

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業
皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究

平成26年度～28年度 総合研究報告書

研究代表者 橋本 隆

平成29(2017)年 3月

目 次

I . 総合研究報告	
皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究 -----	1
研究代表者 橋本 隆 久留米大学皮膚細胞生物学研究所 教授	
II . 分担研究報告	
1 . 自己炎症性皮膚疾患（中條-西村症候群など）の解析 -----	34
研究分担者 古川 福実 和歌山県立医科大学医学部皮膚科 教授	
2 . 診断基準・重症度分類の確立、皮膚科での実態把握と診療科横断的検討による 診療ガイドラインの提唱 -----	45
研究分担者 森脇 真一 大阪医科大学皮膚科 教授	
3 . 本邦における掌蹠角化症の実態解明 -----	52
研究分担者 米田 耕造 大阪大谷大学薬学部薬学科臨床薬理学講座 教授	
4 . 家族性良性慢性天疱瘡 -----	58
研究分担者 古村 南夫 福岡歯科大学総合医学講座皮膚科分野 教授	
5 . 表皮下自己免疫性水疱症 -----	63
研究分担者 大畑 千佳 久留米大学医学部皮膚科学講座 准教授	
6 . 本邦における化膿性汗腺炎の診断基準、重症度分類の作成と全国調査 --	71
研究分担者 照井 正 日本大学医学部皮膚科学系皮膚科学分野 教授	
7 . 皮膚家族性腫瘍症候群 -----	78
研究分担者 鶴田 大輔 大阪市立大学大学院医学研究科 教授	
8 . 血管系母斑・母斑症、特にスタージ・ウェーバー症候群、における統一した 診断基準と重症度分類の確立とそれを基盤とした遺伝子解析からの病因解明 -----	85
研究分担者 川上 民裕 聖マリアンナ医科大学皮膚科 准教授	
9 . 本邦における遺伝性毛髪疾患の特徴に基づいた診療ガイドラインの作成 -	88
研究分担者 下村 裕 山口大学大学院医学系研究科皮膚科学分野 教授	
10 . 重症酒さ、鼻瘤の疫学的・遺伝的研究 -----	92
研究分担者 相場 節也 東北大学大学院医学系研究科 教授	
III . 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	96

CS、XP 合併型 CS,すべての CS 患者を対象とでき、近年の分子細胞レベルでの CS 研究の発展をふまえた新しい CS 診断基準と CS 重症度分類を策定した。これらが厚生労働省でも承認され、CS は新たな難病政策の下、平成 27 年 7 月に指定難病のひとつに加えられた。その後、XS 患者家族会の協力のもと、CS 症状、各種検査の実施状況などを調査し、さらに過去に小児科医対象に実施された CS 疫学調査を皮膚科医にも実施し、これらを踏まえて、何科の臨床医でも役立つ実際の CS 診療ガイドライン(2016 案)を策定し論文化した。これに小児科医、眼科医、耳鼻科医らによりさらなるブラッシュアップ化したものが次年度完成予定である。また本研究班では CS 患者家族、彼らを取りまく教育関係者から要望の高かった非医師に対する「CS の手引き書」を完成させた。

[3]掌蹠角化症

担当：米田耕造 大阪大谷大学薬学部薬学科臨床薬理学講座 教授

本研究は本邦における掌蹠角化症の実態解明を目指すものである。

平成 26 年度は、掌蹠角化症の全国疫学調査に先駆けて、掌蹠角化症の診断基準と重症度分類を作成した。併行して、和歌山県立医科大学が中心となり、先天性爪甲肥厚症の全国疫学調査の結果も 2015 年に報告した。

平成 27 年度は、掌蹠角化症についての全国疫学調査を行った。全国の皮膚科、小児科の 690 施設にアンケートを送付したところ、325 施設より回答があった。病型が明らかな家系は 113 家系、患者数は 147 名であった。掌蹠角化症のおおよそ 90%は、大学病院で診断されていた。

平成 28 年度は、他臓器の異常をともなう掌蹠角化症(掌蹠角化症症候群)の診断基準と重症度分類を作成した。

[4]ヘイリー・ヘイリー病、ダリエ病

担当：古村南夫 福岡歯科大学総合医学講座皮膚科学分野 教授

家族性良性慢性天疱瘡は原因遺伝子が特定されたものの、根治的治療法が未確立の再発性・難治性の希少皮膚疾患である。日常・社会生活に支障をきたす重症例も存在するため、早期に客観的な診断基準を確立し、指定難病として一定の基準を満たす患者への医療費助成が望まれていた。本研究では、厚生労働行政に沿った「エビデンスに基づいた医療」のための家族性良性慢性天疱瘡「診療ガイドライン」の作成に向けて調査研究を行う(2014 年度)とともに、「指定難病」の認定申請を行うべく「診断基準」と「重症度分類」を作成した(2015 年度)。2015 年には新たな「難病法」のもと、医療費助成制度も拡充された。また、同年 7 月 1 日付の 306 疾患への指定難病拡大で本症も指定難病(新規)(告示番号 161)となった。認定基準、臨床調査個人票に加え、一般向け解説、重症度分類を含む医療従事者向け診断・治療指針や FAQ が難病センターHP で公開された(2015 年度)。

常染色体性優性遺伝を示す本症は、青壮年期以降に発症し、間擦部を中心とした小水疱、びらん、痂皮形成を特徴とする。病因遺伝子はゴルジ体膜上のカルシウムポンプ SPCA1 をコードする *ATP2C1* 遺伝子で、細胞内カルシウム濃度の調節異常が発症に関与するとされる。約 150 種の遺伝子変異が既に報告され、変異の部位・種類は多彩である。本症の 33 家系を遺伝子解析したところ、32 種の変異が同定され遺伝子変異の種類・部位と臨床的重症度との間に何らかの関連がある可能性が示唆された。変異による予後の推測や、変異別の特徴的臨床像から障害される機能と重症度の相関解明のために更なる症例の蓄積が必要と考えられた(2014 年度)。難病新法施行による新しい臨床調査個人票と難病指定医による高精度データが集約され、今後は研究班への解析データ提供が開始される予定となり本症でも活用が期待される。また、認定基準の改訂、および臨床症状や病因遺伝子の類似性が高い類縁疾患のダリエ病を併せて「指定難病」する場合、遺伝子検査やダリエ病類似の稀な臨床症状についてのデータが役立つ。さらに、次回の改訂に向けて「重症度分類」改訂の試案を作成するなど、今後の政策研究事業の継続に向けた準備も行った(2016 年度)。

[5]表皮下自己免疫性水疱症(疱疹状皮膚炎、後天性表皮水疱症など)

担当：大畑千佳 久留米大学医学部皮膚科学講座 准教授

表皮下自己免疫性水疱症の研究として、H26 年度より疱疹状皮膚炎について検討した。初年度(H26 年度)は過去 35 年間にわたる疱疹状皮膚炎の日本人症例 91 例の報告を解析した結果(Ohata C, et al, Clin Dev Immunol 2012)を踏まえて、疱疹状皮膚炎の診断基準案と重症度分類案を作成し、班会議の討議を経て暫定版を完成させた。また、疱疹状皮膚炎についての全国アンケート調査もスタートさせた。H27 年度は疱疹状皮膚炎の全国疫学調査のデータ収集を終了し H28 年度にデータ解析を行った。この疫学調査の結果を H26 年度より作成を手掛けていた診断基準と重症度分類およびガイドライン改訂に反映させ、班会議の討議を踏まえて修正し最新版を完成させた。

[6]化膿性汗腺炎

担当：照井 正 日本大学医学部皮膚科学系皮膚科学分野 教授

化膿性汗腺炎は患者の QoL を著しく障害するにも関わらず、本邦では診断基準や重症度分類が存在しなかった。本研究では海外の文献を参考に診断基準と重症度分類を作製した。平成 26 年～28 年度にかけてアンケート方式による疫学調査を全国の臨床研修指定病院に対し行った。最終的に全国 58 施設より 300 名の患者の情報が寄せられている。統計学的に解析した結果、海外と異なり本邦では男性優位であり、肥満や糖尿病などの背景因子が少ないことが分かった。

[7]皮膚家族性腫瘍症候群(母斑性基底細胞癌症候群、Cowden 病など)

担当：鶴田大輔 大阪市立大学大学院医学研究科皮膚病態学 教授

母斑性基底細胞癌症候群 (Gorlin 症候群) は典型例では Hedgehog シグナル伝達分子である PTCH 遺伝子に変異を認める遺伝性疾患である。臨床的には、皮膚の多発性基底細胞母斑、顎骨嚢胞、骨格異常、異所性石灰化、手掌足底の点状陥凹を認める。Cowden 症候群は典型例では原因遺伝子として癌抑制遺伝子である PTEN 遺伝子に変異を認める遺伝性疾患である。皮膚病変としては、多発外毛根鞘腫、四肢の角化症、口腔粘膜乳頭腫があり、全消化管の過誤腫性ポリポシスをきたす。

これまでに両疾患の診断基準はいくつか報告されてきた。しかしながら、診断基準案の報告後さらに両疾患の病態解明が進み、いくつかの新規遺伝子なども発見されてきた。このため、現代の医学常識に沿った新しい診断基準案を作成する必要性がでてきた。

また、両疾患の重症度分類はこれまで作成されていなかった。今後、両疾患の難病指定などを検討する場合には、科学的に根拠を持った重症度分類を作成する必要があると考えられる。

このため、本研究では、1) 実際的な Gorlin 症候群および Cowden 症候群の診断基準案を作成する。2) 重症度分類の試案を作成する。その上で、全国施設の協力を得て、診断基準案と重症度分類試案の妥当性を科学的に評価することを目標とする。

平成 26 年度は過去の文献報告を元に両症候群の診断基準案と重症度分類試案 Version 1 を作成した。

平成 27 年度は、研究班会議での議論を踏まえ、両者をブラッシュアップした上で、第一次全国調査を行った。

平成 28 年度は、第二次調査を行うことと、将来的な新規指定難病取得申請を目指す予定を踏まえ、国内のエキスパート 3 名を研究協力者に加え、さらに、日本小児科学会での担当者のご意見を考慮した新規診断基準案と重症度分類試案を作成した。

[8]血管系母斑、母斑症、特にスタージ・ウェーバー症候群、統計研究担当

担当：川上民裕 聖マリアンナ医科大学皮膚科 准教授

母斑・母斑症、特にスタージ・ウェーバー症候群の臨床におけるさまざまな問題点を(1)-(3)の活動を通じて検証し、その発展に貢献している。(1)母斑・母斑症の代表的存在であるスタージ・ウェーバー症候群を対象とした本研究班と三村班・井上班の 3 班統一の新規診断基準・重症度分類がついに完成した。すでに日本皮膚科学会で承認、今後は関係各学会に提出・承認、さらに厚労省へ提出予定である。(2)「スタージ・ウェーバー症候群における遺伝子異常の検討から、症状との関係を解析、早期診断と治療を開発する」とのタイトルで、多施設共同の臨床研究を企画し、臨床治験委員会を通過、開始している。すでに獲得された標本の GNAQ 遺伝子変異を検証中である。(3)(1)の連携のため参加している三村班(研究協力者)では、新規診療ガイドラインを作成のため、ワーキンググループに配属され、スタージ・ウェーバー症候群でも使用される色素レーザー照射の検証および、「血管腫・脈管奇形診療ガイドライン(仮題)(改訂中)」執筆に参画している。

[9]遺伝性毛髪疾患

担当：下村 裕 山口大学大学院医学系研究科皮膚科学分野 教授

日本人の非症候性および症候性の遺伝性毛髪疾患の患者について、それぞれの臨床像の特徴や遺伝的背景を明らかにし、得られた情報を踏まえて本症の診断基準および重症度分類を作成した。さらに、日本人の本症の中で最も頻度の高い非症候性常染色体劣性縮毛症・乏毛症の患者を対象としたアンケート調査を実施した。

[10]鼻瘤(腫瘍型酒さ)

担当：相場節也 東北大学大学院医学系研究科皮膚科 教授

酒皸は、赤ら顔を基礎とする疾患群で、紅斑毛細血管拡張型、丘疹膿疱型、腫瘤・鼻瘤型の3型に分類される。日本では皮膚科医を除いて、一般人と一般医療関係者での認知度の低い疾患である。日本人には少ないと考えられているが、不快な火照り感を感じる人々は多く、認知度が低いため日本人ではその頻度が実情よりも低く考えられている。とくに最重症型とされる鼻瘤・腫瘤型酒皸では、鼻部を中心とした顔面正中部に進行性的変形を伴うため、患者のQOLの低下が著しく、社会生活上で問題となることも多い。

酒皸の病態は不明であるが、最近の研究で外界刺激を関知する自然免疫系の異常・過敏性が指摘されるようになってきた。これらの自然免疫系の過敏性や酒皸は白人や人種差に影響される側面も見いだされ、何らかの人種差や遺伝学的背景をもって発症していることが想定されている。しかしながら、詳細な遺伝学的検討の報告は漸く為されつつあり状況であり、詳細は全くの不明である。また日本人における発症頻度も不詳であり、日本人における背景を検証する必要がある。

酒皸患者の疫学調査、遺伝背景検索をおこなうために精緻かつ均一な酒皸患者の診断をおこなうことは、必要な手続きである。そこで、平成26年度には酒皸の診断基準を策定することに主眼を置き、診断基準と重症度判定基準を策定した。これら酒皸診断基準に基づき、平成27年度には、酒皸の疫学調査のために、全国の主要基幹施設にアンケート調査を行った。平成28年度には、アンケート調査を元に酒皸の重症度判定基準等の見直しを行った。

研究分担者氏名

古川福実：和歌山県立医科大学皮膚科 教授
森脇真一：大阪医科大学皮膚科 教授
米田耕造：大阪大谷大学薬学部臨床薬理学講座 教授
古村南夫：福岡歯科大学総合医学講座皮膚科学分野 教授
大畑千佳：久留米大学医学部皮膚科学講座 准教授
照井 正：日本大学医学部皮膚科学系皮膚科学分野 教授
鶴田大輔：大阪市立大学大学院医学研究科皮膚病態学 教授
川上民裕：聖マリアンナ医科大学皮膚科 准教授
下村 裕：山口大学大学院医学系研究科皮膚科学分野 教授
相場節也：東北大学大学院医学系研究科皮膚科 教授

A . 研究目的

本研究は 10 種の遺伝性希少難治性皮膚疾患群について、診断基準・重症度分類の作成、疫学調査・アンケート等によるデータ収集、ガイドラインの作成などの臨床研究を目的とする。他の皮膚科関連臨床調査研究分野と連携し、多くの主要な希少難治性皮膚疾患の治療と患者の QOL の向上を目指す。

以下にそれぞれの疾患群についての研究目的を簡潔に述べる。

[1]自己炎症性皮膚疾患(中條 西村症候群など)

中條 - 西村症候群 (NNS) は、乳幼児期に凍瘡様皮疹で発症し、弛張熱や結節性紅斑様皮疹を伴い、次第に顔面・上肢を中心とした上半身のやせと拘縮を伴う長く節くれ立った指趾が明らかになる特異な遺伝性疾患であり、有効な治療法はなく早世する症例もある。平成 21 年度より 3 年間行われた難治性疾患克服研究事業 (研究奨励分野)「中條-西村症候群の疾患概念の確立と病態解明へのアプローチ」(平成 21 年度)と「中條-西村症候群の疾患概念の確立と病態解明に基づく特異的治療法の開発」(平成 22-23 年度)により、疫学的には、現在生存が明らかな患者は和歌山の 1 幼児例を含む関西の 12 例のみであり、その多くを和歌山県立医科大学皮膚科でフォローしていることが判明した。また病因として、昭和 14 年に中條によって「凍瘡を合併せる続発性骨髄症」として最初に報告されて以来 70 年ぶりに、検索した全ての患者に、免疫プロテアソームβ5i サブユニットをコードする *PSMB8* 遺伝子の c.602G>T (p.G201V) ホモ変異が同定された。さら

に患者由来細胞・組織の解析により、プロテアソーム機能不全によってユビキチン化蛋白質が蓄積することによってストレス応答が高まり、核内にリン酸化 p38 が蓄積することによって IL-6 が過剰産生されることが本態として想定された (Arima K, et al. Proc Natl Acad Sci USA 2011)。

さらに、橋本隆班長のもとで 2 年間行われた研究事業「皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究」(平成 24, 25 年度)により、NNS をはじめ皮膚症状を主体とする遺伝性自己炎症疾患のさらなる病態解明が進められた。それらの研究事業の成果をもとに、平成 26 年度より診断基準・重症度分類・ガイドラインを策定することを主たる目的とする政策研究事業が開始された。本分担研究においては、自己炎症性皮膚疾患として、NNS (自己炎症・脂肪萎縮・皮膚炎症候群: ALDD) のほか、NNS とともに日本皮膚科学会ガイドライン委員会から診療ガイドライン作成の承認を得た CINCA 症候群を含むクリオピリン関連周期熱症候群 (CAPS)、特徴的な皮膚症状を呈するブラウ症候群 (BS)、化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・瘰癧 (PAPA) 症候群、TNF 受容体関連周期熱症候群 (TRAPS) さらに NNS と臨床的に似るが独立疾患として概念が確立していない非遺伝性の Weber-Christian 病 (WCD) の 6 疾患を選び、それぞれ診断基準・重症度分類・診療ガイドラインを策定することを目標とする。

[2]早老症(コケイン症候群)

コケイン症候群 (Cockayne syndrome ; CS) は紫外線性 DNA 損傷の修復システム、特にヌクレオチド除去修復における転写共益修復 (転写領域の DNA 損傷の優先的な修復) ができないことにより発症する遺伝性早老症、遺伝性光線過敏症である。患者は日光過敏症、特異な老人様顔貌、皮下脂肪の萎縮、低身長、著明な栄養障害、視力障害、難聴などを伴い、遺伝形式は常染色体劣性である。本邦での CS 発症頻度は 2.7/100 万人と稀であるが、皮膚科、小児科領域では常に鑑別すべき重要な疾患のひとつである。CS は臨床的に 型 (古典型)、型 (先天性、生下時から著明な発育障害あり)、型 (遅発型、成人発症) の 3 型に分類され、その他、非常に稀な色素性乾皮症 (xeroderma pigmentosum ; XP) 合併型 (XP/CS) もある。CS の責任遺伝子はヌクレオチド除去修復系に関わる *CSA*、*CSB*、色素性乾皮症 (xeroderma pigmentosum ; XP) B・D・G 群の原因遺伝子でもある *XPB*、*XPD*、*XPG* の 5 つが知られている。

これまで医学的エビデンスの上に立った CS の診断基準は海外を含めて存在しなかった。Sugarman (1977) は CS 症状を大症状、小症状に、Nance & Berry (1992) は主徴候、副徴候に分類したが、いずれの報告もそれぞれの所見を何項目満たせば CS と確定診断するのかという一定の基

準がなく、これまでの CS 診断はこれら臨床症状の有無による経験的なものでしかなかった。しかも前述の分類はともに CS 患者の多くを占める型に対してのみであった。

今回我々は、型 CS、型 CS、型 CS、XP/CS すべての CS 患者を対象にでき、分子細胞レベルでの近年の CS 研究の発展をふまえた以下の新しい CS 診断基準、重症度分類を策定した。

また CS 患者家族会の協力のもと、CS 症状、各種検査の実施状況などを調査し、過去に小児科医対象に実施された CS 疫学調査（「コケイン症候群の病態解明および治療とケアの指針作成のための研究」班にて平成 21-23 年度に実施）を皮膚科医に対しても実施し、これらの結果を踏まえて、何科の臨床医でも役立つ実際の CS 診療ガイドライン（2016 案）を策定し論文を試みた。これに小児神経医、眼科医、耳鼻咽喉科医などによりさらにブラッシュアップ化した最終版は次年度完成予定である。

さらに分担研究者は平成 11 年からこれまで CS 患者家族会（日本 CS ネットワーク）の支援を行ってきたが、CS 患者家族、彼らをとりにくく教育関係者から特に要望の高かった非医師向け「CS の手引き書」を今回完成させた。

[3] 掌蹠角化症

掌蹠角化症とは、主として先天的素因により、手掌と足底の過角化を主な臨床症状とする一連の疾患群である。掌蹠角化症の特徴は症状が多彩なことである。掌蹠にのみ過角化が限局する狭義の掌蹠角化症以外に、掌蹠外の皮疹を伴う病型もある。最近の分子遺伝学の進歩により原因遺伝子は大部分の病型において、同定された。しかしまだ同定されていない病型も存在する。臨床所見のみで病型を決定するのは困難な場合が多く、遺伝歴の詳細な聴取、患者病変皮膚の H.E. 病理組織像の検討、最終的には遺伝子変異の同定が必要となることが多い。さらに掌蹠角化症の診断を困難にしている原因の 1 つにその病型が多数存在することをあげることが出来る。代表的な病型として、Unna-Thost 型・Vörner 型、線状・円型などがあるが、それぞれ原因遺伝子はケラチン 1・9、デスマグレイン 1・デスマプラキンである。しかし、それぞれの病型自体の患者数は多くなく、平成 26 年度の掌蹠角化症の診断基準作成にあたっては、掌蹠角化症という病名を診断する場合、実際の皮膚科臨床の現場で役立つような診断基準を作成するように試みた。

この診断基準と重症度分類をもとにして全国疫学調査を開始することにした。平成 27 年度の調査は有病者数を知るための全国一次調査であった。

引き続き平成 28 年度は、掌蹠角化症の中でも、他臓器の異常をともなう掌蹠角化症について、その診断基準と重症度分類を作成した。そして、こ

のような重篤な掌蹠角化症を掌蹠角化症候群とよぶことを提唱した。

[4] ヘイリー・ヘイリー病、ダリエ病

家族性良性慢性天疱瘡は、国内ではこれまでに約 300 例程度が報告されており、常染色体優性遺伝を示す稀な遺伝性皮膚疾患である、多くが青壮年期に発症し、腋窩・陰股部・頸部・肛門などの間擦部に水疱やびらん、痂皮を形成する。夏季に悪化し、紫外線や機械的刺激、感染が増悪因子になることがある。生命予後は良好であるが、繰り返すびらん形成と疼痛のために重症患者では日常・社会生活が著しく障害されることが多い。治療は対症療法として、局所への副腎皮質ステロイドや活性型ビタミン D3 の外用、レチノイドや免疫抑制剤などの全身療法が報告されているが、それらの効果について一定の知見はなく根治療法も現時点では存在しない。

本疾患はゴルジ体膜上に存在する SPCA1 というカルシウムポンプをコードする *ATP2C1* 遺伝子の変異で発症することが報告された（Hu Z et al. Nat Genet 2000）。細胞内カルシウム濃度の調節異常が発症に関与するとされるが、これまでに約 150 種の遺伝子変異が報告されており、変異の部位・種類は多彩である。本研究では 33 家系の遺伝子解析を行い、臨床像との関連について検討した。久留米大学医学部皮膚科学教室では、患者 DNA を用いた PCR 法、denaturing gradient gel electrophoresis (DGGE) 法、ダイレクトシーケンシング法により、家族性良性慢性天疱瘡の遺伝子解析を行い、複数の新規変異を同定・報告してきた（Hamada T et al. J Dermatol Sci 2008）。具体的には、久留米大学病院皮膚科で遺伝子解析を行った 33 家系について、それらの診療情報を詳細に比較、検討すると共に *ATP2C1* 遺伝子検索を行い、得られた結果に基づいた新たな診断基準の作成と遺伝子変異の種類・部位と臨床的重症度との相関について明らかにすることを目的とした。

また、エビデンスに基づいた医療のための診療ガイドライン作成に向けた取り組みとしては、遺伝子診断項目を含めて作成した診断基準を公開し、さらに病状の程度に見合った公的医療制度拡充が始まったことに対応して、臨床経過で重症度を定量的・客観的に評価できるスコアリングシステムによる重症度分類を実際に運用できるように認定基準とともに作成した。2015 年 7 月 1 日付の指定難病拡大で、本症も指定難病（新規）（告示番号 161）となり、認定基準および臨床調査個人票を公開した。臨床調査個人票に加え、一般向け解説、医療従事者向け診断・治療指針や FAQ を難病センター HP に公開した。

家族性良性慢性天疱瘡の臨床現場でみられる問題点として、本症は慢性に経過する生命予後良好な遺伝性皮膚疾患のため、確定診断がなされず、慢性に繰り返す湿疹病変や皮膚表在性真菌症として一

般医が経過観察している症例も多い。また、皮疹の部位的な問題もあり、再発のたびに診断不詳のまま異なった医療機関で対症療法を繰り返し受けている患者も相当数存在すると推測される。

今後、疾患別基盤研究分野の難治性疾患政策研究事業の目的に沿って、科学的エビデンスをさらに集積・分析し、患者の実態把握を行い、客観的な指標に基づく診断基準・重症度分類の改訂や類縁疾患の追加、医療水準の向上などを目指す患者啓発活動などの方策を進めることが重要と考えられる。

[5]表皮下自己免疫性水疱症(疱疹状皮膚炎、後天性表皮水疱症など)

表皮下自己免疫性水疱症の研究の目的は、日本人患者の疫学調査を行い遺伝学的背景があるかどうかを確認することである。また、臨床的特徴をまとめ、疾患ガイドライン、診断基準、重症度分類、標準的治療法を確立することも目的とする。特に、本分担研究者は2012年に過去35年間にわたる疱疹状皮膚炎の日本人症例91例について英文と邦文のすべての報告を解析し、日本人に特有の症状や、HLAアレルが存在する可能性を指摘している(Ohata C, et al, Clin Dev Immunol 2012)。また、H27年度に本邦のジュエリング疱疹状皮膚炎患者21名について、臨床所見および臨床検査所見を詳細に検討した結果を論文発表している(Ohata C, et al, Br J Dermatol 2015)。

[6]化膿性汗腺炎

化膿性汗腺炎は患者のQoLを著しく障害する疾患にも関わらず、本邦では診断基準や重症度分類が存在しなかった。我々は海外文献を参考にし、本邦における診断基準と重症度分類を作製した。また本邦での本疾患の実態を調査するために疫学調査をおこなった。

[7]皮膚家族性腫瘍症候群(母斑性基底細胞癌症候群、Cowden病など)

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

これまでに両疾患の診断基準はいくつか報告されてきた。しかしながら、診断基準案の報告後さらに両疾患の病態解明が進み、いくつかの新規遺伝子なども発見されてきた。このため、現代の医学常識に沿った新しい診断基準案を作成する必要性がでてきた。

また、両疾患の重症度分類はこれまで作成されていなかった。今後、両疾患の難病指定などを検討する場合には、科学的に根拠を持った重症度分類を作成する必要があると考えられる。

このため、本研究では、1) 実際的なGorlin症候群およびCowden症候群の診断基準案を作成する。2) 重症度分類の試案を作成する。その上で、全国施設の協力を得て、診断基準案と重症度分類試案の妥当性を科学的に評価することを目標とする。

[8] 血管系母斑、母斑症、特にスタージ・ウェーバー症候群、統計研究担当

(1) 母斑・母斑症の代表的存在であるスタージ・ウェーバー症候群には、本研究班と「難治性血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および関連疾患についての調査研究」班(研究代表者 聖マリアンナ医科大学 放射線医学 病院教授 三村秀文先生)と「希少難治性てんかんのレジストリ構築による総合的研究」班(研究代表者 国立病院機構 静岡・てんかん神経医療センター 院長 井上有史先生)が関与している。すでに井上班のみで作成された診断基準・重症度分類が存在しているので、3班合同の、より改善されより横断的な新規診断基準と重症度分類を完成する。そして、厚生労働者や関連の各学会に働きかけ、改正や承認を受ける。

(2) スタージ・ウェーバー症候群、特に顔面の色素斑をもつ患者の遺伝子解析を行い、病因を解明する。最近、報告されたGNAQ遺伝子異常を含んだ遺伝子検証をすすめていく。この遺伝子異常検討から、臨床症状の関係を解析して、早期診断、治療法を開発する。

(3) (1)の連携のため参加している三村班(研究協力者)では、新規診療ガイドラインを作成している。血管腫の治療で施術される色素レーザー照射(スタージ・ウェーバー症候群でも使用される)の効果を、過去の学術論文から検証する。

[9] 遺伝性毛髪疾患

遺伝性毛髪疾患は先天的に毛髪に何らかの毛髪症状を呈する疾患群の総称であり、計100種類以上に分類され、それぞれの原因も異なる。本症は、毛髪疾患のみを呈する非症候性の群と、さまざまな毛髪外症状を合併する症候性の群に大別される。近年の分子遺伝学の進歩に伴い、非症候性・症候性ともに本症の遺伝的背景がかなり明らかになったが、それらは欧米人やアラブ系民族の本症患者の解析で得られた知見である。一方、日本人における本症の臨床症状の特徴や遺伝子型の情報は極めて乏しいというのが現状だった。本症の診断基準、重症度分類および診療ガイドラインを作成する上で、日本人における本症の疫学データ、臨床所見や遺伝的背景の情報が不可欠である。本研究は、日本人における本症の発症頻度や臨床型と遺伝子型との相関関係等をできる限り明らかにし、本邦の臨床医が診療活動を行う上で有用な診断基準、重症度分類および診療ガイドラインを作成す

ることを目的とする。

[10] 鼻瘤（腫瘍型酒さ）

発症要因が不明である酒皸の病態解明に取り組むことを本研究の目的とする。白人に多いなどの遺伝的背景を示唆する臨床観察・知見に基づき、日本人での酒皸の疫学、遺伝的背景を調査することを目的とした。

B. 研究方法

以下にそれぞれの疾患群についての研究方法を簡潔に述べる。

[1]自己炎症性皮膚疾患(中條 西村症候群など)

1) 研究協力者の金澤が研究分担者として参画している政策研究事業「自己炎症性疾患とその類縁疾患の診断基準、重症度分類、診療ガイドライン確立に関する研究」班での議論もふまえて各疾患の診断基準と重症度分類案、診療ガイドライン作成を進め、日本皮膚科学会での承認を目指す。

2) WCD については、全国疫学調査を行い、収集した症例について診断の根拠や他疾患との鑑別点などについて検討したうえで 1) に進む。同時に、調査結果を広く共有し、疾患の存在についてコンセンサスを得るため、論文報告を目指す。

3) NNS について、難病指定を機に疾患概要・診断基準・臨床個人調査票をまとめた冊子を作成して全国の大学・大病院の関係各科に配布するとともに、6年ぶりの全国疫学調査を行い、現状を把握する。疑い症例があれば、同意を得て原因遺伝子検索を行い、類症を含めた本疾患（プロテアソーム機能異常症）の全体像に迫る。

4) 遺伝性自己炎症性疾患が疑われる新規症例の遺伝子解析を行い、新規遺伝子変異に関してはプロテアソーム酵素活性測定などによりその機能異常を確認したうえで、遺伝子診断と臨床診断の関連を明確にする。

[2]早老症(コケイン症候群)

文献による過去の本邦報告例、研究分担者らが自ら確定診断した 30 例の自験例、CS 患者家族会から提供された膨大な臨床資料、「コケイン症候群の病態解明および治療とケアの指針作成のための研究」班にて平成 21-23 年度に実施された疫学結果を参考に、CS の臨床症状を大きく主徴候、副徴候、その他の徴候、予後に関連する徴候に分類した。また CS に特異性の高い臨床症状（主徴候、副徴候）をもとに、新規の CS 確定診断基準、CS 重症度分類を作成し、ブラッシュアップを重ねた。

CS 症状、各種検査（MRI/CT 検査、眼底検査、聴力検査など）の実施状況の調査は患者家族会（19 患者、16 家族）の協力のもと、聞き取り調査、アンケート調査を行った。

皮膚科疫学調査は調査日から過去 3 年間（2013～2016 年）での生存 CS 患者の有無を分院含む大学病院皮膚科、皮膚科常勤のいるこども病院、計 122 施設にアンケート送付して実施した。

また研究分担者がこの 18 年間維持している CS 診断センターにて、全国から依頼のあった患者に対しての CS の確定診断をこれまで同様実施した。具体的には紹介患者由来皮膚生検組織から初代培養線維芽細胞を樹立し、紫外線感受性試験、相補性試験など各種 DNA 修復試験にて CS かどうかのスクリーニングを行った後、CS 遺伝子のゲノム解析を実施した。

[3]掌蹠角化症

平成 26 年度は掌蹠角化症に関する文献を渉猟し、主要病型として、Unna-Thost 型、Vörner 型、線状・円型、点状掌蹠角化症、Meleda 病、長島型、指端断節性（Vohwinkel）、先天性爪甲肥厚症、Papillon-Lefèvre 症候群を選定した。Sybert 型、Greither 型、Gamboug-Nielson 型、Clouston 型、Naxos 病、Richner-Hanhart 症候群、貨幣状、限局型、常染色体劣性表皮融解性、食道癌を合併する掌蹠角化症、口囲角化を合併する掌蹠角化症、指趾硬化型掌蹠角化症、皮膚脆弱症候群、眼瞼腫脹と多毛を伴う掌蹠角化症、ミトコンドリア遺伝性神経性難聴を伴う掌蹠角化症などについては、特殊型とした。掌蹠角化症の重症度分類については、過角化病変部の面積、紅斑、指趾の絞扼輪、爪変形の程度、発汗異常の程度によりスコア化を行った。

平成 27 年度は全国の 500 床以上の病院の皮膚科ならびに小児科にアンケート用紙を送付した。アンケート用紙のタイトルは、先天性掌蹠角化症全国疫学調査とした。6月下旬に発送、7月下旬までにファックスにて返事をもらうことにした。今回の調査では、過去 5 年間に期間を限定し、先天性掌蹠角化症の患者の家系数、患者名を答えてもらうようにした。型が明らかな家系についてはそれぞれの型の家系数、患者名を答えてもらうようにした。また、自由記載欄も設け、今回のアンケート調査についての感想・要望なども併せて記載してもらうようにした。

平成 28 年度であるが、まず、掌蹠角化症症候群の定義づけを行った。掌蹠角化症に関する文献を渉猟し、他臓器の異常をともなう掌蹠角化症（掌蹠角化症症候群）をリストアップした。現在、大部分の掌蹠角化症の原因となる遺伝子は解明されているので、臨床症状と原因遺伝子により、病型を分類した。最終的に、掌蹠角化症症候群の主要病型として 18 病型を選んだ。

重症度分類については、スコア計算表を作成した。皮膚科の外来診療の現場でも、短時間で分類できるような計算表を作成した。6つの項目によりスコア化を行い、その合計スコアにより、軽症、中等症、重症と分類することにした。

[4] ヘイリー・ヘイリー病、ダリエ病

1) 診療情報収集(2014 年度)

2000～2011 年に、久留米大学病院皮膚科において遺伝子解析を行った家族性良性慢性天疱瘡 33 家系の患者について臨床所見を集計し検討した。

2) ATP2C1 遺伝子検査(2014 年度)

末梢血由来のゲノム DNA から、PCR 法にて ATP2C1 遺伝子断片を増幅した。ATP2C1 遺伝子には 28 のエクソンが存在し、DGGE 法により検索した。変異が疑われた場合、ダイレクトシーケンシング法により遺伝子変異を同定した。

3) 遺伝子異常の部位・種類と臨床的重症度との相関(2014 年度)

各患者遺伝子変異と、RNA とタンパク質レベル、臨床症状とを比較解析して遺伝子異常の部位・種類と臨床的重症度との相関について検討した。

4) 診断基準と重症度分類の作成(2015 年度)(表)

診療情報および臨床項目として抽出された特徴的所見や、遺伝子変異との関連を取りまとめて、家族性良性慢性天疱瘡の診断基準と、臨床経過を定量的に評価できるスコアリングシステムによる重症度分類を作成した。

5) 重症度分類の改訂試案(2016 年度)(表)

重症度分類項目である“症状”のスコアリングについては、「難病指定を受けた皮膚疾患に関する日本皮膚科学会での承認手続」に際し、日本皮膚科学会医療戦略委員会委員からの意見を頂いた。重症度分類の「皮疹の症状」をより具体的に決めたほうがよいのでは、および、「頻度」とするなら、「一時的」は1ヶ月のうちに何日などという指摘を受けたため、改訂の準備作業として、現時点での試案を作成した。

[5] 表皮下自己免疫性水疱症(疱疹状皮膚炎、後天性表皮水疱症など)

本邦のジュリーング疱疹状皮膚炎患者 21 名について、臨床所見および臨床検査所見を詳細に検討した。その結果を論文発表するとともに(Ohata C, et al, Br J Dermatol 2015)。H26 年度作成した診断基準と重症度分類に付随する疾患概要の作成の参考資料とした。

表皮下自己免疫性水疱症に関しては大畑千佳が研究分担者であり、石井文人、大山文悟が研究協力者である。H26 年度は、1976 年から 2011 年の 35 年間に報告された本邦疱疹状皮膚炎 91 例の報告の内容を基に、診断基準と重症度分類の作成を試みた。また、日本国内の大学皮膚科、そして皮膚科専門医研修施設に該当患者の有無を問い合わせ、該当患者が存在する施設には、疫学調査を依頼するという全国規模の疫学調査を計画した。H27 年度は疫学調査の取りまとめを行い、H28 年度にデータ解析を行い治療のガイドラインを改訂した。

[6] 化膿性汗腺炎

診断基準、重症度分類は海外の報告を参考に作成した。

疫学調査は郵送によるアンケート形式で行い、日本皮膚科学会の定める臨床研修施設(670 施設)に発送した。平成 26 年度に 1 次アンケートを施行した。当初は大学病院のみに送付したが、症例数が少ないため大学病院以外の臨床研修指定施設にも送付した。1 次アンケートでは疫学調査参加の可否と患者数を調査した。さらに平成 27 年度には 2 次アンケートを施行した。このアンケートで患者の背景、作製した診断基準と重症度との相違点、治療法、予後を調べた。

[7] 皮膚家族性腫瘍症候群(母斑性基底細胞癌症候群、Cowden 病など)

両疾患の過去の診断基準を含む文献、最近の両疾患の病態生理学および遺伝学的研究の動向を調べ、科学的に妥当な診断基準を作成する。また、両疾患の報告を考慮した重症度分類案を作成する。両者を作成する上で、国内当該疾患に関するエキスパートを研究協力者として議論を重ねた。また、Gorlin 症候群については日本小児科学会の担当者とも議論を重ねた。

また、第一次全国調査も平成 27 年度に行った。

[8] 血管系母斑、母斑症、特にスタージ・ウェーバー症候群、統計研究担当

(1) 三村班では、研究協力者となり、新規診断基準と重症度分類への理解と承認を求めため、年2回の全体班会議に参加している。井上班では、研究分担者 順天堂大学脳神経外科 准教授 菅野秀宣先生と折衝し、新規診断基準と重症度分類の作成とそれへの理解と承認を図っている。

(2) “スタージ・ウェーバー症候群における遺伝子異常の検討から、症状との関係を解析、早期診断と治療を開発する”の多施設共同臨床研究を立案した。対象は、スタージ・ウェーバー症候群と診断され、顔面の色素斑がある患者や、スタージ・ウェーバー症候群と診断されず顔面の色素斑がある患者、などである。聖マリアンナ医科大学遺伝診療部(小児科や皮膚科)、神奈川県立こども医療センター皮膚科、順天堂大学練馬病院小児科、順天堂大学脳神経外科などが参加施設である。

患者の血液・顔面色素斑部の皮膚・色素斑部毛髪か眉毛を採取する。毛髪か眉毛は、多くの場合、色素斑皮膚が付着している可能性が高くその付着皮膚を皮膚生検の代用標本として測定できる可能性がある。回収された標本は、横浜市立大学医学研究科医科学専攻遺伝学教室へ郵送し、解析を行う。

[9] 遺伝性毛髪疾患

1. 遺伝子検査

日本人の遺伝性毛髪疾患の患者計 192 名について臨床診断を行い、各患者の末梢血から抽出した

ゲノム DNA を用いて遺伝子検査を施行し、原因遺伝子を特定する。その後、日本人で発症頻度の高い疾患および原因遺伝子の遺伝子型などについての情報を整理する。

2. 患者を対象としたアンケート調査

上記の遺伝子検査の過程で、日本人における遺伝性毛髪疾患で最も患者数が多いのは、lipase H (LIPH) 遺伝子の変異による常染色体劣性縮毛症・乏毛症であることが判明した。ただし、患者の生下時～受診時までの経過や患者が日常生活で抱えている問題点・悩み等については不明な点が多い。それらを明らかにするために、遺伝子検査で同遺伝子に変異を同定した患者計 20 名を対象にアンケート調査を行う。なお、15 歳以下の患者については患者の両親から回答してもらう。

[10] 鼻瘤（腫瘍型酒さ）

平成 26 年度は、酒皰の疫学調査や遺伝学的検討のためには、精緻な診断基準が必要である。酒皰の診断基準、重症度判定基準、除外診断を策定するために、関連する文献等を検索し、調査する。

平成 27 年度は、平成 26 年度に策定した酒皰の診断基準、重症度判定基準、除外診断をもとに、全国の主要基幹施設にアンケート調査を行った。主たる対象疾患は腫瘍・鼻瘤型の酒皰とした。酒皰特に腫瘍・鼻瘤型酒皰の頻度を検討するために、腫瘍・鼻瘤型酒皰患者が比較的集積されると想定される大学病院を主体としてアンケートを送付した。質問項目は、過去三年間で酒皰、鼻瘤、酒皰様皮膚炎（ステロイド皮膚炎）と診断された患者数である。

平成 28 年度は平成 27 年度に行った酒皰の全国の主要基幹施設を対象としたアンケート調査を元に、酒皰の診断基準、重症度判定基準、除外診断を見直した。

（倫理面への配慮）

和歌山県立医科大学

本研究で用いた患者由来試料は、和歌山県立医科大学の臨床研究・遺伝子解析研究に関する倫理委員会および長崎大学大学院医歯薬学総合研究科倫理委員会の承認を得た計画に基づき、書面にてインフォームドコンセントを得て収集されたものである。

大阪医科大学

今回の研究実施にあたっては、患者家族の個人情報には十分配慮し、検体や検査結果、電子カルテ、紙カルテより得た臨床情報、アンケート結果の保管も厳重に行った。本研究の一部(CS 疑い患者の各種 DNA 修復解析、新規 CS 患者の遺伝子解析、データ集積)は分担研究者が所属する大阪医科大学のヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査会においてすでに承認されている。CS 解析はその審査会

の基準を遵守し、患者あるいは家族の文書による同意を得た後に施行し、その際検体はコード化して連結可能匿名化して取り扱った。以上、倫理面へは十分な配慮のもと、本年度も研究を展開した。
福岡歯科大学

本研究のうち、相手方の同意・協力を必要とする研究、個人情報取り扱いの配慮を必要とする研究、生命倫理・安全対策に対する取組を必要とする研究は、久留米大学の生命の倫理委員会の承認を得て行った(研究番号 59)。検体提供にあたり倫理委員会の示すインフォームドコンセントを全ての患者に対して得た。個人情報を伴うアンケート調査・インタビュー調査は含まない。動物実験も含まれていないため、実験動物に対する動物愛護上の配慮等を必要としない。

久留米大学

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

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

日本大学

疫学調査において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「化膿性汗腺炎の疫学調査」として申請し、承認を得た。承認番号：RK-15310-11

聖マリアンナ医科大学

本試験においてプロトコールを作成し、院内倫理委員会に申請し、承認を得た。本試験では、患者のプライバシー保護のため、患者の全てのデータは症例登録番号、イニシャル、カルテ番号、生年月日で識別、同定、照会される。また、試験成績の公表などに関しても、患者のプライバシー保護に十分配慮する。データの二次利用は行わない。被験者のデータ等を病院外に出す場合は、個人情報管理者を置く。

新潟大学

本研究は新潟大学の遺伝子倫理委員会の承認を得ており、書面を用いたインフォームド・コンセントの後に試料を採取している。また、すべての試料は連結可能匿名化され、個人情報は厳格に保護されている。

東北大学

平成 28 年度の研究では、倫理面に配慮が必要な侵襲的手法や要配慮個人情報の取り扱いはなく、特記すべきことはない。

C . 研究結果

研究代表者の総括のもと、平成 26 年度から 28 年度の 3 年間に、厚生労働省の指導に従い、本研究班で扱う 10 疾患の診断基準・重症度分類を作成し、全国調査及びアンケートによる情報収集を進めた。そして一部の疾患についてはガイドラインの作成及びその準備を進めた。

以下にそれぞれの疾患群についての研究結果を簡潔に述べる。

[1]自己炎症性皮膚疾患(中條 西村症候群など)

1) BS/EOS、CAPS、NNS、PAPA 症候群、TRAPS、WCD について、診断基準と重症度分類案を作成した。特に NNS については、臨床症状と遺伝子診断を合わせて診断確定 (Definite) と臨床的診断 (Probable) とするフローチャートを整備し、重症度分類については、発熱発作、皮疹、脂肪筋肉萎縮・関節拘縮、内臓 (心・肺・肝臓) 病変の 4 項目についてそれぞれスコア化し、「スコアがすべて 0 か 1」を軽症、「1 つでもスコア 2 がある」を中等症、「1 つでもスコア 3 (後半 2 項目のみ) がある」を重症とした。発熱発作のスコアについてはその

他の自己炎症疾患と同じとした。その結果、BS/EOS、CAPS、TRAPS は平成 27 年 1 月 1 日より、NNS と PAPA 症候群は同年 7 月 1 日より医療費助成対象疾病の指定難病に指定された。さらに、日本皮膚科学会医療戦略委員会より、すでに難病指定を受けている 5 疾患に関する日本皮膚科学会での承認について、NNS の重症度分類について、内臓病変について具体的な症状をあげて記載したほうがよい、CAPS 以降の疾患も可能であればスコアで評価できるような基準を策定したほうがよい、PAPA 症候群の重症度分類について、「症状および所見はいずれの時期のものを用いてもよい」となっているが「1 年以内」などの期限をつける必要がある、すでに指定難病に指定され厚生労働省から出された診断基準については小児科の研究班から上がってきたもので皮膚科で見ている病像と多少スペクトラムが異なることもあり得るかもしれないもの大筋では日本皮膚科学会としても承認ということであり、という意見が出された。今後「自己炎症性疾患とその類縁疾患の診断基準、重症度分類、診療ガイドライン確立に関する研究」班での改定作業に際し、これらの意見を反映させていくことが課題となる。

2) 全国大学病院と 500 床以上の大病院の皮膚科、免疫・膠原病内科合わせて 1000 施設に調査票を送付し、過去 5 年間に WCD と診断した患者がいるか、いる場合に患者で認められた症状は診断基準案の必須 3 項目を含むか、臓器症状はあるか、について調査した。302 施設より回答があり、29 施設より 34 症例 (疑い例を含む) が WCD と診断されていたが、このうち半数近い約 15 例は必須 3 項目を満たさなかった。29 施設に対して二次調査票を送付したところ、15 施設より 21 症例について回答を得た。そのうち最終的に悪性リンパ腫と診断された 2 症例を除く 19 症例についてまとめた結果を以下に示す。(以下省略。分担報告書参照。)

WCD は他の類似疾患を完全に除外することが難しく、疾患としての独立性が疑われているが、歴史的には古い疾患で一部の新しい教科書にも記載されている。全国疫学調査の結果、全国の内科・皮膚科施設にて過去 5 年間に WCD と診断された患者が 19 症例見いだされた。我々が作成した診断基準案に対し、12 例は合致するとしたが、6 例は発熱がない、反復性がないなどの理由で合致しないとの回答であった。したがってやはり WCD には境界例ともいふべき症例、あるいは他疾患とするにも症状がそろわない症例が含まれると思われる。一方、我々の診断基準でも他疾患を鑑別し WCD と診断される症例が相当数存在することが明らかとなった。

しかし、日本皮膚科学会医療戦略委員会からは、疾患概念がはっきりせず国際的に統一見解が得られておらず、診断が除外診断によっている側面が多く指定難病として指定されると「ウェーパーク

リスチャン病」に偏った診断がなされ臨床現場に混乱を招く、という理由から、診断基準・重症度基準は承認されなかった。

3) 全国の大学病院と500床以上(和歌山県内は300床以上)の大病院の皮膚科・小児科・整形外科・免疫膠原病内科・神経内科に、疾患概要・診断基準・臨床個人調査票をまとめた冊子と一次調査票を送付し、疫学調査を行った。合わせて1840施設に送付して718施設から回答があり、回答率は38%(大学:45%、大病院:36%、和歌山:52%)であった。その結果、5施設から患者ありとの回答があったが、うち3症例はPSMB8変異なしあるいは未解析の臨床診断例であった。

4) NNSが疑われ臨床診断基準5項目を満たし臨床的に酷似するが、精神発達障害を伴いPSMB8遺伝子変異を認めない福島の成人例について、末梢血単核球のプロテアソーム活性を測定しエキソーム解析とプロテアソーム関連パネル遺伝子解析を行った結果、DLEと診断されていた父親とともに既知のTREX1遺伝子ヘテロ変異を認め、エカルディ・グティエール症候群と診断した。同じく臨床診断基準5項目を満たしNNSが疑われるとされた兵庫の成人例においてもPSMB8遺伝子は認めなかった。

また、学会抄録で関節サルコイドーシスに伴う光沢苔癬性皮疹と記載されていた大阪の小児例と肉芽腫性苔癬様丘疹を呈する幼児例について遺伝子解析を行い、いずれも既知のNOD2遺伝子変異を認めBSと診断した。

さらに、難治性の壊疽性膿皮症と腋窩の慢性膿皮症、痤瘡様発疹を呈し、類症の家族歴をもつ旭川の成人例について遺伝子解析を行った結果、新規のPSTPI1遺伝子変異を認め、その意義を検討中である。関節炎がないことから、PAPAよりも壊疽性膿皮症・痤瘡・化膿性汗腺炎(PASH)症候群と診断した。

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

[2]早老症(コケイン症候群)

実地医療に役立つCS診断基準・重症度分類を策定し、平成27年7月1日の本疾患指定難病認定に合わせて難病情報センターHP、厚生労働省HPにて疾患概要を含めて全国に公開した

(<http://www.nanbyou.or.jp/entry/4435>、<http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000085261.html> 参照)

[3]掌蹠角化症

平成26年度であるが、掌蹠角化症の診断基準と重症度分類を作成し終えた。

平成27年度は、全国690施設の皮膚科ならびに

小児科にアンケート用紙を送付した。うち325施設より回答を得た。病型が明らかな家系は113家系、患者数は147名であった。約9割は大学病院にて診断されていた。人口100万人あたりの患者数でみると、青森県が最多で、100万人当たり30.6人であった。全国平均は、100万人当たり2人であった。

掌蹠角化症症候群を、掌蹠角化症の臨床症状に加えて他臓器の異常をともなうまれな遺伝性疾患と定義した。そして、平成28年度中に掌蹠角化症症候群の診断基準と重症度分類を作成し終えた。

