

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 30 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 天 谷 雅 行

平成 31 (2019) 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学教室 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	18
研究分担者 天谷雅行 慶應義塾大学医学部皮膚科学教室 教授	
研究分担者 山上 淳 慶應義塾大学医学部皮膚科学教室 専任講師	
・DPP4 阻害薬関連類天疱瘡の実態調査	21
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 川崎医科大学皮膚科 教授	
・膿疱性乾癬の疫学調査とQoL 調査とガイドラインの英語版の作成	24
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	
・表皮水疱症の疫学調査実施に向けた新規病型の文献調査と疫学調査要旨の 作成	28
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 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 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 黒沢美智子 順天堂大学医学部衛生学講座 准教授	

**・先天性魚鱗癬の重症度、患者 QOL の全国疫学調査と診断基準・重要度分類の
妥当性評価** 35

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
皮膚科学分野 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

・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 39

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

**・眼皮膚白皮症に関する研究：診療ガイドラインの啓蒙・普及と
患者レジストリ体制の構築をめざす。** 42

研究分担者 鈴木民夫 山形大学大学院医学系研究科
皮膚科学講座 教授

・遺伝性血管性浮腫の治療実態に関する研究 45

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

・先天性魚鱗癬の疫学研究：第 2 回全国疫学調査について 48

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
皮膚科学分野 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 54

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 30 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学教室	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 皮膚科学分野	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
	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	山形大学大学院医学系研究科皮膚科学講 座	眼皮膚白皮症
	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学教室	天疱瘡
研究協力者	久保 亮治	准教授	慶應義塾大学医学部皮膚科学教室	表皮水疱症
	谷川 瑛子	准教授	慶應義塾大学医学部皮膚科学教室	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30年4月1日から平成31年3月31日（3年計画の2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2年目に当たる本年度は、将来の診療ガイドラインに大きく影響を与えると考えられる天疱瘡・類天疱瘡に対するリツキシマブ治療の安全性・有効性に関する論文を発表できた。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おり、各疾患においてレジストリの構築も進んでいる。最終年度である来年度に向けて、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、難治性の天疱瘡・類天疱瘡に対するリツキシマブ治療の安全性・有効性の評価を行う。

[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施行する。

[膿疱性乾癬] 策定されたガイドラインの普及による治療水準の向上に努める。本年度は、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しつつ、疫学調査を計画する。

[先天性魚鱗癬] 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) の臨床疫学像、患者重症度、QOLを全国規模で調査し、以前に策定された診断基準および重症度分類の妥当性を検証する。

[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、診療ガイドラインが作成された。さらに最新の臨床研究に基づいた重症度規定因子や予後予測因子の検討を行う。

[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、患者レジストリの構築を進める。

[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等を検討する。本年度は水疱型を除く先天性魚鱗癬様紅皮症 (非水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症、葉状魚鱗癬、魚鱗癬症候群) について全国疫学調査を実施する。

[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] 国内4施設 (慶應義塾大学、久留米大学、岡山大学、北海道大学) において、難治性自己免疫性水疱症に対するリツキシマブの多施設共同非盲検非対照単群試験を施行した。主要評価項目は、重度の有害事象の発生率、リツキシマブ投与後40週における完全寛解率とした。

[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 (BPD AI)、自己抗体価などについての調査を行なった。

[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調査を行ない、重症度との比較を試みた。[表皮水疱症] 治験を行なっているAMED研究班および患者会等と連携し、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臨床調査票を送り、患者の臨床症状、重症度、QOL、診療実態等について検討した。対象となった症例について、重症度のQOLへの影響を解析した。

[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維持し、これまでの調査に基づいて作成されたガイドラインの普及に努めるとともに、予後予測因子などの解析を試みた。

[眼皮膚白皮症] 本研究班で以前作成し、日本皮膚科学会雑誌に掲載されている診療ガイドラインおよび補遺の普及に努めた。遺伝子診断の方法について、次世代シーケンサーを使用した網羅的解析方法に変更するとともに患者レジストリを構築した。

[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、発作時の質問票、患者 QOL 調査票を作成して、患者自身が入力したデータをレジストリシステム上で収集した。

2. 共通研究課題

[症例登録と疫学解析] 先天性魚鱗癬の全国疫学調査は、「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル」に基づいて実施した。[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), AE-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] 組み入れられた10例(尋常性天疱瘡3例、落葉状天疱瘡6例、水疱性類天疱瘡1例)のうち天疱瘡の症例5例で寛解が達成された。寛解に至らなかった症例でも、天疱瘡の患者4例では、臨床症状スコア、血清自己抗体価がともに改善しており、リツキシマブは有効と考えられた。安全性に関しては、合計で58の有害事象が報告され、そのうち30事象は感染症であった。重度の有害事象として、ニューモシスチス肺炎、化膿性肩関節炎に伴う敗血症性ショックが1例ずつ見られたが、適切に治療されて軽快した。

[類天疱瘡(後天性表皮水疱症を含む)] 調査の回答が得られた全国94施設で、一年間に診断された新規水疱性類天疱瘡患者は合計713名であり、そのうちDPP4阻害薬内服歴のある患者(DPP4i-BP)は243名(34.1%)であった。DPP4i-BPは男性に多く、非炎症型を呈する傾向にあった。内服しているDPP4阻害薬として、ビルダグリプチンが最多で、次いでリナグリプチン、シタグリプチン、テネリグリプチンの順に多かった。

[膿疱性乾癬] 初診時の発熱、白血球数とSF-36の各要素の得点との相関関係を分析したが、どの要素でも有意差はなかった。生物学的製剤の使用の有無について比較すると、日常役割機能において、生物学的製剤を使用していた群の方が、有意に点数が高かった。また膿疱性乾癬(汎発型)診療ガイドライン2014年版を英訳し、The Journal of Dermatology誌に掲載された。

[表皮水疱症] 皮膚に機械的水疱を形成する新たな遺伝性皮膚疾患

(Peeling skin disorders、Desmosomal disorders、Keratopathic disorders) を整理した。また、講演会・交流会等を通じて、患者会（あせび会、表皮水疱症友の会）との連携および情報交換に努めた。表皮水疱症患者の実態を把握するための疫学調査の準備を行った。

[先天性魚鱗癬] 全国の協力施設から送られた30症例の先天性魚鱗癬の臨床情報（調査票およびDLQIのデータ）について解析し、診断基準および重症度分類が妥当であることを確認した。また、重症度と患者QOLとの相関が明らかになった。

[弾性線維性仮性黄色腫] 2017年11月に公表された診療ガイドラインでは、皮膚、眼、心血管、消化管、産婦の領域ごとにクリニカルクエスチョン

(CQ) が作成されており、その情報に基づいて、レジストリへの患者情報の登録を進めた。

[眼皮膚白皮症] これまでに遺伝性色素異常症の原因として明らかになっている 32 種類の遺伝子を含むパネルを作成し、次世代シーケンサーを使用して解析する新しい方法を導入した。その結果をもとに、計 158 例の患者レジストリを構築した。

[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、本邦の HAE の実態に適した質問票の絞り込み、QOL 調査票などを検討した。他の希少疾患のレジストリシステムをもとに、2018 年 11 月より運用を開始した。

2. 共通研究課題

[症例登録と疫学解析] 全国の協力施設より送られた、非水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症59例、葉状魚鱗癬30例、道化師様魚鱗癬15名、魚鱗癬症候群85例

の調査票について解析した。年代では、男女とも10歳未満が最も多かった。10歳以上では、女性の割合が多い、全身性の皮疹が少ない、掌蹠角化がやや多い、といった特徴が見られた。

[生体試料蓄積] 2019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生体試料は、計 34 検体にとどまった。そのうち、研究目的で共同研究機関および第三者機関に分譲された試料は、それぞれ 5 検体と 1 検体のみであった。本バンク事業において、円滑かつ活発な試料の収集・保管および有効な試料の再利用が行われたとは言い難く、抜本的な見直しが必要という結論に達した。

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] 本邦において自己免疫性水疱症に対するリツキシマブの有効性を示した、初めての前向き研究である点から、将来の診療ガイドラインにおいて重要な研究となる。安全面において、リツキシマブ使用の際の感染症のリスクには十分に注意が必要と考えられた。また、リツキシマブの効果の違いから、保険適用拡大をめざした治験等の計画では、天疱瘡と類天疱瘡に分けた開発戦略が必要と考えられた。今後、再発・再燃を含めた長期予後に関する情報も集める必要があると考えられた。

[類天疱瘡（後天性表皮水疱症を含む）] 今回の調査では、DPP-4阻害薬内服後に発症した水疱性類天疱瘡が、全体の34.1%を占めた。実際の発症に関与しているかどうかは、今回の研究のみからでは不明である。治療においては、DPP-4阻害薬に関連した類天疱

瘡に対しては、ステロイド内服が選択されない傾向にあったが、その一方でDPP-4阻害薬内服の有無は臨床症状スコアとの相関は見られず、必ずしも軽症ということではない。これまでの報告にもある通り、DPP-4阻害薬の種類によって、類天疱瘡との関連に差があることが示唆された。

〔膿疱性乾癬〕患者のQOL調査では、以前の調査と比較して、全体的健康感、社会生活機能、心の健康に関しては有意な改善が見られた。今回の調査では、膿疱性乾癬の重症度とQOLとの相関については、統計学的に有意とは言えなかった。ただし、日常役割機能において、生物学的製剤を使用した群において有意に高得点であった。今後、生物学的製剤を使用する患者の背景などを考慮に入れた、継続的な調査が必要と考えられた。現在、前向き研究を計画中である。

〔表皮水疱症〕本邦では、診断基準および重症度判定基準で定義される表皮水疱症は11病型であるが、2014年の国際コンセンサス会議では18病型、さらに表皮内に水疱を形成する15病型が表皮水疱症関連病型として報告されている。今後、国際表皮水疱症分類コンセンサス会議における分類改訂内容を把握しつつ、本邦における分類を整理する必要がある。また、表皮水疱症疫学調査は、1994年以来実施されていないので、今後患者会との連携などを通じて、全体患者数および各病型患者数、臨床症状など罹患実態の把握を目的とした調査を行う必要が再認識された。

〔先天性魚鱗癬〕今回の調査により、病型間で臨床症状の多様性が見られるものの、いずれの病型においても、以前に策定された重症度分類が的確であり、患者QOLとも相関することが示された。今後、さらに症例数を増や

して情報を集積し、先天性魚鱗癬診療ガイドラインの策定をめざしていく。〔弾性線維性仮性黄色腫〕診療ガイドラインの公表により、各医療者が患者に対して質の高い診療を行うことができるようになってきたことは、レジストリ登録患者が増加していることからもうかがえる。今後は、これまでの遺伝子解析等の結果から、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〕これまで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、解析感度が上がった。従来の方法では原因遺伝子が見つからなかった67症例のうち、その半数で原因遺伝子が明らかにされた。今後も症例の蓄積に努め、レジストリの拡充をめざす。

