoplastic pemphigus with IgG and IgA antibodies to various antigens. *J Dermatol*, 2016 in press.
72. Teye K, Suga Y, Numata S, Soejima M, Ishii N, Krol RP, Ohata C, Matsuda M, Honma M, Ishida-Yamamoto A, Hamada T, Koda Y, Hashimoto T: A founder deletion of corneodesmosin gene is prevalent in Japanese patients with peeling

- skin disease: identification of 2 new cases. J Dermatol Sci, 2016 in press.
73. Witte M, Koga H, Hashimoto T, Ludwig RJ, Bieber K: Discovering potential drug-targets for personalized treatment of autoimmune disorders - what we learn from Epidermolysis bullosa acquisita. Expert Opin Ther Tar, 2016 in press.
74. Hashimoto T: Collaboration between dermatologists and dentists in autoimmune bullous diseases and IgA antibodies in pemphigus. Br J Dermatol, 2016 in press.
75. Li X, Qian H, Sogame R, Hirako Y, Tsuruta D, Ishii N, Koga H, Tsuchisaka A, Jin Z, Tsubota K, Fukumoto A, Sotozono C, Kinoshita S, Hashimoto T: Integrin $\beta 4$ is a major target antigen in pure ocular mucous membrane pemphigoid. Eur J Dermatol, 2016 in press.
76. Ikawa T, Tada Y, Ohnishi T, Miyagaki T, Watanabe R, Ishii N, Hashimoto T, Watanabe S: A case of bullous pemphigoid with IgG anti-LAD-1 antibodies without evident erythema and eosinophil infiltration. Acta Derm Venereol, 2016 in press.
4. 沼田早苗、Teye Kwesi、Krol Rafal、濱田尚宏、松田光弘、須賀康、橋本隆 Peeling skin disease における CDSN 遺伝子を含めた 6 遺伝子のホモ接合性欠失の同定 第 39 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会 (平成 27 年 6 月 26 ~ 28 日、千葉)
5. Teye Kwesi、沼田早苗、Krol Rafal、須賀康、橋本隆 CDSN 遺伝子の欠失は、日本人の peeling skin disease で頻度が高い: 3 例の新規患者における同定 Krol Rafal、沼田早苗、Teye Kwesi、江良 択 実、橋本隆 Hailey-Hailey Disease 患者 iPS 細胞からの表皮細胞への分化誘導 第 30 回角化症研究会 (平成 27 年 8 月 1、東京)
6. 山瀬綾、幸野健、市山進、二宮里紗、石井文人、橋本隆、佐伯秀久 水疱性類天疱瘡と後天性表皮水疱症を合併した 1 例 他 第 37 回水疱症研究会 (平成 27 年 9 月 26 ~ 27 日、福島)
7. Teye Kwesi、Sanae Numata、Krol Rafal、Hiroshi Koga、Norito Ishii、Takashi Hashimoto Isolation of all CD44 transcripts in human epidermis and regulation of their expression by various agents 第 29 回表皮細胞研究会 (平成 27 年 11 月 14 日、佐賀)
8. Teye Kwesi、Sanae Numata、Norito Ishii、Krol Rafal、Takahiro Hamada、Hiroshi Koga、Daisuke Tsuruta、Hideyuki Saya、Marek Haftek、Takashi Hashimoto 日本研究皮膚科学会第 40 回学術大会 (平成 27 年 12 月 11 ~ 13 日、岡山)

学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

1. 橋本隆 第 22 回分子皮膚科学フォーラム (平成 27 年 4 月 17 ~ 18 日、高知)
2. 金哲雄、古村南夫、松本満、橋本隆 皮膚自己抗原解析による胸腺における中枢性免疫寛容機序の解明 第 114 回日本皮膚科学会総会 (平成 27 年 5 月 29 ~ 5 月 31 日、神奈川)
3. 橋本隆 上原記念生命科学財団 創立 30 周年記念講演会 (平成 27 年 6 月 12 日、東京)

H．知的所有権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

橋本隆、迫田英敏、小宮大輔：就寝中
掻き雀り防止グローブ「サークルガー
ド」 特願 2012-008020（登録日：平
成 27 年 12 月 18 日）

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

天疱瘡・類天疱瘡友の会ホームページ

http://hp.kanshin-hiroba.jp/tenpou-ruitenpousou/pc/

かんしん広場

天疱瘡・類天疱瘡友の会

天疱瘡・類天疱瘡友の会のホームページです。

- HOME
- お知らせ
- 会の概要
- 入会のご案内
- 活動報告
- 寄付・支援のお願い
- 掲示板
- リンク集
- お問い合わせ

会の概要

団体名	天疱瘡・類天疱瘡友の会
所在地	〒630-0011 （奈良県）福知山久米市旭町07 久米大学皮膚細胞生物学研究所
電話・FAX	電話 0842-91-7853 FAX 0842-91-7853
メールアドレス	tenpou@ruitenpousou@gmail.com

トピックス

平成27年3月15日(日)第5回天疱瘡・類天疱瘡友の会学習会について更新しました。
詳細は下記をご覧ください。

【重要】掲示板のメニューについて
当ホームページのご覧いただける際、インターネットブラウザ「Internet Explorer」をお使いの方で、掲示板の表示ができない、または、表示はできても書き込みができないなどの
トラブルが発生している場合があります。表示はできても書き込みができないなどの
トラブルが発生している場合があります。

終了しました
平成27年3月15日(日)
第5回天疱瘡・類天疱瘡友の会学習会
日 時:平成27年3月15日(日)13:00~17:00(受付2:30~)(予定)
場 所:アクロス福岡 西ウイング907会議室
福岡市中央区天神1丁目1番1号(地図はこちらをご覧ください)
ご講師:「天疱瘡・類天疱瘡という病気とその治療」
大分大学医学部皮膚科 教授 藤原 作平 先生

患者交流会の開催も予定しております。
参加費(懇親会費含む):会員 500円
会員でない方 1,000円

3月6日(金)まで、電話、郵便、FAX、E-mailにてお申し込みください。
お気軽にお問い合わせ、お申し込みください。

会報送付のお知らせ
平成26年12月11日に会報(第7号・第8号合併号)を会員の方へ送付いたしました。
会員の方で届いていない方や、住所変更のある方は事務局までご連絡くださいませうお願いいたします。

終了しました
平成26年6月28日(土)
天疱瘡お仲間会
第2回患者さんのための天疱瘡セミナー
日 時:平成26年6月28日(土)16:15~18:00
(受付16:00~)(予定)
場 所:鹿児島大学病院
〒160-0016 東京都新宿区信濃町35(地図はこちらをご覧ください)
ご講師:「わかりやすい天疱瘡の話」(原)
鹿児島大学医学部皮膚科教室 教授 天谷 雅行 先生

お問い合わせ、お申し込み先
鹿児島大学医学部皮膚科教室
詳細は下記リンクをご覧ください。
(こちらをご覧ください)
鹿児島大学皮膚科
<http://www.derma.med.kaiyo.ac.jp/derma/>
天疱瘡お仲間会
<http://tenpou-ruitenpousou-5friends.webnode.jp/>

新聞掲載
平成25年3月7日(火)毎日新聞朝刊(北九州版)※佐賀版とほぼ同内容です。
毎日新聞朝刊(佐賀版)に天疱瘡・類天疱瘡友の会について掲載されました。
詳細はこちらをご覧ください。

平成25年2月21日(火)毎日新聞朝刊(佐賀版)
毎日新聞朝刊(佐賀版)に天疱瘡・類天疱瘡友の会について掲載されました。
詳細はこちらをご覧ください。

平成25年1月16日(金)西日本新聞朝刊
西日本新聞朝刊の読者コーナー「いのち元気」に天疱瘡・類天疱瘡友の会について掲載されました。
詳細はこちらをご覧ください。

平成25年1月12日(月)読者懇話会
読者懇話会「いのち」のコーナーに天疱瘡・類天疱瘡友の会について掲載されました。
詳細はこちらをご覧ください。

会員の方、ブログやTwitterなどされている方で、天疱瘡・類天疱瘡友の会ホームページにリンクを掲載可能な方はお知らせ下さいませ

携帯電話宛URL送信
このホームページは携帯電話でもご覧いただけます。下記の空欄に携帯電話のメールアドレスを入力して、送信しますと、携帯にこのホームページURLが送られます。

QRコード
左のバーコードを対応している携帯で読み取ると、携帯版のホームページも接続できます。



©2015 天疱瘡・類天疱瘡友の会

当サイトの一部は、安心してご利用いただける様、高度なSSLセキュリティを確保して提供しています。入力される個人情報等は厳重に守りますのでご安心ください。

HOME | お知らせ | 会の概要 | 入会のご案内 | 活動報告 | 寄付・支援のお願い | 掲示板 | リンク集 | 相談会

お問い合わせは tenpou@ruitenpousou@gmail.com まで | かんしん広場

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

生体試料集積 2015-2016

研究分担者 武藤正彦 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 年度に設立した稀少難治性皮膚疾患 9 疾患（天疱瘡、膿疱性乾癬、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）に係る生体試料の集積を行い、合計 34 検体の生体試料を収集することができた。このうち、神経線維腫症 型 1 検体を寄託先の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から先方当事者たる第三者研究機関に契約締結後、無償分譲した。

研究分担者	清水 宏	北海道大学大学院医学研究科皮膚科学分野 教授	
武藤正彦	山口大学大学院医学系研究科皮膚科学分野 教授		
共同研究者	下村 裕	新潟大学大学院医歯学総合研究科皮膚科学分野 准教授	
秋山真志	名古屋大学大学院医学系研究科皮膚病態学分野教授	新関寛徳	国立成育医療研究センター皮膚科医長
天谷雅行	慶應義塾大学医学部皮膚科教授	錦織千佳子	神戸大学大学院医学研究科皮膚科学分野 教授
池田志孝	順天堂大学医学部皮膚科教授	橋本 隆	久留米大学皮膚細胞生物学研究所 教授
石河 晃	東邦大学医学部皮膚科学講座 教授	松山晃文	医薬基盤・健康・栄養研究所難病研究資源バンク
岩月啓氏	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚科学分野 教授	山西清文	兵庫医科大学皮膚科学 主任教授
宇谷厚志	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		
金田眞理	大阪大学大学院医学系研究科皮膚科学分野 講師		

A . 研究目的

9 種類の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、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)を研究対象疾患として(以下、当該9疾患と略す)、多施設共同で当該9疾患について疾患毎に臨床情報付き生体試料(DNA 遺伝子)を必要とする研究者に対して、無償分譲できる生体試料バンクを持続可能な形態で管理運営できるネットワークシステムの整備・拡充に取り組むことを目的とする。

B . 研究方法

生体試料集積ネットワークシステムは、その基本的構築を平成21年度厚生労働科学研究費補助金の助成により行い、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(生体試料バンク)と共同事業の形態で業務運営することにし、知的財産権の保護(山口大学方式を母体とする)にも留意することとした。

また、生体試料の保存は品質を維持するために、液体窒素内にて行う計画にした。

(倫理面への配慮)

研究課題名：稀少難治性皮膚疾患克服のための生体試料の収集に関する研究

山口大学医学部附属病院において、上記課題名で倫理審査を受け、承認を得ている(承認番号 H23-33-3)。多施設共同研究の体制を採るので関連する研究機関(現在までに6大学)でも承認を得ている。

C . 研究結果

(1) 当該9疾患に係る生体試料の集積実績

表1

難病バンクに寄託されている生体試料の収集状況
(N=34)

2016.2.20現在

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	7	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
類天疱瘡	5	山口大学

(生体試料バンク: <https://www.bsbank.jp/>)

当該9疾患に係る生体試料の集積実績を表1に記載している。平成21年度に生体試料バンクを設立して以来、これまでに全体で34検体を収集することができた。なかでも、神経線維腫症型で分節性に生じ、しかも悪性末梢神経鞘腫瘍を併発した稀な1症例の生体試料を採取した。原因遺伝子が判明している疾患については、研究者の利便性を高めるために、臨床情報に加えて遺伝情報付き(連結不可能匿名化処理済み)生体試料として分譲できるように努めている(図1)。

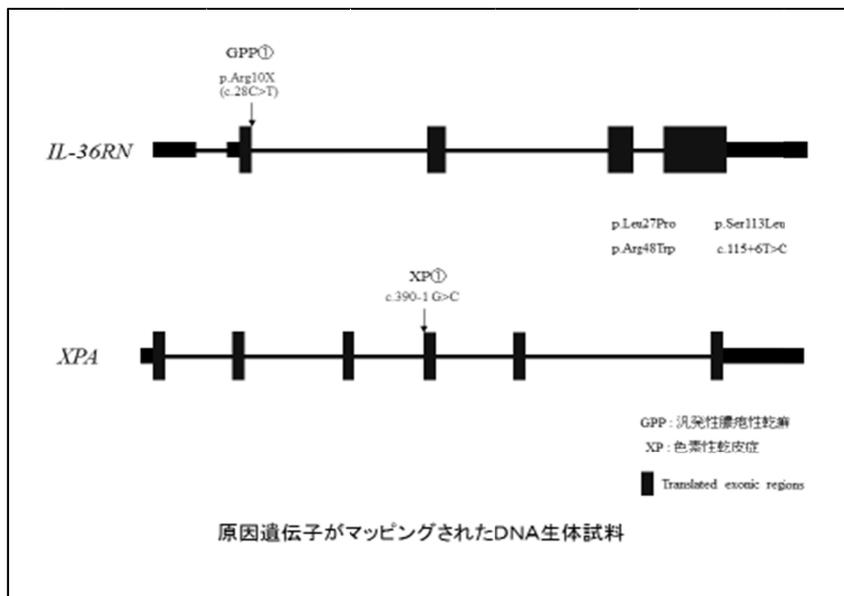


図 1

(2) 当該 9 疾患に係る生体試料の分譲実績

平成 27 度は一件(神経線維腫症 型) の分譲依頼が、本研究班員外の研究者からあり、審査にて妥当と判断され、当事者間での契約締結後、依頼元の先方当事者に生体試料バンクを経由して無償分譲した。

(3) 生体試料バンクウェブサイトの更新

平成 21 年度に創設した生体試料バンクのウェブサイトの改修工事(研究業績の更新等)を行った(図 2)。(アドレス: <http://www.bsbank.jp>)

生体試料バンク

稀少難治性皮膚疾患克服のための生体試料収集研究班

MENU

- 生体試料バンク
- ログイン
- 関連リンク
- 検索履歴センター
- 稀少難治性皮膚疾患克服のための生体試料収集研究班 研究班
- English

班員専用ログイン画面

割り当てられたログインIDとパスワードを入力の上ログインしてください。

ログインID パスワード

ご挨拶

平成 21 年度、厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)による「稀少難治性皮膚疾患克服のための生体試料収集に関する研究班」(研究代表者: 筑藤正孝)を立ち上げることができました。

本研究班は、わが国における難治性皮膚疾患を対象とし、ゲノム情報を活用した診断、個々人の体質に選した治療の予防と革新的治療の表現に向け、競争力を飛躍的に高めるための基盤整備を推進することをその使命としています。

平成 22 年度からは、稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班(研究代表者: 平成 20~25 年度 毎月智氏 岡山大学教授、平成 26 年度~ 天谷雅行 慶應義塾大学教授)のもとで、生体試料収集分科会として活動を行っています。ここに、上記皮膚疾患に関する診療ガイドラインの最適化や薬性薬理学的研究資料に資するため、生体試料を活用した臨床研究環境を提供できるシステムを、国立行政法人皮膚病研究センター 難病研究資源バンクと連携しながら構築し、以って、国民の健康の向上に貢献することを目標とします。

稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班
生体試料収集分科会 代表者 筑藤正孝

生体試料の基本情報と在庫情報のご登録について

稀少難治性皮膚疾患克服のための生体試料収集にあたり、班員の皆様が生体試料の基本情報と在庫情報のご登録をお願いしております。登録できる生体試料は、下記の 9 種類の皮膚疾患に限られています。