[4]ヘイリー・ヘイリー病、ダリエ病

TP2C1遺伝子検査は確定診断のために重要と考えられるが、診断基準項目としては臨床的診断基準、病理診断項目を記載し、診断基準項目とともに遺伝子診断として併記した。しかし、皮膚におけるATP2C1遺伝子発現とSPCA1タンパク質の発現を調べるreal-time PCR法や免疫組織化学染色の有用性はこれまでの我々の検討結果からも未だ明確ではなく、これらを補助診断項目として診断基準に追加を考慮することは、収集症例が少ないことや全ての施設で簡便に施行できる検査ではないことから、今後さらに検討する必要がある。

[5]表皮下自己免疫性水疱症(疱疹状皮膚炎、後天性表皮水疱症など)

本邦の疱疹状皮膚炎患者21名について、臨床所見および臨床検査所見を詳細に検討し報告した(Ohata C, et al, Br J Dermatol 2015)内容を踏まえて、疾患概要を作成した。(分担報告書参照)

全国疫学調査を106の専門医主研修施設および549の研修施設の計655施設に送付したところ、60(56.6%)の専門医主研修施設および208(37.9%)の研修施設の計268施設(40.9%)より回答があった。回答を集計すると2013年の1年間で21名の疱疹状皮膚炎が存在し、2011年から2013年までの3年間で未治療の新患数は16名存在したという結果であった。患者が存在したいずれの施設からも二次調査への協力の承諾を得、H27年末で11名分の二次調査票が回収できた。

[6]化膿性汗腺炎

(1)診断基準の作成

海外ではガイドライン(Zouboulis CC et al. J Eur Acad Dermatol Venereol. 29: 619-44, 2015)が制定されており、化膿性汗腺炎は「再発性の炎症が反転領域に6カ月のうち2~3カ月継続する。臨床症状としては結節、瘻孔、瘢痕を示す。」と定義されている。本調査での基準もこの定義を参考に作成した。なお海外の基準では病理組織は必須ではないが、本研究では調査のために組織学的診断項目を設けた。(項目、分担報告書参照)

(2)重症度分類の作成

従来、重症度分類はHurley病期分類(Hurley HJ,

Dermatologic Surgery, 2nd edn: 623-45, 1996)が使用されていた。

(3)化膿性汗腺炎の疫学調査

海外では化膿性汗腺炎の有病率は

約1%とされているが、本邦ではいまだ大規模な疫学調査はなく、患者数も把握されていない。本研究では全国の皮膚科学会の定める臨床研修指定施設にアンケート形式で疫学調査を行った。先ず1次調査では研究の参加の可否と患者数の把握を行った。670施設(主研修施設115、研修施設555)にアンケートを送付したところ178施設(主研修施設70;10.4%、研修施設108;16.1%)より回答があった。そのうち2次アンケートの参加に承諾したのは78施設(主研修施設28;4.1%、研修施設50;7.4%)であった。平成24~26年度で合わせて57施設300名の患者の情報が寄せられ、統計学的に解析を行った。300名中、男性218名、女性81名、不明1名であった。男女比は2.69:1で男性優位であった。初診時の平均罹病期間は91.6カ月(約7.58年)であった。家族歴があったものは10例であった。我々はうち1例の遺伝子解析を行ったところ、-secretaseのcofactor subunitの1つであるnicastrin(NCT)に新規の遺伝子変異(C11351T)を発見した(Nishimori N et al: 未発表データ)。既往歴は肥満:48例、糖尿病:55例、高血圧:36例、高脂血症:19例、クローン病:1例、多毛:17例であった。このうち糖尿病のみ医師判断重症度と相関関係がみられた。($\chi^2=10.977$, $P=0.01185 < 0.05$)

今回策定した診断基準を満たすものは143例、疑診例は157例であり、疑診例のすべてが病理検査を行っていないものであった。重症度は医師の判断する重症度とHurley分類の重症度、ならびに今回使用したSartrius分類スコアとの相関を調べた。医師の判断重症度は軽症、中等症、重症、最重症で、それぞれ100例、133例、34例、29例であり、Sartrius分類スコアと統計学的に有意に相関した。

Hurley分類では :69例、 :109例、 :121例であり、それぞれSartriusスコアと統計学的に有意に相関した。腋窩、鼠径部、臀部のどの部位に発生すると重症化しやすいかを検定した。その結果、腋窩のみ重症度と相関があった。($\chi^2=8.6378$, $P=0.03452 < 0.05$) 臀部に症状を持つ症例が多かったが、重症度との相関はなかった。治療効果は著効、有効、無効、悪化、不明で評価した。著効、有効を効果あり、無効、悪化を効果なしとして重症度との関係を検証した。その結果、治療効果と重症度の相関はいずれの治療でもみられなかった。

[7]皮膚家族性腫瘍症候群(母斑性基底細胞癌症候群、Cowden病など)

両疾患の診断基準案と重症度分類試案を作成した。(分担報告書参照)

[8] 血管系母斑、母斑症、特にスタージ・ウ

エーバー症候群、統計研究担当

(1) 3班統一の新規診断基準を完成させた(分担報告書参照)。すでに日本皮膚科学会へ提出し、承認を受けた。今後は関係各学会に提出し、承認を求める予定である。

(2) 聖マリアンナ医科大学倫理審査委員会で承認され、症例の集積中である。すでに一部の標本は、横浜市立大学遺伝学教室へ郵送された。全施設にて、血液、顔面の色素斑部位の毛髪か眉毛を採取する。顔面の色素斑部位の毛髪か眉毛は、多くの場合、色素斑皮膚が付着している可能性が高くその付着皮膚を皮膚生検の代用標本として測定できる可能性がある。

(3) 以下のシステマティックレビューに参加している。CQ11:毛細血管奇形に対する色素レーザー照射は部位によって効果に差があるか? 推奨案:毛細血管奇形に対する色素レーザー照射は顔面、頸部ではその他の部位に比べ有効性が高く、四肢では色素沈着などの合併症を来たしやすき可能性がある。

CQ12:毛細血管奇形に対する色素レーザー照射において再発があるか? 推奨案:色素レーザー照射は毛細血管奇形の治療法として一定の効果が確立されているが、治療後の経過が長いほど再発率が高くなる可能性がある。

CQ13:毛細血管奇形に対する色素レーザー照射は治療開始年齢が早いほど有効率が高いか? 推奨案:1歳前のレーザー治療が有効性が高い可能性があり、できるだけ早期に治療を開始することを選択肢の一つとして提案する。

[9]遺伝性毛髪疾患

1. 日本人における遺伝性毛髪疾患の種類と遺伝子型の特徴

本研究では、計192名の遺伝性毛髪疾患の患者を診察し、血液試料を収集した。そのうち、非症候性と症候性の本症患者は、それぞれ162名と30名だった。非症候性の群では、常染色体劣性縮毛症/乏毛症(autosomal recessive woolly hair/hypotrichosis:以下ARWH/H)の患者数が162名中158名と大部分を占めていた(以下分担報告書参照)。

2. 患者へのアンケート調査の結果

遺伝子検査でLIPH遺伝子に変異を同定した常染色体劣性縮毛症・乏毛症の患者計20名を対象にアンケート調査を行った。以下に、対象患者の年齢と性別、質問内容および回答結果をそれぞれ提示する。(分担報告書参照)

[10] 鼻瘤(腫瘍型酒さ)

診断基準、重症度判定基準、除外診断を策定; 酒皸文献等を検索し、酒皸の診断基準、重症度判定基準、除外診断を策定した。(分担報告書の診断基準と重症度スコアを参照)。

アンケート調査結果; 全国で113施設の大学病院皮膚科宛にアンケートを送付し、62施設から回答を得た(回収率54.9%)。過去三年間に酒皸、鼻瘤、

酒皸様皮膚炎と診断された患者数は、それぞれ1881名、81名、878名であった。一施設あたりの酒皸、鼻瘤、酒皸様皮膚炎の平均患者数は、それぞれ30.4名、1.3名、14.2名であった。実数の報告では、酒皸は愛知県、東京都、神奈川県、大阪府、栃木県、宮城県の順に報告が多く、鼻瘤では大阪府、福岡県、宮城県、埼玉県で8名以上の報告が為された。人口100万人あたりに換算すると、酒皸では奈良県の77.4名が最も多く、次いで栃木県と愛知県に50名以上の患者数と試算された。人口100万人あたりの酒皸、鼻瘤、酒皸様皮膚炎患者頻度はそれぞれ平均で18.6名、0.7名、8.7名と試算された。

D. 考察

以下にそれぞれの疾患群についての考察を述べる。

[1]自己炎症性皮膚疾患(中條 西村症候群など)

自己炎症疾患の診断基準、重症度分類、診療ガイドライン策定に関しては、小児科医を中心に組織された自己炎症疾患の研究に特化した政策化研究事業「自己炎症性疾患とその類縁疾患の診断基準、重症度分類、診療ガイドライン確立に関する研究」班での議論が先行しているが、その中には皮膚科で遭遇する疾患も多数含まれ、特にNNSはこれまで主に皮膚科領域から報告されてきたことから、遺伝性皮膚疾患を対象とした本研究班でも調査研究を進めている。すなわち本分担研究では、特徴的な皮膚症状を呈し皮膚科領域でも対応が必要と考えられる自己炎症疾患を自己炎症性皮膚疾患とし、自己炎症疾患研究班と緊密な連携を取りながら、それらに対する診断基準、重症度分類、診療ガイドラインについて日本皮膚科学会の承認を得ることを目標としている。

CAPS、BS、TRAPS NNS、PAPA症候群が難病指定となり、それらの診断基準と重症度基準について日本皮膚科学会の承認を得られることになり、順調に前進している。今後、「自己炎症性疾患とその類縁疾患の診断基準、重症度分類、診療ガイドライン確立に関する研究」班での各疾患の診断基準と重症度基準の見直し作業に際し、日本皮膚科学会からの要望を反映させていく必要がある。さらに、日本皮膚科学会にて了承されているCAPSの診療ガイドライン策定に向けて、同班で進められているMINDSに準拠した診療ガイドライン策定作業を参考に内容を詰め、学会の承認を目指す。皮膚科領域で実際にどれくらい患者があり診断治療されているのか、調査する必要がある。

一方、WCDについては、日本皮膚科学会としては疾患単位として承認できないというスタンスであることがはっきりしたが、むしろ学術的にどう

なのか、さらに追究を続け、学会や論文によって世に問いたい。

最後に、NNSの6年ぶりの全国調査により、新規の遺伝子確定例は見いだされなかったものの、診断基準に基づいて臨床診断3例の存在が明らかになったことは驚きであった。欧米から、PSMB8に限らずプロテアソーム構成成分の複数の遺伝子のヘテロ変異の組み合わせによるCANDLE症候群あるいはプロテアソーム関連自己炎症症候群(PRAAS)が報告されており、本邦にも同様の症例が存在するかわらかになることが期待される。

自己炎症性皮膚疾患一般の遺伝子検査については、より手軽でルーチン的な検査が望まれることから、「自己炎症性疾患とその類縁疾患の診断基準、重症度分類、診療ガイドライン確立に関する研究」班とも連動して簡便で有効な方策を検討し、提供していきたい。

[2]早老症(コケイン症候群)

CS患者の臨床エビデンス、CSに関連する最近の遺伝医学の進歩を踏まえて、これまで海外を含めて存在しなかったCS診断基準、重症度分類を策定できた。平成27年度に新たに小児慢性特定疾病、指定難病に認定されたCSであるが、小児科、皮膚科での疫学調査が終了し、今後は両科共同での厚生労働行政への協力体制の構築が必要であることが明らかになった。CS患者家族会に入会中のCS患者という限られた集団ではあるがCS医療の状況が把握でき、小児科、皮膚科共同でのCS診療ガイドライン策定作業が始まった。同ガイドラインの原案は論文形式のものが完成したが、CSにみられる神経症状、眼症状、難聴に対する検査法とそれらの評価法の記載も必要であることが判明した。そのため小児眼科専門医、耳科学が専門の耳鼻咽喉科医の協力を得て、現在原案をブラッシュアップ中である。CSは複数の科にまたがる疾患であるため、現在、次年度、皮膚科、小児科両科での学会承認を目指してのスキームを検討している。また時代の変化に応じて本研究班で策定した診断基準、重症度分類、診療ガイドラインは定期的に(あるいは必要時に)改訂する作業が必要になってくる。そのためにも、今後も引き続き、CSに関連する多くの科の医師間のネットワーク構築、本邦での新規CS患者の同定、臨床所見のさらなる蓄積、定期的な疫学調査、予後調査を行う作業が本研究班には求められる。

[3]掌蹠角化症

まず、われわれは、掌蹠角化症の診断基準と重症度分類を作成した。この診断基準と重症度分類の大きな特徴は、それぞれの患者数の少ないUnna-Thost型、Vörner型、線状・円型、点状掌蹠角化症などをすべてひとまとめにし、掌蹠角化症として診断ならびに重症度分類が可能になるように配慮したことである。

引き続き掌蹠角化症有病者数についての全国一次調査を行った。掌蹠角化症の病型が明らかな家系は 113 家系、患者数は 147 名であった。診断が困難なのか、約 9 割は大学病院にて診断されていた。おそらく、大学病院以外では、角化型足白癬あるいは足底の慢性湿疹などと診断されているのであろう。

人口 100 万人あたりの患者数でみると、青森県が最多で、100 万人当たり 30.6 人であった。全国平均は、100 万人当たり 2 人であった。なぜ、青森県で患者数がずば抜けて多いのかは現時点では不明である。今後施行予定の二次調査で明らかになることが期待される。

平成 28 年度は、掌蹠角化症症候群の定義づけを行ない、その主要病型を選んだ。現在、掌蹠角化症症候群の原因遺伝子は、大体明らかになっている。ゆえに、臨床症状と遺伝子を適切に組み合わせることにより、掌蹠角化症症候群の主要 18 病型を設定した。

われわれが考案した掌蹠角化症症候群の診断基準と重症度分類の大きな特徴は、多忙な皮膚科外来診療の間でも簡潔に、軽症、中等症、重症のグレード化ができるように配慮したことである

今後はこの希少ではあるが、非常に重要な疾患である掌蹠角化症ならびに掌蹠角化症症候群について難病への登録とガイドライン作成を行いたいと考えている。

[4] ヘイリー・ヘイリー病、ダリエ病

本研究では、国内外から収集した家族性良性慢性天疱瘡 33 家系について、診療情報の検討と ATP2C1 遺伝子検査を行った。ほとんどの症例が青年期以降に発症し、間擦部に限局して小水疱とびらんを繰り返す臨床像であった。ATP2C1 遺伝子検査では、全ての症例において変異を検出し 32 種のうち 27 種が新規のものであったが、変異には多様性があり、遺伝子変異の部位・種類と臨床的重症度との有意な相関について確認することは困難であった。

しかしながら、認められた傾向として、splice-site 変異患者に軽症例が多く、splice-site 変異患者の中で、SPCA1 上の変異の部位と重症度については、症例数が少なくはっきりとした傾向の確認は困難ではあるものの、軽症例は膜ヘリックスに変異が存在するものにやや多い傾向がみられた。本症の発症病態として nonsense 変異、frame shift では nonsense-mediated mRNA decay により SPCA1 のタンパク発現量が減少し発症に関わると考えられる。その一方、splice-site 変異では SPCA1 のタンパク発現量は保たれるが、機能不全のポンプが発現し発症に関わると考えられる。これらの差異が臨床的な重症度の差として表れる可能性があり、変異の検索により予後の推測が可能かもしれない。また、スプライトサイト変異、ミスセンス

変異ではそれぞれの症例で障害されているポンプの機能が異なっていると仮定すると、変異による特徴的な臨床像を明らかにしたうえで、障害される機能と臨床症状の重症度などの相関の検討のためには、今後の更なる症例の蓄積が必要である。

これまでの遺伝子診断の成果が評価され、本疾患の遺伝子検査依頼が寄せられている状況であり、遺伝子検査の結果は個々の患者に正確な診断をもたらし、稀な遺伝病の症状・経過に対する適切な説明を行うことを可能にする「インフォームドコンセント」の理念に沿う医療提供につながる。また、診療ガイドライン作成の一環としての診断基準と重症度分類を元に、個々の症例においてエビデンスに基づいて適切な治療が行われることが期待される。

[5] 表皮下自己免疫性水疱症(疱疹状皮膚炎、後天性表皮水疱症など)

疾患概要、診断基準、重症度分類を作成し、班会議での検討をもとに改定したものを下記に記す。(下記内容は分担報告書参照)

[6] 化膿性汗腺炎

化膿性汗腺炎は患者の QoL を著しく障害するにも関わらず、本邦では診断基準、重症度分類がなかった。本調査で使用した診断基準、重症度分類は海外の文献を参考に作成した。診断基準は臨床診断項目と組織学的診断項目の基準を作製した。診断にはそれぞれを満たす必要がある。しかしアンケート調査の結果では病理検査を行っていないものが多く、疑診例に分類されるものが多かった。

また、近年注目されている家族性化膿性汗腺炎は γ セクレターゼの異常がある場合は疑診例でも確定診断とした。しかし、 γ セクレターゼ遺伝子の異常がない家族性化膿性汗腺炎も報告されている (Pink AE et al, J Invest Dermatol;133: 601-7, 2013)。さらに我々も新規の遺伝子異常を家族性化膿性汗腺炎の症例から発見している。(Nishimori N et al: 未発表データ) 今後の研究、疫学調査の結果により改訂する必要がある。

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

重症度分類は正確に患者の状態を表せる Sartorius 分類をもとに作製した。Sartorius 分類は Hurley 病期分類と相関していると報告されており (Sartorius K et al, Br J Dermatol;161: 831-9, 2009)。本調査では 10 点以下を軽症、11~60 点を中等症、61 点以上を重症と仮に定義した。今回の調査でも Hurley 分類と医師の主観的な重症度との相関性が示されており、本重症度分類の有効性が示された。さらに医師の判定する重症度とも相関がみられ、

Sartrius 分類スコアの有用性を示している。

また、化膿性汗腺炎は有棘細胞癌を合併することがある。このような症例では予後が非常に悪い。今回の調査では1例しか報告がなかった。

本調査では重症な患者が多いが、大学病院を含めた基幹病院を中心に調査を行った結果としてバイアスがかかった可能性がある。

本疾患は本邦では知名度の高い疾患ではなく、感染症と誤解されている場合もある。また、実際の病態生理は1) 毛包漏斗部の脆弱性と2) 白血球の過剰反応であるにも関わらず、伝統的に化膿性汗腺炎という病名が使用されている。このことが本邦での本疾患の理解の普及の妨げになっている。そこで我々は比較的重症の化膿性汗腺炎を対象により病態生理に則した「慢性特発性皮膚膿瘍瘻孔群発症」という名称を提唱したい。具体的には複数部位の広範囲皮膚に慢性再発性に非感染性の膿瘍、瘻孔を形成する化膿性汗腺炎が対象と想定している。また、病因的に類似が報告されている膿疱性穿壙性頭部毛包周囲炎も含むものとする。今後学会発表などを通じて本疾患概念を広めていきたい。

[7] 皮膚家族性膿瘍症候群(母斑性基底細胞癌症候群、Cowden 病など)

平成 26-28 年度を通して Gorlin 症候群と Cowden 症候群の診断基準と重症度分類を、研究班員及び研究協力員、日本小児科学会の担当者と議論を尽くして作成した。また全国第一次調査も平成 27 年度に行った。平成 28 年度は当初第二次調査を行う予定であったが、将来的な新規指定難病取得申請を目指す予定を踏まえ、日本小児科学会の担当者との議論を重視し、特に Gorlin 症候群において重症度分類を大幅に改変することに専念した。平成 28 年度に新たに Modified Rankin Scale および、精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分、および障害者総合支援法における障害支援区分、精神症状・能力障害二軸評価を導入した。しかしながら、既存の Scale を用いることに慎重な意見も班員や日本皮膚科学会から出ている。今後さらに、独自の Scale を日本小児科学会担当者とさらに議論して作成した上で、完全な重症度分類を確立する予定である。その上で、第二次全国調査を行いたい。

[8] 血管系母斑、母斑症、特にスタージ・ウェーバー症候群、統計研究担当

(1) 母斑・母斑症、特にスタージ・ウェーバー症候群の診断基準・重症度分類の改定は、関係する多数の診療科医師の参画によるため、より横断的なものとなる。

(2) スタージ・ウェーバー症候群における遺伝子異常の検討から、症状との関係がすすみ、早期診断や治療への応用が期待できる。すなわち、血液での早期

臨床診断が可能となる。さらに、出生前診断へも繋がる。遺伝子治療の可能性が広がる。

(3) 色素レーザー治療のエビデンスが確立することで治療の進歩が期待できる。

[9] 遺伝性毛髪疾患

本研究により、非症候性の遺伝性毛髪疾患の中で、LIPH 遺伝子変異による ARWH/H が極めて高頻度に存在することが確認された。臨床症状と遺伝子型との間に明確な相関関係は見いだされなかったが、H248N のホモ接合型の患者は全員が顕著な乏毛症を呈していたことから、H248N と乏毛症(毛髪数の減少)との関連性が示唆された。LIPH 遺伝子がコードする蛋白質は、脂質メディエーターであるリゾホスファチジン酸 (lysophosphatidic acid: 以下 LPA) を合成する酵素であることが判明しており、同遺伝子変異による ARWH/H の患者に対しては、将来的に酵素補充療法や LPA アナログを用いた治療法が開発される可能性もあるので、本研究を通じ、治療対象となりうる多くの患者を確認できたことに意義を見出せる。さらに、ARWH/H の患者に対するアンケート調査により、毛髪症状が実際の日常生活に及ぼす影響などが明確になった。ARWH/H は非症候性であり、wig を装着すれば問題なく日常生活を送ることができるので重篤感が低いと評価される傾向があると危惧されるが、本疾患の患者が抱えている悩みは予想以上に大きく、将来的に遺伝性毛髪疾患の難病指定を目指す際にも軽んじてはならないと考える。

一方で、症候群の1つとして毛髪症状を呈する症候性の遺伝性毛髪疾患のほうが重症度が高いであろうことも否定はできず、その実態を把握することが重要である。

本研究で、遺伝子検査を施行した約 16% の患者が症候性だった。特に、TRPS の患者を複数同定できたことには意義がある。TRPS は常染色体優性遺伝性疾患であり、本邦にも多くの患者が存在する可能性が高い。骨形成異常が軽微な場合には非症候性の単純型乏毛症と誤診されていると考えられるので、本疾患の確実な疫学データを集積するためには、本研究で判明した TRPS の臨床症状の特徴を全国の臨床医に周知する必要がある。

本研究では、主に非症候性の遺伝性毛髪疾患について、多数の患者の臨床所見および遺伝子型の情報が得られたために、まずは非症候性の群に焦点を絞って診断基準と重症度分類を作成した。しかしながら、日本皮膚科学会から重篤感に乏しいとの指摘を受けたこともあり、診療ガイドラインの作成までは至らなかった。今後は症候性の群も含めて診断基準と重症度分類を改定し、診療ガイドラインを作成することで、指定難病への道が開けてくると思われる。

[10] 鼻瘤(腫瘍型酒さ)

今回の調査では、大学病院皮膚科を主たる調査対

象とし、62 施設から回答を得た。酒皰や酒皰様皮膚炎の様な比較的よく起こる疾患は、大学病院に紹介されることは多くないと想定されるため、今回の調査での酒皰や酒皰様皮膚炎の実数は低く算定されていると考える。鼻変形を伴う重症の鼻瘤患者は、基幹病院を紹介されることが多いと推定されるが、レーザーや美容形成術の施術を受ける場合には、大学病院皮膚科以外を受診しているであろう。これらを鑑みると、今回の調査の数倍以上の患者が潜在していると推察される。

E . 結論

研究代表者の総括のもと、本研究班が中心となって担当している疾患のうち、ヘイリー・ヘイリー病とコケイン症候群が指定難病に指定された。また、それ以外の 8 疾患群についても診断基準・重症度分類を作成した。その後、その診断基準・重要度分類を用いて、疫学調査及びアンケート等によるデータ収集を進めた。そして、一部の疾患群については、臨床ガイドラインを作成し、その他の疾患群についてもガイドラインの作成を進めている。

以下にそれぞれの疾患群についての結論を簡潔に述べる。

[1]自己炎症性皮膚疾患(中條 西村症候群など)

本分担任研究により、皮膚科領域での自己炎症性皮膚疾患 (CAPS、BS、TRAPS、NNS、PAPA 症候群) の重要度が高まり、症例の掘り起こしにつながる事が期待される。今後も 1 例 1 例丹念に遺伝子型—表現型連関を検討していくことで、各種基準案の更なる改良を図りたい。

[2]早老症(コケイン症候群)

本研究班にて CS 診断基準、CS 重症度分類を策定し、ブラッシュアップの過程を経て厚生労働省により承認され、CS が平成 27 年 7 月より指定難病に認定された。また CS 患者家族会の協力で CS 医療の現状が把握できた。また平成 21-23 年度実施の小児科対象疫学調査結果に、今回実施した皮膚科対象疫学調査結果を加味し、論文型 CS 診療ガイドライン (2016) 原案を作成した。

患者家族会からの要請の強かった CS 手引き書は平成 28 年 1 月に発刊できた。次年度以降も新規患者の主治医、両親、関連する教育施設に配布し、その有用性を確認し、必要があれば適宜改訂していく予定である。

[3]掌蹠角化症

われわれは掌蹠角化症の診断基準と重症度分類を作成し、全国疫学調査を施行した。そして掌蹠

角化症のうち、より重症度の高い、掌蹠角化症候群についても診断基準と重症度分類を作成した。

[4]ヘイリー・ヘイリー病、ダリエ病

家族性良性慢性天疱瘡は原因遺伝子が特定されたものの、根治的治療法が未確立の再発性・難治性の希少皮膚疾患である。日常・社会生活に支障をきたす重症例も存在するため、早期に客観的な診断基準を確立し、指定難病として一定の基準を満たす患者への医療費助成が望まれてきた。

本研究では、厚生労働行政に沿った「エビデンスに基づいた医療」のための家族性良性慢性天疱瘡「診療ガイドライン」の作成に向けて調査研究を行い(2014 年度)、「指定難病」の認定申請を行うべく「診断基準」と「重症度分類」を作成した(2015 年度)。2015 年には新たな「難病法」のもと、医療費助成制度も拡充された。同年 7 月 1 日付の 306 疾患への指定難病拡大で本症も指定難病(新規)(告示番号 161)となった。認定基準、臨床調査個人票に加え、一般向け解説、重症度分類を含む医療従事者向け診断・治療指針や FAQ が難病センター HP で公開された(2015 年度)。

今後、診療ガイドラインの作成により社会的認知度が高まり、サポート体制も拡充されると考えられる。しかし、その基本となる、本疾患の疫学調査や実態把握は今日まで十分に行われていない。治療方法や経過を含めた臨床個人調査票のデータを基にした、全国的なアンケート調査を実施して、本疾患の正確な背景を明らかにする必要がある。

[5]表皮下自己免疫性水疱症(疱疹状皮膚炎、後天性表皮水疱症など)

今後、多くの医療機関で、疾患概要、診断基準、重症度分類を広く活用してもらい、症例の蓄積を図っていく。特に、アンケート調査の結果から誤診例が存在する可能性が明らかとなったため、診断基準の周知は極めて重要だと考える。本研究の結果を発信することで厚生労働行政の施策等への活用の可能性(施策への直接反映の可能性、政策形成の過程等における参考として間接的に活用される可能性)が期待できる。

[6]化膿性汗腺炎

化膿性汗腺炎の全国的な疫学調査をアンケート調査を通じて行った。アンケート調査の結果、重症度分類の有用性が示された。また海外との患者背景の違いが示唆された。中等症以上の化膿性汗腺炎を対象に「慢性特発性皮膚膿瘍瘻孔群発症」という疾患名を提唱した。

[7]皮膚家族性腫瘍症候群(母斑性基底細胞癌症候群、Cowden 病など)

平成 26 年度は過去の文献報告を元に両症候群の診断基準案と重症度分類試案 Version 1 を作成した。

平成 27 年度は、研究会議での議論を踏まえ、両者をブラッシュアップした上で、第一次全国調

査を行った。

平成 28 年度は、第二次調査を行うことと、将来的な新規指定難病取得申請を目指す予定を踏まえ、国内のエキスパート 3 名を研究協力者に加え、さらに、日本小児科学会での担当者のご意見を考慮した新規診断基準案と重症度分類試案を作成した。

[8] 血管系母斑、母斑症、特にステージ・ウェーバー症候群、統計研究担当

(1) 統一した診断基準・重症度分類の完成は、広く診療の発展に貢献できる。

(2) 本臨床研究を通じて、GNAQ 遺伝子異常から、血液での早期発見、さらに遺伝子治療や出生前診断への応用が可能となる。

(3) 色素レーザー治療の普及が確立される。

[9] 遺伝性毛髪疾患

本研究を通じ、特に非症候性の遺伝性毛髪疾患の情報が大幅にアップデートされた。今後は、症候性の群についてもより多くの患者を捕捉し、臨床所見と遺伝子型の情報を集積していく予定である。

[10] 鼻瘤（腫瘍型酒さ）

平成 26 年度に策定した酒皰の診断基準、重症度判定基準、除外診断を元に、大学病院皮膚科を主体とした疫学調査を行った。酒皰の遺伝的背景の検索では、全世界的に見てもまだ、ゲノム関連解析や、転写領域シーケンス解析、全ゲノムシーケンス解析などの系統だった解析が行われていない。将来には、日本人での症例の集積から遺伝的背景の解析が必要と考える。

F . 健康危険情報

なし。

G . 研究代表者研究発表(平成 28 年度)

研究分担者の研究発表については各分担報告書の該当箇所を参照

論文発表

(英文)

- 1 Yamauchi T, Matsushita S, Hashimoto T, Hirako Y: Major cleavage-dependent epitopes for linear IgA bullous dermatosis are formed at the boundary between the non-collagenous 16A and collagenous 15 domains of BP180. J Dermatol Sci 76(1):25-33, 2014.
- 2 Teye K, Hamada T, Krol RP, Numata S, Ishii N, Matsuda M, Ohata C, Furumura M, Hashimoto T: Homozygous deletion of six genes including corneodesmosin on chromosome 6p21.3 is associated with generalized peeling skin disease. J Dermatol Sci 75(1):36-42, 2014.

- 3 Goletz S, Hashimoto T, Zillikens D, Schmidt E: Anti-p200 pemphigoid. J Am Acad Dermatol 71(1):185-191, 2014.
- 4 Saruta H, Ohata C, Muto I, Yoshimura K, Inoue Y, Hamada T, Furumura M, Hashimoto T: Adenocarcinoma of Moll's gland with multiple metastases. Eur J Dermatol 24(2):269-271, 2014.
- 5 Matsui K, Makino T, Takegami Y, Murayama S, Seki Y, Ishii N, Hashimoto T, Shimizu T: Bullous pemphigoid with IgG anti-LAD-1 antibodies. Eur J Dermatol 24(2):275-276, 2014.
- 6 España A, Koga H, Suárez-Fernández R, Ohata C, Ishii N, Irrazaval I, Teye K, Ohyama B, Hashimoto T: Antibodies to the amino-terminal domain of desmoglein 1 are retained during transition from pemphigus vulgaris to pemphigus foliaceus. Eur J Dermatol 24(2):174-179, 2014.
- 7 Gallo E, Garcia-Martin P, Fraga J, Teye K, Koga H, Hashimoto T, Garcia-Diez A: Paraneoplastic pemphigus with eosinophilic spongiosis and autoantibodies against desmocollins 2 and 3. Clin Exp Dermatol 39(3):323-326, 2014.
- 8 Hashikawa K, Yasumoto S, Nakashima K, Arakawa F, Kiyasu J, Kimura Y, Saruta H, Nakama T, Yasuda K, Tashiro K, Kuhara S, Hashimoto T, Ohshima K: Microarray analysis of gene expression by microdissected epidermis and dermis in mycosis fungoides and adult T-cell leukemia/lymphoma. Int J Oncol 45(3):1200-1208, 2014.
- 9 Yoshimura K, Ishii N, Hamada T, Abe T, Ono F, Hashikawa K, Fukuda S, Ohyama B, Koga H, Sogame R, Teye K, Ochiai T, Nakajima H, Nakajima K, Iijima S, Kanzaki M, Kojima K, Nagatani T, Fujimoto W, Karashima T, Nakama T, Ohata C, Furumura M, Tsuruta D, Hashimoto T: Clinical and immunological profiles in 17 Japanese patients with drug-induced pemphigus studied at Kurume University. Br J

- Dermatol 171(3):544-553, 2014.
- 10 Shintani T, Ohata C, Koga H, Ohyama B, Hamada T, Nakama T, Furumura M, Tsuruta D, Ishii N, Hashimoto T: Combination therapy of fexofenadine and montelukast is effective in prurigo nodularis and pemphigoid nodularis. *Dermatol Ther* 27(3):135-139, 2014.
 - 11 Vinay K, Kanwar AJ, Sawatkar GU, Dogra S, Ishii N, Hashimoto T: [Successful use of rituximab in the treatment of childhood and juvenile pemphigus.](#) *J Am Acad Dermatol* 71(4):669-675, 2014.
 - 12 Hida T, Kase K, Hamada T, Matsuda M, Hashimoto T, Yamashita T: Ankyloblepharon-ectodermal defects-cleft lip/palate syndrome: a case with a novel p63 mutation associated with abnormal keratohyalin granules. *Eur J Dermatol* 24(4):495-497, 2014.
 - 13 Hayakawa T, Furumura M, Fukano H, Li X, Ishii N, Hamada T, Ohata C, Tsuruta D, Shimozato K, Hashimoto T: Diagnosis of oral mucous membrane pemphigoid by means of combined serologic testing. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 117(4):483-496, 2014.
 - 14 Zenke Y, Nakano T, Eto H, Koga H, Hashimoto T: A case of vancomycin-associated linear IgA bullous dermatosis and IgA antibodies to the $\alpha 3$ subunit of laminin-332. *Br J Dermatol* 170(4):965-969, 2014.
 - 15 Mizuno K, Hamada T, Hashimoto T, Okamoto H: [Successful treatment with narrow-band UVB therapy for a case of generalized Hailey-Hailey disease with a novel splice-site mutation in ATP2C1 gene.](#) *Dermatol Ther* 27(4):233-235, 2014.
 - 16 Sato M, Oiso N, Koga H, Ishii N, Matsuda H, Hayamizu K, Saitou K, Doi K, Hashimoto T, Kawada A: [Mucosal dominant-type pemphigus vulgaris associated with gastrointestinal stromal tumor.](#) *Eur J Dermatol* 24(4):494-495, 2014.
 - 17 Furuya A, Takahashi E, Ishii N, Hashimoto T, Satoh T: IgG/IgA pemphigus recognizing desmogleins 1 and 3 in a patient with Sjögren's syndrome. *Eur J Dermatol* 24(4):512-513, 2014.
 - 18 Hara H, Makino T, Matsui K, Takegami Y, Koga H, Fukuda S, Ishii N, Hashimoto T, Shimizu T: Unusual bullous pemphigoid without infiltration of inflammatory cells in the skin lesions. *Eur J Dermatol* 24(4):488-489, 2014.
 - 19 Sato H, Toriyama K, Yagi S, Takanari K, Takama H, Sawada M, Hashimoto T, Kamei Y: Surgical Correction of Microstomia in a Patient With Antilaminin 332 Mucous Membrane Pemphigoid. *Ann Plast Surg* 72(5):553-555, 2014.
 - 20 Hatano Y, Ishikawa K, Koga H, Ishii N, Hashimoto T, Takeo N, Shimada H, Sakai T, Okamoto O, Fujiwara S: A case of concurrent pemphigoid vegetans and pemphigus vegetans remitted without oral corticosteroid. *Br J Dermatol* 170(5):1192-1194, 2014.
 - 21 Matsuda M, Ohata C, Hamada T, Oiso N, Tsuruta D, Furumura M, Hashimoto T: Late-onset Brooke-Spiegler syndrome with family histories of various cancers. *J Dermatol* 41(5):454-456, 2014.
 - 22 Kusuhara M, Qian H, Li X, Tsuruta D, Tsuchisaka A, Ishii N, Ohata C, Furumura M, Hashimoto T: Mouse bone marrow-derived dendritic cells can phagocytize the sporothrix schenckii, and mature and activate the immune response by secreting IL-12 and presenting antigens to T lymphocytes. *J Dermatol* 41(5):386-392, 2014.
 - 23 Tsuchisaka A, Furumura M, Hashimoto T: Cytokine regulation in epidermal differentiation and skin barrier. *J Invest Dermatol* 134(5):1194-1196, 2014.
 - 24 Demitsu T, Yamada T, Nakamura S, Kakurai M, Dohmoto T, Kamiya K, Aoyama Y, Iwatsuki K, Yamagami J, Ohyama B, Ohata C, Koga H, Hashimoto T: Detection of Autoantibodies to Precursor Proteins of Desmogleins in Sera of a Patient with Bowen Carcinoma. *Acta Derm Venereol* 94(5):601-603, 2014.
 - 25 Muro Y, Tsuchisaka A, Ishii N, Hashimoto T, Sugiura K, Akiyama M: Author's Reply to "Detection of

- anti-periplakin autoantibodies during idiopathic pulmonary fibrosis" by Taille et al. Clin Chim Acta 433C:194, 2014.
- 26 Kanwar AJ, Vinay K, Sawatkar GU, Dogra S, Minz RW, Shear NH, Koga H, Ishii N, Hashimoto T: Clinical and immunological outcomes of high and low dose rituximab treatments in pemphigus patients: A randomized comparative observer blinded study. Br J Dermatol 170(6):1341-1349, 2014.
- 27 Karashima T, Furumura M, Ishii N, Ohyama B, Saruta H, Natsuaki Y, Nakama T, Ohata C, Tsuruta D, Hitomi K, Hashimoto T: Distinct protein expression and activity of transglutaminases found in different epidermal tumors. Exp Dermatol 23(6):433-435, 2014.
- 28 Aoki N, Nakajima K, Shiga T, Koga H, Hashimoto T, Sano S: A case of anti-BP180 type mucous membrane pemphigoid treated with intravenous immunoglobulin. J Dermatol 41(6):557-559, 2014.
- 29 Amagai M, Tanikawa A, Shimizu T, Hashimoto T, Ikeda S, Kurosawa M, Niizeki H, Aoyama Y, Iwatsuki K, Kitajima Y: Japanese guidelines for the management of pemphigus. Committee for Guidelines for the Management of Pemphigus Disease. J Dermatol 41(6):471-486, 2014.
- 30 Osawa M, Ueda-Hayakawa I, Isei T, Yoshimura K, Fukuda S, Hashimoto T, Okamoto H: A case of childhood bullous pemphigoid with IgG and IgA autoantibodies to various domains of BP180. J Am Acad Dermatol 70(6):e129-131, 2014.
- 31 Matsuda M, Hamada T, Numata S, Teye K, Okazawa H, Imafuku S, Ohata C, Furumura M, Hashimoto T: Mutation-dependent effects on mRNA and protein expressions in cultured keratinocytes of Hailey-Hailey disease. Exp Dermatol 23(7):514-516, 2014.
- 32 Kanaoka M, Matsukura S, Ishikawa H, Matsuura M, Ishii N, Hashimoto T, Aihara M: Paraneoplastic pemphigus associated with fatal bronchiolitis obliterans and appearance of anti-BP180 antibodies in the late stage of the disease. J Dermatol 41(7):628-630, 2014.
- 33 Takayama N, Nakazono S, Kumagai J, Kawamura T, Suzuki F, Ishii N, Hashimoto T, Namiki T: [Case of subepidermal bullous disease with diffuse esophageal involvement presenting with immunoglobulin G autoantibodies to both the BP180 NC16a and C-terminal domains, and immunoglobulin A autoantibodies to the BP180 NC16a domain.](#) J Dermatol 41(7):665-667, 2014.
- 34 Nagamoto E, Fujisawa A, Jinnin M, Koga H, Ishii N, Hashimoto T, Yoshino Y: Case of pemphigoid vegetans positive with both BP180 and BP230 in enzyme-linked immunosorbent assays. J Dermatol 41(7):667-668, 2014.
- 35 Jinbu Y, Kashiwazaki A, Munemasa N, Ozawa M, Kusama M, Ishii N, Ohyama B, Ohata C, Hashimoto T: Oral lesions of a patient with antidesmoglein 1 antibody-positive and antidesmoglein 3 antibody-negative pemphigus. J Oral Maxillofac Surg Med Pathol 26(3):369-373, 2014.
- 36 Ohata C, Fukuda S, Hashikawa K, Ishii N, Hamada T, Nakama T, Furumura M, Tsuruta D, Ohshima K, Hashimoto T: Molluscum Contagiosum With CD30+ Cell Infiltration in a Patient With Mycosis Fungoides. Am J Dermatopathol 36(8):685-687, 2014.
- 37 Tsuchisaka A, Kawano H, Yasukochi A, Teye K, Ishii N, Koga H, Sogame R, Ohzono A, Krol RP, Kawakami T, Furumura M, Ohata C, Li X, Hashimoto T: Immunological and Statistical Studies of Anti-BP180 Antibodies in Paraneoplastic Pemphigus. J Invest Dermatol 134(8):2283-2287, 2014.
- 38 Matsukura S, Takahashi K, Hirokado M, Ikezawa Y, Nakamura K, Fukuda S, Hashimoto T, Ikezawa Z, Aihara M, Kambara T: Recalcitrant pemphigus herpetiformis with high titer of immunoglobulin G antibody to desmoglein 1 and positive IgG antibody to desmocollin 3, elevating thymus and activation-regulated chemokine. Int J Dermatol 53(8):1023-1026, 2014.

- 39 Qian H, Kusuhara M, Li X, Tsuruta D, Tsuchisaka A, Ishii N, Koga H, Hayakawa T, Ohara K, Karashima T, Ohyama B, Ohata C, Furumura M, Hashimoto T: B-cell activating factor detected on both naive and memory B-cells in bullous pemphigoid. *Exp Dermatol* 23(8):596-605, 2014.
- 40 Yoneda K, Moriue J, Demitsu T, Ishii N, Kubota Y, Hashimoto T: [Case of mucous membrane pemphigoid with autoantibodies solely to the \$\gamma\$ 2-subunit of laminin-332.](#) *J Dermatol* 41(8):766-767, 2014.
- 41 Ludwig RJ, Borradori L, Diaz LA, Hashimoto T, Hertl M, Ibrahim SM, Jonkman MF, Kitajima Y, Murrell DF, Schmidt E, Shimizu H, Stanley JR, Woodley D, Zillikens D: From epidemiology and genetics to diagnostics, outcome measures and novel treatments in autoimmune bullous diseases. *J Invest Dermatol* 134(9):2298-2300, 2014.
- 42 Li X, Qian H, Ono F, Tsuchisaka A, Krol RP, Ohara K, Hayakawa T, Matsueda S, Sasada T, Ohata C, Furumura M, Hamada T, Hashimoto T: Human dermal fibroblast migration induced by fibronectin in autocrine and paracrine manners. *Exp Dermatol* 23(9):682-684, 2014.
- 43 Minakawa S, Kaneko T, Rokunohe D, Nakajima K, Matsuzaki Y, Nakano H, Hashimoto T, Sawamura D: [Pemphigoid gestationis with prepartum flare.](#) *J Dermatol* 41(9):850-851, 2014.
- 44 Jang HW, Chun SH, Lee JM, Jeon J, Hashimoto T, Kim IH: Radiotherapy-induced pemphigus vulgaris. *J Dermatol* 41(9):851-852, 2014.
- 45 Alloo A, Strazzula L, Rothschild B, Hawryluk E, Levine D, Hoang MP, Koga H, Hashimoto T, Kroshinsky D: Refractory antilaminin γ 1 pemphigoid successfully treated with intravenous immunoglobulin and mycophenolate mofetil. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 28(10):1401-1403, 2014.
- 46 Igarashi M, Tsunemi Y, Koga H, Hashimoto T, Tateishi C, Tsuruta D, Ishii M, Kawashima M: Anti-laminin γ 1 pemphigoid associated with pustular psoriasis. *Eur J Dermatol* 24(5):629-630, 2014.
- 47 Sasai S, Nishikawa R, Ohzono A, Hayakawa T, Tsuruta D, Kudoh K, Kikuchi T, Hashiguchi M, Ohata C, Furumura M, Koga H, Ishii N, Hashimoto T: Characterization of Two Cases of Bullous Pemphigoid Reactive Only with BP230 on Japanese Enzyme-linked Immunosorbent Assays. *Acta Derm Venereol* 94(6):734-736, 2014.
- 48 Uchiyama R, Ishii N, Arakura F, Kiniwa Y, Nakazawa K, Uhara H, Hashimoto T, Okuyama R: IgA/IgG Pemphigus with Infiltration of Neutrophils and Eosinophils in an Ulcerative Colitis Patient. *Acta Derm Venereol* 94(6):737-738, 2014.
- 49 Natsuaki Y, Egawa G, Nakamizo S, Ono S, Hanakawa S, Okada T, Kusuba N, Otsuka A, Kitoh A, Honda T, Nakajima S, Tsuchiya S, Sugimoto Y, Ishii KJ, Tsutsui H, Yagita H, Iwakura Y, Kubo M, Ng LG, Hashimoto T, Fuentes J, Guttman-Yassky E, Miyachi Y, Kabashima K: Perivascular leukocyte clusters are essential for efficient activation of effector T cells in the skin. *Nat Immunol* 15(11):1064-1069, 2014.
- 50 Shimizu T, Takebayashi T, Sato Y, Niizeki H, Aoyama Y, Kitajima Y, Iwatuki K, Hashimoto T, Yamagami J, Werth VP, Amagai M, Tanikawa A: Grading criteria for disease severity by pemphigus disease area index. *J Dermatol* 41(11):969-973, 2014.
- 51 Uchida S, Oiso N, Koga H, Ishii N, Okahashi K, Matsuda H, Hashimoto T, Kawada A: Refractory bullous pemphigoid leaving numerous milia during recovery. *J Dermatol* 41(11):1003-1005, 2014.
- 52 Otaguchi R, Kawakami T, Matsuoka M, Kimura S, Soma Y, Matsuda M, Hamada T, Hashimoto T: [A sporadic elder case of erythrokeratoderma variabilis with a single base-pair transversion in GJB3 gene successfully treated with systemic vitamin A derivative.](#) *J Dermatol* 41(11):1016-1018, 2014.
- 53 Ansai SI, Hashizume S, Kawana S,

- Tateishi C, Koga H, Hashimoto T: Case of anti-laminin gamma-1 pemphigoid with antibody against C-terminal domain of BP180 in a patient with psoriasis vulgaris. *J Dermatol* 41(11):1031-1033, 2014.
- 54 Sekiya A, Kodera M, Yamaoka T, Iwata Y, Usuda T, Ohzono A, Yasukochi A, Koga H, Ishii N, Hashimoto T: A case of lichen planus pemphigoides with autoantibodies to the NC16a and C-terminal domains of BP180 and to desmoglein-1. *Br J Dermatol* 171(5):1230-1235, 2014.
- 55 Li X, Qian H, Ishii N, Yamaya M, Fukuda H, Mukai H, Hirako Y, Hashimoto T: A case of concurrent anti-laminin γ 1 pemphigoid and anti-laminin 332-type mucous membrane pemphigoid. *Br J Dermatol* 171(5):1257-1259, 2014.
- 56 Nakamura Y, Takahata H, Teye K, Ishii N, Hashimoto T, Muto M: A case of pemphigus herpetiformis-like atypical pemphigus with IgG anti-desmocollin 3 antibodies. *Br J Dermatol* 171(6):1588-1590, 2014.
- 57 Miyamoto S, Chikazu D, Yasuda T, Enomoto A, Oh-i T, Hirako Y, Tsuchisaka A, Yasukochi A, Sogame R, Teye K, Koga H, Ishii N, Qian H, Li X, Hashimoto T: A case of oral mucous membrane pemphigoid with IgG antibodies to integrin α 6 β 4. *Br J Dermatol* 171(6):1555-1557, 2014.
- 58 Wozniak K, Kalinska-Bienias A, Hashimoto T, Kowalewski C: Ultraviolet-induced linear IgA bullous dermatosis: a case report and literature survey. *Br J Dermatol* 171(6):1578-1581, 2014.
- 59 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-González 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.
- 60 Ohzono A, Numata S, Hamada T, Fukuda S, Teye K, Shirakashi Y, Kasai H, Koga H, Ishii N, Sugiura M, Hashimoto T: Anti-laminin- γ 1 pemphigoid developed in a case of gene undetermined autosomal recessive congenital ichthyosis. *Acta Derm Venereol* 95(1):93-94, 2015.
- 61 Ishii N, Furumura M, Hamada T, Mori O, Ohzono A, Ueda A, Karashima T, Nakama T, Tsuruta D, Takedatsu H, Fujita H, Hashimoto T: [Oesophageal involvement in epidermolysis bullosa acquisita](#). *Br J Dermatol* 172(1):288-290, 2015.
- 62 España A, Gimenez-Azcarate A, Ishii N, Idoate MA, Panizo C, Hashimoto T: [Anti-desmocollin 1 autoantibody negative SPD-type IgA pemphigus associated with multiple myeloma](#). *Br J Dermatol* 172(1):296-298, 2015.
- 63 Yan Y, Furumura M, Numata S, Teye K, Karashima T, Ohyama B, Tanida N, Hashimoto T: Various peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)- γ agonists differently induce differentiation of cultured human keratinocytes. *Exp Dermatol* 24(1):62-65, 2015.
- 64 Tani N, Kimura Y, Koga H, Kawakami T, Ohata C, Ishii N, Hashimoto T: Clinical and immunological profiles of 25 patients with pemphigoid gestationis. *Br J Dermatol* 172(1):120-129, 2015.
- 65 Asahina A, Niizuma A, Ohzono A, Ishii N, Koga H, Hashimoto T: Pemphigoid Nodularis with Diverse IgG, IgA and IgE Antibodies Showing Neutrophilic Papillary Microabscesses. *Acta Derm Venereol* 95(2):239-240, 2015.
- 66 Tsuchisaka A, Ohara K, Ishii N, Nguyen NT, Peter Marinkovich M, Hashimoto T: Type VII Collagen is the