〔遺伝性血管性浮腫〕これまで、本邦における遺伝性血管性浮腫の治療は、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、自己注射による在宅治療が導入され、発作の治療が在宅へ移行しつつある。今後、患者自身が入力したデータを活用して治療効果やQOLなどを検討できれば、よりよい医療の立案と提供につながると期待される。

2. 共通研究課題

〔症例登録と疫学解析〕本年度の先天性魚鱗癬に関する調査では重要な知見が得られたが、成長とともに軽症化するか、コロジオン児と死亡との関連について、といった疑問については、症例数の関係で、本研究で結論づけることは難しかった。今後、遺伝子情報を含む出生時からの追跡調査が必要と考えられた。

〔生体試料蓄積〕本バンク事業は、提供する試料が余剰試料であるにも関わらず、倫理審査や提供時のMTA手続きが煩雑であることから、各共同研究

機関から積極的な協力を得ることがきわめて困難であった。今後に向けて最も重要なのは、各研究機関に保管されている試料の情報をデータベース上で容易に把握できるシステムの構築と考えられた。

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。

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30年度）

論文発表

書籍（和文）：

1. 高木 敦, 池田志孝. Darier病. 秀 道広, 青山裕美, 加藤則人. エキスパートから学ぶ 皮膚病診療パワーアップ. 中山書店（東京）. 313-316, 2018
2. 池田志孝. 天疱瘡. 古川福実, 佐伯秀久. 皮膚疾患最新の治療 2019-2020. 南江堂（東京）. 121-123, 2018
3. 秀 道広. 蕁麻疹・血管性浮腫. 秀 道広・青山裕美・加藤則人. エキスパートから学ぶ 皮膚病診療パワーアップ. 中山書店（東京）. 167-172, 2018
4. 鈴木民夫. そばかす、肝斑、黒皮

症. 福井次矢, 高木 誠, 小室一成. 今日の治療指針 2019 私はこう治療している. 医学書院（東京）. 1291, 2019

5. 秀 道広. 蕁麻疹. 大嶋勇成, 宮地良樹. 皮膚科・小児科の専門医がやさしく教えるこどもの皮膚のみかた. 診断と治療社（東京）. 126-132, 2019

書籍（欧文）：

1. Hayashi M, Suzuki T: Albinism and Other Genetic Disorders of Pigmentation. Sewon Kang et. al., Fitzpatrick's Dermatology 9th Edition, Mc Graw Hill Education, 1309-1329, 2019

雑誌（和文）：

1. 濱野 優, 深井達夫, 神谷由紀, 須賀 康, 池田志孝. Punctate palmoplantar keratoderma の1例. 第32回角化症研究会 記録集. 121-124, 2018
2. 豊城舞子, 土橋人士, 池田志孝. アダリムマブ投与で間質性肺炎を生じ、その後セクキヌマブ治療が有効であった膿疱性乾癬の1例. 皮膚科の臨床. 60(10): 1577-1581, 2018
3. 豊城舞子, 土橋人士, 加賀麻弥, 田村直人, 池田志孝. ゴリムマブ投与により乾癬様皮疹を生じた掌蹠膿疱症性関節炎の1例. 皮膚科の臨床. 60(10): 1587-1591, 2018
4. 扇谷咲子, 池田志孝. 特集 乾癬治療の達人を目指す 3. 乾癬治療を整理しよう ⑤顆粒球単球吸着除去療法. 皮膚科の臨床. 60(10): 1507-1511, 2018
5. 扇谷咲子, 池田志孝. 妊婦に対するアフェレシス療法. 日本アフェレシス学会雑誌. 37(3): 210-221, 2018

6. 石河 晃. 表皮水疱症. 実践! 皮膚病理道場. 2: 175-176, 2018
7. 岩永 聰, 鍬塚 大, 大久保佑美, 小池雄太, 宿輪哲生, 鳥山史, 赤星吉徳, 穠山雄一郎, 今福 武, 宇谷厚志. Pseudoxanthoma Elasticum-like Papillary Dermal Elastolysis 8 例の検討-Pseudoxanthoma Elasticum との相違点を中心に-. 皮膚科の臨床. 60(9): 1408-1412, 2018
8. 小池雄太, 岩永 聰, 大久保佑美, 宮副治子. Pseudo-Pseudoxanthoma elasticum. 西日本皮膚科. 80(3): 179-180, 2018
9. 鈴木民夫, 阿部優子, 岡村 賢, 穂積 豊. ロドデノール(RD)誘発性脱色素斑. 皮膚病診療. 40: 51-54, 2018
10. 照井 正. 【Immunology～領域を超えた挑戦～】 Ps 領域 膿疱性乾癬の診断と治療. クリニシア. 65: 898-903, 2018
11. 秀 道広. 腫れやむくみ、腹痛を繰り返す難病の実態. 月刊 難病と在宅ケア. 23: 49-53, 2018
12. 岩本和真, 秀 道広. 遺伝性血管性浮腫の治療: イカチバント. 臨床皮膚科. 72: 111-114, 2018
13. 秀 道広. 序 ～血管性浮腫で進む病態の理解と診療ガイドラインの新展開～. アレルギー・免疫. 25: 1113-1116, 2018
14. 秀 道広, 福永 淳, 前原潤一, 江藤和範. 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相被盲検試験. アレルギー. 67: 139-147, 2018
1. Yamagami J, Nakamura Y, Nagao K, Funakoshi T, Takahashi H, Tanikawa A, Hachiya T, Yamamoto T, Ishida-Yamamoto A, Tanaka T, Fujimoto N, Nishigori C, Yoshida T, Ishii N, Hashimoto T, Amagai M: Vancomycin Mediates IgA Autoreactivity in Drug-Induced Linear IgA Bullous Dermatitis. J Invest Dermatol, 138 (7), 1473-1480, 2018
2. Horikawa H, Kurihara Y, Funakoshi T, Umegaki-Arao N, Takahashi H, Kubo A, Tanikawa A, Kodani N, Minami Y, Meguro S, Itoh H, Izumi K, Nishie W, Shimizu H, Amagai M, Yamagami J: Unique clinical and serological features of bullous pemphigoid associated with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. Br J Dermatol, 178 (6), 1462-1463, 2018
3. 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. Dermatol, 45 (3), 334-339, 2018
4. Murrell D F, Pena S, Joly P, Marinovic B, Hashimoto T, Diaz L A, Sinha A A, Payne A S, Daneshpazhooh M, Eming R, Jonkman M F, Mimouni D, Borradori L, Kim S C, Yamagami J, Lehman J S, Saleh M A, Culton D A, Czernik A, Zone J J, Fivenson D, Ujiie H, Wozniak K, Akman-Karakas A, Bernard P, Korman N J, Caux F, Drenovska K, Prost-Squarcioni C, Vassileva S, Feldman R J, Cardones A R, Bauer

雑誌 (欧文) :

- J, Ioannides D, Jedlickova H, Palisson F, Patsatsi A, Uzun S, Yayli S, Zillikens D, Amagai M, Hertl M, Schmidt E, Aoki V, Grando S A, Shimizu H, Baum S, Cianchini G, Feliciani C, Iranzo P, Mascaro J M, Jr., Kowalewski C, Hall R, Groves R, Harman K E, Marinkovich M P, Maverakis E, Werth V P: Diagnosis and Management of Pemphigus: recommendations by an International Panel of Experts. *J Am Acad Dermatol*, 2018
5. Spindler V, Eming R, Schmidt E, Amagai M, Grando S, Jonkman M F, Kowalczyk A P, Muller E J, Payne A S, Pincelli C, Sinha A A, Sprecher E, Zillikens D, Hertl M, Waschke J: Mechanisms Causing Loss of Keratinocyte Cohesion in Pemphigus. *J Invest Dermatol*, 138 (1), 32-37, 2018
 6. Kitashima D Y, Kobayashi T, Woodring T, Idouchi K, Doebel T, Voisin B, Adachi T, Ouchi T, Takahashi H, Nishifuji K, Kaplan D H, Clausen B E, Amagai M, Nagao K: Langerhans Cells Prevent Autoimmunity via Expansion of Keratinocyte Antigen-Specific Regulatory T Cells. *EBioMedicine*, 27, 293-303, 2018
 7. Hunefeld C, Mezger M, Muller-Hermelink E, Schaller M, Muller I, Amagai M, Handgretinger R, Rocken M: Bone Marrow-Derived Stem Cells Migrate into Intraepidermal Skin Defects of a Desmoglein-3 Knockout Mouse Model but Preserve their Mesodermal Differentiation. *J Invest Dermatol*, 138 (5), 1157-1165, 2018
 8. Payne AS, Kasperkiewicz M, Ellebrecht CT, Takahashi H, Yamagami J, Zillikens D, Amagai M: Authors' reply: Paraneoplastic autoimmune multi-organ syndrome is a distinct entity from traditional pemphigus subtypes. *Nat Rev Dis Primers*, 4, 18013, 2018
 9. Murase C, Takeichi T, Shibata A, Nakatochi M, Kinoshita F, Kubo A, Nakajima K, Ishii N, Amano H, Masuda K, Kawakami H, Kanekura T, Washio K, Asano M, Teramura K, Akasaka E, Tohyama M, Hatano Y, Ochiai T, Moriwaki S, Sato T, Ishida-Yamamoto A, Seishima M, Kurosawa M, Ikeda S, Akiyama M: Cross-sectional survey on disease severity in Japanese patients with harlequin ichthyosis/ichthyosis: syndromic forms and quality-of-life analysis in a subgroup. *J Dermatol Sci*, 92 (2), 127-133, 2018
 10. Takeichi T, Okuno Y, Kawamoto A, Inoue T, Nagamoto E, Murase C, Shimizu E, Tanaka K, Kageshita Y, Fukushima S, Kono M, Ishikawa J, Ihn H, Takahashi Y, Akiyama M: Reduction of stratum corneum ceramides in Neu-Laxova syndrome caused by phosphoglycerate dehydrogenase deficiency. *J Lipid Res*, 59 (12), 2413-2420, 2018
 11. Takeichi T, Honda A, Okuno Y,

