

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患政策研究事業

稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究

平成 29 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 天谷雅行

平成 30 (2018) 年 3 月

目次

- 班員構成	1
- 総括研究報告	
・稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究	2
研究代表者 天谷雅行 慶應義塾大学医学部皮膚科 教授	
- 分担研究報告	
・自己免疫性水疱症におけるアザチオプリン単剤療法の有用性の検討	14
研究分担者 天谷雅行 慶應義塾大学医学部皮膚科 教授	
研究分担者 山上 淳 慶應義塾大学医学部皮膚科 専任講師	
・DPP4 阻害薬関連類天疱瘡の実態調査	17
研究分担者 清水 宏 北海道大学大学院医学研究院 皮膚科学教室 教授	
研究分担者 青山裕美 川崎医科大学医学部皮膚科 教授 (資料)	
・膿疱性乾癬の疫学調査とQoL 調査、ならびにバイオバンクの整備	19
研究分担者 岩月啓氏 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 皮膚科学 教授	
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 (資料)	
・表皮水疱症医療向上のための患者会およびAMED 研究班との連携	23
研究分担者 玉井克人 大阪大学大学院医学系研究科 再生誘導医学寄附講座 教授	
研究分担者 石河 晃 東邦大学医療センター大森病院皮膚科 教授	
研究分担者 澤村大輔 弘前大学大学院医学研究科皮膚科学講座 教授	
研究分担者 天谷雅行 慶應義塾大学医学部皮膚科 教授 (資料)	

・先天性魚鱗癬の皮膚重症度と患者 QOL の評価を含めた全国疫学調査

26

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

・本邦弾性線維性仮性黄色腫患者の重症度判定ならびにガイドライン作成

31

研究分担者 小池雄太 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科
皮膚病態学分野 助教
(資料)

・眼皮膚白皮症に関する研究：診療ガイドラインの啓蒙・普及するとともに患者レジストリ体制の構築をめざす。

33

研究分担者 鈴木民夫 山形大学医学部皮膚科学講座 教授
(資料)

・遺伝性血管性浮腫の治療実態に関する研究

36

研究分担者 秀 道広 広島大学大学院医歯薬保健学研究科
皮膚科学 教授
(資料)

・稀少難治性皮膚疾患(天疱瘡、膿疱性乾癬、表皮水疱症、先天性魚鱗癬、類天疱瘡)の疫学研究データ(症例登録、臨床調査個人票、レセプトデータ)の検討

38

研究分担者 黒沢美智子 順天堂大学医学部衛生学講座 准教授

・稀少難治性皮膚疾患の克服推進に向けた生体試料バンクの運営事業

41

研究分担者 下村 裕 山口大学大学院医学系研究科
皮膚科学分野 教授

- 研究成果の刊行に関する一覧表

- 平成 29 年度総会プログラム

班 員 構 成

研究者名		職名	研究実施場所	主な研究分担
研究代表者	天谷 雅行	教授	慶應義塾大学医学部皮膚科	稀少難治性皮膚疾患 総括
研究分担者	青山 裕美	教授	川崎医科大学医学部皮膚科	類天疱瘡
	秋山 真志	教授	名古屋大学大学院医学系研究科 皮膚病態学分野	先天性魚鱗癬
	池田 志孝	教授	順天堂大学大学院医学研究科 皮膚科学・アレルギー学	先天性魚鱗癬
	石河 晃	教授	東邦大学医療センター大森病院皮膚科	表皮水疱症
	岩月 啓氏	教授	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 皮膚科学	膿疱性乾癬
	黒沢 美智子	准教授	順天堂大学医学部衛生学講座	疫学解析（全般）
	小池 雄太	助教	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 皮膚病態学分野	弾性線維性仮性黄色腫
	澤村 大輔	教授	弘前大学大学院医学研究科 皮膚科学講座	表皮水疱症
	清水 宏	教授	北海道大学大学院医学研究院 皮膚科学教室	類天疱瘡
	下村 裕	教授	山口大学大学院医学系研究科 皮膚科学分野	生体試料集積（全般）
	鈴木 民夫	教授	山形大学医学部皮膚科学講座	眼皮皮膚白皮症
	玉井 克人	寄附講座教授	大阪大学大学院医学系研究科 再生誘導医学寄附講座	表皮水疱症
	照井 正	教授	日本大学医学部皮膚科学系 皮膚科学分野	膿疱性乾癬
秀 道広	教授	広島大学大学院医歯薬保健学研究科 皮膚科学	遺伝性血管性浮腫	
	山上 淳	専任講師	慶應義塾大学医学部皮膚科	天疱瘡
研究協力者	久保 亮治	専任講師	慶應義塾大学医学部皮膚科	表皮水疱症
	谷川 瑛子	専任講師	慶應義塾大学医学部皮膚科	天疱瘡

**厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
総括研究報告書**

稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究

研究代表者 天谷雅行 慶應義塾大学医学部皮膚科 教授

（研究期間：平成 29 年 4 月 1 日から平成 30 年 3 月 31 日（3 年計画の 1 年目））

研究要旨

本研究の目的は、稀少難治性皮膚疾患を対象として、全国疫学調査、QOL調査等による科学的根拠の集積・分析を推進するとともに、医療情報提供と社会啓発活動を通して、臨床現場における医療の質の向上を図り、国民への研究成果の還元を促進することである。日本皮膚科学会などの関係学会と連携しながら、エビデンスに基づいた診療ガイドラインの作成・改訂を進め、得られた成果のグローバルな情報発信に努める。

「難病の患者に対する医療等に関する法律」に基づいた、新しい難病対策が施行された2015年7月から指定難病に加わった疾患も含め、全国的に指定難病全般の診断および治療水準を引き上げるため、診療ガイドラインの策定と最適化が求められている。新しい難病対策は、まだ全国的に浸透していない可能性もあり、調査研究班として診断基準・重症度判定基準・診療ガイドラインの妥当性の評価を進める。

3年計画の初年度に当たる本年度は、類天疱瘡（後天性表皮水疱症を含む）と弾性線維性仮性黄色腫の診療ガイドラインを日本皮膚科学会雑誌に公表することができた。また表皮水疱症、先天性魚鱗癬でもガイドライン策定の作業が進行している。来年度以降も、稀少難治性皮膚疾患の実診療に有用な成果をあげることで、対象疾患の患者をはじめとした国民生活に有意義に還元できるような研究活動を継続していく。

A . 研究目的

本研究は、原因不明で治療法が確立していない難治性皮膚疾患に対する医療の基盤を強化するため、各疾患の診断基準・重症度分類基準の策定と普及、疫学調査とデータベースの作成、国際的に通用する診療ガイドラインの開発・改訂を目的としており、そのために必要な臨床研究を推進する。

日本皮膚科学会などの関連団体、患者の会などと提携しながら、研究成果が臨床現場に応用されるように、オールジャパンで取り組んでいく。また、皮膚以外にも症状を有する疾患に関して、関連学会と連携しつつ、診断・重症度分類基準等について齟齬が生じないように配慮しながら進める。

1. 各疾患群の研究

[天疱瘡] 診療ガイドラインの改訂・最適化を行うため、罹患状況の調査、ガイドラインに準拠した天疱瘡の治療成績の評価を行う。本年度は、軽症および中等症の天疱瘡・類天疱瘡におけるアザチオプリン単剤療法の効果と実現性を検証する。

[類天疱瘡(後天性表皮水疱症を含む)] 2017年に成立したガイドラインの普及に務める。また、薬剤との因果関係を含めた罹患実態

および臨床情報の調査を行う。本年度は、糖尿病治療薬のジペプチジルペプチダーゼ-4 (DPP-4) 阻害薬関連水疱性類天疱瘡の症例を集積するための全国調査を計画する。[膿疱性乾癬] 複数の生物学的製剤の汎発性膿疱性乾癬 (GPP) に対する適応拡大に伴う、患者QOLの変化について調査する。

[表皮水疱症] 表皮水疱症の新規治療法開発の実現に向けて、本研究班、日本医療研究開発機構 (AMED) の研究班、患者会との連携体制を構築する。

[先天性魚鱗癬] 各病型における重症度分類を確立し、臨床疫学像およびQOLの調査を通じて、QOLに対する症状および重症度の影響について検討する。

[弾性線維性仮性黄色腫] 以前に行われた弾性線維性仮性黄色腫 (PXE) の責任遺伝子であるABCC6遺伝子解析と全国罹患実態調査の結果をもとに、診断基準と重症度判定基準が作成された。さらに最新の臨床研究に基づいた診療ガイドラインを策定する。

[眼皮膚白皮症] 昨年度までに作成されたガイドラインを啓蒙・普及させるとともに、診断基準にもある遺伝子診断について、次世代シーケンサーを使った網羅的で簡便

な方法を計画する。また、レジストリの構築を目的として、患者会との強固な連携体制を築く。

[遺伝性血管性浮腫] よりよい遺伝性血管性浮腫（HAE）の治療体制の構築のため、HAE患者の治療内容を記録するレジストリを立ち上げ、本邦における疾病と診療の実情を正確に把握し、課題を明らかにする。

2. 共通研究課題

[症例登録と疫学解析] 各疾患の臨床疫学像・重症度分布を把握するとともに、さらなる疫学研究の可能性を探るため、症例登録や臨床調査個人票データ分析に加えて、健康保険組合のレセプトデータについて検討する。

[生体試料蓄積] 全国レベルで多施設共同研究の形をとり、持続可能な生体試料バンクの管理・運営を行う。得られた成果を、診療ガイドラインの最適化などに生かしていく。

B. 研究方法

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

1. 各疾患群の研究

[天疱瘡] 慶應義塾大学病院皮膚科において、アザチオプリン単剤療法で治療された10例の自己免疫性水疱症について、臨床症状スコア、自己抗体の抗体価から有効性と安全性を検討した。

[類天疱瘡（後天性表皮水疱症を含む）] 協力が得られた施設へ、川崎医科大学総合医療センターより調査票を送り、水疱性類天疱瘡（BP）と診断された時点でのDPP-4阻害薬内服の有無、臨床症状スコア（BPDAI）、自己抗体価などについての調査を計画した。

[膿疱性乾癬] 同意をいただいた施設で、包括的健康関連QOL尺度であるSF-36v2を用いて、GPP患者のQOL調査を行なった。

[表皮水疱症] 表皮水疱症患者のスクリーニング体制、医師主導治験実施体制等について、治験を行なっているAMED研究班と連携した。また患者会と連携し、表皮水疱症の診療の現状、医師主導治験の実施内容等に関する情報共有を進めた。

[先天性魚鱗癬] 協力を得られた施設においてアンケート調査を行い、臨床症状、重症度、患者QOL、診療実態等について調査を行った。

[弾性線維性仮性黄色腫] 皮膚科、眼科、循環器科、消化器科など、複数領域のメンバーで構成されるガイドライン作成委員会を立ち上げ、これまでの調査に基づいてガイドライン作成を進めた。

[眼皮膚白皮症] 遺伝子診断について、これまで行ってきたSSCP+ダイレクトシーケンシング法よりも網羅的で簡便な方法について、データベースを使って計画した。患者会と連絡を取り、交流会で講演を行った。

[遺伝性血管性浮腫] 希少疾患のレジストリシステム（Rudy）をプラットフォームとして、患者レジストリの構築を進めた。

2. 共通研究課題

[症例登録と疫学解析] （株）日本医療データセンターが保有する健康保険組合のレセプトデータのうち、2005年～2016年9月請求分の天疱瘡、膿疱性乾癬、表皮水疱症、先天性魚鱗癬、類天疱瘡について、その利用可能性を検討した。

[生体試料蓄積] 医薬基盤・健康・栄養研究所難病研究資源バンクとの共同事業として寄託されている生体試料について、研究者からの使用申請に対応できるような体制を整備した。

（倫理面への配慮）

本研究は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（文部科学省、厚生労働省、平成26年12月22日）を遵守する。また、「ヘルシンキ宣言（2000年改訂）」の趣旨を尊重し、医の倫理に十分配慮して行う。疫学調査は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（文部科学省、厚生労働省、平成26年12月22日）に基づき、倫理委員会の承認を得た上で行う。なお、各分担施設に関しても同様に行う。以下は、倫理規定による承認。

《慶應義塾大学》

「稀少難治性皮膚疾患臨床統計調査研究計画」（承認番号20090016）

「ステロイド治療抵抗性の天疱瘡患者および類天疱瘡患者、後天性表皮水疱症患者を対象としたRituximabの効果・安全性の探索的研究」（承認番号20090040）

「天疱瘡における遺伝的背景の検索」（承認

番号20090066)

「患者検体を用いた自己免疫性皮膚疾患発症機序の解明」(承認番号20120180)

「ステロイド治療抵抗性の自己免疫性水疱症患者を対象とした維持投与を含むRituximab治療 Rtx-BD Trial 2」(承認番号20140238)

「水疱性類天疱瘡の病態解明を目指した多施設共同研究」(承認番号20160352)

「自己免疫性水疱症患者のQOL調査」(承認番号20170010)

「自己免疫性水疱症の多施設共同レジストリ研究」(承認番号20180014)

《岡山大学》

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

「稀少難治性皮膚疾患臨床情報レジストリ研究計画」(承認番号963)

「稀少難治性皮膚疾患克服のための生体試料の収集に関する研究」(承認番号239)

「ステロイド治療抵抗性の自己免疫性水疱症患者を対象とした維持投与を含むRituximab治療Rtx-BD Trial 2」(承認番号 臨1510-005)

《川崎医科大学》

*主施設として、川崎医科大学の倫理委員会で承認後、日本皮膚科学会の倫理委員会の承認を申請予定。

《順天堂大学》

「厚生労働科学研究(難治性疾患政策研究事業)稀少難治性皮膚疾患に関する研究班 先天性魚鱗癬の重症度とQOL調査」(承認番号2016071)

*症例登録の分析についてはこれから倫理審査を受ける予定。

「先天性魚鱗癬の重症度とQOL」(承認番号16-077)

《長崎大学》

多施設患者登録システムによる、弾性線維性仮性黄色腫の臨床像、自然経過、予後、病因、治療の反応性の解析」(申請中...研究責任者変更のため申請中)

《名古屋大学》

遺伝性角化異常症の遺伝子診断(承認番号1088-4)

《日本大学》

「汎発性膿疱性乾癬患者のQoL調査」(承認番号RK-15110-3)

*症例レジストリと生体試料収集研究については、新たに研究組織と研究計画を作成し各研究施設の倫理委員会承認を得る予定。

《広島大学》

「AAS(Angioedema activity score), A E-QoL(Angioedema quality of life questionnaire)の日本語版翻訳作成と信頼性・妥当性の検討」(承認番号C20150018)

「遺伝性血管性浮腫患者の臨床情報レジストリ研究」*申請予定

《北海道大学》

「新規ELISAを用いた水疱性類天疱瘡診断システムの開発」(承認番号012-0173)

「稀少難治性皮膚疾患克服のための生体試料の収集に関する研究」(承認番号011-0304)

「ステロイド治療抵抗性の天疱瘡患者および類天疱瘡患者、後天性表皮水疱症患者を対象としたRituximabの効果・安全性の探索的研究」(承認番号010-0204)

「ステロイド治療抵抗性の自己免疫性水疱症患者を対象とした維持投与を含むRituximab治療 Rtx-BD Trial 2」(承認番号014-0323)

《山口大学》

難治性皮膚疾患の生体試料収集については山口大学倫理委員会での承認を既に得ており、円滑に研究を開始できる状態である。

(承認番号H23-33-4:2016年3月23日更新済)

《山形大学》

「遺伝性色素異常症患者の遺伝子診断」(承認番号 H24-139)

C. 研究結果

1. 各疾患群の研究

[天疱瘡] 検討された10例のうち7例において、6ヶ月後の臨床症状スコアの減少が観察され、また平均すると治療開始から約1年後に寛解となっており、アザチオプリン単剤療法が有効と判断された。治療開始2ヶ月後の臨床症状スコアの平均は、奏効例において有意に低下していた。また、奏効例では、2、6、12ヶ月後において、自己抗体価の減少が観察された。10例中4例で有害事象が見られたが、重篤な有害事象はなかった。

[類天疱瘡(後天性表皮水疱症を含む)] 2017年7月、日本皮膚科学会雑誌に診療ガイドラインが掲載された。DPP4阻害薬関連BPの調査については、全国の施設に葉書を送付し、参加意思を確認中である。

[膿疱性乾癬] GPP患者のQOL調査を行い、身体機能、日常役割機能(身体)、体の痛み、全体的健康感、活力、社会生活機能、日常役割機能(精神)、心の健康の8尺度について前回調査結果と比較した。全体的健康感、社会生活機能、心の健康において、今回の調査の方が有意に改善していた。ただし、日本国民の平均と比較すると、GPP患者のQOLは依然として低い。

[表皮水疱症] 患者会との連携を進め、2017年4月および10月に開催された表皮水疱症患者相談会に参加し、皮膚症状に対する処置方法、開発中の再生医療および遺伝子治療などに関する質疑応答が持たれた。

[先天性魚鱗癬] 先天性魚鱗癬の症例情報を集積し、重症度調査票とDLQIから得られたデータから、過去に本研究班が策定した診断基準と重症度分類は、概ね妥当であったことが示された。また、重症度と患者QOLの低下に相関が示された。

[弾性線維性仮性黄色腫] 2017年11月に、日本皮膚科学会ガイドラインとして公表した。クリニカルクエスチョン(CQ)は、皮膚、眼、心血管、消化管、産婦の領域ごとに作成し、解説と推奨を記載した。

[眼皮膚白皮症] 網羅的な色素異常症診断パネルとして、これまでに報告されている遺伝性色素異常症の原因遺伝子を含むパネルを作成中である。また、2018年3月に東京で開催された日本アルピニズムネットワークの子育て相談・交流会で、講演・個別相談を行った。

[遺伝性血管性浮腫] オンラインのレジストリシステム(Rudy)を参考に、我が国のHAEの実態に適した方法を検討した。また、HAEの自己注射(イカチバント)の国内第III相非盲検試験について解析を行い、アレルギー雑誌に発表した。

2. 共通研究課題

[症例登録と疫学解析] レセプトデータから、天疱瘡: 約300例、膿疱性乾癬: 約150例、表皮水疱症: 約70例、先天性魚鱗癬: 16例について検討し、臨床調査個人票のデータと比較して、症例数は少ないものの、特に治療法については詳細なデータが得られた。

[生体試料蓄積] より有効な生体試料の蓄積と保管をめざして、現行の計画を見直すべく、医薬基盤・健康・栄養研究所難病研究資源バンクの松山晃文代表、神戸大学皮膚科の錦織千佳子教授と協議を行った。

D. 考察

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

1. 各疾患群の研究

[天疱瘡] 本年度の調査結果から、軽症および中等症の天疱瘡・類天疱瘡に対する治療

において、アザチオプリン単剤療法は有効な選択肢の1つになりえると考えられた。さらなる症例の蓄積と長期間の観察が望まれるが、今後の診療ガイドラインの最適化に向けて、有用な情報が得られた。

[類天疱瘡(後天性表皮水疱症を含む)] 発表されたガイドラインの普及に努めるとともに、DPP-4阻害薬関連BPについて、さらなる情報を集積していく。

[膿疱性乾癬] GPP患者のQOL調査では、前回調査結果と比較して改善が見られているが、改善されていない項目も多く、日本国民の平均よりもまだ低い。今後も、GPP患者および家族に対して、新薬および治験を含めた情報提供を継続的に行なっていく必要がある。

[表皮水疱症] 表皮水疱症患者に最新医療情報を提供し、患者QOL向上を図るためには、厚生労働省の難治性疾患政策研究事業である本研究班と、新規治療法開発に直結するAMED研究班、そして患者会との連携はきわめて重要であることが再認識された。今後も、ますます三者の連携を強化して、本邦における表皮水疱症の医療の質の向上を実現していく。

[先天性魚鱗癬] 本年度の研究から、先天性魚鱗癬の臨床症状の多様性にもかかわらず、過去に策定された診断基準ならびに重症度分類の妥当性が示された。また、重症度とQOLの低下との相関が得られたことから、さらに情報を集積し、ガイドラインの策定に進む予定である。

[弾性線維性仮性黄色腫] 診療ガイドラインを日本皮膚科学会を通して公表できたことで、PXE患者に質の高い治療を提供できるようになることが期待される。また、これまでの遺伝子解析等の結果から、来年度以降はデータベースの確立、重症度および予後を規定する因子の解明をめざす。

[眼皮膚白皮症] 本年度の研究を通じて設計された色素異常症診断パネルが実用化されれば、より効率よく症例の診断と遺伝子解析を行うことができる。また、患者会との交流を通じて、患者のニーズに添えていくことは重要で、そのためにも難病を診療できる皮膚科医の養成、診療ガイドラインの普及の重要性が認識された。

[遺伝性血管性浮腫] 我が国のHAE治療は、国際的な治療水準と比較すると選択肢が限

られていたが、今後自己注射による在宅治療が導入されれば、HAEの発作に対して速やかな対応が可能となり、患者QOLの改善が期待される。また、レジストリシステムの確立により、より効率的な医療体制の構築をめざしていく。

2. 共通研究課題

[症例登録と疫学解析] 本研究班で行われている症例登録と臨床調査個人票データの分析に加えて、レセプトデータの利用の可能性について検討した。各データには特徴があり、それぞれの長所を生かし、相互保管的に利用することが望ましい。今後、利用可能となる予定の指定難病臨床調査個人票データベースを用いた分析とも併用して、より網羅的な解析が期待される。

[生体試料蓄積] 現行システムの問題点を整理した。その一方で、専門としている疾患の試料を数多く保管している施設もあるため、今後に向けて重要なのは、「どの疾患の資料がどの施設にどのくらい保管されているか」という情報をデータベース上で容易に把握できるようなシステムを構築することであると考えられた。

E . 結論

前述したように、本研究班の目的は稀少難治性皮膚疾患における、1)診療ガイドライン作成・改訂、2)データベース作成・疫学解析、3)情報提供と社会啓発であり、各疾患群の研究と共通研究課題が協調しながら着実に目標に進んでいる。

本年度は、2015年7月から指定難病となった疾患のうち、類天疱瘡（後天性表皮水疱症を含む）と弾性線維性仮性黄色腫の診療ガイドラインを、日本皮膚科学会雑誌で発表することができた。表皮水疱症と先天性魚鱗癬においても、診断基準と重症度分類の妥当性評価が進んでおり、診療ガイドライン策定に向けての動きが順調に進んでいる。

来年度以降も、ガイドラインの最適化、新しい診断法および治療の開発など、臨床に直結する成果を求めるとともに、QOL調査や患者会の支援などを通じて、対象疾患の患者・家族に還元できるような研究活動を進めていく。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表（平成 29 年度）

～天疱瘡～

1. 論文発表

Kakuta R, Yamagami J, Funakoshi T, Takahashi H, Ohyama M, Amagai M: Azathioprine monotherapy in autoimmune blistering diseases: A feasible option for mild to moderate cases. *J Dermatol*, 45(3), 334-339, 2018

山上 淳, 船越 建, 天谷雅行. 重症感染症を転機に軽快した尋常性天疱瘡. *皮膚病診療* 40(1): 15-18, 2018

Kasperkiewicz M, Ellebrecht CT, Takahashi H, Yamagami J, Zillikens D, Payne AS, Amagai M: Pemphigus. *Nat Rev Dis Primers*, 3, e109-e110, 2017

Nakamura R, Omori T, Suda K, Wada N, Kawakubo H, Takeuchi H, Yamagami J, Amagai M, Kitagawa Y: Endoscopic findings of laryngopharyngeal and esophageal involvement in autoimmune bullous disease. *Dig Endosc*, 29(7), 765-772, 2017

Spindler V, Eming R, Schmidt E, Amagai M, Grando S, Jonkman MF, Kowalczyk AP, Muller EJ, Payne AS, Pincelli C, Sinha AA, Sprecher E, Zillikens D, Hertl M, Waschke J: Mechanisms Causing Loss of Keratinocyte Cohesion in Pemphigus. *J Invest Dermatol*, 138(1), 32-37, 2018

Murrell DF, Peña S, Joly P, Marinovic B, Hashimoto T, Diaz LA, Sinha AA, Payne AS, Daneshpazhooh M, Eming R, Jonkman MF, Mimouni D, Borradori L, Kim SC, Yamagami J, Lehman JS, Saleh MA, Culton DA, Czernik A, Zone JJ, Fivenson D, Ujii H, Wozniak K, Akman-Karakaş A, Bernard P, Korman NJ, Caux F, Drenovska K, Prost-Squarcioni C, Vassileva S, Feldman RJ, Cardones AR, Bauer J, Ioannides D, Jedlickova H,

Palisson F, Patsatsi A, Uzun S, Yayli S, Zillikens D, Amagai M, Hertl M, Schmidt E, Aoki V, Grando SA, Shimizu H, Baum S, Cianchini G, Feliciani C, Iranzo P, Mascaró JM Jr., Kowalewski C, Hall R, Groves R, Harman KE, Marinkovich MP, Maverakis E, Werth VP. Diagnosis and Management of Pemphigus: recommendations by an International Panel of Experts. *J Am Acad Dermatol*, in press

2. 学会発表

Nomura H, Kase Y, Yamagami J, Wada N, Koyasu S, Takahashi H, Amagai M. FcγRIIb is important for clonal ignorance and prevents pemphigus phenotype in pathogenic anti-desmoglein 3 antibody knock-in mice. 76th Annual Meeting of Society for Investigative Dermatology. 2017.4.27. Portland, Oregon, USA.