- Major Autoantigen for Sublamina Densa-Type Linear IgA Bullous Dermatitis. *J Invest Dermatol* 135(2):626-629, 2015.
- 67 Solano-López G, Concha-Garzón MJ, Sánchez-Pérez J, Hirako Y, Li X, Ishii N, Hashimoto T, Daudén E: [Pure ocular mucous membrane pemphigoid reactive with both \$\beta\$ 4 integrin and the BP180 C-terminal domain](#). *Br J Dermatol* 172(2):542-544, 2015.
- 68 Izaki S, Mitsuya J, Okada T, Koga H, Hashimoto T, Terui T: A Case of Linear IgA/IgG Bullous Dermatitis with Anti-laminin-332 Autoantibodies. *Acta Derm Venereol* 95(2):359-360, 2015.
- 69 Tsuchisaka A, Ishii N, Hamada T, Teye K, Sogame R, Koga H, Tsuruta D, Ohata C, Furumura M, Hashimoto T: Epidermal polymeric immunoglobulin receptors: Leads from intraepidermal neutrophilic IgA dermatosis-type IgA pemphigus. *Exp Dermatol* 24(3):217-219, 2015.
- 70 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.
- 71 Hong WJ, Lee SE, Chang SE, Hashimoto T, Kim SC: [Paraneoplastic pemphigus associated with metastatic lymphoepithelioma-like carcinoma originating from the thyroid gland](#). *Br J Dermatol* 172(3):831-834, 2015.
- 72 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.
- 73 Oh SJ, Kim TH, Roh MR, Hashimoto T, Kim SC: Coexistence of Psoriasis and Bullous Pemphigoid in Three Cases. *Korean J Dermatol* 53(3):239-243, 2015 (in Korean).
- 74 Li X, Qian H, Takizawa M, Koga H, Tsuchisaka A, Ishii N, Hayakawa T, Ohara K, Sitaru C, Zillikens D, Sekiguchi K, Hirako Y, Hashimoto T: N-linked glycosylation on laminin γ 1 influences recognition of anti-laminin γ 1 pemphigoid autoantibodies. *J Dermatol Sci* 77(2):125-129, 2015.
- 75 Hashimoto T: Production of numerous autoantibodies in paraneoplastic pemphigus. *Br J Dermatol* 172(4):849-850, 2015.
- 76 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.
- 77 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.
- 78 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.
- 79 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.
- 80 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.
- 81 Prüßmann W, Prüßmann J, Koga H, Recke A, Iwata H, Juhl D, Görg 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.
- 82 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.
- 83 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.
- 84 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.
- 85 Kaipe H, Carlson LM, Erkers T, Nava S, Mollén 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.
- 86 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.
- 87 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.
- 88 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.
- 89 Kato K, Koike K, Kobayashi C, Iijima S, Hashimoto T, Tsuchida M: Bullous pemphigoid after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Int* 57(3):480-483, 2015.
- 90 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.
- 91 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.
- 92 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.
- 93 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 a thymoma in a patient with pemphigus foliaceus. *Br J Dermatol* 173(1):268-271, 2015.
- 94 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.
- 95 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 Dermatitis. *Case Rep Dermatol* 7(2):183-186, 2015.
- 96 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.
- 97 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.
- 98 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.
- 99 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, 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.
- 100 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.
- 101 Hashimoto T, Nishikawa T: Nomenclature for diseases with IgA anti-keratinocyte cell surface autoantibodies. *Br J Dermatol* 173(3):868-869, 2015.
- 102 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.
- 103 Li M, Kensuke M, Hashimoto T, Naoyuki H: Epidermolysis bullosa acquisita in a patient with psoriasis vulgaris. *Eur J Dermatol* 25(5):499-500, 2015.
- 104 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.
- 105 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.
- 106 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.
- 107 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.
- 108 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.
- 109 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.
- 110 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.
- 111 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.
- 112 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.
- 113 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.
- 114 Murata S, Sumikawa Y, Takahashi H, Ota M, Kusatake K, Niihara H, Koga H, Hashimoto T, Morita E: 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.
- 115 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.
- 116 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.
- 117 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.
- 118 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* 25(6):539-547, 2015.
- 119 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* 25(6):619-620, 2015.
- 120 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* 172(3):831-834, 2015.
- 121 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.
- 122 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):e10-13, 2016
- 123 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.
- 124 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.
- 125 Hong WJ, Hashimoto T, Kim SC: A Case of Pemphigus Herpetiformis with Only Immunoglobulin G Anti-Desmocollin 3 Antibodies. *Ann Dermatol* 28(1):102-106, 2016.
- 126 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* 174(2):436-438, 2016.
- 127 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* 174(2):461-462, 2016.
- 128 Izaki S, Ito K, Ishii N, Hashimoto T, Fujita H, Terui T: Infantile linear IgA/IgG bullous dermatosis. *Eur J Dermatol* 26(1):96-98, 2016.
- 129 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* 96(3):412-413, 2016.
- 130 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* 43(3):341-343, 2016.
- 131 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* 43(4):419-422, 2016.
- 132 Sato-Shibuya M, Dainichi T, Egawa G, Honda T, Otsuka A, Hashimoto T, Miyachi Y, Kabashima K: Case with Brunsting-Perry-like localized subepidermal blister formations and IgG antibodies against unidentified basement membrane zone antigen. *J Dermatol* 43(4):426-428, 2016.
- 133 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 autoantibodies against desmoglein 3 and desmocollin 3. *J Dermatol* 43(4):429-431, 2016.
- 134 Hashimoto T, Hirako Y, Tsuruta D: β 4 integrin in hereditary and acquired mucocutaneous diseases. *Exp Dermatol* 25(4):267-268, 2016.
- 135 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* 174(4):925-927, 2016.
- 136 Maki N, Demitsu T, Umemoto N, Nagashima K, Nakamura T, Kakura M, Nakamura S, Yamada T, Ishii N, Hashimoto T: Possible paraneoplastic syndrome case of bullous pemphigoid with immunoglobulin G anti-BP180 C-terminal domain antibodies associated with psoriasis and primary macroglobulinemia. *J Dermatol* 43(5):571-574, 2016.
- 137 Nishikawa R, Takahashi H, Matsuda M, Imaoka K, Ogawa M, Teye K, Tsuchisaka A, Koga H, Komorowski L, Probst C, Hachiya T, Fritzler M, Ishii N, Ohata C, Furumura M, Krol P. R, Muro Y, Morita E, Hashimoto T: Anti-early endosome antigen 1 autoantibodies were detected in a pemphigus-like patient but not in the majority of pemphigus diseases. *Exp Dermatol* 25(5):368-574, 2016.
- 138 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* 82(2):134-137, 2016.
- 139 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* 55(6):657-665, 2016.
- 140 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* 26(2):155-163, 2016.
- 141 Dainichi T, Hayden MS, Park SG, Oh H, Seeley JJ, Grinberg-Bleyer Y, Beck KM, Miyachi Y, Kabashima K, Hashimoto T, Ghosh S: PDK1 Is a Regulator of Epidermal Differentiation that Activates and Organizes Asymmetric Cell Division. *Cell Rep* 15(8):1615-1623, 2016.
- 142 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* 49(2):89-97, 2016.
- 143 Geller S, Gat A, Zeeli T, Schmidt E, Ishii N, Hashimoto T, Zillikens D, Sprecher E: A refractory, cutaneous, subepidermal bullous disease. *Clin Exp Dermatol* 41(5):573-575, 2016.
- 144 Teye K, Numata S, Ohzono A, Ohyama B, Tsuchisaka A, Koga H, Hachiya T, Tsuruta D, Ishii N, Hashimoto T: Establishment of IgA ELISAs of mammalian recombinant proteins of human desmoglein 1-3. *J Dermatol Sci* 83(1):75-77, 2016.
- 145 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 desmoglein 3. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 30(7):1229-1231, 2016.
- 146 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* 26(3):247-253, 2016.
- 147 Winge MC, Ohyama B, Dey CN, Boxer LM, Li W, Ehsani-Chimeh N, Truong AK, Wu D, Armstrong AW, Makino T, Davidson M, Starcevic D, Kislat A, Nguyen NT, Hashimoto T, Homey B, Khavari PA, Bradley M, Waterman EA, Marinkovich MP: RAC1 activation drives pathologic interactions between the epidermis and immune cells. *J Clin Invest* 126(7):2661-2677, 2016.
- 148 Numata S, Teye K, Krol RP, Okamoto Y, Hashikawa K, Matsuda M, Fortugno P, Di Zenzo G, Castiglia D, Zambruno G, Hamada T, Hashimoto T: A compound synonymous mutation c.474G>A with p.Arg578X mutation in SPINK5 causes splicing disorder and mild phenotype in Netherton syndrome. *Exp Dermatol* 25(7):568-570, 2016.
- 149 Hashimoto T, Jin Z, Ishii N: Clinical and immunological studies for 105 Japanese seropositive patients of epidermolysis bullosa acquisita examined at Kurume University. *Expert Rev Clin Immunol* 12(8):895-902, 2016.
- 150 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* 20(8):985-998, 2016.
- 151 Otsuka Y, Ueno T, Kaneko A, Ito M, Osada S, Funasaka Y, Teye K, Ishii N, Hashimoto T, Kawana S: Case of paraneoplastic pemphigus with immunoglobulin (Ig)G and IgA antibodies to various antigens. *J Dermatol* 43(8):944-946, 2016.
- 152 Numata S, Teye K, Karashima T, Matsuda M, Hamada T, Hashimoto T: Functional study of TGM1 missense mutations in autosomal recessive congenital ichthyosis. *Exp Dermatol* 25(8):657-659, 2016.
- 153 Hashimoto T: Collaboration between dermatologists and dentists in autoimmune bullous diseases and IgA antibodies in pemphigus. *Br J Dermatol* 175 (1):15-16, 2016.
- 154 Teye K, Numata S, Ishii N, Krol RP, Tsuchisaka A, Hamada T, Koga H, Karashima T, Ohata C, Tsuruta D, Saya H, Haftek M, Hashimoto T: Isolation of all CD44 Transcripts in Human Epidermis and Regulation of their Expression by various Agents. *Plos One* 11(8):e0160952, 2016.
- 155 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* 96(6):748-753, 2016.
- 156 Yasukochi A, Teye K, Ishii N, Hashimoto T: Clinical and Immunological Study of 332 Japanese Patients Tentatively Diagnosed as Anti-BP180-type Mucous Membrane Pemphigoid: A Novel BP180 C-terminal Domain Enzyme-linked Immunosorbent Assay. *Acta Derm Venereol* 96(6):762-767, 2016.
- 157 Ikawa T, Tada Y, Ohnishi T, Miyagaki T, Watanabe R, Ishii N, Hashimoto T, Watanabe S: Bullous Pemphigoid with Immunoglobulin G anti-LAD-1 Antibodies without Evident Erythema and Eosinophil Infiltration. *Acta Derm Venereol* 96(6):832-833, 2016.
- 158 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 and structural spectrum. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 30(9):1629-1631, 2016.
- 159 Florea F, Koch M, Hashimoto T, Sitaru C: Autoimmunity against laminins. *Clin Immunol* 170:39-52, 2016.
- 160 Kanwar AJ, Vinay K, Sawatkar GU, Dogra S, Minz RW, Ishii N, Hashimoto T: Clinical and immunological study of mucous membrane pemphigoid in a cohort of Indian patients. *Int J Dermatol* 55(10):e557-e561, 2016.
- 161 Yamase A, Kono K, Ishii N, Hashimoto T, Saeki H: An autoimmune bullous dermatosis with clinical, histopathological, and immunological features of bullous pemphigoid and epidermolysis bullosa acquisita in an adult. *Br J Dermatol* 175(4):790-793, 2016.
- 162 Kawano H, Kayama H, Nakama T, Hashimoto T, Umemoto E, Takeda K: IL-10-producing lung interstitial macrophages prevent neutrophilic asthma. *Int Immunol* 28(10):489-501, 2016.
- 163 Inoue T, Yagami A, Iwata Y, Ishii N, Hashimoto T, Matsunaga K: Mucous membrane pemphigoid reactive only with BP230. *J Dermatol* 43(10):1228-1229, 2016.
- 164 Hashimoto T, Tsuruta D, Koga H, Fukuda S, Ohyama B, Komai A, Karashima T, Ohata C, Teye K, Ishii N: Summary of results of serological tests and diagnoses for 4774 cases of various autoimmune bullous diseases consulted to Kurume University. *Br J Dermatol* 175(5):953-965, 2016.
- 165 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* 175(5):1106-1108, 2016.
- 166 Adachi A, Komine M, Suzuki M, Murata S, Hirano T, Ishii N, Hashimoto T, Ohtsuka M: Oral Colchicine Monotherapy for Epidermolysis Bullosa Acquisita: Mechanism of Action and Efficacy. *J Dermatol* 43(11):1389-1391, 2016.
- 167 Koga H, Recke A, Vidarsson G, Pas HH, Jonkman MF, Hashimoto T, Kasprick A, Ghorbanalipoor S, Tenor H, Zillikens D, Ludwig RJ: PDE4 inhibition as potential treatment of epidermolysis bullosa acquisita. *J Invest Dermatol* 136(11):2211-2220, 2016.
- 168 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* 30(12):e199-e201, 2016.
- 169 Męcińska-Jundziłł K, Hashimoto T, Kowalewski C, Woźniak K, Ishii N, Czajkowski R: Discrepancies among clinical, histological and immunological findings in IgA pemphigus: a case report and literature survey. *Postepy Dermatol Alergol* 33(6):480-484, 2016.
- 170 García-Díez I, Martínez-Escala ME, Ishii N, Hashimoto T, Mascaró Galy JM, Pujol RM, Herrero-González JE: Usefulness of a Simple Immunohistochemical Staining Technique to Differentiate Anti-p200 Pemphigoid From Other Autoimmune Blistering Diseases: A Report of 2 Cases. *Actas Dermosifiliogr* 108(1):e1-e5, 2017.
- 171 Kieny A, Hashimoto T, Ishii N, Antal MC, Boehm N, Lipsker D: Granular pemphigus-like IgM deposition around keratinocytes in a patient with Waldenström's macroglobulinaemia: a so far unreported finding. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 31(1):e47-e49, 2017.
- 172 Wijayanti A, Zhao CY, Boettiger D, Chiang YZ, Ishii N, Hashimoto T, Murrell DF: The Reliability, Validity and Responsiveness of Two Disease Scores (BPDAI and ABSIS) for Bullous Pemphigoid: Which One to Use? *Acta Derm Venereol* 96(7):24-31, 2017.
- 173 Amagai M, Ikeda S, Hashimoto T, Mizuashi M, Fujisawa A, Ihn H, Matsuzaki Y, Ohtsuka M, Fujiwara H, Furuta J, Tago O, Yamagami J, Tanikawa A, Uhara H, Morita A, Nakanishi G, Tani M, Aoyama Y, Makino E, Muto M, Manabe M, Konno T, Murata S, Izaki S, Watanabe H, Yamaguchi Y, Matsukura S, Seishima M, Habe K, Yoshida Y, Kaneko S, Shindo H, Nakajima K, Kanekura T, Takahashi K, Kitajima Y, Hashimoto K; Bullous Pemphigoid Study Group: A randomized double-blind trial of intravenous immunoglobulin for bullous pemphigoid. *J Dermatol Sci* 85(2):77-84, 2017.
- 174 Hashimoto T, Tsuruta D, Ishii N: IgE autoantibodies in bullous pemphigoid detected by IgE ELISAs and perspectives. *JAMA Dermatol* 153(1):15-17, 2017.
- 175 Hashimoto T, Teye K, Ishii N: Clinical and immunological studies of 49 cases of various types of intercellular IgA dermatosis and 13 cases of classical subcorneal pustular dermatosis examined at Kurume University. *Br J Dermatol* 176(1):168-175, 2017.
- 176 Sawamura S, Kajihara I, Makino K, Makino T, Fukushima S, Jinnin M, Oyama B, Hashimoto T, Ihn H: Systemic lupus erythematosus associated with myasthenia gravis, pemphigus foliaceus and chronic thyroiditis after thymectomy. *Australas J Dermatol*. 2016 Jun 7. doi: 10.1111/ajd.12510. [Epub ahead of print].
- 177 Hashimoto T, Ohzono A, Teye K, Numata S, Hiroyasu S, Tsuruta D, Hachiya T, Kuroda K, Hashiguchi M, Kawakami T, Ishii N: Detection of IgE

- autoantibodies to BP180 and BP230 and their relationship to clinical features in bullous pemphigoid. *Br J Dermatol*. 2016 Oct 7. doi: 10.1111/bjd.15114. [Epub ahead of print].
- 178 Kawahira H, Higashi Y, Matsuoka A, Fujii K, Ishii N, Hashimoto T, Kanekura T: Pyodermatitis vegetans with antibodies to bullous pemphigoid antigen 180. *J Dermatol*. 2016 Dec 3. doi: 10.1111/1346-8138.13703. [Epub ahead of print].
- 179 Orime M, Tomiyama K, Hashidate H, Yoshida S, Hokari S, Tsuda A, Yokoyama H, Narita JI, Uchida Y, Kanekura T, Abe R, Ishii N, Hashimoto T, Kawai K: Non-paraneoplastic autoimmune subepidermal bullous disease associated with fatal bronchiolitis obliterans. *J Dermatol*. 2016 Dec 3. doi: 10.1111/1346-8138.13706. [Epub ahead of print].
- 180 Nomura H, Mukai M, Niimi Y, Egami S, Yokoyama T, Sugiura M, Inazumi T, Ishii N, Hashimoto T: Coexistence of acquired perforating dermatosis and bullous pemphigoid: three cases. *Eur J Dermatol*. 2016 Dec 22. doi: 10.1684/ejd.2016.2944. [Epub ahead of print].
- 181 Hayakawa T, Hirako Y, Teye K, Tsuchisaka A, Koga H, Ishii N, Karashima T, Kaneda M, Oyu Y, Tateishi C, Sugawara K, Yonamine A, Shinkuma S, Shimizu H, Fukano H, Shimozato K, Nguyen NT, Marinkovich MP, Tsuruta D, Hashimoto T: Unique mouse monoclonal antibodies reactive with maturation-related epitopes on type VII collagen. *Exp Dermatol*. 2017 Jan 23. doi: 10.1111/exd.13306. [Epub ahead of print].
- 182 Teye K, Numata S, Krol RP, Ishii N, Matsuda M, Lee JB, Hamada T, Hashimoto T: Prevalence of filaggrin gene mutations in patients with atopic dermatitis and ichthyosis vulgaris in Kyushu area of Japan and South Korea. *J Dermatol Sci*. 2017 Jan 22. pii: S0923-1811(16)30846-5. doi: 10.1016/j.jderm.2017.01.009. [Epub ahead of print].
- 183 Hashimoto T: Induced autoimmune bullous diseases. *Br J Dermatol*, 2016 in press.
- 184 Hashimoto T, Teye K, Numata S, Suga Y, Hamada T, Ishii N: Detection of SERPINB7 mutation can distinguish Nagashima-type palmoplantar keratoderma from other keratodermas with palmoplantar lesions. *Clin Exp Dermatol*, 2016 in press.
- 185 Yasuda H, Kanazawa N, Matsuda M, Hamada T, Furumura M, Hashimoto T, Nakama T, Furukawa F: A case of Hailey-Hailey disease with a novel nonsense mutation in the ATP2C1 gene. *Ann Dermatol*, 2016 in press.
- 186 Koga H, Ishii N, Hashimoto T, Nakama T: A case of shift from linear IgA bullous dermatosis (LABD) to pemphigus herpetiformis (PH) for a short period of time. *J Dermatol*, 2016 in press.
- 187 Bunimovich YL, Teye K, Ishii N, Ho J, Hashimoto T, Patton TJ: IgG/IgA Pemphigus with Autoantibodies to Desmoglein 1 and Desmocollin 3, and Associated Lung Cancer. *J Clin Cosmet Dermatol* 1(1): doi <http://dx.doi.org/10.16966/jccd.102>, 2016 in press.
- 188 Hashimoto T, Mizoguchi A: IL10-producing B-cells in autoimmune bullous diseases. *Br J Dermatol*, 2017 in press.
- 189 Aizawa N, Asahina A, Ishii N, Hashimoto T, Nakagawa H: The nose as a predilection site of pemphigus. *Clin Exp Dermatol*, 2017 in press.
- 190 Ohashi M, Takagi H, Mizutani Y, Seishima M, Koga H, Hashimoto T: A case of pemphigoid with IgG autoantibodies to the $\alpha 3$ subunit of laminin 332 associated with psoriasis vulgaris. *Eur J Dermatol*, 2017 in press.
- 191 Tani S, Ishii N, Hashimoto T, Tsujioka K: Bullous pemphigoid arising in a patient with acquired perforating

- dermatosis. Clin Exp Dermatol, 2017 in press.
- 192 Okahashi K, Oiso N, Ishii N, Sato M, Uchida S, Matsuda H, Kitano M, Hida J, Kawai S, Sano A, Hashimoto T, Kawada A: Paraneoplastic pemphigus associated with Castleman disease: Progression from mucous to mucocutaneous lesions with epitope-spreading phenomena, Br J Dermatol, 2017 in press.
- (和文)
1. 河野秀郎、橋川恵子、夏秋洋平、名嘉眞武国、安元慎一郎、橋本隆：生後1カ月で消退した Solitary Langerhans Cell Histiocytosis (Congenital Self-healing Reticulohistiocytosis) の1例. 西日本皮膚科 76(3):206-209, 2014
 2. 新谷貴子、濱田尚宏、坂口麻莉子、猿田寛、井上義彦、上田明弘、石井文人、橋本隆、名嘉眞武国：水疱症類天疱瘡を合併した X 連鎖性劣性魚鱗癬の1例. 皮膚の科学 14(1):12-16, 2015
 3. 大畑千佳、濱田尚宏、小野文武、荒木由布子、角間辰之、橋本隆：魚鱗癬におけるリアベクトの臨床効果の検討. 薬理と治療 43(2):175-180, 2015
 4. 小野寺信江、水芦政人、萩原彰子、加賀谷早織、沼田郁子、菊地克子、相場節也、古賀浩嗣、橋本隆：治療に難渋した抗 BP180 型粘膜類天疱瘡の1例. 臨床皮膚科 69(11):827-830, 2015
 5. 滝沢佐和、春名邦隆、濱田尚宏、沼田早苗、橋本隆、須賀康：TGM1 遺伝子変異が同定された葉状魚鱗癬の姉弟症例. 臨床皮膚科 69(12):917-922, 2015
 6. 橋本啓代、山本洋輔、外川八英、石井文人、橋本隆、松江弘之：Brunsting-Perry 型を思わせる皮疹の分布を初発症状とした水疱症類天疱瘡. 皮膚病診療 38(10):983-986, 2016
 7. 秦舞子、周円、加納宏行、清島真理子、古賀浩嗣、橋本隆：肺癌患者に生じた抗 180 型粘膜類天疱瘡. 皮膚病診療 38(10):995-998, 2016
 8. 守屋智枝、周円、加納宏行、小森聡子、橋本隆、石井文人、清島真理子：糖尿病治療薬による類天疱瘡型薬疹を疑った症例. 皮膚病診療 38(10):1003-1006, 2016
 9. 西岡いづみ、平澤祐輔、吉原渚、扇谷咲子、池田志孝、石井文人、古賀浩嗣、橋本隆：線状 IgA/IgG 水疱症. 皮膚病診療 38(10):1023-1026, 2016
 10. 片山智恵子、齊藤恭子、徳永千春、小澤知倫、石井文人、橋本隆：歯肉辺縁に生じた尋常性天疱瘡. 皮膚病診療 38(11):1069-1072, 2016
 11. 白川典子、船坂陽子、菊地伊豆実、大塚流音、橋本隆、川名誠司、佐伯秀久：【水疱症・膿疱症】原発性マクログロブリン血症に合併した腫瘍随伴性天疱瘡の1例. 皮膚科の臨床 58(1):9-13, 2016
 12. 宇津宮まりか、佐々木哲雄、勝野正子、竹下芳裕、池澤善郎、野澤昭典、石井文人、橋本隆：【水疱症・膿疱症】掌蹠、口腔粘膜を中心に水疱を認めた後天性表皮水疱症の1例. 皮膚科の臨床 58(1):31-35, 2016
 13. 藤田真文、遠藤雄一郎、藤澤章弘、谷岡末樹、大日輝記、椛島健治、石井文人、橋本隆、宮地良樹：歯肉粘膜びらんのみを呈した粘膜類天疱瘡の1例. 臨床皮膚科 70(3):207-212, 2016
 14. 伊藤恵梨、足立秀禎、鈴木伸吾、石井文人、橋本隆：潰瘍性大腸炎に合併した線状 IgA 水疱性皮膚症の1例. 臨床皮膚科 70(8):585-590, 2016
 15. 大塚明奈、阿部俊文、安元慎一郎、橋本隆、名嘉眞武国：左上口唇に生じた Mucoepidermoid Carcinoma の1例. 西日本皮膚科 78(3):266-269, 2016
 16. 川村みゆき、石井文人、松田光弘、大畑千佳、名嘉眞武国、橋本隆：【遺伝子検索を行った皮膚病】臨床例 SERPINB7 変異を認めた長島型掌蹠角化症の3例. 皮膚病診療 38(8):785-788, 2016
 17. 島本純子、谷崎英昭、黒川晃夫、森脇真一、濱田尚宏、橋本隆：【遺伝子検索を行った皮膚病】臨床例 ATP2C1 遺伝子に新規変異を認めた Hailey-Hailey 病. 皮膚病診療 38(8):793-796, 2016
 18. 山名やよい、小林里実、高山亜由美、福田俊平、橋本隆：口腔粘膜病変に加えて爪囲炎と小水疱性皮疹を呈した抗 BP180 型粘膜類天疱瘡. 皮膚病診療 38(10):999-1002, 2016
 19. 藤井麻美、水谷陽子、清島真理子、石井文人、橋本隆：抗 BP180 型粘膜類天疱瘡. Visual Dermatology 16(1):24-25, 2017
 20. 堤美穂、峠岡理沙、中川有夏、上田有希子、張財源、益田浩司、加藤則人、立石千晴、鶴田大輔、橋本隆：抗ラミニン 1 類天疱瘡の1例. 臨床皮膚科 71(1):37-42, 2017

学会発表

1. Xiaoguang Li, Hua Qian, Hiroshi Koga, Atsunari Tsuchisaka, Norito Ishii, Taihei Hayakawa, Yoshiaki Hirako, Takashi Hashimoto N-linked glycosylation on laminin 1 influences recognition of anti-laminin 1 pemphigoid autoantibodies 2014 annual meeting of the society for Investig

- ative Dermatology (平成 26 年 5 月 6 日～10 日、アメリカ・アルバカーキー)
2. 橋本隆 皮膚筋炎の診断と治療 第 113 回日本皮膚科学会総会(平成 26 年 5 月 31 日～6 月 1 日、京都)
 3. 沼田早苗、Kwesi Teye、Krol Rafal、濱田尚宏、松田光弘、大山文吾、古村南夫、大畑千佳、橋本隆 5 番染色体の片親性ダイソミーで発症した Netherton 症候群の 1 例 他 第 29 回角化症研究会 (平成 26 年 8 月 2 日、東京)
 4. 川村みゆき、石井文人、大山文悟、南里文、大畑千佳、名嘉眞武国、橋本隆 IgG/IgA 天疱瘡の 2 例 他 第 36 回水疱症研究会 (平成 26 年 10 月 18 日～19 日、東京)
 5. 橋本隆 自己免疫性水疱症の自己抗原解析と新しい分類法 第 66 回西日本皮膚科学会 西部支部学術大会 (平成 26 年 11 月 8 日～9 日、香川)
 6. Kwesi Teye, Sanae Numata, Krol Rafal, Takahiro Hamada, Atsunari Tsuchisaka, Tada shi Karashima, Chika Ohata, Minao Furumura, Marek Haftek, Norito Ishii, Takashi Hashimoto Isolation of all CD44 transcripts in human epidermis and regulation of their expression by various agents 他 日本研究皮膚科学会第 39 回年次学術大会・総会 (平成 26 年 12 月 12 日～14 日、大阪)
 7. Kwesi Teye、沼田早苗、Rafal P Krol、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 他 第 30 回角化症研究会 (平成 27 年 8 月 1 日、東京)
 8. 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 日～27 日、福島)
 9. Kwesi Teye, Sanae Numata, Krol Rafal P, 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)
 10. Kwesi Teye, Sanae Numata, Norito Ishii, Krol Rafal P, Takahiro Hamada, Hiroshi Koga, Daisuke Tsuruta, Hideyuki Saya, Marek Haftek, Takashi Hashimoto Identification of CD44 transcripts that segregate with proliferation, redox and differentiation activities in human epidermal keratinocytes 日本研究皮膚科学会 第 40 回年次学術大会 (平成 27 年 12 月 11 日～13 日、岡山)
 11. 沼田早苗、Kwesi Teye、Krol Rafal、夏秋洋平、大畑千佳、名嘉眞武国、橋本隆 アトピー性皮膚炎患者由来 iPS 細胞を用いた病態解析および治療法の研究 第 115 回日本皮膚科学会総会(平成 28 年 6 月 3 日～5 日、京都)
 12. Kwesi Teye、須賀康、沼田早苗、副島美貴子、石井文人、本間大、山本明美、濱田尚宏、神田芳郎、橋本隆 SNP 解析により peeling skin disease における corneodesmosin 遺伝子の広範囲欠失が創始者効果によることが明らかとなった 他 第 31 回角化症研究会 (平成 28 年 7 月 30 日、東京)
 13. 角田孝彦、矢口順子、佐藤文子、泉健太郎、西江涉、橋本隆 DPP 4 阻害剤によると思われる類天疱瘡の 3 例 他 第 38 回水疱症研究会 (平成 28 年 11 月 26 日～27 日、埼玉)

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（難治性疾患等克服研究事業） 平成26-28年度分担研究報告書

皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究
研究項目：自己炎症性皮膚疾患（中條-西村症候群など）の解析

研究分担者：古川 福実 和歌山県立医科大学医学部皮膚科 教授
研究協力者：金澤 伸雄 和歌山県立医科大学医学部皮膚科 准教授
池田 高治 和歌山県立医科大学医学部皮膚科 講師
上中智香子 和歌山県立医科大学医学部皮膚科（寄付講座）准教授
三木田直哉 和歌山県立医科大学医学部皮膚科 助教
国本 佳代 和歌山県立医科大学医学部皮膚科 助教
稲葉 豊 和歌山県立医科大学医学部皮膚科 助教
中谷 友美 和歌山県立医科大学医学部皮膚科 研究補助員
井田 弘明 久留米大学医学部呼吸器・神経・膠原病内科 教授
吉浦孝一郎 長崎大学原爆後障害医療研究所人類遺伝学 教授

研究要旨

本分担研究は、平成21年度以来の難治性疾患克服研究事業の成果をもとに、中條-西村症候群（NNS）などの自己炎症性皮膚疾患について、診断基準・重症度分類・ガイドラインを策定することを主たる目的とする。「自己炎症性疾患とその類縁疾患の診断基準、重症度分類、診療ガイドライン確立に関する研究」班での議論もふまえ、各疾患の診断基準と重症度分類案を策定した結果、クリオピリン関連周期熱症候群（CAPS）、ブラウ症候群（BS）、TNF受容体関連周期熱症候群（TRAPS）の3疾患が平成27年1月より、NNSと化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・瘰癧（PAPA）症候群が7月より難病指定を受けた。さらに、これら5疾患の診断基準と重症度分類の妥当性について、日本皮膚科学会よりいくつか改善点の指摘を受けたうえで大筋承認となった。NNSと臨床的に似るが、未だ独立疾患として概念が確立していない非遺伝性のWeber-Christian病（WCD）について、全国疫学調査を行った結果、1000施設中302施設より回答があり、29施設34症例（疑い例を含む）が過去5年間にWCDと診断されていたことを確認し、さらに二次調査にてその詳細を確認した。それらの結果をもとに、除外診断の不確実性や経過によって最終診断が代わる可能性があるものの独立疾患の可能性が残ることを示したうえで、診断基準と重症度分類案を作成したが、日本皮膚科学会から肯定的な回答を得ることはできなかった。NNSについて、難病指定を機に疾患概要・診断基準・臨床個人調査票をまとめた冊子を作成して全国の大学・大病院の関係各科に配布するとともに、6年ぶりの全国疫学調査を行った。その結果、5施設から患者ありとの回答があったが、うち3症例はPSMB8変異なしあるいは未解析の臨床診断例であった。NNSの臨床診断基準を満たすもPSMB8変異を認めない症例については、診断確定を目指し、末梢血のプロテアソーム活性の測定やエキソーム解析、プロテアソーム関連パネル遺伝子解析も行った。その結果、TREG1の既知の変異によるエカルディ・グティエール症候群の父子例が含まれることが判明した。

A. 研究目的

中條 - 西村症候群 (NNS) は、乳幼児期に凍瘡様皮疹で発症し、弛張熱や結節性紅斑様皮疹を伴い、次第に顔面・上肢を中心とした上半身のやせと拘縮を伴う長く節くれ立った指趾が明らかになる特異な遺伝性疾患であり、有効な治療法はなく早世する症例もある。平成 21 年度より 3 年間行われた難治性疾患克服研究事業 (研究奨励分野) 「中條-西村症候群の疾患概念の確立と病態解明へのアプローチ」(平成 21 年度)と「中條-西村症候群の疾患概念の確立と病態解明に基づく特異的治療法の開発」(平成 22-23 年度)により、疫学的には、現在生存が明らかな患者は和歌山の 1 幼児例を含む関西の 12 例のみであり、その多くを和歌山県立医科大学皮膚科でフォローしていることが判明した。また病因として、昭和 14 年に中條によって「凍瘡を合併せる続発性骨骨膜炎」として最初に報告されて以来 70 年ぶりに、検索した全ての患者に、免疫プロテアソーム $\beta 5i$ サブユニットをコードする *PSMB8* 遺伝子の c.602G>T (p.G201V) ホモ変異が同定された。さらに患者由来細胞・組織の解析により、プロテアソーム機能不全によってユビキチン化蛋白質が蓄積することによってストレス応答が高まり、核内にリン酸化 p38 が蓄積することによって IL-6 が過剰産生されることが本態として想定された (Arima K, et al. Proc Natl Acad Sci USA 2011)。

さらに、橋本隆班長のもとで2年間行われた研究事業「皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究」(平成24, 25年度)により、NNSをはじめ皮膚症状を主体とする遺伝性自己炎症疾患のさらなる病態解明が進められた。それらの研究事業の成果をもとに、平成26年度より診断基準・重症度分類・ガイドラインを策定することを主たる目的とする政策研究事業が開始された。本分担研究においては、自己炎症性皮膚疾患として、NNS (自己炎症・脂肪萎縮・皮膚炎症候群: ALDD) のほか、NNSとともに日本皮

膚科学会ガイドライン委員会から診療ガイドライン作成の承認を得たCINCA症候群を含むクリオピリン関連周期熱症候群 (CAPS)、特徴的な皮膚症状を呈するブラウ症候群 (BS)、化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・瘡瘡 (PAPA) 症候群、TNF受容体関連周期熱症候群 (TRAPS)、さらにNNSと臨床的に似るが独立疾患として概念が確立していない非遺伝性のWeber-Christian病 (WCD) の6疾患を選び、それぞれ診断基準・重症度分類・診療ガイドラインを策定することを目標とする。

B. 研究方法

- 1) 研究協力者の金澤が研究分担者として参画している政策研究事業「自己炎症性疾患とその類縁疾患の診断基準、重症度分類、診療ガイドライン確立に関する研究」班での議論もふまえて各疾患の診断基準と重症度分類案、診療ガイドライン作成を進め、日本皮膚科学会での承認を目指す。
- 2) WCD については、全国疫学調査を行い、収集した症例について診断の根拠や他疾患との鑑別点などについて検討したうえで 1) に進む。同時に、調査結果を広く共有し、疾患の存在についてコンセンサスを得るため、論文報告を目指す。

スペクトラムが異なることもあり得るかもしれないものの大筋では日本皮膚科学会としても承認ということでよい、という意見が出された。今後「自己炎症性疾患とその類縁疾患の診断基準、重症度分類、診療ガイドライン確立に関する研究」班での改定作業に際し、これらの意見を反映させていくことが課題となる。

2) 全国大学病院と500床以上の大病院の皮膚科、免疫・膠原病内科合わせて1000施設に調査票を送付し、過去5年間にWCDと診断した患者がいるか、いる場合に患者で認められた症状は診断基準案の必須3項目を含むか、臓器症状はあるか、について調査した。302施設より回答があり、29施設より34症例(疑い例を含む)がWCDと診断されていたが、このうち半数近い約15例は必須3項目を満たさなかった。29施設に対して二次調査票を送付したところ、15施設より21症例について回答を得た。そのうち最終的に悪性リンパ腫と診断された2症例を除く19症例についてまとめた結果を以下に示す。

患者背景：性別では男性3名、女性16名と圧倒的に女性が多い。発症時年齢は8-85歳(平均48.2歳)と幅広く、男女合わせると20歳代と70歳代をピークとする2つの山にきれいに分かれた。

発熱：2例は発熱なく、残る17例中13例で38.0以上の高熱、7例で弛張熱、5例で間欠熱、2例で稽留熱を認めた。

皮膚症状：19例すべてに認め、うち17例で下肢の皮疹、11例で有痛性皮疹、5例で皮膚陥凹を認めた。

病理所見：記載のあった17例中16例で脂肪織炎を認め、そのうち8例が小葉性であった。5例で脂肪組織の融解・壊死、6例で肉芽種形成を伴った。

血液所見：記載のあった18例中、白血球増多が7例、逆に白血球減少が4例あった。CRP高値は18例中17例、赤沈亢進は13例中13例、補体高値が17例中11例、肝酵素上昇が18例中14例あった。一方、

抗核抗体は18例中15例で40倍以下であった。

合併症：DICが2例、敗血症、脳出血、MAS、縦隔腫瘍が各1例ずつ認められた。

治療：プレドニゾロンが18例で使用され、パルスも6例で行われていた。10例で何らかの免疫抑制剤を使用され、中でもシクロスポリンが7例と多く、シクロフォスファミド、メソトレキセート、タクロリムスが各2例ずつであった。

診断基準案：12例は合致するとしたが、6例は発熱がない、反復性がないなどの理由で合致しないとの回答であった。

WCDは他の類似疾患を完全に除外することが難しく、疾患としての独立性が疑われているが、歴史的には古い疾患で一部の新しい教科書にも記載されている。全国疫学調査の結果、全国の内科・皮膚科施設にて過去5年間にWCDと診断された患者が19症例見いだされた。我々が作成した診断基準案に対し、12例は合致するとしたが、6例は発熱がない、反復性がないなどの理由で合致しないとの回答であった。したがってやはりWCDには境界例ともいふべき症例、あるいは他疾患とするにも症状がそろわない症例が含まれると思われる。一方、我々の診断基準でも他疾患を鑑別しWCDと診断される症例が相当数存在することが明らかとなった。

しかし、日本皮膚科学会医療戦略委員会からは、疾患概念がはっきりせず国際的に統一見解が得られておらず、診断が除外診断によっている側面が多く指定難病として指定されると「ウェーバークリスチャン病」に偏った診断がなされ臨床現場に混乱を招く、という理由から、診断基準・重症度基準は承認されなかった。

3) 全国の大学病院と500床以上(和歌山県内は300床以上)の大病院の皮膚科・小児科・整形外科・免疫膠原病内科・神経内科に、疾患概要・診断基準・臨床個人調査票をまとめた冊子と一次調査票を送付

し、疫学調査を行った。合わせて 1840 施設に送付して 718 施設から回答があり、回答率は 38% (大学: 45%、大病院: 36%、和歌山: 52%) であった。その結果、5 施設から患者ありとの回答があったが、うち 3 症例は *PSMB8* 変異なしあるいは未解析の臨床診断例であった。

4) NNS が疑われ臨床診断基準 5 項目を満たし臨床的に酷似するが、精神発達障害を伴い *PSMB8* 遺伝子変異を認めない福島の成人例について、末梢血単核球のプロテアソーム活性を測定しエキソーム解析とプロテアソーム関連パネル遺伝子解析を行った結果、DLE と診断されていた父親とともに既知の *TREX1* 遺伝子ヘテロ変異を認め、エカルディ・グティエール症候群と診断した。同じく臨床診断基準 5 項目を満たし NNS が疑われるとされた兵庫の成人例においても *PSMB8* 遺伝子は認めなかった。

また、学会抄録で関節サルコイドーシスに伴う光沢苔癬性皮疹と記載されていた大阪の小児例と肉芽腫性苔癬様丘疹を呈する幼児例について遺伝子解析を行い、いずれも既知の *NOD2* 遺伝子変異を認め BS と診断した。

さらに、難治性の壊疽性膿皮症と腋窩の慢性膿皮症、痤瘡様発疹を呈し、類症の家族歴をもつ旭川の成人例について遺伝子解析を行った結果、新規の *PSTPIP1* 遺伝子変異を認め、その意義を検討中である。関節炎がないことから、PAPA よりも壊疽性膿皮症・痤瘡・化膿性汗腺炎 (PASH) 症候群と診断した。

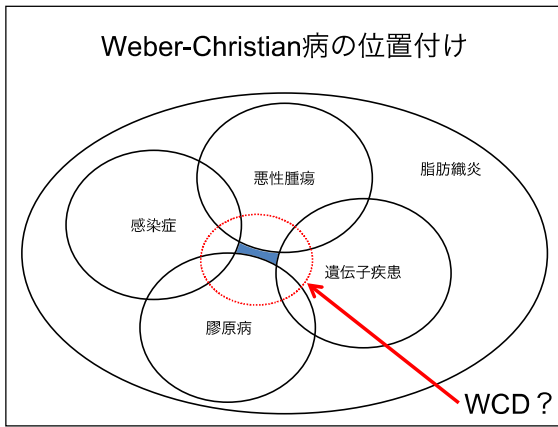
さらに、全国調査で見出された臨床診断のみの 1 例についても、プロテアソーム関連パネル遺伝子解析と、両親とトリオでのエキソーム解析を行ったが、有意な変異は見いだされなかった。現在、もう 1 例について解析を進めている。

D. 考察

自己炎症疾患の診断基準、重症度分類、診療ガイドライン策定に関しては、小児科医を中心に組織され自己炎症疾患の研究に特化した政策化研究事業「自己炎症性疾患とその類縁疾患の診断基準、重症度分類、診療ガイドライン確立に関する研究」班での議論が先行しているが、その中には皮膚科で遭遇する疾患も多数含まれ、特に NNS はこれまで主に皮膚科領域から報告されてきたことから、遺伝性皮膚疾患を対象とした本研究班でも調査研究を進めている。すなわち本分班研究では、特徴的な皮膚症状を呈し皮膚科領域でも対応が必要と考えられる自己炎症疾患を自己炎症性皮膚疾患とし、自己炎症疾患研究班と緊密な連携を取りながら、それらに対する診断基準、重症度分類、診療ガイドラインについて日本皮膚科学会の承認を得ることを目標としている。

CAPS、BS、TRAPS NNS、PAPA 症候群が難病指定となり、それらの診断基準と重症度基準について日本皮膚科学会の承認を得られることになり、順調に前進している。今後、「自己炎症性疾患とその類縁疾患の診断基準、重症度分類、診療ガイドライン確立に関する研究」班での各疾患の診断基準と重症度基準の見直し作業に際し、日本皮膚科学会からの要望を反映させていく必要がある。さらに、日本皮膚科学会にて了承されている CAPS の診療ガイドライン策定に向けて、同班で進められている MINDS に準拠した診療ガイドライン策定作業を参考に内容を詰め、学会の承認を目指す。皮膚科領域で実際にどれくらい患者があり診断治療されているのか、調査する必要がある。

一方、WCD については、日本皮膚科学会としては疾患単位として承認できないというスタンスであることがはっきりしたが、むしろ学術的にどうなのか、さらに追究を続け、学会や論文によって世に問いたい。



最後に、NNS の 6 年ぶりの全国調査により、新規の遺伝子確定例は見いだされなかったものの、診断基準に基づいて臨床診断 3 例の存在が明らかになったことは驚きであった。欧米から、PSMB8 に限らずプロテアソーム構成成分の複数の遺伝子のヘテロ変異の組み合わせによる CANDLE 症候群あるいはプロテアソーム関連自己炎症症候群 (PRAAS) が報告されており、本邦にも同様の症例が存在するか明らかになることが期待される。

自己炎症性皮膚疾患一般の遺伝子検査については、より手軽でルーチン的な検査が望まれることから、「自己炎症性疾患とその類縁疾患の診断基準、重症度分類、診療ガイドライン確立に関する研究」班とも連動して簡便で有効な方策を検討し、提供していきたい。

E. 結論

本分担研究により、皮膚科領域での自己炎症性皮膚疾患 (CAPS、BS、TRAPS、NNS、PAPA 症候群) の重要度が高まり、症例の掘り起こしにつながることを期待される。今後も 1 例 1 例丹念に遺伝子型—表現型連関を検討していくことで、各種基準案の更なる改良を図りたい。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 金澤伸雄：中條 - 西村症候群、別冊日本臨牀 新領域症候群シリーズ No.27 神経症候群 (第 2 版) — その他の神経疾患を含めて一、日本臨牀社、東京、pp.683-688、2014
2. 金澤伸雄：Blau 症候群、サルコイドーシス診療 Q&A 集、厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業びまん性肺疾患に関する調査研究 杉山幸比古監修、山口哲生 四十坊典晴編集、鈴木印刷、宇都宮、pp.114-116、2014
3. 金澤伸雄：中條 - 西村症候群、別冊日本臨牀 新領域症候群シリーズ No.36 免疫症候群 (第 2 版) - その他の免疫疾患を含めて - III、日本臨牀社、東京、pp.825-830、2016
4. 金澤伸雄：Blau 症候群、呼吸器科医のためのサルコイドーシス診療ガイド、杉山幸比古監修、南江堂、東京、pp.118-122、2016
5. 金澤伸雄：Weber-Christian 病 (再発性熱性結節性非化膿性脂肪織炎)、皮膚疾患最新の治療 2017-2018、渡辺晋一、古川福実編、南江堂、東京、印刷中
6. 金澤伸雄：中條 - 西村症候群、分子リウマチ治療、7: 25-29、2014
7. 金澤伸雄：中條 - 西村症候群：和歌山発・プロテアソーム不全による新しい自己炎症疾患、日本臨床皮膚科医会近畿ブロック会報 29: 4-5、2014
8. 金澤伸雄：サルコイドーシス、別冊 BIO Clinica、3: 80-85、2014

9. 金澤伸雄 : 単球系細胞の免疫反応および肉芽種における役割、日皮会誌、124: 3096-3098, 2014
10. 金澤伸雄: なじみのない蕁麻疹様皮疹、MB Derma「なじみのない皮膚疾患を見逃さないコツ」、228: 1-8, 2015
11. 金澤伸雄 : 中條 - 西村症候群、リウマチ科、54: 178-184, 2015
12. 金澤伸雄 : 蕁麻疹の鑑別診断 - 自己炎症症候群、MB Derma「実践 子ども皮膚科外来」、236: 27-34, 2015
13. 金澤伸雄、古川福実 : 差分解説 中條 - 西村症候群 (Nakajo-Nishimura syndrome) . 日本医事新報 4813: 52, 2016
14. 金澤伸雄 : 中條 - 西村症候群の病因と診断 . 新薬と臨床 65: 1212-1217, 2016
15. 金澤伸雄 : 自己炎症疾患 . 日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会雑誌 36: 21-26, 2016
16. 西口麻奈、渡邊有史、上中智香子、古川福実、伊東秀文、立石千晴、鶴田大輔、石井則久、金澤伸雄 : サルコイドーシスと診断されていた多菌型ハンセン病の日本人新規発症例 . 日本皮膚科学会雑誌 126: 2433-2439, 2016
17. 金澤伸雄: 中條 - 西村症候群 . Visual Dermatology 16: 128-132, 2017
18. 花見由華、山本俊幸、金澤伸雄、三嶋博之、木下晃、吉浦孝一郎 : エカルディ・グティエール症候群 (家族性凍瘡様ループス) の父子例 当初中條 - 西村症候群を疑った症例 . Visual Dermatology 16: 133-135, 2017
19. 稲葉豊、国本佳代、金澤伸雄、古川福実 : 抗核抗体高値を伴った中條 - 西村症候群 本疾患における自己抗体出現のまとめ . Visual Dermatology 16: 141-143, 2017
20. Kanazawa N: Rare hereditary autoinflammatory disorders. Dermatology Research Advances Vol.2, ed. Yan-Hua Liang, NOVA Science Publishers, Inc. NY, pp.3-18, 2015
21. Kanazawa N, Kunimoto K, Ishii N, Inamo Y, Furukawa F : Is CANDLE the best nomenclature? Br J Dermatol 2014; 171: 659-660
22. Kanazawa N, Tchernev G, Wollina U: Autoimmunity versus autoinflammation - friend or foe? Wien Med Wochenschr 2014; 164: 274-277
23. Kanazawa N: Hereditary disorders presenting with urticaria. Immunol Allergy Clin N Am 2014; 34: 169-179
24. Ikeda K, Kambe N, Takei S, Nakano T, Inoue Y, Tomiita M, Oyake N, Satoh T, Yamatou T, Kubota T, Okafuji I, Kanazawa N, Nishikomori R, Shimojo N, Matsue H, Nakajima H: Ultrasonographic assessment reveals detailed distribution of synovial inflammation in Blau syndrome. Arthritis Res Ther 2014; 16: R89
25. Kanazawa N, Tchernev G, Chokoeva AA, Maximov GK, Wollina U, Lotti T, Patterson JW, Guarneri C, Tana C, Furukawa F: Interstitial granulomatous dermatitis

demonstrating small, discrete skin-colored papules. J Biol Regul Homeost Agents 30: 49-52, 2016

26. Kamio Y, Kanazawa N, Mine Y, Utani A: Intractable leg ulcers in Blau syndrome. J Dermatol 43: 1096-1097, 2016

27. Harada J, Nakajima T, Kanazawa N: A case of Blau syndrome with NOD2 E383K mutation. Pediatr Dermatol 33: e385-e387, 2016

28. Nishiguchi M, Furukawa F, Kanazawa N: Leprosy versus sarcoidosis: different diagnosis and review of misdiagnosed cases. J Dermatol Clin Res 4: 1087, 2016

2. 学会発表

第26回日本アレルギー学会春季臨床大会、2014.5.9-11. 京都

金澤伸雄、稲葉豊、古川福実：自己炎症性疾患とアレルギー、プロテアソーム機能不全症（中條-西村症候群）における高IgE血症。

第443回日本皮膚科学会大阪地方会和歌山開催、2014.5.24. 和歌山

国本佳代、金澤伸雄、古川福実：中條-西村症候群：小児例の治療経過報告。

第438回日本皮膚科学会京滋地方会、2014.12.19. 京都

金澤伸雄、中谷友美、稲葉豊、国本佳代、古川福実：中條-西村症候群患者血中サイトカインの経時的解析。

第8回日本免疫不全症研究会学術集会、2014.1.24、東京

金城紀子、中矢代真美、金澤伸雄、三嶋博之、木下晃、吉浦孝一郎：新生児期発症の中條-西村症候群様症状を呈した男児例。

第22回分子皮膚科学フォーラム、2015.4.17-18、高知
金澤伸雄、中谷友美、古川福実、山崎和代、金城紀子、花見由華、山本俊幸、三嶋博之、木下晃、吉浦孝一郎：中條 - 西村症候群様臨床像を呈するもPSMB8遺伝子変異のない症例における病態解明の試み。

第59回日本リウマチ学会総会・学術大会、2015.4.23-25. 名古屋

田中克典、池田高治、金澤伸雄、古川福実、橋本隆：Weber-Christian病の実態調査報告。

第449回日本皮膚科学会大阪地方会和歌山地区会、2015.5.23. 和歌山

国本佳代、稲葉豊、古川福実、金澤伸雄：中條 - 西村症候群とその類症。

田中克典、池田高治、金澤伸雄、古川福実、橋本隆：Weber-Christian病の実態調査報告。

第114回日本皮膚科学会総会、2015.5.29-31. 横浜

国本佳代、稲葉豊、古川福実、金澤伸雄：プロテアソーム機能不全症～中條 - 西村症候群とその類症～。（教育講演 自己炎症疾患再考）

田中克典、池田高治、金澤伸雄、古川福実、橋本隆：Weber-Christian病の実態調査報告。

花見由華、山本俊幸、金澤伸雄、三嶋博之、木下晃、吉浦孝一郎：中條 - 西村症候群を考えた1例～福島県での第一例か～。

第31回日本臨床皮膚科医会学会総会、2015.6.20. 網走

金澤伸雄、古川福実、橋本隆：新たに難病指定となった遺伝性自己炎症疾患：CAPS・TRAPS・ブラウ症候群。

第39回日本小児皮膚科学会学会大会、2015.7.18-19. 鹿児島

金澤伸雄：中條-西村症候群。（シンポジウム 自己炎症疾患の病態解明と臨床展開）

国本佳代、稲葉豊、古川福実、金澤伸雄：メトトレキサートの追加投与が有効であった中條-西村症候群の小児例。

金城紀子、浜田和弥、金澤伸雄、三嶋博之、木下晃、吉浦孝一郎、西小森隆太：乳児期発症のPSMB9遺伝子の変異を認めた自己炎症性疾患の1例（最優秀演題）

第60回日本人類遺伝学会大会、2015.10.14-17、東京
木下晃、金澤伸雄、金城紀子、三嶋博之、吉浦孝一郎：中條 - 西村症候群様自己炎症性疾患の変異解析

第67回日本皮膚科学会西部支部学会大会、2015.10.17-18. 長崎

金澤伸雄、田中克典、古川福実：Weber-Christian病の全国調査のまとめ。（ポスター賞銅賞）

第66回日本皮膚科学会中部支部学会大会、2015.10.31-11.1. 神戸

花見由華、山本俊幸、金澤伸雄、三嶋博之、木下晃、吉浦孝一郎：中條 - 西村症候群を疑ったエカルデ

イ・グティエール症候群。（シンポジウム いよいよ身近な自己炎症疾患）

第35回日本サルコイドーシス・肉芽腫性疾患学会総会、2015.11.7-8. 大阪

金澤伸雄：自己炎症疾患。（シンポジウム サルコイドーシスとその周辺疾患との関わり）

第405回日本皮膚科学会北海道地方会、2016.3.19、札幌

齋藤奈央、堀仁子、野崎尋意、斉藤剛史、岩崎剛志、井川哲子、岸部麻里、山本明美、金澤伸雄：PASH症候群の1例。

第23回分子皮膚科学フォーラム、2016.4.15-16、大阪

国本佳代、金澤伸雄、古川福実、眞部恵子、浅越健治、山崎修、蒲原毅、金岡美和、相原道子、寺木祐一、伊崎誠一、奥山隆平、山本俊幸、John Hanna：プロテアソーム阻害薬による「中條 - 西村症候群型」薬疹。

第119回日本小児科学会学会大会、2016.5.13-15、札幌

金澤伸雄：自己炎症性皮膚疾患としての乾癬。（分野別シンポジウム「自己免疫と自己炎症の接点」）

第89回日本ハンセン病学会総会・学会大会、2016.6.6-8、草津

金澤伸雄、渡辺有史、西口真奈、上中智香子、古川福実、小森涼子、安井昌彰、村田顕也、伊東秀文、立石千晴、鶴田大輔、石井則久：多菌型ハンセン病を新規に発症した日本人の1例。

第84回和歌山医学会総会、2016.7.3、和歌山

西口真奈、上中智香子、金澤伸雄、古川福実：多菌型ハンセン病を新規に発症した日本人の1例。

第31回日本乾癬学会学術大会、2016.9.2-3、宇都宮

金澤伸雄、上中智香子、野際智子、小寺雅也、臼田俊和、石地尚興、金蔵拓郎、古川福実：膿疱性乾癬に続発した有棘細胞癌における新規IL36RN遺伝子異変。

日本神経学会第106回近畿地方会、2016.11.19、京都

樽谷潤子、中山宜昭、安井昌彰、廣西昌也、村田顕也、金澤伸雄、古川福実、伊東秀文：神経サルコイドーシスと鑑別を要したハンセン病の一例。

第68回日本皮膚科学会西部支部学術大会、2016.11.19-20、米子

西口麻奈、渡辺有史、上中智香子、古川福実、金澤伸雄、小森涼子、安井昌彰、村田顕也、伊東秀文、立石千晴、鶴田大輔、石井則久：多菌型ハンセン病を新規に発症し、サルコイドーシスとの鑑別を要した日本人の1例。

第3回日本アレルギー学会総合アレルギー講習会、2016.12.17-18、横浜

金澤伸雄：プロテアソームの異常と炎症

国際学会

The 11th Meeting of the German-Japanese Society of Dermatology, June 11-14, 2014, Heidelberg, Germany

Kanazawa N, Inaba Y, Kunimoto K, Furukawa F: Nakajo-Nishimura syndrome: a hereditary proteasome disability syndrome sharing the genetic origin with JMP and CANDLE syndrome.