<天疱瘡、膿疱性乾癬、表皮水疱症、先天性魚鱗癬、神経線維腫症 (I・II)、色素性乾皮症、結節性硬化症、顔面水疱症(後天性表皮水疱症を含む)、遺伝性膿疱性乾癬)>

登録された在庫情報をもとに生体試料提供の依頼があった場合、生体試料提供管理委員会での提供可否の最終結果に基づき生体試料の提供を行います。

当システムは、SSLにより情報を暗号化して送信いたしますが、患者様の個人情報および個人が容易に特定される内容の入力はいたしません。十分ご注意ください。

システムをご利用の方は、以下のブラウザをご利用ください

Windowsをご利用の方: Internet Explorer 6以降 および Firefox 2.x以降

Macintoshをご利用の方: MacOS X Safari 2以降 および Firefox 2.x以降

生体試料をご利用になりたい方へ

研究班以外で生体試料をご利用になりたい施設等の場合は、以下より必要事項をご入力の上、お問い合わせください。

[生体試料に関するお問い合わせ](#)

[ページの先頭へ](#)

お問い合わせ: 稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班(生体試料収集分科会)
〒753-8505 山口県宇部市南小島1-1-1 山口大学大学院医学系研究科 皮膚科学分野内
TEL: 0836-22-2269 FAX: 0836-22-2269 E-mail: mmuto@yamaguchi-u.ac.jp

図 2

D . 考 察

当該 9 疾患に係る品質の高い生体試料を平成 21 年度の生体試料バンク創設以来、合計 34 検体集積することができた。特に、平成 27 年度には初めて、本研究班員以外の第三者研究機関から生体試料の分譲依頼があったことは、われわれの生体試料バンクの存在を考えたとき、その意義は大きい。特に、生体試料を分譲する際に必要な契約締結システムが完備していたため、手続きが円滑に運用できた点は評価できる。

その他、われわれのウェブサイトを開覧した患者の方から、直接自らの血液を将来の研究開発のために提供したいとの申し出を受ける場面も出てきており、稀少難治性皮膚疾患に係る生体試料バンクの存在価値は、近時のメガバンクと比べても、決して見劣りはしないものと思われる。

E . 結 論

当該 9 疾患に係る生体試料の集積総数は 34 検体となり、本年度初めて、第三者たる研究機関にも同生体試料を無償分譲することができた。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表（平成 27 年度）

論文発表

1. Takemoto A, Cho O, Morohoshi Y, Sugita T and Muto M: Molecular characterization of the skin fungal microbiome in patients with psoriasis. J. Dermatol., 42:166-170, 2015.

2. Mitoma C, Mine Y, Utani A, Imafuku S, Muto M, Akimoto A, Kanekura T, Furue M and Uchi H: Current skin symptoms of Yusho patients exposed to high levels of 2,3,4,7,8-pentachlorinated dibenzofuran and polychlorinated biphenyls. Chemosphere, 137:45-51, 2015.
3. 日本皮膚科学会膿疱性乾癬（汎発型）診療ガイドライン作成委員会（照井正、秋山真志、池田志孝、小澤明、金蔵拓郎、黒澤美智子、小宮根真弓、佐野栄紀、根本治、武藤正彦、山西清文、岩月啓氏）：膿疱性乾癬（汎発性）診療ガイドライン 2014 年度版。日皮会誌、125:2211-2257, 2015.
4. Yokoyama E, Nakamura Y, Okita T, Nagai N and Muto M: CD34+ dermal dendritic cells and mucin deposition in dermatomyositis. World J. Dermatol., in press.
5. 武藤正彦：HLA からみた乾癬発症理論の現代的展開 乾癬研究 30 年の軌跡。西日皮膚、印刷中。

学会発表

1. Matsumoto K, Nakamura A, Wakamatsu K, Nakamura Y, Yamaguchi M, Okuda M, Ichimiya M, Nakamura H, Muto M: A case of concomitant psoriasis vulgaris and sarcoidosis; 23rd World Congress of Dermatology, 2015.6.8-13, Vancouver

H . 知的所有権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

ガイドライン最適化に伴うゲノム解析

研究分担者 下村 裕 新潟大学大学院医歯学総合研究科 皮膚科学分野 准教授

【研究要旨】

本研究では、日本人における稀少難治性皮膚疾患の発症に關与する遺傳的背景を明らかにすることを通じてガイドラインの最適化に貢獻することを目的とする。平成 27 年度は、収集した試料からのゲノム DNA 抽出を行うとともにゲノム解析も進め、徐々に興味深い知見が得られ始めている。

A . 研究目的

日本人における天疱瘡や類天疱瘡などの多因子疾患の発症に關与する遺傳的背景の検索はほとんど行われておらず、また、単一遺傳子疾患についても未知の部分が多く残されている。近年の分子遺傳学の進歩には目覚しいものがあり、遺傳子型に基づく治療薬の選択などが実際に行われる時代を迎えている。すなわち、疾患ガイドラインにもゲノム解析の結果を反映させることで、医師と患者双方にとって有益な情報を提供可能と考えられる。そのような背景を踏まえ、本研究では、日本人の稀少難治性皮膚疾患に關して過去に施行されたゲノム解析のデータおよび新規に施行する解析データを用いて詳細に分析を行い、各疾患における遺傳的背景や遺傳子型と臨床症状との相関関係等を明らかにすることで疾患ガイドラインの最適化に貢獻することを目的とする。

B . 研究方法

[新規の患者試料の収集]

本研究を施行する上で、できる限り多くの患者試料を収集することが極めて重要

なステップである。そのために、全国の大学病院および生体試料バンクとの連携体制を整える。収集した血液試料についてはゲノム DNA を抽出し、品質チェック後に凍結保存する。

[ゲノム解析]

本研究班では、日本人の天疱瘡患者 96 名および 60 歳以上の健常人コントロール 1000 名の DNA を SNP アレイ (Affymetrix 社) に乗せて得られたデータを既に保有している。まず、患者群と健常人コントロール群のデータを統計学的に処理し、発症への關与が示唆される SNP を抽出する。その後、患者のゲノム情報と臨床情報を照らし合わせ、遺傳子型と臨床症状 (発症年齢・病型・検査値・治療に対する効果や抵抗性など) との相関関係について詳細な検討を行う。また、研究期間内に、天疱瘡の新規の患者試料やその他の多因子遺傳性疾患の患者試料を SNP アレイで解析したデータ、更には単一遺傳子疾患の遺傳子解析で得られた遺傳子型の情報も順次入手できる見込みであり、それらのデータについても同様に統計学的解析を行う予定である。なお、SNP アレイ (ゲノム解析) は本研究とは

別の研究費で施行し、解析データのみを本研究で用いる。

(倫理面への配慮)

本研究計画は、ヘルシンキ宣言に則り行われるものとする。また、以下の研究テーマについて、本学遺伝子倫理委員会の承認を得ている。

1. 天疱瘡における遺伝的背景の検索(承認番号 408)
2. 遺伝性皮膚疾患の遺伝子解析(承認番号 517)
3. 稀少難治性皮膚疾患克服のための生体試料の収集に関する研究(承認番号 537)
4. 自己免疫性水疱症の遺伝子解析研究(承認番号 558)

C . 研究結果

平成 27 年度内に、収集したすべての血液試料から良質のゲノム DNA を抽出した。また、天疱瘡の新規の患者試料 48 名分を SNP アレイで解析した。現在、過去の解析データと合わせて統計学的処理を施行している。

上記に加え、優性栄養障害型表皮水疱症の 1 家系について遺伝子解析を行い、collagen 7 (*COL7A1*) 遺伝子に既知のミスセンス変異を同定した。特記すべきことに、家系内の患者 1 名が、63 歳時に全身の皮膚および口腔粘膜に水疱・びらんが多発した。さまざまな検査の結果、collagen 7 蛋白に対する自己抗体によって後天性表皮水疱症を発症していたことが判明した。

D . 考 察

現在までに、計 144 名分の天疱瘡患者のゲノム解析のデータが得られており、

健常人のデータとの比較によって疾患感受性遺伝子の候補が複数抽出されると期待される。なお、平成 28 年度には、更に患者試料 48 名分を SNP アレイに乗せる予定である。

また、以前から栄養障害型表皮水疱症の患者の一部に抗 collagen 7 抗体が検出されることは知られていたが、実際に後天性表皮水疱症を発症したという報告はなかった。今後の更なる症例の蓄積が必要だが、今回の解析で得られた知見は、*COL7A1* 遺伝子変異によって合成された異常な collagen 7 蛋白が、後天性表皮水疱症を誘発する危険因子になりうることを示唆している。

E . 結 論

今後も粛々と試料収集と解析を継続していき、ガイドラインの最適化に役立つ情報を提供する予定である。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表(平成 27 年度)

論文発表

Hayashi R, Natsuga K, Watanabe M, Iwata H, Shinkuma S, Ito A, Masui Y, Ito M, Shimomura Y. Epidermolysis bullosa acquisita develops in dominant dystrophic epidermolysis bullosa. *J. Invest. Dermatol.*, 136:320-323, 2016.

学会発表

なし

H . 知的所有権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

平成27年度 研究業績

書籍					
和文					
著者名	論文タイトル	編集者名	書名	出版社 (出版地)	出版年(西 暦)、頁
池田志孝	天疱瘡	渡辺晋一、古川 福美	皮膚疾患再診の 治療2015-2016	南江堂(東京)	115-118, 2015
宇谷厚志	弾性線維性仮性 黄色腫	南山堂医学大辞 典、第20版1刷		南山堂(東京)	1572-1573, 2015
宇谷厚志	弾性線維性仮性 黄色腫	皮膚疾患最新の 治療2015-2016.	渡辺晋一、古川 福実	南江堂(東京)	155, 2015
武藤正彦	掌蹠角化症	渡辺晋一、古川 福実	皮膚疾患 最新 の治療2015- 2016	南江堂(東京)	145, 2015

平成27年度 研究業績

雑誌			
欧文			
著者名	論文タイトル	誌名	巻：頁、出版年(西暦)
Saleh MA, Hashimoto R, Kase Y, Amagai M, Yamagami J	Low pathogenicity of anti-desmoglein 3 immunoglobulin G autoantibodies contributes to the atypical clinical phenotypes in pemphigus.	J Dermatol	42 (7), 685-689, 2015
Murrell DF, Marinovic B, Caux F, Prost C, Ahmed R, Wozniak K, Amagai M, Bauer J, Beissert S, Borradori L, Culton D, Fairley JA, Fivenson D, Jonkman MF, Marinkovich MP, Woodley D, Zone J, Aoki V, Bernard P, Bruckner-Tuderman L, Cianchini G, Venning V, Diaz L, Eming R, Grando SA, Hall RP, Hashimoto T, Herrero-Gonzalez JE, Hertl M, Joly P, Karpati S, Kim J, Chan Kim S, Korman NJ, Kowalewski C, Lee SE, Rubenstein DR, Sprecher E, Yancey K, Zambruno G, Zillikens D, Doan S, Daniel BS, Werth VP	Definitions and outcome measures for mucous membrane pemphigoid: recommendations of an international panel of experts.	J Am Acad Dermatol	72 (1), 168-174, 2015
Masunaga T, Saito M, Sasaki T, Kubo A, Amagai M, Ishiko A	Japanese recurrent mutation c.6216+5G>T in COL7A1 leads to a mild phenotype of dystrophic epidermolysis bullosa.	J Dermatol Sci	78 (1), 61-66, 2015
Masunaga T, Niizeki H, Yasuda F, Yoshida K, Amagai M, Ishiko A	Splicing abnormality of integrin beta4 gene (ITGB4) due to nucleotide substitutions far from splice site underlies pyloric atresia-junctional epidermolysis bullosa syndrome.	J Dermatol Sci	78 (1), 61-66, 2015
Kasai H, Sasaki T, Matsuzaki H, Yoshioka T, Nagao K, Amagai M, Ishiko A, Kubo A	Case of non-Herlitz junctional epidermolysis bullosa with COL17A1 mutation.	J Dermatol	42 (3), 323-325, 2015

著者名	論文タイトル	誌名	巻：頁、出版年(西暦)
Kamiya K, <u>Aoyama Y</u> , Yamaguchi M, Tokura Y, <u>Iwatsuki K</u>	Detection of autoantibodies against the calcium-dependent epitopes of desmoglein 3 by ethylenediaminetetraacetic acid-treated enzyme-linked immunosorbent assay with mammalian cell expression systems.	J Dermatol	42(8):825-827
Kamiya K, <u>Aoyama Y</u> , Yamaguchi M, Ukida A, Mizuno-Ikeda K, Fujii K, Hamada T, Tokura Y, Iwatsuki K	Clues to diagnosis for unusual mucosal pemphigus demonstrating undetectable anti-desmoglein 3 serum antibodies by routine tests.	J Dermatol	42(6):572-579
Arima K, Ohta S, Takagi A, Shiraishi H, Masuoka M, Ontsuka K, Suto H, Suzuki S, Yamamoto K, Ogawa M, Simmons O, Yamaguchi Y, Toda S, Aihara M, Conway SJ, <u>Ikeda S</u> , Izuhara K.	Periostin contributes to epidermal hyperplasia in psoriasis common to atopic dermatitis	Allergology International	64:41-48, 2015
Smithrithee R, Niyonsaba F, Kiatsurayanon C, Ushio H, <u>Ikeda S</u> , Okumura K, Ogawa H.	Human α -defensin-3 increases the expression of interleukin-37 through CCR6 in human keratinocytes	J Dermatol Sci	Jan;77(1):46-53, 2015
Tsutsui-Takeuchi M, Ushio H, Fukuda M, Yamada T, Niyonsaba F, Okumura K, Ogawa H, Ikeda S	Roles of retinoic acid-inducible gene-like receptors(RLRs), Toll-like receptors(TLR)3 and 2'-5' oligoadenylate synthetase as viral recognition receptors on human mast cells in response to viral infection	Immunol Res	61(3) : 240-249, 2015
Smithrithee R, Niyonsaba F, Kiatsurayanon C, Ushio H, <u>Ikeda S</u> , Okumura K, Ogawa H	Human α -defensin-3 increases the expression of interleukin-37 through CCR6 in human keratinocytes.	J Dermatol Sci	77(1):46-53, 2015
Kamijo M, Wada A, Mineki R, Sakanishi T, Ikeda S .	Prostaglandin E receptor 4 inhibition restores UVB-induced downregulation of ATP2A2/SERCA2 in cultured normal human keratinocytes.	J Dermatol Sci	Oct 28. pii: S0923-1811(15)30062-1. 2015

著者名	論文タイトル	誌名	巻：頁、出版年(西暦)
Furusawa K, Hasegawa T, Hirasawa Y, Ikeda S.	Mucous membrane pemphigoid with esophageal stricture treated with balloon dilatation	J Dermatol	42(3):325-326, 2015
Kamiya K, <u>Aoyama Y</u> , Noda K, Miyake T, Yamaguchi M, Hamada T, Tokura Y, <u>Iwatsuki K</u> .	Possible correlation of IgE autoantibody to BP180 with disease activity in bullous pemphigoid.	J Dermatol Sci	78: 77-79, 2015
Miyake T, Umemura H, Doi H, Kousogabe J, Tsuji K, Hamada T, Sugiura K, <u>Aoyama Y</u> , <u>Akiyama M</u> , <u>Iwatsuki K</u> .	Annular pustular psoriasis with a heterozygous IL36RN mutation.	Eur J Dermatol	25: 349-350, 2015
Kajita A, Morizane S, Takiguchi T, Yamamoto T, Yamada M, <u>Iwatsuki K</u> .	Interferon-Gamma Enhances TLR3 Expression and Anti-Viral Activity in Keratinocytes.	J Invest Dermatol	135: 2005-2011, 2015
Sato Y., Hara T., Okubo Y., <u>Utani A</u> .	Axillary syringomas misdiagnosed as pseudoxanthoma elasticum for years.	J Dermatol	42: 933-934, 2015
Moriuchi R, Nishie W, Ujiie H, Natsuga K, <u>Shimizu H</u>	In vivo analysis of IgE autoantibodies in bullous pemphigoid: A study of 100 cases.	J Dermatol Sci	78: 21-25, 2015
Shimanuki M, Abe Y, Tamiya G, Ueki M, Hozumi Y, <u>Suzuki T</u>	Positive selection with diversity in oculocutaneous albinisms type 2 gene (OCA2) among Japanese.	Pigment Cell Melanoma Res	28:233-235, 2015
Tanaka M, Yang L, Wataya-Kaneda M, <u>Suzuki T</u> , Okamura K, Hozumi Y, Yang F, Katayama I	Case of Hermansky-Pudlak syndrome 1 in a Japanese infant.	J Dermatol	42:906-907, 2015