- Kojima D, Kono M, Nakamura Y, Tohyama M, Tanaka T, Aoyama Y, Akiyama M: Sterol profiles are valuable biomarkers for phenotype expression of Conradi-Hünemann-Happle syndrome with EBP mutations. *Br J Dermatol*, 179 (5), 1186–1188, 2018
12. Taki T, Takeichi T, Sugiura K, Akiyama M: Roles of aberrant hemichannel activities due to mutant connexin26 in the pathogenesis of KID syndrome. *Sci Rep*, 8 (1), 12824, 2018
 13. Sakamoto A, Kato K, Hasegawa T, Ikeda S: An agonistic antibody to EPHA2 exhibits antitumor effects on human melanoma cells. *Anticancer Res*, 38 (6), 3273–3282, 2018
 14. Chieosilapatham P, Ikeda S, Ogawa H, Niyonsaba F: Tissue-specific regulation of innate immune responses by human cathelicidin LL-37. *Curr Pharm Des*, 24 (10), 1079–1091, 2018
 15. Nishioka I, Takai T, Maruyama N, Kamiyo S, Suchiva P, Suzuki M, Kunimine S, Ochi H, Shimura S, Sudo K, Ogawa H, Okumura K, Ikeda S: Airway inflammation after epicutaneous sensitization of mice requires protease activity of low-dose allergen inhalation. *J Allergy Clin Immunol*, 141 (6), 2271–2273 e2277, 2018
 16. 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 (1), 108–111, 2018
 17. Fujita H, Terui T, Hayama K, Akiyama M, Ikeda S, Mabuchi T, Ozawa A, Kanekura T, Kurosawa M, Komine M, Nakajima K, Sano S, Nemoto O, Muto M, Imai Y, Yamanishi K, Aoyama Y, Iwatsuki K; Japanese Dermatological Association Guidelines Development Committee for the Guidelines for the Management and Treatment of Generalized Pustular Psoriasis. Japanese guidelines for the management and treatment of generalized pustular psoriasis: The new pathogenesis and treatment of GPP. *J Dermatol*, 45 (11), 1235–1270, 2018
 18. Masunaga T, Kubo A, Ishiko A: Splice site mutation in COL7A1 resulting in aberrant in-frame transcripts identified in a case of recessive dystrophic epidermolysis bullosa, pretibial. *Journal of Dermatology*, 45 (6), 742–745, 2018
 19. Ueda K, Kawai T, Senno H, Shimizu A, Ishiko A, Nagata M: Histopathological and electron microscopic study in dogs with patellar luxation and skin hyperextensibility. *J Vet Med Sci*, 80 (8), 1309–1316, 2018
 20. Kurosawa M, Uehara R, Takagi A,

- Aoyama Y, Iwatsuki K, Amagai M, Nagai M, Nakamura Y, Inaba Y, Yokoyama K, Ikeda S: Results of a nationwide epidemiologic survey of autosomal recessive congenital ichthyosis and ichthyosis syndromes in Japan. *J Am Acad Dermatol*, 2018
21. Fukumoto T, Iwanaga A, Fukunaga A, Wataya-Kaneda M, Koike Y, Nishigori C, Utani A: First-genetic analysis of atypical phenotype of pseudoxanthoma elasticum with ocular manifestations in the absence of characteristic skin lesions. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 32 (4), e147-e149, 2018
22. Komori T, Dainichi T, Masuno Y, Otsuka A, Nakano H, Sawamura D, Ishida-Yamamoto A, Kabashima K: p.Glu477Lys mutation in keratin 5 is not necessarily mortal in generalized severe epidermolysis bullosa simplex. *J Dermatol*, 45(8), e209-e210, 2018
23. Hattori M, Ishikawa O, Oikawa D, Amano H, Yasuda M, Kaira K, Ishida-Yamamoto A, Nakano H, Sawamura D, Terawaki SI, Wakamatsu K, Tokunaga F, Shimizu A: In-frame Val216-Ser217 deletion of KIT in mild piebaldism causes aberrant secretion and SCF response. *J Dermatol Sci*, 91 (1), 35-42, 2018
24. Motegi S, Sekiguchi A, Fujiwara C, Yamazaki S, Nakano H, Sawamura D, Ishikawa O: A case of Birt-Hogg-Dubé syndrome accompanied by colon polyposis and oral papillomatosis. *Eur J Dermatol*, 28(5), 720-721, 2018
25. Komori T, Dainichi T, Otsuka A, Nakano H, Sawamura D, Ishida-Yamamoto A, Kabashima K: Mild dystrophic epidermolysis bullosa associated with homozygous gene mutation c.6216+5G>T in type VII collagen ultrastructurally suggestive of the decreased number of anchoring fibrils. *J Dermatol*, 45(11), e305-e306, 2018
26. Ujiie H, Muramatsu K, Mushiroda T, Ozeki T, Miyoshi H, Iwata H, Nakamura A, Nomoto H, Cho KY, Sato N, Nishimura M, Ito T, Izumi K, Nishie W, Shimizu H: HLA-DQB1*03:01 as a biomarker for genetic susceptibility to bullous pemphigoid induced by DPP-4 inhibitors. *J Invest Dermatol*, 138 (5) , 1201-1204, 2018
27. Sasaoka T, Ujiie H, Nishie W, Iwata H, Ishikawa M, Higashino H, Natsuga K, Shinkuma S, Shimizu H: Intravenous IgG reduces pathogenic autoantibodies, serum IL-6 levels, and disease severity in experimental bullous pemphigoid models. *J Invest Dermatol*, 138 (6), 1260-1267, 2018
28. Zheng M, Ujiie H, Muramatsu K, Sato-Matsumura KC, Maeda T, Ujiie I, Iwata H, Nishie W, Shimizu H: A possible association between BP230-type bullous pemphigoid and

- dementia: report of two cases in elderly patients. *Br J Dermatol*, 178 (6) , 1449–1450, 2018
29. Yasuno S, Yamaguchi M, Tanaka A, Umehara K, Okita T, Asano N, Kashiwagi K, Shimomura Y: Case of generalized pustular psoriasis that might have progressed from terbinafine-induced acute generalized exanthematous pustulosis. *J Dermatol*, 45(12), e328–e329, 2018
 30. Masaki T, Nakano E, Okamura K, Ono R, Sugasawa K, Lee MH, Suzuki T, Nishigori C: A case of xeroderma pigmentosum complementation group C with diverse clinical features. *Br J Dermatol*, 178 (6), 1451–1452, 2018
 31. Okamura K, Hayashi M, Nakajima O, Kono M, Abe Y, Hozumi Y, Suzuki T: A 4-bp deletion promoter variant (rs984225803) is associated with mild OCA4 among Japanese patients. *Pigment Cell Melanoma Res*, 32 (1) , 79–84, 2018
 32. Kido T, Miyagawa S, Goto T, Tamai K, Ueno T, Toda K, Kuratani T, Sawa Y: The administration of high-mobility group box 1 fragment prevents deterioration of cardiac performance by enhancement of bone marrow mesenchymal stem cell homing in the delta-sarcoglycan-deficient hamster. *PLoS One*, 3 (12), e0202838, 2018
 33. Ho YT, Shimbo T, Wijaya E, Ouchi Y, Takaki E, Yamamoto R, Kikuchi Y, Kaneda Y, Tamai K: Chromatin accessibility identifies diversity in mesenchymal stem cells from different tissue origins. *Sci Rep*, 8 (1), 17765, 2018
 34. Horiuchi T, Hide M, Yamashita K, Ohsawa I: The use of tranexamic acid for on-demand and prophylactic treatment of hereditary angioedema - a systematic review. *Journal of Cutaneous Immunology and Allergy*, 1, 126–138, 2018
 35. Yanase Y, Morioka S, Iwamoto K, Takahagi S, Uchida K, Kawaguchi T, Ishii K, Hide I, Hide M: Histamine and TLR ligands synergistically induce endothelial-cell gap-formation by the extrinsic coagulating pathway. *J Allergy Clin Immunol*, 141 (3) , 1115–1118, 2018
 36. 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. *World Allergy Organization J*, 11, 1–20, 2018
 37. Akiyama M: Early-onset generalized pustular psoriasis

- is representative of autoinflammatory keratinization diseases. *J Allergy Clin Immunol*, 143 (2), 809–810, 2019
38. Lilly E, Bunick CG, Maley AM, Zhang S, Spraker MK, Theos AJ, Vivar KL, Seminario-Vidal L, Bennett AE, Sidbury R, Ogawa Y, Akiyama M, Binder B, Hadj-Rabia S, Morotti RA, Glusac EJ, Choate KA, Richard G, Milstone LM: More than keratitis, ichthyosis, and deafness: multisystem effects of lethal GJB2 mutations. *J Am Acad Dermatol*, 80 (3), 617–625, 2019
 39. Maeda Y, Hasegawa T, Komiyama E, Hirasawa Y, Tsuchihashi H, Ogawa T, Kim J, Ando S, Nagasaka A, Miura N, Ikeda S: Analysis of finger vein variety in patients with various diseases using vein authentication technology. *J Biophotonics*, 12(4), e201800354, 2019
 40. Kaga K M, Ikeda S: Successful treatment with diclofenac sodium 1% gel of a case of suspected Darier disease. *Clin Exp Dermatol*, 44(4), 447–449, 2019
 41. Yoshida K, Sadamoto M, Sasaki T, Kubo A, Ishiko A: Junctional epidermolysis bullosa without pyloric atresia due to a homozygous missense mutation in ITGB4. *J Dermatol*, 46(2), e61–e63, 2019
 42. Yaginuma A, Itoh M, Akasaka E, Nakano H, Sawamura D, Nakagawa H, Asahina A: Novel mutation c.263A>G in the ACVRL1 gene in a Japanese patient with hereditary hemorrhagic telangiectasia 2. *J Dermatol*, 46(1), e22–e24, 2019
 43. Matsui A, Akasaka E, Rokunohe D, Matsuzaki Y, Sawamura D, Nakano H: The first Japanese case of familial porphyria cutanea tarda diagnosed by a UROD mutation. *J Dermatol Sci*, 93 (1), 65–67, 2019
 44. Bae JM, Oh SH, Kang HY, Ryoo YW, Lan CE, Xiang LH, Kim KH, Suzuki T, Katayama I, Lee SC: East Asia Vitiligo Association. Development and validation of the Vitiligo Extent Score for a Target Area (VESTA) to assess the treatment response of a target lesion. *Pigment Cell Melanoma Res*, 32 (2), 315–319, 2019
 45. Tsutsumi R, Sugita K, Abe Y, Hozumi Y, Suzuki T, Yamada N, Yoshida Y, Yamamoto O: Leukoderma induced by rhododendrol is different from leukoderma of vitiligo in pathogenesis: A novel comparative morphological study. *J Cutan Pathol*, 46 (2) , 123–129, 2019
 46. Okada A, Shimbo T, Endo M, Iwai S, Kitayama T, Ouchi Y, Yamamoto R, Takaki E, Yamazaki S, Nishida M, Wang X, Kikuchi Y, Tomimatsu T, Kaneda Y, Kimura T, Tamai K: Transcriptionally distinct mesenchymal stem/stromal cells circulate in fetus. *Biochem Biophys Res Commun*, 512 (2), 326–330, 2019
 47. Kurihara Y, Yamagami J,