The 8th International Congress of Familial Mediterranean Fever and Systemic Autoinflammatory Diseases, Sep. 30-Oct. 3, 2015, Dresden, Germany

Kunimoto K, Ozaki F, Furukawa F, Kanazawa N: Beneficial effect of methotrexate on a case of Nakajo-Nishimura syndrome.

Kanazawa N, Nakatani Y, Inaba Y, Kunimoto K, Furukawa F: Temporal changes of serum cytokine/chemokine levels in patients with Nakajo-Nishimura syndrome treated with tocilizumab.

Kinjo N, Kanazawa N, Mishima H, Kinoshita A, Yoshiura K: A case of neonatal-onset autoinflammatory syndrome with a *de novo* PSMB9 mutation resembling Nakajo-Nishimura syndrome.

The 40th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, Dec. 11-13, 2015, Okayama, Japan

Kunimoto K, Ozaki F, Furukawa F, Kanazawa N: Analysis of the ROS production in neutrophils of Nakajo-Nishimura syndrome patients.

Kanazawa N, Nakatani Y, Inaba Y, Kunimoto K, Furukawa F, Ozaki F: Monocyte-derived IP-10 has a major role in the pathogenesis of sustained/progressing phenotypes in Nakajo-Nishimura syndrome.

The 13th International Congress of Human Genetics, 2016.4.3-7, Kyoto, Japan

Kinoshita A, Kanazawa N, Kinjo N, Mishima H, Yoshiura K: Mutations in the patients with NNS-like autoinflammatory diseases.

17th Biennial Meeting of the European Society for Immunodeficiencies, 2016.9.21-24, Barcelona, Spain

Kinjo N, Mishima H, Kinoshita A, Yoshiura K,

Mizushima T, Kanazawa N: A case of neonatal-onset proteasome-associated autoinflammatory syndrome resembling, but distinct from, Nakajo-Nishimura syndrome.

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

Honda-Ozaki F, Ito H, Niwa A, Hotta A, Li HL, Asaka I, Yanagimachi M, Kanazawa N, Nakahata T, Saito MK: Disease modeling of a proteasome-associated autoinflammatory syndrome using patient-specific induced pluripotent stem cells.

The 12th Meeting of the German-Japanese Society of Dermatology, 2016.10.12-14, Karuizawa, Japan

Kanazawa N, Watanabe Y, Nishiguchi M, Kaminaka C, Furukawa F, Komori R, Yasui M, Murata K, Ito H, Tateishi C, Tsuruta D, Ishii N: A Japanese case of newly-developed multibacillary leprosy.

The 41st Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, 2016.12.9-11, Sendai, Japan

Kunimoto K, Kanazawa N, Furukawa F, Manabe K, Asagoe K, Yamasaki O, Kabahara T, Kanaoka M, Aihara M, Teraki Y, Izaki S, Okuyama R, Yamamoto T, Hanna J: Comparative study of cutaneous adverse reactions induced by a proteasome inhibitor with skin eruptions in Nakajo-Nishimura syndrome.

Inaba Y, Nakatani Y, Furukawa F, Kanazawa N: Enhanced phosphorylation of Janus kinase 1 in Nakajo-Nishimura syndrome.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

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（平成 26～28 年度）

「皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究」

コケイン症候群：診断基準・重症度分類の確立、皮膚科での実態把握と診療科横断的検討による診療ガイドラインの提唱

研究分担者	森脇真一	大阪医科大学皮膚科	教授
研究協力者	黒川晃夫	大阪医科大学皮膚科	准教授
	谷崎英明	大阪医科大学皮膚科	講師
	倉 明寿	大阪医科大学皮膚科	助教
	大塚俊宏	大阪医科大学皮膚科	大学院生

研究要旨

これまで、医学的エビデンスの上に考えられた実地医療に役立つコケイン症候群（Cockayne syndrome ; CS）の診療基準が世界的になかったため、CS の診断は、Sugarman (1977)、Nance & Berry (1992) が作成した臨床症状分類を参考に経験的になされていた。しかもこれらは CS 患者の多くを占める 型に対しての診断にのみ対応できるものであった。今回、我々は、型 CS、型 CS、型 CS、XP 合併型 CS、すべての CS 患者を対象とでき、近年の分子細胞レベルでの CS 研究の発展をふまえた新しい CS 診断基準と CS 重症度分類を策定した。これらが厚生労働省でも承認され、CS は新たな難病政策の下、平成 27 年 7 月に指定難病のひとつに加えられた。その後、XS 患者家族会の協力のもと、CS 症状、各種検査の実施状況などを調査し、さらに過去に小児科医対象に実施された CS 疫学調査を皮膚科医にも実施し、これらを踏まえて、何科の臨床医でも役立つ実際の CS 診療ガイドライン（2016 案）を策定し論文化した。これに小児科医、眼科医、耳鼻科医らによりさらなるブラッシュアップ化したものが次年度完成予定である。また本研究班では CS 患者家族、彼らをとりにくく教育関係者から要望の高かった非医師に対する「CS の手引き書」を完成させた。

A . 研究目的

コケイン症候群（Cockayne syndrome ; CS）は紫外線性 DNA 損傷の修復システム、特にヌクレオチド除去修復における転写共益修復（転写領域の DNA 損傷の優先的な修復）ができないことにより発症する遺伝性早老症、遺伝性光線過敏症である。患者は日光過敏症、特異な老人様顔貌、皮下脂肪の萎縮、低身長、著明な栄養障害、視力障害、難聴などを伴い、遺伝形式は常染色体劣性である。本邦での CS 発症頻度は 2.7/100 万人と稀であるが、皮膚科、小児科領域では常に鑑別すべき重要な疾患のひとつである。CS は臨床的に 型（古典型）、型（先天性、生下時から著明な発育障害あり）、型（遅発型、成人発症）の 3 型に分類され、その他、非常に稀な色素性乾皮症（xeroderma pigmentosum ; XP）合併型（XP/CS）もある。CS の責任遺伝子はヌクレオチド除去修復系に関わる CSA、CSB、色素性乾皮症（xeroderma pigmentosum ; XP）B・D・G 群の原因遺伝子でもある XPB、XPD、XPG の 5 つが知られている。

これまで医学的エビデンスの上に立った CS の診断基準は海外を含めて存在しなかった。Sugarman (1977) は CS 症状を大症状、小症状に、Nance & Berry (1992) は主徴候、副徴候に分類したが、いずれの報告もそれぞれの所見を何項目満たせば CS と確定診断するのかという一定の基準がなく、これまでの CS 診断はこれら臨床症状の有無による経験的なものでしかなかった。しかも前述の分類はともに CS 患者の多くを占める 型に対してのみであった。

今回我々は、型 CS、型 CS、型 CS、XP/CS すべての CS 患者を対象にでき、分子細胞レベルでの近年の CS 研究の発展をふまえた以下の新しい CS 診断基準、重症度分類を策定した。

また CS 患者家族会の協力のもと、CS 症状、各種検査の実施状況などを調査し、過去に小児科医対象に実施された CS 疫学調査（「コケイン症候群の病態解明および治療とケアの指針作成のための研究」班にて平成 21-23 年度に実施）を皮膚科医に対しても実施し、これらの結果を踏まえて、何科の臨床医で

も役立つ実地的なCS診療ガイドライン(2016案)を策定し論文化を試みた。これに小児神経医、眼科医、耳鼻咽喉科医などによりさらにブラッシュアップ化した最終版は次年度完成予定である。

さらに分担研究者は平成11年からこれまでCS患者家族会(日本CSネットワーク)の支援を行ってきたが、CS患者家族、彼らを取りまく教育関係者から特に要望の高かった非医師向け「CSの手引き書」を今回完成させた。

B. 研究方法

文献による過去の本邦報告例、研究分担者らが自ら確定診断した30例の自験例、CS患者家族会から提供された膨大な臨床資料、「コケイン症候群の病態解明および治療とケアの指針作成のための研究」班にて平成21-23年度に実施された疫学結果を参考に、CSの臨床症状を大きく主徴候、副徴候、その他の徴候、予後に関連する徴候に分類した。またCSに特異性の高い臨床症状(主徴候、副徴候)をもとに、新規のCS確定診断基準、CS重症度分類を作成し、ブラッシュアップを重ねた。

CS症状、各種検査(MRI/CT検査、眼底検査、聴力検査など)の実施状況の調査は患者家族会(19患者、16家族)の協力のもと、聞き取り調査、アンケート調査を行った。

皮膚科疫学調査は調査日から過去3年間(2013~2016年)での生存CS患者の有無を分院含む大学病院皮膚科、皮膚科常勤のいるこども病院、計122施設にアンケート送付して実施した。

また研究分担者がこの18年間維持しているCS診断センターにて、全国から依頼のあった患者に対してのCSの確定診断をこれまで同様実施した。具体的には紹介患者由来皮膚生検組織から初代培養線維芽細胞を樹立し、紫外線感受性試験、相補性試験など各種DNA修復試験にてCSかどうかのスクリーニングを行った後、CS遺伝子のゲノム解析を実施した。

(倫理面への配慮)

今回の研究実施にあたっては、患者家族の個人情報には十分配慮し、検体や検査結果、電子カルテ、紙カルテより得た臨床情報、アンケート結果の保管も厳重に行った。本研究の一部(CS疑い患者の各種DNA修復解析、新規CS患者の遺伝子解析、データ集積)は分担研究者が所属する大阪医科大学のヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査会においてすでに承認されている。CS解析はその審査会の基準を遵守し、患者あるいは家族の文書による同意を得た後に施行し、その際検体はコード化して連結可能匿名化して取り扱った。以上、倫理面へは十分な配慮のもと、3年間の本研究を展開した。

C. 研究結果

実地医療に役立つCS診断基準・重症度分類を策定し、平成27年7月1日の本疾患指定難病認定に合わせて難病情報センターHP、厚生労働省HPにて疾患概要を含めて全国に公開した

(<http://www.nanbyou.or.jp/entry/4435>、<http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000085261.html>参照)

今回策定したCS診療基準・重症度分類(2015、完成版)の概略を以下に示す。

<CSの各種症状>

主徴候

- (1) 著明な成長障害
- (2) 精神運動発達遅延
- (3) 早老様の特徴的な顔貌
- (4) 日光過敏症状

副徴候

- (5) 大脳基底核石灰化
- (6) 感音性難聴、
- (7) 網膜色素変性症

<CSの診断基準>

前述の症状の中で(1)~(4)のうち2項目以上の主徴候があればCSを鑑別疾患として検討する。

A. 遺伝子検査でCS関連遺伝子に病的変異が同定される:CSと確定診断

B. 遺伝子検査でCS関連遺伝子の病的変異が未確定あるいは遺伝子解析未実施の場合

a. DNA修復試験での異常所見(修復能の低下があり、その低下は既知のCS関連遺伝子導入で相補あり)

症状(1)~(4)のうち2項目以上あればCSと確定診断

b. DNA修復試験での異常所見(修復能の低下があり、その低下は既知のCS関連遺伝子導入で相補せず、あるいは相補性試験未実施)

主徴候(1)~(4)すべてあればCSと確定診断

c. DNA修復試験未実施

1)主徴候(1)~(4)すべて、副徴候(5)~(7)のうち2項目以上

2)その他の臨床所見、血液・画像など各種データで他疾患(色素性乾皮症、先天性ポルフィリン症など)が否定される

3)同胞が同様の症状からCSと確定診断されている

1)に加え2)もしくは3)があればCSと確定診断

< CS の重症度分類 >

CS 重症度評価のためのスコアシート

検査所見					点数
日光過敏	正常:0	あり:1			
視力	正常:0	低下(眼鏡不要):1	低下(眼鏡必要):2	失明:6	
聴力	正常:0	低下(補聴器不要):1	低下(補聴器必要):2	聴力なし:6	
知的機能	正常:0		障害あり(日常生活可能):2	日常生活困難:6	
移動	障害なし:0		歩行障害(車椅子不要):2	車椅子:3	
食事	経口摂取可能:0			経口摂取不可能:6	
買物	なし:0			あり:6	
総計					

CS 重症度	CS 重症度スコアの総計	stage of CS
Grade 1 (pre-severe)	0~2	early CS
grade 2 (severe)	3~5	progressing CS
grade 3 (very severe)	6以上	advanced CS

Grade 2 以上を重症 CS とする。

CS 患者の臨床経過を把握し、今回策定の CS 重症度評価用項目の意義を確認するため、視力、聴力、画像検査などについてのアンケート調査を CS 患者家族会の会員に実施した。19 患者(16 家族)から回答を得ることができ、その結果、海外の文献やこれまでの自験例同様、ある一定年齢で視力低下、聴力低下、脳内石灰化が出現、進行し、眼鏡、補聴器、車椅子が必要になってくる状況が確認できた。年齢により今回新規に策定した CS 重症度が増してくることも確認できた。

また、CS 患者家族会、彼らに関わる教職員から、CS 診断後の臨床経過を時間軸で記載した「CS 患者年表」の作成要望があったことをふまえ、それを含めた CS の解説冊子；「CS 手引書」を前述の患者アンケート調査の結果を参考に完成させ発表した(2016.1 発行、別図 1)。

CS 診断センターに関しては平成 26~28 年度も全国から紹介されてきた 13 例の CS 疑い患者を解析し、7 例の CS 患者を新規に確定した。



図 1

皮膚科での CS 診療の実態を知るため全国の皮膚科 122 施設にアンケート用紙を送付したとこと 89 施設より回答が得られた。その結果から、

- ・5 施設に CS 患者あり
- ・CS 患者数は計 14 例(型:9 例、 型:3 例、XP/CS:2 例)
- ・うち小児科併診は 12 例、2 例は神経内科併診
- ・CS C S 診断に至った例は 5 例(型:1 例、 型:3 例、XP/CS:2 例)
- ・各症例の遺伝型は、CSA:10、CSB:3、XPB:なし、XPD:1、XPG:1(1 例は CSA+CSB の digenic inheritance 疑い)

であることが明らかになった。

この結果をふまえて、CS 診療に精通している分担研究者の施設にて CS 確定診断に至るフローチャート(図 2)、CS 確定診断後のフォローに関するフローチャート(図 3)を作成し、CS 診療ガイドライン 2016 案(論文化したもの)を策定した。

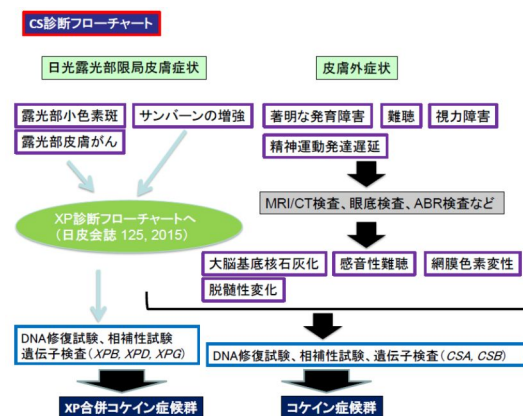


図 2

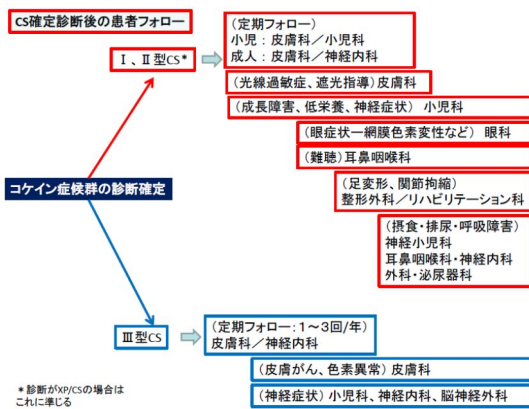


図 3

D . 考察

CS 患者の臨床エビデンス、CS に関連する最近の遺伝医学の進歩を踏まえて、これまで海外を含めて存在しなかった CS 診断基準、重症度分類を策定できた。平成 27 年度に新たに小児慢性特定疾病、指定難病に認定された CS であるが、小児科、皮膚科での疫学調査が終了し、今後は両科共同での厚生労働行政への協力体制の構築が必要であることが明らかになった。CS 患者家族会に入会中の CS 患者という限られた集団ではあるが CS 医療の状況が把握でき、小児科、皮膚科共同での CS 診療ガイドライン策定作業が始まった。同ガイドラインの原案は論文形式のものが完成したが、CS にみられる神経症状、眼症状、難聴に対する検査法とそれらの評価法の記載も必要であることが判明した。そのため小児眼科専門医、耳科学が専門の耳鼻咽喉科医の協力を得て、現在原案をブラッシュアップ中である。CS は複数の科にまたがる疾患であるため、現在、次年度、皮膚科、小児科両科での学会承認を目指してのスキームを検討している。また時代の変化に応じて本研究班で策定した診断基準、重症度分類、診療ガイドラインは定期的に（あるいは必要時に）改訂する作業が必要になってくる。そのためにも、今後も引き続き、CS に関連する多くの科の医師間のネットワーク構築、本邦での新規 CS 患者の同定、臨床所見のさらなる蓄積、定期的な疫学調査、予後調査を行う作業が本研究班には求められる。

E . 結論

本研究班にて CS 診断基準、CS 重症度分類を策定し、ブラッシュアップの過程を経て厚生労働省により承認され、CS が平成 27 年 7 月より指定難病に認定された。また CS 患者家族会の協力で CS 医療の現状が把握できた。また平成 21-23 年度実施の小児科対象疫学調査結果に、今回実施した皮膚科対象疫

学調査結果を加味し、論文型 CS 診療ガイドライン（2016）原案を作成した。

患者家族会からの要請の強かった CS 手引き書は平成 28 年 1 月に発刊できた。次年度以降も新規患者の主治医、両親、関連する教育施設に配布し、その有用性を確認し、必要があれば適宜改訂していく予定である。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）

1 . 論文発表

- (1) Moriwaki S, Saruwatari H, Nakanishi N, Kanzaki T, Kanekura T, Minoshima S Trichothiodystrophy Group A : A first Japanese patient with a novel homozygous nonsense mutation in the GTF2H5 gene. J Dermatol 41:705-8, 2014
- (2) Kuwabara A, Tsugawa N, Uejima Y, Ogawa J, Otao N, Yamada N, Tanaka K, Masaki T, Nishigori C, iMoriwaki M, Okano T High prevalence of vitamin D deficiency in patients with xeroderma pigmentosum (XP)- A under strict sun-protection European Journal of Clinical Nutrition 69:693-6, 2015
- (3) Tofuku Y, Nobeyama Y, Kamide K, Moriwaki S, Hidemi Nakagawa H Xeroderma pigmentosum complementation group F: report of a case and review of Japanese patients. J Dermatol 42:897-9, 2015.
- (4) Moriwaki S Human DNA repair disorders in dermatology: A historical perspective, current concepts and new in-sight Review, J Derm Sci 81:77-84, 2016
- (5) Kondo D, Noguchi A, Tamura H, Tsuchida S, Takahashi I, Kubota H, Yano T, Oyama C, Sawaishi Y, Moriwaki S, Takahashi T Elevated urinary levels of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in a Japanese child of xeroderma pigmentosum/Cockayne syndrome complex with Infantile onset of nephrotic syndrome Tohoku J Exp Med 239:231-5, 2016
- (6) Imafuku K, Hata H, Yanagi T, Kitamura S, Inamura Y, Nishimura M, Kitamura S, Moriwaki S, Shimuzu H Multiple skin cancers in patients with mycosis fungoides after long-term ultra-violet phototherapy. Clin Exp Dermatol, in press.
- (7) Moriwaki S Prenatal diagnosis of xeroderma pigmentosum group A, DNA repair disorders --clinical and molecular aspects--(ed. Nishigori C,

Sugasawa K.), Springer, Japan, in press.

(邦文)

- (1)森脇真一 総説 光線過敏症～確定診断へのアプローチ～ 皮膚科の臨床 56:723-9, 2014
- (2)森脇真一 小児光線過敏症の QI J Visual Dermatology 1176-7, 2014
- (3)森脇真一 皮膚科領域の遺伝カウンセリング：その理論と実際 日本遺伝カウンセリング学会雑誌 35 : 67-72, 2014
- (4)森脇真一 こどもの異常な日焼け診断の決め手：色素性乾皮症を疑うべきかの解決法は？ 苦手な外来皮膚疾患 100 の解決法～そのとき達人はどのように苦手皮膚疾患を克服したか？～ p104-105 (メディカルレビュー社) 2014
- (5)森脇真一 光線過敏症 今日の治療指針 2015 年版 私はこう治療している p1153-4, 福井次矢、高木誠、小室一成編 (医学書院) 2015.1
- (6)森脇真一 トピック UDS、ポルフィリアなど p59-60 定番・外来皮膚科検査法のすべて 2015 (文光堂)
- (7)森脇真一 小児の光線過敏症 実践 こども皮膚科外来 (増大号) Monthly Book Derma 236:89-95, 2015
- (8)森脇真一 色素性乾皮症とその類縁疾患 家族性腫瘍学-家族性腫瘍の最新研究動向 日本臨床増刊号 p257-262 (2015)
- (9)森脇真一 可視光のアンチエイジング効果 p45-50 光老化科学の最前線 (シーエムシー出版) (前田憲寿 監修) (2015)
- (10)森脇真一 光線過敏症 今日の小児治療指針 (水口雅、市橋光、崎山弘 総編集) p837-838、第 16 版 (医学書院) 2015.7
- (11)森脇真一、荻田典生、林 雅晴、酒井良忠、錦織千佳子 色素性乾皮症の診療ガイドライン 日本皮膚科学会雑誌 125:2013-22, 2015
- (12)森脇真一 小児の光線過敏症 子どもの皮膚を診る 小児内科 48 : 594-597, 2016
- (13)森脇真一 光線過敏症 JMEDIJ 治療法便覧 2016～私の治療～ (猿田享男、北村惣一郎 総監修) (日本医事新報社) 印刷中

2 . 学会発表

- (1)Moriwaki S Recent experience in the diagnosis of XP and CS in Japan International symposium on xeroderma pigmentosum and related diseases : Disorders of DNA damage response – Bench to Bedside - March 5, 2014 (Kobe)
- (2)Osawa S, Nakamura A, Maemura K, Otsuki Y, Moriwaki S Post-irradiation DNA Damage Repair Function in Cells Derived from Patients with Xeroderma Pigmentosum and Cockayne syndrome. International symposium on

- xeroderma pigmentosum and related diseases : Disorders of DNA damage response – Bench to Bedside - March 5, 2014 (Kobe)
- (3)Kraemer KH, DiGiovanna JJ, Khan SG, Tamura D, Bradford P, Totonchy M, Goldstein A, Masaki T, Kuschal C, Ueda T, Inui H, Imoto K, Takeuchi S, Moriwaki S DNA repair disorders xeroderma pigmentosum and trichothiodystrophy : bench to bedside and back. International symposium on xeroderma pigmentosum and related diseases : Disorders of DNA damage response – Bench to Bedside - March 5, 2014 (Kobe)
- (4)Honda H, Nishiyama C, Inobe M, Wakasugi M, Moriwaki S, Matsunaga T Newly developed immunoassay for evaluating nucleotide excision repair ability using individual peripheral lymphocytes and its possible application to the diagnosis of xeroderma pigmentosum International symposium on xeroderma pigmentosum and related diseases : Disorders of DNA damage response – Bench to Bedside – March 6, 2014 (Kobe)
- (5)Moriwaki S, Takahashi Y, Nakamura S, Nakazawa Y, Ogi T A Novel XPA gene mutation resulting in trace level of XPA expression in an elderly XP-A patient without neurological abnormalities The 44th ESDR 2014, Sept.12, 2014 (Copenhagen, Denmark)
- (6)Shimizuhira C, Yokota H, Moriwaki S, Yoshida Y, Miyachi Y, Yamanaka S, Kabashima K Establishment of iPS cells from XPA patients as a new tool for its mechanistic analysis The 44th ESDR 2014, Sept.12, 2014 (Copenhagen, Denmark)
- (7)Moriwaki S, Kurokawa T, Kitamura S A child case of cutaneous type of xeroderma pigmentosum group G with a novel mutation The 3rd Eastern Asia Dermatology Conference Sept.24-26, 2014 (Jeju, Korea)
- (8)Shimizuhira C, Yokota H, Moriwaki S, Yoshida Y, Miyachi Y, Yamanaka S, Kabashima K Establishment and characterization of iPS cells derived from XPA patients The 39th annual meeting of JSID, Dec.12, 2014 (Osaka)
- (9)Moriwaki S Genotype phenotype correlation in Japanese xeroderma pigmentosum patients The 7th Asia Oceania Conference of Photobiology Nov.16, 2015 (Taipei)
- (10)Shimizuhira C, Yokota H, Otsuka A, Nonomura Y, Moriwaki S, Yoshida Y, Miyachi Y, Yamanaka S, Kabashima K Treating and understanding the pathology of xeroderma pigmentosum using induced pluripotent stem cells (iPS) cells. Recent Advances in Intractable Skin Diseases JSID-Asia-Oceania Forum (JAOF)

Dec.13, 2015 (Okayama)

(11)Hirakawa Y, Tanizaki H, Futaki S, Maemura K, and Moriwaki S Analysis of acute UVB reaction on basement membrane of the skin using a 3-D cultured human skin model. Asia-Pacific Com-bined Dermatology Research Conference 2016 Aug.25-28, 2016 (Noosa, Australia)

(12)Otsuka T, Tanizaki H, Kurokawa T, Nakamura A, and Moriwaki S Decreased repair function of radiation-induced DNA damage on cultured fibroblasts derived from patients with xeroderma pigmentosum variant type. European Society for Dermatological Research 46th Annual Meeting Sept. 7-10, 2016 (Munich, Germany)

(13)Moriwaki S Proposal on the establishment of clinical guidelines for the diagnosis and management of xeroderma pigmentosum and Cockayne syndrome in Japan Workshop 10th Asian Dermatological Congress Sept.15, 2016 (Mumbai, India)

(14)Otsuka T, Tanizaki H, Kurokawa T, Moriwaki S, Nakamura A Decreased repair function of radiation-induced DNA damage on cultured fibroblasts derived from patients with xeroderma pigmentosum variant. The 41st Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology Dec. 9, 2016 (Sendai).

(1)二宮悠紀子、穀内康人、黒川晃夫、森脇真一、高橋麻衣子 遅発型コケイン症候群の1例 第438回日本皮膚科学会京滋地方会 平成26年12月19日(京都)

(2)森脇真一 新たな指定難病：色素性乾皮症、コケイン症候群～最近の話題 第4回光皮膚科学研究会 平成27年5月16日(新大阪)

(3)中尾有衣子、吉川裕章、兪明寿、黒川晃夫、森脇真一 著明な発育障害、てんかんを合併したXP-Aの1例 第4回光皮膚科学研究会 平成27年5月16日(新大阪)

(4)二宮悠紀子、穀内康人、黒川晃夫、森脇真一、中野創 X連鎖性優性プロトポルフィリン症：本邦最初の報告例 第4回光皮膚科学研究会 平成27年5月16日(新大阪)

(5)山口さやか、園崎哲、高橋健造、森脇真一、上里博 色素性乾皮症D群の1家系3症例 第4回光皮膚科学研究会 平成27年5月16日(新大阪)

(6)森脇真一 光線過敏症：オーバービュー 教育講演8 第114回日本皮膚科学会総会 平成27年5月29日(横浜)

(7)森脇真一 日に当たれない小児難病：色素性乾皮症とコケイン症候群～小児慢性特定疾患治療研究事業への期待 イブニングセミナー10 第114回日本皮膚科学会総会 平成27年5月29日(横浜)

(8)二宮悠紀子、穀内康人、黒川晃夫、森脇真一、中野創 X連鎖性優性プロトポルフィリン症：本邦最初の報告例 第108回近畿皮膚科集談会 平成27年7月12日(大阪)

(9)森脇真一 コケイン症候群とトリコチオディストロフィー シンポジウム1「光と難病」 第37回日本光医学光生物学会(宮崎) 平成27年7月24日(宮崎)

(10)青島正浩、伊藤泰介、戸倉新樹、彦谷明子、森脇真一 白内障を伴った色素性乾皮症D群の小児例 第37回日本光医学光生物学会(宮崎) 平成27年7月24日(宮崎)

(11)森脇真一 色素性乾皮症の診療ガイドライン2015 シンポジウム4「皮膚科領域の小児慢性特定疾病」 第39回日本小児皮膚科学会 平成27年7月19日(鹿児島)

(12)川本祥子、木戸滋子、田村和朗、巽純子、森脇真一 X連鎖性優性プロトポルフィリン症の遺伝カウンセリング 第60回日本人類遺伝学会 平成27年10月14日(東京)

(13)森脇真一 色素性乾皮症 BRUSHUP 「光線過敏症」、第66回日本皮膚科学会中部支部学術大会 平成27年11月1日(神戸)

(14)中尾有衣子、吉川裕章、兪明寿、黒川晃夫、荒木敦、吉岡晃、森脇真一 著明な発育・発達、てんかんを合併した色素性乾皮症A群の1例 第66回日本皮膚科学会中部支部学術大会 平成27年10月31日(神戸)

(15)森脇真一 光線過敏症 教育講習会(必須コース) 第115回日本皮膚科学会総会・学術大会 平成28年6月5日(京都)

(16)森脇真一 夏の紫外線対策 NHK 今日の健康 平成28年6月16、23日

(17)寺田葵衣、谷崎英昭、黒川晃夫、青島正浩、戸倉新樹、森脇真一 扁平苔癬様角化症を合併した色素性乾皮症A群の小児例 第38回日本光医学光生物学会 平成28年7月23日(京都)

(18)森脇真一 太陽紫外線による皮膚の老化と発がんの分子機構：最近の考え方 シンポジウム3「サンスクリーン剤について考える」 第34回日本美容皮膚科学会 平成28年8月6日(東京)

(19)森脇真一 知っておくべき光線過敏症 診断と対策 日本皮膚科学会第131回山陰・第27回島根合同開催地方会 平成28年8月28日(米子)

(20)森脇真一 紫外線、可視光線、赤外線の皮膚への作用と光老化の病態 光老化を科学する 光の基礎知識から最新のサンケア商品まで 日本化粧品学会第41回教育セミナー 平成28年10月14日(東京)

H. 知的所有権の出願・登録状況(予定を含む)

む)

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）
平成 26~28 年度分担研究報告書

皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究
研究項目：本邦における掌蹠角化症の実態解明

研究分担者：米田耕造	大阪大谷大学薬学部薬学科臨床薬理学講座 教授
共同研究者：金澤伸雄	和歌山県立医科大学皮膚科 准教授
須賀 康	順天堂大学医学部附属浦安病院皮膚科 教授
山本明美	旭川医科大学皮膚科 教授
秋山真志	名古屋大学医学部皮膚科 教授
窪田泰夫	香川大学医学部皮膚科 教授
成清富貴子	香川大学医学部皮膚科 実験補助員
高村智子	香川大学医学部皮膚科 実験補助員

研究要旨

本研究は本邦における掌蹠角化症の実態解明を目指すものである。

平成 26 年度は、掌蹠角化症の全国疫学調査に先駆けて、掌蹠角化症の診断基準と重症度分類を作成した。併行して、和歌山県立医科大学が中心となり、先天性爪甲肥厚症の全国疫学調査の結果も 2015 年に報告した。

平成 27 年度は、掌蹠角化症についての全国疫学調査を行った。全国の皮膚科、小児科の 690 施設にアンケートを送付したところ、325 施設より回答があった。病型が明らかな家系は 113 家系、患者数は 147 名であった。掌蹠角化症のおおよそ 90% は、大学病院で診断されていた。

平成 28 年度は、他臓器の異常をともなう掌蹠角化症（掌蹠角化症症候群）の診断基準と重症度分類を作成した。

A. 研究目的

掌蹠角化症とは、主として先天的素因により、手掌と足底の過角化を主な臨床症状とする一連の疾患群である。掌蹠角化症の特徴は症状が多彩なことである。掌蹠にのみ過角化が限局する狭義の掌蹠角化症以外に、掌蹠外の皮疹を伴う病型もある。最近の分子遺伝学の進歩により原因遺伝子は大部分の病型において、同定された。しかしまだ同定されていない病型も存在する。臨床所見のみで病型を決定するのは困難な場合が多く、遺伝歴の詳細な聴取、患者病変皮膚の H.E.病理組織像の検討、最終的には遺伝子変異の同定が必要となることが多い。さらに掌蹠角化症の診断を困難にしている原因の 1 つにその病型が多数存在することをあげることが出来る。代表的な病型として、Unna-Thost 型・Vörner 型、線

状・円型などがあるが、それぞれ原因遺伝子はケラチン 1・9、デスモグレイン 1・デスモブラキンである。しかし、それぞれの病型自体の患者数は多くなく、平成 26 年度の掌蹠角化症の診断基準作成にあたっては、掌蹠角化症という病名を診断する場合、実際の皮膚科臨床の現場で役立つような診断基準を作成するように試みた。

この診断基準と重症度分類をもとにして全国疫学調査を開始することにした。平成 27 年度の調査は有病者数を知るための全国一次調査であった。

引き続き平成 28 年度は、掌蹠角化症の中でも、他臓器の異常をともなう掌蹠角化症について、その診断基準と重症度分類を作成した。そして、このような重篤な掌蹠角化症を掌蹠角化症症候群とよぶことを提唱した。

B. 研究方法

平成26年度は掌蹠角化症に関する文献を渉猟し、主要病型として、Unna-Thost型、Vörner型、線状・円型、点状掌蹠角化症、Meleda病、長島型、指端断節性（Vohwinkel）、先天性爪甲肥厚症、Papillon-Lefèvre症候群を選定した。Sybert型、Greither型、Gamboug-Nielson型、Clouston型、Naxos病、Richner-Hanhart症候群、貨幣状、限局型、常染色体劣性表皮融解性、食道癌を合併する掌蹠角化症、口囲角化を合併する掌蹠角化症、指趾硬化型掌蹠角化症、皮膚脆弱症候群、眼瞼嚢腫と多毛を伴う掌蹠角化症、ミトコンドリア遺伝性神経性難聴を伴う掌蹠角化症などについては、特殊型とした。掌蹠角化症の重症度分類については、過角化病変部の面積、紅斑、指趾の絞扼輪、爪変形の程度、発汗異常の程度によりスコア化を行った。

平成27年度は全国の500床以上の病院の皮膚科ならびに小児科にアンケート用紙を送付した。アンケート用紙のタイトルは、先天性掌蹠角化症全国疫学調査とした。6月下旬に発送、7月下旬までにファックスにて返事をもらうことにした。今回の調査では、過去5年間に期間を限定し、先天性掌蹠角化症の患者の家系数、患者名を答えてもらうようにした。型が明らかな家系についてはそれぞれの型の家系数、患者名を答えてもらうようにした。また、自由記載欄も設け、今回のアンケート調査についての感想・要望なども併せて記載してもらうようにした。

平成28年度であるが、まず、掌蹠角化症症候群の定義づけを行った。掌蹠角化症に関する文献を渉猟し、他臓器の異常をともなう掌蹠角化症（掌蹠角化症症候群）をリストアップした。現在、大部分の掌蹠角化症の原因となる遺伝子は解明されているので、臨床症状と原因遺伝子により、病型を分類した。最終的に、掌蹠角化症症候群の主要病型として18病型を選んだ。

重症度分類については、スコア計算表を作成した。皮膚科の外来診療の現場でも、短時間で分類できるような計算表を作成した。6つの項目によりスコア化を行い、その合計スコアにより、軽症、中等症、重症と分類することにした。

C. 研究結果

平成26年度であるが、掌蹠角化症の診断基準と重症度分類を作成し終えた。

平成27年度は、全国690施設の皮膚科ならびに小児科にアンケート用紙を送付した。うち325施設より回答を得た。病型が明らかな家系は113家系、患者数は147名であった。約9割は大学病院にて診断されていた。人口100万人あたりの患者数でみると、青森県が最多で、100万人当たり30.6人であった。全国平均は、100万人当たり2人であった。

掌蹠角化症症候群を、掌蹠角化症の臨床症状に加えて他臓器の異常をともなうまれな遺伝性疾患と定義した。そして、平成28年度中に掌蹠角化症症候群の診断基準と重症度分類を作成し終えた。

D. 考察

まず、われわれは、掌蹠角化症の診断基準と重症度分類を作成した。この診断基準と重症度分類の大きな特徴は、それぞれの患者数の少ないUnna-Thost型、Vörner型、線状・円型、点状掌蹠角化症などをすべてひとまとめにし、掌蹠角化症として診断ならびに重症度分類が可能になるように配慮したことである。

引き続き掌蹠角化症有病者数についての全国一次調査を行った。掌蹠角化症の病型が明らかな家系は113家系、患者数は147名であった。診断が困難なのか、約9割は大学病院にて診断されていた。おそらく、大学病院以外では、角化型足白癬あるいは足底の慢性湿疹などと診断されているのであろう。

人口100万人あたりの患者数でみると、青森県が最多で、100万人当たり30.6人であった。全国平均は、100万人当たり2人であった。なぜ、青森県で患者数がずば抜けて多いのかは現時点では不明である。今後施行予定の二次調査で明らかになることが期待される。

平成28年度は、掌蹠角化症症候群の定義づ

けを行ない、その主要病型を選んだ。現在、掌蹠角化症症候群の原因遺伝子は、大体明らかになっている。ゆえに、臨床症状と遺伝子を適切に組み合わせることにより、掌蹠角化症症候群の主要 18 病型を設定した。

われわれが考案した掌蹠角化症症候群の診断基準と重症度分類の大きな特徴は、多忙な皮膚科外来診療の間でも簡潔に、軽症、中等症、重症のグレード化ができるように配慮したことである

今後はこの希少ではあるが、非常に重要な疾患である掌蹠角化症ならびに掌蹠角化症症候群について難病への登録とガイドライン作成を行いたいと考えている。

E. 結論

われわれは掌蹠角化症の診断基準と重症度分類を作成し、全国疫学調査を施行した。そして掌蹠角化症のうち、より重症度の高い、掌蹠角化症症候群についても診断基準と重症度分類を作成した。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表（平成 26-28 年度）

論文発表

英語論文

1. Yoneda K, Demitsu T, Kakurai M, Narita T, Nakai K, Kubota Y, Ishii N and Hashimoto T: Detection of apoptotic keratinocytes in a case of bullous pemphigoid developed after graft-versus-host disease. *Acta Derm Venereol* 94: 231-232, 2014
2. Moriue T, Yoneda K, Moriue J, Nakai K and Kubota Y: Multi-branched acquired periungual fibrokeratoma. *JAMA Dermatol* 150: 456-457, 2014
3. Yokoi I, Ishikawa E, Koura A, Hosokawa Y, Tamai A, Nakai K, Moriue J, Moriue T, Yoneda K and Kubota Y: Successful treatment of primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma with intralesional methotrexate therapy. *Acta Derm Venereol* 94: 319-320, 2014
4. Inaba Y, Kanazawa N, Furukawa F, Sakurane Y, Nakano H, Sawamura D, Yoneda K, Hamada T and Hashimoto T: Pachyonychia congenita in Japan: report of familial cases with a recurrent KRT16 mutation and review of the literature. *Eur J Dermatol* 24: 122-123, 2014
5. Nakai K, Yoneda K, Haba R, Kushida Y, Katsuki N, Moriue J, Moriue T, Ishikawa E, Inoue S and Kubota Y: Two cases of nevus sebaceous accompanying secondary tumors with β Klotho expression. *J Dermatol* 41: 171-172, 2014
6. Yoneda K, Demitsu T and Kubota Y: Novel *ATP2A2* mutation in a patient with Darier disease. *J Dermatol* 41: 349-350, 2014
7. Nakai K, Yoneda K, Imataki O, Kida J, Moriue T and Kubota Y: Transepidermal growth in disseminated *Fusarium* infection. *J Dermatol* 41: 770-771, 2014
8. Yoneda K, Moriue J, Demitsu T, Ishii N, Kubota Y and Hashimoto T: A case of mucous membrane pemphigoid having autoantibodies solely against the $\gamma 2$ -subunit of laminin-332. *J Dermatol* 41: 766-767, 2014
9. Nakai K, Yoneda K, Murakami Y, Koura A, Maeda R, Tamai A, Ishikawa E, Yokoi I, Moriue J, Moriue T and Kubota Y: Effects of topical N-acetylcysteine on skin hydration/transepidermal water loss in healthy volunteers and atopic dermatitis patients. *Ann Dermatol* 27: 450-451, 2015

10. Demitsu T, Nagashima K, Nakamura T, Nakamura S, Yamada T, Kakurai M, Umemoto N, Dohmoto T, Imagawa I and Yoneda K: Keloidal basal cell carcinoma possibly developed from classical nodulo-ulcerative type of basal cell carcinoma: report of a case. *J Dermatol* 42: 427-429, 2015
11. Nakai K, Yoneda K, Hosokawa Y, Moriue T, Igarashi J, Kosaka H and Kubota Y: Phosphate buffer saline induces filaggrin and differentiation-associated protein expression in human epidermal keratinocyte cell line (HaCaT cells). *Dermatol Sin* 33: 179-180, 2015
12. Yoneda K, Nakai K, Demitsu T and Kubota Y: Polycystic kidney disease with steatocytoma multiplex: Evidences for a disruptive effect of mutated polycystin-1 on keratin 17 polymerisation. *Acta Derm Venereol* 95: 353-354, 2015
13. Koura-Nishiura A, Yoneda K and Kubota Y: Cellulitis-like skin eruption of purulent tenosynovitis caused by *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*. *Acta Derm Venereol* 95: 501-502, 2015
14. Nakai K, Yoneda K, Haba R, Kushida Y, Katsuki N, Moriue J, Moriue T, Koura A, Yokoi I, Ishikawa E, Inoue S and Kubota Y: β Klotho expression is reduced in human non-melanoma skin cancer. *Int J Dermatol* 54: e431-433, 2015
15. Yoneda K and Kubota Y: Lupus pernio-like skin metastasis of adenocarcinoma. *Int J Dermatol* 54: e543-545, 2015
16. Nakai K, Yoneda K, Murakami Y, Koura A, Maeda R, Tamai A, Ishikawa E, Yokoi I, Moriue J, Moriue T and Kubota Y: Effects of topical N-acetylcysteine on skin hydration/trans-epidermal water loss in healthy volunteers and atopic dermatitis patients. *Ann Dermatol* 27: 450-451, 2015
17. Nagashima K, Demitsu T, Nakamura T, Nakamura S, Yamada T, Kakurai M, Umemoto N, Dohmoto T, Imagawa I and Yoneda K: Keloidal basal cell carcinoma possibly developed from classical nodulo-ulcerative type of basal cell carcinoma: report of a case. *J Dermatol* 42: 427-429, 2015
18. Nakai K, Yoneda K, Nakagawa T, Moriue T and Kubota Y: Phosphate buffer saline induces filaggrin and differentiation-associated protein expression in human epidermal keratinocyte cell line (HaCaT cells). *Dermatol Sin* 33: 179-180, 2015
19. Yoneda K: Inherited ichthyosis: syndromic forms. *J Dermatol* 43: 252-263, 2016
20. Yoneda K and Kubota Y: Coccygeal pad associated with neurosyphilis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 30: 1039-1041, 2016
21. Sasaki T, Yoneda K, Yokoi I, Moriue J, Demitsu T and Kubota Y: Comorbidity of dermatofibromas and mucinous nevi. *Int J Dermatol* 55: e53-e55, 2016
22. Nakai K, Yoneda K, Moriue J, Moriue T, Kubota Y: Case of a self-inflicted facial ulcer that improved after sepsis. *J Dermatol* 43: 576-577, 2016

23. Koura-Nishiura A, Yoneda K, Nakai K, Demitsu T and Kubota Y: Clearance of atypical facial necrobiosis lipoidica with tacrolimus ointment. J Eur Acad Dermatol Venereol 30: 383-385, 2016
24. Nakai K, Yoneda K, Moriue J, Moriue T and Kubota Y: Hypokeratosis of multiple Bowen's disease of the palms. Dermatol Sin in press

和文著書

1. 米田耕造：掌蹠角化症、平成 26 年度日本皮膚科学会研修講習会テキスト、日本皮膚科学会研修委員会編、日本皮膚科学会、東京、pp 1-4, 2014
2. 米田耕造：鶏眼、胼胝、皮膚疾患最新の治療 2017-2018，渡辺晋一、古川福実編、南江堂、東京、印刷中

和文論文

1. 森上徹也、森上純子、中井浩三、横井郁美、米田耕造、窪田泰夫：タブレット型コンピュータとオンライン動画共有サービスを用いた小児アトピー性皮膚炎患児とその保護者に対する軟膏外用指導の有用性の検討、西日本皮膚科、77: 59-65, 2015
2. 森上徹也、西浦綾子、佐々木孝志、石川絵美子、玉井明日香、横井郁美、中井浩三、森上純子、米田耕造、窪田泰夫：背部の癢痒性皮膚病変に対する自己外用補助具の開発とその有用性の検討、西日本皮膚科、78: 395-400, 2016

和文その他

1. 米田耕造：本邦における掌蹠角化症の実態解明、厚生労働省難治性疾患等克服研究事業皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患

群の網羅的研究班平成 26 年度～平成 27 年度総合研究報告書、pp 36-39, 2015

2. 米田耕造、中井浩三、出光俊郎、窪田泰夫：ケラチン 17 遺伝子が発症に関与したと考えられた多発性嚢胞腎患者の脂腺嚢腫、第 30 回角化症研究会記録集、pp 13-16, 2016