著者名	論文タイトル	誌名	巻：頁、出版年(西暦)
Eleftheriadou V, Thomas K, van Geel N, Hamzavi I, Lim H, Suzuki T, Katayama I, Anbar T, Abdallah M, Benzekri L, Gauthier Y, Harris J, Silva de Castro CC, Pandya A, Goh BK, Lan CC, Oiso N, Al Issa A, Esmat S, Le Poole C, Lee AY, Parsad D, Taieb A, Picardo M, Ezzedine K	Vitiligo Global Issues Consensus Group: Developing core outcome set for vitiligo clinical trials: international e-Delphi consensus.	Pigment Cell Melanoma Res	28:363-369, 2015
Tanemura A, Yang L, Yang F, Nagata Y, Wataya-Kaneda M, Fukai K, Tsuruta D, Ohe R, Yamakawa M, Suzuki T, Katayama I	An immune pathological and ultrastructural skin analysis for rhododenol-induced leukoderma patients.	J Dermatol Sci	77:185-188, 2015
Kawaguchi M, Hozumi Y, Suzuki T	ADAM protease inhibitors reduce melanogenesis by regulating PMEL17 processing in human melanocytes.	J Dermatol Sci	78:133-42, 2015
Okamura K, Abe Y, Fukai K, Tsuruta D, Suga Y, Nakamura M, Funasaka Y, Oka M, Suzuki N, Wataya-Kaneda M, Seishima M, Hozumi Y, Kawaguchi M, Suzuki T	Mutation analyses of patients with dyschromatosis symmetrica hereditaria: Ten novel mutations of the ADAR1 gene.	J Dermatol Sci	79: 88-90, 2015
Okamura K, Ohe R, Abe Y, Ueki M, Hozumi Y, Tamiya G, Matsunaga K, Yamakawa M, Suzuki T	Immunohistopathological analysis of frizzled-4-positive immature melanocytes from hair follicles of patients with Rhododenol-induced leukoderma.	J Dermatol Sci	80: 156-158, 2015
Okamura K, Oiso N, Tamiya G, Makino S, Tsujioka D, Abe Y, Kawaguchi M, Hozumi Y, Shimomura Y, Suzuki T	Waardenburg syndrome type IIE in a Japanese patient caused by a novel missense mutation in the SOX10 gene.	J Dermatol	42:1211-1212, 2015
Korekawa A, Kaneko T, Nakajima K, Rokunohe D, Akasaka E, Nakano H, Sawamura D, Fukui T, Takiyoshi N, Kitamura H, Harada K.	Mycosis fungoides bullosa associated with bullous pemphigoid	Int J Dermatol	2015 Sep;54(9):e366-8

著者名	論文タイトル	誌名	巻：頁、出版年(西暦)
Akasaka E, Minakawa S, Rokunohe D, Toyomaki Y, Matsuzaki Y, <u>Sawamura D</u> , Nakano H	Superficial epidermolytic ichthyosis caused by a novel KRT2 mutation	J Dermatol Sci	2015 Jul;79(1):86-8
Akasaka E, Nakano H, Korekawa A, Fukui T, Kaneko T, Koga H, <u>Hashimoto T</u> , <u>Sawamura D</u>	Anti-laminin 1 pemphigoid associated with ulcerative colitis and psoriasis vulgaris showing autoantibodies to laminin 1, type XVII collagen and laminin-332	Eur J Dermatol	2015 Apr;25(2):198-9
Akasaka E, Okawa Y, Nakano H, Takiyoshi N, Rokunohe D, Toyomaki Y, <u>Sawamura D</u> , Sueki H	Two Japanese familial cases of punctate palmoplantar keratoderma caused by a novel AAGAB mutation, c.191_194delCAAA	J Dermatol Sci	2015 May;78(2):156-8
Takahashi K, Endo M, Miyoshi T, Tsuritani M, Shimazu Y, Hosoda H, Saga K, <u>Tamai K</u> , Flake AW, Yoshimatsu J, Kimura T	Immune tolerance induction using fetal directed placental injection in rodent models: a murine model	PLoS One	2015 Apr 13;10(4):e0123712. doi: 10.1371/journal.pone.0123712. eCollection, 2015
Aikawa E, Fujita R, Kikuchi Y, Kaneda Y, <u>Tamai K</u>	Systemic high-mobility group box 1 administration suppresses skin inflammation by inducing an accumulation of PDGFR (+) mesenchymal cells from bone marrow	Sci Rep	2015 Jun 5;5:11008. doi: 10.1038/srep11008
Numata S, Teye K, Krol RP, Karashima T, Fukuda S, Matsuda M, Ishii N, Furumura M, Ohata C1, Saminathan SD, Ariffin R, Pramono ZA, Leong KF, Hamada T, <u>Hashimoto T</u>	Mutation study for 9 genes in 23 unrelated patients with autosomal recessive congenital ichthyosis in Japan and Malaysia.	J Dermatol Sci	78 (1):82-85, 2015
On HR, <u>Hashimoto T</u> , Kim SC	Pemphigus herpetiformis with IgG autoantibodies to desmoglein 1 and desmocollin 1.	Br J Dermatol	172(4):1144-1146, 2015

著者名	論文タイトル	誌名	巻：頁、出版年(西暦)
<u>Hashimoto T</u>	Production of numerous autoantibodies in paraneoplastic pemphigus.	Br J Dermatol	172(4):849-850, 2015
Ishida S, Takahashi K, Kanaoka M, Okawa T, Tateishi C, Yasukochi A, Ishii N, Li X, <u>Hashimoto T</u> , Aihara M	A case of subepidermal autoimmune bullous disease with psoriasis vulgaris reacting to both BP180 C-terminal domain and laminin gamma-1.	J Dermatol	42(4):391-393, 2015
Imanishi A, Tateishi C, Imanishi H, Sowa-Osako J, Koga H, Tsuruta D, <u>Hashimoto T</u>	Pemphigoid with antibodies to laminin 1, BP180 and BP230, associated with psoriasis vulgaris: Successful disease control with cyclosporine.	J Dermatol	42(4):394-397, 2015
Hirakawa Y, Oiso N, Ishii N, Koga H, Tatebayashi M, Uchida S, Matsuda H, <u>Hashimoto T</u> , Kawada A	Mucous Membrane Pemphigoid with Immunoglobulin G Autoantibodies to the 120-kDa Ectodomain of Type XVII Collagen (BP180/Linear IgA Dermatitis Antigen) in a Patient with Idiopathic Thrombocytopenic Purpura.	Acta Derm Venereol	95(4):493-494, 2015
Kanwar AJ, Vinay K, Varma S, Koga H, Ishii N, <u>Hashimoto T</u>	Anti-desmoglein antibody-negative paraneoplastic pemphigus successfully treated with rituximab.	Int J Dermatol	54(5):576-579, 2015
Matsuda H, Oiso N, Ishii N, Sato M, Tatebayashi M, <u>Hashimoto T</u> , Kawada A	Bullous pemphigoid in infancy showing epitope-spreading phenomenon: recovery with topical therapy.	Acta Derm Venereol	95(5):610-611, 2015
Prüßmann W, Prüßmann J, Koga H, Recke A, Iwata H, Juhl D, Görg S, Henschler R13, <u>Hashimoto T</u> , Schmidt E, Zillikens D, Ibrahim SM, Ludwig RJ	Prevalence of pemphigus and pemphigoid autoantibodies in the general population.	Orphanet J Rare Dis	10(1):63, 2015

著者名	論文タイトル	誌名	巻：頁、出版年(西暦)
Vorobyev A, Ujiie H, Recke A, Buijsrogge JJ, Jonkman MF, Iwata H, <u>Hashimoto T</u> , Kim SC, Kim JH, Groves R, Samavedam U, Gupta Y, Schmidt E, Zillikens D, <u>Shimizu H</u> , Ludwig RJ	Autoantibodies to multiple epitopes on the non-collagenous-1 domain of type VII collagen induce blisters.	J Invest Dermatol	135(6):1565-1573, 2015
Minagawa A, Arakura F, Koga H, Tokuda Y, Koga H, <u>Hashimoto T</u> , Okuyama R:	An immunogenetic study of bullous pemphigoid with mucosal involvement in two siblings.	Eur J Dermatol	25(2):186-188, 2015
Takayama N, Nakazono S, Kumagai J, Chiorean R, Sitaru C, Ishii N, <u>Hashimoto T</u> , Namiki T	Pemphigoid gestationis with IgG autoantibodies to both the 120 kDa LAD-1 and the BP180 NC16a domain.	Eur J Dermatol	25(2):190-192, 2015
Kaipe H, Carlson LM, Erkers T, Nava S, Molldén P, Gustafsson B, Qian H, Li X, Hashimoto T, Sadeghi B, Alheim M, Ringden O	Immunogenicity of decidual stromal cells in an epidermolysis bullosa patient and in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation patients.	Stem Cells Dev	24(12):1471-1482, 2015
Akasaka E, Nakano H, Korekawa A, Fukui T, Kaneko T, Koga H, <u>Hashimoto T</u> , <u>Sawamura D</u>	Anti-laminin 1 pemphigoid associated with ulcerative colitis and psoriasis vulgaris showing autoantibodies to laminin 1, type XVII collagen and laminin-332.	Eur J Dermatol	25(2):198-199, 2015
Morita R, Oiso N, Ishii N, Tatebayashi M, Matsuda H, <u>Hashimoto T</u> , Kawada A	A case of burn-associated bullous pemphigoid caused by anti-BP230 IgG autoantibodies.	J Dermatol	42(6):657-658, 2015
Ohata C, Ishii N, Koga H, Fukuda S, Tateishi C, Tsuruta D, Furumura M, <u>Hashimoto T</u>	Coexistence of autoimmune bullous diseases and psoriasis: a series of 145 cases.	J Am Acad Dermatol	73(1):50-55, 2015
Kato K, Koike K, Kobayashi C, Iijima S, <u>Hashimoto T</u> , Tsuchida M	Bullous pemphigoid after allogeneic hemaopoietic stem cell transplantation.	Pediat Int	57(3):480-483, 2015

著者名	論文タイトル	誌名	巻：頁、出版年(西暦)
Okahashi K, Oiso N, Ishii N, Uchida S, Matsuda H, <u>Hashimoto T</u> , Kawada A	Bullous pemphigoid associated with psoriasis: a possible example of an inverse intramolecular epitope-spreading phenomenon.	J Dermatol	42(7):758-759, 2015
Gawaz A, Metzler G, Hertl M, <u>Hashimoto T</u> , Schaller M	Treatment of anti-Laminin-1-Pemphigoid with mycophenolate mofetil.	J Dtsch Dermatol Ges	13(7):696-697, 2015
Ishii N, Teye K, Fukuda S, Uehara R, Hachiya T, Koga H, Tsuchisaka A, Numata S, Ohyama B, Tateishi C, Tsuruta D, Furumura M, Hattori S, Kawakami T, Ohata C, <u>Hashimoto T</u>	Anti-desmocollin autoantibodies in non-classical pemphigus.	Br J Dermatol	173(1):59-68, 2015.
Tsuchisaka A, Kaneko S, Imaoka K, Ota M, Kishimoto K, Tomaru U, Kasahara M, Ohata C, Furumura M, Takamori S, Morita E, <u>Hashimoto T</u>	Presence of autoimmune regulator and absence of desmoglein 1 in thymoma associated with a pemphigus foliaceus patient.	Br J Dermatol	173(1):268-271, 2015
Ueo D, Ishii N, Hamada T, Teye K, <u>Hashimoto T</u> , Hatano Y, Fujiwara S	Desmocollin-specific antibodies in a patient with Hailey-Hailey disease.	Br J Dermatol	173(1):307-309, 2015
Akasaka E, Kayo SJ, Nakano H, Ishii N, <u>Hashimoto T</u> , Sawamura D	Diaminodiphenyl Sulfone-Induced Hemolytic Anemia and Alopecia in a Case of Linear IgA Bullous Dermatitis.	Case Rep Dermatol	7(2):183-186, 2015
Iino Y, Kano T, Adachi F, Suzuki M, Nishikawa R, Ishii N, Ohata C, Furumura M, Hamada T, <u>Hashimoto T</u>	A case of bullous pemphigoid associated with psoriasis vulgaris showing Hailey-Hailey disease-like histopathological changes in regenerated epidermis without genomic mutation in ATP2C1 or ATP2A2 gene.	J Eur Acad Dermatol Venereol	29(8):1646-1648, 2015
Vinay K, Kanwar AJ, Mittal A, Dogra S, Minz RW, <u>Hashimoto T</u>	Intralesional Rituximab in the Treatment of Refractory Oral Pemphigus Vulgaris.	JAMA Dermatol	151(8):878-882, 2015

著者名	論文タイトル	誌名	巻：頁、出版年(西暦)
Yan Y, Furumura M, Gouya T, Iwanaga A, Teye K, Numata S, Karashima T, Li X, <u>Hashimoto T</u>	Shikonin promotes skin cell proliferation and exerts anti-inflammatory effect via proteasome inhibition in vitro.	Chin Med J	128(16):2228-2233, 2015
Sueki H, Sato Y, Ohtoshi S, Nakada T, Yoshimura A, Tateishi C, Borza DB, Fader W, Ghohestani RF, Hirako Y, Koga H, Ishii N, Tsuchisaka A, Qian H, Li X, <u>Hashimoto T</u>	A case of subepidermal blistering disease with autoantibodies to multiple laminin subunits developing membranous glomerulonephropathy.	Acta Derm Venereol	95(7):826-829, 2015
<u>Hashimoto T</u> , Ishii N, Demitsu T	Response to the Letter to the Editor by Muro et al. The mechanisms for pathogenicity of autoantibodies to desmogleins.	Acta Derm Venereol	95(7):872-874, 2015
<u>Hashimoto T</u> , Nishikawa T	Nomenclature for diseases with IgA anti-keratinocyte cell surface autoantibodies.	Br J Dermatol	173(3):868-869, 2015
Li X, Tsuchisaka A, Qian H, Teye K, Ishii N, Sogame R, Harada K, Nakagomi D, Shimada S, Tateishi C, Hirako Y, <u>Hashimoto T</u>	Linear IgA/IgG bullous dermatosis reacts with multiple laminins and integrins.	Eur J Dermatol	25(5):418-423, 2015
Shimada H, Shono T, Sakai T, Ishikawa K, Takeo N, Hatano Y, Ishii N, <u>Hashimoto T</u> , Inomata M, Tojigamori M, Ichimada M, Kitano S, Fujiwara S	Lichen planus pemphigoides concomitant with rectal adenocarcinoma: fortuitous or a true association?	Eur J Dermatol	25(5):501-503, 2015
Okada R, Yamaguchi Y, Sawaki H, <u>Hashimoto T</u> , Aihara M	Development of mucous membrane pemphigoid with antibodies to the 3 subunit of laminin 332 and bronchiolitis obliterans in a patient with chronic graft-versus-host disease.	Eur J Dermatol	25(5):505-506, 2015