Funakoshi T, Ishii M, Miyamoto J, Fujio Y, Kakuta R, Tanikawa A, Aoyama Y, Iwatsuki K, Ishii N, Hashimoto T, Nishie W, Shimizu H, Kouyama K, Amagai M: Rituximab therapy for refractory autoimmune bullous diseases: A multicenter, open-label, single-arm, phase 1/2 study on 10 Japanese patients. J Dermatol, 46 (2), 124-130, 2019

学会発表

1. 玉井克人: 骨髄間葉系幹細胞を標的とした体内再生誘導医療開発. 第72回日本口腔科学会学術集会, 2018年5月12日, 名古屋 (シンポジウム)
2. Tamai K: Tissue regeneration-inducing medicine for EB. JEFFERSON MATRIX SYMPOSIUM, Philadelphia, PA, USA, 2018/05/14
3. Yamagami J, Kurihara Y, Amagai M: Quantifying disease extent versus severity in pemphigus and pemphigoid. Pre IID meeting, Orlando, USA, 2018/05/15
4. Tamio Suzuki, et al. : Multiple MC1R variants associated with extensive freckles and red hair found in a Mongolian family. International Investigative Dermatology 2018, Rosen Shingle Creek Resort, Orlando, Florida, 2018/5/16-19
5. 玉井克人: 他家骨髄由来間葉系幹細胞を利用した表皮水疱症治療の可能性. 第66回日本輸血・細胞治療学会総会, 2018年5月25日, 宇都宮 (シンポジウム)
6. 玉井克人: 皮膚臓器の広がり: 皮膚から骨髄へ, 骨髄から皮膚への時空的広がり. 第117回日本皮膚科学会総会, 2018年5月31日, 広島 (会頭特別企画)
7. 鈴木民夫: 第117回日本皮膚科学会総会学術大会 EL2: 白斑の up to date 「日本白斑学会設立の経緯と目指すところ」. リーガロイヤルホテル広島, 2018年5月31日, 広島
8. 玉井克人: 骨髄間葉系幹細胞の基礎と臨床. 第117回日本皮膚科学会総会, 2018年6月2日, 広島 (教育講演)
9. Tamio Suzuki: Hereditary hypopigmentary disorders: a better understanding from a genetic view. 5th Eastern Asia Dermatology Congress, Dianchi International Convention & Exhibition Center, Kunming, China, 2018/6/20-23
10. 澤村大輔: 遺伝子解析を行った皮膚疾患: 最近の症例を中心に. 日本皮膚科学会北陸地方会第458回例会 (平成30年度北陸地方会生涯教育講演会), 2018年6月24日, 金沢大学附属病院外来診療棟 (金沢市)
11. 澤村大輔: 遺伝子解析と皮膚疾患 乾癬も含めて. 日本皮膚科学会第390回新潟地方会, 2018年6月30日, ホテルイタリア軒 (新潟市)
12. 足立太起, 中村元泰, 今井俊輔, 栗田昂幸, 中田 茅, 赤芝知己, 志水陽介, 伊藤 崇, 中川真理, 石河 晃: 表皮水疱症患者に生じた SCC. 第34回日本皮膚悪性腫瘍学会学術大会, 2018年7月6日 浜松
13. 玉井克人: 表皮水疱症の再生医療. 第39回日本炎症・再生医学会, 2018年7月11日, 東京 (シンポジウム)
14. 玉井克人: 表皮水疱症に対する再生医療および遺伝子治療の展望. 第42回日本小児皮膚科学会学術

- 大会, 2018年7月14日, 東京(教育講演)
15. 村田真美, 浅野伸幸, 下村 裕, 氏家英之: 眼粘膜症状を呈した後天性表皮水疱症の1例. 第176回日本皮膚科学会山口地方会, 2018年7月22日, 山口大学
 16. 玉井克人: Circulating mesenchymal stem cells: their function and possibility as a target of gene therapy. 第24回日本遺伝子細胞治療学会学術集会, 2018年7月28日, 東京(シンポジウム)
 17. Tamai K: Circulating mesenchymal stem cells: their function and possibility as a target of gene therapy. The 24th Annual Meeting of Japan Society of Gene and Cell Therapy, Tokyo, 2018/7/28
 18. Tamai K: Investigator initiated clinical trial for the novel peptide drug mobilizing mesenchymal stem cells from bone marrow to accelerate tissue regeneration. 5th TERMIS World Congress 2018, 2018/9/7
 19. 玉井克人: Investigator initiated clinical trial for the novel peptide drug mobilizing mesenchymal stem cells from bone marrow to accelerate tissue regeneration. 第5回 TERMIS World Congress 2018, 2018年9月7日, 京都(シンポジウム)
 20. 横田真樹, 市村知佳, 吉野春香, 木村理沙, 石河 晃: 痒疹型優性栄養障害型表皮水疱症の1例. 第881回日本皮膚科学会東京地方会, 2018年9月8日, 東京
 21. oshida K, Sadamoto M, Sasaki T, Kubo A, Ishiko A: Electron microscopy and immunohistochemistry provided a clue to the diagnosis of junctional epidermolysis bullosa without pyloric atresia due to a homozygous missense mutation in ITGB4. 7th Joint Meeting of SSSR & SCUR, Asahikawa, Japan, 2018/10/4
 22. 玉井克人: 表皮水疱症の少年との出会い: 難病治療の夢を追いかけて. 第82回日本皮膚科学会東部支部学術大会, 2018年10月6日, 旭川
 23. Tamio Suzuki: Chemical vitiligo: instructive evidence that we have learned from Rhododendrol-induced leukoderma. The 70th KDA Annual Autumn Meeting Seoul COEX Intercontinental Hotel, Seoul, Korea, 2018/10/20-21
 24. 玉井克人: 壊死表皮と骨髄間葉系幹細胞のクロストークによる表皮再生メカニズム. 第41回日本分子生物学会年会, 2018年11月30日, 横浜
 25. 濱川菜桜, 古結敦士, 山崎千里, 磯野萌子, 久保田智哉, 高橋 正紀, 真鍋史朗, 武田理宏, 松村泰志, 今村幸恵, 山本ベバリー・アン, 岩本和真, 秀 道広, 加藤和人: ICTを利用した患者参加型の医学研究の実践. 日本難病医療ネットワーク学会機関誌(2188-1006)6巻1号 Page130(2018.11)
 26. 玉井克人: 壊死細胞と骨髄間葉系幹細胞のクロストークメカニズムを利用した表皮水疱症治療薬開発. 第82回日本皮膚科学会東京支部学術大会, 2018年12月1日, 東京(シンポジウム)
 27. 玉井克人: 末梢循環間葉系幹細胞誘導医薬による抗加齢医療の

- 可能性. 第3回日本抗加齢協会
フォーラム, 2018年12月15日,
大阪
28. 三好由華, 下村 裕, 富永和行:
BP180のNC16Aドメイン以外に対
する自己抗体を検出した水疱性
類天疱瘡の1例. 第178回日本皮
膚科学会山口地方会, 2019年3
月3日, 山口大学
29. 澤村大輔: 表皮水疱症における臨
床症状の発症時期に関して. 第15
回加齢皮膚医学研究会, 2019年3
月9-10, くまもと森都心プラザ
(熊本市)
30. 玉井克人: 生体内組織幹細胞補充
メカニズムを利用した幹細胞再
生誘導医薬開発. 第18回 日本再
生医療学会総会, 2019年3月21
日, 神戸 (シンポジウム)
31. 玉井克人: 重症劣性栄養障害型表
皮水疱症に対する他家骨髄間葉
系幹/間質細胞移植. 第18回 日
本再生医療学会総会, 2019年3
月23日, 神戸 (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

難治性自己免疫性水疱症に対するリツキシマブ療法の安全性・有効性の検討

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

研究要旨

リツキシマブは、ヒト CD20 に対するモノクローナル抗体で、特に天疱瘡においては海外で多数の有効例が報告され、確立された治療法となっている。しかし日本において保険診療下で投与することは不可能であり、難治例への使用が切望されてきた。本研究では、国内 4 施設の多施設共同非盲検非対照単群試験により、難治性自己免疫性水疱症に対するリツキシマブの安全性および有効性を評価した。本研究に組み入れられた治療抵抗性の自己免疫性水疱症患者 10 例（尋常性天疱瘡 3 例、落葉状天疱瘡 6 例、水疱性類天疱瘡 1 例）のうち、5 例でリツキシマブ投与 40 週後に寛解が得られた。寛解に至らなかった 5 例においても、天疱瘡患者 4 例では、臨床症状スコアおよび血清自己抗体価の改善が見られた。重度の有害事象としてニューモシスチス肺炎と化膿性肩関節炎による敗血症性ショックが観察され、感染症リスクへの対策の必要性をあらためて認識させられた。本研究は、日本において自己免疫性水疱症に対するリツキシマブの有効性を示した初めての前向き研究であり、将来の天疱瘡・類天疱瘡治療を考える上で重要と考えられる。

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
神山圭介 慶應義塾大学病院臨床研究推進センター 教授
橋本 隆 久留米大学医学部皮膚科 教授
岩月啓氏 岡山大学医学部皮膚科 教授
清水 宏 北海道大学医学部皮膚科 教授

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り、重症例・治療抵抗例においては、免疫抑制薬、血漿交換療法、免疫グロブリン大量療法などが併用される。しかし、ときに既存の治療法のみでは病勢をコントロールすることが困難な症例が存在し、その対処法が必要となっている。

リツキシマブは、ヒト CD20 に対するモノクローナル抗体であり、B 細胞を枯渇させることにより、自己免疫性水疱症（特に天疱瘡）に対する有効例が報告されてきた。しかし、海外では適用外使用が行われてきた背景があり（ただし 2018 年 6 月に米国で認可された）、日本においてリツキシマブ

A. 研究目的

天疱瘡・類天疱瘡をはじめとする自己免疫性水疱症は、自己抗体により皮

を自己免疫性水疱症に使用するのには保険診療上不可能であった。

本研究の目的は、難治性自己免疫性水疱症に対するリツキシマブの安全性・有効性の評価であり、さらに将来の日本におけるリツキシマブの保険適用の拡大が最終目標である。

B. 研究方法

国内4施設（慶應義塾大学、久留米大学、岡山大学、北海道大学）において、多施設共同非盲検非対照単群試験として行われた。研究対象は、定められた組み入れ基準を満たし、除外基準に当てはまらない尋常性天疱瘡（PV）、落葉状天疱瘡（PF）、水疱性類天疱瘡（BP）の症例である。主要評価項目は、重度の有害事象（グレード3以上）の発生率、およびリツキシマブ投与後40週における完全寛解率とした。