天谷雅行. 天疱瘡における治療戦略の現状と未来. 第 116 回日本皮膚科学会総会・学術大会. H29 年 6/3. 仙台.
天谷雅行. 天疱瘡における治療戦略の現状と未来. 第 39 回水疱症研究会. H29 年 7/15. 北海道.

山上 淳, 加勢優子, 和田直子, 高橋勇人, 小安重夫, 天谷雅行. 免疫グロブリン大量療法は天疱瘡モデルマウスの B220 陰性の抗体産生細胞における抗デスモグレイン 3 抗体の産生を抑制する. 第 45 回日本臨床免疫学会総会. H29 年 9/29. 東京.

Amagai M, Iriki H, Takahashi H. Critical role of CCR7 in peripheral tolerance to CD4+ T cells specific for desmoglein 3 (Dsg3), an autoantigen in pemphigus vulgaris. The 5th Annual Meeting of the International Cytokine and Interferon Society. H29 年 10/30. 金沢.

天谷雅行. 天疱瘡、類天疱瘡における IVIG 療法と抗 CD20 抗体療法. 第 81 回日本皮膚科学会東京支部学術大会. H29 年 11/18. 東京.

～類天疱瘡～

1. 論文発表

氏家英之, 岩田浩明, 山上 淳, 名嘉真武国, 青山裕美, 池田志孝, 石井文人, 岩月啓氏, 黒沢 美智子, 澤村大輔, 谷川瑛子, 鶴田大輔, 西江 涉, 藤本 亘, 天谷雅行, 清水 宏, 類天疱瘡(後天性表皮水疱症を含む)診療ガイドライン作成委員会. 日本皮膚科学会ガイドライン 類天疱瘡(後天性表皮水疱症を含む)診療ガイドライン(解説) 日本皮膚科学会雑誌 127(7): 1483-1521, 2017

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

2. 学会発表

なし

～膿疱性乾癬～

1. 論文発表

Kobashi M, Morizane S, Sugimoto S, Sugihara S, Iwatsuki K: The expression of serine protease inhibitors in epidermal keratinocytes is increased by calcium, but not 1,25(OH)₂ vitamin D₃ or retinoic acid. *Br J Dermatol*, 176, 1525-32, 2017
Sakagami-Yasui Y, Shirafuji Y, Yamasaki O, Morizane S, Hamada T, Umemura H, Iwatsuki K: Two arginine residues in the COOH-terminal of human α -defensin-3 constitute an essential motif for antimicrobial activity and IL-6 production. *Exp*

Dermatol, 2017 Apr 18. doi:
10.1111/exd.13361. [Epub ahead of
print]

Yamamura Y, Morizane S, Yamamoto T,
Wada J, Iwatsuki K: High calcium
enhances the expression of
double-stranded RNA sensors and
antiviral activity in epidermal
keratinocytes. *Exp Dermatol*, 2018
Feb;27(2):129-134. doi:
10.1111/exd.13456. Epub 2017 Dec
19.

Morizane S, Nomura H, Tachibana K,
Nakagawa Y, Iwatsuki K: The
synergistic activities of the
combination of TNF- α , IL-17A, and
IFN- γ in epidermal keratinocytes.
Br J Dermatol, 2018 Feb 12. doi:
10.1111/bjd.16443. [Epub ahead of
print] PMID: 29432653

Guenther L, Warren RB, Cather JC,
Sofen H, Poulin Y, Lebwohl M, Terui
T, Potts Bleakman A, Zhu B, Burge R,
Reich K, van de Kerkhof P: Impact of
ixekizumab treatment on
skin-related personal relationship
difficulties in moderate-to-severe
psoriasis patients: 12-week results
from two Phase 3 trials. *J Eur Acad
Dermatol Venereol*, 31(11):1867-1875,
2017

Terui T, Kobayashi S, Okubo Y,
Murakami M, Hirose K, Kubo H:
Efficacy and Safety of Guselkumab,
an anti-interleukin 23 monoclonal
antibody, for palmoplantar
pustulosis: a randomized clinical
trial. *JAMA Dermatol*,
154(3):309-316, 2018

2. 学会発表

葉山惟大, 石井まどか, 藤田英樹,
岩月啓氏, 照井 正. 「汎発性膿疱性
乾癬患者のQoLの変化～Pre-Bio era
vs Post-Bio era～(中間報告)」. 第
32回日本乾癬学会学術大会.H29年
9/8-9.東京.

葉山惟大, 石井まどか, 藤田英樹,
岩月啓氏, 照井 正. 「汎発性膿疱性
乾癬患者のQoLの横断的調査～10年間

の変性～」第69回日本皮膚科学会西
部支部学術大会.H29年10/28-29.熊
本.

～表皮水疱症～

1. 論文発表

Minakawa S, Kaneko T, Matsuzaki Y,
Yamada M, Kayaba H, Sawamura D:
Psoriasis Area and Severity Index is
closely related to serum C-reactive
protein level and neutrophil to
lymphocyte ratio in Japanese
patients. *J Dermatol*, 44(10),
e236-e237, 2017

Hattori M, Shimizu A, Oikawa D,
Kamei K, Kaira K, Ishida-Yamamoto A,
Nakano H, Sawamura D, Tokunaga F,
Ishikawa O: Endoplasmic reticulum
stress in the pathogenesis of
pretibial dystrophic epidermolysis
bullosa. *Br J Dermatol*, 177(4),
e92-e93, 2017

Akasaka E, Nakano H, Takagi Y,
Toyomaki Y, Sawamura D: Multiple
Milia as an Isolated Skin
Manifestation of Dominant
Dystrophic Epidermolysis Bullosa:
Evidence of Phenotypic Variability.
Pediatr Dermatol, 34(2),
e106-e108, 2017

Kumagai Y, Umegaki-Arao N, Sasaki T,
Nakamura Y, Takahashi H, Ashida A,
Tsunemi Y, Kawashima M, Shimizu A,
Ishiko A, Nakamura K, Tsuchihashi H,
Amagai M, Kubo A: Distinct phenotype
of epidermolysis bullosa simplex
with infantile migratory circinate
erythema due to frameshift
mutations in the V2 domain of KRT5.
J Eur Acad Dermatol Venereol, 31(5),
e241-e243, 2017

石河 晃, 吉田憲司. 表皮水疱症. 疾
患別・知っておきたい 皮膚科の検査
とその評価. 皮膚科の臨床
59(6):132-139, 2017

Heppe EN, Tofern S, Schulze FS,
Ishiko A, Shimizu A, Sina C,
Zillikens D4, Köhl J, Goletz S,
Schmidt E: Experimental laminin 332
mucous membrane pemphigoid

critically involves C5aR1 and reflects clinical and immunopathological characteristics of the human disease. *J Invest Dermatol*, 137(8), 1709-1718, 2017
Kumagai Y, Umegaki-Arao N, Sasaki T, Nakamura Y, Takahashi H, Ashida A, Tsunemi Y, Kawashima M, Shimizu A, Ishiko A, Nakamura K, Tsuchihashi H, Amagai M, Kubo A: Distinct phenotype of epidermolysis bullosa simplex with infantile migratory circinate erythema due to frameshift mutations in the V2 domain of KRT5. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 31 (5), e241-e243, 2017
Nakagami H, Yamaoka T, Hayashi M, Tanemura A, Takeya Y, Kurinami H, Sugimoto K, Nakamura A, Tomono K, Tamai K, Katayama I, Rakugi H, Kaneda Y: Physician-initiated first-in-human clinical study using a novel angiogenic peptide, AG30/5C, for patients with severe limb ulcers. *Geriatr Gerontol Int*, 17(11), 2150-2156, 2017

2. 学会発表

Tamai K. Subcutaneous transplantation of allogenic mesenchymal stromal cells ameliorates intractable ulcers in recessive dystrophic epidermolysis bullosa patients, 76th Annual Meeting of Society for Investigative Dermatology, 2017.4.27. Portland, Oregon.

Tamai K. HMGB1-derived peptide drug to reduce inflammation and fibrosis, EB2017 Research & EB-CLINET Conferences 2017, 2017.9.25. Salzburg, Austria.

Tamai K. Systemic administration of HMGB1 peptide drastically improves survival of the RDEB model mice by mobilizing multipotent stem/progenitor cells from bone marrow, The 47th Annual Meeting of the ESDR. 2017.9.29. Salzburg, Austria.

玉井克人. 間葉系幹細胞を利用した

表皮水疱症治療戦略. 第39回水疱症研究会年次学術集会. H29年7月. 札幌.

玉井克人. 骨髄由来間葉系細胞による表皮水疱症治療. 第38回日本炎症・再生医学会. H29年7月. 大阪.

玉井克人. Systemic administration of HMGB1 peptide safely and specifically increases mesenchymal cells in human peripheral blood: outcomes from phase I clinical study. 日本遺伝子細胞治療学会. H29年7月. 岡山.

玉井克人. 間葉系血液細胞誘導剤の開発と皮膚難病治療への応用. 第68回日本皮膚科学会中部支部学術大会. H29年10月. 京都(教育公演).

玉井克人. 骨髄間葉系幹細胞と損傷組織のクロストークによる生体組織再生誘導メカニズムを利用した筋ジストロフィー治療の可能性、ジストロフィン欠損モデル動物を基盤とした筋ジストロフィーの新しい治療法開発. 平成29年度研究班会議. H29年12月. 東京(招待発表).

玉井克人. Mesenchymal stem cells in bone marrow as a target for treating epidermolysis bullosa. 日本研究皮膚科学会(JSID)第42回年次学術大会・総会. H29年12月. 高知(シンポジウム).

玉井克人. 皮膚再生過程における骨髄間葉系幹細胞の役割. 第17回日本再生医療学会総会. H30年3月. 横浜(シンポジウム).

玉井克人. 表皮水疱症に対する他家骨髄間葉系幹細胞製品の開発. 第17回日本再生医療学会総会. H30年3月. 横浜(シンポジウム).

～先天性魚鱗癬～

1. 論文発表

Takeichi T, Katayama C, Tanaka T, Okuno Y, Murakami N, Kono M, Sugiura K, Aoyama Y, Akiyama M: A novel IFIH1 mutation in the pincer domain underlies the clinical features of both Aicardi-Goutières and Singleton-Merten syndromes in a

single patient. *Br J Dermatol*, 178 (2), e111-e113, 2018

Akiyama M, Takeichi T, McGrath JA, Sugiura K: Autoinflammatory keratinization diseases. *J Allergy Clin Immunol*, 140(6), 1545-1547, 2017

Takeichi T, Torrelo A, Lee JYW, Ohno Y, Lozano ML, Kihara A, Liu L, Yasuda Y, Ishikawa J, Murase T, Rodrigo AB, Fernández-Crehuet P, Toi Y, Mellerio J, Rivera J, Vicente V, Kelsell DP, Nishimura Y, Okuno Y, Kojima D, Ogawa Y, Sugiura K, Simpson MA, McLean WHI, Akiyama M, McGrath JA: Biallelic mutations in KDSR disrupt ceramide synthesis and result in a spectrum of keratinization disorders associated with thrombocytopenia. *J Invest Dermatol*, 137(11), 2344-2353, 2017

Akiyama M: Corneocyte lipid envelope (CLE), the key structure for skin barrier function and ichthyosis pathogenesis. *J Dermatol Sci*, 88(1), 3-9, 2017

Kono M, Suga Y, Akashi T, Ito Y, Takeichi T, Muro Y, Akiyama M: A child with epidermolytic ichthyosis from a parent with epidermolytic nevus: risk evaluation of transmission from mosaic to germline. *J Invest Dermatol*, 137(9), 2024-2026, 2017

Takeichi T, Kobayashi A, Ogawa E, Okuno Y, Kataoka S, Kono M, Sugiura K, Okuyama R, Akiyama M: Autosomal dominant familial generalized pustular psoriasis caused by a CARD14 mutation. *Br J Dermatol*, 177(4), e133-e135, 2017

Takeichi T, Nomura T, Takama H, Kono M, Sugiura K, Watanabe D, Shimizu H, Simpson MA, McGrath JA, Akiyama M: Deficient stratum corneum intercellular lipid in a Japanese patient with lamellar ichthyosis by a homozygous deletion mutation in SDR9C7. *Br J Dermatol*, 177(3), e62-e64, 2017

Shibata A, Sugiura K, Furuta Y, Mukumoto Y, Kaminuma O, Akiyama M: Toll-like receptor 4 antagonist TAK-242 inhibits autoinflammatory symptoms in DITRA. *J Autoimmun*, 80, 28-38, 2017

Ohnishi H, Kadowaki T, Mizutani Y, Nishida E, Tobita R, Abe N, Yamaguchi Y, Eto H, Honma M, Kanekura T, Okubo Y, Seishima M, Fukao T, Ikeda S: Genetic background and therapeutic response in generalized pustular psoriasis patients treated with granulocyte and monocyte adsorption apheresis. *Eur J Dermatol*, 28, 108-111, 2018

Kanekura T, Seishima M, Honma M, Eto T, Eto H, Okuma K, Okubo Y, Yamaguchi Y, Kambara T, Mabuchi T, Suga Y, Morita A, Yamanishi K, Tsuruta D, Itoh K, Yamaji K, Ikeda S: Therapeutic depletion of myeloid lineage leukocytes by adsorptive apheresis for psoriatic arthritis: Efficacy of a non-drug intervention for patients refractory to pharmacologics. *J Dermatol*, 44, 1353-1359, 2017

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, 77-84, 2017

2.学会発表

なし

～弾性線維性仮性黄色腫～

1.論文発表

Maki N, Komine M, Tsuda H, Fujita Y, Fujita E, Murata S, Demitsu T, Utani A, Ohtsuki M: Diagnosis of pseudoxanthoma elasticum in a 4-year-old boy. *J Dermatol*, 45, 244-246, 2018

Iwanaga A, Okubo Y, Yozaki M, Koike Y, Kuwatsuka Y, Tomimura S, Yamamoto Y, Tamura H, Ikeda S, Maemura K, Tsuiki E, Kitaoka T, Endo Y, Mishima H, Yoshiura KI, Ogi T, Tanizaki H, Wataya-Kaneda M, Hattori T, Utani A: Analysis of clinical symptoms and ABCC6 mutations in 76 Japanese patients with pseudoxanthoma elasticum. *J Dermatol*, 44(6), 644-650, 2017

Okubo Y, Masuyama R, Iwanaga A, Koike Y, Kuwatsuka Y, Ogi T, Yamamoto Y, Endo Y, Tamura H, Utani A: Calcification in dermal fibroblasts from a patient with GGCX syndrome accompanied by upregulation of osteogenic molecules. *PLoS One*, 12, e0177375, 2017

宇谷厚志, 岩永 聰, 小池雄太, 大久保佑美, 鋤塚 大, 遠藤雄一郎, 谷崎英昭, 金田眞理, 簗持 淳, 三長孝輔, 荻 朋男, 山本洋介, 池田聡司, 築城英子, 田村 寛, 前村浩二, 北岡 隆 (「弾性線維性仮性黄色腫診療ガイドライン」策定委員会): 日本皮膚科学会ガイドライン 弾性線維性仮性黄色腫診療ガイドライン(2017年版). *日本皮膚科学会雑誌* 127(11): 2447-2454, 2017

2.学会発表

大久保佑美, 増山律子, 岩永 聰, 小池雄太, 鋤塚 大, 荻 朋男, 山本洋介, 遠藤雄一郎, 田村 寛, 宇谷厚志. GGCX 症候群患者皮膚線維芽細胞で

みられた骨分化マーカー上昇を伴う石灰化. 日本皮膚科学会第 331 回長崎地方会例会. H29 年 4/9.長崎 (PLoS One12: e0177375, 2017).

～眼皮膚白皮症～

1.論文発表

Hemmi A, Okamura K, Tazawa R, Abe Y, Hayashi M, Izumi S, Tohyama J, Shimomura Y, Hozumi Y, Suzuki T: Waardenburg syndrome type IIE in a Japanese patient caused by a novel non-frame-shift duplication mutation in the SOX10 gene.*J Dermatol on line published*, 2017, doi: 10.1111/1346-8138.14151.

Okamura K, Hayashi M, Abe Y, Araki Y, Hozumi Y, Suzuki T: Microsatellite polymorphism located immediately upstream of the phosphatidylinositol glycan, class K gene (PIGK) affects its expression, which correlates with tyrosinase activity in human melanocytes. *J Dermatol Sci*, 85(2), 131-134, 2017

Gan EY, Eleftheriadou V, Esmat S, Hamzavi I, Passeron T, Böhm M, Anbar T, Goh BK, Lan CE, Lui H, Ramam M, Raboobee N, Katayama I, Suzuki T, Parsad D, Seth V, Lim HW, van Geel N, Mulekar S, Harris J, Wittal R, Benzekri L, Gauthier Y, Kumarasinghe P, Thng ST, Silva de Castro CC, Abdallah M, Vrijman C, Bekkenk M, Seneschal J, Pandya AG, Ezzedine K, Picardo M, Taïeb A; VGICC: Repigmentation in vitiligo: position paper of the Vitiligo Global Issues Consensus Conference. *Pigment Cell Melanoma Res.* 30(1), 28-40, 2017

Okamura K, Abe Y, Araki Y, Wakamatsu K, Seishima M, Umetsu T, Kato A, Kawaguchi M, Hayashi M, Hozumi Y, Suzuki T: Characterization of melanosomes and melanin in Japanese patients with Hermansky-Pudlak syndrome types 1, 4, 6, and 9. *Pigment Cell Melanoma Res*, 31, 267-276, 2018

Ozaki S, Funasaka Y, Otsuka Y, Oyama S, Ito M, Osada SI, Ueno T, Okamura K,

Hozumi Y, Suzuki T, Kawana S, Saeki H: Melanotic Malignant Melanoma in Oculocutaneous Albinism Type 4. Acta Derm Venereol, 97, 287-288, 2017

2. 学会発表

Abe Y, et al.: Analysis of repigmentation in vitiligo using the mouse model with Rhododenol-induced leukoderma (RIL). The 23rd International Pigment Cell and melanoma research conference, Denver August 2017

Okamura K, et al.: Melanin analysis for hair samples from Japanese patients with Hermansky-Pudlak Syndrome type 1, 4, 6, and 9. The 23rd International Pigment Cell and melanoma research conference, Denver August 2017

Hemmi A, et al.: Waardenburg Syndrome Type E in a Japanese Patient Caused by a Novel Non-frameshift Duplication Mutation in the SOX10 Gene. The 23rd International Pigment Cell Conference, Denver August 2017

Abe Y, Hozumi Y, Okamura K, Suzuki T: Analysis of repigmentation in the mouse model of Rhododenol-induced leukoderma (RIL). 第42回日本研究皮膚科学会. H29年12月. 高知.

鈴木民夫. シンポジウム3 白斑の治療 白斑の治療について: 白斑モデルマウスでの結果を含めて. 第33回日本臨床皮膚科医会総会・臨床学術大会. H29年4月. 神戸.

鈴木民夫, 阿部優子, 穂積豊. 教育講演 31 白斑の病態と治療 up to date □ ドデノール誘発性脱色素斑の解析: 白斑の動物モデル. 第116回日本皮膚科学会総会. H29年6月. 仙台.

～遺伝性血管性浮腫～

1. 論文発表

Miyake M, Oiso N, Ishii K, Hide M, Kawada A: Angioedema associated with excessive sweating and sweat allergy. J Dermatol, 44(4), e58-9, 2017

岩本和真, 秀道広. 血管性浮腫の治療展望, アレルギーの臨床 37: 143-146, 2017

岩本和真, 秀道広. プラジキニン. アレルギー66(6): 813-814, 2017

秀道広, 他. 蕁麻疹と血管性浮腫の最近のトピックス. 小児皮膚科学会雑誌 31: 714-720, 2017

Kasami S, Sowa-Osako J, Fukai K, Tokimasa S, Kaga SI, Saito R, Tanaka A, Hide M, Truta D: Presymptomatic genetic diagnosis of two siblings with hereditary angioedema, presenting with unusual normal levels of serum C4. J Dermatol, 45(2), e31-32, 2018

Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, Aygören-Pürsün E, Betschel S, Bork K, Bowen T, Balle Boysen H, Farkas H, Grumach AS, Hide M, Katelaris C, Lockey R, Longhurst H, Lumry WR, Martinez-Saguer I, Moldovan D, Nast A, Pawankar R, Potter P, Riedl M, Ritchie B, Rosenwasser L, Sánchez-Borges M, Zhi Y, Zuraw B, Craig T: The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - the 2017 revision and update. Allergy 2018. Doi: 10.1111/all.13384.

秀道広, 他. 遺伝性血管性浮腫の急性発作を生じた日本人患者を対象としたイカチバントの有効性、薬物動態及び安全性評価のための第 相非盲検試験. アレルギー67(2): 139-147, 2018

2. 学会発表

岩本和真, 秀道広. 遺伝性血管性浮腫の国際ガイドラインと治療展望. 第66回アレルギー学会学術大会. H29年6/16(アレルギー 66: 473, 2017).

秀道広. 遺伝性血管性浮腫の国際ガイドラインと治療を巡る新展開. 第116回日本皮膚科学会学術大会. H29年6/2 (日本皮膚科学会雑誌 127: 1183, 2017).

～疫学解析～

1. 論文発表

Ishido T, Horita N, Takeuchi M, Kawagoe T, Shibuya E, Yamane T, Hayashi T, Meguro A, Ishido M, Minegishi K, Yoshimi R, Kirino Y,

Kato S, Arimoto J, Ishigatsubo Y, Takeno M, Kurosawa M, Kaneko T, Mizuki N: Clinical manifestations of Behçet's disease depending on sex and age: results from Japanese nationwide registration.