著者名	論文タイトル	誌名	巻：頁、出版年(西暦)
Jakubowska B, Kowalewski C, Ishii N, <u>Hashimoto T</u> , Fraczek M, Kalinska-Bienias A, Sobocki J4, Wozniak K	Mucous membrane pemphigoid with severe stricture of the esophagus mediated by IgG and IgA autoantibodies to LAD-1.	Eur J Dermatol	25(5):510-512, 2015
Yamashita H, Ansai S, Ueno T, Kawana S, Koga H, Ishii N, <u>Hashimoto T</u>	Bullous pemphigoid with IgG autoantibodies to BP180 C-terminal domain and desmocollin 3 associated with transverse colon cancer.	Eur J Dermatol	25(5):515-516, 2015
Iijima S, Okazaki Y, Watanabe S, Tsuruta D, Tateishi C, Ishii N, Ohata C, <u>Hashimoto T</u>	A case of concurrence of anti-laminin gamma-1 pemphigoid and scabies.	J Dermatol	42(10):1024-1026, 2015
Matsuda M, Hamada T, Numata S, Teye k, Ishii N, Ohata C, Furumura M, Nakama T, <u>Hashimoto T</u>	A three-dimensional in vitro culture model of Hailey-Hailey disease.	Exp Dermatol	24(10):788-789, 2015
Hirano T, Higuchi Y, Yuki H, Hirata S, Nosaka K, Ishii N, <u>Hashimoto T</u> , Mitsuya H, Okuno Y	Rituximab Monotherapy and Rituximab-Containing Chemotherapy Were Effective for Paraneoplastic Pemphigus Accompanying Follicular Lymphoma, but not for Subsequent Bronchiolitis Obliterans.	J Clin Exp Hematop	55(2):83-88, 2015
Goto-Hamano H, Ito K, Sakamoto-Kimura K, <u>Terui T</u> , Ohyama B, <u>Hashimoto T</u> , Hara H	Autoantibodies Against Multiple Epitopes in Bp180 and Laminin Gamma-1 in Subepidermal Blistering Skin Disease Associated with Psoriatic Erythroderma.	Indian J Dermatol	60(5):521, 2015
Lazić-Mosler E, Jukić IL, Murat-Sušić S, Husar K, Skerlev M, Bukvić Mokos Z, Ishii N, <u>Hashimoto T</u> , Marinović B	Inflammatory epidermolysis bullosa acquisita in a 4-year-old girl.	J Dermatol	42(11):1098-1100, 2015
Takahashi H, Sato K, Takagi A, Ikawa S, Ishii N, <u>Hashimoto T</u> , Ishida-Yamamoto A, Iizuka H	Subepidermal autoimmune blistering lesion in a case of psoriasis successfully treated with cyclosporin	J Dermatol	42(11):1125-1126, 2015

著者名	論文タイトル	誌名	巻：頁、出版年(西暦)
Murata S, Sumikawa Y, Takahashi H, Ota M, Kusatake K, Niihara H, Koga H, <u>Hashimoto T</u> , Morita E	A case of mucous membrane pemphigoid with immunoglobulin G antibodies to the beta 3 subunit of laminin-332 showing clinically Stevens-Johnson syndrome-like generalized blistering mucocutaneous lesions.	J Dermatol	42(11):1126-1128, 2015
Ivars M, <u>Hashimoto T</u> , Ishii N, Bernad I, Lecumberri R, España A	Atypical bullous pemphigoid with extensive cutaneous and mucosal erosions associated with chronic lymphocytic leukaemia	J Dermatol	42(11):1128-1129, 2015
Uchiyama M, Mitsuhashi Y, Tsuboi R, Ishii N, Hayakawa T, Yasukochi A, <u>Hashimoto T</u>	Anti-BP180-type oral mucous membrane pemphigoid reactive to both NC16a and C-terminal domains.	Indian J Dermatol Venereol Leprol	81(6):637-639, 2015
Ohzono A, Sogame R, Li X, Teye K, Tsuchisaka A, Numata S, Koga H, Kawakami T, Tsuruta D, Ishii N, <u>Hashimoto T</u>	Clinical and immunological findings in 104 cases of paraneoplastic pemphigus.	Br J Dermatol	173(6):1447-1452, 2015
Sakurai Y, Morioka S, Takeda T, Takahagi S, <u>Hide M</u> , Shima M.	Increased thrombin generation potential in patients with chronic spontaneous urticaria.	Allergol Int	64: 96-8, 2015
Takemoto A., Cho O, Morohoshi Y, Sugita T and <u>Muto, M</u>	Molecular characterization of the skin fungal microbiome in patients with psoriasis.	J Dermatol	42:166-170,2015
Nakamura Y, Kashiwagi K, Nakamura A and <u>Muto M</u>	Verrucous carcinoma of the foot diagnosed using p53 and Ki-67 immunostaining in a patient with diabetic neuropathy.	Am J Dermatopathol	37:257-259,2015

著者名	論文タイトル	誌名	巻：頁、出版年(西暦)
Oiso N, Okubo Y, <u>Utani A</u> , Kawada A	Pseudoxanthoma elasticum with peculiar acne scar of the neck: Dermoscopic features of tissue bridges as intact skin between crater-like acne scars.	J Dermatol	online, 2015.
Hayakawa T, Teye K, Hachiya T, Uehara R, Hashiguchi M, Kawakami T, Li X, Tsuchisaka A, Ohara K, Sogame R, Koga H, Hamada T, Ohata C, Furumura M, Ishii N, Fukano H, Shimozato K, <u>Hashimoto T</u>	Clinical and immunological profiles of anti-BP230-type bullous pemphigoid: Restriction of epitopes to C-terminal domain of BP230 shown by novel ELISAs of BP230-domain specific recombinant proteins.	Eur J Dermatol	2015 in press.
Inoue-Nishimoto T, Hanafusa T, Hirohata A, Mabuchi-Kiyohara E, Mizoguchi N, Matsumoto K, Ishii N, <u>Hashimoto T</u> , Ikegami R	IgG/IgA Pemphigus representing Pemphigus vegetans caused by low titers of IgG and IgA antibodies to desmoglein 3 and IgA antibodies to desmocollin 3.	J Eur Acad Dermatol Venereol	2015 Apr 10. doi: 10.1111/jdv.13158. [Epub ahead of print].
Kalinska-Bienias A, Kalowska M, Kwiek B, Jakubowska B, Ishii N, <u>Hashimoto T</u> , Kowalewski C, Wozniak K	Efficacy and safety of perilesional/intralesional triamcinolone injections of oral mucous membrane pemphigoid.	Br J Dermatol	2015 Jul 25. doi: 10.1111/bjd.14043. [Epub ahead of print].
Tomida E, Kato Y, Ozawa H, Hasegawa H, Ishii N, <u>Hashimoto T</u> , <u>Akiyama M</u>	Causative drug detection by drug-induced lymphocyte stimulation test in drug-induced linear IgA bullous dermatosis.	Br J Dermatol	2015 Aug 12. doi: 10.1111/bjd.14069. [Epub ahead of print].
Kamiya, K, <u>Aoyama Y</u> , Wakashima C, Kudo T, Nakajima K, Sano S, Ishii N, Teye K, <u>Hashimoto T</u> , <u>Iwatsuki K</u> , Tokura Y	Atypical pemphigus with IgG autoantibodies against desmoglein 3 and desmocollin 3.	J Dermatol	2015 Sep 2. doi: 10.1111/1346-8138.13086. [Epub ahead of print].
Fukuda A, Himejima A, Tsuruta D, Koga H, Ohyama B, Morita S, <u>Hashimoto T</u>	Four cases of mucous membrane pemphigoid with clinical features of oral lichen planus.	Int J Dermatol	2015 Sep 4. doi: 10.1111/ijd.12884. [Epub ahead of print].

著者名	論文タイトル	誌名	巻：頁、出版年(西暦)
Sato-Shibuya M, Dainichi T, Egawa G, Honda T, Otsuka A, Hashimoto T, Miyachi Y, Kabashima K	A case with Brunsting-Perry-like localized subepidermal blister formations and IgG antibodies against unidentified basement membrane zone antigen.	J Dermatol	2015 Sep 12. doi: 10.1111/1346-8138.13084. [Epub ahead of print].
Oyama N, Matsuda M, Hamada T, Numata S, Teye K, <u>Hashimoto T</u> , Hasegawa M	Two novel missense mutations of STS gene underlie X-linked recessive ichthyosis: understanding of the mutational 1 and structural spectrum.	J Eur Acad Dermatol Venereol	2015 Sep 21. doi: 10.1111/jdv.13231. [Epub ahead of print].
Ise Y, Suga Y, Okumura K, Negi O, Ishii, N, <u>Hashimoto T</u>	A case report of erythematous variety of bullous pemphigoid and literature surveillance.	Acta Derm Venereol	2015 Oct 6. doi: 10.2340/00015555-2254. [Epub ahead of print].
<u>Hashimoto T</u> , Fukuda A, Himejima A, Morita S, Tsuruta D, Koga H, Krol RP, Ishii N	Ten cases of severe oral lichen planus showing granular C3 deposition in oral mucosal basement membrane zone.	Eur J Dermatol	2015 Oct 13. [Epub ahead of print].
Makino T, Hara H, Mizawa M, Seki Y, Hayashi M, Ishii N, <u>Hashimoto T</u> , Shimizu T	Detection of IgG antibodies to desmoglein 3 and desmocollins 2 and 3 in mucosal dominant-type pemphigus vulgaris with severe pharyngalgia and hyperemia of the bulbar conjunctiva.	Eur J Dermatol	2015 Oct 13. [Epub ahead of print].
Namba C, Tohyama M, Hanakawa Y, Murakami M, Shirakata Y, Matsumoto T, Suemori K, Ishii N, <u>Hashimoto T</u> , Sayama K	Paraneoplastic pemphigus associated with fatal bronchiolitis obliterans and intractable mucosal erosions: Treatment with cyclosporine in addition to steroid, rituximab and IVIG.	J Dermatol	2015 Oct 28. doi: 10.1111/1346-8138.13160. [Epub ahead of print].

著者名	論文タイトル	誌名	巻：頁、出版年(西暦)
Maki N, Demitsu T, Umemoto N, Nagashima K, Nakamura T, Kakura M, Nakamura S, Yamada T, Ishii N, <u>Hashimoto T</u>	A possible paraneoplastic syndrome case of bullous pemphigoid with IgG anti-BP180 C-terminal domain antibodies associated with psoriasis and primary macroglobulinemia.	J Dermatol	2015 Oct 28. doi: 10.1111/1346-8138.13170. [Epub ahead of print].
Arakawa M, Ohata C, Tsuruta D, Ishii N, Sogame R, Nakama T, Yasumoto S, Yokoyama Y, Takeishi E, <u>Hashimoto T</u>	A severe and prolonged case of pemphigoid gestationis successfully treated with combination therapies.	Br J Dermatol	2015 Nov 2. doi: 10.1111/bjd.14265. [Epub ahead of print].
Izaki S, Ito K, Ishii N, <u>Hashimoto T</u> , Fujita H, <u>Terui T</u>	Infantile linear IgA/IgG bullous dermatosis.	Eur J Dermatol	2015 Nov 6. [Epub ahead of print]
Irie H, Dainichi T, Fujita M, Endo Y, Fujisawa A, Tanioka M, Ishii N, <u>Hashimoto T</u> , Kabashima K, Miyachi Y	Anti-BP180 mucous membrane pemphigoid associated with acquired hemophilia A in a patient who suffered from life-threatening mucosal bleeding.	J Eur Acad Dermatol Venereol	2015 Nov 30. doi: 10.1111/jdv.13525. [Epub ahead of print].
Imanishi A, Imanishi H, Hiroyasu S, Ozawa T, Koga H, Ishii N, Kitajima Y, <u>Hashimoto T</u> , Tsuruta D	Anti-BP180-type mucous membrane pemphigoid immunoglobulin G shows heterogeneity of internalization of BP180/collagen XVII into keratinocyte cytoplasm.	Med Mol Morphol	2015 Dec 10. [Epub ahead of print].
Yamate T, Shono T, Shimada H, Ishikawa K, Hatano Y, Kohno K, Yamamoto T, Fujimoto W, Yamaguchi M, Aoyama Y, Ishii N, <u>Hashimoto T</u> , Fujiwara S	Blistering disease associated with diffuse large B cell lymphoma but without autoantibodies.	J Dermatol	2015 Dec 12. doi: 10.1111/1346-8138.13198. [Epub ahead of print].
Hayashi R, Natsuga K, Watanabe M, Iwata H, Shinkuma S, Ito A, Masui Y, Ito M, <u>Shimomura Y</u>	Epidermolysis bullosa acquisita develops in dominant dystrophic epidermolysis bullosa.	J Invest Dermatol	136: 320-323, 2016

著者名	論文タイトル	誌名	巻：頁、出版年(西暦)
Abe Y, Okamura K, Kawaguchi M, Hozumi Y, Aoki H, Kunisada T, Ito S, Wakamatsu K, Matsunaga K, <u>Suzuki T</u>	Rhododenol-induced leukoderma in a mouse model mimicking Japanese skin.	J Dermatol Sci	81:35-43, 2016
Okamura K, Araki Y, Abe Y, Shigyou A, Fujiyama T, Baba A, Kanekura T, Chinen Y, Kono M, Niizeki H, Tsubota A, Konno T, Hozumi Y, <u>Suzuki T</u>	Genetic analyses of oculocutaneous albinism types 2 and 4 with eight novel mutations.	J Dermatol Sci	81:140-142, 2106
Han C, Tomita H, Ohba T, Nishizaki K, Ogata Y, Matsuzaki Y, <u>Sawamura D</u> , Yanagisawa T, Osanai T, Imaizumi T, Matsubara A, Adachi T, Ono K, Okumura K, Murakami M	Modified sympathetic nerve regulation in AKAP5-null mice	Biochem Biophys Res Commun	2016 Jan 22;469(4):897-902
Nakagawa K, Minakawa S, <u>Sawamura D</u> , Hara H	Skin surface imaging of psoriasis vulgaris by using an electron paramagnetic resonance spin probe	J Dermatol Sci	2016 Jan;81(1):71-3
Mizawa M, Makino T, Nakano H, <u>Sawamura D</u> , Shimizu T	Incomplete erythropoietic protoporphyria caused by a splice site modulator homozygous IVS3-48C polymorphism in the ferrochelatase gene	Br J Dermatol	2016 Jan;174(1):172-5
Ohata C, Ishii N, Niizeki H, <u>Shimomura Y</u> , Furumura M, Inoko H, Mitsunaga S, Saiki M, Shigeta M, Fujiwara S, Yamakawa K, Kobayashi S, Kamata M, Inaba M, Ito T, Uhara H, Watanabe R, Ohtoshi S, Ohashi T, Tanaka T, Suzuki M, Sitaru C, Karpati S, Zone JJ, <u>Hashimoto T</u>	Unique characteristics in Japanese dermatitis herpetiformis.	Br J Dermatol	174 (1):180-183, 2016
Geller S, Gat A, Harel A, Mashiah J, Zeeli T, Eming R, Ishii N, Hertl M, Hashimoto T, Sprecher E	Childhood Pemphigus Foliaceus with Exclusive Immunoglobulin G Autoantibodies to Desmocollins.	Pediatr Dermatol	33(1):e10-3, 2016

著者名	論文タイトル	誌名	巻：頁、出版年(西暦)
Tsuchisaka A, Numata S, Teye K, Natsuaki Y, Kawakami T, Takeda Y, Wang W, Ishikawa K, Goto M, Koga H, Sogame R, Ishii N, Takamori S, Hoshino T, Brandt O, Pas Hendri, Fujiwara S, <u>Hashimoto T</u>	Epiplakin is a paraneoplastic pemphigus autoantigen and related to bronchiolitis obliterans in Japanese patients.	J Invest Dermatol	136(2):399-408, 2016
Concha-Garzón MJ, Pérez-Gala S, Solano-López G, Fraga J, Ishii N, <u>Hashimoto T</u> , Daudén E	Ketoprofen-induced lamina lucida-type linear IgA bullous dermatosis.	J Eur Acad Dermatol Venereol	30(2):350-352, 2016
Oh SJ, Lee SE, <u>Hashimoto T</u> , Kim SC	A case of paraneoplastic pemphigus associated with Castleman's disease reacting with multiple autoantigens including laminin 1.	Br J Dermatol	2016 in press, DOI: 10.1111/bjd.14293.
<u>Hashimoto T</u> , Tsuruta D, Yasukochi A, Imanishi H, Sekine H, Fujita T, Wanibuchi H, Gl M, Karpati S, Sitaru C, Zone JJ, Endo D, Abe S, Nishino T, Koji T, Ishii N	Granular C3 dermatosis.	Acta Derm Venereol	2016 in press.
Otsuka Y, Ueno T, Kaneko A, Ito M, Osada S, Funasaka Y, Teye K, Ishii N, <u>Hashimoto T</u> , Kawana S	A case of paraneoplastic pemphigus with IgG and IgA antibodies to various antigens.	J Dermatol	2016 in press.
Teye K, Suga Y, Numata S, Soejima M, Ishii N, Krol RP, Ohata C, Matsuda M, Honma M, Ishida-Yamamoto A, Hamada T, Koda Y, <u>Hashimoto T</u>	A founder deletion of corneodesmosin gene is prevalent in Japanese patients with peeling skin disease: identification of 2 new cases.	J Dermatol Sci	2016 in press.
Witte M, Koga H, <u>Hashimoto T</u> , Ludwig RJ, Bieber K	Discovering potential drug-targets for personalized treatment of autoimmune disorders - what we learn from Epidermolysis bullosa acquisita.	Expert Opin Ther Tar	2016 in press.