（倫理面への配慮）

本研究は、慶應義塾大学医学部、久留米大学医学部、岡山大学医学部、北海道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

研究期間（2010年から2013年）に本研究に組み入れられた10例（男5例、女5例）の内訳は、PV3例、PF6例、BP1例となっていた。平均年齢は49歳（範囲：32～73歳）で、全員が再発のためプレドニゾロン（PSL）を10mg/日まで減量できない症例であった。10例中8例で免疫抑制薬を併用しており、臨床症状スコアPDAI（pemphigus disease area index）の中間値は15（範囲：6～24）、ELISA法で測定された血清自己抗体価の中間値は199（範囲：42～625）となっていた。

リツキシマブ投与後40週の時点で、10例中5例（PV1例、PF4例）が寛解

を達成した。寛解した症例では、リツキシマブ投与後4週から24週でPDAIが0となり、血清自己抗体価（ELISA法）は投与後6週で治療開始前の25%まで減少していた。寛解を達成できなかった5例のうち天疱瘡患者4例では、PSLを10mg/日に減量した上で、PDAI、血清自己抗体価ともに改善していることが観察された。BPの症例は、リツキシマブ投与後36週で病勢の悪化が見られ、ロキシスロマイシンが投与されたため試験逸脱となった。

安全性に関しては、合計で58の有害事象が報告され、そのうち30事象は感染症であった。すべての症例が、軽度の有害事象を経験していた。グレード3以上の有害事象は6事象で、入院加療を必要とした重度の有害事象を生じたのは、ニューモシスチス肺炎と化膿性肩関節炎に伴う敗血症性ショックを生じた2例であった。すべての感染症は適切に治療されて軽快した。

D. 考察

本研究は、日本において自己免疫性水疱症に対するリツキシマブの有効性を示した初めての前向き研究である。既存治療ではPSL10mg/日以下で病変が出ない状態（寛解）を達成できなかった天疱瘡の症例において、リツキシマブは臨床症状スコア、血清自己抗体価のいずれも改善させた。海外からの既報に比べて、寛解率がやや低め（50%）となったが、本研究における寛解は、臨床症状スコアPDAIに基づいて厳密に定義されていることに起因していると思われる。

いくつかの課題も見えてきた。まず、本研究でBP症例における治療成績が天疱瘡に比べて劣っていたことから、天疱瘡と類天疱瘡ではリツキシマブの効果に違いがあると考えられた。今

後、保険適用拡大をめざした治験等を計画する際には、天疱瘡と類天疱瘡に分けた開発戦略が必要であろう。また本研究では、リツキシマブが遅効性であることに配慮して、投与に際してPSLを一時的に増量するプロトコールが採用されていたが、今後リツキシマブの効果を正確に評価するためにはステロイドの増量は避けるべきであろう。さらに安全面において、特に感染症予防対策の徹底が必要と考えられた。なお海外では、リツキシマブ投与の数ヶ月後に40%程度の症例で再発が見られるとの報告も見られる。本研究は再発・再燃については観察項目としていなかったが、今後は長期予後に関する情報も集める必要があるだろう。

E. 結論

本研究の結果から、リツキシマブは難治性・治療抵抗性の自己免疫性水疱症に対する有用な治療法と考えられた。ただし、投与後の感染症のリスクには十分に注意が必要である。安全性および有効性についてのエビデンスを集めるため、今後さらに大規模かつ長期間の観察研究の実施が期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表（平成30年度）

論文発表

Kurihara Y, Yamagami J, Funakoshi T, Ishii M, Miyamoto J, Fujio Y, Kakuta R, Tanikawa A, Aoyama Y, Iwatsuki K, Ishii N, Hashimoto T, Nishie W, Shimizu H, Kouyama K, Amagai M: Rituximab therapy for refractory autoimmune bullous diseases: A multicenter, open-label, single-arm, phase 1/2 study on 10 Japanese patients. *J Dermatol*, 46(2), 124-130, 2019

学会発表

Yamagami J, Kurihara Y, Amagai M. Quantifying disease extent versus severity in pemphigus and pemphigoid. Pre IID meeting, Orlando, USA, 2018/5/15

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 清水 宏 北海道大学大学院医学研究院 皮膚科学教室 教授
青山裕美 川崎医科大学皮膚科 教授

研究要旨

DPP4 阻害薬を内服中に発症する類天疱瘡の報告が相次いでおり、その特徴を解析するため実態調査を実施した。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年に水疱性類天疱瘡と診断された患者である。回答施設は94施設で、計713例の水疱性類天疱瘡患者が集積され、現在解析を行っている。

研究協力者

杉山聖子 川崎医科大学皮膚科 講師

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。近年、糖尿病治療薬のジペプチジルペプチダーゼ 4 (DPP4) 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。

DPP4 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、DPP4 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。DPP4 阻害薬（グラクティブ、ジ

ヤヌビア、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患者の両者が対象で、質問紙法（郵送）を用いて既存情報を収集した。

調査票の項目としては、BP診断時のDPP4 阻害薬内服の有無と種類、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（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

対象施設 669 施設中、参加表明施設は 131 施設であった。回答施設は 94

施設であり回収率は71.8%であった。一年間の新規BP患者症例数は、713人（施設平均7.56人）で、主研修施設（37施設）で358人（施設平均9.67人）、研修施設（57施設）355人（施設平均6.22人）、全体であった。そのうちDPP4阻害薬内服歴のあるBP（DPP4iBP）は243人（34.1%）、DPP4阻害薬内服歴のないBP（Non-DPP4iBP）は461人（64.6%）、無回答9人（1.3%）であった。平均年齢はDPP4iBPとNon-DPP4iBPで有意差はなく、性別は有意にDPP4iBPで男性が多かった。DPP4阻害薬内服の有無とBPDAIについて検討すると、皮膚びらん水疱スコア、皮膚膨疹紅斑スコア、粘膜びらん水疱スコアいずれも有意差はなかった。DPP4阻害薬内服の有無と皮疹型（炎症型皮疹、非炎症型皮疹）について検討するとDPP4iBPで非炎症型皮疹が多かった。炎症型皮疹を呈する例のほうが非炎症型皮疹よりも皮膚びらん水疱スコア、膨疹紅斑スコアが高く、粘膜びらん水疱スコアとは関連性はみられなかった。抗BP180NC16a抗体、抗BP180全長抗体の値はDPP4阻害薬内服の有無との関連は見られなかった。抗BP180NC16a抗体陰性では非炎症型皮疹を呈する傾向にあった。

DPP4iBPにおけるDPP4阻害薬の種類はビルダグリプチンが最多で、ついでリナグリプチン、シタグリプチン、テネリグリプチンの順であった。

D. 考察

DPP4iBPはBP全体の34.1%あり、男性に多く、非炎症型皮疹の頻度が多いことが示された。また治療においてステロイド内服を選択されない傾向にあったが、一方で、DPP4阻害薬内服の有無はBPDAIに関与せず、DPP4iBPは軽症というわけではない。

これに関しては、今回の調査が日本

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ける調査であり、DPP4阻害薬内服に着目した調査であったため、選択バイアス、特にreferral filter biasや情報バイアス、特にobserver biasがかかって、重症患者やDPP4阻害薬内服患者が多くなっている可能性を否定することはできない。

炎症型皮疹の場合にBPDAIの皮膚膨疹紅斑スコアが高くなることは、炎症型皮疹を「蕁麻疹様紅斑や水疱周囲の紅斑がないかあっても乏しい水疱」と定義しているため、当然の結果ともいえる。

治療経過については、現在解析中である。

また、今回DPP4iBPをDPP4阻害薬内服群として定義した。そのため、その中にはDPP4阻害薬がBPの発症に直接的に関与していない例も含まれていると考えられ、真のDPP4iBPとのヘテロな疾患集団と考えられる。発症に関与する因子について基礎的な研究の蓄積が必要であろう。

DPP4iBPにおける内服薬の種類は、ビルダグリプチンとリナグリプチンで過半数を超え、シタグリプチン、テネリグリプチンと続いた。厚生労働省ホームページ第三回NDBオープンデータを参照すると、H27年度処方量はシタグリプチンが最多で、ビルダグリプチン、アログリプチンと続いている。薬剤によりBP惹起しやすさに差がある可能性はあり、追加検討が必要であろう。

E. 結論

DPP4iBPのうち、中止や軽微な治療のみで寛解する一群が一定数あることが示された。BPDAIが低く、抗BP180NC16a低値の例には中止して注意深く観察することで寛解に至る傾

向がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表（平成 30 年度）

論文発表

なし

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 調査とガイドラインの英語版の作成

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

SF-36 を用いた膿疱性乾癬患者の QoL 調査を行い、10 年前のデータと比較し QoL が改善しているかを調べた。昨年度までの調査で SF-36 の各要素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が、日本国民の平均と比較すると依然として低いことが分かった。さらに重症度や生物学的製剤との関連性について調べたところ、生物学的製剤を使用している群の方が日常役割機能の点数が高かった。また膿疱性乾癬（汎発型）診療ガイドラインの英訳を行った。

研究協力者

平井陽至 岡山大学皮膚科 助教
葉山惟大 日本大学皮膚科 助教

A. 研究目的

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が目的とする。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 は健康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 に適応となっている現在において患者の QoL がどのように変化したかを解析する。H28 年から H30 年までに計 85 名の患者のデータが集まった（現調査）。現調査と旧調査を比較したところ SF-36 の各要素は平均値のみで比較すると現調査群の方が旧調査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ことが分かった（図 1）。さらに重症度や生物学的製剤との関連性

について調べた。

また本邦において膿疱性乾癬（汎発型）のガイドラインが策定されている。本邦での診療内容を広く世界に配信するために英訳を行った。

B. 研究方法

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。ある時点での治療の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。

昨年度までの研究で重症度との比較を試みた。重症度は欠損データが多いため、初診時の発熱の有無、初診時の白血球数を使用し分析した。また生物学的製剤使用との関連性を調べた。

ガイドラインの英訳を作成した。日本語版のガイドラインの作成から数年たったため新たに抗 IL-17 抗体製剤について書き加えた

(倫理面への配慮)

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) 初診時の発熱、初診時の白血球の数と SF-36 の各要素の得点との相関関係を分析したが、どの要素でも有意な差はなかった。

生物学的製剤を使用している患者と使用していない患者で検定したところ、日常役割機能において、生物学的製剤を使用していた群の方が有意に点数が高かった (43.9:37.5, $P=0.047$)。