Rheumatology, 56(11), 1918-27, 2017
氏家英之, 岩田浩明, 山上 淳, 名嘉眞武国, 青山裕美, 池田志孝, 石井文人, 岩月啓氏, 黒沢美智子, 澤村大輔, 谷川瑛子, 鶴田大輔, 西江涉, 藤本 亘, 天谷雅行, 清水 宏. 類天疱瘡(後天性表皮水疱症を含む)診療ガイドライン. 日本皮膚科学会雑誌 127: 1483-1520, 2017

2. 学会発表

黒沢美智子, 照井 正, 青山裕美, 岩月啓氏, 池田志孝, 天谷雅行, 中村好一, 稲葉 裕, 横山和仁. 膿疱性乾癬の関節症合併リスク(臨床調査個人票データベースを用いて). 第 87 回日本衛生学会学術総会. H29 年 3/26-28. 宮崎.

黒沢美智子, 武藤 剛, 横山和仁, 稲葉 裕, 中村好一, 縣 俊彦. Stevens-Johnson 症候群と中毒性表皮壊死症の臨床疫学像の比較 - 3 種のデータを用いて. 第 76 回日本公衆衛生学会総会. H29 年 10/31-11/2. 鹿児島.

黒沢美智子, 稲葉 裕. 難病対策・難病研究の現状と課題、そして将来. 第

88 回日本衛生学会総会シンポジウム, H30 年 3/22-24. 東京.

～生体試料集積(全般)～

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

安野秀一郎, 一宮 誠, 中村好貴, 下村 裕. 左後縦隔部限局型 Castleman 病に起因する腫瘍随伴性天疱瘡の 1 例. 第 172 回日本皮膚科学会山口地方会. H29 年 4/2. 宇部(山口大学医学部).

浅野伸幸, 安野秀一郎, 下村 裕. 結節性類天疱瘡の 1 例. 第 173 回日本皮膚科学会山口地方会. H29 年 6/11. 宇部(山口大学医学部).

安野秀一郎, 山口道也, 梅原かおり, 浅野伸幸, 沖田朋子, 下村 裕. テルピナフィンの内服を契機に発症した汎発型膿疱性乾癬の 1 例. 第 32 回角化症研究会. H29 年 8/5. 東京(海運クラブ).

H. 知的所有権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書
稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究

自己免疫性水疱症におけるアザチオプリン単剤療法の有用性の検討

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

研究要旨

自己免疫性水疱症の治療において、アザチオプリン（AZP）の併用は、経過中のステロイドの総投与量を減らすことで、治療効果を減弱させることなく副作用のリスクを低下させることができると考えられている。その使用実績に基づき、本研究ではステロイドを併用しないAZP単剤療法の可能性について検証された。当科において、AZP単剤療法で治療された10例の軽症または中等症の自己免疫性水疱症（天疱瘡7例、類天疱瘡3例）について後方視的に検討され、7例（天疱瘡5例、類天疱瘡2例）で寛解となり、経過中に重篤な有害作用は見られなかった。寛解となった7症例の臨床症状スコアは、1-37ヶ月後（平均11.9ヶ月後）に0となっており、その平均は2ヶ月後には $38.2 \pm 36.6\%$ まで低下していた。これに対して、AZP単剤療法が奏功せず、ステロイド治療の追加を必要とした3症例では $77.5 \pm 3.5\%$ の低下にとどまっていた。また、寛解に至った7症例のうち5症例では、6ヶ月後の自己抗体価が、AZP単剤療法開始時より半減していた。本研究の結果から、軽症および中等症の天疱瘡・類天疱瘡症例に対する治療において、AZP単剤療法は有効な選択肢の1つになりえると考えられた。

研究協力者

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

A．研究目的

自己免疫性水疱症（天疱瘡・類天疱瘡）は、自己抗体により皮膚および粘膜に水疱・びらんを形成する疾患群である。中等症以上の自己免疫性水疱症に対する、現状における治療の第一選択はステロイドの内服であるが、長期投与による副作用のリスクは大きな問題となる。最近、アザチオプリン（AZP）の併用により、尋常性天疱瘡の治療経過中のステロイドの投与量を減少できたという報告が見られ、天疱瘡診療ガイドラインでも、重症例や難治例におけるAZPの併用が推奨されている。さらに軽症または進行が緩徐な自己免疫性水疱症では、AZPの抗体産生抑制作用により、ステロイドを併用しない単剤療法も期待できる可能性が

提案されている。

本研究は、軽症および中等症の天疱瘡・類天疱瘡における、AZP単剤療法の効果と実現性を検証することを目的としている。

B．研究方法

2011年から2015年に慶應義塾大学病院皮膚科において、AZP単剤療法で治療された10例の自己免疫性水疱症の症例を検討した。内訳は、尋常性天疱瘡（PV）4例、落葉状天疱瘡（PF）3例、水疱性類天疱瘡（BP）1例、粘膜類天疱瘡（MMP）2例であった。AZP単剤療法は、1)急激な増悪が見られない、2)日常生活が著しく障害されていない、3)それまでにステロイド内服の経験がない、という条件に合致する症例に対して行われており、治療開始2、6、12ヶ月後における臨床症状スコアおよび自己抗体の抗体価を評価した。臨床症状スコアは、各症例の病型と対応させて、PDAI（pemphigus disease area index）、BPDAI（bullous pemphigoid disease area index）、MMPDAI（mucous membrane pemphigoid disease area index）のいずれかで評価した。自己抗体の抗体価は、各症例の病型と対応させて、デスモグレイン（Dsg）1また

は3、BP180のいずれかのELISAで評価した。

(倫理面への配慮)

本研究は、慶應義塾大学医学部倫理委員会で審査され承認されている。

C. 研究結果

10例のうち7例(PV3例、PF2例、BP1例、MMP1例)において、6ヶ月後の臨床症状スコアが減少し、また治療開始から1~37.5ヶ月後(平均11.9ヶ月後)に寛解しており(臨床症状スコアが0)、AZP単剤療法が有効と判断された。奏功例における臨床症状スコアの平均は、2ヶ月後には $38.2 \pm 36.6\%$ まで低下していたのに対して、AZP単剤療法が奏功せず、ステロイド内服治療の追加を必要とした3症例では $77.5 \pm 3.5\%$ までの低下にとどまっていた($p < 0.05$)。また、AZP単剤療法が奏功しなかった3例では、治療開始から1、4、5ヶ月後にステロイド内服療法が必要となっていた。

AZP単剤療法が奏功した7例全例で、自己抗体価の平均は、治療開始2ヶ月後($70.0 \pm 24.1\%$)、6ヶ月後($48.1 \pm 35.1\%$)、12ヶ月後($46.6 \pm 44.7\%$)と減少が観察された。AZP単剤療法開始から2ヶ月後に、自己抗体価が減少しなかった症例は、いずれもステロイド内服の追加が必要となっていた。

10例中4例で有害事象が見られたが、重篤な有害事象は見られなかった。有害事象は、軽微な白血球減少、血清ビリルビン上昇、肝機能障害のみで、いずれもAZPの減量または中止で回復した。

D. 考察

AZP単剤療法の最大のメリットは、治療においてステロイドの全身投与を必要としない点であろう。このため、ステロイド長期投与に伴う、感染症、肥満、糖尿病、骨粗鬆症、精神症などの副作用のリスクを軽減できる。その一方で、ステロイドに比べて効果発現が遅いこと、妊娠や悪性腫瘍合併などにおいては使用しにくいことがデメリットとして考えられる。

本研究を通じて、AZP単剤療法が使用される条件として、1)臨床症状スコア(PDAI/BPDAI/MMPDAI)が15点未満である

こと、2)急激に増悪していないこと(直近1ヶ月間に臨床症状スコアが3点以上増加していない)、3)日常生活が著しく障害されていないこと、4)悪性腫瘍を合併していないこと、が示された。また、6週間程度で効果が十分でなければ、速やかにステロイド内服療法に方針転換する心構えが必要と考えられた。

E. 結論

本研究の結果から、軽症および中等症の天疱瘡・類天疱瘡症例に対する治療において、AZP単剤療法は有効な選択肢の1つになりえると考えられた。さらなる症例の蓄積と、長期間の観察が望まれる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表(平成29年度)

1. 論文発表

Kakuta R, Yamagami J, Funakoshi T, Takahashi H, Ohya M, Amagai M: Azathioprine monotherapy in autoimmune blistering diseases: A feasible option for mild to moderate cases. *J Dermatol*, 45(3), 334-339, 2018

山上 淳, 船越 建, 天谷雅行. 重症感染症を転機に軽快した尋常性天疱瘡. *皮膚病診療* 40(1): 15-18, 2018

Kasperkiewicz M, Ellebrecht CT, Takahashi H, Yamagami J, Zillikens D, Payne AS, Amagai M: Pemphigus. *Nat Rev Dis Primers*, 3, e109-e110, 2017

Nakamura R, Omori T, Suda K, Wada N, Kawakubo H, Takeuchi H, Yamagami J, Amagai M, Kitagawa Y: Endoscopic findings of laryngopharyngeal and esophageal involvement in autoimmune bullous disease. *Dig Endosc*, 29(7), 765-772, 2017

Spindler V, Eming R, Schmidt E, Amagai M, Grando S, Jonkman MF, Kowalczyk AP, Muller EJ, Payne AS, Pincelli C, Sinha AA, Sprecher E, Zillikens D, Hertl M, Waschke J: Mechanisms Causing Loss of

Keratinocyte Cohesion in Pemphigus. J Invest Dermatol, 138(1), 32-37, 2018

Murrell DF, Peña S, Joly P, Marinovic B, Hashimoto T, Diaz LA, Sinha AA, Payne AS, Daneshpazhooh M, Eming R, Jonkman MF, Mimouni D, Borradori L, Kim SC, Yamagami J, Lehman JS, Saleh MA, Culton DA, Czernik A, Zone JJ, Fivenson D, Ujiie H, Wozniak K, Akman-Karakaş A, Bernard P, Korman NJ, Caux F, Drenovska K, Prost-Squarcioni C, Vassileva S, Feldman RJ, Cardones AR, Bauer J, Ioannides D, Jedlickova H, Palisson F, Patsatsi A, Uzun S, Yayli S, Zillikens D, Amagai M, Hertl M, Schmidt E, Aoki V, Grando SA, Shimizu H, Baum S, Cianchini G, Feliciani C, Iranzo P, Mascaró JM Jr., Kowalewski C, Hall R, Groves R, Harman KE, Marinkovich MP, Maverakis E, Werth VP. Diagnosis and Management of Pemphigus: recommendations by an International Panel of Experts. J Am Acad Dermatol, in press

2.学会発表

Nomura H, Kase Y, Yamagami J, Wada N, Koyasu S, Takahashi H, Amagai M. FcγRIIb is important for clonal ignorance and prevents pemphigus phenotype in pathogenic anti-desmoglein 3 antibody knock-in mice. 76th Annual Meeting of Society for Investigative Dermatology.

2017.4.27. Portland, Oregon, USA. 天谷雅行. 天疱瘡における治療戦略の現状と未来. 第116回日本皮膚科学会総会・学術大会. H29年6/3. 仙台. 天谷雅行. 天疱瘡における治療戦略の現状と未来. 第39回水疱症研究会. H29年7/15. 北海道. 山上 淳, 加勢優子, 和田直子, 高橋勇人, 小安重夫, 天谷雅行. 免疫グロブリン大量療法は天疱瘡モデルマウスのB220陰性の抗体産生細胞における抗デスモグレイン3抗体の産生を抑制する. 第45回日本臨床免疫学会総会. H29年9/29. 東京. Amagai M, Iriki H, Takahashi H. Critical role of CCR7 in peripheral tolerance to CD4+ T cells specific for desmoglein 3 (Dsg3), an autoantigen in pemphigus vulgaris. The 5th Annual Meeting of the International Cytokine and Interferon Society. H29年10/30. 金沢. 天谷雅行. 天疱瘡、類天疱瘡におけるIVIg療法と抗CD20抗体療法. 第81回日本皮膚科学会東京支部学術大会. H29年11/18. 東京.

H. 知的所有権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書
稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究

DPP4 阻害薬関連類天疱瘡の実態調査

研究分担者 青山裕美 川崎医科大学医学部皮膚科 教授
研究分担者 清水 宏 北海道大学大学院医学研究院皮膚科学教室 教授

研究要旨

水疱性類天疱瘡（BP）は高齢者に好発する自己免疫性の表皮下水疱症で、厚生労働省指定難病である。その発症原因は未だ不明であるが、最近糖尿病治療薬のジペプチジルペプチダーゼ 4(DPP-4)阻害薬（グリプチン製剤）内服中に発症した水疱性類天疱瘡の報告が相次いでいる。本研究では、DPP-4 阻害薬関連水疱性類天疱瘡の症例の病態と治療経過を解析するため、全国調査を計画した。調査票を作成し、日本皮膚科学会専門医主研修施設および専門医研修施設に調査協力を依頼した。今後本調査を行い、データ解析を実施していく。

A . 研究目的

自己免疫性水疱症は、表皮接着構造に対する自己抗体によって発症する皮膚や粘膜に水疱を生じる疾患で、水疱性類天疱瘡（BP）と天疱瘡が主な病型である。最近糖尿病治療薬のジペプチジルペプチダーゼ 4(DPP-4)阻害薬（グリプチン製剤）内服中に発症した類天疱瘡の報告が相次いでいる。2011 年から 2015 年までに国内外で 20 例の文献報告があり、これらの報告に触発され国内皮膚科関連学会でも報告例が急増している。

DPP-4 阻害薬関連水疱性類天疱瘡の症例を集積し、病態と治療経過を解析し、DPP-4 阻害薬関連水疱性類天疱瘡への対応指針を難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班で検討するために、全国調査を計画した。

B . 研究方法

対象は、日本皮膚科学会専門医主研修施設および専門医研修施設において、2016 年 1 月 1 日から同年 12 月 31 日までの間に BP と診断された患者である。本調査では DPP 4 阻害剤（グラクティブ、ジャヌビア、エクア、ネシーナ、トラゼンタ、テネリア、スイニー、オングリザ、ザファテック、マリゼブ、リオベル、エクメット）内服歴のある BP 患者とない BP 患者の両方で、研究期間は 2016 年 11 月 14 日から 2020 年 3 月 31 日までである。

方法としては、川崎医科大学総合医療センターより参加の可否を問う葉書を 2018 年 3 月上旬に発送した。参加協力が得られた施設へ、調査票および倫理関連書類を 3 月末から 4 月初旬にかけて発送する予定であり、各病院内で該当患者を調査し、調査票に記載提出、その締め切りを 5 月末とした。その後データの集計と解析を行う予定である。

調査票の項目としては、BP 診断時の DPP 4 阻害剤内服の有無と種類、BP 発症年齢、性別、体重、BPDAI、発疹型（炎症型、非炎症型）、抗 BP180NC16a 抗体価、抗 BP180 全長抗体価、抗 BP230 抗体価、治療内容、治療への反応、BP 以外の自己免疫性疾患の合併の有無、経過中の有害事象の有無、BP 診断後の DPP4 阻害剤中止の有無、DPP4 阻害剤中止後の経過、DPP4 阻害剤についての DLST 検査結果、ほか自由記載とした。

（倫理面への配慮）

川崎医科大学倫理審査通知書（承認）：2571、課題名 DPP4 阻害薬関連類天疱瘡の実態調査、研究者名 皮膚科学教授 青山裕美、特任講師 杉山聖子、研究補助員 林田優季

C . 研究結果

D . 考察

E . 結論

（現在全国の施設に葉書を送付し、参加意志を問う期間であり、結果は得られていない。）

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表 (平成 29 年度)

1. 論文発表

氏家英之, 岩田浩明, 山上 淳, 名嘉眞武国, 青山裕美, 池田志孝, 石井文人, 岩月啓氏, 黒沢 美智子, 澤村大輔, 谷川瑛子, 鶴田大輔, 西江 涉, 藤本 亘, 天谷雅行, 清水 宏, 類天疱瘡(後天性表皮水疱症を含む)診療ガイドライン作成委員会 . 日本皮膚科学会ガイドライン 類天疱瘡(後天性表皮水疱症を含む)診療ガイドライン (解説) 日本皮膚科学会雑誌 127(7): 1483-1521, 2017

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

2. 学会発表

なし

H . 知的所有権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書
稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究

膿疱性乾癬の疫学調査と QoL 調査、ならびにバイオバンクの整備

研究分担者 岩月啓氏 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚科学 教授
研究分担者 照井 正 日本大学医学部皮膚科学系皮膚科学分野 教授

研究要旨

稀少皮膚疾患の臨床情報のレジストリとバイオバンクの整備を目的に、患者同意取得から、検体オーダー、検体採取、臨床情報自動取得に続いて、匿名化プロセスと検体および臨床情報保管の流れを岡山大学病院内に整備した。指定難病の啓発活動として、患者・家族相談会（岡山市、11月23日）を開催した。また、現在患者の QoL 調査を施行中である。治療中の患者に関しては統計学的に解析を行ったところ、10年前のデータと比べ患者の QoL はある程度改善していることが分かった。

研究協力者

平井陽至 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚科学 助教
葉山惟大 日本大学医学部皮膚科学系皮膚科学分野 助教

A . 研究目的

1) 稀少皮膚疾患の臨床情報レジストリとバイオバンクの整備を行う。
2) 治療の発達によって汎発性膿疱性乾癬（以下、GPP）患者の QoL が変化したかをアンケート調査を用いて調べることを目的とする。我々は平成 15 年から 19 年にかけて SF-36v2(MOS 36-Item Short-Form Health Survey version 2)を用いた QoL 調査を行い（以下旧調査）、GPP 患者の QoL は健常人と比べて障害されていることを報告した。今回の研究では旧調査（H15-19）と比較して、複数の生物学的製剤が GPP に適応されている現在の患者の QoL がどのように変化したかを解析する。

B . 研究方法

1) 稀少難治性皮膚疾患臨床情報レジストリ研究と啓発活動
岡山大学病院は、臨床研究中核病院としてバイオバンクが進められており、当研究班の研究テーマであるレジストリと生体試料収集のためにそのシステムに参加して、具体的なオーダーリングシステムを開始する。また、指定難病の患者・家族に最新情報を提供し、同時に患者側希望を聴取する。
2) GPP 患者の QoL 調査

同意をいただいた施設で GPP 患者のアンケート調査を行う。ある時点での治療を開始している患者の QoL 調査と今後治療を始める患者の追跡調査をそれぞれ行う。（同意をいただく施設は片方の研究の参加のみでも可とする。）調査は包括的健康関連 QOL 尺度である SF-36v2 を用いて行う。自己記入式であるので、患者に記入していただき、各施設で回収する。また重症度などとの相関をみるために患者の重症度、治療法などを記載した調査表を主治医に記載していただく。回収したアンケート、調査表は日本大学医学部皮膚科に郵送していただき、集積し解析する。

SF-36v2 の各要素（最低点 0 点、最高点 100 点）は NBS（国民標準値に基づいたスコアリング Norm-based Scoring）得点で算出した。国民標準値を基準として、その平均値が 50 点、標準偏差が 10 点となるように換算し計算した。その上で各要素の点数を統計学的に解析した。

（倫理面への配慮）

1) 岡山大学倫理委員会（疫学研究）受付番号：963「稀少難治性皮膚疾患臨床情報レジストリ研究計画」承認を得て実施。
2) 日本大学医学部附属板橋病院倫理委員会 研究課題名「汎発性膿疱性乾癬患者の QoL 調査」承認（2015 年 12 月 29 日 RK-151110-3）承認を得て実施。

C . 研究結果

1) 稀少難治性皮膚疾患臨床情報レジスト

リ研究と啓発活動

バイオバンクの具体的な運用の流れを図1, 2に示す。稀少難治性皮膚疾患患者の血液、血清、皮膚生検組織、DNAなどの収集を進める。

岡山市において、指定難病の患者・家族のつどい(2017年11月23日、岡山県医師会館)を開催した。全身性エリテマトーデス7組、天疱瘡7組、類天疱瘡4組、膿疱性乾癬2組の参加があり、新薬、治験や申請手続きなどの情報共有を行った。

2) GPP患者のQoL調査

平成29年12月までに76名の患者のデータを収集した。それぞれのSf-36v2の下位尺度を旧調査の平均値と比較してt検定を行った。

身体機能

38.28:41.63(過去群:現在群、P=0.22)。平均値に差はあるものの、現在群と過去群の身体機能の平均に差はなかった。

日常役割機能(身体)

42.43:45.75(過去群:現在群、P=0.12)。平均値に差はあるものの、現在群と過去群の日常役割機能(身体)の平均に差はなかった。

体の痛み

44.18:45.37(過去群:現在群、P=0.55)。平均値に差はあるものの、現在群と過去群に体の痛みの平均に差はなかった。

全体的健康感

39.61:43.82(過去群:現在群、P=0.00055)。現在群と過去群の全体的健康感の平均において現在群のほうが有意に改善している。

活力

42.64:45.73(過去群:現在群、P=0.08)。平均値に差はあるものの、現在群と過去群に活力の平均に差はなかった。

社会生活機能

37.39:46.42(過去群:現在群、P=1.36E⁻⁰⁵)。現在群と過去群の社会生活機能の平均において現在群のほうが有意に改善している。

日常役割機能(精神)

38.31:40.95(過去群:現在群、P=0.26)。平均値に差はあるものの、現在群と過去群に日常役割機能(精神)の平均に差はなかった。

心の健康

41.71:46.37(過去群:現在群、P=0.01)。現在群と過去群の心の健康の平均において現在群のほうが有意に改善している。

以上のように平均値のみで比較すると現在群の方が過去群よりも総じて点数が高いが、日本国民の平均と比較すると依然として低い(図3)。

D. 考察

今後、貴重な生体試料の集積を進め、ゲノム医療やオミクス解析を推進する。また、外部からの試料依頼等に応じる具体的対応が必要となる。

指定難病の移行措置期間が終了した年度にあたり、医療側、患者側の情報共有によって、相互理解に役立った。

SF-36v2は現在最も国際的に使用されている健康関連QoL尺度である。疾患の種類に限定されない包括的QoL尺度である。身体機能、日常役割機能(身体)、体の痛み、全体的健康観、活力、社会生活機能、日常役割機能(精神)心の健康の8つの健康概念を測定する。我々は旧調査で下位尺度が低下していることを報告している。今回の調査では平均値のみで比較すると現在群の方が過去群よりも総じて点数が高い。特に全体的健康感、社会生活機能、心の健康に関しては有意に改善がみられた。しかし、日本国民の平均(50点)と比較すると依然として低いことが分かった。

E. 結論

岡山大学においては、稀少皮膚疾患の臨床情報レジストリとバイオバンクの準備がほぼ完了した。

指定難病患者・家族に対して、今後も新薬、治験を含めた情報提供を継続する必要がある。

治療の発達によりGPP患者のQoLはある程度改善している。下位尺度の体の痛みや日常役割機能などは改善がみとめられておらず、今後その要因のい検索とその解決に向けた対策が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表(平成29年度)

1. 論文発表

Kobashi M, Morizane S, Sugimoto S, Sugihara S, Iwatsuki K: The expression of serine protease inhibitors in epidermal keratinocytes is increased by calcium, but not 1,25(OH)₂ vitamin D₃ or retinoic acid. Br J Dermatol, 176, 1525-32, 2017

Sakagami-Yasui Y, Shirafuji Y, Yamasaki O, Morizane S, Hamada T, Umemura H, Iwatsuki K: Two arginine residues in the COOH-terminal of human α -defensin-3 constitute an essential motif for antimicrobial activity and IL-6 production. Exp Dermatol, 2017 Apr 18. doi: 10.1111/exd.13361. [Epub ahead of print]

Yamamura Y, Morizane S, Yamamoto T, Wada J, Iwatsuki K: High calcium enhances the expression of double-stranded RNA sensors and antiviral activity in epidermal keratinocytes. Exp Dermatol, 2018 Feb;27(2):129-134. doi: 10.1111/exd.13456. Epub 2017 Dec 19.