著者名	論文タイトル	誌名	巻：頁、出版年(西暦)
<u>Hashimoto T</u>	Collaboration between dermatologists and dentists in autoimmune bullous diseases and IgA antibodies in pemphigus.	Br J Dermatol	2016 in press.
Li X, Qian H, Sogame R, Hirako Y, Tsuruta D, Ishii N, Koga H, Tsuchisaka A, Jin Z, Tsubota K, Fukumoto A, Sotozono C, Kinoshita S, <u>Hashimoto T</u>	Integrin 4 is a major target antigen in pure ocular mucous membrane pemphigoid.	Eur J Dermatol	2016 in press.
Ikawa T, Tada Y, Ohnishi T, Miyagaki T, Watanabe R, Ishii N, <u>Hashimoto T</u> , Watanabe S	A case of bullous pemphigoid with IgG anti-LAD-1 antibodies without evident erythema and eosinophil infiltration.	Acta Derm Venereol	2016 in press.
Okamura K, Abe Y, Araki Y, Hozumi Y, Kawaguchi M, <u>Suzuki T</u>	Behavior of melanocytes and keratinocytes in reticulate acropigmentation of Kitamura.	Pigment Cell Melanoma Res	in press
Rokunohe A, Matsuzaki Y, Rokunohe D, Sakuraba Y, Fukui T, Nakano H, <u>Sawamura D</u>	Immunosuppressive effect of adipose-derived stromal cells on imiquimod-induced psoriasis in mice	J Dermatol Sci	in press
Makino T, Shimizu K, Mizawa M, Nakano H, <u>Sawamura D</u> , Shimizu T	A novel deletion mutation of the ATP2C1 gene in a family with Hailey-Hailey disease	Eur J Dermatol	in press
<u>Hashimoto T</u> , Ohzono A, Ishii N	'Reply to: Clinical and immunological findings in 104 cases of paraneoplastic pemphigus': reply from the authors.	Br J Dermatol	2016 Jan 21. doi: 10.1111/bjd.14381. [Epub ahead of print].
<u>Hashimoto T</u> , Hirako Y, Tsuruta D	4 integrin in hereditary and acquired mucocutaneous diseases.	Exp Dermatol	2016 Feb 2. doi: 10.1111/exd.12961. [Epub ahead of print].

平成27年度 研究業績

雑誌			
和文			
著者名	論文タイトル	誌名	巻：頁、出版年(西暦)
高橋勇人、天谷雅行	デスマグレイン3特異的T細胞によって誘導される多彩な皮膚病理	実験医学	33 (12 (増刊)) : 1948-1953, 2015
田中諒、福田桂太郎、平井郁子、 <u>船越建</u> 、高江雄二郎、天谷雅行、 <u>田中勝</u>	二次性細菌感染により壊疽性膿瘡様皮疹を呈した水疱性類天疱瘡の1例	臨床皮膚科	69 (8) : 554-559, 2015
中原とも子、高木敦、住吉孝二、山上淳、神谷浩二、 <u>青山裕美</u> 、 <u>岩月啓氏</u> 、池田志孝	抗デスマグレイン3抗体価が高値・蛍光抗体間接法が陰性を示す尋常性天疱瘡寛解例2例の血清解析	日本皮膚科学会誌	125(8) : 1593-1599, 2015
日本皮膚科学会膿疱性乾癬(汎発型)診療ガイドライン作成委員会 <u>照井正</u> 、 <u>秋山真志</u> 、池田志孝、 <u>小澤明</u> 、 <u>金蔵拓郎</u> 、 <u>黒沢美智子</u> 、 <u>小宮根真弓</u> 、 <u>佐野栄紀</u> 、 <u>根本治</u> 、 <u>武藤正彦</u> 、 <u>山西清文</u> 、 <u>岩月啓氏</u>	膿疱性乾癬(汎発型)診療ガイドライン2014年度版	日本皮膚科学会誌	(12) : 2211-2257, 2015
<u>坂本淳</u> 、 <u>植木理恵</u> 、池田志孝	限局性Darier病の1例	皮膚科の臨床	(57) : 1536-1539, 2015
<u>大熊慶湖</u> 、池田志孝	難治性皮膚疾患とアフェレシス	腎臓内科・泌尿器科	1(6) : 607-615, 2015
<u>杉本佐江子</u> 、 <u>青山裕美</u> 、 <u>岩月啓氏</u>	地固め期と治療維持期の天疱瘡に対する免疫抑制剤によるアドオン効果の検討	日本皮膚科学会雑誌	125 : 1911-1917, 2015
<u>橋本 隆</u>	自己免疫性水疱症の最新の知見	日本臨床皮膚科医会雑誌	32(2) : 170-174
<u>橋本 隆</u> 、 <u>米田耕造</u>	角化症と水疱症 その基礎と臨床 自己免疫性水疱症の自己抗原解析と新しい分類法	西日本皮膚科	121(3) : 281, 2015

著者名	論文タイトル	誌名	巻：頁、出版年(西暦)
沼田早苗、Teye Kwesi、Krol Rafal、濱田尚宏、松田光弘、須賀 康、橋本 隆	Peeling skin disease におけるCDSN遺伝子を含めた6遺伝子のホモ接合性欠失の同定	日本遺伝カウンセリング学会誌	36(2) : 77, 2015
石井文人、大園綾花、大山文悟、大畑千佳、橋本 隆	CLEIA法を用いた抗デスモグレイン抗体測定の臨床的検討	西日本皮膚科	77(2) : 179, 2015
金 哲雄、古村南夫、松本満、橋本 隆	皮膚自己抗原解析による胸腺における中枢性免疫寛容機序の解明	日本皮膚科学会雑誌	125(4) : 963, 2015
永田 寛、石井文人、丸田康夫、大畑千佳、牧野輝彦、清水忠道、橋本 隆、名嘉眞武国	Duhring疱疹状皮膚炎の1例	日本皮膚科学会雑誌	125(4) : 916, 2015
秀 道広、岩本和真、大澤 勲、本田大介、小豆澤宏明、鈴木大士、山下浩平、田中 彰、パワンカール ルビー	WAO Guideline for the Management of Hereditary Angioedema 遺伝性血管性浮腫診療のためのWAOガイドライン	アレルギー	64 : 1215-1241, 2015
藤本 智子、横関 博雄	原発性手掌多汗症に対する長期50%塩化アルミニウム外用剤使用の効果と副作用の検討	Journal of Environmental Dermatology and Cutaneous Allergology	9(4) : 238-242, 2015
藤本 智子、横関 博雄、片山 一朗、金田 眞理、室田 浩之、田村 直俊、菅野 範英、吉岡 洋、玉田 康彦、四宮 滋子、岩瀬 敏、犬飼 洋子、原発性局所多汗症診療ガイドライン策定委員会	日本皮膚科学会ガイドライン 原発性局所多汗症診療ガイドライン2015年改訂版	日本皮膚科学会雑誌	125(7) : 1379-1400, 2015

～ プログラム・抄録集 ～

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)
稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班
平成27年度 第1回総会

日 時: 平成27年6月26日(金)11:00～16:00

場 所: 慶應義塾大学病院 2号館 11階中会議室

(住所) 〒160-8582 東京都新宿区信濃町35

TEL 03-3353-1211(代表) / FAX 03-3351-6880(医局)

<< 稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班 第1回総会 >>
研究代表者 天谷 雅行

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 総武線「信濃町」駅下車、徒歩約 1 分

地下鉄 都営大江戸線「国立競技場」駅下車(A1 番出口)、徒歩約 5 分

丸の内線「四谷三丁目」駅下車(1番出口)、徒歩約15分
半蔵門線・銀座線「青山一丁目」駅下車(0番出口)、徒歩約15分
バス 新宿駅西口-品川車庫(品97)「信濃町駅前(慶應病院前)」下車
早大正門-渋谷駅東口(早81)「四谷第六小学校入口」下車
車 首都高速4号線外苑出口、外苑東通り四谷方面すぐ
(駐車スペース(有料)に限りがありますので、お車での来院はなるべくご遠慮下さい。)

発表形式、その他

▷ 発表時間 : 1演題につき10分間

▷ 対応ソフト・メディア

Windows

- ・ 内蔵ソフト : Windows 7、Power Point 2010
- ・ 対応メディア : USB、CD-Rom

Mac

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

パソコンをご持参の際には、外部モニター接続端子をご確認下さい。

<プログラム>

11:00-11:10

厚生労働省健康局疾病対策課よりご挨拶

厚生労働省健康局疾病対策課
岩佐景一郎

11:10-11:20

稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究の今後

研究代表者 天谷雅行

11:20-12:30

分担研究者成果発表 I

座長 岩月啓氏

01 天疱瘡ガイドラインに準拠した治療による寛解導入率の検討 ～慶應義塾大学病院で治療を行った62例のまとめ～

栗原佑一、山上 淳、宮本樹里亜、角田梨沙、舩越 建、谷川瑛子、
天谷雅行
慶應義塾大学

02 天疱瘡における免疫抑制剤使用の適正化の検討

青山裕美
川崎医科大学附属川崎病院

03 本邦における天疱瘡の遺伝的背景の探索

下村 裕¹、橋本 隆²、新関寛徳³、青山裕美⁴、藤原 浩¹、山上 淳⁵、
武藤正彦⁶、天谷雅行⁵
新潟大学¹、久留米大学²、国立成育医療研究センター³、岡山大学⁴、慶應義塾
大学⁵、山口大学⁶

04 水疱性類天疱瘡(後天性表皮水疱症を含む)の診断基準および重症度基準の策定

氏家英之、西江 渉、清水 宏

北海道大学

座長 澤村大輔

05 皮膚難病に関する国際分類と診断・重症度基準の標準化

岩月啓氏
岡山大学

06 膿疱性乾癬の疫学調査とQoL調査、ならびに診療ガイドラインの改訂

照井 正¹、葉山惟大¹、藤田英樹¹、黒澤美智子²、岩月啓氏³
日本大学¹、順天堂大学²、岡山大学³

07 表皮水疱症診療ガイドライン

玉井克人¹、澤村大輔²
大阪大学¹、弘前大学²

～ **昼食休憩(12:30-13:30)** ～

13:30-15:00

分担研究者成果発表 II

座長 池田志孝

08 先天性魚鱗癬の重症度判定とQOL調査

池田志孝¹、秋山真志²、黒沢美智子³
順天堂大学医学部皮膚科¹、名古屋大学医学部皮膚科²、順天堂大学医学部衛生学³

09 道化師様魚鱗癬、常染色体劣性遺伝性魚鱗癬の臨床疫学調査

秋山真志¹、柴田章貴¹、棚橋華奈¹、池田志孝²
名古屋大学¹、順天堂大学²

10 弾性線維性仮性黄色腫診療ガイドラインの策定に向けて.I

大久保佑美¹、宇谷厚志¹、北岡 隆²、前村浩二³、田村 寛⁴、山本洋介⁵
長崎大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚病態学¹、長崎大学大学院医歯薬学
総合研究科眼科・視覚科学²、長崎大学大学院医歯薬学総合研究科循環器内
科学³、京都大学医学部附属病院医療情報企画部⁴、京都大学医学部附属病院
臨床研究総合センター⁵

11 眼皮膚白皮症の診療ガイドラインの改定：診断基準と重症度分類の策定

鈴木民夫¹、深井和吉²、大磯直毅³、山下英俊⁴、佐藤美保⁵
山形大学皮膚科¹、大阪市立大学²、近畿大学³、山形大学眼科⁴、
浜松医科大学眼科⁵

12 特発性後天性全身性無汗症の重症度と QOL の相関性に関する検討

横関博雄、宗次太吉
東京医科歯科大学皮膚科

座長 武藤正彦

13 我が国における遺伝性血管性浮腫診療の現状と課題

秀 道広
広島大学

14 膿疱性乾癬診療ガイドライン複数項目の実態把握(臨床調査個人票データベースを用
いて)

黒沢美智子¹、照井 正²、青山裕美³、岩月啓氏³、池田志孝⁴、天谷雅行⁵
順天堂大医学部衛生学¹、日本大学医学部皮膚科²、岡山大学大学院医歯薬学
総合研究科皮膚学分野³、順天堂大学医学部皮膚科⁴、慶應義塾大学医学部皮
膚科⁵

15 生体試料バンク事業の推進に向けた取組み

武藤正彦¹、秋山真志²、岩月啓氏³、天谷雅行⁴、清水 宏⁵、石河 晃⁶、
池田志孝⁷、錦織千佳子⁸、山西清文⁹、金田眞理¹、新関寛徳¹¹、松山晃文¹²、
橋本 隆¹³、宇谷厚志¹⁴、下村 裕¹⁵
山口大学¹、名古屋大学²、岡山大学³、慶應義塾大学⁴、北海道大学⁵、東邦大

学⁶、順天堂大学⁷、神戸大学⁸、兵庫医科大学⁹、大阪大学¹⁰、国立成育医療研究センター¹¹、医薬基盤・健康・栄養研究所¹²、久留米大学¹³、長崎大学¹⁴、新潟大学¹⁵

16 皮膚難病の患者、医療関係者、一般への啓発

橋本 隆

久留米大学皮膚細胞生物学研究所

15:00-15:10

国立保健医療科学院研究事業推進官よりご挨拶

国立保健医療科学院 研究事業推進官

健康危機管理研究部 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

15:10-15:30

事務局連絡(平成27年度 第2回総会の日程調整など)

事務局 山上 淳

15:30-15:50

閉会挨拶

研究代表者 天谷雅行

<抄録集>

01 天疱瘡ガイドラインに準拠した治療による寛解導入率の検討 ～慶應義塾大学病院で治療を行った62例のまとめ～

**栗原佑一、山上 淳、宮本樹里亜、角田梨沙、松越 建、谷川瑛子、天谷雅行
慶應義塾大学**

臨床症状スコア(PDAI)が導入された2009年以降当科を受診した天疱瘡患者で、診療ガイドラインに準拠して初期治療を行った62例(尋常性天疱瘡39例、落葉状天疱瘡20例、増殖性天疱瘡3例)について検討した。

症例は重症32例、中等症27例、軽症3例で、全例にPSL(0.5mg/kg/日;6例/平均PDAI 15.3、1mg/kg/日;56例/平均PDAI 34.0)を投与し、必要に応じて追加治療を行った。