(2) 膿疱性乾癬 (汎発型) 診療ガイドライン 2014 年版を英訳し、抗 IL-17 抗体製剤の項を追記した。本稿は The Journal of Dermatology 誌に掲載された (Fujita H et al. Japanese guidelines for the management and treatment of generalized pustular psoriasis. *J Dermatol.* 2018;45: 1235-70.)。

D. 考察

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。我々は旧調査群で下位尺度が低下していることを報告している。昨年度までの調査でこれらの要素の平均値のみで比較すると現調査群の方が旧調査群よりも総じて点数が高いことが分かった。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かった。今回はさらに重症度などとの相関を調べたが、統計学的に有意な差はなかった。これは本調査が横断的な調査であり、治療中の患者が多くを占め、重症度が必ずしも病勢の活動時期と一致していないためと考えられる。前向き調査にてさらにデータを集める必要がある。

さらに生物学的製剤との関連性を検索した。日常役割機能において、生物学的製剤を使用していた群の方が有意に点数が高かった。一般的に生物学的製剤は重症な患者に用いることが多いため、バイアスが存在する可能性がある。これらのバイアスを回避するためには一人の患者の継続的なデータが必要である。現在、初診、再発の患者を対象とした前向き研究を行っている。

E. 結論

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、今後その要因の検索とその解決に向けた対策が必要である。

膿疱性乾癬 (汎発型) 診療ガイドラ

イン 2014年版を英訳し、抗IL-17抗体製剤の項を追記した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表 (平成 30 年度)

論文発表

1. Hideki Fujita, Tadashi Terui, Koremasa Hayama, Masashi Akiyama, Shigaku Ikeda, Tomotaka Mabuchi, Akira Ozawa, Takuro Kanekura, Michiko Kurosawa, Mayumi Komine, Kimiko Nakajima, Shigetoshi Sano, Osamu Nemoto, Masahiko Muto, Yasutomo Imai, Kiyofumi Yamanishi, Yumi Aoyama, Keiji Iwatsuki. Japanese guidelines for the management and treatment of generalized pustular psoriasis: The new pathogenesis and treatment of GPP. J Dermatol. 2018;45: 1235-70.
2. Tamayo Yamashita, Toshihisa Hamada¹, Yuka Maruta, Ai Kajita, Yoji Hirai, Shin Morizane, Soichiro Watanabe, Kazumitsu Sugiura, Keiji Iwatsuki. An effective and promising treatment with adalimumab for impetigo herpetiformis with postpartum flare-up. Int J Dermatol. 2019; 58:350-353.

3. 照井 正: 【Immunology～領域を超えた挑戦～】 Ps 領域 膿疱性乾癬の診断と治療. クリニシア ン. 2018; 65:898-903.

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 : SF-36 の各要素 旧調査群と現調査群の比較

	人数	PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH
生物学的製剤の利用有	38	46.9	43.9	44.8	43.0	43.5	47.7	41.4	44.7
生物学的製剤の利用無	47	20.5	37.5	45.0	44.1	47.5	45.3	39.2	33.9
p値	85	0.144	0.047	0.953	0.591	0.119	0.367	0.548	0.414

表 1 生物学的製剤使用との関連

PF: 身体機能、RP: 日常役割機能、BP: 体の痛み、GH: 全体的健康感、VT: 活力、
SF: 社会生活機能、RE: 日常役割機能 (精神)、RE: 心の健康

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

表皮水疱症の疫学調査実施に向けた新規病型の文献調査と疫学調査要旨の作成

研究分担者 澤村大輔 弘前大学大学院医学研究科皮膚科学講座 教授
石河 晃 東邦大学医療センター大森病院皮膚科 教授
玉井克人 大阪大学大学院医学系研究科寄附講座 教授
黒沢美智子 順天堂大学医学部衛生学講座 准教授

研究要旨

表皮水疱症は、皮膚基底膜領域接着構造蛋白の遺伝的欠損ないし機能破綻により、日常生活の外力で皮膚に水疱・潰瘍を形成する遺伝性水疱性皮膚疾患の総称である。組織学的水疱形成レベルにより、単純型、接合部型、栄養障害型の主要3病型に分類される。また、poikilodermaと光線過敏を特徴とするキンドラー症候群が表皮水疱症の病型に追加された。近年、皮膚に機械的水疱を生じる新たな遺伝性皮膚疾患が複数同定されており、これらを表皮水疱症の病型とするかどうかは国際的な議論となっている。平成30年度は、これら新規遺伝性水疱性疾患について文献的整理をすすめつつ、本邦における表皮水疱症各病型の実態を調査するための疫学調査実施に向けて、表皮水疱症患者会との連携を深めると共に、疫学調査内容の要旨を作成した。

A. 研究目的

表皮水疱症は、表皮基底層で水疱を形成する単純型、表皮・基底膜間で水疱を形成する接合部型、基底膜直下の真皮内で水疱を形成する栄養障害型、いずれのレベルでも水疱を形成し、poikilodermaと光線過敏を特徴とするキンドラー症候群に分類される。

近年、皮膚に機械的水疱を形成する多くの新しい遺伝性疾患の原因遺伝子が同定され、表皮水疱症の病型に含めるかどうか国際的に議論されている。平成30年度は、これらの新規表皮水疱症関連疾患を現在の表皮水疱症主要4病型に追加すべきかの議論を進めることを目的に文献的整理を進めた。

一方、本邦における表皮水疱症の疫

学調査は平成6年以降実施されておらず、表皮水疱症各病型の患者数やその重症度の現状把握は、現在の表皮水疱症医療における在宅難治性皮膚疾患処置指導管理、さらに今後の治療法開発の観点からも極めて重要である。平成30年度は、今後進める表皮水疱症疫学調査に向けて患者会との連携を深めると共に、疫学調査実施内容の要旨を作成した。

B. 研究方法

1) 表皮水疱症関連新疾患の整理

新たな表皮水疱症関連疾患については、文献調査に基づき、その水疱形成部位の組織学的レベルについて整理した。

2) 表皮水疱症疫学調査のための準備

本邦における表皮水疱症患者数とその内訳に関する最新情報を得て、医療行政や新たな治療法開発の基盤を整備するため、本邦に存在する二つの表皮水疱症患者会である「あせび会」と「表皮水疱症友の会」との連携を進めた。また、表皮水疱症疫学調査内容の要旨作成を進めた。

(倫理面への配慮)

患者の同意が必要な臨床研究は実施していない。

C. 研究結果

1) 皮膚に機械的水疱を形成する新たな遺伝性皮膚疾患の整理

現在本邦の表皮水疱症診断基準で定義している病型と原因分子は、単純型:Keratin 5 (*KRT5*)、14 (*KRT14*)、Plectin (*PLEC*)、接合部型:Laminin332 (*LAMA3*, *LAMB3*, *LAMC2*)、Type XVII collagen (*COL17A1*)、Integrin $\alpha 6 \beta 4$ (*ITGA6*, *ITGB4*)、栄養障害型: Type VII collagen (*COL7A1*)、キンドラー症候群: Kindlin-1 (*FERMT1*)である。

一方、新たな表皮水疱症病型として、単純型: Kelchi-like member 24 (*KLHL24*)、BPAG1e (*DST*)、Exophilin5 (*EXPH5*)、Tetraspanin24 (*CD151*)、接合部型: Integrin $\alpha 3$ (*ITGA3*)、が提唱され、さらに、表皮内水疱をきたす単純型表皮水疱症の関連病態として、

(1) Peeling skin disorders: Transglutaminase 5 (*TGM5*)、Cystatin A (*CSTA*)、Cathepsin B (*CTSB*)、Serin protease inhibitor 8 (*SERPIN8*)、Filaggrin 2 (*FLG2*)、Corneodesmosin (*CDSN*)、Calpastatin (*CAST*)、Desmoglein 1 (*DSG1*)、LEKTI (*SPINK5*)、

(2) Desmosomal disorders: Desmoplakin (*DSP*)、Plakoglobin (*JUP*)、Plakophilin 1 (*PKP1*)、(3) Keratopathic disorders: keratin 1 (*KRT1*)、10 (*KRT10*)、2 (*KRT2*)、が報告されている。

2) 患者会との連携

医療機関に対するアンケートを基盤とする疫学調査に加えて、患者会との連携による情報交換を目的として、表皮水疱症患者会との連携を深めた。具体的には、表皮水疱症患者会である「あせび会」と「表皮水疱症友の会」において、それぞれ講演会・交流会(2018年11月3日)、全国交流会(2018年12月1日)に参加し、相互に情報を共有するとともに、協力体制を強化した。

3) 表皮水疱症疫学調査要旨

表皮水疱症患者の実態を把握する目的で、表皮水疱症疫学調査を実施するために、調査内容要旨(案)を作成した。その内容は以下の通り。

(1) 表皮水疱症全体の本邦患者数推定、(2) 各病型の本邦患者数推定、(3) 在宅処置必要患者数、(4) 栄養障害型におけるSCCの発生頻度と発症年齢、(5) 合併症の発生頻度と合併時期、(6) 遺伝子診断実施頻度とその費用、(7) 出生前診断の件数、(8) 身障者手帳取得状況

D. 考察

本邦における表皮水疱症診断基準、重症度判定基準で認定している病型は11病型である。一方、2014年の表皮水疱症国際コンセンサス会議では、18病型、さらに表皮内に水疱を形成する15病型が表皮水疱症関連病型として報告されている。今後、国際表皮水疱症分類コンセンサス会議における

分類改訂内容を把握しつつ、本邦における表皮水疱症分類を整理する必要がある。

表皮水疱症患者の実態を把握することは、表皮水疱症の医療行政における基盤情報を得る上で極めて重要である。しかし、表皮水疱症疫学調査は平成6年以降、約25年間実施されていない。現在の患者数とその病型を把握するためには、医療機関を通じたアンケート調査と共に、患者会と連携して情報を共有することは極めて有用と考える。実際、患者会との連携により医療行政内容の理解を深めるとともに、その課題の把握が可能となる。

疫学調査については、本邦における表皮水疱症全体患者数および各病型患者数の把握が最重要項目である。表皮水疱症は年齢と共に症状が軽くなる傾向がある病型もあり、難病受給者保有数と実患者数は乖離があるがそれを推定する方法がない。新生児期～小児期の表皮水疱症受診者の年齢別患者数をみれば症状改善などにより受診しなくなってゆくなどの受診動向が明らかになり、患者数推計をより正確に行うことができるかもしれない。

E. 結論

表皮水疱症の及びその関連病態の現状を把握し、今後の疫学調査に向けて患者会との連携を深めると共に、調査内容の要旨を作成した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表（平成30年度）

論文発表

1. The administration of high-mobility group box 1 fragment prevents

deterioration of cardiac performance by enhancement of bone marrow mesenchymal stem cell homing in the delta-sarcoglycan-deficient hamster. Kido T, Miyagawa S, Goto T, Tamai K, Ueno T, Toda K, Kuratani T, Sawa Y. PLoS One. 2018 Dec 5;13(12):e0202838. doi: 10.1371/journal.pone.0202838. eCollection 2018.