Morizane S, Nomura H, Tachibana K, Nakagawa Y, Iwatsuki K: The synergistic activities of the combination of TNF- α , IL-17A, and IFN- γ in epidermal keratinocytes. Br J Dermatol, 2018 Feb 12. doi: 10.1111/bjd.16443. [Epub ahead of print] PMID: 29432653

Guenther L, Warren RB, Cather JC, Sofen H, Poulin Y, Lebwohl M, Terui T, Potts Bleakman A, Zhu B, Burge R,

Reich K, van de Kerkhof P: Impact of ixekizumab treatment on skin-related personal relationship difficulties in moderate-to-severe psoriasis patients: 12-week results from two Phase 3 trials. J Eur Acad Dermatol Venereol,31(11):1867-1875, 2017

Terui T, Kobayashi S, Okubo Y, Murakami M, Hirose K, Kubo H: Efficacy and Safety of Guselkumab, an anti-interleukin 23 monoclonal antibody, for palmoplantar pustulosis: a randomized clinical trial. JAMA Dermatol, 154(3):309-316, 2018

2. 学会発表

葉山惟大, 石井まどか, 藤田英樹, 岩月啓氏, 照井 正. 「汎発性膿疱性乾癬患者のQoLの変化～Pre-Bio era vs Post-Bio era～(中間報告)」.第32回日本乾癬学会学術大会.H29年9/8-9.東京.

葉山惟大, 石井まどか, 藤田英樹, 岩月啓氏, 照井 正. 「汎発性膿疱性乾癬患者のQoLの横断的調査～10年間の変性～」第69回日本皮膚科学会西部支部学術大会. H29年10/28-29.熊本.

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



図 1

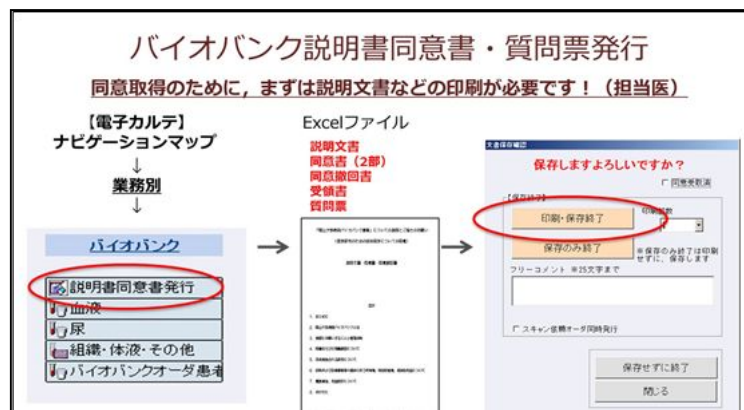


図 2

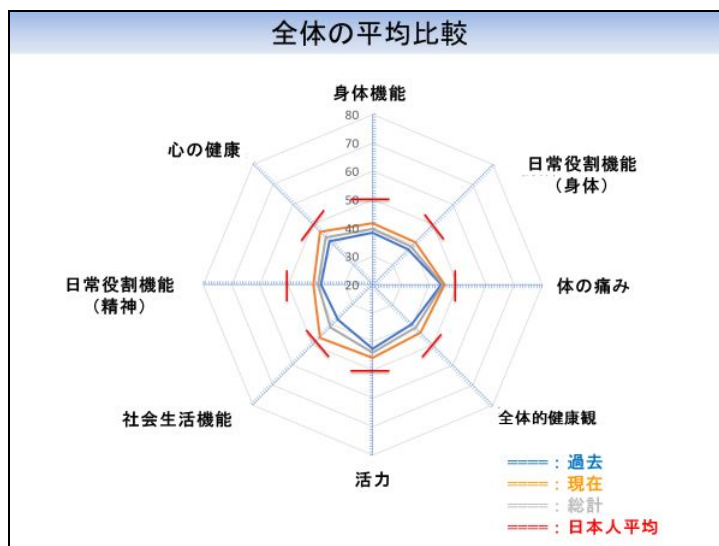


図 3

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書
稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究

表皮水疱症医療向上のための患者会およびAMED 研究班との連携

研究分担者 玉井克人 大阪大学大学院医学系研究科再生誘導医学寄附講座 教授
研究分担者 石河 晃 東邦大学医療センター大森病院皮膚科 教授
研究分担者 澤村大輔 弘前大学大学院医学研究科皮膚科学講座 教授
研究分担者 天谷雅行 慶應義塾大学医学部皮膚科 教授

研究要旨 表皮水疱症は、皮膚基底膜領域における接着装置の遺伝的破綻により、生直後から一生涯、水疱、潰瘍を形成して全身熱傷様皮膚症状が続く、遺伝性水疱性皮膚難病である。現在、表皮水疱症に有効な治療法は全く無いため、患者のQOLは未だ著しく、最重症例の生命予後は改善していない。平成29年度は、表皮水疱症医療の質向上を目指して、厚労省難病政策班、AMED研究班、患者会の三者連携を推進し、表皮水疱症の治療実現に向けた診療・研究体制の充実に図った。

A. 研究目的

これまでの長年にわたる稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班活動により、表皮水疱症の病態解明、遺伝子診断技術確立、診断基準および重症度判定基準の作成が進み、また現在診療ガイドラインの確定作業を進めつつある。その一方で、未だ表皮水疱症に有効な治療法は開発されておらず、患者QOLは著しく低いままであり、最重症例の生命予後は改善していない。表皮水疱症の治療法開発実現のためには、厚労省難病政策班、AMED研究班、および表皮水疱症患者会との有機的な連携が不可欠である。今年度は、表皮水疱症治療法開発に向けて、三者の連携体制を構築した。

B. 研究方法

表皮水疱症治療法開発を可能にするために、AMED研究班と連携し、表皮水疱症患者のスクリーニング体制、確定診断体制、医師主導治験実施体制、治療効果評価体制の構築を進めた。また、表皮水疱症患者会との連携を推進し、表皮水疱症診療の現状および医師主導治験実施内容・実施体制に関する情報共有を進めた。

（倫理面への配慮）

患者個人情報の管理、および臨床研究に関する法令遵守について十分に配慮して研究を進めた。

C. 研究結果

1) AMED研究班との連携

厚生労働省稀少難治性皮膚疾患調査研究班：（稀難皮班、天谷班）と栄養障害型表皮水疱症患者を対象とした骨髄間葉系幹細胞動員医薬開発を進めているAMED研究班（玉井班）との連携を進めた。稀難皮班の班長天谷が所属する慶応大学、稀難皮班で表皮水疱症分科会を構成する玉井、石河、澤村の所属する大阪大学、東邦大学、弘前大学の4大学皮膚科で医師主導治験実施体制を構築し、表皮水疱症患者の遺伝子診断は慶応大学、弘前大学、間葉系幹細胞血中動員医薬K012の医師主導治験実施は慶応大学、大阪大学、東邦大学、医師主導治験データ解析は弘前大学が担当することとした。

2) 表皮水疱症患者会との連携

厚労省表皮水疱症政策班（稀難皮班）と表皮水疱症患者会との連携を進め、表皮水疱症患者QOLの向上、表皮水疱症診療の質向上に向けた情報交換を図った。具体的には、稀少難病患者の会社会福祉法人復生あせび会が2017年4月8日および2017年10月14日の両日に実施した表皮水疱症患者相談会に参加し、表皮水疱症診療に関する質疑応答、開発中の表皮水疱症再生医療、遺伝子治療の現状と展望、表皮水疱症の皮膚処置法に関する指導を行った。また、2017年9月16日に東京で、2017年10月22日に神戸で開催された表皮水疱症友の会（Debra Japan）の患者交流会にそれぞれ参加し、表皮水疱症診療に関する現状と将来の展望に関して解説し、質疑応答を実施した。

D . 考察

厚労省稀難皮班の長年の活動により、表皮水疱症の病態解明、診断法開発、動物モデルを用いた治療法開発が進み、また診断基準および重症度判定基準が作成され、さらに診療ガイドラインの作成が進められている。一方AMED 研究班では、稀難皮班のこれまでの活動を受けて、表皮水疱症に対する治療法開発が進められており、現在表皮水疱症患者を対象とした他家骨髄間葉系幹細胞移植再生医療、骨髄間葉系幹細胞血中動員医薬の医師主導治験が進行中である。一方国内の表皮水疱症患者の多くは表皮水疱症医療に関する最新情報に基づいた診療、日常処置に関する質疑応答を求めている。表皮水疱症診療に常時従事している医師が全国的に極めて少ないことから、厚労省稀難皮班による患者への情報提供や質疑応答は極めて重要である。国内で長年にわたり表皮水疱症患者のための情報提供、患者及びその家族の交流を進めてきたあせび会、また近年表皮水疱症患者の交流と情報交換を目的に活動を進めている表皮水疱症友の会(Debra Japan)と厚労省稀難皮班の連携を深めることにより、表皮水疱症の最新医療情報を提供し、表皮水疱症患者のQOLの向上を図るとともに、AMED 研究班で進められている新規治療法開発の現状と展望に関する理解を深め、将来の根治的治療法開発へとつなげることは極めて重要である。今後も厚労省稀難皮班、AMED 研究班、患者会の三者の連携を強化し、本邦における表皮水疱症医療の質向上を実現したい。

E . 結論

表皮水疱症医療の質向上を目的として、厚労省稀難皮班、AMED 研究班、表皮水疱症患者会の三者連携を進めた。今後の連携継続が重要である。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表(平成29年度)

1. 論文発表

Minakawa S, Kaneko T, Matsuzaki Y, Yamada M, Kayaba H, Sawamura D: Psoriasis Area and Severity Index is

closely related to serum C-reactive protein level and neutrophil to lymphocyte ratio in Japanese patients. *J Dermatol*, 44(10), e236-e237, 2017

Hattori M, Shimizu A, Oikawa D, Kamei K, Kaira K, Ishida-Yamamoto A, Nakano H, Sawamura D, Tokunaga F, Ishikawa O: Endoplasmic reticulum stress in the pathogenesis of pretibial dystrophic epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol*, 177(4), e92-e93, 2017

Akasaka E, Nakano H, Takagi Y, Toyomaki Y, Sawamura D: Multiple Milia as an Isolated Skin Manifestation of Dominant Dystrophic Epidermolysis Bullosa: Evidence of Phenotypic Variability. *Pediatr Dermatol*, 34(2), e106-e108, 2017

Kumagai Y, Umegaki-Arao N, Sasaki T, Nakamura Y, Takahashi H, Ashida A, Tsunemi Y, Kawashima M, Shimizu A, Ishiko A, Nakamura K, Tsuchihashi H, Amagai M, Kubo A: Distinct phenotype of epidermolysis bullosa simplex with infantile migratory circinate erythema due to frameshift mutations in the V2 domain of KRT5. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 31(5), e241-e243, 2017

石河 晃, 吉田憲司. 表皮水疱症. 疾患別・知っておきたい皮膚科の検査とその評価. 皮膚科の臨床 59(6):132-139, 2017

Heppe EN, Tofern S, Schulze FS, Ishiko A, Shimizu A, Sina C, Zillikens D4, Köhl J, Goletz S, Schmidt E: Experimental laminin 332 mucous membrane pemphigoid critically involves C5aR1 and reflects clinical and immunopathological characteristics of the human disease. *J Invest Dermatol*, 137(8), 1709-1718, 2017
Kumagai Y, Umegaki-Arao N, Sasaki T, Nakamura Y, Takahashi H, Ashida A, Tsunemi Y, Kawashima M, Shimizu A,

Ishiko A, Nakamura K, Tsuchihashi H, Amagai M, Kubo A: Distinct phenotype of epidermolysis bullosa simplex with infantile migratory circinate erythema due to frameshift mutations in the V2 domain of KRT5. J Eur Acad Dermatol Venereol, 31 (5), e241-e243, 2017

Nakagami H, Yamaoka T, Hayashi M, Tanemura A, Takeya Y, Kurinami H, Sugimoto K, Nakamura A, Tomono K, Tamai K, Katayama I, Rakugi H, Kaneda Y: Physician-initiated first-in-human clinical study using a novel angiogenic peptide, AG30/5C, for patients with severe limb ulcers. Geriatr Gerontol Int, 17(11), 2150-2156, 2017

2. 学会発表

Tamai K. Subcutaneous transplantation of allogenic mesenchymal stromal cells ameliorates intractable ulcers in recessive dystrophic epidermolysis bullosa patients, 76th Annual Meeting of Society for Investigative Dermatology, 2017.4.27. Portland, Oregon.

Tamai K. HMGB1-derived peptide drug to reduce inflammation and fibrosis, EB2017 Research & EB-CLINET Conferences 2017, 2017.9.25. Salzburg, Austria.

Tamai K. Systemic administration of HMGB1 peptide drastically improves survival of the RDEB model mice by mobilizing multipotent stem/progenitor cells from bone marrow, The 47th Annual Meeting of the ESDR. 2017.9.29. Salzburg, Austria.

玉井克人. 間葉系幹細胞を利用した表皮水疱症治療戦略. 第39回水疱症研究会年次学術集会. H29年7月. 札幌.

玉井克人. 骨髄由来間葉系細胞によ

る表皮水疱症治療. 第38回日本炎症・再生医学会. H29年7月. 大阪.
玉井克人. Systemic administration of HMGB1 peptide safely and specifically increases mesenchymal cells in human peripheral blood: outcomes from phase I clinical study. 日本遺伝子細胞治療学会. H29年7月. 岡山.

玉井克人. 間葉系血液細胞誘導剤の開発と皮膚難病治療への応用. 第68回日本皮膚科学会中部支部学術大会. H29年10月. 京都(教育公演).

玉井克人. 骨髄間葉系幹細胞と損傷組織のクロストークによる生体組織再生誘導メカニズムを利用した筋ジストロフィー治療の可能性、ジストロフィン欠損モデル動物を基盤とした筋ジストロフィーの新しい治療法開発. 平成29年度 研究班会議. H29年12月. 東京(招待発表).

玉井克人. Mesenchymal stem cells in bone marrow as a target for treating epidermolysis bullosa. 日本研究皮膚科学会(JSID)第42回年次学術大会・総会. H29年12月. 高知(シンポジウム).

玉井克人. 皮膚再生過程における骨髄間葉系幹細胞の役割. 第17回日本再生医療学会総会. H30年3月. 横浜(シンポジウム).

玉井克人. 表皮水疱症に対する他家骨髄間葉系幹細胞製品の開発. 第17回日本再生医療学会総会. H30年3月. 横浜(シンポジウム).

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
稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究

先天性魚鱗癬の皮膚重症度と患者 QOL の評価を含めた全国疫学調査

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

研究要旨

本研究分担者は以前より先天性魚鱗癬の疫学調査を行い、皮膚ならびに皮膚以外の臓器の重症度、加えて患者 QOL の調査を全国規模で進めてきた。その結果、過去に本研究分担者が策定した先天性魚鱗癬診断基準、ならびに、先天性魚鱗癬患者重症度分類は、先天性魚鱗癬各病型、各魚鱗癬症候群患者において、妥当な診断基準、重症度を正確に表す重症度分類であることが示された。また、全国疫学調査で把握されている先天性魚鱗癬患者における重症度と、QOL との相関が示された。今後、当研究分担者の活動にて得られる全国疫学調査の結果と、過去の研究で得られた魚鱗癬症候群患者の臨床データを統合し、先天性魚鱗癬診療ガイドラインを策定する予定である。

研究協力者

高木 敦 順天堂大学医学部皮膚科
込山悦子 順天堂大学医学部皮膚科
武市拓也 名古屋大学大学院医学系研究科皮膚病態学分野
村瀬千晶 名古屋大学大学院医学系研究科皮膚病態学分野
柴田章貴 名古屋大学大学院医学系研究科皮膚病態学分野

A . 研究目的

本研究の目的は、先天性魚鱗癬の 4 病型、先天性魚鱗癬様紅皮症、表皮融解性魚鱗癬、道化師様魚鱗癬、魚鱗癬症候群の各病型の臨床疫学像、患者重症度、QOL を明らかにすることである。さらには、患者の重症度分類を確立すること、そして、患者の QOL に重症度や症状がどのように影響しているのか定量的に把握することを目的とする。

B . 研究方法

日本全国の大学皮膚科、100 施設に、ハガキによる先天性魚鱗癬一次疫学調査票を送付したところ、77 施設（返信率：77%）から回答を得る事ができた。その中で、27 施設からは、先天性魚鱗癬に該当する症例の診療実態があるとの回答を得た。先天性魚鱗癬一次疫学調査票で診療実態があるとの回答いただいた 27 施設のうち、該当疾患に当てはまらない疾患の報告をされた 3 施設

を除外した。残る 24 施設に、更に詳しく患者情報を得る目的で、先天性魚鱗癬二次臨床調査票を送付し、返信いただいた 21 施設（返信率：87.5%）より、重症型先天性魚鱗癬、および、魚鱗癬症候群の患者につき、臨床症状、重症度、QOL、診療実態についての情報を得た。先天性魚鱗癬二次臨床調査票の記載内容より、一次調査票での返信内容の症例との相違などで 3 施設を除外し、18 施設（29 症例）を解析の対象とした（図 1）。それらの対象症例について、重症度、QOL を詳細に解析した。

C . 研究結果

当研究分担者による本年度の先天性魚鱗癬、全国疫学調査の結果から、先天性魚鱗癬、魚鱗癬症候群について、以下に示す数の症例情報を集積することが出来た。

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

これらの症例につき、先天性魚鱗癬二次疫

学調査票によって、詳細な臨床情報を入手し得た。二次疫学調査票として送付した、先天性魚鱗癬重症度調査票と、DLQI から得られたデータからは、過去に当班において策定した先天性魚鱗癬診断基準、ならびに、重症度分類は、概ね妥当なものであったことが示された。さらに、重症度と、患者 QOL の低下度との相関が示された ($p < 0.01$) (図 2)。

D . 考察

当研究分担者が今回施行した疫学調査において、全国から抽出された先天性魚鱗癬、魚鱗癬症候群症例数は限られている。しかしながら、本疫学調査によって、魚鱗癬病型間、魚鱗癬症候群間で臨床症状の多様性は存在するものの、いずれの魚鱗癬病型、魚鱗癬症候群であっても、過去に当研究分担者が策定した先天性魚鱗癬重症度分類は、比較的正確に患者重症度を反映するものであることが示された。また、その重症度は、患者 QOL の低下度に対しても、相関を示すことが明らかになった。今後は先天性魚鱗癬全体（表皮融解性魚鱗癬、常染色体劣性先天性魚鱗癬、道化師様魚鱗癬、魚鱗癬症候群）について、さらに多数の症例の情報を集積し、重症度と QOL につき調査を進め、最終目標である、先天性魚鱗癬診療ガイドラインの策定へと進む予定である。

E . 結論

先天性魚鱗癬の臨床症状は多様であり、また魚鱗癬症候群においても多様性が明らかになった。しかし、過去に当研究分担者が策定した先天性魚鱗癬診断基準、並び、重症度分類は、概ね妥当なものであることが示された。また、重症度と患者 QOL の低下度とは相関を示すことも示された。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表（平成 29 年度）

1. 論文発表

Takeichi T, Katayama C, Tanaka T, Okuno Y, Murakami N, Kono M, Sugiura K, Aoyama Y, Akiyama M: A novel IFIH1 mutation in the pincer domain

underlies the clinical features of both Aicardi-Goutières and Singleton-Merten syndromes in a single patient. *Br J Dermatol*, 178 (2), e111-e113, 2018

Akiyama M, Takeichi T, McGrath JA, Sugiura K: Autoinflammatory keratinization diseases. *J Allergy Clin Immunol*, 140(6), 1545-1547, 2017

Takeichi T, Torrelo A, Lee JYW, Ohno Y, Lozano ML, Kihara A, Liu L, Yasuda Y, Ishikawa J, Murase T, Rodrigo AB, Fernández-Crehuet P, Toi Y, Mellerio J, Rivera J, Vicente V, Kelsell DP, Nishimura Y, Okuno Y, Kojima D, Ogawa Y, Sugiura K, Simpson MA, McLean WHI, Akiyama M, McGrath JA: Biallelic mutations in KDSR disrupt ceramide synthesis and result in a spectrum of keratinization disorders associated with thrombocytopenia. *J Invest Dermatol*, 137(11), 2344-2353, 2017

Akiyama M: Corneocyte lipid envelope (CLE), the key structure for skin barrier function and ichthyosis pathogenesis. *J Dermatol Sci*, 88(1), 3-9, 2017

Kono M, Suga Y, Akashi T, Ito Y, Takeichi T, Muro Y, Akiyama M: A child with epidermolytic ichthyosis from a parent with epidermolytic nevus: risk evaluation of transmission from mosaic to germline. *J Invest Dermatol*, 137(9), 2024-2026, 2017

Takeichi T, Kobayashi A, Ogawa E, Okuno Y, Kataoka S, Kono M, Sugiura K, Okuyama R, Akiyama M: Autosomal dominant familial generalized pustular psoriasis caused by a CARD14 mutation. *Br J Dermatol*, 177(4), e133-e135, 2017

Takeichi T, Nomura T, Takama H, Kono M, Sugiura K, Watanabe D, Shimizu H, Simpson MA, McGrath JA, Akiyama M: Deficient stratum corneum intercellular lipid in a Japanese patient with lamellar ichthyosis by a homozygous deletion mutation in SDR9C7. *Br J Dermatol*, 177(3), e62-e64, 2017

Shibata A, Sugiura K, Furuta Y, Mukumoto Y, Kaminuma O, Akiyama M: Toll-like receptor 4 antagonist TAK-242 inhibits autoinflammatory symptoms in DITRA. *J Autoimmun*, 80, 28-38, 2017

Ohnishi H, Kadowaki T, Mizutani Y, Nishida E, Tobita R, Abe N, Yamaguchi Y, Eto H, Honma M, Kanekura T, Okubo Y, Seishima M, Fukao T, Ikeda S: Genetic background and therapeutic response in generalized pustular psoriasis patients treated with granulocyte and monocyte adsorption apheresis. *Eur J Dermatol*, 28, 108-111, 2018

Kanekura T, Seishima M, Honma M, Eto T, Eto H, Okuma K, Okubo Y, Yamaguchi Y, Kambara T, Mabuchi T, Suga Y, Morita A, Yamanishi K, Tsuruta D, Itoh K, Yamaji K, Ikeda S: Therapeutic depletion of myeloid lineage leukocytes by adsorptive apheresis for psoriatic arthritis:

Efficacy of a non-drug intervention for patients refractory to pharmacologics. *J Dermatol*, 44, 1353-1359, 2017