PSL0.2mg/kg/日もしくは10mg/日で皮疹を認めない寛解への導入率は95.2%(59/62例)であった(1年以内の寛解は83.2%)。72.6%(45/62例)の症例でなんらかの有害事象を生じたが、適切に対応可能なものであった。重篤な有害事象(grade3以上)として、MRSA皮膚膿瘍、CMV感染症、カリニ肺炎、白血球減少症、大腿骨頸部骨折、深部静脈血栓症/肺塞栓があった。

02 天疱瘡における免疫抑制剤使用の適正化の検討

**青山裕美
川崎医科大学附属川崎病院**

天疱瘡治療では、内服ステロイド療法が基本治療となり各種治療を併用する。疾患の長期予後は、疾患の再燃とステロイド長期投与の副作用の2点が問題になる。この相反する問題を解決するために初期治療で免疫抑制剤の併用効果を疾患制御と長期予後の観点から調査したいと考える。まずパイロットスタディとして、岡山大学皮膚科の過去3年間の治療例の臨床統計を紹介し、H27年度に後ろ向き調査と前向き調査の計画を提案する。

03 本邦における天疱瘡の遺伝的背景の探索

下村 裕¹、橋本 隆²、新関寛徳³、青山裕美⁴、藤原 浩¹、山上 淳⁵、

武藤正彦⁶、天谷雅行⁵

**新潟大学¹、久留米大学²、国立成育医療研究センター³、岡山大学⁴、慶應義塾大学⁵、
山口大学⁶**

天疱瘡は、他の自己免疫疾患同様に、ある特定の HLA 型など遺伝的素因の関与が提唱されてきた。本研究班では、日本人における天疱瘡の発症に関わる遺伝的背景を更に明らかにするためにゲノム解析を進めており、これまでに 96 名分の患者試料を SNP アレイで解析済みである。平成 26 年度に、約 100 名分の新規の血液試料またはゲノム DNA が遺伝子解析機関である新潟大学に送付された。現在までに、すべての血液試料から良質なゲノム DNA を抽出し保管している。本年度中にこれらの追加試料も SNP アレイで解析する予定であり、得られた情報が本症ガイドラインの最適化のために有効に活用されることが期待される。

04 水疱性類天疱瘡(後天性表皮水疱症を含む)の診断基準および重症度基準の策定

氏家英之、西江 渉、清水 宏

北海道大学

水疱性類天疱瘡、後天性表皮水疱症、粘膜類天疱瘡などを含む“抗基底膜部自己免疫性水疱症”は副腎皮質ステロイドの全身投与を要することが多く、合併症等で治療に難渋する例も少なくない。正確な診断のもとに重症度を評価し、適切な治療を早急に開始することが重要である。今回、抗基底膜部自己免疫性水疱症の診断基準および重症度基準を策定した。また、現状に適合した実用的な診療ガイドラインの作成を目的として、水疱性類天疱瘡診療ガイドライン策定委員会を立ち上げた。現在、ガイドラインの素案作成を行っている。

05 皮膚難病に関する国際分類と診断・重症度基準の標準化

岩月啓氏

岡山大学

皮膚難病克服にあたり、国際的コンセンサスを得た診断名、分類、診断・重症度基準を用いることは、診療の基本であり、国際的に通用するガイドライン作成

に不可欠である。さらに、皮膚難病の対象領域の設定や、グローバルな臨床試験を推進するためにも重要である。皮膚難病診療に取り組む医師・研究者に最新情報を提供するため、平成 27 年 12 月 13 日(日)に、皮膚難病に関する三研究班が共同で、海外の研究者を招聘した国際シンポジウムを計画している。

06 膿疱性乾癬の疫学調査と QoL 調査、ならびに診療ガイドラインの改訂

照井 正¹、葉山惟大¹、藤田英樹¹、黒澤美智子²、岩月啓氏³

日本大学¹、順天堂大学²、岡山大学³

H15 年から 19 年にかけて岡山大学が SF-36v2 を用いた横断的な QoL 調査を行っている。その結果、GPP 患者群の QoL の特徴として SF-36v2 の下位尺度の得点が低下していた。近年、GPP 治療に生物学的製剤が導入され GPP の治療は以前より効果の高いものとなっている。本研究では以前の横断的疫学調査と比較して統計学的に患者の QoL がどのように変化したかを解析する。さらに、prospective な調査として新規患者の初診時、生物学的製剤導入時、導入後半年にそれぞれ QoL 調査を行い、治療による QoL の改善を評価する。現在、本アンケート調査の参加の可否を問う一次アンケートを準備しており、日本皮膚科学会の定める研修指定施設に送付する予定である。また二次アンケートにおいて患者の病態や QoL を扱うため、当院の倫理委員会に「GPP 患者の QoL 調査」として申請中である。

07 表皮水疱症診療ガイドライン

玉井克人¹、澤村大輔²

大阪大学¹、弘前大学²

平成 26 年度は表皮水疱症診断基準および重症度判定基準を作成した。平成 27 年度は、これら診断基準、重症度判定基準をもとにして得られた情報を整理しつつ、表皮水疱症に対する診療ガイドラインを作成する。具体的には疾患概念を整理するとともに、診断基準、重症度判定基準を用いた特定疾患認定ガイドライン作成し、さらに新しい治療法開発の現状を見据えた治療ガイドラインを作成する予定である。

08 先天性魚鱗癬の重症度判定とQOL 調査

池田志孝¹、秋山真志²、黒沢美智子³

順天堂大学医学部皮膚科¹、名古屋大学医学部皮膚科²、順天堂大学医学部衛生学³

申請した班研究のスケジュールに従って「先天性魚鱗癬」の重症度判定とQOL調査を行うため、まずは「表皮融解性魚鱗癬」について調査を開始した。

平成27年1月29日に順天堂大学医学部倫理審査承認を得て、平成27年2月27日に調査を開始した。方法は、調査対象46施設(56例)に調査依頼状、調査流れ図と調査票一式(重症度調査票とQOL調査票)をレターパックにて送付した。対象は、当研究班が2003年・2010年に実施した全国疫学調査で協力戴いた施設、当研究班の疾病登録に協力戴いている施設、医中誌の検索で表皮融解性魚鱗癬の症例報告があった施設の46施設56例である。

現在の所、回収8施設(重症度調査票9例、QOL調査票7例)、現在該当症例なしとの連絡5施設7例である。

09 道化師様魚鱗癬、常染色体劣性遺伝性魚鱗癬の臨床疫学調査

秋山真志¹、柴田章貴¹、棚橋華奈¹、池田志孝²

名古屋大学¹、順天堂大学²

本班の申請スケジュールにおける「先天性魚鱗癬の重症度判定とQOL調査の施行」にむけて、今回は、第一歩として、「道化師様魚鱗癬」と「道化師様魚鱗癬以外の常染色体劣性遺伝性魚鱗癬(先天性魚鱗癬様紅皮症、葉状魚鱗癬を含む)」についての臨床調査に着手した。今回の臨床疫学調査の方法は、平成22年度に我々が施行した道化師様魚鱗癬臨床疫学調査に準じるもので、本邦の主要皮膚科、小児科、新生児科診療施設にアンケートを送付する計画である。また、日本人における「道化師様魚鱗癬」と「道化師様魚鱗癬以外の常染色体劣性遺伝性魚鱗癬(先天性魚鱗癬様紅皮症、葉状魚鱗癬を含む)」の主要病因遺伝子の一つである *ABCA12* については、本邦例に限らず、世界的に病因遺伝子変異として報告されている変異について文献的に検索し、当施設での情報と統合し、遺伝子変異についての最新の情報を集積しつつ有る。

10 弾性線維性仮性黄色腫診療ガイドラインの策定に向けてI

大久保佑美¹、宇谷厚志¹、北岡 隆²、前村浩二³、田村 寛⁴、山本洋介⁵

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚病態学¹、長崎大学大学院医歯薬学総合研究科眼科・視覚科学²、長崎大学大学院医歯薬学総合研究科循環器内科学³、京都大学医学部付属病院医療情報企画部⁴、京都大学医学部付属病院臨床研究総合センター⁵

弾性線維性仮性黄色腫(PXE)は、進行性に弾性線維の石灰化と変性が発生し、弾性線維に富む組織(皮膚、網膜、動脈など)に障害が生じる。皮膚と眼病変はQOLを著しく損ない、動脈石灰化による全身の虚血性症状は生命予後を大きく左右する。これまでに皮膚科、眼科、循環器科の協力を得て重症度判定基準の作成が完了し、平成27年度指定難病に組み込まれた。登録患者数はこの1年間で5例増え、遺伝子解析した総数は99例となった。今回は皮膚症状の重症度調査をアンケート方式にて行ったのでこれを報告する。またCQを策定しPXE患者の診療ガイドラインの作成に臨んでいる。

11 眼皮膚白皮症の診療ガイドラインの改定：診断基準と重症度分類の策定

鈴木民夫¹、深井和吉²、大磯直毅³、山下英俊⁴、佐藤美保⁵

**山形大学皮膚科¹、大阪市立大学²、近畿大学³、山形大学眼科⁴、
浜松医科大学眼科⁵**

2014年に発表された日本皮膚科学会の眼皮膚白皮症診療ガイドラインの中では、診断基準と重症度分類について明確な記載がない。そこで、ガイドラインの有用性を高めるために、昨年度本研究班で策定した診断基準案と重症度分類案をガイドラインに盛り込む等の改訂を行なう。そのために、まずは診断基準案と重症度分類案の妥当性を検証する。また、Clinical Questionについても再検討する。なお、眼皮膚白皮症の診療、特に生活指導においては、眼科的な視点が必須であるため、眼科医と協力しながら進める予定にしている。

12 特発性後天性全身性無汗症の重症度とQOLの相関性に関する検討

横関博雄、宗次太吉

東京医科歯科大学皮膚科

昨年度、特発性後天性全身性無汗症診療ガイドライン改定し重症度の点数化を追加した。点数化の方法は無汗症病変部の面積で皮膚の範囲、痛みの範囲、コリン性蕁麻疹の膨疹出現部位も皮膚の範囲で評価した。熱中症の症状の程度は熱中症のガイドラインに準じて点数化して重症度の評価を行った。痛みは進行した患者では欠如することがあり重症度を反映しないこともあるが、痛みはQOLに深くかわるためスコアリング項目に採用した。また、今年厚生労働省難病特定疾患に追加となり新たに無汗、減汗部位の皮膚の領域の%だけで重症度を策定した。今年度、今回策定したAIGAの重症度とQOLとの相関関係を検討する。

13 我が国における遺伝性血管性浮腫診療の現状と課題

秀 道広

広島大学

遺伝性血管性浮腫(HAE)は、遺伝的素因の上に皮膚、粘膜に種々の程度の血管性浮腫が出没する疾患で、多くがC1エステラーゼ阻害因子(C1-INH)遺伝子の欠損(type I)または変異(type II)による。我が国では原発性免疫不全症の中の補体欠損症に含まれ、その患者数は長らく50例程度とされてきたが、近年認知が拡大し、平成27年末までに300人あまりの患者が診断された。しかし、海外での発症頻度は5-10万人に一人で、我が国ではさらに2000人程度の患者が潜在している可能性がある。治療では、現在我が国では急性発作時のC1-INHの注射に保険適応があるが、他に、患者の状態により短期予防、長期予防、長期補充療法が必要で、海外ではさらに患者による自己投与も進められている。今後、我が国でどのように診断と治療を行うべきか、専門家によるコンセンサスと診療体制の整備が必要である。

14 膿疱性乾癬診療ガイドライン複数項目の実態把握(臨床調査個人票データベースを用いて)

黒沢美智子¹、照井 正²、青山裕美³、岩月啓氏³、池田志孝⁴、天谷雅行⁵

順天堂大医学部衛生学¹、日本大学医学部皮膚科²、岡山大学大学院医歯薬学総合

研究科皮膚学分野³、順天堂大学医学部皮膚科⁴、慶應義塾大学医学部皮膚科⁵

膿疱性乾癬診療ガイドライン 2014 年度版の各 Clinical Question(CQ)について、昨年度臨床調査個人票データベースを用いて実態を示すことが可能か確認した。臨床調査個人票データベースは今後新しい難病データベースに移行する予定であるが、平成 26 年末までは臨床調査個人票データベースに情報が集積されている。今年度は複数の治療法の組み合わせや小児の治療実態、合併症(関節症、眼症状)の把握、合併症がある場合どのような治療法が選択されているかを確認する。また、年度別データの連結作業を行い、頻回再発や合併症(関節症)のリスク要因をコホート研究の手法で分析を試みる。発症初期の段階でどの要因が頻回再発や合併症のリスクを何倍高くしているのか分析し予防の可能性を探る。

15 生体試料バンク事業の推進に向けた取組み

**武藤正彦¹、秋山真志²、岩月啓氏³、天谷雅行⁴、清水 宏⁵、石河 晃⁶、池田志
孝⁷、錦織千佳子⁸、山西清文⁹、金田真理¹、新聞寛徳¹¹、松山晃文¹²、橋本 隆¹³、宇
谷厚志¹⁴、下村 裕¹⁵**

**山口大学¹、名古屋大学²、岡山大学³、慶應義塾大学⁴、北海道大学⁵、東邦大学⁶、順
天堂大学⁷、神戸大学⁸、兵庫医科大学⁹、大阪大学¹⁰、国立成育医療研究センター¹¹、
医薬基盤・健康・栄養研究所¹²、久留米大学¹³、長崎大学¹⁴、新潟大学¹⁵**

本研究班に設置されている「生体試料」分科会は、国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所との共同事業形態を採りつつ、当該疾患に係る DNA 遺伝子の保管・分譲業務を平成 21 年度より展開している。本研究班外の研究者にも生体試料を分譲した実績を持つ。

拡大指定難病の策定に対応すべく、取り扱う疾患対象を従来の 7 疾患(天疱瘡、膿疱性乾癬、表皮水疱症、先天性魚鱗癬、神経線維腫症、結節性硬化症、色素性乾皮症)に加え、新たに類天疱瘡(後天性表皮水疱症を含む)と弾性線維性仮性黄色腫の2疾患を組み入れた。

本分科会は「生体試料バンク」の事業展開に関し、診療ガイドラインの改定や治療法の開発に結びつくような高品質の生体試料の開発に取り組むことを目標とする。

16 皮膚難病の患者、医療関係者、一般への啓発

橋本 隆

久留米大学皮膚細胞生物学研究所

本研究班の本年度の研究として、私どもの施設では、昨年度に引き続いて、各種皮膚難病の研究・診療の現状について、患者、医療関係者、一般社会への啓発活動を行う。本年度は、主に、天疱瘡、類天疱瘡、表皮水疱症、重症魚鱗癬について、対応する患者会と連携して、医学的サポートとアンケート等による情報収集を行う。さらに、本研究班のホームページ上に、皮膚難病の研究・診療の現状に関するコンテンツを発表する。さらに、来年度に向けて、新しいリーフレットの作成と市民公開講座の開講の可能性に関する基礎的検討を開始する。

平成27年度第2回総会日程

▷ 候補日:

2015年10月7日(水) 11:00-16:00(予定)

2015年10月9日(金) 11:00-16:00(予定)

2015年10月28日(水) 11:00-16:00(予定)

2015年11月4日(水) 11:00-16:00(予定)

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

御手洗 華子 mitahana@keio.jp

～ プログラム・抄録集 ～

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)

稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班

平成27年度 第2回総会

日 時: 平成27年10月28日(水)14:00～18:00

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) / FAX 03-3351-6880(医局)

<< 稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班 第2回総会 >>

研究代表者 天谷 雅行

丸の内線「四谷三丁目」駅下車(1番出口)、徒歩約15分
半蔵門線・銀座線「青山一丁目」駅下車(0番出口)、徒歩約15分
バス 新宿駅西口-品川車庫(品97)「信濃町駅前(慶應病院前)」下車
早大正門-渋谷駅東口(早81)「四谷第六小学校入口」下車
車 首都高速4号線外苑出口、外苑東通り四谷方面すぐ
(駐車スペース(有料)に限りがありますので、お車での来院はなるべくご遠慮下さい。)