2. Ho YT, Shimbo T, Wijaya E, Ouchi Y, Takaki E, Yamamoto R, Kikuchi Y, Kaneda Y, Tamai K. Chromatin accessibility identifies diversity in mesenchymal stem cells from different tissue origins. Sci Rep. 2018 Dec 10;8(1):17765.
3. Okada A, Shimbo T, Endo M, Iwai S, Kitayama T, Ouchi Y, Yamamoto R, Takaki E, Yamazaki S, Nishida M, Wang X, Kikuchi Y, Tomimatsu T, Kaneda Y, Kimura T, Tamai K. Transcriptionally distinct mesenchymal stem/stromal cells circulate in fetus. Biochem Biophys Res Commun. 2019 Mar 16. pii: S0006-291X(19)30410-3.
4. Masunaga T, Kubo A, Ishiko A: Splice site mutation in COL7A1 resulting in aberrant in-frame transcripts identified in a case of recessive dystrophic epidermolysis bullosa, pretibial. Journal of Dermatology. 45:742-745. 2018. 6.

5. Yoshida K, Sadamoto M, Sasaki T, Kubo A, Ishiko A: Junctional epidermolysis bullosa without pyloric atresia due to a homozygous missense mutation in ITGB4. *J Dermatol.* doi: 10.1111/1346-8138.14591. [Epub ahead of print]. 2018. 8.
6. Ueda K, Kawai T, Senno H, Shimizu A, Ishiko A, Nagata M.: Histopathological and electron microscopic study in dogs with patellar luxation and skin hyperextensibility. *J Vet Med Sci.* 80(8):1309-1316. 2018. 8.
7. 石河晃: 表皮水疱症. 実践! 皮膚病理道場. 2:175-176. 2018. 4.
8. Fukui T, Sawamura D: Severe Kaposi's varicelliform eruption in mild atopic dermatitis complicated by rhabdomyolysis: A case report. *J Cutan Immunol Allergy.* 2018;1:1-2. doi:10.1002/cia2.12013.
9. Minakawa S, Nakajima K, Kaneko T, Matsuzaki Y, Takahata T, Itabashi C, Kayaba H, Sawamura D: Thymus and activation-regulated chemokine elevation and lymphocytosis in a case of diffuse large B-cell lymphoma. *J Cutan Immunol Allergy.* 2018;1:41-43. doi:10.1002/cia2.12005.
10. Komori T, Dainichi T, Masuno Y, Otsuka A, Nakano H, Sawamura D, Ishida-Yamamoto A, Kabashima K: p.Glu477Lys mutation in keratin 5 is not necessarily mortal in generalized severe epidermolysis bullosa simplex. *J Dermatol.* 2018;45(8):e209-e210. doi: 10.1111/1346-8138.14258.
11. Nakagawa K, Minakawa S, Sawamura D: Melanin Radicals in Paraffin-embedded Melanoma Investigated Using Surface-type Dielectric Resonator for X-band EPR. *Anal Sci.* 2018;34(7):837-840. doi: 10.2116/analsci.18P055.
12. Hattori M, Ishikawa O, Oikawa D, Amano H, Yasuda M, Kaira K, Ishida-Yamamoto A, Nakano H, Sawamura D, Terawaki SI, Wakamatsu K, Tokunaga F, Shimizu A: In-frame Val216-Ser217 deletion of KIT in mild piebaldism causes aberrant secretion and SCF response. *J Dermatol Sci.* 2018;91(1):35-42. doi: 10.1016/j.jdermsci.2018.03.012.
13. Matsuzaki Y, Takahashi M, Minakawa S, Jin K, Nakano H, Sawamura D: Cutaneous collagenous vasculopathy induced by the vascular endothelial growth factor receptor inhibitor axitinib. *Int J Dermatol.* 2018;57(12):e167-e169. doi: 10.1111/ijd.14243.
14. Jin K, Matsuzaki Y, Akasaka E,

- Fukui T, Sagara C, Nakano H, Sawamura D: Irreversible bilateral cyanosis of the hands caused by hypothernar hammer syndrome with systemic sclerosis. *Eur J Dermatol.* 2018;28(4):525–526. doi:10.1684/ejd.2018.3311.
15. Minakawa S, Matsuzaki Y, Terui K, Kayaba H, Sawamura D: Tuberculous granuloma developed 9 years after bacillus Calmette–Guérin vaccination in a patient with immunodeficiency. *J Dermatol.* 2018;45(11):e293–e295. doi:10.1111/1346–8138.14468.
16. Murakami Y, Sakai S, Takeda K, Sawamura D, Yoshida K, Hirose T, Ikeda C, Mani H, Yamamoto T, Ito A: Autistic traits modulate the activity of the ventromedial prefrontal cortex in response to female faces. *Neurosci Res.* 2018;133:28–37. doi:10.1016/j.neures.2017.11.003.
17. Motegi S, Sekiguchi A, Fujiwara C, Yamazaki S, Nakano H, Sawamura D, Ishikawa O: A case of Birt–Hogg–Dub? syndrome accompanied by colon polyposis and oral papillomatosis. *Eur J Dermatol.* 2018;28(5):720–721. doi:10.1684/ejd.2018.3394.
18. Komori T, Dainichi T, Otsuka A, Nakano H, Sawamura D, Ishida–Yamamoto A, Kabashima K: Mild dystrophic epidermolysis bullosa associated with homozygous gene mutation c.6216+5G>T in type VII collagen ultrastructurally suggestive of the decreased number of anchoring fibrils. *J Dermatol.* 2018;45(11):e305–e306. doi:10.1111/1346–8138.14337.
19. Matsuzaki Y, Minakawa S, Sagara C, Takiyoshi N, Nakano H, Sawamura D: Spontaneous remission of methotrexate–associated lymphoproliferative disorder with Epstein–Barr virus type II latency. *Eur J Dermatol.* 2018;28(5):693–694. doi:10.1684/ejd.2018.3372.
20. Yaginuma A, Itoh M, Akasaka E, Nakano H, Sawamura D, Nakagawa H, Asahina A: Novel mutation c.263A>G in the ACVRL1 gene in a Japanese patient with hereditary hemorrhagic telangiectasia 2. *J Dermatol.* 2019, 46(1):e22–e24. doi:10.1111/1346–8138.14521.
21. Matsui A, Akasaka E, Rokunohe D, Matsuzaki Y, Sawamura D, Nakano H: The first Japanese case of familial porphyria cutanea tarda diagnosed by a UROD mutation. *J Dermatol Sci.* 2019;93(1):65–67. doi:10.1016/j.jdermsci.2018.11.004.
22. Jin K, Matsuzaki Y, Akasaka E, Nakano H, Sawamura D: Pyoderma gangrenosum triggered by

switching from adalimumab to secukinumab. J Dermatol. 2019 Mar;46(3):e108-e109. doi: 10.1111/1346-8138.14611.

学会発表

1. Tamai K: Tissue regeneration-inducing medicine for EB. JEFFERSON MATRIX SYMPOSIUM, Philadelphia, PA, USA, 2018/05/14
2. Tamai K: Circulating mesenchymal stem cells: their function and possibility as a target of gene therapy. The 24th Annual Meeting of Japan Society of Gene and Cell Therapy, Tokyo, 2018/7/28
3. Tamai K: Investigator initiated clinical trial for the novel peptide drug mobilizing mesenchymal stem cells from bone marrow to accelerate tissue regeneration. 5th TERMIS World Congress 2018, 2018/9/7
4. 玉井克人: 骨髄間葉系幹細胞を標的とした体内再生誘導医療開発. 第72回日本口腔科学会学術集会, 2018年5月12日, 名古屋 (シンポジウム)
5. 玉井克人: 他家骨髄由来間葉系幹細胞を利用した表皮水疱症治療の可能性. 第66回日本輸血・細胞治療学会総会, 2018年5月25日, 宇都宮 (シンポジウム)
6. 玉井克人: 皮膚臓器の広がり: 皮膚から骨髄へ, 骨髄から皮膚への時空的広がり. 第117回日本皮膚科学会総会, 2018年5月31日, 広島 (会頭特別企画)
7. 玉井克人: 骨髄間葉系幹細胞の基礎と臨床. 第117回日本皮膚科学会総会, 2018年6月2日, 広島 (教育講演)
8. 玉井克人: 表皮水疱症の再生医療. 第39回日本炎症・再生医学会, 2018年7月11日, 東京 (シンポジウム)
9. 玉井克人: 表皮水疱症に対する再生医療および遺伝子治療の展望. 第42回日本小児皮膚科学会学術大会, 2018年7月14日, 東京 (教育講演)
10. 玉井克人: Circulating mesenchymal stem cells: their function and possibility as a target of gene therapy. 第24回日本遺伝子細胞治療学会学術集会, 2018年7月28日, 東京 (シンポジウム)
11. 玉井克人: Investigator initiated clinical trial for the novel peptide drug mobilizing mesenchymal stem cells from bone marrow to accelerate tissue regeneration. 第5回 TERMIS World Congress 2018, 2018年9月7日, 京都 (シンポジウム)
12. 玉井克人: 表皮水疱症の少年との出会い: 難病治療の夢を追いかけて. 第82回日本皮膚科学会東部支部学術大会, 2018年10月6日, 旭川
13. 玉井克人: 壊死表皮と骨髄間葉系幹細胞のクロストークによる表皮再生メカニズム. 第41回日本分子生物学会年会, 2018年11月30日, 横浜