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, 77-84, 2017

2.学会発表
なし

H . 知的所有権の出願・登録状況（予定を含む）

1.特許取得
なし

2.実用新案登録
なし

3.その他
なし

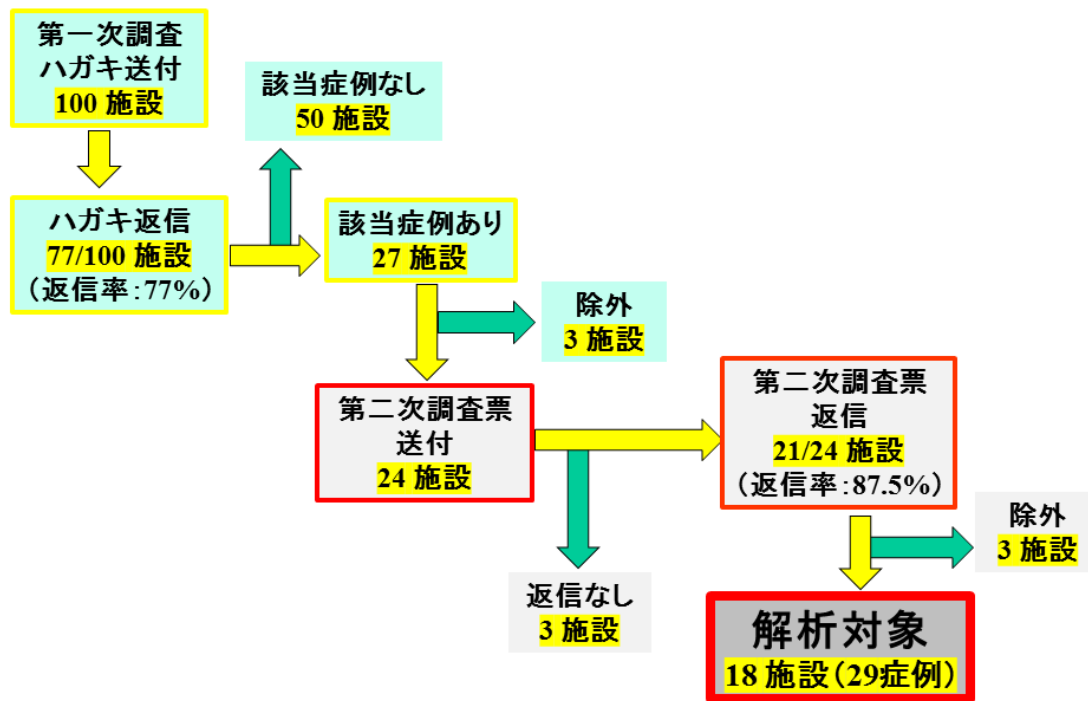


図 1 . 臨床疫学調査の流れ

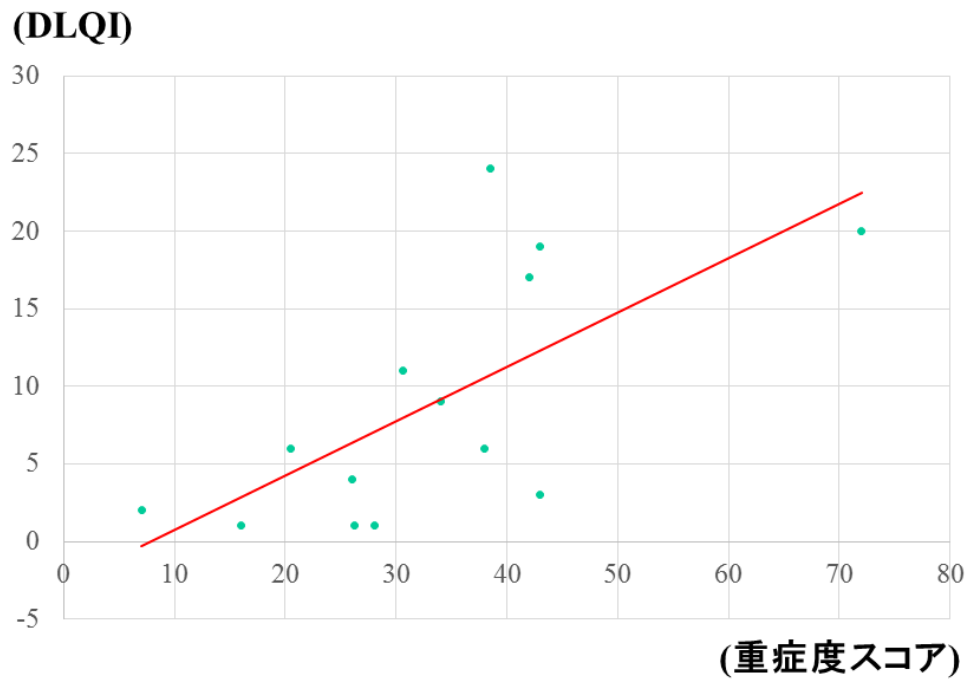


図2 . 先天性魚鱗癬重症度スコアと DLQI の相関図

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書
稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究

本邦弾性線維性仮性黄色腫患者の重症度判定ならびにガイドライン作成

研究分担者 小池雄太 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 皮膚病態学 助教

研究要旨 弾性線維性仮性黄色腫は、弾性線維の変性、石灰化により結合組織の構築的損傷を起こし、皮膚症状、視力障害、虚血性の心・脳・消化管障害などをもたらす。本疾患は重症度が個人で大きく異なり、予後の正確な予測は困難である。そのため、全国の実態調査、さらにそれに基づいた診断基準、重症度判定基準を作成し、本邦患者の重症度の解析と国外の弾性線維性仮性黄色腫患者との重症度、遺伝子変異を比較検討した。またガイドライン作成委員を選任し、2017年に診療ガイドラインを作成した。今後は重症度の規定因子や予後予測因子の解明を目指す。

研究協力者

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

A．研究目的

弾性線維性仮性黄色腫（Pseudoxanthoma elasticum; PXE）は弾性線維の変性および石灰化が進行性に起こり、皮膚、網膜、動脈など弾性線維に富む組織が障害される。網膜病変ならびに虚血性疾患はQOLを著しく損なう場合もあり、早期診断、早期介入が必要とされる。本研究では、本邦の全国実態調査とPXEの責任遺伝子であるABCC6遺伝子解析の結果を基に、診断基準、重症度判定基準を作成してきた。続いて、診療ガイドラインを作成することによって、最新の臨床研究に基づいた質の高い診療の普及を目的としている。

B．研究方法

皮膚科、眼科、循環器科、消化器科など、複数領域のメンバーで構成されるガイドライン作成委員会を立ち上げた。ガイドラインにはPXE診断基準（2017年改訂版）、重症度分類などのガイドラインの概略に加えて、PXE患者を診療する上で想定されるクリニカルクエスチョンについて、エビデンスに基づいた解説、推奨を記載した。ガイドラインには、2015年度までに行った実態調査（臨床経過のデータを含む）の解析結果を、適宜引用した。

（倫理面への配慮）

登録症例のプライバシーは、氏名を明記せず暗号化し、入力されたコンピュータはインタ

ーネットに接続せず、またパスワードで厳重に管理している。多施設患者登録ならびに遺伝子解析については倫理委員会の審査をうけ、さらに患者より文書で同意を得てから行っている。

長崎大学で事前に審査を受けている研究は以下の通りである。

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

C．研究結果

2017年11月に日本皮膚科学会ガイドライン「弾性線維性仮性黄色腫診療ガイドライン（2017年版）」として公表した。以下に概要を示す。

1. 背景と目的
2. ガイドラインの位置づけ
3. 資金提供者、利益相反
4. エビデンスの収集
5. エビデンスレベルと推奨度決定基準
6. 疾患概念、病態
7. 診断基準（2017年改訂版）
8. 重症度分類
9. 治療
10. クリニカルクエスチョン（CQ）

CQは臓器毎に作成し、解説、推奨を記載した。以下にCQの項目を示す。

疫学CQ1：重症度基準で重症とされる患者の割合は？

皮膚CQ1：診断のために病変部の皮膚生検は有用か？

皮膚CQ2：皮疹の無いIPXE疑い症例はどのように

診断するのか？

眼CQ1：網膜色素線条のみの患者はどのようにフォローすべきか？

眼CQ2：血管新生に対してはどのように治療するのか？

心血管CQ1：虚血性心疾患のスクリーニングは必要か？

心血管CQ2：PXEに合併する虚血性心疾患は、それ以外の虚血性心疾患とどのように鑑別するのか？

心血管CQ3：PXEに虚血性脳梗塞は合併するか？

心血管CQ4：ABCC6遺伝子変異と虚血性心疾患の発症リスクに関連はあるか？

心血管CQ5：虚血性疾患に対する治療はどうするか？

消化管CQ1：消化管出血の頻度はどのくらいか？

消化管CQ2：消化管病変のスクリーニングは有用か？

消化管CQ3：消化管出血に対して治療はどうすべきか？

産婦CQ1：妊娠，出産は可能か？

産婦CQ2：妊娠はPXE患者である母体にリスクがあるか？

産婦CQ3：PXE患者の妊娠において胎児にリスクはあるか？

D．考察

「弾性線維性仮性黄色腫診療ガイドライン(2017年版)」として公表したことで、各医療者がPXE患者に対して質の高い診療を提供できるようになるものと考えられる。

E．結論

2017年に診療ガイドラインが完成し、日本皮膚科学会を通して公表することができた。現在、140症例を超える遺伝子解析が終了しており、2018年度は既存のデータベースへの登録を目指す。また、その結果を基に今後は重症度や予後を規定する因子の解明を目指す。

F．健康危険情報

なし

G．研究発表(平成29年度)

1.論文発表

Maki N, Komine M, Tsuda H, Fujita Y, Fujita E, Murata S, Demitsu T, Utani A, Ohtsuki M: Diagnosis of pseudoxanthoma elasticum in a 4-year-old boy. J Dermatol, 45, 244-246, 2018

Iwanaga A, Okubo Y, Yozaki M, Koike Y, Kuwatsuka Y, Tomimura S, Yamamoto Y, Tamura H, Ikeda S, Maemura K, Tsuiki E, Kitaoka T, Endo Y, Mishima H, Yoshiura KI, Ogi T, Tanizaki H, Wataya-Kaneda M, Hattori T, Utani A: Analysis of clinical symptoms and ABCC6 mutations in 76 Japanese patients with pseudoxanthoma elasticum. J Dermatol, 44(6), 644-650, 2017

Okubo Y, Masuyama R, Iwanaga A, Koike Y, Kuwatsuka Y, Ogi T, Yamamoto Y, Endo Y, Tamura H, Utani A: Calcification in dermal fibroblasts from a patient with GGCX syndrome accompanied by upregulation of osteogenic molecules. PLoS One, 12, e0177375, 2017

宇谷厚志, 岩永 聡, 小池雄太, 大久保佑美, 鋤塚 大, 遠藤雄一郎, 谷崎英昭, 金田眞理, 籾持 淳, 三長孝輔, 荻 朋男, 山本洋介, 池田聡司, 築城英子, 田村 寛, 前村浩二, 北岡 隆(「弾性線維性仮性黄色腫診療ガイドライン」策定委員会): 日本皮膚科学会ガイドライン 弾性線維性仮性黄色腫診療ガイドライン(2017年版). 日本皮膚科学会雑誌 127(11): 2447-2454, 2017

2.学会発表

大久保佑美, 増山律子, 岩永 聡, 小池雄太, 鋤塚 大, 荻 朋男, 山本洋介, 遠藤雄一郎, 田村 寛, 宇谷厚志. GGCX症候群患者皮膚線維芽細胞でみられた骨分化マーカー上昇を伴う石灰化. 日本皮膚科学会第331回長崎地方会例会. H29年4/9.長崎 (PLoS One12: e0177375, 2017).

H .知的所有権の出願・登録状況(予定を含む)

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書
稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究

**眼皮膚白皮症に関する研究：診療ガイドラインの啓蒙・普及するとともに
患者レジストリ体制の構築をめざす。**

研究分担者 鈴木民夫 山形大学医学部皮膚科学講座 教授

研究要旨

眼皮膚白皮症診療ガイドラインを啓蒙・普及させ、眼皮膚白皮症診療レベルの向上を目的として、講演会等で普及活動を行った。また、患者レジストリ体制の構築をめざして、眼皮膚白皮症患者会に参加して適切な医療情報を提供した。さらに、遺伝子診断について網羅的で簡便に行えるような方法を計画した。

A．研究目的

我々は、昨年度までに眼皮膚白皮症診療ガイドラインとそれを補完する診断・重症度基準を明確に提示した補遺を発表してきた。本年は、このガイドラインを啓蒙・普及させるとともに、診断基準にもある遺伝子診断について、次世代シーケンサーを使った網羅的で簡便な方法を計画する。さらに、患者レジストリ体制の構築を最終目的として、まずは患者会との連絡を取り、患者に適切な医療情報を提供することを目的とする。

B．研究方法

ガイドラインを啓蒙・普及について：学会や講演会等において主に皮膚科医を対象に周知・説明した。

遺伝子診断法について：これまで行ってきたSSCP+ダイレクト・シーケンス法よりも網羅的で簡便な方法についてデータベースを使って計画した。

患者会との連絡：眼皮膚白皮症の患者団体である日本アルビニズムネットワーク（JAN）と連絡を取り、交流会で講演を行った。

（倫理面への配慮）

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

C．研究結果

本年度は3回の講演会（旭川、多摩、神戸）において本ガイドラインについて説明し、普及を行った。

遺伝子診断法について：網羅的な色素異常症診断パネルとして、これまでに報告さ

れている遺伝性色素異常症、ならびに色素異常症モデルマウスの原因遺伝子として明らかになっている遺伝子を含む32種類の遺伝子を含むパネルを作成する計画を立てた。このパネルにより、既知の遺伝性色素異常症はすべて診断可能となる。

日本アルビニズムネットワーク（JAN）の子育て相談・交流会が2018年3月18日に東京都障害者福祉会館で開催（13:20～16:00）された。この会の中で1時間ほどの講演を行った（図1）後、さらに1時間ほどの間、個別相談に応じた（図2）。講演内容は、眼皮膚白皮症の病態に関することと紫外線対策を中心としたスキンケアについてであった。また、その後の個別相談では、診断についての質問、日焼け対策、今後のfollowについて等、様々な質問があった。参加者は、参加家族は10家族、個人参加5人（主に、成人の当事者と特別支援教育に携わる先生方）、スタッフ6名、ボランティア5名で計40名弱の規模であった。

D．考察

眼皮膚白皮症ガイドラインについて講演会で説明したが、その認知度は皮膚科医においてもかなり低いという印象が残り、これまでの普及活動が不十分であることが痛感された。

遺伝性色素異常症の遺伝子診断を効率的に行うためには、これまでのSSCP+ダイレクト・シーケンス法では効率が悪く経費もかかるため継続が難しかった。それに代わる方法として、既知、そして有力な候補遺伝子とされているすべてを含んだ原因遺伝子パネルを作成することにより、次世代

シーケンサーを用いて解析すれば網羅的に効率よく解析できる。そこで、32種類の遺伝子を含むパネルを設計した。これを実用化すれば、効率よく遺伝子解析できるものと考えられる。

日本で最も機能している眼皮膚白皮症の患者団体である JAN と連絡を取り、正しい知識普及のために講演会を行った。約 40 名の参加者があり、講演会終了後には多くに質問や相談が寄せられた。患者は病態や日常生活の注意点について正しい知識を欲しており、また、生活の中で生じるちょっとした疑問についてきちんとした回答を寄せてくれるシステムの存在を希望していることがよく分かった。今後も同患者会に対して連絡を密にとり、側面からサポートしていきたい。また、一方で、眼皮膚白皮症についての患者の悩みや疑問に自信をもって答えられる皮膚科医の養成が必要であり、その一環として眼皮膚白皮症診療ガイドラインの普及がまずは重要であることが認識された。

E . 結論

患者会との交流を通じて診療ガイドラインの啓蒙・普及の重要性が感じられた。遺伝性色素異常症の網羅的遺伝子解析の効率的な計画を立てた。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表 (平成 29 年度)

1. 論文発表

Hemmi A, Okamura K, Tazawa R, Abe Y, Hayashi M, Izumi S, Tohyama J, Shimomura Y, Hozumi Y, Suzuki T: Waardenburg syndrome type IIE in a Japanese patient caused by a novel non-frame-shift duplication mutation in the SOX10 gene. *J Dermatol on line published*, 2017, doi: 10.1111/1346-8138.14151.

Okamura K, Hayashi M, Abe Y, Araki Y, Hozumi Y, Suzuki T: Microsatellite polymorphism located immediately upstream of the phosphatidylinositol glycan, class K gene (PIGK) affects its expression, which correlates with

tyrosinase activity in human melanocytes. *J Dermatol Sci*, 85(2), 131-134, 2017

Gan EY, Eleftheriadou V, Esmat S, Hamzavi I, Passeron T, Böhm M, Anbar T, Goh BK, Lan CE, Lui H, Ramam M, Raboobee N, Katayama I, Suzuki T, Parsad D, Seth V, Lim HW, van Geel N, Mulekar S, Harris J, Wittal R, Benzekri L, Gauthier Y, Kumarasinghe P, Thng ST, Silva de Castro CC, Abdallah M, Vrijman C, Bekkenk M, Seneschal J, Pandya AG, Ezzedine K, Picardo M, Taïeb A; VGICC:

Repigmentation in vitiligo: position paper of the Vitiligo Global Issues Consensus Conference. *Pigment Cell Melanoma Res*. 30(1), 28-40, 2017

Okamura K, Abe Y, Araki Y, Wakamatsu K, Seishima M, Umetsu T, Kato A, Kawaguchi M, Hayashi M, Hozumi Y, Suzuki T: Characterization of melanosomes and melanin in Japanese patients with Hermansky-Pudlak syndrome types 1, 4, 6, and 9. *Pigment Cell Melanoma Res*, 31, 267-276, 2018

Ozaki S, Funasaka Y, Otsuka Y, Oyama S, Ito M, Osada SI, Ueno T, Okamura K, Hozumi Y, Suzuki T, Kawana S, Saeki H: Melanotic Malignant Melanoma in Oculocutaneous Albinism Type 4. *Acta Derm Venereol*, 97, 287-288, 2017

2. 学会発表

Abe Y, et al.: Analysis of repigmentation in vitiligo using the mouse model with Rhododendrol-induced leukoderma (RIL). The 23rd International Pigment Cell and melanoma research conference, Denver August 2017

Okamura K, et al.: Melanin analysis for hair samples from Japanese patients with Hermansky-Pudlak Syndrome type 1, 4, 6, and 9. The 23rd International Pigment Cell and melanoma research conference, Denver August 2017

Hemmi A, et al.: Waardenburg Syndrome Type E in a Japanese Patient

Caused by a Novel Non-frameshift Duplication Mutation in the SOX10 Gene. The 23rd International Pigment Cell Conference, Denver August 2017
 Abe Y, Hozumi Y, Okamura K, Suzuki T: Analysis of repigmentation in the mouse model of Rhododenol-induced leukoderma (RIL). 第42回日本研究皮膚科学会. H29年12月.高知.
鈴木民夫. シンポジウム3 白斑の治療
 白斑の治療について:白斑モデルマウスでの結果を含めて. 第33回日本臨床皮膚科医会総会・臨床学術大会. H29年4月.神戸.

鈴木民夫, 阿部優子, 穂積豊. 教育講演 31 白斑の病態と治療 up to date ロドデノール誘発性脱色素斑の解析:白斑の動物モデル. 第116回日本皮膚科学会総会. H29年6月. 仙台.

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



図1. 日本アルビニズムネットワーク（JAN）の子育て相談・交流会の開会風景



図2. 日本アルビニズムネットワーク（JAN）の子育て相談・交流会での個別相談風景

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書
稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究

遺伝性血管性浮腫の治療実態に関する研究

研究分担者 秀 道広 広島大学大学院医歯薬保健学研究院 皮膚科学 教授

研究要旨 遺伝性血管性浮腫（hereditary angioedema：HAE）は、非発作時は全く無症状でありながら突然死に至り得る重篤な浮腫が現れる疾患である。発作出現時には、患者はその都度医療機関を受診しC1-INH製剤の補充療法を受ける必要がある。しかし、患者自身による治療実態のアンケート調査では、必ずしも全ての発作が治療されておらず、通院の負担から多くの患者が自己注射を希望していることが明らかとなった。本年度は、我が国で行った自己注射が可能なHAE治療薬（イカチバント）の国内第 相非盲検試験の結果をまとめるとともに、今後より良い治療体制の構築を目指し、重症度と治療状況に関するレジストリシステムの検討を行った。

A．研究目的

HAEは、C1インヒビター（C1 inhibitor：C1-INH）遺伝子の異常により皮下や粘膜に血管性浮腫を繰り返す疾患である。特に顔面、四肢、消化管に重篤な血管性浮腫をきたし、適切な治療がなされないと死に至ることもある疾患である。発作時の治療薬としては、現在、我が国ではC1-INH製剤（ベリナート[®]）のみ使用可能であるが、自己注射が可能なHAE治療薬（イカチバント）の臨床試験が終了し、今後HAEの発作に対する治療環境の変化が予測される。本研究では、より良いHAE治療体制の構築のため、HAE患者の治療内容を記録するレジストリ立ち上げ、我が国における疾病と診療の実情を正確に把握し課題を明らかにすることを目的とする。

B．研究方法

HAE患者レジストリについては、患者の治療日誌を登録する機能を持たせたものを構築し、詳細なHAEの治療実態が把握できるようにする。レジストリの構築については、イギリスオックスフォード大学が立ち上げた希少疾患のレジストリシステム（Rudy）をプラットフォームとして計画を進める。

（倫理面への配慮）

レジストリシステム稼動に際しては、Rudyのデータを管理する予定の大阪大学を主施設とし、レジストリの内容作成、患者への参加呼びかけなどを担当する広島大学を含む倫理委員会の承認を得たのち、患者

ごとに研究計画書を提示しながら説明を行い、同意を得て施行する予定である。

C．研究結果

大阪大学（医の倫理と公共政策学教室）と共同研究で、すでに先行して稼働しているオンラインのレジストリシステム（Rudy）を雛形とし、HAEに適した質問票の絞り込みや調査に適したQoL票、患者が使いやすいレイアウトなどを検討した。すでに日本版Rudyを用いて大阪大学で研究している他の希少疾患のレジストリシステムを元に、HAEでの運用を開始する予定としている。

また、HAEの自己注射（イカチバント）の国内第 相非盲検試験について解析を行い、アレルギー雑誌（論文発表）に発表した。さらに、世界アレルギー機構より発表されているHAEの国際ガイドラインの改訂版を発表し、現在のHAE治療の最前線を紹介した（論文発表）。

D．考察

我が国のHAE治療は、国際的な治療水準から比べると治療オプションが限られていたが、自己注射による在宅治療の導入される可能性が高まった。それにより、HAE発作に対して速やかな治療が可能となり、患者のQoLが改善することが期待される。

E．結論

HAEのレジストリシステムを用いて、疾病の実情を患者自身の記録より正確に評価し、新たな治療薬導入に伴う発作時の治療環境の変化を把握し、より良い医療体制を

構築したい。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表 (平成 29 年度)

1. 論文発表

Miyake M, Oiso N, Ishii K, Hide M, Kawada A: Angioedema associated with excessive sweating and sweat allergy. J Dermatol, 44(4), e58-9, 2017

岩本和真, 秀道広. 血管性浮腫の治療展望, アレルギーの臨床 37: 143-146, 2017

岩本和真, 秀道広. プラジキニン. アレルギー 66(6): 813-814, 2017

秀道広, 他. 蕁麻疹と血管性浮腫の最近のトピックス. 小児皮膚科学会雑誌 31: 714-720, 2017

Kasami S, Sowa-Osako J, Fukai K, Tokimasa S, Kaga SI, Saito R, Tanaka A, Hide M, Truta D: Presymptomatic genetic diagnosis of two siblings with hereditary angioedema, presenting with unusual normal levels of serum C4. J Dermatol, 45(2), e31-32, 2018

Maurer M, Magerl M, Ansoategui I, Aygören-Pürsün E, Betschel S, Bork K, Bowen T, Balle Boysen H, Farkas H, Grumach AS, Hide M, Katelaris C, Lockey R, Longhurst H, Lumry WR, Martinez-Saguer I, Moldovan D, Nast A, Pawankar R, Potter P, Riedl M,

Ritchie B, Rosenwasser L, Sánchez-Borges M, Zhi Y, Zuraw B, Craig T: The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - the 2017 revision and update. Allergy 2018. Doi: 10.1111/all.13384.