学会発表

1. 米田耕造：掌蹠角化症、皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究班平成 26 年度班会議、2014 年 11 月 7 日、高松
2. 米田耕造：掌蹠角化症、日本皮膚科学会研修講習会、2014 年 11 月 7 日、高松
3. 西浦綾子、森上純子、米田耕造、窪田泰夫：神経周囲浸潤を伴い再発を繰り返した顔面有棘細胞癌の一例、日本皮膚科学会第 372 回福岡地方会、2015 年 3 月 15 日、福岡
4. 中井浩三、米田耕造、石川絵美子、佐々木孝志、西浦綾子、横井郁美、森上純子、森上徹也、窪田泰夫：香川県では内臓脂肪過剰の尋常性乾癬患者が多い、日本皮膚科学会第 373 回福岡地方会、2015 年 7 月 4 日、久留米
5. 窪田泰夫、森上純子、森上徹也、中井浩三、横井郁美、石川絵美子、西浦綾子、佐々木孝志、玉井明日香、米田耕造：当科におけるインフリキシマブ導入経緯と Drug survival rate について、日本皮膚科学会第 56 回香川地方会、2015 年 4 月 11 日、高松
6. 佐々木孝志、米田耕造、窪田泰夫：Bazin 硬結性紅斑の 1 例、日本皮膚科学会第

56 回香川地方会、2015 年 4 月 11 日、高松

7. 横井郁美、森上純子、佐々木孝志、西浦綾子、石川絵美子、玉井明日香、中井浩三、森上徹也、米田耕造、窪田泰夫：背部に発症した隆起性皮膚線維肉腫の 1 例、日本皮膚科学会第 56 回香川地方会、2015 年 4 月 11 日、高松
8. 米田耕造、窪田泰夫：難聴を伴う掌蹠角化症（古典型ポーウィンケル症候群）モデル細胞の作製（VII）、日本皮膚科学会第 57 回香川地方会、2015 年 10 月 29 日、高松
9. 窪田泰夫、森上徹也、森上純子、中井浩三、横井郁美、玉井明日香、石川絵美子、佐々木 孝志、米田 耕造：レボセチリジン錠の服薬アドヒアランスの解析、日本皮膚科学会第 57 回香川地方会、2015 年 10 月 29 日、高松
10. 横井郁美、森上純子、佐々木孝志、石川絵美子、中井浩三、森上徹也、米田耕造、窪田泰夫：顆粒細胞腫の 1 例、日本皮膚科学会第 57 回香川地方会、2015 年 10 月 29 日、高松
11. 中井浩三、横井郁美、石川絵美子、佐々木孝志、米田耕造、森上純子、森上徹也、窪田泰夫：ニボルマブ投与により白斑が生じた悪性黒色腫の 1 例、日本皮膚科学会第 57 回香川地方会、2015 年 10 月 29 日、高松
12. 米田耕造、金澤伸雄、窪田泰夫、橋本隆：掌蹠角化症について、第 31 回角化症研究会、2016 年 7 月 30 日、東京
13. 米田耕造、金澤伸雄、須賀康、山本明美、秋山真志、窪田泰夫、橋本隆：掌蹠角化

症の診断基準・重症度分類ならびに全国疫学調査、稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班・皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究班平成 28 年度合同班会議、2016 年 10 月 7 日、東京

H . 知的所有権の出願・登録状況（予定を含む）

特になし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究
分担研究報告書

家族性良性慢性天疱瘡

研究分担者 古村 南夫 福岡歯科大学総合医学講座皮膚科学分野 教授

研究要旨

家族性良性慢性天疱瘡は原因遺伝子が特定されたものの、根治的治療法が未確立の再発性・難治性の希少皮膚疾患である。日常・社会生活に支障をきたす重症例も存在するため、早期に客観的な診断基準を確立し、指定難病として一定の基準を満たす患者への医療費助成が望まれていた。本研究では、厚生労働行政に沿った「エビデンスに基づいた医療」のための家族性良性慢性天疱瘡「診療ガイドライン」の作成に向けて調査研究を行う(2014年度)とともに、「指定難病」の認定申請を行うべく「診断基準」と「重症度分類」を作成した(2015年度)。2015年には新たな「難病法」のもと、医療費助成制度も拡充された。また、同年7月1日付の306疾患への指定難病拡大で本症も指定難病(新規)(告示番号161)となった。認定基準、臨床調査個人票に加え、一般向け解説、重症度分類を含む医療従事者向け診断・治療指針やFAQが難病センターHPで公開された(2015年度)。

常染色体性優性遺伝を示す本症は、青壮年期以降に発症し、間擦部を中心とした小水疱、びらん、痂皮形成を特徴とする。病因遺伝子はゴルジ体膜上のカルシウムポンプSPCA1をコードするATP2C1遺伝子で、細胞内カルシウム濃度の調節異常が発症に関与するとされる。約150種の遺伝子変異が既に報告され、変異の部位・種類は多彩である。本症の33家系を遺伝子解析したところ、32種の変異が同定され遺伝子変異の種類・部位と臨床的重症度との間に何らかの関連がある可能性が示唆された。変異による予後の推測や、変異別の特徴的臨床像から障害される機能と重症度の相関解明のために更なる症例の蓄積が必要と考えられた(2014年度)。難病新法施行による新しい臨床調査個人票と難病指定医による高精度データが集約され、今後は研究班への解析データ提供が開始される予定となり本症でも活用が期待される。また、認定基準の改訂、および臨床症状や病因遺伝子の類似性が高い類縁疾患のダリエ病を併せて「指定難病」する場合、遺伝子検査やダリエ病類似の稀な臨床症状についてのデータが役立つ。さらに、次回の改訂に向けて「重症度分類」改訂の試案を作成するなど、今後の政策研究事業の継続に向けた準備も行った(2016年度)。

A. 研究目的

家族性良性慢性天疱瘡は、国内ではこれまでに約300例程度が報告されており、常染色体優性遺伝を示す稀な遺伝性皮膚疾患である、多くが青壮年期に発症し、腋窩・陰股部・頸部・肛囲などの間擦部に水疱やびらん、痂皮を形成する。夏季に悪化し、紫外線や機械的刺激、感染が増悪因子になることがある。生命予後は良好であるが、繰り返すびらん形成と疼痛のために重症患者では日常・社会生活が著しく障害されることが多い。治療は対症療法として、局所への副腎皮質ステロイドや活性型ビタミンD3の外用、レチノイドや免疫抑制剤などの全身療法が報告されているが、それらの効果について一定の知見はなく根治療法も現時点では存在しない。

本疾患はゴルジ体膜上に存在するSPCA1というカルシウムポンプをコードするATP2C1遺伝子の変異で発症することが報告された(Hu Z et al. Nat Genet 2000)。細胞内カルシウム濃度の調節異常が発症に関与するとされるが、これまでに約150種の遺伝子変異が報告されており、変異の部位・種類は多彩である。本研究では33家系の遺伝子解析を行い、臨床像との関連について検討した。久留米大学医学部皮膚科学教室では、患者DNAを用いたPCR法、denaturing gradient gel electrophoresis (DGGE)法、ダイレクトシーケンシング法により、家族性良性慢性天疱瘡の遺伝子解析を行い、複数の新規変異を同定・報告してきた(Hamada T et al. J Dermatol Sci 2008)。具体的には、久留米大学病院皮膚科で遺伝子解析を行った33家系について、それらの診療情報を詳細に比較、検討すると共にATP2C1遺伝子検索を行い、得られた結果に基づいた新たな診断基準の作成と遺伝子変異の種類・部位と臨床的重症度との相関について明らかにすることを目的とした。

また、エビデンスに基づいた医療のための診療ガイドライン作成に向けた取り組みとしては、遺伝子診断項目を含めて作成した診断基準を公開し、さらに病状の程度に見合った公的医療制度拡充が始まったことに対応して、臨床経過で重症度を定量的・客観的に評価できるスコアリングシステムによる重症度分類を実際に運用できるように認定基準とともに作成した。2015年7月1日付の指定難病拡大で、本症も指定難病(新規)(告示番号161)となり、認定基準および臨床調査個人票を公開した。臨床調査個人票に加え、一般向け解説、医療従事者向け診断・治療指針やFAQを難病センターHPに公開した。

家族性良性慢性天疱瘡の臨床現場でみられる問題点として、本症は慢性に経過する生命予後良好な遺伝性皮膚疾患のため、確定診断がなされず、慢性に繰り返す湿疹病変や皮膚表在性真菌症として一般医が経過観察している症例も多い。また、皮疹の部位的な問題もあり、再発のたびに診断不詳のまま異なった医療機関で対症療法を繰り返し受けている患者

も相当数存在すると推測される。

今後、疾患別基盤研究分野の難治性疾患政策研究事業の目的に沿って、科学的エビデンスをさらに集積・分析し、患者の実態把握を行い、客観的な指標に基づく診断基準・重症度分類の改訂や類縁疾患の追加、医療水準の向上などを目指す患者啓発活動などの方策を進めることが重要と考えられる。

B. 研究方法

1) 診療情報収集(2014年度)

2000~2011年に、久留米大学病院皮膚科において遺伝子解析を行った家族性良性慢性天疱瘡33家系の患者について臨床所見を集計し検討した。

2) ATP2C1 遺伝子検査(2014年度)

末梢血由来のゲノムDNAから、PCR法にてATP2C1遺伝子断片を増幅した。ATP2C1遺伝子には28のエクソンが存在し、DGGE法により検索した。変異が疑われた場合、ダイレクトシーケンシング法により遺伝子変異を同定した。

3) 遺伝子異常の部位・種類と臨床的重症度との相関(2014年度)

各患者遺伝子変異と、RNAとタンパク質レベル、臨床症状とを比較解析して遺伝子異常の部位・種類と臨床的重症度との相関について検討した。

4) 診断基準と重症度分類の作成(2015年度)(表)

診療情報および臨床項目として抽出された特徴的所見や、遺伝子変異との関連を取りまとめて、家族性良性慢性天疱瘡の診断基準と、臨床経過を定量的に評価できるスコアリングシステムによる重症度分類を作成した。

5) 重症度分類の改訂試案(2016年度)(表)

重症度分類項目である「症状」のスコアリングについては、「難病指定を受けた皮膚疾患に関する日本皮膚科学会での承認手続」に際し、日本皮膚科学会医療戦略委員会委員からの意見を頂いた。重症度分類の「皮疹の症状」をより具体的に決めたほうがよいのでは、および、「頻度」とするなら、「一時的」は1ヶ月のうち何日などという指摘を受けたため、改訂の準備作業として、現時点での試案を作成した。(倫理面への配慮)

本研究のうち、相手方の同意・協力を必要とする研究、個人情報取り扱いの配慮を必要とする研究、生命倫理・安全対策に対する取組を必要とする研究は、久留米大学の生命の倫理委員会の承認を得て行った(研究番号59)。検体提供にあたり倫理委員会の示すインフォームドコンセントを全ての患者に対して得た。個人情報を伴うアンケート調査・インタビュー調査は含まない。動物実験も含まれていないため、実験動物に対する動物愛護上の配慮等を必要としない。

C. 研究結果

1) *ATP2C1* 遺伝子変異と臨床的重症度の関連性の検討

家族性良性慢性天疱瘡 33 家系に 32 種の変異を検出した。新規の変異を多く認め、32 種のうち 27 種 (84%) が過去に報告の無い新規変異であった。変異の種類は、nonsense と insertion/deletion が各々 11 種 (34%)、missense と splice-site が各々 5 種 (15%)、種類別ではナンセンス変異と欠失・挿入が多く、変異は *SPCA1* 内の様々な部位に存在しホットスポットは認めなかった。存在部位の内訳は、膜ヘリックスが 11/32 種 (34%)、細胞内ドメインが 21/32 種 (66%) で、細胞内ドメインでは A (Actuator) ドメイン 5/21 種、P (Phosphorylation) ドメイン 7/21 種、N (Nucleotide 結合) ドメイン 4/21 種、その他 5/21 種であった。

遺伝子変異の部位・種類には多様性があり、臨床的重症度との有意な相関を明らかにすることは困難であった。

しかし、splice-site 変異患者に軽症例が多い傾向があり、splice-site 変異患者の中で、*SPCA1* 上の変異の部位と重症度については、症例数が少なくはつきりとした傾向をつかむのは困難ではあるものの、軽症例は膜ヘリックスに変異が存在するものにやや多い傾向がみられた。

2) 診断基準の作成・公開 (表)

青壮年期に出現し、間擦部に好発する再発性の水疱・びらんを特徴的徴候とするため、皮疹やその経過に関連する臨床診断項目が主要項目として比較的容易に抽出された。初発年齢については、10 代未満の発症は認められず、20 歳代～50 歳代の発症が 33 例中 80% 以上を占めたため、好発年齢は青壮年期として問題ないと考えられた。再発性で慢性の経過をとるが、皮疹は数ヵ月～数年の周期で増悪、寛解を繰り返すことも特徴的である。常染色体優性遺伝疾患であるが、皮疹の部位の問題で家族内の発症が不明の症例も多く、家族歴が明らかにできない孤発例もこれまでの報告では 3 割程度みられることも記載した。

さらに、臨床診断項目のなかで、主要項目につづく参考項目として、増悪因子と二次感染などの合併症の存在を第一に挙げた。疫学的に有意な相関関係は未だ明らかではないが、臨床経過中にほぼ全例で認められる、高温・多湿・多汗 (夏季)、機械的刺激を増悪因子として示した。悪性腫瘍を併発した例が数例症例報告されているが、悪性腫瘍発生については定まった見解がなく、偶然合併した可能性も否定できないとされるため記載しなかった。さらに、Darier 病 (#MIM124200) は、家族性良性慢性天疱瘡と臨床・病理組織学的に重複する要素を有するが、両疾患の発症には類似する遺伝子背景があり、Darier 病では *ATP2A2* 遺伝子がコードする sacro/endoplasmic reticulum Ca^{2+} + ATPase isoform 2 (SERCA2; *SPCA1* と同じ P-type Ca^{2+}

-ATPase ファミリー) の異常が明らかにされている。この Darier 病にみられるものと類似した臨床症状として、その他の稀な症状の存在 (爪甲の白色縦線条、掌蹠の点状小陥凹や角化性小結節、口腔内～食道病変) を記載した。

病理診断の重要性に関しては、以下に述べる疾患との鑑別を目的とする場合を含めて、病理組織学的な確定診断を行う際に、その所見が重視されることから、診断基準項目のなかで、病理診断項目として臨床的診断項目と並べて記載した。家族性良性慢性天疱瘡の病理組織学的所見の特徴として、光顕上は表皮マルピギー層の基底層直上を中心に棘融解による表皮内裂隙を形成し、裂隙中の棘融解した角化細胞は少数のデスモソームで緩やかに結合しており、崩れかけたレンガ壁 dilapidated brick wall と表現される。

鑑別疾患としては、汎発性に皮疹が拡大した本症の症例で、脂漏性皮膚炎に類似した皮疹が頭部でみられたとの 1 例報告がある。間擦部でも紅斑のみで水疱形成の不明な本症症例と脂漏性皮膚炎は、皮疹だけでなく、増悪・寛解をいずれも繰り返しステロイド外用薬で一時的に軽快するなど、臨床的な類似点もあり、病理組織学的鑑別が必要と考えられる。

本症に真菌、細菌、ウイルスが二次感染し皮疹の増悪、汎発化、自覚症状の悪化や滲出液の出現が生じることがある。また、感染症に対する治療により症状が警戒することがあるため、治療効果による鑑別よりは、家族歴、皮疹の状態と分布、病理組織像、臨床経過などにより鑑別するほうが確実と考えられる。皮膚真菌感染症では、間擦部に生じる疾患で臨床所見の類似した疾患として、最も頻度が高い股部白癬や体部白癬などの生毛部白癬との鑑別がまず必要である。皮疹の特徴としては、円形～楕円形、あるいは環状の発疹で、中心治癒傾向を示し、しかも痒みを伴うなどの間擦部にみられる皮疹が本症と類似している。また、家族性良性慢性天疱瘡の増悪期にみられる浸軟や白苔、びらんを伴う紅斑局面に類似する疾患としては、カンジダ性間擦疹が、さらに、びらんの周囲に小水疱や紅斑が出現し痂皮もみられる場合は皮膚細菌感染症である伝染性膿痂疹や膿痂疹性湿疹との鑑別が問題になる。さらに、Kaposi 水疱様発疹症は単純ヘルペスの初感染あるいは再活性化によって起こる。皮疹部にまず発症し、びらんと水疱の急激な悪化と拡大、強い疼痛を引き起こす時に疑うべきウイルス二次感染として知られている。また、紅斑局面を生じることが多い炎症性角化症では、乾癬のうち間擦部に皮疹が出現する inverse psoriasis に加えて、家族性良性慢性天疱瘡と臨床・病理組織学的に重複する要素を有する遺伝性角化症の Darier 病との鑑別も必要となり、病理組織学的な棘融解像の分布の違いを確認する。皮膚腫瘍では、鼠径部や腋窩に発生する乳房外パジェット病も病理組織学的に鑑別が可能である。さらに、自己免疫性

水疱症のうち、尋常性天疱瘡および増殖性天疱瘡が類似した臨床像と病理組織像を示すことがある。病理組織像の詳細な鑑別に加えて、家族歴、天疱瘡抗体の検出（デスモグレインを用いた ELISA 法または蛍光抗体法）にて鑑別する。基本的には、本症では直接蛍光抗体法にて自己抗体が検出されなければ、鑑別が可能となるため病理所見の項に記載した。

確定診断については“確定”に記載のとおりである。皮疹・自覚症状が主要項目 a. に合致しても、家族歴のはっきりしない孤発例や発症時期や経過が典型例と異なるものでは主要項目の“a,b,c”を全て満たすことはできないため、遺伝子診断で *ATP2C1* 遺伝子変異陽性の場合に確定とする。

他方、注）として診断基準に記載されているように、“1. 主要項目 a.” が一致する、すなわち本症と類似した皮疹を示す一連の疾患との鑑別が必要である（上記“鑑別疾患”についての記載を参照）。確定診断に際して、本症は再発性で慢性の経過をとるため、発症初期で増悪期が認められないものについては、後日再度増悪があるかどうかを再度確認する必要がある。

3) 重症度分類の作成・公表と改訂試案作成(表)

重症度分類については、スコアリングシステムを採用し、皮疹面積、皮疹部の症状および悪臭、治療による改善効果と経過、の 3 項目について、スコア 0~3 の 4 段階評価を行い、その合計点数により判定することとした。重症度については、8 点以上を重症、3~7 点を中等症、2 点以下を軽症とした。以前、研究班では、皮疹の部位の数に基づいた重症度分類を提案していたが、スコア化するにあたり複数の評価基準によるスコアを合算する方法が妥当と今回判断したため、皮疹の体表面積に占める割合を分類したスコアに加えて、症状と経過の重篤度のスコアを合計して判断する形式に変更した。今回作成した重症度分類によれば、今回の 33 症例中重症は 1 - 2 例、中等症は 10 例弱、軽症が 20 例前後になると考えられる。今後も臨床経過や合併症についてさらに診療情報を収集して検討する必要がある。

ATP2C1 遺伝子検査は確定診断のために重要と考えられるが、診断基準項目としては臨床的診断基準、病理診断項目を記載し、診断基準項目とともに遺伝子診断として併記した。しかし、皮膚における *ATP2C1* 遺伝子発現と SPCA 1 タンパク質の発現を調べる real-time PCR 法や免疫組織化学染色の有用性はこれまでの我々の検討結果からも未だ明確ではなく、これらを補助診断項目として診断基準に追加を考慮することは、収集症例が少ないことや全ての施設で簡便に施行できる検査ではないことから、今後さらに検討する必要がある。

D. 考察

本研究では、国内外から収集した家族性良性慢性天疱瘡 33 家系について、診療情報の検討と *ATP2C1*

遺伝子検査を行った。ほとんどの症例が青年期以降に発症し、間擦部に限局して小水疱とびらんを繰り返す臨床像であった。*ATP2C1* 遺伝子検査では、全ての症例において変異を検出し 32 種のうち 27 種が新規のものであったが、変異には多様性があり、遺伝子変異の部位・種類と臨床的重症度との有意な相関について確認することは困難であった。

しかしながら、認められた傾向として、splice-site 変異患者に軽症例が多く、splice-site 変異患者の中で、SPCA1 上の変異の部位と重症度については、症例数が少なくはっきりとした傾向の確認は困難ではあるものの、軽症例は膜ヘリックスに変異が存在するものにやや多い傾向がみられた。本症の発症病態として nonsense 変異、frame shift では nonsense-mediated mRNA decay により SPCA1 のタンパク発現量が減少し発症に関わると考えられる。その一方、splice-site 変異では SPCA1 のタンパク発現量は保たれるが、機能不全のポンプが発現し発症に関わると考えられる。これらの差異が臨床的な重症度の差として表れる可能性があり、変異の検索により予後の推測が可能かもしれない。また、スプライトサイト変異、ミスセンス変異ではそれぞれの症例で障害されているポンプの機能が異なっていると仮定すると、変異による特徴的な臨床像を明らかにしたうえで、障害される機能と臨床症状の重症度などの相関の検討のためには、今後の更なる症例の蓄積が必要である。

これまでの遺伝子診断の成果が評価され、本疾患の遺伝子検査依頼が寄せられている状況であり、遺伝子検査の結果は個々の患者に正確な診断をもたらす、稀な遺伝病の症状・経過に対する適切な説明を行うことを可能にする「インフォームド Consent」の理念に沿った医療提供につながる。また、診療ガイドライン作成の一環としての診断基準と重症度分類を元に、個々の症例においてエビデンスに基づいて適切な治療が行われることが期待される。

E. 結論

家族性良性慢性天疱瘡は原因遺伝子が特定されたものの、根治的治療法が未確立の再発性・難治性の希少皮膚疾患である。日常・社会生活に支障をきたす重症例も存在するため、早期に客観的な診断基準を確立し、指定難病として一定の基準を満たす患者への医療費助成が望まれてきた。

本研究では、厚生労働行政に沿った「エビデンスに基づいた医療」のための家族性良性慢性天疱瘡「診療ガイドライン」の作成に向けて調査研究を行い(2014 年度)、「指定難病」の認定申請を行うべく「診断基準」と「重症度分類」を作成した(2015 年度)。2015 年には新たな「難病法」のもと、医療費助成制度も拡充された。同年 7 月 1 日付の 306 疾患への指定難病拡大で本症も指定難病(新規)(告示番号 161)となった。認定基準、臨床調査個人票に加え、一般

向け解説，重症度分類を含む医療従事者向け診断・治療指針や FAQ が難病センターHP で公開された (2015 年度)。

今後，診療ガイドラインの作成により社会的認知度が高まり，サポート体制も拡充されると考えられる。しかし，その基本となる，本疾患の疫学調査や実態把握は今日まで十分に行われていない。治療方法や経過を含めた臨床個人調査票のデータを基にした，全国的なアンケート調査を実施して，本疾患の正確な背景を明らかにする必要がある。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表 (平成 26 ~ 28 年度)

1. 論文発表

1) Matsuda M, Hamada T, Numata S, Teye K, Okazawa H, Imafuku S, Ohata C, Furumura M, Hashimoto T. Mutation-dependent effects on mRNA and protein expressions in cultured keratinocytes of Hailey-Hailey disease. *Exp Dermatol* 23:514-6, 2014

2) 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):788-9, 2015.

3) 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):1646-8, 2015.

2. 学会発表

1) 飯島茂子，神崎美玲，真壁 郁，濱田尚宏，古賀弘嗣，石井文人，大畑千佳，古村南夫，橋本 隆：特異な臨床像と経過を示した Hailey-Hailey 病の兄妹例 遺伝子解析での確定例，第 113 回日本皮膚科学会総会，2014

H . 知的財産権の出願・登録状況

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**

表皮下自己免疫性水疱症

研究分担者	大畑千佳	久留米大学	准教授
研究協力者	石井文人	久留米大学	准教授
	大山文悟	久留米大学	講師

研究要旨

表皮下自己免疫性水疱症の研究として、H26 年度より疱疹状皮膚炎について検討した。初年度（H26 年度）は過去 35 年間にわたる疱疹状皮膚炎の日本人症例 91 例の報告を解析した結果（Ohata C, et al, Clin Dev Immunol 2012）を踏まえて、疱疹状皮膚炎の診断基準案と重症度分類案を作成し、班会議の討議を経て暫定版を完成させた。また、疱疹状皮膚炎についての全国アンケート調査もスタートさせた。H27 年度は疱疹状皮膚炎の全国疫学調査のデータ収集を終了し

H28 年度にデータ解析を行った。この疫学調査の結果を H26 年度より作成を手掛けていた診断基準と重症度分類およびガイドライン改訂に反映させ、班会議の討議を踏まえて修正し最新版を完成させた。

A．研究目的

表皮下自己免疫性水疱症の研究の目的は、日本人患者の疫学調査を行い遺伝学的背景があるかどうかを確認することである。また、臨床的特徴をまとめ、疾患ガイドライン、診断基準、重症度分類、標準的治療法を確立することも目的とする。特に、本分担研究者は 2012 年に過去 35 年間にわたる疱疹状皮膚炎の日本人症例 91 例について英文と邦文のすべての報告を解析し、日本人に特有の症状や、HLA アレルが存在する可能性を指摘している（Ohata C, et al, Clin Dev Immunol 2012）。また、H27 年度に本邦のジューリング疱疹状皮膚炎患者 21 名について、臨床所見および臨床検査所見を詳細に検討した結果を論文発表している（Ohata C, et al, Br J Dermatol 2015）。

B．研究方法

本邦のジューリング疱疹状皮膚炎患者 21 名について、臨床所見および臨床検査所見を詳細に検討した。その結果を論文発表するとともに（Ohata C, et al, Br J Dermatol 2015）、H26 年度作成した診断基準と重症度

分類に付随する疾患概要の作成の参考資料とした。

表皮下自己免疫性水疱症に関しては大畑千佳が研究分担者であり、石井文人、大山文悟が研究協力者である。H26 年度は、1976 年から 2011 年の 35 年間に報告された本邦疱疹状皮膚炎 91 例の報告の内容を基に、診断基準と重症度分類の作成を試みた。また、日本国内の大学皮膚科、そして皮膚科専門医研修施設に該当患者の有無を問い合わせ、該当患者が存在する施設には、疫学調査を依頼するという全国規模の疫学調査を計画した。H27 年度は疫学調査の取りまとめを行い、H28 年度にデータ解析を行い治療のガイドラインを改訂した。

（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。研究プロトコル、患者への説明文書ならびに同意書の様式等について、ヘルシンキ宣言および我が国の各倫理指針に従い、倫理的および科学的側面から審査される。本研究で実施する研究ならびに臨床試験はすでに倫理委員会により承認済みのもおよび新規に実施計画書が作成され倫理委員会による審査を受けるものからなる。

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

C . 研究結果

本邦の疱疹状皮膚炎患者 21 名について、臨床所見および臨床検査所見を詳細に検討し報告した (Ohata C, et al, Br J Dermatol 2015)内容を踏まえて、疾患概要を作成した。

< 疱疹状皮膚炎 >

1. 概要

疱疹状皮膚炎は自己免疫性水疱症の一種であり、慢性再発性に痒みの強い小水疱が四肢伸側や臀部に好発する。蛍光抗体直接法で

真皮乳頭層に IgA の顆粒状沈着を認める。欧米では必発のグルテン過敏症の合併は、本邦患者においてはまれである。

2. 原因

疱疹状皮膚炎は欧米人に多い疾患であり、通常、グルテン過敏性腸症(セリアック病)を合併している。本邦ではもともとセリアック病は稀であり、疱疹状皮膚炎患者においても合併はほとんど報告されていない。これまでの本邦報告例では、グルテン除去食はほとんど行われておらず、ダブソンにて軽快・寛解している。欧米では HLA-DQ2, DQ8 との相関が知られているが、本邦では HLA-DQ2 を有する患者が 3 割強存在する。近年、抗表皮トランスグルタミナーゼ抗体 (IgA) が疱疹状皮膚炎の主要な抗体であることが明らかになった。本邦では約 4 割の患者が IgA 抗表皮トランスグルタミナーゼ抗体を有する。しかし、欧米患者に比べ頻度が著しく低く、グルテン過敏性腸症の合併もきわめてまれであることから、他の病因があることが推測される。

3. 症状

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

4. 治療法

欧米では疱疹状皮膚炎はグルテン過敏症の皮膚症状としてとらえられているため、厳格なグルテン除去食が標準的に行われている。一方、本邦ではグルテン除去食はほとんど行われず、約 75%の症例がダブソンで軽快している。以上より、本邦ではまずダブソン 50-75mg/日投与を行うことが推奨される。症状に応じ適宜増減する。ステロイド外用剤の併用も有効である。

5. 予後

慢性再発性に経過する。再燃時にはダブソンの再投与や増量が必要である。

全国疫学調査を 106 の専門医主研修施設および 549 の研修施設の計 655 施設に送付したところ、60(56.6%)の専門医主研修施設および 208(37.9%)の研修施設の計 268 施設(40.9%)より回答があった。回答を集計すると 2013 年の 1 年間で 21 名の疱疹状皮膚炎が

存在し、2011年から2013年までの3年間で未治療の新患数は16名存在したという結果であった。患者が存在したいずれの施設からも二次調査への協力の承諾を得、H27年末で11名分の二次調査票が回収できた。

11名中1名は疱疹状皮膚炎に該当しなかったため、10名についてデータを検討した(末尾にデータを掲載)。男性5名、女性5名、診断確定時の平均年齢は63.6歳であり、好発部位は肘部、臀部、膝蓋であった。紅斑と水疱が主症状であり、混在しているものがほとんどであった。ほとんどの患者に痒みがあったが、入院治療を要するケースはなかった。明らかなグルテン過敏症の併発はなく、既往歴としてはアルコール性肝障害、脳梗塞、高尿酸血症、慢性胃炎が各1名であった。疱疹状皮膚炎の家族歴は全例でなく、グルテン過敏症の家族歴もなかった。診断のために用いた検査として、蛍光抗体直接法、病理組織検査がほとんどの症例で行われており、蛍光抗体間接法は約1/3でしか行われていなかった。抗組織グルタミナーゼ抗体、抗表皮グルタミナーゼ抗体やHLAの検査はほとんど行われていなかった。病理検査所見としては2/3で真皮乳頭部でのmicroabscessが認められた。またその半分に好酸球浸潤が附随していた。蛍光抗体直接法の表皮基底膜へのIgA沈着パターンは8例が顆粒状、3例が細線維状であり(重複例あり)、5例がIgA以外にC3沈着を伴っていた。蛍光抗体間接法は施行した全例で陰性であった。9例が治療を行うことで寛解しており、レクチゾール、外用ステロイド剤が多くの症例で用いられていた。多くの症例でレクチゾールが効果的な治療薬として評価されていた。また、寛解後にもレクチゾールの内服を継続する例が多かった。

D. 考察

上記の結果をもとに、疾患概要、診断基準、重症度分類を作成し、班会議での検討をもとに改定したものを下記に記す。

< 疱疹状皮膚炎疾患概要 >

1. 概要

疱疹状皮膚炎は自己免疫性水疱症の一種であり、慢性再発性に痒みの強い小

水疱が四肢伸側や臀部に好発する。蛍光抗体直接法で真皮乳頭層にIgAの顆粒状(もしくは細線維状)沈着を認める。欧米では必発のグルテン過敏症の合併は、本邦患者においてはまれである。

2. 原因

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

3. 症状

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

4. 治療法

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

する。ステロイド外用剤の併用も有効である。

5. 予後

慢性再発性に経過する。再燃時には DDS の再投与や増量が必要である。

< 診断基準 >

Definite、Probable を対象とする。

疱疹状皮膚炎の診断基準

A 症状

1. 痒みの強い数ミリ大の小水疱が紅斑とともに四肢伸側や臀部などに集簇する

B 検査所見

1. 蛍光抗体直接法所見： 真皮乳頭層に IgA の顆粒状（もしくは細線維状）沈着を認める
2. 病理所見： a. 表皮下水疱の像を呈する b. 乳頭層に好中球の集簇を認める

（a, b のどちらか一方を満たす）

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

他の自己免疫性水疱症（特に線状 IgA 水疱性皮膚症、水疱性類天疱瘡など）

注）IgA 抗表皮トランスグルタミナーゼ抗体陽性例は疱疹状皮膚炎を示唆するが、それだけで他の自己免疫性水疱症を鑑別できるものではない。

< 診断のカテゴリー >

Definite：A と B のすべての項目を満たし、C の鑑別すべき疾患を除外したもの

Probable：A および B の 1. を満たし C の鑑別すべき疾患を除外したもの

Possible：A および B の 1. を満たすが、C の鑑別疾患を除外できないもの

< 重症度分類 >

皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究 研究班で作成した重症度分類を用いて 14 点以上を対象とする。

	臨床像				治療の反応性
	紅斑	水疱	びらん	瘙痒	
無症状	0	0	0	0	
軽症	1	1	1	1	1
中等症	2	2	2	2	2
重症	3	3	3	3	3

5 点以下 : 軽症

6-13 点 : 中等症

14 点以上 : 重症

紅斑

無症状：紅斑を認めない。

軽 症：面積に関わらず、軽度の紅斑が見られる。

中等症：紅斑が体表面積の 10% 未満に見られる。

重 症：紅斑が体表面積の 10% 以上に見られる。

水疱

無症状：水疱を認めない。

軽 症：3 個以下の水疱が見られる。

中等症：4 個以上 10 個未満の水疱が見られる。

重 症：10 個以上の水疱が見られる。

びらん

無症状：びらんを認めない。

軽 症：面積に関わらず、軽度のびらんが見られる。

中等症：びらんが体表面積の 10% 未満に見られる。

重 症：びらんが体表面積の 10% 以上に見られる。

瘙痒

無症状：瘙痒を認めない。

軽 症：ビジュアルアナログスケール（VAS）で 1mm 以上 34mm 以下。

中等症：VAS で 35mm 以上 69mm 以下。

重 症：VAS で 70mm 以上。

治療の反応性

- < 治療開始 1 ヶ月以上してから判断する >
- 軽 症：ステロイド外用剤などの外用療法のみで寛解する。
- 中等症：DDS などの内服療法を行うことで寛解する。
- 重 症：DDS などの内服療法を行っても寛解しない。

E . 結論

今後、多くの医療機関で、上記の疾患概要、診断基準、重症度分類を広く活用してもらい、症例の蓄積を図っていく。特に、アンケート調査の結果から誤診例が存在する可能性が明らかとなったため、診断基準の周知は極めて重要だと考える。本研究の結果を発信することで厚生労働行政の施策等への活用の可能性(施策への直接反映の可能性、政策形成の過程等における参考として間接的に活用される可能性) が期待できる。

F . 健康危険情報

なし。

G . 研究発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

1 . 論文発表

(英文)

- Demitsu T, Yamada T, Nakamura S, Kakurai M, Dohmoto T, Kamiya K, Aoyama Y, Iwatsuki K, Yamagami J, Ohyama B, Ohata C, Koga H, Hashimoto T: Detection of autoantibodies to precursor proteins of desmogleins in sera of a patient with Bowen carcinoma. *Acta Derm Venereol* 94(5):601-603, 2014.
- Espana A, Koga H, Suarez-Fernandez R, Ohata C, Ishii N, Irrarrazaval I, Teye K, Ohyama B, Hashimoto T: Antibodies to the amino-terminal domain of desmoglein 1 are retained during transition from pemphigus vulgaris to pemphigus foliaceus. *Eur J Dermatol* 24(2):174-179, 2014.
- Hayakawa T, Furumura M, Fukano H, Li X, Ishii N, Hamada T, Ohata C, Tsuruta D, Shimozato K, Hashimoto T: Diagnosis of oral mucous membrane pemphigoid by means of combined serologic testing. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 117(4):483-496, 2014.
- Iijima S, Hamada T, Kanzaki M, Ohata C, Hashimoto T: Sibling cases of hailey-hailey disease showing atypical clinical features and unique disease course. *JAMA Dermatol* 150(1):97-99, 2014.
- Karashima T, Furumura M, Ishii N, Ohyama B, Saruta H, Natsuaki Y, Nakama T, Ohata C, Tsuruta D, Hitomi K, Hashimoto T: Distinct protein expression and activity of transglutaminases found in different epidermal tumors. *Exp Dermatol* 23(6):433-435, 2014.
- Kusuhara M, Qian H, Li X, Tsuruta D, Tsuchisaka A, Ishii N, Ohata C, Furumura M, Hashimoto T: Mouse bone marrow-derived dendritic cells can phagocytize the *Sporothrix schenckii*, and mature and activate the immune response by secreting interleukin-12 and presenting antigens to T lymphocytes. *J Dermatol* 41(5):386-392, 2014.
- Li X, Ishii N, Ohata C, Furumura M, Hashimoto T: Signalling pathways in pemphigus vulgaris. *Exp Dermatol* 23(3):155-156, 2014.
- Li X, Qian H, Ono F, Tsuchisaka A, Krol RP, Ohara K, Hayakawa T, Matsueda S, Sasada T, Ohata C, Furumura M, Hamada T, Hashimoto T: Human dermal fibroblast migration induced by fibronectin in autocrine and paracrine manners. *Exp Dermatol* 23(9):682-684, 2014.
- Matsuda M, Hamada T, Numata S, Teye K, Okazawa H, Imafuku S, Ohata C, Furumura M, Hashimoto T: Mutation-dependent effects on mRNA and protein expressions in cultured keratinocytes of Hailey-Hailey disease. *Exp Dermatol* 23(7):514-516, 2014.
- Matsuda M, Ohata C, Hamada T, Oiso N, Tsuruta D, Furumura M, Hashimoto T: Late-onset Brooke-Spiegler syndrome with family histories of various cancers. *J Dermatol* 41(5):454-456, 2014.
- Ohata C: Hailey-Hailey disease. *Cutis* 94(1):8, 33-34, 2014.
- Ohata C, Fukuda S, Hashikawa K, Ishii N, Hamada T, Nakama T, Furumura M, Tsuruta D, Ohshima K, Hashimoto T: Molluscum Contagiosum With CD30+ Cell Infiltration in a Patient With Mycosis Fungoides. *Am J Dermatopathol* 36(8):685-687, 2014.
- Ohata C, Ishii N, Furumura M: Locations of acantholysis in pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. *J Cutan Pathol* 41(11):880-889, 2014.
- Qian H, Kusuhara M, Li X, Tsuruta D, Tsuchisaka A, Ishii N, Koga H, Hayakawa T,

- Ohara K, Karashima T, Ohyama B, Ohata C, Furumura M, Hashimoto T: B-cell activating factor detected on both naive and memory B cells in bullous pemphigoid. *Exp Dermatol* 23(8):596-605, 2014.
15. Saruta H, Ohata C, Muto I, Yoshimura K, Inoue Y, Hamada T, Furumura M, Hashimoto T: Adenocarcinoma of Moll's gland with multiple metastases. *Eur J Dermatol* 24(2):269-271, 2014.
 16. Sasai S, Nishikawa R, Ohzono A, Hayakawa T, Tsuruta D, Kudoh K, Kikuchi T, Hashiguchi M, Ohata C, Furumura M, Koga H, Ishii N, Hashimoto T: Characterization of two cases of bullous pemphigoid reactive only with BP230 on Japanese enzyme-linked immunosorbent assays. *Acta Derm Venereol* 94(6):734-736, 2014.
 17. Teye K, Hamada T, Krol RP, Numata S, Ishii N, Matsuda M, Ohata C, Furumura M, Hashimoto T: Homozygous deletion of six genes including corneodesmosin on chromosome 6p21.3 is associated with generalized peeling skin disease. *J Dermatol Sci* 75(1):36-42, 2014.
 18. Tsuchisaka A, Kawano H, Yasukochi A, Teye K, Ishii N, Koga H, Sogame R, Ohzono A, Krol RP, Kawakami T, Furumura M, Ohata C, Li X, Hashimoto T: Immunological and Statistical Studies of Anti-BP180 Antibodies in Paraneoplastic Pemphigus. *J Invest Dermatol* 134(8):2283-2287, 2014.
 19. Yoshimura K, Ishii N, Hamada T, Abe T, Ono F, Hashikawa K, Fukuda S, Ohyama B, Koga H, Sogame R, Teye K, Ochiai T, Nakajima H, Nakajima K, Iijima S, Kanzaki M, Kojima K, Nagatani T, Fujimoto W, Karashima T, Nakama T, Ohata C, Furumura M, Tsuruta D, Hashimoto T: Clinical and immunological profiles in 17 Japanese patients with drug-induced pemphigus studied at Kurume University. *Br J Dermatol* 171(3):544-553, 2014.
 20. 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.
 21. Ohata C, Imamura T, Nakama T: Cutaneous Metastasis of Cecal Carcinoma With Epidermotropism. *Dermatol Surg* 41(7):854-856, 2015.
 22. Ohata C, Ishii N, Furumura M, Nakama T: Adnexal involvement in bullous pemphigoid. *J Cutan Pathol* 42(8):587-590, 2015.
 23. Ohata C, Ishii N, Koga H, Fukuda S, Tateishi C, Tsuruta D, Furumura M, Hashimoto T: Coexistence of autoimmune bullous diseases (AIBDs) and psoriasis: A series of 145 cases. *J Am Acad Dermatol* 73(1):50-55, 2015.
 24. Ohata C, Matsuda M, Hamada T, Shintani T, Muto I, Nagata H, Furumura M, Nakama T: Loss of heterozygosity in a case of glomuvenous malformations. *J Dermatol* 42(6):646-647, 2015.
 25. Ohata C, Nii S, Furumura M, Nakama T: Vesicles and pustules on the fingers as an initial manifestation of eosinophilic pustular folliculitis. *J Dermatol* 42(9):914-915, 2015.
 26. Ohata C, Shintani T, Arakawa M, Yoshimura K, Ohyama B, Ishii N, Ono F, Hamada T, Karashima T, Furumura M: Frequent office visits for injections may reduce adalimumab survival rate in patients with psoriasis. *J Dermatolog Treat* 26(4):312-313, 2015.
 27. Tani N, Kimura Y, Koga H, Kawakami T, Ohata C, Ishii N, Hashimoto T: Clinical and immunological profiles of 25 patients with pemphigoid gestationis. *Br J Dermatol* 172(1):120-129, 2015.
 28. Tsuchisaka A, Ishii N, Hamada T, Teye K, Sogame R, Koga H, Tsuruta D, Ohata C, Furumura M, Hashimoto T: Epidermal polymeric immunoglobulin receptors: leads from intraepidermal neutrophilic IgA dermatosis-type IgA pemphigus. *Exp Dermatol* 24(3):217-219, 2015.
 29. 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 a thymoma in a patient with pemphigus foliaceus. *Br J Dermatol* 173(1):268-271, 2015.
 30. Ohata C, Ohyama B, Nagata H, Saruta H, Furumura M, Nakama T: Successful treatment with adalimumab in a patient with psoriasis vulgaris after infliximab-related liver injury. *J J Expt Derm Res* 1(4):014, 2015.
 31. Ohata C, Ohyama B, Ono F, Karashima T, Hamada T, Ishii N, Natsuaki Y, Saruta H, Gohara M, Tani N, Furumura M, Nakama T: Opinions of Japanese patients with psoriasis regarding treatment with

- biological agents. *J J Expt Derm Res* 1(4):015, 2015.
32. 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* 174(4):925-927, 2016.
 33. 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.
 34. Ohata C, Ohyama B, Nagata H, Furumura M, Nakama T: Comparative Study of Direct Immunofluorescence in Discoid Lupus Erythematosus and Bullous Pemphigoid. *Am J Dermatopathol* 38(2):121-123, 2016.
 35. Ohata C: Dermatitis herpetiformis: A cutaneous gluten-related disorder with possible exception in Asian patients. *J Dermatol Res Ther* 2(6):039, 2016.
 36. Ohata C: Brown macule on the waist. *Cutis* 97(3):169-172, 2016.
 37. Ohata C, Imamura T: Painful purple toes. *Cutis* 98(3):E8-E10, 2016.
- (邦文)
1. 大畑千佳 :【自己免疫性疾患としての水疱症】日本人ジューリング疱疹状皮膚炎の特徴. *アレルギー・免疫* 21(11):1734-1739, 2014.
 2. 大畑千佳 :医療の最前線シリーズ 生物学的製剤による乾癬治療. *久留米医学会雑誌* 78(2-4):51-58, 2015
 3. 大畑千佳, 濱田尚宏, 小野文武, 荒木由布子, 角間辰之, 橋本隆:魚鱗癬におけるリペアクトの臨床効果の検討. *薬理と治療* 43(2):175-180, 2015
 4. 大畑千佳 :本邦の疱疹状皮膚炎の現状. *皮膚病診療* 38(11):1062-1066, 2016.
- ## 2. 学会発表
1. Chika Ohata, Norito Ishii, Minao Furumura, Takashi Hashimoto. Locations of acantholysis in pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. 17th Joint Meeting of The International Society of Dermatopathology. March 19-20, 2014. Denver, CO. USA
 2. 大畑千佳, 大山文悟, 小野文武, 辛島正志, 濱田尚宏, 石井文人, 夏秋洋平, 猿田寛, 合原みち, 谷直実, 古村南夫, 名嘉眞武国 久留米大学皮膚科における乾癬患者実態調査 2014 第 29 回日本乾癬学会 2014.9.19-20 高知
 3. Chika Ohata, Norito Ishii, Minao Furumura, Takekuni Nakama. Reappraisal of the histopathological features of bullous pemphigoid. 18th Joint Meeting of The International Society of Dermatopathology. March 18-19, 2015. San Francisco, CA. USA
 4. Chika Ohata, Mitsuhiro Matsuda, Takahiro Hamada, Kwesi Teye, Sanae Numata, Takako Shintani, Ikko Muto, Minao Furumura, Takekuni Nakama. Loss of heterozygosity in a case of glomuvenous malformations. 73rd Annual Meeting of American Academy of Dermatology. March 20-24, 2015. San Francisco, CA. USA
 5. Chika Ohata, Bungo Ohyama, Fumitake Ono, Tadashi Karashima, Takahiro Hamada, Norito Ishii, Yohei Natsuaki, Hiroshi Saruta, Michi Gohara, Naomi Tani, Minao Furumura, Takekuni Nakama. The impact of biological agents on Japanese patients with psoriasis. 23rd World Congress of Dermatology. June 8-13, 2015, Vancouver, Canada
 6. 大畑千佳, 大山文悟, 永田寛, 猿田寛, 古村南夫, 名嘉眞武国 インフリキシマブによる肝障害が疑われた尋常性乾癬の1例 第30回日本乾癬学会 2015.9.4-5 名古屋
 7. 大畑千佳, 荒川正崇, 石井文人, 名嘉眞武国, 橋本隆 人工流産後も長期間難治であった妊娠性疱疹の血清学的検討 第37回水疱症研究会 2015.9.26-27 福島
 8. Chika Ohata, Hiroshi Saruta, Yohei Natsuaki, Koichi Ohshima, Takekuni Nakama. Primary cutaneous aggressive epidermotropic CD8+ T-cell lymphoma: A rare entity with aggressive clinical behavior and poor prognosis. 19th Joint Meeting of The International Society of Dermatopathology. March 2-3, 2016. Washington, VA. USA
 9. Chika Ohata, Norito Ishii, Hiroshi Koga, Takekuni Nakama. A clinical and serological study of linear IgA bullous dermatosis. 74th Annual Meeting of American Academy of Dermatology. March 4-8, 2016. Washington, VA. USA
 10. 大畑千佳, 大山文悟, 猿田寛, 阿部敏郎, 嘉多山絵理, 名嘉眞武国 PASE 質問票による関節症性乾癬の評価 第31回日本乾癬学会 2016.9.2-3 宇都宮
 11. 4. Chika Ohata, Norito Ishii, Hiroshi Koga, Takekuni Nakama. Reappraisal of the

histopathological features of pemphigus and pemphigoid Pathogenesis of pemphigus and pemphigoid 2016. September 5-7. Munich Germany

12. 5. Chika Ohata, Eri Katayama, Hiroshi Saruta, Aya Nanri, Takekuni Nakama. Syringomatous carcinoma with vascular wall invasion. XXXVII Symposium of the International Society of Dermatopathology. October 6-8, 2016. Lima Peru

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

本邦における化膿性汗腺炎の診断基準、重症度分類の作成と全国調査

研究分担者 照井 正 日本大学医学部皮膚科学系皮膚科学分野 教授
研究協力者 葉山 惟大 日本大学医学部皮膚科学系皮膚科学分野 助教

研究要旨

化膿性汗腺炎は患者の QoL を著しく障害するにも関わらず、本邦では診断基準や重症度分類が存在しなかった。本研究では海外の文献を参考に診断基準と重症度分類を作製した。平成 26 年～28 年度にかけてアンケート方式による疫学調査を全国の臨床研修指定病院に対し行った。最終的に全国 58 施設より 300 名の患者の情報が寄せられている。統計学的に解析した結果、海外と異なり本邦では男性優位であり、肥満や糖尿病などの背景因子が少ないことが分かった。

A．研究目的

化膿性汗腺炎は患者の QoL を著しく障害する疾患にも関わらず、本邦では診断基準や重症度分類が存在しなかった。我々は海外文献を参考にし、本邦における診断基準と重症度分類を作製した。また本邦での本疾患の実態を調査するために疫学調査をおこなった。

B．研究方法

診断基準、重症度分類は海外の報告を参考に作成した。

疫学調査は郵送によるアンケート形式で行い。日本皮膚科学会の定める臨床研修施設（670 施設）に発送した平成 26 年度に 1 次アンケートを施行した。当初は大学病院のみに送付したが、症例数が少ないため大学病院以外の臨床研修指定施設にも送付した。1 次アンケートでは疫学調査参加の可否と患者数を調査した。さらに平成 27 年度には 2 次アンケートを施行した。このアンケートで患者の背景、作製した診断基準と重症度との相違点、治療法、予後を調べた。

（倫理面への配慮）

疫学調査において（主に 2 次アンケートにて）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「化膿性汗腺炎の疫学調査」として申請し、承認を得た。承認番号：RK-15310-11

C．研究結果

（1）診断基準の作成

海外ではガイドライン（Zouboulis CC et al. J Eur Acad Dermatol Venereol. 29: 619-44, 2015）が制定されており、化膿性汗腺炎は「再発性の炎症が反転領域に 6 カ月のうち 2～3 カ月継続する。臨床症状としては結節、瘰癧、癬痕を示す。」と定義されている。本調査での基準もこの定義を参考に作成した。なお海外の基準では病理組織は必須ではないが、本研究では調査のために組織学的診断項目を設けた。