発表形式、その他

▷ 発表時間 : 1演題につき10分間

▷ 対応ソフト・メディア

Windows

- ・ 内蔵ソフト : Windows 7、Power Point 2010
- ・ 対応メディア : USB、CD-Rom

Mac

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

パソコンをご持参の際には、外部モニター接続端子をご確認下さい。

<プログラム>

14:00-14:15

研究代表者挨拶

研究代表者 天谷雅行

14:15-14:20

国立保健医療科学院研究事業推進官よりご挨拶

国立保健医療科学院 研究事業推進官

健康危機管理研究部 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

14:20-15:40

分担研究者成果発表 I

座長 青山裕美

01 ステロイド治療抵抗性の自己免疫性水疱症患者を対象とした Rituximab の効果・安全性の探索的研究(RTX-BD)の報告

栗原佑一¹⁾、山上 淳¹⁾、宮本樹里亜¹⁾、舩越 建¹⁾、谷川瑛子¹⁾、天谷雅行¹⁾、岩月啓氏²⁾、青山裕美³⁾、石井文人⁴⁾、清水 宏⁵⁾、西江 渉⁵⁾

慶應義塾大学¹⁾、岡山大学²⁾、川崎医科大学³⁾ 久留米大学⁴⁾、北海道大学⁵⁾

02 天疱瘡における初期治療と予後に関する調査計画

青山裕美

川崎医科大学

03 新規 ELISA 法による粘膜類天疱瘡の診断効率向上の試み

氏家英之、西江 渉、泉 健太郎、清水 宏

北海道大学

04 表皮水疱症重症度判定基準と診療ガイドラインとの連動について

玉井克人¹⁾、澤村大輔²⁾、下村 裕³⁾

大阪大学¹⁾、弘前大学²⁾、新潟大学³⁾

座長 宇谷厚志

05 膿疱性乾癬の疫学調査と QoL 調査、ならびに診療ガイドラインの改訂

葉山惟大¹⁾、藤田英樹¹⁾、照井 正¹⁾、岩月啓氏²⁾

日本大学¹⁾、岡山大学²⁾

06 膿疱性乾癬の合併症(関節症)発症リスク分析計画(臨床調査個人票データベースを用いて)

黒沢美智子¹⁾、照井 正²⁾、青山裕美³⁾、岩月啓氏⁴⁾、池田志孝⁵⁾、天谷雅行⁶⁾

順天堂大学医学部衛生学¹⁾、日本大学²⁾、川崎医科大学³⁾、岡山大学⁴⁾、順天堂大学
医学部皮膚科⁵⁾、慶應義塾大学⁶⁾

07 日本人眼皮膚白皮症のサブタイプ別頻度

鈴木民夫、阿部優子、岡村 賢、荒木勇太、穂積 豊

山形大学

08 弾性線維性仮性黄色腫診療ガイドラインの策定に向けて.第 報

宇谷厚志¹⁾、大久保佑美¹⁾、北岡 隆²⁾、前村浩二³⁾、田村 寛⁴⁾、山本洋介⁵⁾

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚病態学¹⁾、長崎大学大学院医歯薬学総合
研究科眼科・視覚科学²⁾、長崎大学大学院医歯薬学総合研究科循環器内科学³⁾、京
都大学医学部附属病院医療情報企画部⁴⁾、京都大学医学部附属病院臨床研究総合
センター⁵⁾

～ 休憩(15:40-16:20) ～

16:20-17:30

分担研究者成果発表 II

座長 横関博雄

09 先天性魚鱗癬の重症度判定と QOL 調査(経過報告)

池田志孝¹⁾、秋山真志²⁾、黒沢美智子³⁾

順天堂大学医学部皮膚科¹⁾、名古屋大学²⁾、順天堂大学医学部衛生学講座³⁾

10 道化師様魚鱗癬と魚鱗癬症候群の臨床疫学像の調査

秋山真志、村瀬千晶、武市拓也、杉浦一充、柴田章貴、小川 靖、河野通浩

名古屋大学

11 特発性後天性全身性無汗症(AIGA)の QOL と重症度の相関に関する調査

宗次太吉¹⁾、藤本智子²⁾、横関博雄¹⁾

東京医科歯科大学¹⁾、都立大塚病院²⁾

座長 秋山真志

12 生体試料バンク事業の運営 2015

武藤正彦¹⁾、秋山真志²⁾、岩月啓氏³⁾、天谷雅行⁴⁾、清水 宏⁵⁾、石河 晃⁶⁾、池田志孝⁷⁾、錦織千佳子⁸⁾、山西清文⁹⁾、金田眞理¹⁰⁾、新関寛徳¹¹⁾、松山晃文¹²⁾、橋本 隆¹³⁾、宇谷厚志¹⁴⁾、下村 裕¹⁵⁾

山口大学¹⁾、名古屋大学²⁾、岡山大学³⁾、慶應義塾大学⁴⁾、北海道大学⁵⁾、東邦大学⁶⁾、順天堂大学⁷⁾、神戸大学⁸⁾、兵庫医科大学⁹⁾、大阪大学¹⁰⁾、国立成育医療研究センター¹¹⁾、医薬基盤・健康・栄養研究所¹²⁾、久留米大学¹³⁾、長崎大学¹⁴⁾、新潟大学¹⁵⁾

13 統括的ゲノム解析の進歩報告

下村 裕¹⁾、橋本 隆²⁾、新関寛徳³⁾、青山裕美⁴⁾、藤原 浩⁵⁾、山上 淳⁶⁾、武藤正彦⁷⁾、天谷雅行⁶⁾

新潟大学¹⁾、久留米大学²⁾、国立成育医療研究センター³⁾、川崎医科大学⁴⁾、魚沼基幹病院⁵⁾、慶應義塾大学⁶⁾、山口大学⁷⁾、

14 皮膚難病の患者、医療関係者、一般への啓発

橋本 隆

久留米大学

15 皮膚難病に関する国際シンポジウム 2015(岡山市)の進捗状況について

岩月啓氏

岡山大学

17:30-17:50

事務局連絡(来年のスケジュールその他)

事務局 山上 淳

17:50-18:05

閉会挨拶

研究代表者 天谷雅行

18:30~

懇親会

<抄録集>

01 ステロイド治療抵抗性の自己免疫性水疱症患者を対象とした Rituximab の効果・安全性の探索的研究(RTX-BD)の報告

栗原佑一¹⁾、山上 淳¹⁾、宮本樹里亜¹⁾、松越 建¹⁾、谷川瑛子¹⁾、天谷雅行¹⁾、岩月啓氏²⁾、青山裕美³⁾、石井文人⁴⁾、清水 宏⁵⁾、西江 渉⁵⁾

慶應義塾大学¹⁾、岡山大学²⁾、川崎医科大学³⁾ 久留米大学⁴⁾、北海道大学⁵⁾

2009年～2014年に行われたリツキシマブ臨床試験の結果を報告する。対象症例は、PSL 10mg/日に減量するまでの間に再燃・再発した天疱瘡9名、類天疱瘡1名の計10名。プロトコールに従って、リツキシマブ 375 mg/m²を週1回、合計4回投与し、PSLは1mgまたは0.5mg/kg/日に増量した後に減量した。主要評価項目は有害事象と寛解率で、リツキシマブ投与後40週で臨床症状スコアと抗体価は全例で低下し、50%(5/10例)は寛解(0.2mg/日以下のPSLで2ヶ月以上皮疹を認めない状態)となった。全例で何らかの有害事象を生じ、のべ37件のうち20件が感染症であった。重篤な有害事象としてカリニ肺炎1例、化膿性肩関節炎1例を生じたが、入院加療で治癒した。リツキシマブは、難治性自己免疫性水疱症に対して有効な治療法と考えられ、今後日本でも使用できる環境が整えられることが望ましい。

02 天疱瘡における初期治療と予後に関する調査計画

青山裕美

川崎医科大学

天疱瘡の初期治療はステロイド内服療法を基本に、パルス療法、血漿交換療法、IVIg、免疫抑制剤が併用療法ととらえられている。将来リツキサンが使用できるようになることも考慮し、併用療法の選択基準をある程度明確にする必要がある。すでに慶應大学皮膚科では、初期治療と治療のアウトカム、合併症の調査を終え成果を報告されている。さらに研究班として複数施設での傾向をつかむために、本研究班のレジストリシステムを利用して調査を行いたい。調査項目を提示する。

03 新規ELISA法による粘膜類天疱瘡の診断効率向上の試み

氏家英之、西江 渉、泉 健太郎、清水 宏

北海道大学

粘膜類天疱瘡は粘膜病変を主体とする類天疱瘡群の一亜型で、表皮真皮境界部接合を担う17型コラーゲン(COL17、BP180)C末端やラミニン332を主な標的抗原とする自己免疫性水疱症である。既存のELISA(CLEIA)法では自己抗体が検出されないことが多く、しばしば診断に難渋する。粘膜病変は難治性であることが多く、特に眼症状は進行すると失明に至ることもあり、発症早期における正確な診断と適切な治療の選択が重要である。今回、COL17のC末端部を含む全長COL17リコンビナントタンパクを用いた新規ELISA法を用いて、粘膜類天疱瘡患者の血清自己抗体の検出感度について検討した。

04 表皮水疱症重症度判定基準と診療ガイドラインとの連動について

玉井克人¹⁾、澤村大輔²⁾、下村 裕³⁾

大阪大学¹⁾、弘前大学²⁾、新潟大学³⁾

新たに策定された表皮水疱症重症度判定基準は、病型診断に関わらず水疱形成頻度、潰瘍面積、合併症の種類とその程度等により重症度がスコア化されるようにデザインされているのが特徴である。即ち、重症度判定の過程で、水疱新生程度、潰瘍面積、合併症の種類とその程度をおおよそ把握することが可能である。今後作成する診療ガイドラインでは、特に治療法の選択について重症度判定と連動して適切な治療法選択が可能となるべきである。具体的には、創傷被覆材、外用治療、全身治療、再生医療それぞれの選択について、重症度判定過程で自ずと標準的治療が選択できるようにデザインすることが理想である。

05 膿疱性乾癬の疫学調査とQoL調査、ならびに診療ガイドラインの改訂

葉山惟大¹⁾、藤田英樹¹⁾、照井 正¹⁾、岩月啓氏²⁾

日本大学¹⁾、岡山大学²⁾

H15年から19年にかけて岡山大学が治療中患者を含めた汎発性膿疱性乾癬(GPP)患者の横断的QoL調査を行っている。この調査ではSF-36v2を用いてQoL疫学調査を実施し、GPP患者群で8種類の下位尺度の得点が低下している結果が得られた。近年、GPPの治療には生物学的製剤が導入され、高い効果が得られて

いる。本研究の目的は、1) 近年の治療の発達によって GPP 患者の QoL が以前と比べ変化したかの横断的調査と 2) 未治療、再燃患者の QoL を調査し、その治療による変化の前向き調査を実施することである。横断的調査では治療中の患者の QoL を調べ、以前のデータと比較する。前向き調査では未治療・再燃患者の初診時、治療開始時、半年に調査を行い QoL の改善を評価する。現在、調査参加の可否を問う 1 次アンケートを準備しており、日本皮膚科学会研修指定施設に送付する予定である。2 次アンケートで患者の症状、QoL を扱うため、当院の倫理委員会に「汎発性膿疱性乾癬患者の QoL 調査」として申請している。

06 膿疱性乾癬の合併症(関節症)発症リスク分析計画(臨床調査個人票データベースを用いて)

黒沢美智子¹⁾、照井 正²⁾、青山裕美³⁾、岩月啓氏⁴⁾、池田志孝⁵⁾、天谷雅行⁶⁾

順天堂大学医学部衛生学¹⁾、日本大学²⁾、川崎医科大学³⁾、岡山大学⁴⁾、順天堂大学医学部皮膚科⁵⁾、慶應義塾大学⁶⁾

臨床調査個人票データベースは今後新しい難病データベースに移行する予定であるが、平成 26 年末までは臨床調査個人票データベースに情報が集積されている。昨年度、膿疱性乾癬診療ガイドライン 2014 年度版の各 Clinical Question(CQ)について、臨床調査個人票データベースを用いて実態を示すことが可能か確認した。今年度は複数の治療法の組み合わせや小児の治療実態、合併症(関節症、眼症状)の把握と合併症発症のリスク分析を試行する予定で、第一回班会議で途中経過を報告した。

今回、2010 年の更新データ約 1000 例を用いて発症からの経過年別に関節症の合併について確認したところ、発症 1 年目では 0%、2 年目 2.4%、3 年目 10.5%、4 年目 11.8%と上昇していることがわかった。そこで今年度、数年分の新規申請データと更新データの連結作業を行い、合併症(関節症)のリスク要因の分析を試みる。

07 日本人眼皮膚白皮症のサブタイプ別頻度

鈴木民夫、阿部優子、岡村 賢、荒木勇太、穂積 豊

山形大学

2007 年 4 月から 2015 年 3 月までに眼皮膚白皮症(OCA)疑いで当科に遺伝子診断を依頼された症例は 156 例になった。このうち明らかに OCA ではない症例が 9

例あり、計 147 例を遺伝診断した。平均して約 18 例 / 年の頻度であった。解析の結果、OCA1 型 27 例、OCA2 型 9 例、OCA3 型 2 例、OCA4 型 40 例、Hermansky-Pudlak 症候群 (HPS) 1 型 22 例、HPS4 型 2 例、HPS9 型 1 例、Waardenburg 症候群 2 例、原因遺伝子不明 42 例という結果であった。OCA4 型が相対的に多いのが日本人の特徴である。今後は、原因遺伝子不明例を次世代型シーケンサーなどの新しい解析手法で解析する予定である。

08 弾性線維性仮性黄色腫診療ガイドラインの策定に向けて. 第 報

宇谷厚志¹⁾、大久保佑美¹⁾、北岡 隆²⁾、前村浩二³⁾、田村 寛⁴⁾、山本洋介⁵⁾

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚病態学¹⁾、長崎大学大学院医歯薬学総合研究科眼科・視覚科学²⁾、長崎大学大学院医歯薬学総合研究科循環器内科学³⁾、京都大学医学部付属病院医療情報企画部⁴⁾、京都大学医学部付属病院臨床研究総合センター⁵⁾

弾性線維性仮性黄色腫(PXE)は、進行性に弾性線維の石灰化と変性が発生し、弾性線維に富む組織(皮膚、網膜、動脈など)に障害が生じる。いずれも QOL を著しく損ない、動脈石灰化による全身の虚血性症状は生命予後をも左右する。前回の報告では眼病変、心血管病変、消化器病変の重症度が相関する可能性が示唆された。確定診断された患者数は前回の報告からさらに増え 111 例となり、そのうち遺伝子解析した患者総数は 99 例で、現在 6 例が結果待ちである。難治性疾患政策研究事業の環境整備としては、これまでに皮膚科、眼科、循環器科の協力を得て重症度判定基準の作成が完了し、平成 27 年度指定難病に組み込まれた。CQ の候補の収集を終え、現在の PXE 診療ガイドラインの作成への取り組みを中間報告として発表する。

09 先天性魚鱗癬の重症度判定と QOL 調査(経過報告)

池田志孝¹⁾、秋山真志²⁾、黒沢美智子³⁾

順天堂大学医学部皮膚科¹⁾、名古屋大学²⁾、順天堂大学医学部衛生学講座³⁾

「先天性魚鱗癬」の重症度と QOL 調査を行うため、H27 年 1 月順天堂大医学部倫理審査の承認後に「表皮融解性魚鱗癬」の調査を開始した。対象は当班が 2003、