秀道広, 他. 遺伝性血管性浮腫の急性発作を生じた日本人患者を対象としたイカチバントの有効性、薬物動態及び安全性評価のための第 相非盲検試験. アレルギー 67(2): 139-147, 2018

2. 学会発表

岩本和真, 秀道広. 遺伝性血管性浮腫の国際ガイドラインと治療展望. 第 66 回アレルギー学会学術大会. H29 年 6/16(アレルギー 66: 473, 2017).

秀道広. 遺伝性血管性浮腫の国際ガイドラインと治療を巡る新展開. 第 116 回日本皮膚科学会学術大会. H29 年 6/2 (日本皮膚科学会雑誌 127: 1183, 2017).

H . 知的所有権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書
稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究

稀少難治性皮膚疾患(天疱瘡、膿疱性乾癬、表皮水疱症、先天性魚鱗癬、類天疱瘡)の疫学研究データ(症例登録、臨床調査個人票、レセプトデータ)の検討

研究分担者 黒沢美智子 順天堂大学医学部衛生学講座 准教授

研究要旨

当研究班の各疾患共通課題として症例登録と疫学解析が行われており、症例登録は今後も継続推進していく。臨床調査個人票の分析は平成 26 年までのデータを用いた分析を行っていたが、今後は平成 30 年度に利用可能となる指定難病データベースを加えて分析を行う予定である。今年度は症例登録や臨床調査個人票データ分析に加え、さらなる疫学研究の可能性を探るために健保組合のレセプトデータの利用について検討した。2005 年～2016 年 9 月請求分のレセプトデータは天疱瘡:約 300 例、類天疱瘡:約 300 例、膿疱性乾癬:約 150 例、表皮水疱症:約 70 例、先天性魚鱗癬:16 例であった。レセプトデータに含まれる情報は、性・年齢、入院/外来、傷病名、罹った病院の規模(病床数)、診療科、治療法(薬剤名、検査、処置)、保険点数等で、特に治療に関する情報は詳細であった。3 種類(症例登録、臨床調査個人票、レセプト)のデータの特徴を比較し各データの長所と弱点を確認した。今後は各データの長所を生かし、相互補完的に利用することが望ましいと考える。当班の症例登録を推進しつつ、来年度に利用可能となる予定の指定難病臨床調査個人票データベースの分析に加え、レセプトデータの情報も活用していきたい。

共同研究者

池田 志孝 順天堂大学大学院医学研究科
皮膚科学・アレルギー学 教授
照井 正 日本大学医学部皮膚科学系皮膚
科学分野 教授
青山 裕美 川崎医科大学医学部皮膚科
教授
天谷 雅行 慶應義塾大学医学部皮膚科
教授

A . 研究目的

当研究班の各疾患共通課題として症例登録と疫学解析が行われており、症例登録は今後も継続推進していく。臨床調査個人票の分析は平成 26 年までのデータを用いた分析を行っていたが、今後は平成 30 年度に利用可能となる指定難病データベースを加えて分析を行う予定である。

今年度は症例登録や臨床調査個人票データ分析に加え、さらなる疫学研究の可能性を探るために健保組合のレセプトデータについて検討した。

B . 研究方法

(株)日本医療データセンター(JMDC)が保

有する 300 万件以上の健康保険組合のレセプトデータうち、2005 年～2016 年 9 月請求分の天疱瘡、膿疱性乾癬、表皮水疱症、先天性魚鱗癬、類天疱瘡について、その利用可能性を検討した。

(倫理面への配慮)

今回用いた臨床調査個人票データとレセプトデータは連結不可能匿名化データで、氏名やカルテ番号などの情報は一切含まない。また、対応表も保有していない。

C . 研究結果と D . 考察

2005 年～2016 年 9 月請求分のレセプトデータは天疱瘡:約 300 例、類天疱瘡:約 300 例、膿疱性乾癬:約 150 例、表皮水疱症:約 70 例、先天性魚鱗癬:16 例であった。レセプトデータに含まれる情報は、性・年齢、入院/外来、傷病名、罹った病院の規模(病床数)、診療科、治療法(薬剤名、検査、処置)、保険点数等で、特に治療に関する情報は詳細であった。

表 1 に症例登録、臨床調査個人票データ、レセプトデータの特徴を比較した。症例数は臨床調査個人票が最も多く、症例登録と

レセプトデータは少ない。レセプトデータは健康保険組合の加入者が対象で、会社員とその家族で構成されているため、他の難病疾患の分析で高齢者の割合が少ないことが確認されている。ただし、1例当たりの情報量については、臨床調査個人票データは限定的であるが、症例登録はオーダーメイドであるため研究班で設定可能である。一方、レセプトデータの1例当たりの情報は膨大で、特に治療法については詳細な情報が得られ、保険点数のデータも利用できる。ただし、症状や重症度の情報は得られない。

既往歴については臨床調査個人票では限定的な情報のみである。症例登録では同一医療機関に継続受診していれば詳しい既往歴も調査可能である。レセプトデータでは最大で約10年前の既往にまで遡ることが可能である(表2)。

予後(追跡)については平成26年までのデータベースでは受給継続していれば重症度や症状の変化を確認することは可能であった。指定難病臨床調査個人票データベースでは各年度のデータはID等で連結されないのが困難なことである。症例登録は転院がなければ追跡可能、レセプトデータも転職や家族の就職等がなければ追跡は可能である。

各データ収集と管理は症例登録については研究班、臨床調査個人票データは厚労省、レセプトは会社が行っている。レセプトデータについては使用料が必要となる。

どのデータにも長所と課題があり、今後は各々のデータの特徴を踏まえた上で、補完的に利用することが望ましいと考える。

今後も当班の症例登録の推進し、来年度に利用可能となる予定の指定難病臨床調査個人票データベースの分析に加え、レセプトデータの情報も活用していきたい。

E. 結論

当研究班で行われている症例登録と臨床調査個人票データの分析に加え、レセプトデータの利用可能性について検討した。

各データには各々特徴があった。各データの長所を生かし、相互補完的に利用することが望ましいと考える。

今後も当班の症例登録の推進し、来年度に利用可能となる予定の指定難病臨床調査

個人票データベースの分析に加え、レセプトデータの情報も活用していきたい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表(平成29年度)

1. 論文発表

Ishido T, Horita N, Takeuchi M, Kawagoe T, Shibuya E, Yamane T, Hayashi T, Meguro A, Ishido M, Minegishi K, Yoshimi R, Kirino Y, Kato S, Arimoto J, Ishigatsubo Y, Takeno M, Kurosawa M, Kaneko T, Mizuki N: Clinical manifestations of Behçet's disease depending on sex and age: results from Japanese nationwide registration. *Rheumatology*, 56(11), 1918-27, 2017
氏家英之, 岩田浩明, 山上 淳, 名嘉眞武国, 青山裕美, 池田志孝, 石井文人, 岩月啓氏, 黒沢美智子, 澤村大輔, 谷川瑛子, 鶴田大輔, 西江涉, 藤本 亘, 天谷雅行, 清水 宏. 類天疱瘡(後天性表皮水疱症を含む)診療ガイドライン. 日本皮膚科学会雑誌 127: 1483-1520, 2017

2. 学会発表

黒沢美智子, 照井 正, 青山裕美, 岩月啓氏, 池田志孝, 天谷雅行, 中村好一, 稲葉 裕, 横山和仁. 膿疱性乾癬の関節症合併リスク(臨床調査個人票データベースを用いて). 第87回日本衛生学会学術総会. H29年3/26-28. 宮崎.
黒沢美智子, 武藤 剛, 横山和仁, 稲葉 裕, 中村好一, 縣 俊彦. Stevens-Johnson症候群と中毒性表皮壊死症の臨床疫学像の比較 - 3種のデータを用いて. 第76回日本公衆衛生学会総会. H29年10/31-11/2. 鹿児島.
黒沢美智子, 稲葉 裕. 難病対策・難病研究の現状と課題、そして将来. 第88回日本衛生学会総会シンポジウム, H30年3/22-24. 東京.

H. 知的所有権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

なし
2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

表1 症例登録、臨床調査個人票データ、レセプトデータの特徴比較

	症例登録	臨床調査 個人票	レセプトデータ
症例数	少	多	少(特に高齢者)
1例当たりの情報量	多(必要な項目 設定可)	限定的	膨大
治療法		○	膨大
既往歴	○	限定的	
予後(追跡:生死、後遺症)	可	可 ×	可
データ収集・管理	研究班	厚労省	会社

表2 レセプトデータの一例(1996年生の男性の既往歴)

2005年(9歳)	2006年(10歳)	2007年(11歳)	2008年(12歳)
湿疹	咽頭喉頭炎	インフルエンザ	尋常性乾癬
下腿挫傷	インフルエンザ	急性気管支炎	橈骨骨折
尋常性乾癬	下顎挫創	尋常性乾癬	
結膜炎		湿疹	
近視		橈骨骨折	

2009年(13歳)	2010年(14歳)	2011年(15歳)	2012年(16歳)	2013年(17歳)
扁桃炎	咽頭喉頭炎	肩関節周囲炎	乾性角結膜炎	乾性角結膜炎
インフルエンザ	胃炎	肩鎖関節捻挫	尋常性乾癬	近視
	尋常性乾癬	近視	インフルエンザ	頭部打撲
			急性気管支炎	眼瞼挫創
			気管支肺炎	
			膿疱性乾癬	
			挫滅創	

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書
稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究

稀少難治性皮膚疾患の克服推進に向けた生体試料バンクの運営事業

研究分担者 下村 裕 山口大学大学院医学系研究科皮膚科学講座 教授

研究要旨

平成 21 年度に設立した生体試料バンク事業では、指定難病になっている稀少難治性皮膚疾患 9 疾患（天疱瘡、膿疱性乾癬（汎発型）、表皮水疱症、先天性魚鱗癬、神経線維腫症、色素性乾皮症、結節性硬化症、類天疱瘡（後天性表皮水疱症を含む）、弾性線維性仮性黄色腫）に関する生体試料の集積を現在に至るまで継続して管理・運営を行ってきた。生体試料は国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所資源バンクに寄託されており、本研究班班員および班外の研究者による有効利用を目指しているが、今後さらに円滑かつ活発に本事業を展開するための方策について検討した。

共同研究者

秋山真志 名古屋大学大学院医学系研究科皮膚病態学分野 教授
天谷雅行 慶應義塾大学医学部 皮膚科教授
池田志孝 順天堂大学医学部皮膚科 教授
石河 晃 東邦大学医学部皮膚科学講座 教授
岩月啓氏 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚科学分野 教授
金田眞理 大阪大学大学院医学系研究科皮膚科学分野 講師
清水 宏 北海道大学大学院医学研究科皮膚科学分野 教授
武藤正彦 山口大学大学院医学系研究科皮膚科学講座 名誉教授
錦織千佳子 神戸大学大学院医学研究科皮膚科学分野 教授
橋本 隆 大阪市立大学大学院医学研究科皮膚科 特任教授
松山晃文 医薬基盤・健康・栄養研究所難病研究資源バンク
山西清文 兵庫医科大学皮膚科学 主任教授

A . 研究目的

指定難病になっている 9 種類の稀少難治性皮膚疾患(天疱瘡、膿疱性乾癬(汎発型)、表皮水疱症、先天性魚鱗癬、神経線維腫症、色素性乾皮症、結節性硬化症、類天疱瘡(後天性表皮水疱症を含む)、弾性線維性仮性黄色腫)を生体試料収集のための研究対象疾患(以下、当該 9 疾患と略す)として、

全国レベルで多施設共同研究の形をとり、持続可能な生体試料バンクの管理・運営を行っていき、得られた研究成果を診療ガイドラインの最適化などに生かしていくことを目的とする。

B . 研究方法

本研究班に参加している各々の研究機関から寄託された生体試料は、国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所難病研究資源バンクとの共同事業として推し進め、研究者(本研究班内および班外)から生体試料の使用申請が出されれば、本研究班内に設置された生体試料提供管理委員会で審議し妥当と判断されれば、先方当事者との間で契約締結後、当該生体試料を無償分譲することにした。この際、両当事者間における知的財産権の保護にも留意した。

(倫理面への配慮)

研究課題名：稀少難治性皮膚疾患克服のための生体試料の収集に関する研究。山口大学医学部附属病院において、上記課題名にて倫理審査を受け、承認を得ている(H23-33-5)。なお、多施設共同研究の体制をとるので関連する研究機関でも各々承認を依頼し、一部の機関では既に承認を受けている。

C . 研究結果

まず、本研究の研究代表者の変更(武藤正彦 下村 裕)について山口大学の倫理委員会に申請し、承認を得た。また、それに伴い、平成 21 年度に構築した生体試料を

集積するためのネットワークシステム（アドレス：http://www.bsbank.jp）の内容も更新した。

平成 30 年 3 月までに医薬基盤・健康・栄養研究所難病研究資源バンクに寄託されている当該 9 疾患に係る生体試料（DNA）は計 34 検体あり、その内訳は、天疱瘡 6 検体、膿疱性乾癬 5 検体、色素性乾皮症 7 検体、表皮水疱症（単純型）3 検体、先天性魚鱗癬（先天性魚鱗癬様紅皮症）4 検体、神経線維腫症（I 型）3 検体、結節性硬化症 1 検体、類天疱瘡 5 検体である。また、これまでに寄託・保管されている試料の使用は、新潟大学（下村 裕の前任地）における天疱瘡試料 5 検体のみである。すなわち、現在までに本事業が当初の目標通りに運営されてきたとは言い難く、抜本的な計画の見直しが必要と考えられたことから、医薬基盤・健康・栄養研究所難病研究資源バンクの松山晃文代表および神戸大学皮膚科の錦織千佳子教授と協議を行った。

D．考察

現在の生体試料収集システムには以下に挙げる問題点がある。

- 1．各試料を医薬基盤・健康・栄養研究所難病研究資源バンクに寄託する際の手続きが極めて面倒である。
 - 2．既に解析が終了した余剰試料をバンクに寄託することに大きな意義が感じられない。
 - 3．試料を寄託しても、試料提供機関にはほとんど利益がない。
- 上記の理由から、多くの施設で本事業に対する理解や協力が得られていないと思われる。

一方、本事業で対象としている疾患の試料は、各疾患を専門としている施設に大量に保管されている（例：山口大学の乾癬の試料や名古屋大学の魚鱗癬の試料など）。つまり、それらの施設が、すでに各疾患のバンクになっているとみなすことができる。したがって、今後に向けて最も重要なのは、「どの疾患の試料がどの施設にどれくらい保管されているか」という情報をデータベース上で容易に把握できるようなシステム

を構築することであると思われる。この新システムにおいて、医薬基盤・健康・栄養研究所難病研究資源バンクは、各施設からの試料寄託の依頼がなければ試料の受領・保管を行わず、主にデータ管理の役割を担う。

E．結論

考察で述べた新システムが構築されることで、“古い試料の博物館”ではなく、保管された試料が有効に再利用される“生きた”バンクになることが期待される。

F．健康危険情報

なし

G．研究発表（平成 29 年度）

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
安野秀一郎，一宮 誠，中村好貴，下村 裕．左後縦隔部限局型 Cast leman 病に起因する腫瘍随伴性天疱瘡の 1 例．第 172 回日本皮膚科学会山口地方会．H29 年 4/2．宇部（山口大学医学部）．
浅野伸幸，安野秀一郎，下村 裕．結節性類天疱瘡の 1 例．第 173 回日本皮膚科学会山口地方会．H29 年 6/11．宇部（山口大学医学部）．
安野秀一郎，山口道也，梅原かおり，浅野伸幸，沖田朋子，下村 裕．テルピナフィンの内服を契機に発症した汎発型膿疱性乾癬の 1 例．第 32 回角化症研究会．H29 年 8/5．東京（海運クラブ）．

H．知的所有権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

平成29年度 研究業績

平成29年度 研究業績			
雑誌			
和文			
著者名	論文タイトル	誌名	巻：頁、出版年(西暦)
<u>山上 淳</u> , <u>船越 建</u> , <u>天谷雅行</u>	重症感染症を転機に軽快した尋常性天疱瘡	皮膚病診療	40(1)：15-18, 2018
氏家英之, 岩田浩明, <u>山上 淳</u> , 名嘉眞武国, <u>青山裕美</u> , <u>池田志孝</u> , 石井文人, <u>岩月啓氏</u> , <u>黒沢美智子</u> , <u>澤村大輔</u> , 谷川瑛子, 鶴田大輔, 西江 渉, 藤本 亘, <u>天谷雅行</u> , <u>清水 宏</u> , 類天疱瘡(後天性表皮水疱症を含む)診療ガイドライン作成委員会.	日本皮膚科学会ガイドライン 類天疱瘡(後天性表皮水疱症を含む)診療ガイドライン	日本皮膚科学会雑誌	127: 1483-1520, 2017
宇谷厚志, 岩永 聡, <u>小池雄太</u> , 大久保佑美, 鋤塚 大, 遠藤雄一郎, 谷崎英昭, 金田眞理, 簗持 淳, 三長孝輔, 荻 朋男, 山本洋介, 池田聡司, 築城英子, 田村 寛, 前村浩二, 北岡隆(「弾性線維性仮性黄色腫診療ガイドライン」策定委員会)	日本皮膚科学会ガイドライン 弾性線維性仮性黄色腫診療ガイドライン(2017年版)	日本皮膚科学会雑誌	127(11)：2447-2454, 2017
<u>石河 晃</u> , <u>吉田憲司</u>	表皮水疱症. 疾患別・知っておきたい 皮膚科の検査とその評価	皮膚科の臨床	59(6)：132-139, 2017
<u>玉井克人</u>	皮膚と骨髄のクロストークを利用した表皮水疱症多発癩痕癌制御の可能性	Medical Science Digest	Vol. 44(4)：13-16, 2018
岩本和真, <u>秀 道広</u>	血管性浮腫の治療展望	アレルギーの臨床	37: 143-146, 2017

著者名	論文タイトル	誌名	巻：頁、出版年(西暦)
岩本和真, <u>秀 道広</u>	ブラジキニン	アレルギー	66(6); 813-814, 2017
<u>秀 道広</u> , 高萩俊輔, 岩本和真	蕁麻疹と血管性浮腫の最近のトピックス	小児皮膚科学会雑誌	31: 714-720, 2017
<u>秀 道広</u> , 福永 淳, 前原潤一, 江藤和範, James Hao, Moshe Vardi, 野本優二	遺伝性血管性浮腫の急性発作を生じた日本人患者を対象としたイカチバントの有効性、薬物動態及び安全性評価のための第Ⅲ相非盲検試験	アレルギー	67(2): 139-147, 2018

天谷雅行、山上淳

黒沢美智子、清水宏、
青山裕美

小池雄太

石河晃

玉井克人

秀道広

平成29年度 研究業績

平成29年度 研究業績			
雑誌			
欧文			
著者名	論文タイトル	誌名	巻：頁、出版年 (西暦)
Kasperkiewicz M, Ellebrecht CT, Takahashi H, <u>Yamagami J</u> , Zillikens D, Payne AS, <u>Amagai M</u>	Pemphigus.	Nat Rev Dis Primers	3: e109-e110, 2017
Nakamura R, Omori T, Suda K, Wada N, Kawakubo H, Takeuchi H, <u>Yamagami J</u> , <u>Amagai M</u> , Kitagawa Y	Endoscopic findings of laryngopharyngeal and esophageal involvement in autoimmune bullous disease.	Dig Endosc	29(7): 765-772, 2017
Spindler V, Eming R, Schmidt E, <u>Amagai M</u> , Grando S, Jonkman MF, Kowalczyk AP, Muller EJ, Payne AS, Pincelli C, Sinha AA, Sprecher E, Zillikens D, Hertl M, Waschke J	Mechanisms Causing Loss of Keratinocyte Cohesion in Pemphigus.	J Invest Dermatol	138(1): 32-37, 2018
Kakuta R, <u>Yamagami J</u> , Funakoshi T, Takahashi H, Ohyama M, <u>Amagai M</u>	Azathioprine monotherapy in autoimmune blistering diseases: A feasible option for mild to moderate cases.	J Dermatol	45(3): 334-339, 2018
Murrell DF, Peña S, Joly P, Marinovic B, Hashimoto T, Diaz LA, Sinha AA, Payne AS, Daneshpazhooh M, Eming R, Jonkman MF, Mimouni D, Borradori L, Kim SC, <u>Yamagami J</u> , Lehman JS, Saleh MA, Culton DA, Czernik A, Zone JJ, Fivenson D, Ujiie H, Wozniak K, Akman-Karakaş A, Bernard P, Korman NJ, Caux F, Drenovska K, Prost-Squarcioni C, Vassileva S, Feldman RJ, Cardones AR, Bauer J, Ioannides D, Jedlickova H, Palisson F, Patsatsi A, Uzun S, Yayli S, Zillikens D, <u>Amagai M</u> , Hertl M, Schmidt E, Aoki V, Grando SA, <u>Shimizu H</u> , Baum S, Cianchini G, Feliciani C, Iranzo P, Mascaró JM Jr., Kowalewski C, Hall R, Groves R, Harman KE, Marinkovich MP, Maverakis E, Werth VP.	Diagnosis and Management of Pemphigus: recommendations by an International Panel of Experts.	J Am Acad Dermatol	in press

著者名	論文タイトル	誌名	巻：頁、出版年 (西暦)
<u>Amagai M</u> , <u>Ikeda S</u> , Hashimoto T, Mizuashi M, Fujisawa A, Ihn H, Matsuzaki Y, Ohtsuka M, Fujiwara H, Furuta J, Tago O, <u>Yamagami J</u> , Tanikawa A, Uhara H, Morita A, Nakanishi G, Tani M, <u>Aoyama Y</u> , 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
Shibata A, Sugiura K, Furuta Y, Mukumoto Y, Kaminuma O, <u>Akiyama M</u>	Toll-like receptor 4 antagonist TAK-242 inhibits autoinflammatory symptoms in DITRA.	J Autoimmun	80: 28-38, 2017
Takeichi T, Nomura T, Takama H, Kono M, Sugiura K, Watanabe D, <u>Shimizu H</u> , Simpson MA, McGrath JA, <u>Akiyama M</u>	Deficient stratum corneum intercellular lipid in a Japanese patient with lamellar ichthyosis by a homozygous deletion mutation	Br J Dermatol	177(3): e62-e64, 2017
Takeichi T, Kobayashi A, Ogawa E, Okuno Y, Kataoka S, Kono M, Sugiura K, Okuyama R, <u>Akiyama M</u>	Autosomal dominant familial generalized pustular psoriasis caused by a CARD14 mutation.	Br J Dermatol	177(4): e133-e135, 2017
Kono M, Suga Y, Akashi T, Ito Y, Takeichi T, Muro Y, <u>Akiyama M</u>	A child with epidermolytic ichthyosis from a parent with epidermolytic nevus: risk evaluation of transmission from mosaic to germline.	J Invest Dermatol	137(9): 2024-2026, 2017
<u>Akiyama M</u>	Corneocyte lipid envelope (CLE), the key structure for skin barrier function and ichthyosis pathogenesis.	J Dermatol Sci	88(1): 3-9, 2017
Takeichi T, Torrelo A, Lee JYW, Ohno Y, Lozano ML, Kihara A, Liu L, Yasuda Y, Ishikawa J, Murase T, Rodrigo AB, Fernández-Crehuet P, Toi Y, Mellerio J, Rivera J, Vicente V, Kelsell DP, Nishimura Y, Okuno Y, Kojima D, Ogawa Y, Sugiura K, Simpson MA, McLean WHI, <u>Akiyama M</u> , McGrath JA	Biallelic mutations in KDSR disrupt ceramide synthesis and result in a spectrum of keratinization disorders associated with thrombocytopenia.	J Invest Dermatol	137(11): 2344-2353, 2017
<u>Akiyama M</u> , Takeichi T, McGrath JA, Sugiura K	Autoinflammatory keratinization diseases.	J Allergy Clin Immunol	140(6): 1545-1547, 2017