：臨床診断項目：腋窩、鼠径部、臀部に下記の症状を有する。

繰り返す膿瘍または排膿。
癬痕または結節・索状硬結。
瘰癧。

：組織学的診断項目

毛包の角栓形成と毛包内への白血球の浸潤。
真皮での瘰癧あるいは類洞の存在。

臨床診断項目のうち 1 部位では ~ の 2 項目以上または 2 部位以上で ~ の 1 項目以上を満たし、かつ組織学的診断項目の ~ を満たす症例を化膿性汗腺炎とする。組織学的項目を満たさない場合は疑診例とする。γセクレターゼ遺伝子の変異がある場合は疑診例でも確定診断とする。

かつ下記の疾患を除外できる。

除外項目：癬、癰、毛巣洞、放線菌感染、ネコひっかき病、皮膚腺病、鼠径リンパ肉芽腫症、クローン病および潰瘍性大腸炎の肛門周囲病変、悪性腫瘍。

また臀部慢性膿皮症は臀部発生例の別称であり、海外では同一の疾患とみなされている。そのため本基準でも化膿性汗腺炎に含める。

近年、家族性に発症する化膿性汗腺炎が見つかっており、このような家系では γ セクレターゼ遺伝子に変異がみついている (Wang B et al, Science; 330: 1065, 2010)。疾患特異性があると考えられ、本基準では、 γ セクレターゼ遺伝子に変異があった場合は確定診断とする。

(2)重症度分類の作成

従来、重症度分類は Hurley 病期分類 (Hurley HJ, Dermatologic Surgery, 2nd edn: 623-45, 1996) が使用されていた。

：孤立した膿瘍、

：1つの病巣で癬痕ができ、瘻孔が形成される。

：癬痕と瘻孔からなる病巣が複数癒合し炎症と慢性的な排膿をともなう。

それぞれ軽症、中等症、重症とされる。

簡便ではあるものの、罹患部位の数を考慮しておらず、正確に重症度を表現しにくい。そのため本邦の重症度分類はさらに正確に分類するために、近年考案された Sartorius 分類 (Sartorius K et al, Br J Dermatol; 161: 831-9, 2009) を参考に作成した。Sartorius 分類は病巣の部位数や個々の皮疹の数、範囲を評価しており、Hurley 病期分類と比べると詳細な記載ができる。原著の図ではやや分かりにくいところがあったので、一部を改変した (図 1)。

この報告では Hurley I が平均 9(5-10)点、Hurley II が平均 38 (19-56)点、Hurley III が平均 96.5 (69.5-133.5)点に相当すると報告されており。相関関係がみられる。本調査では 10 点以下を軽症、11~60 点を中等症、61 点以上を重症と仮定した。当科での症例をもとに使用例を示す (図 2、3) この症例は 120 点なので重症と判断される。

(3)化膿性汗腺炎の疫学調査

海外では化膿性汗腺炎の有病率は

約 1%とされているが、本邦ではいまだ大規模な疫学調査はなく、患者数も把握されていない。本研究では全国の皮膚科学会の定める臨床研修指定施設にアンケート形式で疫学調査を行った。まず 1 次調査では研究の参加の可否と患者数の把握を行った。670 施設(主研修施設 115、研修施設 555)にアンケートを送付したところ 178 施設 (主研修施設 70;10.4%、研修施設 108; 16.1%) より回答があった。そのうち 2 次アンケートの参加に承諾したのは 78 施設(主研修施設 28; 4.1%、研修施設 50; 7.4%)であった。平成 24~26 年度で合わせて 57 施設 300 名の患者の情報が寄せられ、統計学的に解析を行った。

300 名中、男性 218 名、女性 81 名、不明 1 名であった。男女比は 2.69:1 で男性優位であった。初診時の平均罹病期間は 91.6 カ月(約 7.58 年)であった。家族歴があったものは 10 例であった。我々はうち 1 例の遺伝子解析を行ったところ、 γ -secretase の cofactor subunit の 1 つである nicastrin(NCT)に新規の遺伝子変異(C11351T)を発見した(Nishimori N et al: 未発表データ)。既往歴は肥満: 48 例、糖尿病: 55 例、高血圧: 36 例、高脂血症: 19 例、クローン病: 1 例、多毛: 17 例であった。このうち糖尿病のみ医師判断重症度と相関関係がみられた。($\chi^2=10.977$, $P=0.01185 < 0.05$)

今回策定した診断基準を満たすものは 143 例、疑診例は 157 例であり、疑診例のすべてが病理検査を行っていないものであった。重症度は医師の判断する重症度と Hurley 分類の重症度、ならびに今回使用した Sartorius 分類スコアとの相関を調べた。医師の判断重症度は軽症、中等症、重症、最重症で、それぞれ 100 例、133 例、34 例、29 例であり、Sartorius 分類スコアと統計学的に有意に相関した (図 4)。

Hurley 分類では : 69 例、 : 109 例、 : 121 例であり、それぞれ Sartorius スコアと統計学的に有意に相関した (図 5)。

腋窩、鼠径部、臀部のどの部位に発生すると重症化しやすいかを検定した。その結果、腋窩のみ重症度と相関があった。($\chi^2=8.6378$, $P=0.03452 < 0.05$) 臀部に症状を持つ症例が多かったが、重症度との相関はなかった。

治療効果は著効、有効、無効、悪化、不明

で評価した。著効、有効を効果あり、無効、悪化を効果なしとして重症度との関係を検証した。その結果、治療効果と重症度の相関はいずれの治療でもみられなかった。

D . 考察

化膿性汗腺炎は患者の QoL を著しく障害するにも関わらず、本邦では診断基準、重症度分類がなかった。本調査で使用した診断基準、重症度分類は海外の文献を参考に作成した。診断基準は臨床診断項目と組織学的診断項目の基準を作製した。診断にはそれぞれを満たす必要がある。しかしアンケート調査の結果では病理検査を行っていないものが多く、疑診例に分類されるものが多かった。

また、近年注目されている家族性化膿性汗腺炎は γ セクレターゼの異常がある場合は疑診例でも確定診断とした。しかし、 γ セクレターゼ遺伝子の異常がない家族性化膿性汗腺炎も報告されている (Pink AE et al, J Invest Dermatol;133: 601-7, 2013)。さらに我々も新規の遺伝子異常を家族性化膿性汗腺炎の症例から発見している。(Nishimori N et al: 未発表データ) 今後の研究、疫学調査の結果により改訂する必要がある。

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

重症度分類は正確に患者の状態を表せる Sartorius 分類をもとに作製した。Sartorius 分類は Hurley 病期分類と相関していると報告されており (Sartorius K et al, Br J Dermatol;161: 831-9, 2009) 本調査では 10 点以下を軽症、11~60 点を中等症、61 点以上を重症と仮に定義した。今回の調査でも Hurley 分類と医師の主観的な重症度との相関性が示されており (図 5) 本重症度分類の有効性が示された。さらに医師の判定する重症度とも相関がみられ、Sartorius 分類スコアの有用性を示している。

また、化膿性汗腺炎は有棘細胞癌を合併することがある。当科での症例を図 6 に示す。このような症例では予後が非常に悪い。今回

の調査では 1 例しか報告がなかった。

本調査では重症な患者が多いが、大学病院を含めた基幹病院を中心に調査を行った結果としてバイアスがかかった可能性がある。

本疾患は本邦では知名度の高い疾患ではなく、感染症と誤解されている場合もある。また、実際の病態生理は 1) 毛包漏斗部の脆弱性と 2) 白血球の過剰反応であるにも関わらず、伝統的に化膿性汗腺炎という病名が使用されている。このことが本邦での本疾患の理解の普及の妨げになっている。そこで我々は比較的重症の化膿性汗腺炎を対象により病態生理に則した「慢性特発性皮膚膿瘍瘻孔群発症」という名称を提唱したい。具体的には複数部位の広範囲皮膚に慢性再発性に非感染性の膿瘍、瘻孔を形成する化膿性汗腺炎が対象と想定している。また、病因的に類似が報告されている膿疱性穿掘性頭部毛包周囲炎も含むものとする。今後も学会発表などを通じて本疾患概念を広めていきたい。

E . 結論

化膿性汗腺炎の全国的な疫学調査をアンケート調査を通じて行った。アンケート調査の結果、重症度分類の有用性が示された。また海外との患者背景の違いが示唆された。中等症以上の化膿性汗腺炎を対象に「慢性特発性皮膚膿瘍瘻孔群発症」という疾患名を提唱した。

F . 健康危険情報

アンケート調査であるので該当しない。

G . 研究発表 (平成 26-28 年度)

論文発表

なし

著書

なし

学会発表

1. 葉山惟大. 集簇性痤瘡や痤瘡症状を伴う疾患の考え方~化膿性汗腺炎を中心に~. (教育講演 28) 第 115 回日本皮膚科学会総会 H28 6/3-5 (京都)

2. 葉山惟大、藤田英樹、照井 正. 本邦における化膿性汗腺炎/反転型ざ瘡の実態調

査. 第68回日本皮膚科学会西部支部学術大会.
H28 11/19-20 (米子)

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

	係数	各部位の合計点				
1 病巣の個数(腋窩、鼠径部、臀部など)	× 3					点
2 病巣内の皮疹の数を合算する(病巣)		腋窩	鼠径部	臀部	その他	
結節の数	× 1					
瘻孔の数	× 6					小計 点
3 同病巣内の皮疹間の最長距離 < 5cm: 1点 5-10 cm: 3点 > 10 cm 9点	× 1					小計 点
4 皮疹間に正常皮膚が残存している 存在する: 0点 存在しない: 9点	× 1					小計 点
* 2から4は病巣ごとに計算し、合計する。						合計 点

Sartorius K et al, Br J Dermatol;161: 831-9, 2009より改変

図 1 : 化膿性汗腺炎の重症度分類 (Sartrius 分類スコア)



1: 病巣の数 左右腋窩、臀部に存在するので
3か所 × 3 = **9点**

2: それぞれの部位での皮疹の数
結節はそれぞれ1点
瘻孔はそれぞれ6点 で計算

右腋窩 結節8個 瘻孔3個
→ 8 × 1 + 3 × 6 = 26点

左腋窩 結節7個 瘻孔2個
→ 7 × 1 + 2 × 6 = 19点

臀部 結節12個 瘻孔3個
→ 12 × 1 + 3 × 6 = 30点

小計 75点

図 2: 重症度分類の使用例(1)

3: 同一病巣内の皮疹間の最長距離

右腋窩	10 cm以上	9点
左腋窩	10 cm以上	9点
臀部	10 cm以上	9点
		小計 27点

4: 皮疹間に正常皮膚が存在するか

右腋窩	存在する	0点
左腋窩	存在しない	9点
臀部	存在する	0点
		小計 9点

合計 **9+75+27+9=120点**
→61点以上なので重症と判定

図 3: 重症度分類の使用例(2)

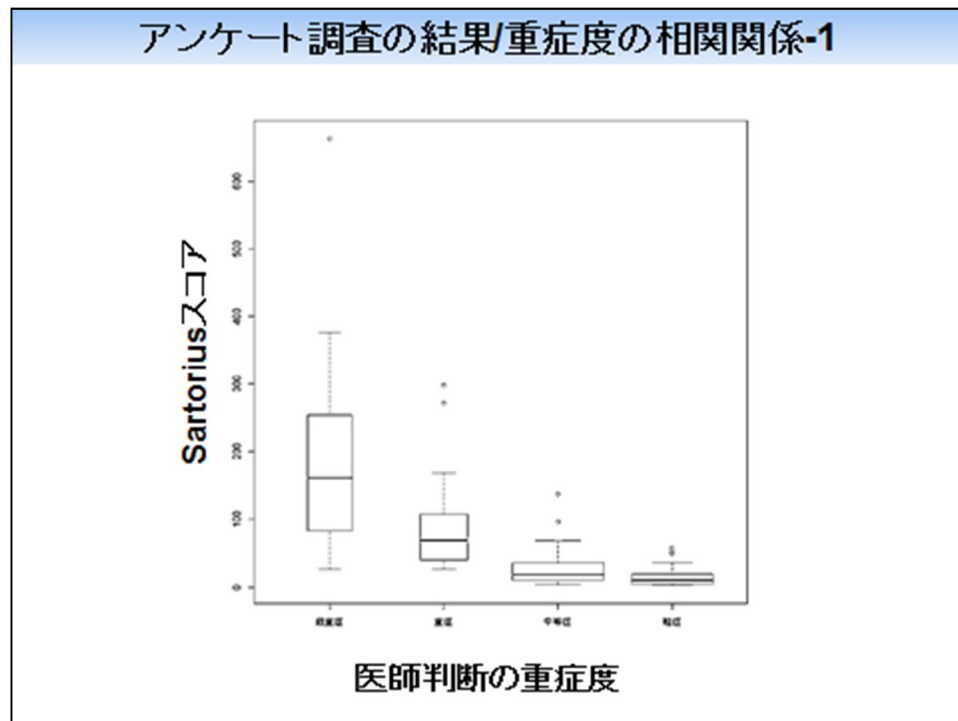


図 4: 医師判断の重症度と Sartorius 分類スコアの相関

アンケート調査の結果/重症度の相関関係-2

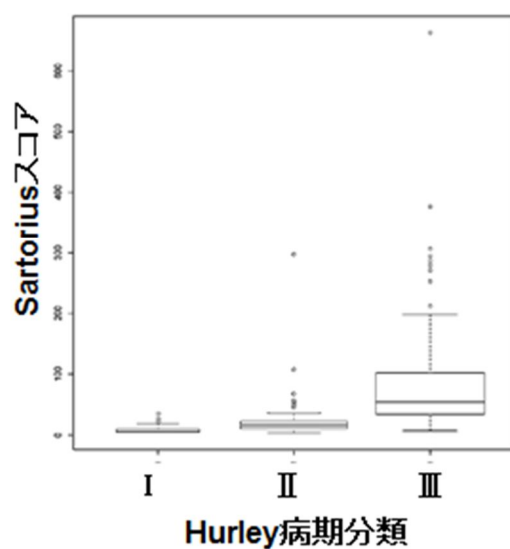


図 5: Hurley 病期分類と Sartorius 分類スコアの相関



37歳男性。
思春期より化膿性汗腺炎を発症。
発症後約20年目に臀部有棘細胞癌を発症。

図 6: 化膿性汗腺炎の有棘細胞癌合併例

**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**

皮膚家族性腫瘍症候群

研究分担者	鶴田 大輔	大阪市立大学大学院医学研究科	教授
研究協力者	山西 清文	兵庫医科大学	教授
	中野 芳朗	兵庫医科大学	教育教授
	久保 宣明	徳島大学	教授

研究要旨

母斑性基底細胞癌症候群(Gorlin 症候群)は典型例では Hedgehog シグナル伝達分子である PTCH 遺伝子に変異を認める遺伝性疾患である。臨床的には、皮膚の多発性基底細胞母斑、顎骨嚢胞、骨格異常、異所性石灰化、手掌足底の点状陥凹を認める。Cowden 症候群は典型例では原因遺伝子として癌抑制遺伝子である PTEN 遺伝子に変異を認める遺伝性疾患である。皮膚病変としては、多発外毛根鞘腫、四肢の角化症、口腔粘膜乳頭腫があり、全消化管の過誤腫性ポリポーシスをきたす。

これまでに両疾患の診断基準はいくつか報告されてきた。しかしながら、診断基準案の報告後さらに両疾患の病態解明が進み、いくつかの新規遺伝子なども発見されてきた。このため、現代の医学常識に沿った新しい診断基準案を作成する必要性がでてきた。

また、両疾患の重症度分類はこれまで作成されていなかった。今後、両疾患の難病指定などを検討する場合には、科学的に根拠を持った重症度分類を作成する必要があると考えられる。

このため、本研究では、1) 実際的な Gorlin 症候群および Cowden 症候群の診断基準案を作成する。2) 重症度分類の試案を作成する。その上で、全国施設の協力を得て、診断基準案と重症度分類試案の妥当性を科学的に評価することを目標とする。

平成 26 年度は過去の文献報告を元に両症候群の診断基準案と重症度分類試案 Version 1 を作成した。

平成 27 年度は、研究班会議での議論を踏まえ、両者をブラッシュアップした上で、第一次全国調査を行った。

平成 28 年度は、第二次調査を行うことと、将来的な新規指定難病取得申請を目指す予定を踏まえ、国内のエキスパート 3 名を研究協力者に加え、さらに、日本小児科学会での担当者のご意見を考慮した新規診断基準案と重症度分類試案を作成した。

A . 研究目的

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

これまでに両疾患の診断基準はいくつか報告されてきた。しかしながら、診断基準案の報告後さらに両疾患の病態解明が進み、いくつかの新規遺伝子なども発見されてきた。このため、現代の医学常識に沿った新しい診断基準案を作成する必要性がでてきた。

また、両疾患の重症度分類はこれまで作成されていなかった。今後、両疾患の難病指定などを検討する場合には、科学的に根拠を持った重症度分類を作成する必要があると考えられる。

このため、本研究では、1) 実際的な Gorlin 症候群およびCowden 症候群の診断基準案を作成する。2) 重症度分類の試案を作成する。

その上で、全国施設の協力を得て、診断基準案と重症度分類試案の妥当性を科学的に評価することを目標とする。

B . 研究方法

両疾患の過去の診断基準を含む文献、最近の両疾患の病態生理学および遺伝学的研究の動向を調べ、科学的に妥当な診断基準を作成する。また、両疾患の報告を考慮した重症度分類案を作成する。両者を作成する上で、国内当該疾患に関するエキスパートを研究協力者として議論を重ねた。また、Gorlin 症候群については日本小児科学会の担当者とも議論を重ねた。

また、第一次全国調査も平成 27 年度に行った。

（倫理面への配慮）

特記すべきことなし。第二次全国調査施行にあたり、大阪市立大学倫理委員会へは申請承認済みである（課題番号 3489；皮膚家族性腫瘍症候群【母斑性基底細胞癌症候群（Gorlin 病）とCowden 病】の疫学調査）。

C . 研究結果

両疾患の診断基準案と重症度分類試案を作成した。

Gorlin 症候群の診断基準

A 症状（大項目）

1. 基底細胞癌
2. 手掌・足底の皮膚小陥凹
3. 大脳鎌石灰化
4. 肋骨奇形（二分肋骨、癒合肋骨、扁平肋骨）
5. 角化嚢胞性歯原性腫瘍

6. 1 親等内の家族歴

B 症状（小項目）

1. 大頭症
2. 先天奇形（粗野顔貌、口蓋裂あるいは口唇裂，前額突出，中等度から重度の眼間乖離）
3. その他の骨奇形：スプレングル変形，胸郭変形，著明な合指症
4. 放射線学的異常：トルコ鞍の骨性架橋，椎骨奇形（片椎体，癒合/延長椎体），手足のモデリング変形，手足の火焰様透過像
5. 卵巣線維腫
6. 髄芽腫

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

基底細胞癌（孤発性）、髄膜腫（孤発性）、角化嚢胞性歯原性腫瘍（孤発性）

D 遺伝学的検査

1. *PTCH1*、*PTCH2*、*SMO* や *SUFU* 遺伝子の変異

< 診断のカテゴリー >

Definite：Aのうち2項目以上を満たしCの鑑別すべき疾患を除外し、Dを満たすもの

Probable：Aのうち1項目以上 + Bのうち1項目以上を満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの

< 重症度分類 >

次の（1）ないし（2）を満たしたものを対象とする。但し、偶発的に（1）、（2）を満たすようになったものは除く。

- （1） Modified Rankin Scale、食事・栄養、呼吸、循環のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上の場合を対象とする（資料参照）
- （2） 精神保健福祉手帳診断書における

「G40 てんかん」の障害等級判定区分、および障害者総合支援法における障害支援区分、精神症状・能力障害二軸評価を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする（資料参照）。

< 重症度分類（1） >

modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸、循環のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上の場合を対象とする（日本脳卒中学会版 判定基準書）。

0．まったく症候がない

1．症候はあっても明らかな障害はない。日常の勤めや活動は行える。

2．軽度の障害：

発症以前の活動がすべて行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える

3．中等度の障害：

何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える

4．中等度から重度の障害：

歩行や身体的要求には介助が必要である

5．重度の障害：

寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする

6．死亡

参考にすべき点

0．自覚症状および他覚徴候がともにない状態である

1．自覚症状および他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である

2．発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である

3．買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である

4．通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である

5．常に誰かの介助を必要とする状態である

食事・栄養 (N)

0．症候なし。

1．時にむせる、食事動作がぎこちないなどの症候があるが、社会生活、日常生活に支障ない。

2．食物形態の工夫や、食事時の道具の工夫を必要とする。

3．食事・栄養摂取に何らかの介助を要する。

4．補助的な非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)を必要とする。

5．全面的に非経目的栄養摂取に依存している。

呼吸 (R)

0．症候なし。

1．肺活量の低下などの所見はあるが、社会生活口日常生活に支障ない。

2．呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある。

3．呼吸症状が睡眠の妨げになる、あるいは着替えなどの日常生活動作で息切れが生じる。

4．嗜疾の吸引あるいは間欠的な換気補助装置

置使用が必要。

5．気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要。

循環 (C)

下表参照。

診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1．病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)。

2．治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

3．なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

活動度制限	不整脈	BNP(pg/ml)	LVEF	3 消化管過誤腫性ポリープ
0 症状無し	無し	<20pg/ml		
2 NYHA I	散発する心室・上室性期外収縮 I度房室ブロック	20-50pg/ml	>55%	
3 NYHA II	非持続性心室頻拍または心房細動など 上室性頻脈性不整脈、工度房室ブロック、洞不全症候群	50-100pg/ml	40-55%	
4 NYHA III	持続性心室頻拍または心室細動、 完全房室ブロック	>100pg/ml	20-40%	
5 NYHA IV			<20%	

Cowden 症候群の診断基準

{ 臨床的診断基準 }

疾患特異的項目（皮膚粘膜病変）

- 1 顔面の外毛根鞘腫
- 2 肢端角化症
- 3 乳頭腫病変
- 4 粘膜病変

4 脂肪腫

5 乳房線維嚢胞性疾患

6 線維腫

7 泌尿生殖器系腫瘍あるいは泌尿生殖器系奇形

大項目

- 1 乳癌
- 2 甲状腺癌（非髄様癌。特に濾胞腺癌）
- 3 巨頭症
- 4 子宮内膜癌
- 5 Lhermitte-Duclos 病 (LDD)（小脳異形成性神経節細胞腫を特徴とする。）

診断基準のうち疾患特異的項目を持つ患者では、6 個以上の顔面の丘疹で、3 個以上は病理組織学的に外毛根鞘腫と確認されているか、病理組織学的に外毛根鞘腫と確認された顔面の丘疹かつ口腔粘膜乳頭腫症の合併か、口腔粘膜乳頭腫症と肢端の角化症の合併あるいは、6 個以上の掌蹠の角化症がある場合に診断される。

疾患特異的項目をもたない場合には、大項目を 2 つ以上有し、なおかつそのうち 1 つは巨頭症か Lhermitte-Duclos 病である、あるいは 大項目を 1 つおよび小項目を 3 つ以上有する場合、小項目を 4 つ以上有する場合に診断される。

小項目

- 1 良性甲状腺病変（甲状腺腺腫、多結節性甲状腺腫）
- 2 精神遅滞

家族内に 1 人が上記の、Cowden 症候群の診断基準を満たす場合、他の親族も下記のいずれかを満たせば Cowden 症候群と診断できる。疾患特異的項目の一つ、大項目の一つ以上、小項目二つ以上、Bannayan-Riley-Ruvalcaba 症候群（巨頭症、

消化管ポリポーシス、脂肪腫、陰茎亀頭の色素斑を特徴とする)の病歴

遺伝学的に *PTEN* 遺伝子異常を認めた場合、Cowden 症候群として診断可能とする。

{ 重症度基準 }

- 1 顔面の外毛根鞘腫の個数(9 以下 : 0 点、10-19 : 1 点、20 以上 : 2 点)
- 2 肢端角化症の個数 (9 以下 : 0 点、10-19 : 1 点、20 以上 : 2 点)
- 3 口腔粘膜乳頭腫あるいは粘膜病変の有無 (無 : 0 点、有 : 1 点)
- 4 乳癌、甲状腺癌、巨頭症、子宮内膜癌、Lhermitte-Duclos 病のいずれかの有無 (無 : 0 点、有 : 3 点)
- 5 Bannayan-Riley-Ruvalcaba 症候群の病歴の有無 (無 : 0 点、有 : 3 点)
- 6 良性甲状腺病変、精神遅滞、消化管過誤腫性ポリープ、脂肪腫、乳房線維嚢胞性疾患、線維腫、泌尿生殖器経腫瘍/奇形のいずれかの有無 (無 : 0 点、有 : 2 点)

重症度 : 1-6 の合計

4 以下 : 軽症

5-8 : 中等症

9 以上 : 重症

第一次全国調査結果

調査施設数

大学病院 : 92

基幹病院 : 15

回答数

大学病院 : 67

基幹病院 : 10

総 Gorlin 病家系数 : 63

総 Gorlin 病患者数 : 96

総 Cowden 病家系数 : 11

総 Cowden 病患者数 : 18

D . 考察

平成 26-28 年度を通して Gorlin 症候群と Cowden 症候群の診断基準と重症度分類を、研究班員及び研究協力員、日本小児科学会の担当者と議論を尽くして作成した。また全国第一次調査も平成 27 年度に行った。平成 28 年度は当初第二次調査を行う予定であったが、将来的な新規指定難病取得申請を目指す予定を踏まえ、日本小児科学会の担当者との議論を重視し、特に Gorlin 症候群において重症度分類を大幅に改変することに専念した。平成 28 年度に新たに Modified Rankin Scale および、精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分、および障害者総合支援法における障害支援区分、精神症状・能力障害二軸評価を導入した。しかしながら、既存の Scale を用いることに慎重な意見も班員や日本皮膚科学会から出ている。今後さらに、独自の Scale を日本小児科学会担当者とさらに議論して作成した上で、完全な重症度分類を確立する予定である。その上で、

第二次全国調査を行いたい。

3.その他

E . 結論

なし

平成 26 年度は過去の文献報告を元に両症候群の診断基準案と重症度分類試案 Version 1 を作成した。

平成 27 年度は、研究班会議での議論を踏まえ、両者をブラッシュアップした上で、第一次全国調査を行った。

平成 28 年度は、第二次調査を行うことと、将来的な新規指定難病取得申請を目指す予定を踏まえ、国内のエキスパート 3 名を研究協力者に加え、さらに、日本小児科学会での担当者のご意見を考慮した新規診断基準案と重症度分類試案を作成した。

F . 健康危険情報

特記すべきことなし

G . 研究発表（平成 26-28 年度） （発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）

1 . 論文発表

特記すべきこと無し

2 . 学会発表

特記すべきこと無し

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

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

血管系母斑・母斑症、特にスタージ・ウェーバー症候群、における統一した診断基準と重症度分類の
確立と
それを基盤とした遺伝子解析からの病因解明

研究分担者 川上 民裕 聖マリアンナ医科大学皮膚科准教授

研究要旨

母斑・母斑症、特にスタージ・ウェーバー症候群の臨床におけるさまざまな問題点を(1)-(3)の活動を通じて検証し、その発展に貢献している。(1)母斑・母斑症の代表的存在であるスタージ・ウェーバー症候群を対象とした本研究班と三村班・井上班の3班統一の新規診断基準・重症度分類がついに完成した。すでに日本皮膚科学会で承認、今後は関係各学会に提出・承認、さらに厚労省へ提出予定である。(2)“スタージ・ウェーバー症候群における遺伝子異常の検討から、症状との関係を解析、早期診断と治療を開発する”とのタイトルで、多施設共同の臨床研究を企画し、臨床治験委員会を通過、開始している。すでに獲得された標本のGNAQ遺伝子変異を検証中である。(3)(1)の連携のため参加している三村班(研究協力者)では、新規診療ガイドラインを作成のため、ワーキンググループに配属され、スタージ・ウェーバー症候群でも使用される色素レーザー照射の検証および、「血管腫・脈管奇形診療ガイドライン(仮題)(改訂中)」執筆に参画している。

A. 研究目的

(1) 母斑・母斑症の代表的存在であるスタージ・ウェーバー症候群には、本研究班と「難治性血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および関連疾患についての調査研究」班(研究代表者 聖マリアンナ医科大学放射線医学 病院教授 三村秀文先生)と「希少難治性てんかんのレジストリ構築による総合的研究」班(研究代表者 国立病院機構 静岡・てんかん神経医療センター 院長 井上有史先生)が関与している。すでに井上班のみで作成された診断基準・重症度分類が存在しているので、3班合同の、より改善されより横断的な新規診断基準と重症度分類を完成する。そして、厚生労働者や関連の各学会に働きかけ、改正や承認を受ける。

(2) スタージ・ウェーバー症候群、特に顔面の色素斑をもつ患者の遺伝子解析を行い、病因を解明する。最近、報告されたGNAQ遺伝子異常を含んだ遺伝子検証をすすめていく。この遺伝子異常検討から、臨床症状の関係を解析して、早期診断、治療法を開発する。

(3) (1)の連携のため参加している三村班(研究協力者)では、新規診療ガイドラインを作成している。血管腫の治療で施術される色素レーザー照射(スタージ・ウェーバー症候群でも使用される)の効果を、過去の学術論文から検証する。

B. 研究方法

(1) 三村班では、研究協力者となり、新規診断基準と重症度分類への理解と承認を求めため、年2回の全体班会議に参加している。井上班では、研究分担者 順天堂大学脳神経外科 准教授 菅野秀宣先生と折衝し、新規診断基準と重症度分類の作成とそれへの理解

と承認を図っている。

(2) “スタージ・ウェーバー症候群における遺伝子異常の検討から、症状との関係を解析、早期診断と治療を開発する”の多施設共同臨床研究を立案した。対象は、スタージ・ウェーバー症候群と診断され、顔面の色素斑がある患者や、スタージ・ウェーバー症候群と診断されず顔面の色素斑がある患者、などである。聖マリアンナ医科大学遺伝診療部(小児科や皮膚科)、神奈川県立こども医療センター皮膚科、順天堂大学練馬病院小児科、順天堂大学脳神経外科などが参加施設である。

患者の血液・顔面色素斑部の皮膚・色素斑部毛髪か眉毛を採取する。毛髪か眉毛は、多くの場合、色素斑皮膚が付着している可能性が高くその付着皮膚を皮膚生検の代用標本として測定できる可能性がある。回収された標本は、横浜市立大学医学研究科医科学専攻遺伝学教室へ郵送し、解析を行う。

(倫理面への配慮)

本試験においてプロトコールを作成し、院内倫理委員会に申請し、承認を得た。本試験では、患者のプライバシー保護のため、患者の全てのデータは症例登録番号、イニシャル、カルテ番号、生年月日で識別、同定、照会される。また、試験成績の公表などに関しても、患者のプライバシー保護に十分配慮する。データの二次利用は行わない。被験者のデータ等を病院外に出す場合は、個人情報管理者を置く。

(3) 三村班“血管腫・血管奇形診療ガイドラインに対する検討を行うワーキンググループ”に配属され、システムティック レビュー作成や「血管腫・脈管奇形診療ガイドライン(仮題)(改訂中)」執筆に関して、過去の学術論文を検証した。

C. 研究結果

(1) 3班統一の新規診断基準を完成させた(下記)。すでに日本皮膚科学会へ提出し、承認を受けた。今後は関係各学会に提出し、承認を求める予定である。

スタージ・ウェーバー症候群の診断基準・重症度分類

<診断基準>

A 基本所見

- 1 頭蓋内軟膜血管腫
- 2 顔面ポートワイン斑(毛細血管奇形)
- 3 脈絡膜血管腫または緑内障

B 症状

- 1 てんかん
- 2 精神運動発達遅滞
- 3 運動麻痺
- 4 視力・視野障害
- 5 片頭痛

C 検査所見

1 画像検査所見

MRI: ガドリニウム増強において明瞭となる頭蓋内軟膜血管腫、罹患部位の脳萎縮、患側脈絡叢の腫大、白質内横断静脈の拡張

CT: 頭蓋内石灰化を認める

SPECT: 頭蓋内軟膜血管腫部位の低血流域

FDG-PET: 頭蓋内軟膜血管腫部位の糖低代謝

2 生理学的所見

脳波: 患側の低電位徐波、発作時の律動性棘波または鋭波

D 鑑別診断

その他の神経皮膚症候群

E 遺伝学的検査

GNAQ遺伝子の変異

頭蓋内軟膜血管腫と顔面ポートワイン斑(毛細血管奇形)に関して

<診断のカテゴリー>

以下の場合に確定診断される。

Aの1項目以上満たし、かつBの2項目以上を有するもの

<臨床所見(該当する項目に☑を記入する)>

てんかん発作型(複数選択可)

全般発作 単純部分発作 複雑部分発作
二次性全般化発作 てんかん重積状態

頭蓋内軟膜血管腫の脳内局在

前頭葉 側頭葉 頭頂葉 後頭葉
その他 両側

てんかん外科治療

焦点切除術 脳梁離断術 多脳葉手術
半球離断術 迷走神経刺激療法

顔面ポートワイン斑(毛細血管奇形)

顔面の5%以下 顔面の5%-30%

顔面の30%以上

運動麻痺 なし あり

視力・視野障害 なし あり

片頭痛 なし あり

<重症度分類>

・てんかんおよび精神運動発達遅滞(既存と同様なので省略する)

・運動麻痺

Modified Rankin Scaleを用いて、中等症以上に該当する患者を対象とする。

・視力・視野障害

下記の尺度を用いて(省略)、中等症以上に該当する患者を対象とする。

(2) 聖マリアンナ医科大学倫理審査委員会で承認され、症例の集積中である。すでに一部の標本は、横浜市立大学遺伝学教室へ郵送された。全施設にて、血液、顔面の色素斑部位の毛髪か眉毛を採取する。顔面の色素斑部位の毛髪か眉毛は、多くの場合、色素斑皮膚が付着している可能性が高くその付着皮膚を皮膚生検の代用標本として測定できる可能性がある。

(3) 以下のシステマティック レビューに参加している。
CQ11: 毛細血管奇形に対する色素レーザー照射は部位によって効果に差があるか? 推奨案: 毛細血管奇形に対する色素レーザー照射は顔面、頸部ではその他の部位に比べ有効性が高く、四肢では色素沈着などの合併症を来しやすい可能性がある。

CQ12: 毛細血管奇形に対する色素レーザー照射において再発があるか? 推奨案: 色素レーザー照射は毛細血管奇形の治療法として一定の効果が確立されているが、治療後の経過が長いほど再発率が高くなる可能性がある。

CQ13: 毛細血管奇形に対する色素レーザー照射は治療開始年齢が早いほど有効率が高いか? 推奨案: 1歳前のレーザー治療が有効性が高い可能性があり、できるだけ早期に治療を開始することを選択肢の一つとして提案する。

D. 考察

(1) 母斑・母斑症、特にスタージ・ウェーバー症候群の診断基準・重症度分類の改定は、関係する多数の診療科医師の参画によるため、より横断的なものとなる。

(2) スタージ・ウェーバー症候群における遺伝子異常の検討から、症状との関係がすすみ、早期診断や治療への応用が期待できる。すなわち、血液での早期臨床診断が可能となる。さらに、出生前診断へも繋がる。遺伝子治療の可能性が広がる。

(3) 色素レーザー治療のエビデンスが確立することで治療の進歩が期待できる。

E. 結論

(1) 統一した診断基準・重症度分類の完成は、広く診療の発展に貢献できる。

(2) 本臨床研究を通じて、GNAQ遺伝子異常から、血液での早期発見、さらに遺伝子治療や出生前診断への応用が可能となる。

(3) 色素レーザー治療の普及が確立される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表(平成26～28年度)

1. 論文発表

Kitazawa T, Kawakami T, Matsuoka M, Kimura S, Soma Y, Nakano H. Splicing mutation in the COL7A1 gene mRNA exon 71 in a female patient with pretibial epidermolysis bullosa. J Dermatol. 2014;41(11):1018-1019.

Otaguchi R, Kawakami T, Matsuoka M, Kimura S, Soma Y, Matsuda M, Hamada T, Hashimoto T. A sporadic elder case of erythrokeratoderma variabilis with a single base-pair transversion in GJB3 gene successfully treated with systemic vitamin A derivative. J Dermatol. 2014;41(11):1016-1018.

Goto Y, Yajima I, Kumasaka M, Ohgami N, Tanaka A, Tsuzuki T, Inoue Y, Fukushima S, Ihn H, Kyoya M, Ohashi H, Kawakami T, Bennett DC, Kato M. Transcription factor LSF (TFCP2) inhibits melanoma growth. Oncotarget. 2016 19;7(3):2379-2390.

2. 学会発表

北澤智子、松岡摩耶、木村聡子、川上民裕、相馬良直、中野創: 優性栄養障害型表皮水疱症(前脛骨型)の1例 第113回日本皮膚科学会総会 2014年5月30日-6月1日 京都

太田口里沙子、木村聡子、川上民裕、相馬良直、三井浩、松田光弘、濱田尚宏、橋本隆: Erythrokeratoderma variabilisの1例 第113回日本皮膚科学会総会 2014年5月30日-6月1日 京都

川上民裕: スタージ・ウェーバー症候群(Sturge-Weber症候群)診断基準と今後の展望 「難治性血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および関連疾患についての調査研究」班 平成27年度第1回全体班会議 2015年5月15日 TKP品川カンファレンスセンター 京急第10ビル 8F「バンケットホール8F」

宮野薫、岡野達郎、井上彩子、黒田瑛里、白土麻澄、松浦哲彦、武藤真悠子、竹内そら、松岡摩耶、門野岳史、川上民裕、相馬良直: 巨大先天性色素性母斑に生じた悪性黒色腫の1例 日本皮膚科学会第865回東京地方会 2016年1月16日 横浜

川上民裕: スタージ・ウェーバー症候群(Sturge-Weber症候群)診断基準と今後の展望 「難治性血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および関連疾患についての調査研究」班 平成28年度第3回全体班会議 2016年11月5日 TKP品川カンファレンスセンター 京急第10ビル 5F「バンケットホール5F」

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他
現在のところなし。

**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**

本邦における遺伝性毛髪疾患の特徴に基づいた診療ガイドラインの作成

研究分担者 下村 裕 新潟大学大学院医歯学総合研究科 准教授
研究協力者 林 良太 新潟大学医歯学総合病院 医員
重原庸哉 新潟大学医歯学総合病院 医員
新聞寛徳 国立成育医療研究センター皮膚科 医長

研究要旨

日本人の非症候性および症候性の遺伝性毛髪疾患の患者について、それぞれの臨床像の特徴や遺伝的背景を明らかにし、得られた情報を踏まえて本症の診断基準および重症度分類を作成した。さらに、日本人の本症の中で最も頻度の高い非症候性常染色体劣性縮毛症・乏毛症の患者を対象としたアンケート調査を実施した。

A．研究目的

遺伝性毛髪疾患は先天的に毛髪に何らかの毛髪症状を呈する疾患群の総称であり、計 100 種類以上に分類され、それぞれの原因も異なる。本症は、毛髪疾患のみを呈する非症候性の群と、さまざまな毛髪外症状を合併する症候性の群に大別される。近年の分子遺伝学の進歩に伴い、非症候性・症候性ともに本症の遺伝的背景がかなり明らかになったが、それらは欧米人やアラブ系民族の本症患者の解析で得られた知見である。一方、日本人における本症の臨床症状の特徴や遺伝子型の情報は極めて乏しいというのが現状だった。本症の診断基準、重症度分類および診療ガイドラインを作成する上で、日本人における本症の疫学データ、臨床所見や遺伝的背景の情報が不可欠である。本研究は、日本人における本症の発症頻度や臨床型と遺伝子型との相関関係等をできる限り明らかにし、本邦の臨床医が診療活動を行う上で有用な診断基準、重症度分類および診療ガイドラインを作成することを目的とする。

B．研究方法

1. 遺伝子検査

日本人の遺伝性毛髪疾患の患者計 192 名について臨床診断を行い、各患者の末梢血から抽出したゲノム DNA を用いて遺伝子検査を

施行し、原因遺伝子を特定する。その後、日本人で発症頻度の高い疾患および原因遺伝子の遺伝子型などについての情報を整理する。

2. 患者を対象としたアンケート調査

上記の遺伝子検査の過程で、日本人における遺伝性毛髪疾患で最も患者数が多いのは、lipase H (*LIPH*) 遺伝子の変異による常染色体劣性縮毛症・乏毛症であることが判明した。ただし、患者の生下時～受診時までの経過や患者が日常生活で抱えている問題点・悩み等については不明な点が多い。それらを明らかにするために、遺伝子検査で同遺伝子に変異を同定した患者計 20 名を対象にアンケート調査を行う。なお、15 歳以下の患者については患者の両親から回答してもらう。

（倫理面への配慮）

本研究は新潟大学の倫理委員会の承認を得ており、書面を用いたインフォームド・コンセントの後に研究を行っている。

C．研究結果

1. 日本人における遺伝性毛髪疾患の種類と遺伝子型の特徴

本研究では、計 192 名の遺伝性毛髪疾患の患者を診察し、血液試料を収集した。そのうち、非症候性と症候性の本症患者は、それぞ

れ 162 名と 30 名だった。非症候性の群では、常染色体劣性縮毛症/乏毛症 (autosomal recessive woolly hair/hypotrichosis : 以下 ARWH/H) の患者数が 162 名中 158 名と大部分を占めていた (表 1)。

分類	症例数
非症候性	158 (ARWH/H)
	4 (ARWH/H 以外)
症候性	30
	計 192

表 1. 本研究で遺伝子検査を施行した症例

ARWH/H の患者は、158 名中 148 名が、*LIPH* 遺伝子の 2 種類の創始者変異 (C246S および H248N) を、C246S のホモ接合型、C246S/H248N の複合ヘテロ接合型、または H248N のホモ接合型で有していた。ただし、7 名の患者には、新規の *LIPH* 遺伝子変異が、C246S または H248N との複合ヘテロ接合型で同定された。さらに、1 名の患者には、*LPAR6* 遺伝子に病的変異が複合ヘテロ接合型で同定された。ARWH/H の原因として *LIPH* と *LPAR6* の 2 つの遺伝子が知られており、欧米人やアラブ系民族では両遺伝子変異がほぼ同頻度で報告されていた。しかしながら、日本人においては、圧倒的に *LIPH* 遺伝子変異が有意に多いことが明らかになった (表 2)。

遺伝子	遺伝子型	症例数
<i>LIPH</i>	C246S homo	99
<i>LIPH</i>	C246S/H248N comp. het.	45
<i>LIPH</i>	H248N homo	4
<i>LIPH</i>	C246S/C233W comp. het.	1
<i>LIPH</i>	C246S/c.1095-3C>G comp. het.	1
<i>LIPH</i>	C246S/C270R comp. het.	1
<i>LIPH</i>	C246S/c.982+5G>T comp. het.	1
<i>LIPH</i>	C246S/c.686delA ins18 comp. het.	1
<i>LIPH</i>	H248N/c.460-461AG>GA comp. het.	1
<i>LIPH</i>	C246S/c.417+1G>C comp. het.	1
<i>LPAR6</i>	Promoter内の4.1 kbの挿入/Y252* comp. het.	1
未同定	未同定	2

表 2. ARWH/H の患者の遺伝子型

ARWH/H 以外の非症候性遺伝性毛髪疾患は、常染色体優性連珠毛と Marie-Unna 型遺伝性乏毛症が 1 名ずつと単純型乏毛症が 2 名のみ

だった。そのうち、単純型乏毛症については既知の疾患原因遺伝子に変異が同定されなかった (表 3)。

疾患名	遺伝子	症例数
常染色体優性連珠毛	<i>KRT86</i>	1
Marie-Unna型遺伝性乏毛症	<i>U2HR</i>	1
単純型乏毛症	未同定	2

表 3. ARWH/H 以外の非症候性遺伝性毛髪疾患の症例

症候性遺伝性毛髪疾患については、低汗性外胚葉形成不全症の患者が 14 名と最も多く、そのほとんどが伴性劣性遺伝形式で、*EDA* 遺伝子に変異を有していた。ただし、2 名は常染色体遺伝形式で、*EDAR* 遺伝子に変異が同定された。低汗性外胚葉形成不全症に加え、予想外患者数が多かった疾患が tricho-rhino-phalangeal syndrome (以下 TRPS) だった。TRPS は、その名の通り、乏毛症・西洋梨状の鼻、指趾の骨形成異常を 3 徴候とする症候群であるが、日本人における情報は乏しかった。本研究を通じ、日本人の TRPS の患者では指趾の異常が軽微でわかりにくい場合があること、その一方で、西洋梨状の鼻は必発であることが明らかになった。また、本研究では、少数ではあるが oculo-dento-digital dysplasia や Clouston syndrome などの稀な症候性遺伝性毛髪疾患の患者も同定された。さらには、歯肉肥厚を伴う先天性多毛症の患者 1 名についても遺伝子検査を施行し、17 番染色体の部分欠損によって発症していることが判明した (表 4)。

疾患名	遺伝子(座)	症例数
伴性劣性低汗性外胚葉形成不全症	<i>EDA</i>	14
常染色体優性低汗性外胚葉形成不全症	<i>EDAR</i>	1
常染色体劣性低汗性外胚葉形成不全症	<i>EDAR</i>	1
Tricho-Rhino-Phalangeal syndrome	<i>TRPS1</i>	8
p63関連外胚葉形成不全症	<i>TP63</i>	1
Oculo-dento-digital dysplasia	<i>GJA1</i>	1
Björnstad syndrome	<i>BCS1L</i>	2
Clouston syndrome	<i>GJB6</i>	1
歯肉肥厚を伴う先天性多毛症	Ch17q24	1

表 4. 遺伝子型を特定した症候性遺伝性毛髪疾患の症例

2. 患者へのアンケート調査の結果

遺伝子検査で *LIPH* 遺伝子に変異を同定した常染色体劣性縮毛症・乏毛症の患者計 20 名を対象にアンケート調査を行った。以下に、対象患者の年齢と性別、質問内容および回答結

果をそれぞれ提示する。

● 対象患者の年齢と性別

	男性	女性
0~5 歳	4 名	5 名
6~12 歳	3 名	2 名
13~18 歳	1 名	2 名
18 歳以上	1 名	2 名
合計	9 名	11 名

● 質問内容と回答の集計

質問 1 . いつ頃毛髪症状に気が付きましたか？

- 生まれた時：12 名
- 生後しばらく～2 歳未満：6 名
- 2 歳以降～5 歳未満：2 名
- 5 歳以降：0 名

質問 2 . 一番気になる症状はどれですか？

- 頭髪が伸びないこと：4 名
- 頭髪が少ないこと：8 名
- 頭髪が縮れていること：8 名

質問 3 . 義髪を使用していますか？

	男性	女性
使用している	2 名	5 名
未使用だが将来の購入を検討中	2 名	6 名
未使用で、今後も購入予定なし	5 名	0 名

質問 4 . 毛髪症状が日常生活に与える影響は大きいですか？

	男性	女性
極めて大きく影響する	3 名	8 名
多少は影響する	4 名	3 名
全く影響がない（あまり気にしていない）	2 名	0 名

質問 5 . 遺伝子検査の結果が出たことは、あなたにとってプラスになりましたか？逆に、マイナスになりましたか？また、差支えなければ、その理由を教えてください。

- プラス：15 名
- マイナス：2 名
- どちらとも言えない：3 名

「プラスと答えた理由」

- 患児が将来子供を作る際の発症率が低いことがわかって安心した。
- やっと診断と原因がわかり、とても気分がすっきりした。

「マイナスと答えた理由」

- 次の子供の発症率が 25% と聞いてショックだった。

原因がわかっていても現時点では治療法がないと意味がない。

D . 考察

本研究により、非症候性の遺伝性毛髪疾患の中で、*LIPH* 遺伝子変異による ARWH/H が極めて高頻度に存在することが確認された。臨床症状と遺伝子型との間に明確な相関関係は見いだされなかったが、H248N のホモ接合型の患者は全員が顕著な乏毛症を呈していたことから、H248N と乏毛症（毛髪数の減少）との関連性が示唆された。*LIPH* 遺伝子がコードする蛋白質は、脂質メディエーターであるリゾホスファチジン酸（lysophosphatidic acid: 以下 LPA）を合成する酵素であることが判明しており、同遺伝子変異による ARWH/H の患者に対しては、将来的に酵素補充療法や LPA アナログを用いた治療法が開発される可能性もあるので、本研究を通じ、治療対象となりうる多くの患者を確認できたことに意義を見出せる。さらに、ARWH/H の患者に対するアンケート調査により、毛髪症状が実際の日常生活に及ぼす影響などが明確になった。ARWH/H は非症候性であり、wig を装着すれば問題なく日常生活を送ることができるので重篤感が低いと評価される傾向があると危惧されるが、本疾患の患者が抱えている悩みは予想以上に大きく、将来的に遺伝性毛髪疾患の難病指定を目指す際にも軽んじてはならないと考える。

一方で、症候群の 1 つとして毛髪症状を呈する症候性の遺伝性毛髪疾患のほうが重症度が高いであろうことも否定はできず、その実

態を把握することが重要である。

本研究で、遺伝子検査を施行した約 16%の患者が症候性だった。特に、TRPS の患者を複数同定できたことには意義がある。TRPS は常染色体優性遺伝性疾患であり、本邦にも多くの患者が存在する可能性が高い。骨形成異常が軽微な場合には非症候性の単純型乏毛症と誤診されていると考えられるので、本疾患の確実な疫学データを集積するためには、本研究で判明した TRPS の臨床症状の特徴を全国の臨床医に周知する必要がある。

本研究では、主に非症候性の遺伝性毛髪疾患について、多数の患者の臨床所見および遺伝子型の情報が得られたために、まずは非症候性の群に焦点を絞って診断基準と重症度分類を作成した。しかしながら、日本皮膚科学会から重篤感に乏しいとの指摘を受けたこともあり、診療ガイドラインの作成までは至らなかった。今後は症候性の群も含めて診断基準と重症度分類を改定し、診療ガイドラインを作成することで、指定難病への道が開けてくると思われる。

E . 結論

本研究を通じ、特に非症候性の遺伝性毛髪疾患の情報が大幅にアップデートされた。今後は、症候性の群についてもより多くの患者を捕捉し、臨床所見と遺伝子型の情報を集積していく予定である。

F . 健康危険情報

該当なし。

G . 研究発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

1 . 論文発表

1. Hayashi R, Yoshida K, Abe R, Niizeki H, Shimomura Y. First Japanese case of congenital generalized hypertrichosis with a copy number variation on chromosome 17q24. *J. Dermatol. Sci.* 85(1):63-65, 2017.
2. Shimomura Y. Journey toward unraveling the molecular basis of hereditary hair disorders. *J. Dermatol. Sci.* 84(3):232-238, 2016.
3. Ito T, Shimomura Y, Hayashi R, Tokura Y. Identification of a novel mutation, c.686delAins18 (p.Asp229Glyfs*22), in the

LIPH gene as a compound heterozygote with c.736T>A (p.Cys246Ser) in autosomal recessive woolly hair/hypotrichosis. *J. Dermatol.*, 42(7):752-753, 2015.