2010年に実施した全国疫学調査の協力施設、当班疾病登録の協力施設、医中誌の検索で表皮融解性魚鱗癬の症例報告があった施設の46施設56例である。2月に調査対象施設に依頼状、調査流れ図と重症度調査票・QOL調査票を送付し、現在まで8施設(重症度調査票9例、QOL調査票7例)から回収された。また該当症例なし(5施設7例)の連絡もあった。回収された重症度調査票9例の年齢は20歳未満4例、30～40歳代3例、60歳代2例であった。症状については鱗屑を認める範囲(%)の平均78.8%(±33.9)、紅斑を認める範囲77.2%(±32.8)、そう痒VASスコア3.4点(±2.8)、皮膚の痛みVASスコア2.9点(±2.6)、10種類の重症度スコア合計の平均点21.3(±14.8)、魚鱗癬重症度最終スコア平均45.0点(±20.4)であった。今後は未報告施設に再依頼状を送付する予定である。

10 道化師様魚鱗癬と魚鱗癬症候群の臨床疫学像の調査

秋山真志、村瀬千星、武市拓也、杉浦一充、柴田章貴、小川 靖、河野通浩
名古屋大学

平成22年に我々は最重症型の魚鱗癬である道化師様魚鱗癬の全国疫学調査を実施し、平成17年から平成22年の6年間の道化師様魚鱗癬による受療患者数推計を行った。この疫学調査では、日本全国の564施設よりアンケートの回答を得て、16例の道化師様魚鱗癬患者についての情報を把握した。本年度、我々は、平成22年の疫学調査時に道化師様魚鱗癬患者の受療を認めた施設、並びに、全国の大学皮膚科を対象として、道化師様魚鱗癬と、先天性魚鱗癬の皮膚症状を呈する魚鱗癬症候群について臨床疫学調査を計画した。調査内容は、患者の受療状況、臨床症状、重症度、予後、病因遺伝子変異等と、患者のQOL、治療実態である。この疫学調査は現在実施中であるが、今回の我々の調査によりこれまでに明らかになった疫学的情報を報告する。

11 特発性後天性全身性無汗症(AIGA)のQOLと重症度の相関に関する調査

宗次太吉¹⁾、藤本智子²⁾、横関博雄¹⁾
東京医科歯科大学¹⁾、都立大塚病院²⁾

特発性後天性全身性無汗症(AIGA)とは、温熱環境下や運動時の全身の発汗が後天的に障害されるために容易にうつ熱や熱中症を生じる疾患である。また全身に

チクチクした疼痛を主とするコリン性蕁麻疹を生じるため、日常生活や仕事に与える影響が大きい。無汗症の症状で学校生活や社会生活が大変に支障を受けているものの、その実態は十分把握されていないため、市民や行政、また医療現場においても十分な理解は得られていない。そこで今回我々は、AIGAの重症度とQOLの相関について調査を実施した。

2014年以降、東京医科歯科大学皮膚科でAIGAと診断し入院加療を行った患者で、アンケート協力に同意頂いた患者19名を対象とした。OQL 評価には皮膚疾患のQOL 評価指標であるDLQIを用いた。また全身性発汗試験を基にした重症度評価も合わせて行った。DLQI と重症度の分布を散布図にしたところ、相関係数 0.4722であった。さらに解析すると、重症度判定・DLQI とも、コリン性蕁麻疹の有無に影響されやすいことが分かった。

12 生体試料バンク事業の運営 2015

武藤正彦¹⁾、秋山真志²⁾、岩月啓氏³⁾、天谷雅行⁴⁾、清水 宏⁵⁾、石河 晃⁶⁾、池田志孝⁷⁾、錦織千佳子⁸⁾、山西清文⁹⁾、金田真理¹⁰⁾、新関寛徳¹¹⁾、松山晃文¹²⁾、橋本 隆¹³⁾、宇谷厚志¹⁴⁾、下村 裕¹⁵⁾

山口大学¹⁾、名古屋大学²⁾、岡山大学³⁾、慶應義塾大学⁴⁾、北海道大学⁵⁾、東邦大学⁶⁾、順天堂大学⁷⁾、神戸大学⁸⁾、兵庫医科大学⁹⁾、大阪大学¹⁰⁾、国立成育医療研究センター¹¹⁾、医薬基盤・健康・栄養研究所¹²⁾、久留米大学¹³⁾、長崎大学¹⁴⁾、新潟大学¹⁵⁾

稀少かつ難治な皮膚疾患に係る政策の効果的実施に資するべく、関連する当該皮膚疾患の生体試料の収集・分譲・保管業務に従事している。

疾患の特徴を活かし、10万人規模の大量蓄積を目指すコホート型バイオバンクにはない高品質な生体試料の開発に力を注いでいる。現在までに、弾性線維性仮性黄色腫を除く8疾患32検体のDNA試料を収集・保管し、かつ研究班内外の研究者への分譲も推進している。原因遺伝子が判明している疾患については、臨床医学情報に加え、遺伝情報を付けたDNA試料にすべく、生体試料収集分化会として積極的に取り組んでいる。関係する研究計画の概要および研究成果は個人情報保護した上で、ホームページ上で公開している(生体試料バンク;
<https://www.bsbank.jp/>)。

13 統括的ゲノム解析の進歩報告

下村 裕¹⁾、橋本 隆²⁾、新関寛徳³⁾、青山裕美⁴⁾、藤原 浩⁵⁾、山上 淳⁶⁾、 武藤正彦⁷⁾、天谷雅行⁶⁾

新潟大学¹⁾、久留米大学²⁾、国立成育医療研究センター³⁾、川崎医科大学⁴⁾、魚沼基幹病院⁵⁾、慶應義塾大学⁶⁾、山口大学⁷⁾、

本研究班では、ガイドライン最適化のための統括的ゲノム解析を粛々と行っている。そのプロジェクトの 1 つとして、日本人における天疱瘡の発症に関わる遺伝的背景を明らかにするためのゲノム解析を進めており、これまでに 96 名分の患者試料を SNP アレイで解析済みである。本年度も、12 月末までに追加試料 96 名分を SNP アレイに乗せる予定である。更に、天疱瘡以外の本研究班の対象疾患についても解析を施行しており、興味深い知見が得られたので報告する。

14 皮膚難病の患者、医療関係者、一般への啓発

橋本 隆

久留米大学

本年度、私どもの施設では、昨年度に引き続いて、各種皮膚難病の研究・診療の現状について、患者、医療関係者、一般社会への啓発活動を行った。特に、天疱瘡・類天疱瘡友の会、表皮水疱症患者会、魚鱗癬の会の会長と連携し、各種の医学的サポートを行った。さらに、本研究班に関係する疾患について、この3種の患者会を中心にアンケート等による情報収集を行うため、その準備を進めている。また、本研究班のホームページ上に、漸次、皮膚難病の研究・診療の現状に関するコンテンツを発表している。今後、来年度に新しいリーフレットを作成し、市民公開講座を開講するため、事務局および他の関連の施設と交渉を開始する。

15 皮膚難病に関する国際シンポジウム 2015(岡山市)の進捗状況について

岩月啓氏

岡山大学

2015 年 12 月 13 日(日)、岡山市において「皮膚難病に関する国際シンポジウム」を開催する準備を進めている。本シンポジウムは、12 月 11, 12 日に開催される第 40 回日本研究皮膚科学会のサテライトシンポジウムとして、難治性疾患等政策研究事

業の3研究班(天谷班、尹班、錦織班)が各々に海外の著名な皮膚難病研究者を招聘して、皮膚難病に関する情報交換を行うことを目的としている。我が国の皮膚難病の取り組みを紹介し、本邦で開発された新医療についても意見交換する。本シンポジウムの準備状況と、予定される演者、講演内容について報告する。

▷ 候補日：要調整

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

水野 華子 mitahana@keio.jp

International Symposium on Intractable Skin Diseases: Current Advances and Medical Innovations

📅

December 13 (Sun.), 2015

📍

Okayama Convention Center

[Program] December 13 (Sun.) 09:00-12:35 Convention Hall

Ministry of Health, Labour and Welfare Research Initiative on Overcoming Intractable Skin Diseases

An international symposium will be organized by two intractable skin disease research teams from the Health, Labour and Welfare Ministry's policy and research initiative on intractable diseases. Each team will present its research result at the symposium to provide opportunities for sharing information internationally. Researchers from countries other than Japan will be invited so that dermatology researchers from Japan and other countries can meet and exchange views on the up-to-date findings and medical developments in the field of intractable skin diseases. [Supported by] Japanese Society for Investigative Dermatology (JSID)

- 09:00-09:45 **Research team on rare and intractable skin diseases**
Study Summation (Principal Investigator Masayuki Amagai, *Dept. of Dermatology, Keio Univ., Tokyo*)
Keynote Lecture
"Inherited epidermolysis bullosa: the international consensus classification."
Giovanna Zambruno (*Laboratory of Molecular and Cell Biology Istituto Dermopatico dell'Immacolata, IRCCS, Rome*)
- 09:50-10:35 **Establishing evidence-based clinical guidelines for neurocutaneous syndromes**
Study Summation (Principal Investigator Chikako Nishigori, *Dept. of Dermatology, Kobe Univ., Kobe*)
Keynote Lecture
"Targeted gene correction in DNA repair-deficient xeroderma pigmentosum skin cells"
Alain Sarasin (*Genetic Stability and Oncogenesis UMR 8200 CNRS Institut Gustave Roussy, Villejuif*)

Coffee Break

- 10:50-11:35 **Special Lecture**
Chair: Hironobu Ihn (*Dept. of Dermatology and Plastic Surgery, Kumamoto Univ., Kumamoto*)
"New strategies for targeting fibrosis in systemic sclerosis"
Maria Trojanowska (*Arthritis Center, Boston Univ., Boston*)

- 11:40-12:35 **Latest medical developments in intractable skin diseases**
Chairs: Masayuki Amagai (*Dept. of Dermatology, Keio Univ., Tokyo*),
Chikako Nishigori (*Dept. of Dermatology, Kobe Univ., Kobe*)
- (11:40-12:00) **JSID/ASDR Exchange Program**
"High risk squamous cell carcinoma in recessive dystrophic epidermolysis bullosa and the role of a permissive tumor microenvironment"
Dedee Murrell (*Dept. of Dermatology, St George Hospital, Univ. of New South Wales, Sydney*)
- (12:05-12:35) **Panel discussion**
"Cell therapy for epidermolysis bullosa (bone marrow mesenchymal stem cells)"
Katsuto Tamai (*Dept. of Stem Cell Therapy Science, Osaka Univ., Osaka*)
"Topical mTOR inhibitors for tuberous sclerosis"
Mari Wataya-Kaneda (*Dept. of Dermatology, Osaka Univ., Osaka*)
"In vitro study of read-through therapy for pseudoxanthoma elasticum"
Yumi Okubo (*Dept. of Dermatology, Nagasaki Univ., Nagasaki*)
"Treating and understanding the pathology of xeroderma pigmentosum using induced pluripotent stem cells (iPS) cells"
Chihiro Shimizuhira (*Dept. of Dermatology, Kyoto Univ., Kyoto*)

President Keiji Iwatsuki (Intractable skin disease research teams Okayama Univ.)
Secretary-General Shin Morizane (Dept. of Dermatology, Okayama Univ. Graduate School of Medicine)
Secretariat Office Dept. of Dermatology, Okayama Univ. Graduate School of Medicine
TEL +81-86-235-7282 FAX +81-86-235-7283

JSID/JAOF/PAPSBRS Joint Seminars and Symposia -A Scientific Journey into Dermatology-

Dec. 12 (Sat.)

1. **Special Lecture** December 12 (Sat.) 17:00-17:45 (Convention Hall)
Chair: Keiji Iwatsuki (*Dept. of Dermatology, Okayama Univ., Okayama*)
 - 1) Fumihiko Matsuda (*Center for Genomic Medicine, Kyoto Univ., Kyoto*)
“The comprehensive human biology for the future generation preventive medicine”
 - 2) Jean-Francois Nicolas (*Université Lyon1 / INSERM U1111 - CIRI / Hôpitaux de Lyon, Lyon*)
“Pathology of severe drug eruptions”
2. **JSID Asia Oceania Forum (JAOF)** December 12 (Sat.) 17:50-18:35 (Convention Hall)
Chair: Ichiro Katayama (*Dept. of Dermatology, Osaka Univ., Osaka*)
 - 1) ZiGang Xu (*Dept. of Dermatology, Beijing Children's Hospital, Capital Medical Univ., Beijing*)
“Chronic active EB virus infection and hydroa vacciniforme-like skin eruptions”
 - 2) Jong-Hee Chae (*Dept. of Pediatrics, Seoul National Univ., Seoul*)
“Neurofibromatosis I”
 - 3) Chia-Yu Chu (*Dept. of Dermatology, National Taiwan Univ. Hospital, Taipei*)
“Phemphigus: epidemiology, clinical presentation and new treatments”

Dec. 13 (Sun.)

3. **JAOF/PAPSBRS Morning Seminar** December 13 (Sun.) 08:00-08:50 (Convention Hall)
“Pustular psoriasis: how pustules develop? -considerations with special reference to genetic backgrounds and therapeutic responses-” **Chair:** Shigaku Ikeda (*Dept. of Dermatology, Juntendo Univ., Tokyo*)
 - 1) Kazumitsu Sugiura (*Dept. of Dermatology, Nagoya Univ., Nagoya*)
“Genetic background of pustular psoriasis”
 - 2) Takuro Kanekura (*Dept. of Dermatology, Kagoshima Univ., Kagoshima*)
“A new therapy for generalized pustular psoriasis:granulocyte and monocyte adsorption apheresis”
4. **JAOF/PAPSBRS Luncheon Seminar** December 13 (Sun.) 12:40-13:30 (Convention Hall)
“Update on skin barrier functions” **Chair:** Shigetoshi Sano (*Dept. of Dermatology, Kochi Univ., Nangoku*)
 - 1) Marek Haftek (*Laboratory for Dermatological Research, Univ. of Lyon, Lyon*)
“Crucial role of the tissue structure for stratum corneum permeability”
 - 2) Peter M. Elias (*Dermatology Service, Dept. of Veterans Affairs Medical Center, and Dept. of Dermatology, Univ. of California, San Francisco*)
“New insights into the pathogenesis of atopic dermatitis”
 - 3) Hyun Jung Kim (*Dept. of Dermatology, Atopy and Asthma Center, Seoul Medical Center, Seoul*)
“Two-bird-one-stone solution on atopic dermatitis treatment”
5. **The 6th Annual Congress of Pan Asian-Pacific Skin Barrier Research Society (PAPSBRS)**
Date & Time & Venue: December 13 (Sun.) 13:40-18:10 (Convention Hall)
President: Shigetoshi Sano (*Dept. of Dermatology, Kochi Univ., Nangoku*)
[List of Speakers]
 - 1) Takayuki Sassa (*Laboratory of Biochemistry, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Hokkaido Univ., Sapporo*)
 - 2) Mary L. Williams (*Dept. of Dermatology and Pediatrics, Univ. of California, San Francisco*)
 - 3) Hachiro Tagami (*Emeritus Professor, Tohoku Univ., Sendai*)
 - 4) Xuemin Wang (*Environment & Occupation Dermatoses Dept., Shanghai Skin Disease Hospital, Shanghai*)
 - 5) Mari Kishibe (*Dept. of Dermatology, Asahikawa Medical Univ., Asahikawa*)
 - 6) Masaharu Nagayama (*Research Institute for Electronic Science, Hokkaido Univ., Sapporo*)
 - 7) Mariko Yokouchi (*Dept. of Dermatology, Keio Univ. School of Medicine, Tokyo*)
 - 8) Jun-ichi Sakabe (*Institute of Medical Biology, A*STAR, Singapore*)
 - 9) Li Ye (*Dalian Dermatoses Hospital, Dalian*)
 - 10) Ying-Jan Wang (*Dept. of Environmental and Occupational Health, National Cheng Kung Univ. Medical College, Cheng Kung*)

[Secretariat Office] The Japanese Dermatological Association
1-4, Hongo 4-chome, Bunkyo-ku, Tokyo, 113-0033, Japan
TEL☎ +81-3-3811-5079☎ FAX☎ +81-3-3812-6790
E-mail☐ jsid40@dermatol.or.jp