著者名	論文タイトル	誌名	巻：頁、出版年 (西暦)
Takeichi T, Katayama C, Tanaka T, Okuno Y, Murakami N, Kono M, Sugiura K, <u>Aoyama Y</u> , <u>Akiyama M</u>	A novel IFIH1 mutation in the pincer domain underlies the clinical features of both Aicardi-Goutières and Singleton-Merten syndromes in a single patient.	Br J Dermatol	178 (2): e111-e113, 2018
Kanekura T, Seishima M, Honma M, Etou T, Eto H, Okuma K, Okubo Y, Yamaguchi Y, Kambara T, Mabuchi T, Suga Y, Morita A, Yamanishi K, Tsuruta D, Itoh K, Yamaji K, <u>Ikeda S</u>	Therapeutic depletion of myeloid lineage leukocytes by adsorptive apheresis for psoriatic arthritis: Efficacy of a non-drug intervention for patients refractory to pharmacologics.	J Dermatol	44: 1353-1359, 2017
Ohnishi H, Kadowaki T, Mizutani Y, Nishida E, Tobita R, Abe N, Yamaguchi Y, Eto H, Honma M, Kanekura T, Okubo Y, Seishima M, Fukao T, <u>Ikeda S</u>	Genetic background and therapeutic response in generalized pustular psoriasis patients treated with granulocyte and monocyte adsorption apheresis.	Eur J Dermatol	28: 108-111, 2018
Heppe EN, Tofern S, Schulze FS, <u>Ishiko A</u> , Shimizu A, Sina C, Zillikens D4, Köhl J, Goletz S, Schmidt E	Experimental laminin 332 mucous membrane pemphigoid critically involves C5aR1 and reflects clinical and immunopathological characteristics of the human disease.	J Invest Dermatol	137(8): 1709-1718, 2017
Kumagai Y, Umegaki-Arao N, Sasaki T, Nakamura Y, Takahashi H, Ashida A, Tsunemi Y, Kawashima M, Shimizu A, <u>Ishiko A</u> , Nakamura K, Tsuchihashi H, <u>Amagai M</u> , Kubo	Distinct phenotype of epidermolysis bullosa simplex with infantile migratory circinate erythema due to frameshift mutations in the V2 domain of KRT5.	J Eur Acad Dermatol Venereol	31(5): e241-e243, 2017
Kobashi M, Morizane S, Sugimoto S, Sugihara S, <u>Iwatsuki K</u>	The expression of serine protease inhibitors in epidermal keratinocytes is increased by calcium, but not 1,25(OH) ₂ vitamin D3 or retinoic acid.	Br J Dermatol	176: 1525-32, 2017
Sakagami-Yasui Y, Shirafuji Y, Yamasaki O, Morizane S, Hamada T, Umemura H, <u>Iwatsuki K</u>	Two arginine residues in the COOH-terminal of human β -defensin-3 constitute an essential motif for antimicrobial activity and IL-6 production.	Experimental Dermatology	26: 1026-1032, 2017
Yamamura Y, Morizane S, Yamamoto T, Wada J, <u>Iwatsuki K</u>	High calcium enhances the expression of double-stranded RNA sensors and antiviral activity in epidermal keratinocytes.	Experimental Dermatology	27: 129-134, 2018

著者名	論文タイトル	誌名	巻：頁、出版年 (西暦)
Morizane S, Nomura H, Tachibana K, Nakagawa Y, <u>Iwatsuki K</u>	The synergistic activities of the combination of TNF- α , IL-17A, and IFN- γ in epidermal keratinocytes.	Br J Dermatol	e-pub ahead of print
Iwanaga A, Okubo Y, Yozaki M, <u>Koike Y</u> , Kuwatsuka Y, Tomimura S, Yamamoto Y, Tamura H, Ikeda S, Maemura K, Tsuiki E, Kitaoka T, Endo Y, Mishima H, Yoshiura KI, Ogi T, Tanizaki H, Wataya-Kaneda M, Hattori T,	Analysis of clinical symptoms and ABCC6 mutations in 76 Japanese patients with pseudoanthoma elasticum.	J Dermatol	44(6): 644-650, 2017
Okubo Y, Masuyama R, Iwanaga A, <u>Koike Y</u> , Kuwatsuka Y, Ogi T, Yamamoto Y, Endo Y, Tamura H, Utani A	Calcification in dermal fibroblasts from a patient with GGXX syndrome accompanied by upregulation of osteogenic molecules.	PLoS One	12: e0177375, 2017
Maki N, Komine M, Tsuda H, Fujita Y, Fujita E, Murata S, Demitsu T, <u>Utani A</u> , Ohtsuki M	Diagnosis of pseudoanthoma elasticum in a 4-year-old boy.	J Dermatol	45: 244-246, 2018
Minakawa S, Kaneko T, Matsuzaki Y, Yamada M, Kayaba H, <u>Sawamura D</u>	Psoriasis Area and Severity Index is closely related to serum C-reactive protein level and neutrophil to lymphocyte ratio in Japanese	J Dermatol	44(10): e236-e237, 2017
Hattori M, Shimizu A, Oikawa D, Kamei K, Kaira K, Ishida-Yamamoto A, Nakano H, <u>Sawamura D</u> , Tokunaga F, Ishikawa O	Endoplasmic reticulum stress in the pathogenesis of pretibial dystrophic epidermolysis bullosa.	Br J Dermatol	177(4): e92-e93, 2017
Akasaka E, Nakano H, Takagi Y, Toyomaki Y, <u>Sawamura D</u>	Multiple Milia as an Isolated Skin Manifestation of Dominant Dystrophic Epidermolysis Bullosa: Evidence of Phenotypic	Pediatr Dermatol	34(2): e106-e108, 2017
Hemmi A, Okamura K, Tazawa R, Abe Y, Hayashi M, Izumi S, Tohyama J, <u>Shimomura Y</u> , Hozumi Y, <u>Suzuki T</u>	Waardenburg syndrome type IIE in a Japanese patient caused by a novel non-frame-shift duplication mutation in the SOX10 gene.	J Dermatol	On line published, doi: 10.1111/1346-8138.14151. 2017
Okamura K, Hayashi M, Abe Y, Araki Y, Hozumi Y, <u>Suzuki T</u>	Microsatellite polymorphism located immediately upstream of the phosphatidylinositol glycan, class K gene (PIGK) affects its expression, which correlates with tyrosinase activity in human	J Dermatol Sci.	85: 131-134, 2017

著者名	論文タイトル	誌名	巻：頁、出版年 (西暦)
Gan EY, Eleftheriadou V, Esmat S, Hamzavi I, Passeron T, Böhm M, Anbar T, Goh BK, Lan CE, Lui H, Ramam M, Raboobee N, Katayama I, <u>Suzuki T</u> , Parsad D, Seth V, Lim HW, van Geel N, Mulekar S, Harris J, Wittal R, Benzekri L, Gauthier Y, Kumarasinghe P, Thng ST, Silva de Castro CC, Abdallah M, Vrijman C, Bekkenk M, Seneschal J, Pandya AG, Ezzedine K, Picardo M, Taïeb A	VGICC.: Repigmentation in vitiligo: position paper of the Vitiligo Global Issues Consensus Conference.	Pigment Cell Melanoma Res.	30: 28-40, 2017
Ozaki S, Funasaka Y, Otsuka Y, Oyama S, Ito M, Osada SI, Ueno T, Okamura K, Hozumi Y, <u>Suzuki T</u> , Kawana S, Saeki H	Melanotic Malignant Melanoma in Oculocutaneous Albinism Type 4.	Acta Derm Venereol.	97: 287-288, 2017
Okamura K, Abe Y, Araki Y, Wakamatsu K, Seishima M, Umetsu T, Kato A, Kawaguchi M, Hayashi M, Hozumi Y, <u>Suzuki T</u>	Characterization of melanosomes and melanin in Japanese patients with Hermansky-Pudlak syndrome types 1, 4, 6, and 9.	Pigment Cell Melanoma Res.	31: 267-276, 2018
Nakagami H, Yamaoka T, Hayashi M, Tanemura A, Takeya Y, Kurinami H, Sugimoto K, Nakamura A, Tomono K, <u>Tamai K</u> , Katayama I, Rakugi H, Kaneda Y	Physician-initiated first-in-human clinical study using a novel angiogenic peptide, AG30/5C, for patients with severe limb ulcers.	Geriatr Gerontol Int.	17: 2150-2156, 2017
<u>Terui T</u> , Kobayashi S, Okubo Y, Murakami M, Hirose K, Kubo H	Efficacy and Safety of Guselkumab, an anti-interleukin 23 monoclonal antibody, for palmoplantar pustulosis: a randomized clinical trial.	JAMA Dermatol	154: 309-16, 2018
Miyake M, Oiso N, Ishii K, <u>Hide M</u> , Kawada A	Angioedema associated with excessive sweating and sweat allergy.	J Dermatol	44: e58-9, 2017
Kasami S, Sowa-Osako J, Fukai K, Tokimasa S, Kaga SI, Saito R, Tanaka A, <u>Hide M</u> , Tsuruta D	Presymptomatic genetic diagnosis of two siblings with hereditary angioedema, presenting with unusual normal levels of serum C4.	J Dermatol	45: e31-32, 2018

著者名	論文タイトル	誌名	巻：頁、出版年 (西暦)
Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, Aygören Pürsün E, Betschel S, Bork K, Bowen T, Balle Boysen H, Farkas H, Grumach A, <u>Hide M</u> , Katelaris C, Lockey R, Longhurst H, Lumry W, Martinez-Saguer I, Moldovan D, Nast A, Pawankar R, Potter P, Riedl M, Ritchie B, Rosenwasser L, Sánchez-Borges M, Zhi Y, Zuraw B, Craig T	The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - the 2017 revision and update.	Allergy	in press

平成29年度 研究業績

書籍					
和文					
著者名	論文タイトル	編集者名	書名	出版社 (出版地)	出版年 (西暦)、頁
鈴木民夫	尋常性白斑	福井次矢ら	今日の治療指針 2017私はこう治療している	医学書院（東京）	1226, 2017
鈴木民夫	母斑細胞母斑	渡辺晋一ら	皮膚疾患最新の 治療2017 - 2018	南江堂（東京）	241-242, 2017
鈴木民夫	尋常性白斑	猿田享男, 北村惣一郎	1336専門家による私の治療2017-18年度版	日本医事新報社（東京）	1023-1025, 2017
山上 淳	「日本の天疱瘡 診療ガイドライン」の検証	皮膚疾患 最新の 治療 2017-2018	古川福実, 渡辺 晋一	南江堂（東京）	15-18, 2017

～ プログラム・抄録集 ～

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

稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班
皮膚の遺伝関連性稀少難治性疾患群の網羅的研究
班

平成29年度 合同総会

- * 日時: 平成 29年 9月 15日(金)10:30～17:00
- * 場所: 慶應義塾大学三田キャンパス 東館8階 ホール
(住所) 〒108-8345 東京都港区三田 2-15-45
TEL 03-5427-1517(総務)

<< 稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班・皮膚の遺伝関連性稀少難

治性疾患群の網羅的研究班 合同総会 >>
研究代表者 天谷雅行・橋本 隆

会場交通案内(慶應義塾大学三田キャンパス)

** 交通機関及び所要時間 **

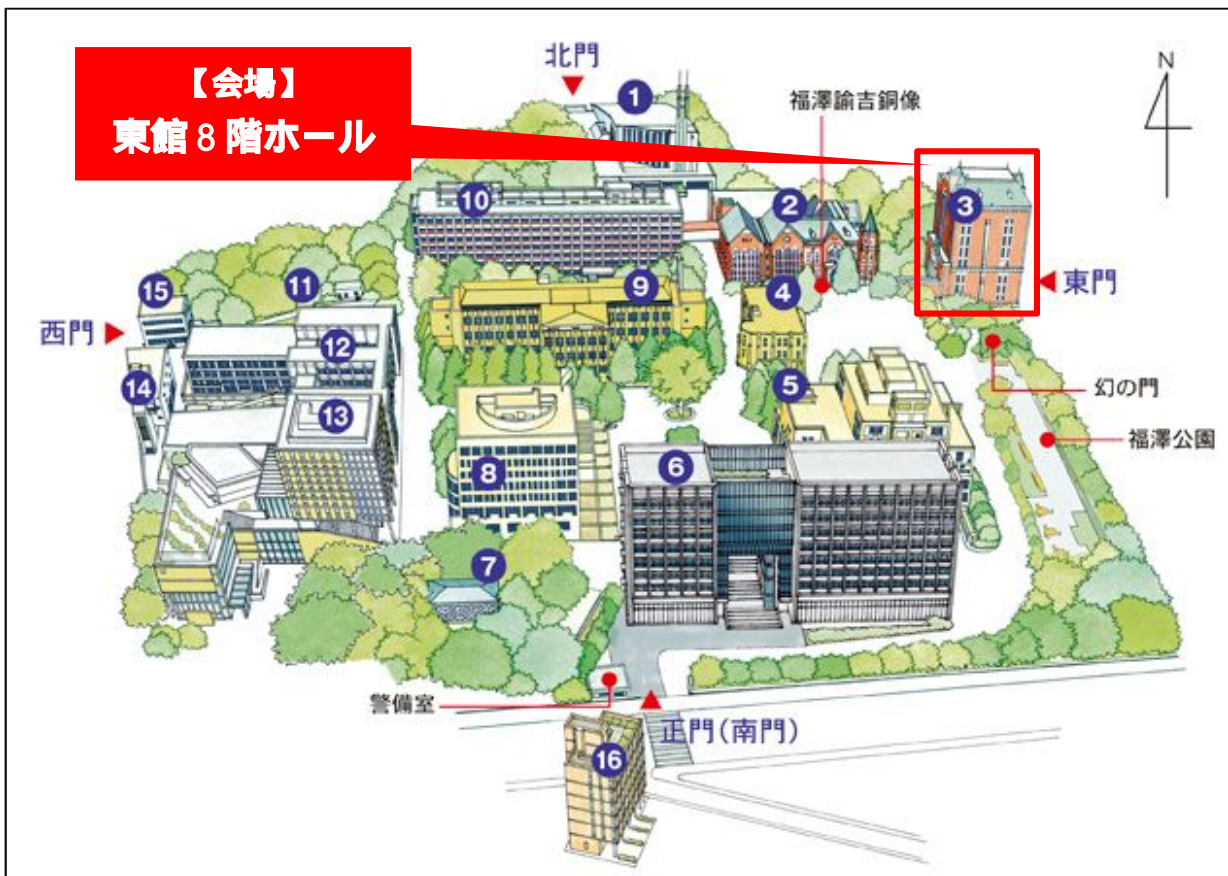
JR 山手線・京浜東北線「田町」駅下車、徒歩約 8 分

地下鉄 浅草線・三田線「三田」駅下車、徒歩約 7 分

地下鉄 都営大江戸線「赤羽橋」駅下車、徒歩約 8 分

URL : <https://www.keio.ac.jp/ja/maps/mita.html>

◆ キャンパス内地図:



発表形式、その他

▷ 発表時間：『1演題』につき **発表 6 分、ディスカッション 4 分** 計 10 分間

▷ 対応ソフト・メディア

Windows

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

Mac

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

* プロジェクター (Panasonic PT-DS850) は RGB 出力です。HDMI は未対応ですので、パソコンをお持ち込みの場合で、HDMI で出力される際には必ず、ご自身にて変換アダプターをご用意下さい。

< プログラム >

10:30-10:50

研究代表者挨拶

研究代表者 天谷雅行・橋本 隆

10:50-11:00

厚生労働省難病対策課よりご挨拶

厚生労働省 健康局難病対策課
未定

11:00-12:00

～分担研究者成果発表 I(天谷班・ガイドライン策定と最適化 I)～

座長 石河 晃

01 天疱瘡治療におけるアザチオプリンの有効性と忍容性の検討

栗原佑一、小野 楓、舩越 建、高橋勇人、山上 淳、谷川瑛子、天谷雅行
慶應義塾大学

02 表皮水疱症患者を対象とした医師主導治験の準備状況

玉井克人¹⁾、天谷雅行²⁾、石河 晃³⁾、澤村大輔⁴⁾
大阪大学¹⁾、慶應義塾大学²⁾、東邦大学³⁾、弘前大学⁴⁾

03 汎発性膿疱性乾癬患者の QoL の変化(中間報告)

葉山惟大¹⁾、藤田英樹¹⁾、岩月啓氏²⁾、照井 正¹⁾
日本大学¹⁾、岡山大学²⁾

04 先天性魚鱗癬の診療ガイドライン策定のための道化師様魚鱗癬と魚鱗癬症候群の臨床疫学調査

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

05 眼皮膚白皮症 4 型(OCA4)原因遺伝子の転写調節領域の解析

鈴木民夫、岡村 賢、林 昌浩、穂積 豊
山形大学

*** お昼休憩(12:00-13:00) ***

13:00 - 13:10

日本医療研究開発機構よりご挨拶

国立研究開発法人 日本医療研究開発機構
戦略推進部 難病研究課 主幹 足立剛也

13:10 - 14:20

～分担研究者成果発表 II(天谷班・ガイドライン策定と最適化 II)～

座長 青山裕美

06 口腔粘膜を基質とした蛍光抗体間接法は粘膜類天疱瘡の血中自己抗体の検出に有用である

鎌口真由美、岩田浩明、氏家英之、清水 宏
北海道大学

07 DPP-4 阻害剤内服に着目した水疱性類天疱瘡の実態調査計画

杉山聖子、青山裕美
川崎医科大学総合医療センター

08 弾性線維性仮性黄色腫診療ガイドラインの進捗状況と今後の展望

岩永 聡¹⁾、小池雄太¹⁾、大久保佑美¹⁾、鋤塚 大¹⁾、遠藤雄一郎²⁾、谷崎英昭³⁾、金田真理⁴⁾、籠持 淳⁵⁾、三長孝輔⁶⁾、荻 朋男⁷⁾、山本洋介⁸⁾、池田聡司⁹⁾、築城英子¹⁰⁾、田村寛¹¹⁾、前村浩二⁹⁾、北岡 隆¹⁰⁾、宇谷厚志¹⁾

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚病態学¹⁾、京都大学大学院医学研究科皮膚生命科学講座²⁾、大阪医科大学皮膚科³⁾、大阪大学大学院医学系研究科情報統合医学皮膚科学教室⁴⁾、獨協医科大学皮膚科⁵⁾、近畿大学医学部消化器内科⁶⁾、名古屋大学環境医学研究所発生・遺伝分野⁷⁾、京都大学医学部附属病院臨床研究総合センター⁸⁾、長崎大学大学院医歯薬学総合研究科循環器内科学⁹⁾、長崎大学大学院医歯薬学総合研究科眼科・視覚科学¹⁰⁾、京都大学医学部附属病院医療情報企画部¹¹⁾

09 遺伝性血管性浮腫の治療実態調査と患者レジストリ構築について

岩本和真、秀 道広
広島大学

～分担研究者成果発表 III(天谷班・レジストリと生体試料バンク)～

座長 下村 裕

10 指定難病申請の経過措置終了に伴う意見への対応：稀少疾患レジストリとバイオバンク

の在り方を含めて

岩月啓氏

岡山大学

11 稀少難治性皮膚疾患(天疱瘡、膿疱性乾癬、表皮水疱症、先天性魚鱗癬、類天疱瘡)のレセプトデータを利用した研究計画

黒沢美智子¹⁾、池田志孝²⁾、照井 正³⁾、青山裕美⁴⁾、天谷雅行⁵⁾

順天堂大学(衛生学)¹⁾、順天堂大学(皮膚科)²⁾、日本大学³⁾、川崎医科大学総合医療センター⁴⁾、慶應義塾大学⁵⁾

12 稀少難治性皮膚疾患の生体試料バンク共同事業の今後の展望

下村 裕¹⁾、武藤正彦¹⁾²⁾、秋山真志³⁾、天谷雅行⁴⁾、池田志孝⁵⁾、石河 晃⁶⁾、岩月啓氏⁷⁾、阿部理一郎⁸⁾、金田眞理⁹⁾、清水 宏¹⁰⁾、新関寛徳¹¹⁾、錦織千佳子¹²⁾、橋本 隆¹³⁾、松山晃文¹⁴⁾、山西清文¹⁵⁾

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

*** 休憩(14:20 - 14:40) ***

14:40 - 16:20

～分担研究者成果発表 (橋本班)～

演題13の座長は橋本 隆、演題14以降は前演題発表者の先生が、次の演題の座長を務めて下さいますようお願いいたします。

13 自己炎症性皮膚疾患の現状

金澤伸雄¹⁾、中谷友美¹⁾、原 知之¹⁾、稲葉 豊¹⁾、国本佳代¹⁾、古川福実¹⁾、田中克典²⁾

和歌山県立医科大学(皮膚科)¹⁾、和歌山県立医科大学(リウマチ膠原病内科)²⁾

14 コケイン症候群患児をもつ親の QOL 評価

森脇真一

大阪医科大学

15 掌蹠角化症の治療について

米田耕造¹⁾、坂本 圭¹⁾、金澤伸雄²⁾、須賀 康³⁾、山本明美⁴⁾、秋山真志⁵⁾、橋本 隆⁶⁾

大阪大谷大学薬学部臨床薬理学¹⁾、和歌山県立医科大学皮膚科学²⁾、順天堂大学医学部皮膚科³⁾、旭川医科大学皮膚科学⁴⁾、名古屋大学医学部皮膚科学⁵⁾、大阪市立大学医学部皮膚科学⁶⁾

16 家族良性慢性天疱瘡・ダリ工病の汎発化・重症化因子

古村 南夫

福岡歯科大学総合医学講座皮膚科学分野

17 家族性化膿性汗腺炎の診断基準と重症度分類

葉山惟大、藤田英樹、照井 正

日本大学

18 Gorlin 症候群と Cowden 症候群

立石千晴、鶴田大輔

大阪市立大学大学院医学研究科皮膚病態学

19 スタージ・ウェーバー症候群 診断基準・重症度分類の厚労省 3 班合同案作成と GNAQ 遺伝子多施設共同の臨床研究

川上民裕

聖マリアンナ医科大学皮膚科大阪医科大学

20 先天性毛髪疾患

下村 裕

山口大学

21 疱疹状皮膚炎

大畑千佳¹⁾、渡辺知佳子²⁾

久留米大学皮膚科¹⁾、防衛医大内科²⁾

22 疣贅状表皮発育異常症の遺伝子変異解析

中野 創

弘前大学

16:20-16:30

国立保健医療科学院研究事業推進官よりご挨拶

国立保健医療科学院 研究事業推進官
健康危機管理研究部 上席主任研究官
厚生労働省大臣官房厚生科学課（併任）
武村真治

16:30-16:40

事務局連絡(スケジュールその他)

事務局 山上 淳

16:40-16:50

閉会挨拶

研究代表者 天谷雅行・橋本 隆

17:00～情報交換会

<抄録集>

01 天疱瘡治療におけるアザチオプリンの有効性と忍容性の検討

栗原佑一、小野 楓、舩越 建、高橋勇人、山上 淳、谷川瑛子、天谷雅行
慶應義塾大学

慶應義塾大学病院で2009年1月～2016年12月までにアザチオプリン(AZA)を併用して初期治療を開始した天疱瘡患者86例を後方視的に解析した。

対象をAZA 100mg/日 内服継続群(45例、52%)、減量継続群(12例、14%)、中止群(29例34%)の3群に分けて寛解率、寛解までの期間、1年以内の寛解率、寛解までのステロイド総投与量、中止/減量までの期間とその理由について検討を行った。