4. Hayashi R, Inoue A, Suga Y, Aoki J, Shimomura Y. Analysis of unique mutations in the LPAR6 gene identified in a Japanese family with autosomal recessive woolly hair/hypotrichosis: Establishment of a useful assay system for LPA6. *J. Dermatol. Sci.*, 78(3):197-205, 2015.
5. Hayashi R, Bito T, Taniguchi-Ikeda M, Farooq M, Ito M, Shimomura Y. Japanese case of oculodentodigital dysplasia caused by a mutation in the GJA1 gene. *J. Dermatol.*, 41(12):1109-1110, 2014.
6. Hayashi R, Akasaka T, Ito M, Shimomura Y. Compound heterozygous mutations in two distinct catalytic residues of the LIPH gene underlie autosomal recessive woolly hair in a Japanese family. *J. Dermatol.*, 41(10):937-938, 2014.
7. Hayashi R, Inui S, Farooq M, Ito M, Shimomura Y. Expression studies of a novel splice site mutation in the LIPH gene identified in a Japanese patient with autosomal recessive woolly hair. *J. Dermatol.*, 41(10):890-894, 2014.

2 . 学会発表

1. 下村 裕. 遺伝性毛髪疾患の最近のトピックス. 第 115 回日本皮膚科学会総会 (教育講演).
2. 下村 裕. 毛の遺伝病. 平成 28 年度日本皮膚科学会研修講習会 - 必須 B コース.
3. 下村 裕. 遺伝性脱毛症の病態. 第 114 回日本皮膚科学会総会.
4. 下村 裕. 毛髪角化異常症の病態と診断. 第 114 回日本皮膚科学会総会.
5. 下村 裕. 毛の角化異常症. 第 29 回角化症研究会.
6. 下村 裕. 遺伝性毛髪疾患. 第 78 回日本皮膚科学会東部支部学術大会.
7. 下村 裕. 毛の角化症の基礎と臨床. 第 66 回日本皮膚科学会西部支部学術大会.
- 8.

H . 知的所有権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

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

重症酒さ、鼻瘤の疫学的・遺伝的研究

研究分担者 相場節也 東北大学大学院医学系研究科 教授
研究協力者 山崎研志 東北大学大学院医学系研究科 准教授
大森遼子 東北大学大学院医学系研究科 大学院生

研究要旨

酒皸は、赤ら顔を基礎とする疾患群で、紅斑毛細血管拡張型、丘疹膿疱型、腫瘤・鼻瘤型の3型に分類される。日本では皮膚科医を除いて、一般人と一般医療関係者での認知度の低い疾患である。日本人には少ないと考えられているが、不快な火照り感を感じる人々は多く、認知度が低いために日本人ではその頻度が実情よりも低く考えられている。とくに最重症型とされる鼻瘤・腫瘤型酒皸では、鼻部を中心とした顔面正中部に進行性の変形を伴うため、患者のQOLの低下が著しく、社会生活上で問題となることも多い。

酒皸の病態は不明であるが、最近の研究で外界刺激を関与する自然免疫系の異常・過敏性が指摘されるようになってきた。これらの自然免疫系の過敏性や酒皸は白人や人種差に影響される側面も見いだされ、何らかの人種差や遺伝学的背景をもって発症していることが想定されている。しかしながら、詳細な遺伝学的検討の報告は漸く為されつつあり状況であり、詳細は全くの不明である。また日本人における発症頻度も不詳であり、日本人における背景を検証する必要がある。

酒皸患者の疫学調査、遺伝背景検索をおこなうために精緻かつ均一な酒皸患者の診断をおこなうことは、必要な手続きである。そこで、平成26年度には酒皸の診断基準を策定することに主眼を置き、診断基準と重症度判定基準を策定した。これら酒皸診断基準に基づき、平成27年度には、酒皸の疫学調査のために、全国の主要基幹施設にアンケート調査を行った。平成28年度には、アンケート調査を元に酒皸の重症度判定基準等の見直しを行った。

共同研究者
なし

A．研究目的

発症要因が不明である酒皸の病態解明に取り組むことを本研究の目的とする。白人に多いなどの遺伝的背景を示唆する臨床観察・知見に基づき、日本人での酒皸の疫学、遺伝的背景を調査することを目的とした。

B．研究方法

平成26年度は、酒皸の疫学調査や遺伝学的検討のためには、精緻な診断基準が必要である。酒皸の診断基準、重症度判定基準、除外診断を策定するために、関連する文献等を検索し、調査する。

平成27年度は、平成26年度に策定した酒皸の診断基準、重症度判定基準、除外診断をもとに、全国の主要基幹施設にアンケート調査を行った。主たる対象疾患は腫瘤・鼻瘤型の酒皸とした。酒皸特に腫瘤・鼻瘤型酒皸の頻度を検討するために、腫瘤・鼻瘤型酒皸患者が比較的集積されると想定される大学病院を主体としてアンケートを送付した。質問項目は、過去三年間で酒皸、鼻瘤、酒皸様皮膚炎（ステロイド皮膚炎）と診断された患者数である。

平成28年度は平成27年度に行った酒皸の全国の主要基幹施設を対象としたアンケート調査を元に、酒皸の診断基準、重症度判定基準、除外診断を見直した。

(倫理面への配慮)

平成 26 年度は、基準策定が主とした作業であり、倫理面への配慮は特に必要ないと判断した。

平成 27 年度の調査は医師へのアンケートを主体とした研究であるので、要配慮個人情報の取り扱いはなく、倫理面への配慮は特に必要ないと判断した。

平成 28 年度の研究では、倫理面に配慮が必要な侵襲的手法や要配慮個人情報の取り扱いはなく、特記すべきことはない。

C . 研究結果

診断基準、重症度判定基準、除外診断を策定；酒皰文献等を検索し、酒皰の診断基準、重症度判定基準、除外診断を策定した。(次々ページ以降の診断基準と重症度スコアを参照)。

アンケート調査結果；全国で 113 施設の大学病院皮膚科宛にアンケートを送付し、62 施設から回答を得た(回収率 54.9%)。過去三年間に酒皰、鼻瘤、酒皰様皮膚炎と診断された患者数は、それぞれ 1881 名、81 名、878 名であった。一施設あたりの酒皰、鼻瘤、酒皰様皮膚炎の平均患者数は、それぞれ 30.4 名、1.3 名、14.2 名であった。実数の報告では、酒皰は愛知県、東京都、神奈川県、大阪府、栃木県、宮城県の順に報告が多く、鼻瘤では大阪府、福岡県、宮城県、埼玉県で 8 名以上の報告が為された。人口 100 万人あたりに換算すると、酒皰では奈良県の 77.4 名が最も多く、次いで栃木県と愛知県に 50 名以上の患者数と試算された。人口 100 万人あたりの酒皰、鼻瘤、酒皰様皮膚炎患者頻度はそれぞれ平均で 18.6 名、0.7 名、8.7 名と試算された。

D . 考察

今回の調査では、大学病院皮膚科を主たる調査対象とし、62 施設から回答を得た。酒皰や酒皰様皮膚炎の様な比較的よく起こる疾患は、大学病院に紹介されることは多くないと想定されるため、今回の調査での酒皰や酒皰

様皮膚炎の実数は低く算定されていると考える。鼻変形を伴う重症の鼻瘤患者は、基幹病院を紹介されることが多いと推定されるが、レーザーや美容形成術の施術を受ける場合には、大学病院皮膚科以外を受診しているであろう。これらを鑑みると、今回の調査の数倍以上の患者が潜在していると推察される。

E . 結論

平成 26 年度に策定した酒皰の診断基準、重症度判定基準、除外診断を元に、大学病院皮膚科を主体とした疫学調査を行った。酒皰の遺伝的背景の検索では、全世界的に見てもまだ、ゲノム関連解析や、転写領域シーケンス解析、全ゲノムシーケンス解析などの系統だった解析が行われていない。将来には、日本人での症例の集積から遺伝的背景の解析が必要と考える。

F . 健康危険情報なし

G . 研究発表(平成 26-28 年度)

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

論文発表

添付の資料参照

学会発表

添付の資料参照

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

酒皸診断基準と重症度スコア

定義

酒皸は主として中高年の顔面に発症し、その特徴として、①紅斑と毛細血管拡張を主体とした赤ら顔、痤瘡に類似するが面皰を有しない丘疹・膿疱を主たる皮疹、③鼻部を中心とした腫瘍形成、が単独もしくは混在する疾患である。酒皸患者の多くは外界の変化に伴った皮膚症状の増悪、火照り感や敏感肌を経験・自覚している。酒皸症状を増悪させる外界環境因子として、紫外線、血流増加を来す状況（外気温の急激な変化、香辛料が効いた刺激のある食べ物、アルコール）、乾燥状態などが挙げられる(1)。外界環境因子に関連して、自然免疫機構の異常が本疾患の病態に係わるとの報告も為されている(2, 3)。また欧米人に多いとされ、何らかの遺伝素因が酒皸発症に寄与することが想定されている(4, 5)。本邦における正確な患者数や罹患頻度は不明であるが、アジア人でも数%の罹患頻度があるとの報告もあり、日本人の潜在的酒皸患者数は少なくないと考えられる。

特徴①と②を主体とした病態は、それぞれ紅斑毛細血管拡張型酒皸、丘疹膿疱型酒皸と呼ばれ、酒皸の中では比較的頻度が高く、共存していることが多いので、ここでは通常型酒皸として診断基準をまとめている。一方、特徴③を主体とする腫瘍型酒皸（鼻瘤）は、特徴①や②の共存がないことも多く、比較的男性に多いなど、通常型酒皸（紅斑毛細血管拡張型酒皸、丘疹膿疱型酒皸）と異なる点があるため、別の診断基準を設けている。

診断基準

通常型酒皸（紅斑毛細血管拡張型酒皸、丘疹膿疱型酒皸）の診断基準

顔面に以下の主症状が2つ以上認められるものを紅斑毛細血管拡張型酒皸もしくは丘疹膿疱型酒皸確定例とし、主症状1つだけ認められるものもしくは副症状2つ以上が確認されるものを酒皸疑い例とする。

主症状	副症状
<ul style="list-style-type: none">● 一過性の顔面潮紅● 持続性紅斑もしくは紅色局面● 丘疹と膿疱（面皰があるときは痤瘡と考える）● 毛細血管拡張	<ul style="list-style-type: none">● 火照り感・熱感や刺すようなヒリヒリ感（特に頬部に）● 乾燥様外観（粗造、鱗屑。脂漏性皮膚炎の合併）● 浮腫● 眼症状（痒痒、刺激感、充血、麦粒腫、霰粒腫、角膜障害）● 顔面以外の末梢での酒皸様症状● 腫瘍様変化

腫瘍型酒皸（鼻瘤）診断基準

以下の主症状のうち（1）を含んで2つ以上の主症状が認められるものもしくは主症状のうち（1）を含み2つ以上の副症状が認められるものを腫瘍型酒皸（鼻瘤）確定例とし、主症状のうち（1）を含んで副症状1つが確認されるものを鼻瘤・腫瘍型酒皸疑い例とする。

主症状	副症状
<ol style="list-style-type: none">1. 鼻部の腫大・変形2. 鼻部の毛細血管拡張3. 病理組織学的に、線維化、脂腺腫大、毛細血管拡張や肉芽腫の形成を認める。	<ul style="list-style-type: none">● 紅斑毛細血管拡張型、丘疹膿疱型酒皸の合併、既往● 鼻部の毛孔・脂腺開大● 鼻部の丘疹・膿疱形成● 鼻部以外の腫瘍形成

下記の鑑別を要する疾患の合併に留意し、必要に応じて除外診断の為の検査、皮膚生検等を考慮する。

酒皸に合併しやすい疾患

- 脂漏性皮膚炎
- 口囲皮膚炎（類似疾患；酒皸様皮膚炎、ステロイド皮膚炎、ステロイド痤瘡）
- 毛包虫性痤瘡

鑑別を要する疾患

紅斑毛細血管拡張型酒皸の鑑別疾患

- 接触皮膚炎
- 光線皮膚炎
- 膠原病；顔面に紅斑を来す全身性エリテマトーデス、皮膚筋炎)

丘疹膿疱型酒皸の鑑別疾患

- 尋常性痤瘡
- 顔面播種状粟粒性狼瘡
- 好酸球性膿疱性毛包炎
- 薬疹としての痤瘡様皮膚疹

重症度分類

範囲によるスコアと症状によるスコアの合算で計算する。

項目	軽症	中等症	重症	スコア
皮疹範囲	頬部のみ (0点)	頬部以外の、鼻部、前額、眉間部、頤部にも病変が及ぶ。(1点)	頭部などの顔面以外にも皮疹が及ぶ(2点)	点 (0-2点)
紅斑・毛細血管拡張 (図1)	一過性潮紅、もしくははダーモスコピーで毛細血管拡張が確認される(1点)	持続性紅斑、もしくは肉眼的に毛細血管拡張が確認される(2点)	持続性紅斑から浸潤を伴う紅斑局面、もしくは著明な毛細血管拡張が確認される(3点)	点 (1-3点)
丘疹・膿疱 (図2)	片顔の丘疹・膿疱数が5個以下(1点)	片顔の丘疹・膿疱数が6個以上20個以下(3点)	片顔の丘疹・膿疱数が21個以上(4点)	点 (1-4点)
腫瘤(鼻瘤) (図3)	浮腫性変化を主体とし、外形の変化は軽微にとどまる。(2点)	充実性変化を伴い、外形の隆起性変化はあっても輪郭内にとどまる。(4点)	外形の変化が顕著で、輪郭外に変形が及ぶ。(8点)	点 (2-8点)

軽症； 1-3点

中等症； 4-7点

重症； 8点以上

参考文献

1. Crawford, G. H., M. T. Pelle, and W. D. James. 2004. Rosacea: I. Etiology, pathogenesis, and subtype classification. J Am Acad Dermatol 51: 327-341; quiz 342-324.
2. Yamasaki, K., A. Di Nardo, A. Bardan, M. Murakami, T. Ohtake, A. Coda, R. A. Dorschner, C. Bonnart, P. Descargues, A. Hovnanian, V. B. Morhenn, and R. L. Gallo. 2007. Increased serine protease activity and cathelicidin promotes skin inflammation in rosacea. Nat Med 13: 975-980.
3. Yamasaki, K., K. Kanada, D. T. Macleod, A. W. Borkowski, S. Morizane, T. Nakatsuji, A. L. Cogen, and R. L. Gallo. 2011. TLR2 expression is increased in rosacea and stimulates enhanced serine protease production by keratinocytes. J Invest Dermatol 131: 688-697.
4. Spoenclin, J., J. J. Voegel, S. S. Jick, and C. R. Meier. 2012. A study on the epidemiology of rosacea in the U.K. The British journal of dermatology 167: 598-605.
5. Berg, M., and S. Liden. 1989. An epidemiological study of rosacea. Acta Derm Venereol 69: 419-423

**研究成果の刊行に関する一覧表
(平成26年度～28度分)**

【雑誌】

欧文

発表者名	論文タイトル名	発表誌名	巻：頁、西暦年号
Yamauchi T, Matsushita S, <u>Hashimoto T</u> , Hirako Y	Major cleavage-dependent epitopes for linear IgA bullous dermatosis are formed at the boundary between the non-collagenous 16A and collagenous 15 domains of BP180.	J Dermatol Sci	76(1):25-33, 2014
Teye K, Hamada T, Krol RP, Numata S, Ishii N, Matsuda M, Ohata C, Furumura M, <u>Hashimoto T</u>	Homozygous deletion of six genes including corneodesmosin on chromosome 6p21.3 is associated with generalized peeling skin disease.	J Dermatol Sci	75(1):36-42, 2014
Goletz S, <u>Hashimoto T</u> , Zillikens D, Schmidt E	Zillikens D, Schmidt E: Anti-p200 pemphigoid.	J Am Acad Dermatol	71(1):185-191, 2014
Saruta H, Ohata C, Muto I, Yoshimura K, Inoue Y, Hamada T, Furumura M, <u>Hashimoto T</u>	Adenocarcinoma of Moll's gland with multiple metastases.	Eur J Dermatol	24(2):269-271, 2014
Matsui K, Makino T, Takegami Y, Murayama S, Seki Y, Ishii N, <u>Hashimoto T</u> , Shimizu T	Bullous pemphigoid with IgG anti-LAD-1 antibodies.	Eur J Dermatol	24(2):275-276, 2014
España A, Koga H, Suárez-Fernández R, Ohata C, Ishii N, Irarrazaval I, Teye K, Ohya B, <u>Hashimoto T</u>	Antibodies to the amino-terminal domain of desmoglein 1 are retained during transition from pemphigus vulgaris to pemphigus foliaceus.	Eur J Dermatol	24(2):174-179, 2014
Gallo E, Garcia-Martin P, Fraga J, Teye K, Koga H, <u>Hashimoto T</u> , Garcia-Diez A	Paraneoplastic pemphigus with eosinophilic spongiosis and autoantibodies against desmocollins 2 and 3.	Clin Exp Dermatol	39(3):323-326, 2014
Hashikawa K, Yasumoto S, Nakashima K, Arakawa F, Kiyasu J, Kimura Y, Saruta H, Nakama T, Yasuda K, Tashiro K, Kuhara S, <u>Hashimoto T</u> , Ohshima K	Microarray analysis of gene expression by microdissected epidermis and dermis in mycosis fungoides and adult T-cell leukemia/lymphoma.	Int J Oncol	45(3):1200-1208, 2014
Yoshimura K, Ishii N, Hamada T, Abe T, Ono F, Hashikawa K, Fukuda S, Ohyama B, Koga H, Sogame R, Teye K, Ochiai T, Nakajima H, Nakajima K, Iijima S, Kanzaki M, Kojima K, Nagatani T, Fujimoto W, Karashima T, Nakama T, Ohata C, Furumura M, Tsuruta D, <u>Hashimoto T</u>	Clinical and immunological profiles in 17 Japanese patients with drug-induced pemphigus studied at Kurume University.	Br J Dermatol	171(3):544-553, 2014
Shintani T, Ohata C, Koga H, Ohyama B, Hamada T, Nakama T, Furumura M, Tsuruta D, Ishii N, <u>Hashimoto T</u>	Combination therapy of fexofenadine and montelukast is effective in prurigo nodularis and pemphigoid nodularis.	Dermatol Ther	27(3):135-139, 2014

Vinay K, Kanwar AJ, Sawatkar GU, Dogra S, Ishii N, <u>Hashimoto T</u>	Successful use of rituximab in the treatment of childhood and juvenile pemphigus.	J Am Acad Dermatol	71(4):669-675, 2014
Hida T, Kase K, Hamada T, Matsuda M, <u>Hashimoto T</u> , Yamashita T	Ankyloblepharon-ectodermal defects-cleft lip/palate syndrome: a case with a novel p63 mutation associated with abnormal keratohyalin granules.	Eur J Dermatol	24(4):495-497, 2014
Hayakawa T, Furumura M, Fukano H, Li X, Ishii N, Hamada T, Ohata C, Tsuruta D, Shimozato K, <u>Hashimoto T</u>	Diagnosis of oral mucous membrane pemphigoid by means of combined serologic testing.	Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol	117(4):483-496, 2014
Zenke Y, Nakano T, Eto H, Koga H, <u>Hashimoto T</u>	A case of vancomycin-associated linear IgA bullous dermatosis and IgA antibodies to the $\alpha 3$ subunit of laminin-332.	Br J Dermatol	170(4):965-969, 2014
Mizuno K, Hamada T, <u>Hashimoto T</u> , Okamoto H	Successful treatment with narrow-band UVB therapy for a case of generalized Hailey-Hailey disease with a novel splice-site mutation in ATP2C1 gene.	Dermatol Ther	27(4):233-235, 2014
Sato M, Oiso N, Koga H, Ishii N, Matsuda H, Hayamizu K, Saitou K, Doi K, <u>Hashimoto T</u> , Kawada A	Mucosal dominant-type pemphigus vulgaris associated with gastrointestinal stromal tumor.	Eur J Dermatol	24(4):494-495, 2014
Furuya A, Takahashi E, Ishii N, <u>Hashimoto T</u> , Satoh T	IgG/IgA pemphigus recognizing desmogleins 1 and 3 in a patient with Sjögren's syndrome.	Eur J Dermatol	24(4):512-513, 2014
Hara H, Makino T, Matsui K, Takegami Y, Koga H, Fukuda S, Ishii N, <u>Hashimoto T</u> , Shimizu T	Unusual bullous pemphigoid without infiltration of inflammatory cells in the skin lesions.	Eur J Dermatol	24(4):488-489, 2014
Sato H, Toriyama K, Yagi S, Takanari K, Takama H, Sawada M, <u>Hashimoto T</u> , Kami Y	Surgical Correction of Microstomia in a Patient With Antilaminin 332 Mucous Membrane Pemphigoid.	Ann Plast Surg	72(5):553-555, 2014
Hatano Y, Ishikawa K, Koga H, Ishii N, <u>Hashimoto T</u> , Takeo N, Shimada H, Sakai T, Okamoto O, Fujiwara S	A case of concurrent pemphigoid vegetans and pemphigus vegetans remitted without oral corticosteroid.	Br J Dermatol	170(5):1192-1194, 2014
Matsuda M, Ohata C, Hamada T, Oiso N, Tsuruta D, Furumura M, <u>Hashimoto T</u>	Late-onset Brooke-Spiegler syndrome with family histories of various cancers.	J Dermatol	41(5):454-456, 2014
Kusuhara M, Qian H, Li X, Tsuruta D, Tsuchisaka A, Ishii N, Ohata C, Furumura M, <u>Hashimoto T</u>	Mouse bone marrow-derived dendritic cells can phagocytize the sporothrix schenckii, and mature and activate the immune response by secreting IL-12 and presenting antigens to T lymphocytes.	J Dermatol	41(5):386-392, 2014
Tsuchisaka A, Furumura M, <u>Hashimoto T</u>	Cytokine regulation in epidermal differentiation and skin barrier.	J Invest Dermatol	134(5):1194-1196, 2014
Demitsu T, Yamada T, Nakamura S, Kakurai M, Dohmoto T, Kamiya K, Aoyama Y, Iwatsuki K, Yamagami J, Ohyama B, Ohata C, Koga H, <u>Hashimoto T</u>	Detection of Autoantibodies to Precursor Proteins of Desmogleins in Sera of a Patient with Bowen Carcinoma.	Acta Derm Venereol	94(5):601-603, 2014

Muro Y, Tsuchisaka A, Ishii N, <u>Hashimoto T</u> , Sugiura K, Akiyama M	Author's Reply to "Detection of anti-periplakin autoantibodies during idiopathic pulmonary fibrosis" by Taille et al.	Clin Chim Acta	433C:194, 2014
Kanwar AJ, Vinay K, Sawatkar GU, Dogra S, Minz RW, Shear NH, Koga H, Ishii N, <u>Hashimoto T</u>	Clinical and immunological outcomes of high and low dose rituximab treatments in pemphigus patients: A randomized comparative observer blinded study.	Br J Dermatol	170(6):1341-1349, 2014
Karashima T, Furumura M, Ishii N, Ohyama B, Saruta H, Natsuaki Y, Nakama T, Ohata C, Tsuruta D, Hitomi K, <u>Hashimoto T</u>	Distinct protein expression and activity of transglutaminases found in different epidermal tumors.	Exp Dermatol	23(6):433-435, 2014
Aoki N, Nakajima K, Shiga T, Koga H, <u>Hashimoto T</u> , Sano S	A case of anti-BP180 type mucous membrane pemphigoid treated with intravenous immunoglobulin.	J Dermatol	41(6):557-559, 2014
Amagai M, Tanikawa A, Shimizu T, <u>Hashimoto T</u> , Ikeda S, Kurosawa M, Niizeki H, Aoyama Y, Iwatsuki K, Kitajima Y	Japanese guidelines for the management of pemphigus. Committee for Guidelines for the Management of Pemphigus Disease.	J Dermatol	41(6):471-486, 2014
Osawa M, Ueda-Hayakawa I, Isei T, Yoshimura K, Fukuda S, <u>Hashimoto T</u> , Okamoto H	A case of childhood bullous pemphigoid with IgG and IgA autoantibodies to various domains of BP180.	J Am Acad Dermatol	70(6):e129-131, 2014
Matsuda M, Hamada T, Numata S, Teye K, Okazawa H, Imafuku S, Ohata C, Furumura M, <u>Hashimoto T</u>	Mutation-dependent effects on mRNA and protein expressions in cultured keratinocytes of Hailley-Hailey disease.	Exp Dermatol	23(7):514-516, 2014
Kanaoka M, Matsukura S, Ishikawa H, Matsuura M, Ishii N, <u>Hashimoto T</u> : Aihara M	Paraneoplastic pemphigus associated with fatal bronchiolitis obliterans and appearance of anti-BP180 antibodies in the late stage of the disease.	J Dermatol	41(7):628-630, 2014
Takayama N, Nakazono S, Kumagai J, Kawamura T, Suzuki F, Ishii N, <u>Hashimoto T</u> , Namiki T	Case of subepidermal bullous disease with diffuse esophageal involvement presenting with immunoglobulin G autoantibodies to both the BP180 NC16a and C-terminal domains, and immunoglobulin A autoantibodies to the BP180 NC16a domain.	J Dermatol	41(7):665-667, 2014
Nagamoto E, Fujisawa A, Jimin M, Koga H, Ishii N, <u>Hashimoto T</u> , Yoshino Y	Case of pemphigoid vegetans positive with both BP180 and BP230 in enzyme-linked immunosorbent assays.	J Dermatol	41(7):667-668, 2014
Jinbu Y, Kashiwazaki A, Munemasa N, Ozawa M, Kusama M, Ishii N, Ohyama B, Ohata C, <u>Hashimoto T</u>	Oral lesions of a patient with antidesmoglein 1 antibody-positive and antidesmoglein 3 antibody-negative pemphigus.	J Oral Maxillofac Surg Med Pathol	26(3):369-373, 2014
Ohata C, Fukuda S, Hashikawa K, Ishii N, Hamada T, Nakama T, Furumura M, Tsuruta D, Ohshima K, <u>Hashimoto T</u>	Molluscum Contagiosum With CD30+ Cell Infiltration in a Patient With Mycosis Fungoides.	Am J Dermatopathol	36(8):685-687, 2014
Tsuchisaka A, Kawano H, Yasukochi A, Teye K, Ishii N, Koga H, Sogame R, Ohzono A, Krol RP, Kawakami T, Furumura M, Ohata C, Li	Immunological and Statistical Studies of Anti-BP180 Antibodies in Paraneoplastic Pemphigus.	J Invest Dermatol	134(8):2283-2287, 2014

X, Hashimoto T			
Matsukura S, Takahashi K, Hirokado M, Ikezawa Y, Nakamura K, Fukuda S, Hashimoto T , Ikezawa Z, Aihara M, Kambara T	Recalcitrant pemphigus herpetiformis with high titer of immunoglobulin G antibody to desmoglein 1 and positive IgG antibody to desmocollin 3, elevating thymus and activation-regulated chemokine.	Int J Dermatol	53(8):1023-1026, 2014
Qian H, Kusuhara M, Li X, Tsuruta D, Tsuchisaka A, Ishii N, Koga H, Hayakawa T, Ohara K, Karashima T, Ohyama B, Ohata C, Furumura M, Hashimoto T	B-cell activating factor detected on both naive and memory B-cells in bullous pemphigoid.	Exp Dermatol	23(8):596-605, 2014
Yoneda K, Moriue J, Demitsu T, Ishii N, Kubota Y, Hashimoto T	Case of mucous membrane pemphigoid with autoantibodies solely to the γ2-subunit of laminin-332.	J Dermatol	41(8):766-767, 2014
Ludwig RJ, Borradori L, Diaz LA, Hashimoto T , Hertl M, Ibrahim SM, Jonkman MF, Kitajima Y, Murrell DF, Schmidt E, Shimizu H, Stanley JR, Woodley D, Zillikens D	From epidemiology and genetics to diagnostics, outcome measures and novel treatments in autoimmune bullous diseases.	J Invest Dermatol	134(9):2298-2300, 2014
Li X, Qian H, Ono F, Tsuchisaka A, Krol RP, Ohara K, Hayakawa T, Matsueda S, Sasada T, Ohata C, Furumura M, Hamada T, Hashimoto T	Human dermal fibroblast migration induced by fibronectin in autocrine and paracrine manners.	Exp Dermatol	23(9):682-684, 2014
Minakawa S, Kaneko T, Rokunohe D, Nakajima K, Matsuzaki Y, Nakano H, Hashimoto T , Sawamura D	Pemphigoid gestationis with prepartum flare.	J Dermatol	41(9):850-851, 2014
Jang HW, Chun SH, Lee JM, Jeon J, Hashimoto T , Kim IH	Radiotherapy-induced pemphigus vulgaris.	J Dermatol	41(9):851-852, 2014
Alloo A, Strazzula L, Rothchild B, Hawryluk E, Levine D, Hoang MP, Koga H, Hashimoto T , Kroshinsky D	Refractory antilaminin γ 1 pemphigoid successfully treated with intravenous immunoglobulin and mycophenolate mofetil.	J Eur Acad Dermatol Venereol	28(10):1401-1403, 2014
garashi M, Tsunemi Y, Koga H, Hashimoto T , Tateishi C, Tsuruta D, Ishii M, Kawashima M	Anti-laminin γ 1 pemphigoid associated with pustular psoriasis.	Eur J Dermatol	24(5):629-630, 2014
Sasai S, Nishikawa R, Ohzono A, Hayakawa T, Tsuruta D, Kudoh K, Kikuchi T, Hashiguchi M, Ohata C, Furumura M, Koga H, Ishii N, Hashimoto T	Characterization of Two Cases of Bullous Pemphigoid Reactive Only with BP230 on Japanese Enzyme-linked Immunosorbent Assays.	Acta Derm Venereol	94(6):734-736, 2014
Uchiyama R, Ishii N, Arakura F, Kiniwa Y, Nakazawa K, Uhara H, Hashimoto T , Okuyama R	IgA/IgG Pemphigus with Infiltration of Neutrophils and Eosinophils in an Ulcerative Colitis Patient.	Acta Derm Venereol	94(6):737-738, 2014
Natsuaki Y, Egawa G, Nakamizo S, Ono S, Hanakawa S, Okada T, Kusuba N, Otsuka A, Kitoh A, Honda T, Nakajima S, Tsuchiya S, Su	Perivascular leukocyte clusters are essential for efficient activation of effector T cells in the skin.	Nat Immunol	15(11):1064-1069, 2014

gimoto Y, Ishii KJ, Tsutsui H, Yagita H, Iwakura Y, Kubo M, Ng LG, <u>Hashimoto T</u> , Fuentes J, Guttman-Yassky E, Miyachi Y, Kabashima K			
Shimizu T, Takebayashi T, Sato Y, Niizeki H, Aoyama Y, Kitajima Y, Iwatuki K, <u>Hashimoto T</u> , Yamagami J, Werth VP, Amagai M, Tanikawa A	Grading criteria for disease severity by pemphigus disease area index.	J Dermatol	41(11):969-973, 2014
Uchida S, Oiso N, Koga H, Ishii N, Okahashi K, Matsuda H, <u>Hashimoto T</u> , Kawada A	Refractory bullous pemphigoid leaving numerous milia during recovery.	J Dermatol	41(11):1003-1005, 2014
Otaguchi R, Kawakami T, Matsuoaka M, Kimura S, Somma Y, Matsuda M, Hamada T, <u>Hashimoto T</u>	A sporadic elder case of erythrodermatoderma variabilis with a single base-pair transversion in GJB3 gene successfully treated with systemic vitamin A derivative.	J Dermatol	41(11):1016-1018, 2014
Ansai SI, Hashizume S, Kawana S, Tateishi C, Koga H, <u>Hashimoto T</u>	Case of anti-laminin gamma-1 pemphigoid with antibody against C-terminal domain of BP180 in a patient with psoriasis vulgaris.	J Dermatol	41(11):1031-1033, 2014
Sekiya A, Koderama M, Yamamoto T, Iwata Y, Usuda T, Ohzono A, Yasukochi A, Koga H, Ishii N, <u>Hashimoto T</u>	A case of lichen planus pemphigoides with autoantibodies to the NCI6a and C-terminal domains of BP180 and to desmoglein-1.	Br J Dermatol	171(5):1230-1235, 2014
Li X, Qian H, Ishii N, Yamaya M, Fukuda H, Mukai H, Hirako Y, <u>Hashimoto T</u>	A case of concurrent anti-laminin γ 1 pemphigoid and anti-laminin 332-type mucous membrane pemphigoid.	Br J Dermatol	171(5):1257-1259, 2014
Nakamura Y, Takahata H, Teye K, Ishii N, <u>Hashimoto T</u> , Muto M	A case of pemphigus herpetiformis-like atypical pemphigus with IgG anti-desmoglein 3 antibodies.	Br J Dermatol	171(6):1588-1590, 2014
Miyamoto S, Chikazu D, Yasuda T, Enomoto A, Oh-i T, Hirako Y, Tsuchisaka A, Yasukochi A, Sogame R, Teye K, Koga H, Ishii N, Qian H, Li X, <u>Hashimoto T</u>	A case of oral mucous membrane pemphigoid with IgG antibodies to integrin α6β4.	Br J Dermatol	171(6):1555-1557, 2014
Wozniak K, Kalinska-Bienias A, <u>Hashimoto T</u> , Kowalewski C	Ultraviolet-induced linear IgA bullous dermatosis: a case report and literature survey.	Br J Dermatol	171(6):1578-1581, 2014
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, Markovitch MP, Woodley D, Zone J, Aoki V, Bernard P, Bruckner-Tuderman L, Cianchini G, Venning V, Diaz L, Eming R, Grando SA, Hall RP, <u>Hashimoto T</u> , Herrero-González JE, Hertl M, Joly	Definitions and outcome measures for mucous membrane pemphigoid: Recommendations of an international panel of experts.	J Am Acad Dermatol	72(1):168-174, 2015

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			
Ohzono A, Numata S, Hamada T, Fukuda S, Teye K, Shirakashi Y, Kasai H, Koga H, Ishii N, Sugiura M, <u>Hashimoto T</u>	Anti-laminin- γ 1 pemphigoid developed in a case of gene undetermined autosomal recessive congenital ichthyosis.	Acta Derm	95(1):93-94, 2015
Ishii N, Furumura M, Hamada T, Mori O, Ohzono A, Ueda A, Karashima T, Nakama T, Tsuruta D, Takedatsu H, Fujita H, <u>Hashimoto T</u>	Oesophageal involvement in epidermolysis bullosa acquisita.	Br J Dermatol	172(1):288-290, 2015
España A, Gimenez-Azcarate A, Ishii N, Idoate MA, Panizo C, <u>Hashimoto T</u>	Anti-desmocollin 1 autoantibody negative SPD-type IgA pemphigus associated with multiple myeloma.	Br J Dermatol	172(1):296-298, 2015
Yan Y, Furumura M, Numata S, Teye K, Karashima T, Ohyama B, Tanida N, <u>Hashimoto T</u>	Various peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)- γ agonists differently induce differentiation of cultured human keratinocytes.	Exp Dermatol	24(1):62-65, 2015
Tani N, Kimura Y, Koga H, Kawakami T, Ohata C, Ishii N, <u>Hashimoto T</u>	Clinical and immunological profiles of 25 patients with pemphigoid gestationis.	Br J Dermatol	172(1):120-129, 2015
Asahina A, Niizuma A, Ohzono A, Ishii N, Koga H, <u>Hashimoto T</u>	Pemphigoid Nodularis with Diverse IgG, IgA and IgE Antibodies Showing Neutrophilic Papillary Microabscesses.	Acta Derm Venereol	95(2):239-240, 2015
Tsuchisaka A, Ohara K, Ishii N, Nguyen NT, Peter Markovich M, <u>Hashimoto T</u>	Type VII Collagen is the Major Autoantigen for Sublamina Densa-Type Linear IgA Bullous Dermatitis.	J Invest Dermatol	135(2):626-629, 2015
Solano-López G, Concha-Garzon MJ, Sánchez-Pérez J, Hirako Y, Li X, Ishii N, <u>Hashimoto T</u> , Daudén E	Pure ocular mucous membrane pemphigoid reactive with both β4 integrin and the BP180 C-terminal domain.	Br J Dermatol	172(2):542-544, 2015
Izaki S, Mitsuya J, Okada T, Koga H, Hashimoto T, Terui T	A Case of Linear IgA/IgG Bullous Dermatitis with Anti-laminin-332 Autoantibodies.	Acta Derm Venereol	95(2):359-360, 2015
Tsuchisaka A, Ishii N, Hamada T, Teye K, Sogame R, Koga H, Tsuruta D, Ohata C, Furumura M, <u>Hashimoto T</u>	Epidermal polymeric immunoglobulin receptors: Leads from intraepidermal neutrophilic IgA dermatosis-type IgA pemphigus.	Exp Dermatol	24(3):217-219, 2015
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
Hong WJ, Lee SE, Chang SE, <u>Hashimoto T</u> , Kim SC	Paraneoplastic pemphigus associated with metastatic lymphoepithelioma-like carcinoma originating from the thyroid gland.	Br J Dermatol	172(3):831-834, 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
Oh SJ, Kim TH, Roh MR, <u>Hashimoto T</u> , Kim SC	Coexistence of Psoriasis and Bullous Pemphigoid in Three Cases.	Korean J Dermatol	53(3):239-243, 2015 (in Korean)
Li X, Qian H, Takizawa M, Koga H, Tsuchisaka A, Ishii N, Hayakawa T, Ohara K, Sitaru C, Zillikens D, Sekiguchi K, Hirako Y, <u>Hashimoto T</u>	N-linked glycosylation on laminin $\gamma 1$ influences recognition of anti-laminin $\gamma 1$ pemphigoid autoantibodies.	J Dermatol Sci	77(2):125-129, 2015
<u>Hashimoto T</u>	Production of numerous autoantibodies in paraneoplastic pemphigus.	Br J Dermatol	172(4):849-850, 2015
Ishida S, Takahashi K, Kanaka 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 $\gamma 1$, 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, Varmna 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
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, 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
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

Kaibe H, Carlson LM, Erker S T, Nava S, Molldén P, Gustafsson B, Qian H, Li X, <u>Hashimoto T</u> , 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> , 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
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 hematopoietic stem cell transplantation.	Pediat Int	57(3):480-483, 2015
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- γ 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-desmoglein 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 a thymoma in a patient with pemphigus foliaceus.	Br J Dermatol	173(1):268-271, 2015
Ueo D, Ishii N, Hamada T, Teye K, <u>Hashimoto T</u> , Hatanoyama Y, Fujiwara S	Desmoglein-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 Dermatosis.	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

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
Li M, Kensuke M, <u>Hashimoto T</u> , Naoyuki H	Epidermolysis bullosa acquisita in a patient with psoriasis vulgaris.	Eur J Dermatol	25(5):499-500, 2015
Shimada H, Shono T, Sakai T, Ishikawa K, Takeo N, Hatanano 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 $\beta 3$ subunit of laminin 332 and bronchiolitis obliterans in a patient with chronic graft-versus-host disease.	Eur J Dermatol	25(5):505-506, 2015
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 Hematol	55(2):83-88, 2015

	terans.		
Goto-Hamano H, Ito K, Sakamoto-Kimura K, Terui T, 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
Murata S, Sumikawa Y, Takahashi H, Ota M, Kusatake K, Niihara H, Koga H, <u>Hashimoto T</u> , Morita E	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
<u>Hashimoto T</u> , Fukuda A, Hiimejima 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	25(6):539-547, 2015
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	25(6):619-620, 2015
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 $\gamma 1$.	Br J Dermatol	172(3):831-834, 2015
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, <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, <u>Hashimoto T</u> , Sprecher E	Childhood Pemphigus Foliaceus with Exclusive Immunoglobulin G Autoantibodies to Desmocollins.	Pediatr Dermatol	33(1):e10-13, 2016
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
Hong WJ, <u>Hashimoto T</u> , Kim SC	A Case of Pemphigus Herpetiformis with Only Immunoglobulin G Anti-Desmocollin 3 Antibodies.	Ann Dermatol	28(1):102-106, 2016
Kalinska-Bienias A, Kalowska M, Kwiec 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	174(2):436-438, 2016
<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	174(2):461-462, 2016
Izaki S, Ito K, Ishii N, <u>Hashimoto T</u> , Fujita H, Terui T	Infantile linear IgA/IgG bullous dermatosis.	Eur J Dermatol	26(1):96-98, 2016
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	96(3):412-413, 2016
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	43(3):341-343, 2016
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	43(3):341-343, 2016
Namba C, Tohyama M, Hanakawa Y, Murakami M, Shirakata Y, Matsumoto T, Suekoshi 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	43(4):419-422, 2016
Sato-Shibuya M, Dainichi T, Egawa G, Honda T, Otsuka A, <u>Hashimoto T</u> , Miyachi Y, Kabashima K	Case with Brunsting-Perry-like localized subepidermal blister formations and IgG antibodies against unidentified basement membrane zone antigen.	J Dermatol	43(4):426-428, 2016
Kamiya K, Aoyama Y, Wakashima C, Kudo T, Nakajima K, Sano S, Ishii N, Teyke K, <u>Hashimoto T</u> , Iwatsuki	Atypical pemphigus with immunoglobulin autoantibodies against desmoglein 3 and desmocollin 3.	J Dermatol	43(4):429-431, 2016

K, Tokura Y			
<u>Hashimoto T</u> , Hirako Y, Tsuruta D	β 4 integrin in hereditary and acquired mucocutaneous diseases.	Exp Dermatol	25(4):267-268, 2016
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	174(4):925-927, 2016
Maki N, Demitsu T, Umemoto N, Nagashima K, Nakamura T, Kakura M, Nakamura S, Yamada T, Ishii N, <u>Hashimoto T</u>	Possible paraneoplastic syndrome case of bullous pemphigoid with immunoglobulin G anti-BP180 C-terminal domain antibodies associated with psoriasis and primary macroglobulinemia.	J Dermatol	43(5):571-574, 2016
Nishikawa R, Takahashi H, Matsuda M, Imaoka K, Ogawa M, Teye K, Tsuchisaka A, Koga H, Komorowski L, Probst C, Hachiya T, Fritzler M, Ishii N, Ohata C, Furumura M, Krol P. R, Muro Y, Morita E, <u>Hashimoto T</u>	Anti-early endosome antigen 1 autoantibodies were detected in a pemphigus-like patient but not in the majority of pemphigus diseases.	Exp Dermatol	25(5):368-574, 2016
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	82(2):134-137, 2016
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	55(6):657-665, 2016
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	26(2):155-163, 2016
Dainichi T, Hayden MS, Park SG, Oh H, Seeley JJ, Grinberg-Bleyer Y, Beck KM, Miyachi Y, Kabashima K, <u>Hashimoto T</u> , Ghosh S	PDK1 Is a Regulator of Epidermal Differentiation that Activates and Organizes Asymmetric Cell Division.	Cell Rep	15(8):1615-1623, 2016
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	49(2):89-97, 2016
Geller S, Gat A, Zeeli T, Schmidt E, Ishii N, <u>Hashimoto T</u> , Zillikens D, Sprecher E	A refractory, cutaneous, subepidermal bullous disease.	Clin Exp Dermatol	41(5):573-575, 2016
Teye K, Numata S, Ohzono A, Ohyama B, Tsuchisaka A, Koga H, Hachiya T, Tsuruta D, Ishii N, <u>Hashimoto T</u>	Establishment of IgA ELISAs of mammalian recombinant proteins of human desmocollins 1-3.	J Dermatol Sci	83(1):75-77, 2016

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	30(7):1229-1231, 2016
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 $\beta 4$ is a major target antigen in pure ocular mucous membrane pemphigoid.	Eur J Dermatol	26(3):247-253, 2016
Winge MC, Ohyama B, Dey CN, Boxer LM, Li W, Ehsani-Chimeh N, Truong AK, Wu D, Armstrong AW, Makino T, Davidson M, Starcevic D, Kislak A, Nguyen NT, <u>Hashimoto T</u> , Homey B, Khavari PA, Bradley M, Waterman EA, Marinkovich MP	RAC1 activation drives pathologic interactions between the epidermis and immune cells.	J Clin Invest	126(7):2661-2677, 2016
Numata S, Teye K, Krol RP, Okamatsu Y, Hashikawa K, Matsuda M, Fortugno P, Di Zeno G, Castiglia D, Zambruno G, Hamada T, <u>Hashimoto T</u>	A compound synonymous mutation c.474G>A with p.Arg578X mutation in SPINK5 causes splicing disorder and mild phenotype in Netherton syndrome.	Exp Dermatol	25(7):568-570, 2016
<u>Hashimoto T</u> , Jin Z, Ishii N	Clinical and immunological studies for 105 Japanese seropositive patients of epidermolysis bullosa acquisita examined at Kurume University.	Expert Rev Clin Immunol	12(8):895-902, 2016
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	20(8):985-998, 2016
Otsuka Y, Ueno T, Kaneko A, Ito M, Osada S, Funasaka Y, Teye K, Ishii N, <u>Hashimoto T</u> , Kawana S	Case of paraneoplastic pemphigus with immunoglobulin (Ig)G and IgA antibodies to various antigens.	J Dermatol	43(8):944-946, 2016
Numata S, Teye K, Karashima T, Matsuda M, Hamada T, <u>Hashimoto T</u>	Functional study of TGM1 missense mutations in autosomal recessive congenital ichthyosis.	Exp Dermatol	25(8):657-659, 2016
<u>Hashimoto T</u>	Collaboration between dermatologists and dentists in autoimmune bullous diseases and IgA antibodies in pemphigus.	Br J Dermatol	175 (1):15-16, 2016
Teye K, Numata S, Ishii N, Krol RP, Tsuchisaka A, Hamada T, Koga H, Karashima T, Ohata C, Tsuruta D, Sawayama H, Haftek M, <u>Hashimoto T</u>	Isolation of all CD44 Transcripts in Human Epidermis and Regulation of their Expression by various Agents.	Plos One 11	11(8):e0160952, 2016
<u>Hashimoto T</u> , 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	96(6):748-753, 2016

Yasukochi A, Teye K, Ishii N, <u>Hashimoto T</u>	Clinical and Immunological Study of 332 Japanese Patients Tentatively Diagnosed as Anti-BP180-type Mucous Membrane Pemphigoid: A Novel BP180 C-terminal Domain Enzyme-linked Immunosorbent Assay.	Acta Derm Venereol	96(6):762-767, 2016
Ikawa T, Tada Y, Ohnishi T, Miyagaki T, Watanabe R, Ishii N, <u>Hashimoto T</u> , Watanabe S	Bullous Pemphigoid with Immunoglobulin G anti-LAD-1 Antibodies without Evident Erythema and Eosinophil Infiltration.	Acta Derm Venereol	96(6):832-833, 2016
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 and structural spectrum.	J Eur Acad Dermatol Venereol	30(9):1629-1631, 2016
Florea F, Koch M, <u>Hashimoto T</u> , Sitaru C	Autoimmunity against laminins.	Clin Immunol	170:39-52, 2016
Kanwar AJ, Vinay K, Sawatkar GU, Dogra S, Minz RW, Ishii N, <u>Hashimoto T</u>	Clinical and immunological study of mucous membrane pemphigoid in a cohort of Indian patients.	Int J Dermatol	55(10):e557-e561, 2016
Yamase A, Kono K, Ishii N, <u>Hashimoto T</u> , Saeki H	An autoimmune bullous dermatosis with clinical, histopathological, and immunological features of bullous pemphigoid and epidermolysis bullosa acquisita in an adult.	Br J Dermatol	175(4):790-793, 2016
Kawano H, Kayama H, Nakama T, <u>Hashimoto T</u> , Umemoto E, Takeda K	IL-10-producing lung interstitial macrophages prevent neutrophilic asthma.	Int Immunol	28(10):489-501, 2016
Inoue T, Yagami A, Iwata Y, Ishii N, <u>Hashimoto T</u> , Matsunaga K	Mucous membrane pemphigoid reactive only with BP230.	J Dermatol	43(10):1228-1229, 2016
<u>Hashimoto T</u> , Tsuruta D, Koga H, Fukuda S, Ohyama B, Komai A, Karashima T, Ohata C, Teye K, Ishii N	Summary of results of serological tests and diagnoses for 4774 cases of various autoimmune bullous diseases consulted to Kurume University.	Br J Dermatol	175(5):953-965, 2016
Tomida E, Kato Y, Ozawa H, Hasegawa H, Ishii N, <u>Hashimoto T</u> , Akiyama M	Causative drug detection by drug-induced lymphocyte stimulation test in drug-induced linear IgA bullous dermatosis.	Br J Dermatol	175(5):1106-1108, 2016
Adachi A, Komine M, Suzuki M, Murata S, Hirano T, Ishii N, <u>Hashimoto T</u> , Ohtsuka M	Oral Colchicine Monotherapy for Epidermolysis Bullosa Acquisita: Mechanism of Action and Efficacy.	J Dermatol	43(11):1389-1391, 2016
Koga H, Recke A, Vidarsson G, Pas HH, Jonkman MF, <u>Hashimoto T</u> , Kasprick A, Ghorbanalipoor S, Tenor H, Zillikens D, Ludwig RJ	PDE4 inhibition as potential treatment of epidermolysis bullosa acquisita.	J Invest Dermatol	136(11):2211-2220, 2016
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	30(12):e199-e201, 2016
Męcińska-Jundziłł K, <u>Hashimoto T</u> , Kowalewski C, Woźniak K, Ishii N, Czajkowski	Discrepancies among clinical, histological and immunological findings in IgA pemphigus: a case	Postepy Dermatol Alergol	33(6):480-484, 2016

R	e report and literature survey.		
García-Díez I, Martínez-Escal a ME, Ishii N, <u>Hashimoto T</u> , Mascaró Galy JM, Pujol RM, Herrero-González JE	Usefulness of a Simple Immuno histochemical Staining Technique to Differentiate Anti-p200 Pemphigoid From Other Autoimmune Blistering Diseases: A Report of 2 Cases.	Actas Dermosifiliogr	108(1):e1-e5, 2017
Kieny A, <u>Hashimoto T</u> , Ishii N, Antal MC, Boehm N, Lipsker D	Granular pemphigus-like IgM deposition around keratinocytes in a patient with Waldenström's macroglobulinaemia: a so far unreported finding.	J Eur Acad Dermatol Venereol	31(1):e47-e49, 2017
Wijayanti A, Zhao CY, Boetiger D, Chiang YZ, Ishii N, <u>Hashimoto T</u> , Murrell DF	The Reliability, Validity and Responsiveness of Two Disease Scores (BPDAI and ABSIS) for Bullous Pemphigoid: Which One to Use?	Acta Derm Venereol	96(7):24-31, 2017
Amagai M, Ikeda S, <u>Hashimoto T</u> , Mizuashi M, Fujisawa A, Ihn H, Matsuzaki Y, Ohtsuka M, Fujiwara H, Furuta J, Tago O, Yamagami J, Tanikawa A, Uhara H, Morita A, Nakanishi G, Tani M, Aoyama Y, Makino E, Muto M, Manabe M, Konno T, Murata S, Izaki S, Watanabe H, Yamaguchi Y, Matsukura S, Seishima M, Habe K, Yoshida Y, Kaneko S, Shindo H, Nakajima K, Kanekura T, Takahashi K, Kitajima Y, Hashimoto K	Bullous Pemphigoid Study Group: A randomized double-blind trial of intravenous immunoglobulin for bullous pemphigoid.	J Dermatol Sci	85(2):77-84, 2017
<u>Hashimoto T</u> , Tsuruta D, Ishii N	IgE autoantibodies in bullous pemphigoid detected by IgE ELISAs and perspectives.	JAMA Dermatol	153(1):15-17, 2017
<u>Hashimoto T</u> , Teye K, Ishii N	Clinical and immunological studies of 49 cases of various types of intercellular IgA dermatosis and 13 cases of classical subcorneal pustular dermatosis examined at Kurume University.	Br J Dermatol	176(1):168-175, 2017
Sawamura S, Kajihara I, Makino K, Makino T, Fukushima S, Jinnin M, Oyama B, <u>Hashimoto T</u> , Ihn H	Systemic lupus erythematosus associated with myasthenia gravis, pemphigus foliaceus and chronic thyroiditis after thymectomy.	Australas J Dermatol.	2016 Jun 7. doi: 10.1111/ajd.12510. [Epub ahead of print]
<u>Hashimoto T</u> , Ohzono A, Teye K, Numata S, Hiroyasu S, Tsuruta D, Hachiya T, Kuroda K, Hashiguchi M, Kawakami T, Ishii N	Detection of IgE autoantibodies to BP180 and BP230 and their relationship to clinical features in bullous pemphigoid.	Br J Dermatol.	2016 Oct 7. doi: 10.1111/bjd.15114. [Epub ahead of print]
Kawahira H, Higashi Y, Matsuo A, Fujii K, Ishii N, <u>Hashimoto T</u> , Kanekura T	Pyodermitis vegetans with antibodies to bullous pemphigoid antigen 180.	J Dermatol.	2016 Dec 3. doi: 10.1111/1346-8138.13703. [Epub ahead of print]
Orime M, Tomiyama K, Hashidate H, Yoshida S, Hokari S, Tsuda A, Yokoyama H, Narita JI, Uchida Y, Kanekura T, Abe R, Ishii N, <u>Hashimoto T</u> , Kawai K	Non-paraneoplastic autoimmune subepidermal bullous disease associated with fatal bronchiolitis obliterans.	J Dermatol	2016 Dec 3. doi: 10.1111/1346-8138.13706. [Epub ahead of print]

Nomura H, Mukai M, Niimi Y, Egami S, Yokoyama T, Sugiura M, Inazumi T, Ishii N, <u>Hashimoto T</u>	Coexistence of acquired perforating dermatosis and bullous pemphigoid: three cases.	Eur J Dermatol	2016 Dec 22. doi: 10.1684/ejd.2016.2944. [Epub ahead of print]
Hayakawa T, Hirako Y, Teye K, Tsuchisaka A, Koga H, Ishii N, Karashima T, Kaneda M, Oyu Y, Tateishi C, Sugawara K, Yonamine A, Shinkuma S, Shimizu H, Fukano H, Shimozato K, Nguyen NT, Marinkovich MP, Tsuruta D, <u>Hashimoto T</u>	Unique mouse monoclonal antibodies reactive with maturation-related epitopes on type VII collagen.	Exp Dermatol	2017 Jan 23. doi: 10.1111/exd.13306. [Epub ahead of print]
Teye K, Numata S, Krol RP, Ishii N, Matsuda M, Lee JB, Hamada T, <u>Hashimoto T</u>	Prevalence of filaggrin gene mutations in patients with atopic dermatitis and ichthyosis vulgaris in Kyushu area of Japan and South Korea.	J Dermatol Sci	2017 Jan 22. pii: S0923-1811(16)30846-5. doi: 10.1016/j.jdermsci.2017.01.009. [Epub ahead of print]
<u>Hashimoto T</u>	Induced autoimmune bullous diseases.	Br J Dermatol	2016 in press
<u>Hashimoto T</u> , Teye K, Numata S, Suga Y, Hamada T, Ishii N	Detection of SERPINB7 mutation can distinguish Nagashima-type palmoplantar keratoderma from other keratodermas with palmoplantar lesions.	Clin Exp Dermatol	2016 in press
Yasuda H, Kanazawa N, Matsuda M, Hamada T, Furumura M, <u>Hashimoto T</u> , Nakama T, Furukawa F	A case of Hailey-Hailey disease with a novel nonsense mutation in the ATP2C1 gene.	Ann Dermatol	2016 in press
Koga H, Ishii N, <u>Hashimoto T</u> , Nakama T	A case of shift from linear IgA bullous dermatosis (LABD) to pemphigus herpetiformis (PH) for a short period of time.	J Dermatol	2016 in press
Bunimovich YL, Teye K, Ishii N, Ho J, <u>Hashimoto T</u> , Patton TJ	IgG/IgA Pemphigus with Autoantibodies to Desmoglein 1 and Desmocollin 3, and Associated Lung Cancer.	J Clin Cosmet Dermatol 1(1): doi http://dx.doi.org/10.16966/jccd.102	2016 in press
<u>Hashimoto T</u> , Mizoguchi A	IL10-producing B-cells in autoimmune bullous diseases.	Br J Dermatol	2017 in press
Aizawa N, Asahina A, Ishii N, <u>Hashimoto T</u> , Nakagawa H	The nose as a predilection site of pemphigus.	Clin Exp Dermatol	2017 in press
Ohashi M, Takagi H, Mizutani Y, Seishima M, Koga H, <u>Hashimoto T</u>	A case of pemphigoid with IgG autoantibodies to the $\alpha 3$ subunit of laminin 332 associated with psoriasis vulgaris.	Eur J Dermatol	2017 in press
Tani S, Ishii N, <u>Hashimoto T</u> , Tsujioka K	Bullous pemphigoid arising in a patient with acquired perforating dermatosis.	Clin Exp Dermatol	2017 in press
Okahashi K, Oiso N, Ishii N, Sato M, Uchida S, Matsuda H, Kitano M, Hida J, Kawai S, Sano A, <u>Hashimoto T</u> , Kawada A	Paraneoplastic pemphigus associated with Castleman disease: Progression from mucous to mucocutaneous lesions with epitope-spreading phenomena	Br J Dermatol	2017 in press
<u>Kanazawa N</u> , <u>Kunimoto K</u> , Ishii N, Inamo Y, <u>Furukawa F</u>	Is CANDLE the best nomenclature?	Br J Dermatol	171: 659-660, 2014

<u>Kanazawa N</u> , Tchernev G, Wollina U	Autoimmunity versus autoinflammation - friend or foe?	Wien Med Wochenschr	164: 274-277, 2014
<u>Kanazawa N</u>	Hereditary disorders presenting with urticaria.	Immunol Allergy Clin N Am	34: 169-179, 2014
Ikeda K, Kambe N, Takei S, Nakano T, Inoue Y, Tomiita M, Oyake N, Satoh T, Yamatou T, Kubota T, Okafuji I, <u>Kanazawa N</u> , Nishikomori R, Shimojo N, Matsue H, Nakajima H	Ultrasonographic assessment reveals detailed distribution of synovial inflammation in Blau syndrome.	Arthritis Res Ther	16: R89, 2014
<u>Kanazawa N</u> , Tchernev G, Chokoeva AA, Maximov GK, Wollina U, Lotti T, Patterson JW, Guarneri C, Tana C, <u>Furukawa F</u>	Interstitial granulomatous dermatitis demonstrating small, discrete skin-colored papules.	J Biol Regul Homeost Agents	30: 49-52, 2016
Kamio Y, <u>Kanazawa N</u> , Mine Y, Utani A	Intractable leg ulcers in Blau syndrome.	J Dermatol	43: 1096-1097, 2016
Harada J, Nakajima T, <u>Kanazawa N</u>	A case of Blau syndrome with NOD2 E383K mutation.	Pediatr Dermatol	33: e385-e387, 2016
Nishiguchi M, <u>Furukawa F</u> , <u>Kanazawa N</u>	Leprosy versus sarcoidosis: different diagnosis and review of misdiagnosed cases.	J Dermatol Clin Res	4: 1087, 2016
Moriwaki S	Human DNA repair disorders in dermatology: A historical perspective, current concepts and new insight	J Dermatol Sci	81:77-84, 2016
Kondo D, Noguchi A, Tamura H, Tsuchida S, Takahashi I, Kubota H, Yano T, Oyama C, Sawashiki Y, Moriwaki S, Takahashi T	Elevated urinary levels of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in a Japanese child of xeroderma pigmentosum/Cockayne syndrome complex with infantile onset of nephrotic syndrome	Tohoku J Exp Med	239:231-5, 2016
Imafuku K, Hata H, Yanagi T, Kitamura S, Inamura Y, Nishimura M, Kitamura S, Moriwaki S, Shimizu H	Multiple skin cancers in patients with mycosis fungoides after long-term ultra-violet phototherapy	Clin Exp Dermatol	in press
Tofuku Y, Nobeyama Y, Kamide K, Moriwaki S, Hidemi Nakagawa H	Xeroderma pigmentosum complementation group F: report of a case and review of Japanese patients	J Dermatol	42:897-9, 2015.
Kuwabara A, Tsugawa N, Uejima Y, Ogawa J, Otao N, Yamada N, Tanaka K, Masaki T, Nishigori C, Moriwaki M, Okano T	High prevalence of vitamin D deficiency in patients with xeroderma pigmentosum (XP)- A under strict sun-protection	European Journal of Clinical Nutrition	69:693-6, 2015
Moriwaki S, Saruwatari H, Nakanishi N, Kanzaki T, Kanekura T, Minoshima S	Trichothiodystrophy Group A : A first Japanese patient with a novel homozygous nonsense mutation in the GTF2H5 gene.	J Dermatol	41:705-8, 2014
Yoneda K, Demitsu T, et al.	Detection of apoptotic keratinocytes in a case of bullous pemphigoid developed after graft versus-host disease	Acta Derm Venereol	94: 231-232, 2014

Yoneda K, Nakai K, et al.	Polycystic kidney disease with Steatocystoma multiplex: evidences for a disruptive effect of mutated polycystin-1 on keratin 17 polymerisation	Acta Derm Venereol	95: 353-354, 2015
Koura-Nishiura A, Yoneda K et al.	Cellulitis-like skin eruption of purulent tenosynovitis caused by <i>Streptococcus dysgalactiae</i>	Acta Derm Venereol	95: 501-502, 2015
Yoneda K	Inherited ichthyosis: syndromic forms	J Dermatol	43: 252-263, 2016
Yoneda K, Kubota Y	Coccygeal pad associated with neurosyphilis	J Eur Acad Dermatol Venereol	30: 1039-1041, 2016
Matsuda M, Hamada T, Numata S, Teye K, Ishii N, Ohata C, <u>Furumura M</u> , Nakama T, Hashimoto T.	A three-dimensional in vitro culture model of Hailey-Hailey disease.	Exp Dermatol	24(10):788-9, 2015
Iino Y, Kano T, Adachi F, Suzuki M, Nishikawa R, Ishii N, Ohata C, <u>Furumura M</u> , 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):1646-8, 2015
Matsuda M, Hamada T, Numata S, Teye K, Okazawa H, Imafuku S, Ohata C, Furumura M, Hashimoto T.	Mutation-dependent effects on mRNA and protein expressions in cultured keratinocytes of Hailey-Hailey disease	Exp Dermatol	23(7):514-6, 2014
Demitsu T, Yamada T, Nakamura S, Kakurai M, Dohmoto T, Kamiya K, Aoyama Y, Iwatsuki K, Yamagami J, Ohyama B, Ohata C, Koga H, Hashimoto T	Detection of autoantibodies to precursor proteins of desmogleins in sera of a patient with Bowen carcinoma.	Acta Derm Venereol	94(5):601-603, 2014.
Espana A, Koga H, Suarez-Fernandez R, Ohata C, Ishii N, Irrarrazaval I, Teye K, Ohyama B, Hashimoto T	Antibodies to the amino-terminal domain of desmoglein 1 are retained during transition from pemphigus vulgaris to pemphigus foliaceus.	Eur J Dermatol	24(2):174-179, 2014.
Hayakawa T, Furumura M, Fukano H, Li X, Ishii N, Hamada T, Ohata C, Tsuruta D, Shimosato K, Hashimoto T	Diagnosis of oral mucous membrane pemphigoid by means of combined serologic testing.	Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol	117(4):483-496, 2014.
Iijima S, Hamada T, Kanazaki M, Ohata C, Hashimoto T	Sibling cases of hailey-hailey disease showing atypical clinical features and unique disease course.	JAMA Dermatol	150(1):97-99, 2014.
Karashima T, Furumura M, Ishii N, Ohyama B, Saruta H, Natsuaki Y, Nakama T, Ohata C, Tsuruta D, Hitomi K, Hashimoto T	Distinct protein expression and activity of transglutaminases found in different epidermal tumors.	Exp Dermatol	23(6):433-435, 2014.

Kusuhara M, Qian H, Li X, Tsuruta D, Tsuchisaka A, Ishii N, Ohata C, Furumura M, Hashimoto T	Mouse bone marrow-derived dendritic cells can phagocytize the <i>Sporothrix schenckii</i> , and mature and activate the immune response by secreting interleukin-12 and presenting antigens to T lymphocytes.	J Dermatol	41(5):386-392, 2014.
Li X, Ishii N, Ohata C, Furumura M, Hashimoto T	Signalling pathways in pemphigus vulgaris.	Exp Dermatol	23(3):155-156, 2014.
Li X, Qian H, Ono F, Tsuchisaka A, Krol RP, Ohara K, Hayakawa T, Matsueda S, Sasada T, Ohata C, Furumura M, Hamada T, Hashimoto T	Human dermal fibroblast migration induced by fibronectin in autocrine and paracrine manners.	Exp Dermatol	23(9):682-684, 2014.
Matsuda M, Hamada T, Numata S, Teye K, Okazawa H, Imafuku S, Ohata C, Furumura M, Hashimoto T	Mutation-dependent effects on mRNA and protein expressions in cultured keratinocytes of Hailey-Hailey disease.	Exp Dermatol	23(7):514-516, 2014.
Matsuda M, Ohata C, Hamada T, Oiso N, Tsuruta D, Furumura M, Hashimoto T	Late-onset Brooke-Spiegler syndrome with family histories of various cancers.	J Dermatol	41(5):454-456, 2014.
Ohata C	Hailey-Hailey disease.	Cutis	94(1):8, 33-34, 2014.
Ohata C, Fukuda S, Hashikawa K, Ishii N, Hamada T, Nakama T, Furumura M, Tsuruta D, Ohshima K, Hashimoto T	Molluscum Contagiosum With CD30+ Cell Infiltration in a Patient With Mycosis Fungoides.	Am J Dermatopathol	36(8):685-687, 2014.
Ohata C, Ishii N, Furumura M	Locations of acantholysis in pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus.	J Cutan Pathol	41(11):880-889, 2014.
Qian H, Kusuhara M, Li X, Tsuruta D, Tsuchisaka A, Ishii N, Koga H, Hayakawa T, Ohara K, Karashima T, Ohyama B, Ohata C, Furumura M, Hashimoto T	B-cell activating factor detected on both naive and memory B cells in bullous pemphigoid.	Exp Dermatol	23(8):596-605, 2014.
Saruta H, Ohata C, Muto I, Yoshimura K, Inoue Y, Hamada T, Furumura M, Hashimoto T	Adenocarcinoma of Moll's gland and with multiple metastases.	Eur J Dermatol	24(2):269-271, 2014.
Sasai S, Nishikawa R, Ohzono A, Hayakawa T, Tsuruta D, Kudoh K, Kikuchi T, Hashiguchi M, Ohata C, Furumura M, Koga H, Ishii N, Hashimoto T	Characterization of two cases of bullous pemphigoid reactive only with BP230 on Japanese enzyme-linked immunosorbent assays.	Acta Derm Venereol	94(6):734-736, 2014.
Teye K, Hamada T, Krol RP, Numata S, Ishii N, Matsuda M, Ohata C, Furumura M, Hashimoto T	Homozygous deletion of six genes including corneodesmosin on chromosome 6p21.3 is associated with generalized peeling skin disease.	J Dermatol Sci	75(1):36-42, 2014.
Tsuchisaka A, Kawano H, Yasukochi A, Teye K, Ishii N, Koga H, Sogam	Immunological and Statistical Studies of Anti-BP180 Antibodies in Paraneoplastic	J Invest Dermatol	134(8):2283-2287, 2014.

e R, Ohzono A, Krol RP, Kawakami T, Furumura M, Ohata C, Li X, Hashimoto T	Pemphigus.		
Yoshimura K, Ishii N, Hamada T, Abe T, Ono F, Hashikawa K, Fukuda S, Ohyama B, Koga H, Sogame R, Teye K, Ochiai T, Nakajima H, Nakajima K, Iijima S, Kanzaki M, Kojima K, Nagatani T, Fujimoto W, Karashima T, Nakama T, Ohata C, Furumura M, Tsuruta D, Hashimoto T	Clinical and immunological profiles in 17 Japanese patients with drug-induced pemphigus studied at Kurume University.	Br J Dermatol	171(3):544-553, 2014.
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 Venerol	29(8):1646-1648, 2015.
Ohata C, Imamura T, Nakama T	Cutaneous Metastasis of Cecal Carcinoma With Epidermotropism.	Dermatol Surg	41(7):854-856, 2015.
Ohata C, Ishii N, Furumura M, Nakama T	Adnexal involvement in bullous pemphigoid.	J Cutan Pathol	42(8):587-590, 2015.
Ohata C, Ishii N, Koga H, Fukuda S, Tateishi C, Tsuruta D, Furumura M, Hashimoto T	Coexistence of autoimmune bullous diseases (AIBDs) and psoriasis: A series of 145 cases.	J Am Acad Dermatol	73(1):50-55, 2015.
Ohata C, Matsuda M, Hamada T, Shintani T, Muto I, Nagata H, Furumura M, Nakama T	Loss of heterozygosity in a case of glomuvenous malformations.	J Dermatol	42(6):646-647, 2015.
Ohata C, Nii S, Furumura M, Nakama T	Vesicles and pustules on the fingers as an initial manifestation of eosinophilic pustular folliculitis.	J Dermatol	42(9):914-915, 2015.
Ohata C, Shintani T, Arakawa M, Yoshimura K, Ohyama B, Ishii N, Ono F, Hamada T, Karashima T, Furumura M	Frequent office visits for injections may reduce adalimumab survival rate in patients with psoriasis.	J Dermatolog Treat	26(4):312-313, 2015.
Tani N, Kimura Y, Koga H, Kawakami T, Ohata C, Ishii N, Hashimoto T	Clinical and immunological profiles of 25 patients with pemphigoid gestationis.	Br J Dermatol	172(1):120-129, 2015.
Tsuchisaka A, Ishii N, Hamada T, Teye K, Sogame R, Koga H, Tsuruta D, Ohata C, Furumura M, Hashimoto T	Epidermal polymeric immunoglobulin receptors: leads from intraepidermal neutrophilic IgA dermatosis-type IgA pemphigus.	Exp Dermatol	24(3):217-219, 2015.
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 a thymoma in a patient with pemphigus foliaceus.	Br J Dermatol	173(1):268-271, 2015.

<u>Ohata C</u> , Ohyama B, Nagata H, Saruta H, Furumura M, Nakama T	Successful treatment with a dalimumab in a patient with psoriasis vulgaris after in fliximab-related liver injury.	J J Expt Derm Res	1(4):014, 2015.
<u>Ohata C</u> , Ohyama B, Ono F, Karashima T, Hamada T, Ishii N, Natsuaki Y, Saruta H, Gohara M, Tani N, Furumura M, Nakama T	Opinions of Japanese patients with psoriasis regarding treatment with biological agents.	J J Expt Derm Res	1(4):015, 2015.
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	174(4):925-927, 2016.
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.
Ohata C, Ohyama B, Nagata H, Furumura M, Nakama T	Comparative Study of Direct Immunofluorescence in Discoid Lupus Erythematosus and Bullous Pemphigoid.	Am J Dermatopathol	38(2):121-123, 2016.
<u>Ohata C</u>	Dermatitis herpetiformis: A cutaneous gluten-related disorder with possible exception in Asian patients.	J Dermatol Res Ther	2(6):039, 2016.
<u>Ohata C</u>	Brown macule on the waist.	Cutis	97(3):169-172, 2016.
<u>Ohata C</u> , Imamura T	Painful purple toes.	Cutis	98(3):E8-E10, 2016.
Kitazawa T, <u>Kawakami T</u> , Matsuoka M, Kimura S, Soma Y, Nakano H.	Splicing mutation in the COL7A1 gene mRNA exon 71 in a female patient with pretibial epidermolysis bullosa.	J Dermatol.	41(11):1018-1019, 2014
Otaguchi R, <u>Kawakami T</u> , Matsuoka M, Kimura S, Soma Y, Matsuda M, Hamada T, Hashimoto T.	A sporadic elder case of erythrokeratoderma variabilis with a single base-pair transversion in GJB3 gene successfully treated with systemic vitamin A derivative.	J Dermatol.	41(11):1016-1018, 2014
Goto Y, Yajima I, Kumasaka M, Ohgami N, Tanaka A, Tsuzuki T, Inoue Y, Fukushima S, Ihn H, Kyoya M, Ohashi H, <u>Kawakami T</u> , Bennett DC, Kato M.	Transcription factor LSF (TFCP2) inhibits melanoma growth.	Oncotarget	19;7(3):2379-2390, 2016
Hayashi R, Yoshida K, Abe R, Niizeki H, <u>Shimomura Y</u>	First Japanese case of congenital generalized hypertrichosis with a copy number variation on chromosome 17q24.	J Dermatol Sci	85(1):63-65, 2017

<u>Shimomura Y</u>	Journey toward unraveling the molecular basis of hereditary hair disorders.	J Dermatol Sci	84(3):232-238, 2016
Ito T, <u>Shimomura Y</u> , Hayashi R, Tokura Y	Identification of a novel mutation, c.686delAins18 (p.Asp229Glyfs*22), in the LIPH gene as a compound heterozygote with c.736T>A (p.Cys246Ser) in autosomal recessive woolly hair/hypotrichosis.	J Dermatol	42(7):752-753, 2015
Hayashi R, Inoue A, Suga Y, Aoki J, <u>Shimomura Y</u>	Analysis of unique mutations in the LPAR6 gene identified in a Japanese family with autosomal recessive woolly hair/hypotrichosis: Establishment of a useful assay system for LPA6.	J Dermatol Sci	78(3):197-205, 2015
Hayashi R, Bitto T, Taniguchi-Ikeda M, Farooq M, Ito M, <u>Shimomura Y</u>	Japanese case of oculodentodigital dysplasia caused by a mutation in the GJA1 gene.	J Dermatol	41(12):1109-1110, 2014
Hayashi R, Akasaka T, Ito M, <u>Shimomura Y</u>	Compound heterozygous mutations in two distinct catalytic residues of the LIPH gene underlie autosomal recessive woolly hair in a Japanese family.	J Dermatol	41(10):937-938, 2014
Hayashi R, Inui S, Farooq M, Ito M, <u>Shimomura Y</u>	Expression studies of a novel splice site mutation in the LIPH gene identified in a Japanese patient with autosomal recessive woolly hair.	J Dermatol	41(10):890-894, 2014
Azmahani A, Nakamura Y, Felizola SJ, Ozawa Y, Ise K, Inoue T, McNamara KM, Doi M, Okamura H, Zouboulis CC, <u>Setsuya A</u> , et al.	Steroidogenic enzymes, their related transcription factors and nuclear receptors in human sebaceous glands under normal and pathological conditions.	<i>J Steroid Biochem Mol Biol.</i>	2014;144 PtB(268-79).
Fujimura T, Hashimoto A, Furudate S, Kambayashi Y, Haga T, and <u>Aiba S</u> .	Successful Treatment of Eccrine Porocarcinoma Metastasized to a Cervical Lymph Node with CyberKnife Radiation Surgery.	<i>Case reports in Dermatology</i>	2014;6:159-163
Fujimura T, Kambayashi Y, Furudate S, Kakizaki A, and <u>Aiba S</u> .	A possible mechanism in the recruitment of eosinophils and Th2 cells through CD163(+)M2 macrophages in the lesional skin of eosinophilic cellulitis.	<i>Eur J Dermatol</i>	2014;24(2):180-5.
Fujimura T, Tagami H, and <u>Aiba S</u> .	Infantile cellular schwannoma developing on the skin with atypical clinical features.	<i>Case reports in Dermatology</i>	2014;6:185-188
Furudate S, Fujimura T, Kakizaki A, Kambayashi Y, Hashimoto A, and <u>Aiba S</u>	Keratoacanthoma accompanied by multiple lung squamous cell carcinomas developing in a renal transplant recipient	<i>Case reports in Dermatology</i>	2014;6:169-175

Furudate S, Fujimura T, Kambayashi Y, Haga T, Hashimoto A, and <u>Aiba S.</u>	Immunosuppressive and cytotoxic cells in invasive vs. non-invasive Bowen's disease.	<i>Acta Derm Venereol</i>	2014;94:337-339
Furudate S, Fujimura T, Kambayashi Y, Kakizaki A, and <u>Aiba S.</u>	Comparison of CD163+ CD206+ M2 Macrophages in the Lesional Skin of Bullous Pemphigoid and Pemphigus Vulgaris: The Possible Pathogenesis of Bullous Pemphigoid.	<i>Dermatology</i>	2014;229:369-378
Furudate S, Fujimura T, Kambayashi Y, Kawano M, Ogasawara K, Tsukada A, Tamabuchi E, Haga T, Hashimoto A, and <u>Aiba S.</u>	Successful treatment of adult Onset Langerhans cell histiocytosis with bi-weekly administration of pegylated interferon-alpha.	<i>Acta Derm Venereol.</i>	2014;94:611-612
Haga T, Fujimura T, Takeuchi I, Deguchi M, and <u>Aiba S.</u>	Successful Treatment of Two Cases of Squamous Cell Carcinoma on the Ear with Intra-Arterial Administration of Peplomycin through a Superficial Temporal Artery.	<i>Case reports in Dermatology</i>	2014;6:207-212
Hagiwara A, Fujimura T, Furudate S, Kambayashi Y, Kagatani S, and <u>Aiba S.</u>	Induction of CD163(+) M2 macrophages in the lesional skin of eosinophilic pustular folliculitis.	<i>Acta Derm Venereol</i>	2014;94:104-106
Inoue T, Miki Y, Kakuo S, Hachiya A, Kitahara T, <u>Aiba S.</u> , Zouboulis CC, and Sasano H.	Expression of steroidogenic enzymes in human sebaceous glands.	<i>Journal of Endocrinology</i>	2014;223(3):301-12
Iwama E, Fujimura T, Tanita K, Ishibashi M, Watabe A, and <u>Aiba S.</u>	Acquired Idiopathic Generalized Anhidrosis: An Immunohistopathological Investigation of Peri-glands Infiltrated with Immunoreactive Cells.	<i>Acta Derm Venereol</i>	2014
Kagimoto Y, Mizuashi M, Kikuchi K, and <u>Aiba S.</u>	A case of alopecia type of alopecia areata in a patient with ring chromosome 18 syndrome.	<i>J Dermatol.</i>	2014;41(6):559-60.
Kagimoto Y, Mizuashi M, Kikuchi K, and <u>Aiba S.</u>	Lichenoid drug eruption with hyperpigmentation caused by imatinib mesylate.	<i>Int J Dermatol</i>	2014;53(3):e158-239
Kakizaki A, Fujimura T, Kambayashi Y, Furudate S, Kawano M, Ogasawara K, and <u>Aiba S.</u>	Comparison of CD163+ Macrophages and CD206+ Cells in Lesional Skin of CD30+ Lymphoproliferative Disorders of Lymphomatoid Papulosis and Primary Cutaneous Anaplastic Large-cell Lymphoma.	<i>Acta Derm Venereol</i>	2014
Kimura Y, Fujimura C, Ito Y, Takahashi T, and <u>Aiba S.</u>	Evaluation of the Multi-ImmunoTox Assay composed of 3 human cytokine reporter cells by examining immuno	<i>Toxicol In Vitro.</i>	2014;28(5):759-68

	logical effects of drugs.		
Kondo Y, Iwata T, Haga T, Kimura O, Ninomiya M, Kakazu E, Kogure T, Morosawa T, <u>Aiba S</u> , and Shimosegawa T.	Eradication of hepatitis C virus could improve immunological status and pyoderma gangrenosum-like lesions.	<i>Hepatol Res.</i>	2014;44(2):238-45.
Kusakari Y, Yamasaki K, and <u>Aiba S</u> .	Painful macules of hand cholesterol crystal embolization successfully treated with oral corticosteroid, statin, and sarpogrelate.	<i>J Dermatol.</i>	2014;41(7):662-4
Li N, Yamasaki K, Saito R, Fukushi-Takahashi S, Shimada-Omori R, Asano M, and <u>Aiba S</u> .	Alarmin function of cathelicidin antimicrobial peptide LL37 through IL-36gamma induction in human epidermal keratinocytes.	<i>J Immunol.</i>	2014;193(10):5140-8
Ogura F, Wakao S, Kuroda Y, Tsuchiyama K, Bagheri M, Heneidi S, Chazebalk G, <u>Aiba S</u> , and Dezawa M.	Human adipose tissue possesses a unique population of pluripotent stem cells with nontumorigenic and low telomerase activities: potential implications in regenerative medicine.	<i>Stem Cells Dev.</i>	2014;23(7):717-28
Ohashi K, Sampei K, Nakagawa M, Uchiumi N, Amanuma T, Aiba S, Oikawa M, and Mizuno K.	Damnacanthal, an effective inhibitor of LIM-kinase, inhibits cell migration and invasion.	<i>Mol Biol Cell.</i>	2014;25(6):828-40
Onami K, Kimura Y, Ito Y, Yamauchi T, Yamasaki K, and <u>Aiba S</u> .	Nonmetal haptens induce ATP release from keratinocytes through opening of pannexin hemichannels by reactive oxygen species.	<i>J Invest Dermatol.</i>	2014;134(7):1951-60
Sato Y, Fujimura T, Tamabuchi E, Haga T, and <u>Aiba S</u> .	Dermoscopy findings of hidroacanthoma simplex.	<i>Case reports in Dermatology</i>	2014;6:154-158
Takahashi T, Fujimura T, Kambayashi Y, Numata Y, and <u>Aiba S</u> .	Isolated collagenoma developing on the scalp.	<i>Eur J Dermatol.</i>	2014
Tsujita-Inoue K, Hirota M, Ashikaga T, Atobe T, Kouzuki H, and <u>Aiba S</u> .	Skin sensitization risk assessment model using artificial neural network analysis of data from multiple in vitro assays.	<i>Toxicol In Vitro.</i>	2014;28(4):626-39
Watanabe M, Kurai J, Tomita K, Sano H, Abe S, Saito R, Minato S, Igishi T, Burioka N, Sako T, et al.	Effects on asthma and induction of interleukin-8 caused by Asian dust particles collected in western Japan.	<i>J Asthma.</i>	2014;51(6):595-602
Yu Z, Ono C, <u>Aiba S</u> , Kikuchi Y, Sora I, Matsuoka H, and Tomita H.	Therapeutic concentration of lithium stimulates complement C3 production in dendritic cells and microglia via GSK-3 inhibition.	<i>Glia.</i>	2015;63(2):257-70

Aiba S.	Dendritic Cells-Importance in Allergy.	Allergol Int.	2007;56(3):201-208
Sato Y, Fujimura T, Furudate S, Kakizaki A, Iizawa O, Aiba S.	M2-Polarized Macrophages Compose Lupus Vulgaris Arising from a Bacillus Calmette-Guérin Vaccination Site.	Case Rep Dermatol.	2016 Jul 19;8(2):202-206.
Suzuki H, Kikuchi K, Fukuhara N, Nakano H, Aiba S.	Case of late-onset erythropoietic protoporphyria with myelodysplastic syndrome who has homozygous IVS3-48C polymorphism in the ferrochelatase gene.	J Dermatol.	2016 Dec 27.
Kagimoto Y, Yamasaki K, Shimada-Ohmori R, Nakan L, Numata Y, Aiba S.	Positive correlation of vanilloid receptor subtype1 and prostaglandin E2 expression with pain in leiomyomas.	J Dermatol.	2016 Dec 27.
Furudate S, Fujimura T, Kambayashi Y, Hidaka T, Hashimoto A, Aiba S.	Sequential Therapy with Nivolumab Followed by Ipilimumab Induces Complete Response in Metastatic Melanoma of the Lung but with Severe Hepatotoxicities.	Case Rep Oncol	2016 Oct 17;9(3):644-649
Fujimura T, Kambayashi Y, Furudate S, Hidaka T, Sato Y, Tanita K, Tonoh H, Tsukada A, Hashimoto A, Aiba S.	Successful treatment of multiple in-transit melanomas on the leg with intensity-modulated radiotherapy and immune checkpoint inhibitors: Report of two cases.	J Dermatol.	2016 Dec 3.
Hidaka T, Ogawa E, Kobayashi EH, Suzuki T, Funayama R, Nagashima T, Fujimura T, Aiba S, Nakayama K, Okuyama R, Yamamoto M.	The aryl hydrocarbon receptor or AhR links atopic dermatitis and air pollution via induction of the neurotrophic factor artemin.	Nat Immunol.	2017 Jan;18(1):64-73.
Fujimura T, Kakizaki A, Furudate S, Aiba S.	A possible interaction between periostin and CD163+ skin-resident macrophages in pemphigus vulgaris and bullous pemphigoid.	Exp Dermatol.	2016 Aug 8.
Hagiwara-Takita A, Fujimura T, Kakizaki A, Aiba S.	RANKL-Expressing Ectopic Extramammary Paget's Disease on the Lower Abdomen.	Case Rep Dermatol.	2016 Jun 6;8(2):130-5.
Fujimura T, Kambayashi Y, Furudate S, Kakizaki A, Hidaka T, Haga T, Hashimoto A, Morimoto R, Aiba S.	Isolated adrenocorticotrophic hormone deficiency possibly caused by nivolumab in a metastatic melanoma patient.	J Dermatol.	2016 Jul 21.
Azmahani A, Nakamura Y, Ishida H, McNamara KM, Fujimura T, Haga T, Hashimoto A, Aiba S, Sasano H.	Estrogen receptor β in Merkel cell carcinoma: its possible roles in pathogenesis.	Hum Pathol.	2016 Oct;56:128-33
Furudate S, Fujimura T, Kakizaki A, Hidaka T, Asano M, Aiba S.	Tumor-associated M2 macrophages in mycosis fungoides acquire immunomodulatory function by interferon alpha	J Dermatol Sci.	2016 Sep;83(3):182-9.

	a and interferon gamma.		
Terui H, Fujimura T, Kakizaki A, Furudate S, Aiba S.	Merkel Cell Carcinoma with Spontaneous Regression: A Case Report and Immunohistochemical Study.	Case Rep Dermatol.	2016 Feb 24;8(1):52-8
Tanita K, Fujimura T, Kakizaki A, Furudate S, Mizuashi M, Watabe A, Aiba S.	Periostin in the Cancer Stroma of Mycosis Fungoides Palmaris et Plantaris: A Case Report and Immunohistochemical Study.	Case Rep Dermatol	2016 Feb 6;8(1):31-5.
Shido K, Fujimura T, Kakizaki A, Furudate S, Asano M, Aiba S.	Plexiform Fibrohistiocytic Tumor on the Ear: Case Report and Immunohistochemical Investigation of Stromal Factor.	Case Rep Dermatol.	2016 Feb 5;8(1):26-30.
Fujimura T, Kakizaki A, Furudate S, Kambayashi Y, Aiba S.	Tumor-associated macrophages in skin: How to treat their heterogeneity and plasticity.	J Dermatol Sci.	2016 Sep;83(3):167-73.
Fujimura T, Kambayashi Y, Kakizaki A, Furudate S, Aiba S.	RANKL expression is a useful marker for differentiation of pagetoid squamous cell carcinoma in situ from extramammary Paget disease.	J Cutan Pathol.	2016 Sep;43(9):772-5.
Fujimura T, Kambayashi Y, Furudate S, Kakizaki A, Hidaka T, Asano M, Aiba S.	Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (RANKL)/RANK signaling promotes cancer-related inflammation through M2 macrophages.	Exp Dermatol.	2016 May;25(5):397-9.
Tsuchiyama K, Watabe A, Sadayasu A, Onodera N, Kimura Y, Aiba S.	Successful Treatment of Segmental Vitiligo in Children with the Combination of 1-mm Minigrafts and Phototherapy.	Dermatology.	2016 ;232(2):237-41.
Oeda S, Hirota M, Nishida H, Ashikaga T, Sasa H, Aiba S, Tokura Y, Kouzuki H.	Development of an in vitro photosensitization test based on changes of cell-surface thiols and amines as biomarkers: the photo-SH/NH₂ test.	J Toxicol Sci.	2016 Feb;41(1):129-42
Fujimura T, Furudate S, Kakizaki A, Kambayashi Y, Haga T, Hashimoto A, Aiba S.	Contact immunotherapy enhances the therapeutic effects of nivolumab in treating in-transit melanoma: Two cases reports.	J Dermatol.	2016 Jun;43(6):686-9.
Azmahani A, Nakamura Y, Felizola SJ, Ozawa Y, Ise K, Inoue T, McNamara KM, Doi M, Okamura H, Zouboulis CC, Aiba S, Sasano H.	Reply to comments to "Letter to the Editor: comment on Azmahani et al. steroidogenic enzymes, their related transcription factors and nuclear receptors in human sebaceous glands under normal and pathological conditions".	J Steroid Biochem Mol Biol.	2016 Jan;155(Pt A):178-80.

Furudate S, Fujimura T, Kakizaki A, Kambayashi Y, Asano M, Watabe A, Aiba S.	The possible interaction between periostin expressed by cancer stroma and tumor-associated macrophages in developing mycosis fungoides.	Exp Dermatol.	2016 Feb;25(2):107-12.
Terui H, Hashimoto A, Yamasaki K, Aiba S.	Milia En Plaque as a Distinct Follicular Hamartoma With Cystic Trichoepitheliomatous Features.	Am J Dermatopathol.	2016 Mar;38(3):212-7.
Watanabe Y, Shido K, Niihori T, Niizuma H, Katahira Y, Iizuka C, Oba D, Moriya K, Saito-Nanjo Y, Onuma M, Rikiishi T, Sasahara Y, Watanabe M, Aiba S, Saito R, Sonoda Y, Tominaga T, Aoki Y, Kure S.	Somatic BRAF c.1799T>A p.V600E Mosaicism syndrome characterized by a linear syringocystadenoma papilliferum, anaplastic astrocytoma, and ocular abnormalities.	Am J Med Genet A.	2016 Jan;170A(1):189-94.
Tsutsumi M, Fukuda M, Kumamoto J, Goto M, Denda S, Yamasaki K, Aiba S, Nagayama M, Denda M.	Abnormal Morphology of Blood Vessels in Erythematous Skin From Atopic Dermatitis Patients.	Am J Dermatopathol.	2016 May;38(5):363-4.

和文

発表者名	論文タイトル名	発表誌名	巻：頁、西暦年号
河野秀郎、橋川恵子、夏秋洋平、名嘉眞武国、安元慎一郎、橋本隆	生後1カ月で消退したSolitary Langerhans Cell Histiocytosis(Congenital Self-healing Reticulohistiocytosis)の1例	西日本皮膚科	76(3):206-209,2014
新谷貴子、濱田尚宏、坂口麻莉子、猿田寛、井上義彦、上田明弘、石井文人、橋本隆、名嘉眞武国	水疱症類天疱瘡を合併したX連鎖性劣性魚鱗癬の1例	皮膚の科学	14(1):12-16,2015
大畑千佳、濱田尚宏、小野文武、荒木由布子、角間辰之、橋本隆	魚鱗癬におけるリアペクトの臨床効果の検討	薬理と治療	43(2):175-180,2015
小野寺信江、水芦政人、萩原彰子、加賀谷早織、沼田郁子、菊地克子、相場節也、古賀浩嗣、橋本隆	治療に難渋した抗BP180型粘膜類天疱瘡の1例	臨床皮膚科	69(11):827-830,2015
滝沢佐和、春名邦隆、濱田尚宏、沼田早苗、橋本隆、須賀康	TGM1遺伝子変異が同定された葉状魚鱗癬の姉弟症例	臨床皮膚科	69(12):917-922,2015
橋本啓代、山本洋輔、外川八英、石井文人、橋本隆、松江弘之	Brunsting-Perry型を思わせる皮疹の分布を初発症状とした水疱性類天疱瘡	皮膚病診療	38(10):983-986,2016
秦舞子、周円、加納宏行、清島真理子、古賀浩嗣、橋本隆	肺癌患者に生じた抗180型粘膜類天疱瘡	皮膚病診療	38(10):1003-1006,2016
守屋智枝、周円、加納宏行、小森聡子、橋本隆、石井文人、清島真理子	糖尿病治療薬による類天疱瘡型薬疹を疑った症例	皮膚病診療	38(10):1003-1006,2016

西岡いずみ、平澤祐輔、吉原渚、扇谷咲子、池田志孝、石井文人、古賀浩嗣、橋本隆	線状IgA/IgG水疱症	皮膚病診療	38(10):1023-1026,2016
片山智恵子、齊藤恭子、徳永千春、小澤知倫、石井文人、橋本隆	歯肉辺縁に生じた尋常性天疱瘡	皮膚病診療	38(11):1069-1072,2016
白川典子、船坂陽子、菊地伊豆実、大塚流音、橋本隆、川名誠司、佐伯秀久	水疱症・膿疱症】原発性マクログロブリン血症に合併した腫瘍随伴性天疱瘡の1例	皮膚科の臨床	58(1):9-13,2016
宇津宮まりか、佐々木哲雄、勝野正子、竹下芳裕、池澤善郎、野澤昭典、石井文人、橋本隆	【水疱症・膿疱症】掌蹠、口腔粘膜を中心に水疱を認めた後天性表皮水疱症の1例	皮膚科の臨床	58(1):31-35,2016
藤田真文、遠藤雄一郎、藤澤章弘、谷岡未樹、大日輝記、椋島健治、石井文人、橋本隆、宮地良樹	歯肉粘膜びらんのみを呈した粘膜類天疱瘡の1例	臨床皮膚科	70(3):207-212,2016
伊藤恵梨、足立秀禎、鈴木伸吾、石井文人、橋本隆	潰瘍性大腸炎に合併した線状IgA水疱性皮膚症の1例	臨床皮膚科	70(8):585-590,2016
大塚明奈、阿部俊文、安元慎一郎、橋本隆、名嘉眞武国	左上口唇に生じたMucoepidermoid Carcinomaの1例	西日本皮膚科	78(3):266-269,2016
川村みゆき、石井文人、松田光弘、大畑千佳、名嘉眞武国、橋本隆	【遺伝子検索を行った皮膚病】臨床例 SERP1NB7変異を認めた長島型掌蹠角化症の3例	皮膚病診療	38(8):785-788,2016
島本純子、谷崎英昭、黒川晃夫、森脇真一、濱田尚宏、橋本隆	【遺伝子検索を行った皮膚病】臨床例 ATP2C1遺伝子に新規変異を認めたHaley-Haley病	皮膚病診療	38(8):793-796,2016
山名やよい、小林里実、高山亜由美、福田俊平、橋本隆	口腔粘膜病変に加えて爪囲炎と小水疱性皮疹を呈した抗BP180型粘膜類天疱瘡	皮膚病診療	38(10):999-1002,2016
藤井麻美、水谷陽子、清島真理子、石井文人、橋本隆	抗BP180型粘膜類天疱瘡	Visual Dermatology	16(1):24-25,2017
堤美穂、峠岡理沙、中川有夏、上田有希子、張財源、益田浩司、加藤則人、立石千晴、鶴田大輔、橋本隆	抗ラミニン 1類天疱瘡の1例	臨床皮膚科	71(1):37-42,2017
金澤伸雄	中條 - 西村症候群	分子リウマチ治療	7:25-29, 2014
金澤伸雄	中條 - 西村症候群: 和歌山発・プロテアソーム不全による新しい自己炎症疾患	日本臨床皮膚科医会近畿ブロック会報	29:4-5, 2014
金澤伸雄	サルコイドーシス	別冊BIO Clinica	3(2):80-85,2014
金澤伸雄	単球系細胞の免疫反応および肉芽種における役割	日皮会誌	124(12):3096-3098, 2014
金澤伸雄	なじみのない蕁麻疹様皮疹	MB Derma	228:1-8, 2015
金澤伸雄	中條 - 西村症候群	リウマチ科	54:178-184, 2015

金澤伸雄	蕁麻疹の鑑別診断 - 自己炎症症候群	MB Derma	236: 27-34, 2015
金澤伸雄、古川福実	差分解説 中條 - 西村症候群 (Nakajo-Nishimura syndrome) .	日本医事新報	4813: 52, 2016
金澤伸雄	中條 - 西村症候群の病因と診断 .	新薬と臨床	65: 1212-1217, 2016
金澤伸雄	自己炎症疾患 .	日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会雑誌	36: 21-26, 2016
西口麻奈、渡邊有史、上中智香子、古川福実、伊東秀文、立石千晴、鶴田大輔、石井則久、金澤伸雄	サルコイドーシスと診断されていた多菌型ハンセン病の日本人新規発症例 .	日本皮膚科学会雑誌	126: 2433-2439, 2016
金澤伸雄	中條 - 西村症候群 .	Visual Dermatology	16: 128-132, 2017
花見由華、山本俊幸、金澤伸雄、三嶋博之、木下晃、吉浦孝一郎	：エカルディ・グティエール症候群 (家族性凍瘡様ループス)の父子例—当初中條 - 西村症候群を疑った症例 .	Visual Dermatology	16: 133-135, 2017
稲葉豊、国本佳代、金澤伸雄、古川福実	抗核抗体高値を伴った中條 - 西村症候群—本疾患における自己抗体出現のまとめ .	Visual Dermatology	16: 141-143, 2017
森脇真一	小児の光線過敏症	小児内科	48 : 594-597, 2016
森脇真一、苅田典生、林 雅晴、酒井良忠、錦織千佳子	色素性乾皮症の診療ガイドライン	日本皮膚科学会雑誌	125:2013-22, 2015
森脇真一	色素性乾皮症とその類縁疾患	日本臨床増刊号	p257-262 (2015)
森脇真一	小児の光線過敏症	Monthly Book Dermatology	236:89-95, 2015
森脇真一	皮膚科領域の遺伝カウンセリング：その理論と実際	日本遺伝カウンセリング学会雑誌	35 : 67-72, 2014
森脇真一	光線過敏症～確定診断へのアプローチ～	皮膚科の臨床	56:723-9, 2014
大畑千佳 .	【自己免疫性疾患としての水疱症】日本人ジューリング疱疹状皮膚炎の特徴 .	アレルギー・免疫	21(11):1734-1739, 2014.
大畑千佳 .	医療の最前線シリーズ 生物学的製剤による乾癬治療 .	久留米医学会雑誌	78(2-4):51-58, 2015
大畑千佳、濱田尚宏、小野文武、荒木由布子、角間辰之、橋本隆 .	魚鱗癬におけるリペアクトの臨床効果の検討 .	薬理と治療	43(2):175-180, 2015
大畑千佳 .	本邦の疱疹状皮膚炎の現状 .	皮膚病診療	38(11):1062-1066, 2016.

【書籍(単行本)】

欧文

著者名	題名	書名	編集者名	発行社 (発行地)	頁、西暦年号
Kanazawa	Rare hereditary	Dermatology Res	Yan-Hua Li	NOVA Science	Vol.2, pp.3-1

N	autoinflammatory disorders.	earch Advances,	ang	Publishers, Inc. NY	8, 2015
Moriwak S	Prenatal diagnosis of xeroderma pigmentosum group A	DNA repair disorders --clinical and molecular aspects	Nishigori C, Sugawara K	Springer	in press

和文

著者名	題名	書名	編集者名	発行社（発行地）	頁、西暦年号
金澤伸雄	中條 西村症候群、	別冊日本臨牀 新領域症候群シリーズNo.27神経症候群（第2版）—その他の神経疾患を含めて—		日本臨牀社（東京）	pp.683-688、2014
金澤伸雄	Blau症候群、サルコイドーシス診療Q&A集、	厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業びまん性肺疾患に関する調査研究	杉山幸比古 監修、山口哲生 四十坊典晴編集	鈴木印刷（宇都宮）	pp.114-116、2014
金澤伸雄	中條 - 西村症候群 .	別冊日本臨牀 新領域症候群シリーズ No.36免疫症候群（第2版） - その他の免疫疾患を含めて - III		日本臨牀社（東京）	pp.825-830、2016
金澤伸雄	Blau症候群 .	呼吸器科医のためのサルコイドーシス診療ガイド	杉山幸比古 監修	南江堂（東京）	pp.118-122、2016
金澤伸雄	Weber-Christian病（再発性熱性結節性非化膿性脂肪織炎） .	皮膚疾患最新の治療2017-2018	渡辺晋一、古川福実編	南江堂（東京）	印刷中
森脇真一	光線過敏症	マイスターから学ぶ 皮膚科治療薬の服薬指導術	大谷道輝、宮地良樹	メディカルレビュー社	p278-281、2016
森脇真一	光線過敏症	JMEDJ治療法便覧2016～私の治療～	猿田享男、北村惣一郎	日本医事新報社	印刷中
森脇真一	小児の光線過敏症	今日の小児治療指針	水口雅、市橋光、崎山弘	医学書院	p837-838、2015
森脇真一	可視光のアンチエイジング効果	光老化科学の最前線	前田憲寿	シーエムシー出版	p45-50、2015
森脇真一	トピック UDS、ポルフィリアなど	定番・外来皮膚科検査法のすべて	宮地良樹	文光堂	p59-60、2015
森脇真一	光線過敏症	今日の治療指針 2015年版 私はこう治療している	福井次矢、高木誠、小室一成	医学書院	p1153-4、2015
森脇真一	こどもの異常な日焼け診断の決め手:色素性乾皮症を疑うべきかの解決法は?	苦手な外来皮膚疾患100の解決法～そのとき達人は	加藤則人	メディカルレビュー社	p104-105、2014
米田耕造	掌蹠角化症	平成26年度日本皮膚科学会研修講習会テキスト	日本皮膚科学会研修委員会	日本皮膚科学会（東京）	pp 1-4、2014