寛解率、ステロイド総投与量についてはAZA内服の有無で有意差を認めないが、AZA内服群(継続群+減量群)は中止群と比較し寛解までの期間が有意に短く(中央値264日 vs. 352日)、1年以内の寛解率が高かった(73% vs. 48%)。AZAを減量/中止した理由は肝機能障害が41例中29例で、8例が骨髄抑制であった。AZAは約半数が減量や中止を要するが、補助治療として有用と考えた。

02 表皮水疱症患者を対象とした医師主導治験の準備状況

玉井克人¹⁾、天谷雅行²⁾、石河 晃³⁾、澤村大輔⁴⁾
大阪大学¹⁾、慶應義塾大学²⁾、東邦大学³⁾、弘前大学⁴⁾

稀少難治性皮膚疾患である表皮水疱症の治療法開発を目的とした医師主導治験を実施するためには、表皮水疱症診療に積極的に取り組んでいる複数施設の連携による患者リクルートおよび安全性・有効性評価が必要不可欠である。現在、本研究班代表の所属する慶応大学、表皮水疱症分科会メンバーの所属する弘前大学、東邦大学、大阪大学の連携により、栄養障害型表皮水疱症患者を対象とした骨髄間葉系幹細胞動員医薬 HMGB1 ペプチド医師主導治験の本年度開始に向けて準備を進めている。具体的には、栄養障害型表皮水疱症患者8名を対象として、HMGB1 ペプチド1mg/kgを第1週目は4日間連続、第2～3週目は週2回点滴静注し、以後半年間、水疱、びらん、潰瘍面積合計の経時的变化を治療前2ヵ月間の平均値に対する変化率として月1回測定し、治療効果および臨床的意義を判定す

る予定。

03 汎発性膿疱性乾癬患者の QoL の変化(中間報告)

葉山惟大¹⁾、藤田英樹¹⁾、岩月啓氏²⁾、照井 正¹⁾

日本大学¹⁾、岡山大学²⁾

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

目的:10年間の GPP 患者の QoL の変化を調べる。

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

結果:平成29年1月時点で56名のデータを集計し、過去の106名のデータと比較し、統計学的に解析した。今回のデータの各要素の点数は日本人の平均値より低かった。全体的健康感(38.81 ± 5.58 43.47 ± 3.78, P=0.02616)、社会生活機能(37.08 ± 13.49 45.63 ± 11.39, P=0.0003615)、心の健康(41.49 ± 8.32 46.55 ± 10.64, P=0.01402)は有意に改善した。

04 先天性魚鱗癬の診療ガイドライン策定のための道化師様魚鱗癬と魚鱗癬症候群の臨床疫学調査

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

名古屋大学¹⁾、順天堂大学(衛生学)²⁾ 順天堂大学(皮膚科)³⁾

我々は平成22年に先天性魚鱗癬の最重症型、道化師様魚鱗癬の全国疫学調査を実施し、平成17年から平成22年までの受療患者数推計を行った。平成27年度から、我々は、この平成22年の疫学調査時に道化師様魚鱗癬患者の受療を認めた施設および全国の大学皮膚科を対象として、道化師様魚鱗癬と魚鱗癬症候群について2段階に分けて臨床疫学調査を行った。第1次調査として基本的な患者情報と受療状況を調査し、100施設中77施設より回答を得た。該当症例ありと回答のあった施設を対象に、第2次調査として詳細な疫学調査を行い、21施設より計7疾患に関する情報を得た。また、今回の全国調査では、各症例において、現行の先

天性魚鱗癬重症度調査票による重症度と DLQI との相関を検討した。今回の報告では、現在までの全国疫学調査の結果について、包括的に報告する。

05 眼皮膚白皮症 4 型 (OCA4) 原因遺伝子の転写調節領域の解析

鈴木民夫、岡村 賢、林 昌浩、穂積 豊
山形大学

OCA4 は、*SLC45A2* を原因遺伝子とする常染色体劣性遺伝性疾患であり、日本人では OCA1 に次いで頻度が高い。これまでの我々の OCA 原因遺伝子変異スクリーニングにおいて、OCA を疑われた患者の中には *SLC45A2* のヘテロ接合性病的変異が一つのみ確認される症例 (suspected OCA4: sOCA4) が複数存在する。そこで我々は、sOCA4 患者における *SLC45A2* の上流 (転写調節領域) の塩基配列を調べたところ、4 塩基欠失多型が sOCA4 患者に多く認められ、この欠失は、ルシフェラーゼアッセイで有意な転写活性の低下を認めた。これらのことから、この 4 塩基欠失多型が OCA4 発症に関与しているものと推察された。

06 口腔粘膜を基質とした蛍光抗体間接法は粘膜類天疱瘡の血中自己抗体の検出に有用である

鎌口真由美、岩田浩明、氏家英之、清水 宏
北海道大学

本研究班の取り組みとして「類天疱瘡 (後天性表皮水疱症を含む) 診療ガイドライン」を策定し、本年 6 月に日本皮膚科学会雑誌にて発表した。粘膜類天疱瘡は類天疱瘡群の主要な病型のひとつとして類天疱瘡診療ガイドラインで取り扱われており、慢性に経過する表皮下 (粘膜上皮) 水疱が粘膜優位に生じる疾患である。粘膜類天疱瘡では血中抗体価が低値のことが多いため、通常の蛍光抗体間接法や ELISA/CLEIA 法ではしばしば血中自己抗体が検出されず診断に難渋する。今回、蛍光抗体間接法の基質として正常ヒト皮膚の代わりに正常ヒト口腔粘膜を用いたところ、粘膜類天疱瘡の血中自己抗体検出率が有意に上昇したので報告する。

07 DPP-4 阻害剤内服に着目した水疱性類天疱瘡の実態調査計画

杉山聖子、青山裕美
川崎医科大学総合医療センター

糖尿病治療薬であるジペプチジルペプチダーゼ 4(DPP-4)阻害薬内服中に発症する類天疱瘡(DPP-4 阻害剤関連 BP)が知られているが、その機序、病態、頻度は不明である。我々は2016年にDPP-4阻害剤関連BPを対象に小規模調査を行い、それらの結果を踏まえ全国調査を計画した。目的はDPP-4阻害剤関連BPの頻度、皮疹型、重症度、予後、治療の方向性を調査し、病態解明の一步とするためである。対象は2016年1月1日から12月31日の期間に、日本皮膚科学会認定主研修施設及び研修施設皮膚科において新規で水疱性類天疱瘡と診断された患者である。DPP-4阻害剤内服の有無や種類、発症時の年齢、皮疹型、重症度、抗体価(BP180NC16a、全長)、治療、治療経過などについて質問紙法を用いて調査を行い、DPP-4阻害剤中止だけで寛解するかといった対応策への疫学調査による根拠を収集する予定である。

08 弾性線維性仮性黄色腫診療ガイドラインの進捗状況と今後の展望

岩永 聰¹⁾、小池雄太¹⁾、大久保佑美¹⁾、鋤塚 大¹⁾、遠藤雄一郎²⁾、谷崎英昭³⁾、金田眞理⁴⁾、旗持 淳⁵⁾、三長孝輔⁶⁾、荻 朋男⁷⁾、山本洋介⁸⁾、池田聡司⁹⁾、築城英子¹⁰⁾、田村 寛¹¹⁾、前村浩二⁹⁾、北岡 隆¹⁰⁾、宇谷厚志¹⁾

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚病態学¹⁾、京都大学大学院医学研究科皮膚生命科学講座²⁾、大阪医科大学皮膚科³⁾、大阪大学大学院医学系研究科情報統合医学皮膚科学教室⁴⁾、獨協医科大学皮膚科⁵⁾、近畿大学医学部消化器内科⁶⁾、名古屋大学環境医学研究所発生・遺伝分野⁷⁾、京都大学医学部付属病院臨床研究総合センター⁸⁾、長崎大学大学院医歯薬学総合研究科循環器内科学⁹⁾、長崎大学大学院医歯薬学総合研究科眼科・視覚科学¹⁰⁾、京都大学医学部付属病院医療情報企画部¹¹⁾

当院では2010年より弾性線維性仮性黄色腫(PXE)の遺伝子診断を行い、全国のPXE患者の疫学調査を行ってきた。そのデータを基に2012年に診断基準を作成、2014年に診断基準を改訂した。2015年には、重症度判定基準を作成し、同年PXEは難病指定されることとなった。さらに、皮膚科医、眼科医、循環器内科医、消化器内科医ら17名からなるガイドライン作成委員の協力を得て皮膚科、眼科、循環器科、消化器科、産婦人科領域における診療ガイドラインの作成を行い、現在最終校正中である。研究分担者の交代後も、この1年間で新規に10名程度の追加登録を行い、遺伝子診断も継続している。今後も症例を蓄積し、

重症度や予後を規定する因子の解明を目指す予定である。

09 遺伝性血管性浮腫の治療実態調査と患者レジストリ構築について

岩本和真、秀 道広

広島大学

遺伝性血管性浮腫(HAE)は、非発作時には全く無症状であるが、突然気道に出現する浮腫のために死に至ることもある重篤な疾患である。さらに発作の頻度と重症度は症例毎、さらには時期によっても大きく変化するため、そのコントロールの仕方は大きな臨床的課題である。一般に、発作にはできるだけ早期にC1-INHまたはブラジキニン拮抗薬等の即効性のある薬剤を投与する必要があるが、我が国でこれらの治療ができる施設は限られている。近年、自己注射可能なブラジキニン拮抗薬、C1-INH製剤の長期予防投与の治験が行われ、近い将来我が国のHAEの治療環境は大きく変化する可能性がある。そこで、今後より適切な医療を提供する体制を構築するために患者申告による発作頻度と治療の実態についてアンケート調査を行なった。その調査を踏まえ、現在の患者の治療実態やQOLを調査、追跡するレジストリの構築を進めている。

10 指定難病申請の経過措置終了に伴う意見への対応：稀少疾患レジストリとバイオバンクの在り方を含めて

岩月啓氏

岡山大学

指定難病申請の経過措置終了に伴い、岡山県難病医療連絡協議会および岡山県医師会に多くの意見(大部分は苦情)が寄せられた。小職は、県医師会理事および難病克服事業の研究班のメンバーとして、県医師会代議員会と前述の連絡協議会において答弁を求められた(添付資料)。指定難病申請の内容変更に加えて、臨床研究中核病院と各施設のバイオバンクおよびAI導入により、稀少疾患の研究手法が変わろうとしている。今後のレジストリ、バイオバンク、ゲノム解析について、他の研究班と意見交換した。岡山県・岡山大学での難病医療の取り組みについて報告する。

11 稀少難治性皮膚疾患(天疱瘡、膿疱性乾癬、表皮水疱症、先天性魚鱗癬、類天疱瘡)のレセプトデータを利用した研究計画

黒沢美智子¹⁾、池田志孝²⁾、照井 正³⁾、青山裕美⁴⁾、天谷雅行⁵⁾

順天堂大学(衛生学)¹⁾、順天堂大学(皮膚科)²⁾、日本大学³⁾、川崎医科大学総合医療センター⁴⁾、慶應義塾大学⁵⁾

今年度、順天堂大衛生学講座で(株)日本医療データセンター(JMDC)が保有する300万件以上の健康保険組合レセプトデータ(2005年～2016年9月)のうち複数疾患について検討することになり、稀少難治性皮膚疾患について症例数を確認したところ、天疱瘡と類天疱瘡は各々約300例、膿疱性乾癬は約150例、表皮水疱症は約70例、先天性魚鱗癬は16例の検討が可能であることがわかった。このレセプトデータには性・年齢、入院・外来、傷病名、罹った病院の規模(病床数)、診療科、および治療法等の情報が含まれている。レセプトデータは症状や重症度は不明であるものの、治療法については薬剤名、検査、処置等の詳細な情報が得られる。しかし、他の難病で本レセプトデータと臨床調査個人票データの性・年齢分布を確認したところ大きく異なることが分かった。今後は症例登録のデータも含めた3種類のデータの特徴を踏まえた上で、補完的に利用することが望ましいと考える。

12 稀少難治性皮膚疾患の生体試料バンク共同事業の今後の展望

下村 裕¹⁾、武藤正彦¹⁾²⁾、秋山真志³⁾、天谷雅行⁴⁾、池田志孝⁵⁾、石河 晃⁶⁾、岩月啓氏⁷⁾、阿部理一郎⁸⁾、金田眞理⁹⁾、清水 宏¹⁰⁾、新関寛徳¹¹⁾、錦織千佳子¹²⁾、橋本 隆¹³⁾、松山晃文¹⁴⁾、山西清文¹⁵⁾

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

本研究班に設置されている「生体試料バンク」分科会は、武藤正彦山口大学名誉教授が中心となり平成21年度に設立されて以降、高品質な生体試料の収集・保管・分譲を内容とするバンク事業を運営してきた。本年度からは新たな研究代表者が下村になった。現在までに山口大学における倫理書類の変更が完了し、これから各協力施設に倫理書類の書き換えの依頼をさせていただく予定である。今後、研

究協力体制のさらなる強化、対象疾患の拡大、より円滑な試料収集および試料の有効利用などを実現することで本バンク事業を益々発展させ、稀少難治性皮膚疾患の調査研究に貢献することを目指す。

13 自己炎症性皮膚疾患の現状

金澤伸雄¹⁾、中谷友美¹⁾、原 知之¹⁾、稲葉 豊¹⁾、国本佳代¹⁾、古川福実¹⁾、田中克典²⁾

和歌山県立医科大学(皮膚科)¹⁾、和歌山県立医科大学(リウマチ膠原病内科)²⁾

当研究班が対象とする自己炎症性皮膚疾患 6 疾患のうち、クリオピリン関連周期熱症候群、TNF 受容体関連周期性症候群、ブラウ症候群の3疾患については、自己炎症性疾患の調査研究班(平家班)で MINDS に基づいたガイドラインが策定された。日本小児リウマチ学会の承認手続き中であるが、協力学会として日本皮膚科学会の参画を検討している。中條-西村症候群と化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・アクネ症候群の2疾患についても、同班で策定した診療フローチャートをもとにガイドラインにアップグレードする作業が始まった。今春、これら5疾患について全国の主要皮膚科を対象に診療実態調査を行ったので、その結果をガイドラインに反映させる予定である。残るウェーバー・クリスチャン病については、その存在を無視できない現状をふまえ、「ウェーバー・クリスチャン症候群」という新たな疾患概念として定義し直すことを提案する。

14 コケイン症候群患児をもつ親の QOL 評価

森脇真一

大阪医科大学

紫外線性 DNA 損傷の転写共益修復欠損で発症するコケイン症候群(CS)は極めて稀な遺伝性光線過敏症であり重篤な神経難病である。CS 患児の親の精神的・肉体的負担は多大であると推測されるが、これまで小児難病患者の親に対して QOL を評価した研究は少ない。

今回我々は、CS 患者家族会の協力を得て 10 名(8 家系)の CS 患者(6~27 歳)の両親(計 15 名)に対して、本邦でも頻用されている健康関連 QOL 尺度のひとつ、SF-8 を用いて QOL 状態を検討した。

その結果、身体的サマリースコア(PCS)、精神的サマリースコア(MCS)がそれぞれ7例/15例、8例/15例で基準値より低下し、特に患児と過ごす時間が長い母親では父親に比べてPCS、MCS低下例が多く、またMCS値の低下も著しかった。以上から、小児遺伝医療の現場においては患児のみならず患児の親に対してもきめ細かなケアが必要であることが示唆された。

15 掌蹠角化症の治療について

米田耕造¹⁾、坂本 圭¹⁾、金澤伸雄²⁾、須賀 康³⁾、山本明美⁴⁾、秋山真志⁵⁾、橋本 隆⁶⁾
大阪大谷大学薬学部臨床薬理学¹⁾、和歌山県立医科大学皮膚科学²⁾、順天堂大学医学部皮膚科³⁾、旭川医科大学皮膚科学⁴⁾、名古屋大学医学部皮膚科学⁵⁾、大阪市立大学医学部皮膚科学⁶⁾

われわれは、掌蹠角化症の診断基準・重症度分類の策定を行ってきた。重症度分類については、過角化病変部の面積、指趾の絞扼輪、爪変形、がん、心筋症、歯周病の程度等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。今年度は、掌蹠角化症の治療について EBM の検討を行った。レチノイド内服、活性型ビタミン D₃ 軟膏外用、サリチル酸ワセリン、切削術についてクリニカルクエスションを作成、その後文献を抽出、エビデンスレベルに基づき推奨度を決めた。レチノイド内服は推奨度 A、活性型ビタミン D₃ 軟膏外用、サリチル酸ワセリンはそれぞれ推奨度 C1、切削術は推奨度 C2 という結果であった。これらのデータは掌蹠角化症診療ガイドラインを作成する上で有益であると考えられる。

16 家族良性慢性天疱瘡・ダリエ病の汎発化・重症化因子

古村 南夫

福岡歯科大学総合医学講座皮膚科学分野

家族性良性慢性天疱瘡は、間擦部に皮疹がとどまらず汎発化すると汎発性家族性良性慢性天疱瘡と呼ばれることもあり、皮疹部への摩擦などの外力、発汗刺激および細菌感染が増悪因子として関与することが比較的多いとされる。難治性の二次感染や皮膚科での治療法の変更(医原性要因)をきっかけとして、汎発化あるいは重症化した家族性良性慢性天疱瘡の症例を供覧する。さらに重症化因子には、ダリエ病と共通する、あるいは家族性良性慢性天疱瘡やダリエ病に特異的なものがあり、

これまでの知見をもとに考察を加えた。

17 家族性化膿性汗腺炎の診断基準と重症度分類

葉山惟大、藤田英樹、照井 正

日本大学

化膿性汗腺炎は慢性、炎症性、再発性、消耗性の皮膚毛包性疾患であり、思春期以降に発症する。痛みと発赤を伴う病変が腋窩や鼠径部、臀部などアポクリン汗腺の多い部位に発生する。中でも セクレターゼ遺伝子に変異のある家族性化膿性汗腺炎は重症な傾向にあり、予後も悪い。我々の行った疫学調査では300例のうち12例に家族歴があった。うち1家系で遺伝子解析を行い、新規の セクレターゼ遺伝子異常を発見した。現在、本症に確立された治癒はなく、継続的に患者のQoLを障害する。今回、我々は家族性化膿性汗腺炎の診断基準と重症度分類を海外の報告、本邦における疫学調査の結果に基づいて作成した。

18 Gorlin 症候群と Cowden 症候群

立石千晴、鶴田大輔

大阪市立大学大学院医学研究科皮膚病態学

Gorlin 症候群は発達上の奇形と遺伝性高発癌性を持つ神経皮膚症候群である。発達上の奇形には手掌・足底皮膚小陥凹、二分肋骨ないし癒合肋骨、椎骨異常、顎骨嚢胞、大脳鎌石灰化があり、発癌には基底細胞癌、髄芽腫、卵巣腫瘍の発生がよく知られている。Cowden 症候群はPTEN 遺伝子変異により生じ、全身の過誤腫を特徴とする。顔面の外毛根鞘腫、肢端角化症、口腔粘膜乳頭腫、粘膜病変、Lermitte-Duclos disease を特徴とする。また、過誤腫性ポリポーシス、食道の白色扁平ポリポーシスもともなう。悪性腫瘍としては乳腺、甲状腺、子宮内膜、腎臓に生じることがある。今回、両症候群の診断基準案と重症度分類案を提示し、第一次調査と進行中の第二次調査の中間報告を行う。

19 スタージ・ウェーバー症候群 診断基準・重症度分類の厚労省3班合同案作成とGNAQ 遺伝子多施設共同の臨床研究

川上民裕

聖マリアンナ医科大学皮膚科大阪医科大学

スタージ・ウェーバー症候群には、厚労省研究班で橋本班・難治性てんかん班(井上班)・難治性血管腫血管奇形リンパ管腫班(三村班)の3班が関与していた。厚労省からの指導の元、3班間の折衝から統一診断基準・重症度分類を作成することができた。次いで日本皮膚科学会、日本形成外科学会、日本小児神経学会からの承認を得た。さらに、指定難病個人票内にこの新規診断基準・重症度分類が盛り込まれる予定である。

多施設共同臨床研究では、GNAQ 蛋白遺伝子の体細胞異常を検証している。高齢男性症例では皮膚組織から GNAQ 変異が検出された。しかし高感度ドロプレットデジタル PCR での血液・毛根解析では、GNAQ 変異は検出されなかった。若年女性症例では GNAQ 変異ではなく GNA 変異が検出された。GNA 変異は、先天性血管腫での報告がある。

本症候群は、皮膚科からは顔面ポートワイン斑のイメージが強い。実臨床では、てんかん外科的加療で脳外科が中心である。

20 先天性毛髪疾患

下村 裕

山口大学

われわれは、掌蹠角化症の診断基準・重症度分類の策定を行ってきた。重症度分類については、過角化病変部の面積、指趾の絞扼輪、爪変形、がん、心筋症、歯周病の程度等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。また、われわれは、2012年に掌蹠角化症の一亜型である先天性爪甲厚硬症の全国疫学調査を行い、昨年より掌蹠角化症についての全国疫学調査も開始している。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。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。今回われわれが施行した疫学調査により、本邦における掌蹠角化症の実態が次第に明らかになってきている。今後は二次調査を行い、詳細な患者情報の蓄積・登録を行なう予定である。

21 疱疹状皮膚炎

大畑千佳¹⁾、渡辺知佳子²⁾

久留米大学皮膚科¹⁾、防衛医大内科²⁾

これまで我々は、グルテン過敏性腸症(セリアック病)の合併が、ほぼ必発と言われる欧米の疱疹状皮膚炎患者に比べ、本邦の疱疹状皮膚炎ではその合併が極端に少ないということを報告している。しかし、欧米でも臨床症状のあまりはっきりしないグルテン過敏性腸症があることに加え、本邦では小麦消費量が欧米に比べて少ないため、臨床症状が顕在化しない潜在例がある可能性が考えられる。正確な合併の有無の検討には、血清学的検査と十二指腸生検が必要であるが、病理診断医の精度が統一されていないため、日常診療ではグルテン過敏性腸症の正確な診断が困難である。我々は、本邦における最大数のセリアック病の臨床研究報告を行ったセリアック病の専門医と共同研究を行うことで、本邦の疱疹状皮膚炎のグルテン過敏性腸症の合併について検討することを計画している。

22 疣贅状表皮発育異常症の遺伝子変異解析

中野 創

弘前大学

疣贅状表皮発育異常症(epidermodysplasia verruciformis, EV)はヒトパピローマウイルスに対する免疫異常に基づき、扁平な疣状病変が全身性に多発するきわめてまれな常染色体劣性遺伝性疾患である。原因遺伝子は *TMC6* と *TMC8* であるが、これまで国内外においてそれぞれの遺伝子について、8 および 10 個の変異が同定されているにすぎない。人種的には東洋人に多いことが示されている。EVは露光部に皮膚癌を発生しやすい高発癌性遺伝性疾患として知られており、患者マネジメント上注意すべき疾患である。今回は我々の施設における EV の遺伝子診断例を示しつつ、今後の診断を含めた諸問題についてディスカッションしていただきたいと考える。

稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班事務局

- ▷ 連絡先 (慶應義塾大学医学部皮膚科学教室)

住所: 〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35

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

担当: 山上 淳 yamagamijun@keio.jp

水野 華子 mitahana@keio.jp

皮膚の遺伝関連性稀少難治性疾患群の網羅的研究班事務局

- ▷ 連絡先 (大阪市立大学大学院医学研究科 皮膚病態学)

住所: 〒545-8585 大阪府大阪市阿倍野区旭町 1-4-3

TEL / FAX: 06-6646-6630

担当: 前川 志乃 maekawa.shino@med.osaka-cu.ac.jp