14. 玉井克人：壊死細胞と骨髄間葉系幹細胞のクロストークメカニズムを利用した表皮水疱症治療薬開発. 第82回日本皮膚科学会東京支部学術大会, 2018年12月1日, 東京 (シンポジウム)
15. 玉井克人：末梢循環間葉系幹細胞誘導薬による抗加齢医療の可能性, 第3回日本抗加齢協会フォーラム, 2018年12月15日, 大阪
16. 玉井克人：生体内組織幹細胞補充メカニズムを利用した幹細胞再生誘導薬開発. 第18回日本再生医療学会総会, 2019年3月21日, 神戸 (シンポジウム)
17. 玉井克人：重症劣性栄養障害型表皮水疱症に対する他家骨髄間葉系幹/間質細胞移植. 第18回日本再生医療学会総会, 2019年3月23日, 神戸 (シンポジウム)
18. Yoshida K, Sadamoto M, Sasaki T, Kubo A, Ishiko A. : Electron microscopy and immunohistochemistry provided a clue to the diagnosis of junctional epidermolysis bullosa without pyloric atresia due to a homozygous missense mutation in ITGB4 . 7th Joint Meeting of SSSR & SCUR, Asahikawa, Japan, 2018/10/4
19. 足立太起, 中村元泰, 今井俊輔, 栗田昂幸, 中田 茅, 赤芝知己, 志水陽介, 伊藤 崇, 中川真理, 石河 晃：表皮水疱症患者に生じた SCC. 第34回日本皮膚悪性腫瘍学会学術大会, 2018年7月6日, 浜松
20. 横田真樹, 市村知佳, 吉野春香, 木村理沙, 石河 晃：痒疹型優性栄養障害型表皮水疱症の1例. 第881回日本皮膚科学会東京地方会, 2018年9月8日, 東京
21. 澤村大輔：遺伝子解析を行った皮膚疾患：最近の症例を中心に. 日本皮膚科学会北陸地方会第458回例会 (平成30年度北陸地方会生涯教育講演会), 2018年6月24日, 金沢大学附属病院外来診療棟 (金沢市)
22. 澤村大輔：遺伝子解析と皮膚疾患乾癬も含めて. 日本皮膚科学会第390回新潟地方会, 2018年6月30日, ホテルイタリア軒 (新潟市)
23. 澤村大輔：表皮水疱症における臨床症状の発症時期に関して. 第15回加齢皮膚医学研究会, 2019年3月9-10日, くまもと森都心プラザ (熊本市)

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

先天性魚鱗癬の重症度、患者 QOL の全国疫学調査と
診断基準・重要度分類の妥当性評価

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

研究要旨

年余に渡り、本研究分担者は本邦における先天性魚鱗癬の疫学調査を行い、皮膚病変重症度、皮膚外臓器症状の重症度、及び、患者 QOL の全国調査を施行してきた。本年度、これまでの調査結果をまとめたが、そのデータから、過去に本研究分担者が策定した先天性魚鱗癬診断基準、及び、先天性魚鱗癬患者重症度分類は、先天性魚鱗癬の各病型、各魚鱗癬症候群の患者において、診断基準として妥当であり、重症度分類として正確なものであることが立証された。さらに、本年度まとめた全国疫学調査の結果から、先天性魚鱗癬、魚鱗癬症候群の患者の重症度と、QOL とは相関することが明らかになった。今後、当研究分担者の活動にて得られた全国疫学調査の結果と、過去の研究で得られた先天性魚鱗癬、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、込山悦子 順天堂大学医学部皮膚科
武市拓也、村瀬千晶、滝 奉樹 名古屋大学大学院医学系研究科皮膚科学分野

えられる、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。この回答結果から、27施設において、先天性魚鱗癬に該当する症例の診療実態があることを把握できた。それらの、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、本研究の対象疾患に該当しない疾患の報告であった3施設を除外し、残る24施設について、詳細な患者情報を得る為に、先天性魚鱗癬二次臨床調査票を送付した。この二次臨床調査票について、21施設（返信率：87.5%）から返信が得られた。この二次臨床調査で詳細な情報が得られた、先天性魚鱗癬・魚鱗癬症候群の患者につき、それらの臨床症状、重症度、QOL、診療実態につい

A. 研究目的

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を全国規模で調査し、その結果から、我々が策定した、診断基準、並びに、患者の重症度分類の妥当性を立証することが、本研究の目的である。

B. 研究方法

これまでの我々の研究において、皮膚疾患についての基幹臨床施設と考

て検討した。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6症例を除外し、30症例を本研究における患者重症度評価対象に、また、13症例をQOLへの影響の評価対象とした（添付の論文、Murase et al., J Dermatol Sci 92: 127-133, 2018のFigure 1）。それらの対象症例について、重症度とQOLへの影響を詳細に解析した。

C. 研究結果

本研究分担者による先天性魚鱗癬の全国疫学調査の結果解析に含まれた、先天性魚鱗癬・魚鱗癬症候群の症例数（全30症例）を以下に示す。

- 1) 道化師様魚鱗癬 (5例)
- 2) Netherton症候群 (6例)
- 3) CHILD症候群 (7例)
- 4) Sjögren-Larsson症候群 (5例)
- 5) Keratitis-ichthyosis-deafness (KID)症候群 (4例)
- 6) Dorfman-Chanarin症候群 (1例)
- 7) Trichothiodystrophy (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入手し得た、詳細な臨床情報（先天性魚鱗癬重症度調査票とDLQIから得られたデータ）を、分析した結果、これまでに当班において策定した先天性魚鱗癬診断基準、及び、重症度分類は、妥当なものであることが確認された。また、重症度と、患者QOLへの影響度との相関が明らかになった ($p < 0.01$)（添付の論文、Murase et al., J Dermatol Sci 92: 127-133, 2018のFigure 2）。

D. 考察

今回の疫学調査によって、魚鱗癬病型間、魚鱗癬症候群間で臨床症状の多様性が認められものの、いずれの魚鱗癬

病型、魚鱗癬症候群においても、過去に我々の研究班が策定した先天性魚鱗癬重症度分類は、的確に患者重症度を反映するものであることが確認された。さらに、それらの重症度は、患者QOLへの影響度と相関することが示された。しかしながら、本研究分担者が今回解析した疫学調査データに含まれていた、今回、我々が把握し得た先天性魚鱗癬、魚鱗癬症候群の例数は限られたものであった。これからは、さらに多数の先天性魚鱗癬（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）の症例において、患者情報を集積し、重症度とQOLへの影響度について調査を進展させ、最終目標である先天性魚鱗癬診療ガイドラインの策定を急ぐ予定である。

E. 結論

先天性魚鱗癬の臨床症状は多彩であり、また、重症度も症例によりバリエーションが大きい。さらに、魚鱗癬症候群においては、疾患、症例により、様々な重症度の、多様な皮膚外臓器症状認められる。今回の先天性魚鱗癬の重症度、患者QOLの全国疫学調査により、これまでに本研究分担者が策定した先天性魚鱗癬診断基準、及び、重症度分類が妥当、かつ、適正なものであることが立証された。また、重症度と患者QOLへの影響度とが相関を示すことも確認された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表（平成30年度）

論文発表

1. Akiyama M. Early-onset generalized pustular psoriasis is representative of

- autoinflammatory
keratinization diseases. *J Allergy Clin Immunol* 143 (2): 809–810, 2019.
2. Lilly E, Bunick CG, Maley AM, Zhang S, Spraker MK, Theos AJ, Vivar KL, Seminario-Vidal L, Bennett AE, Sidbury R, Ogawa Y, Akiyama M, Binder B, Hadj-Rabia S, Morotti RA, Glusac EJ, Choate KA, Richard G, Milstone LM. More than keratitis, ichthyosis, and deafness: multisystem effects of lethal GJB2 mutations. *J Am Acad Dermatol* 80 (3): 617–625, 2019.
 3. Murase C, Takeichi T, Shibata A, Nakatochi M, Kinoshita F, Kubo A, Nakajima K, Ishii N, Amano H, Masuda K, Kawakami H, Kanekura T, Washio K, Asano M, Teramura K, Akasaka E, Tohyama M, Hatano Y, Ochiai T, Moriwaki S, Sato T, Ishida-Yamamoto A, Seishima M, Kurosawa M, Ikeda S, Akiyama M. Cross-sectional survey on disease severity in Japanese patients with harlequin ichthyosis/ichthyosis: syndromic forms and quality-of-life analysis in a subgroup. *J Dermatol Sci* 92 (2): 127–133, 2018.
 4. Takeichi T, Okuno Y, Kawamoto A, Inoue T, Nagamoto E, Murase C, Shimizu E, Tanaka K, Kageshita Y, Fukushima S, Kono M, Ishikawa J, Ihn H, Takahashi Y, Akiyama M. Reduction of stratum corneum ceramides in Neu-Laxova syndrome caused by phosphoglycerate dehydrogenase deficiency. *J Lipid Res* 59 (12): 2413–2420, 2018.
 5. Takeichi T, Honda A, Okuno Y, Kojima D, Kono M, Nakamura Y, Tohyama M, Tanaka T, Aoyama Y, Akiyama M. Sterol profiles are valuable biomarkers for phenotype expression of Conradi-Hünemann-Happle syndrome with *EBP* mutations. *Br J Dermatol* 179 (5): 1186–1188, 2018.
 6. Taki T, Takeichi T, Sugiura K, Akiyama M. Roles of aberrant hemichannel activities due to mutant connexin26 in the pathogenesis of KID syndrome. *Sci Rep* 8 (1): 12824, 2018.
 7. 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(12):1353–1359, 2017
 8. 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(1):108-111, 2018
9. Fujita H, Terui T, Hayama K, Akiyama M, Ikeda S, Mabuchi T, Ozawa A, Kanekura T, Kurosawa M, Komine M, Nakajima K, Sano S, Nemoto O, Muto M, Imai Y, Yamanishi K, Aoyama Y, Iwatsuki K: Japanese guidelines for the management and treatment of generalized pustular psoriasis: The new pathogenesis and treatment of GPP. Japanese Dermatological Association Guidelines Development Committee for the Guidelines for the Management and Treatment of Generalized Pustular Psoriasis. J Dermatol. 45(11):1235-1270, 2018
10. Kurosawa M, Uehara R, Takagi A, Aoyama Y, Iwatsuki K, Amagai M, Nagai M, Nakamura Y, Inaba Y, Yokoyama K, Ikeda S: Results of a nationwide epidemiologic survey of autosomal recessive congenital ichthyosis and ichthyosis syndromes in Japan. J Am Acad Dermatol. 2018 Sep 26. pii: S0190-9622(18)32363-6 [Epub ahead of print]
- 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

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分野 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、その結果を基に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 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 皮膚病態学 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、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。また、重症度の規定因子や予後予測因子を明らかにすることで、早期介入を目指す。

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PXE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。PXE実態調査(レジストリ)として、本年度もホームページ、学会誌を通して全国に発信し、患者登録を行った。

(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PXE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？

また本年度新たに8名の患者を新規にPXEレジストリに登録し、解析を進めている。

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行うことが可能になったと考える。レジストリ登録患者も順調に増えており、今後新たな臨床情報を得るため再検討を行う予定である。

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、150症例を超える遺伝子解析が終了しており、今後は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。また、皮膚生検に代わる侵襲性の低い新たな検査方法を模索していく。さらに、皮膚科医だけではなくPXE患者の治療を行う可能性がある内科医や眼科医など幅広い診療科への啓蒙を行っていく。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表 (平成 30 年度)

論文発表

1. Fukumoto T, Iwanaga A, Fukunaga A, Wataya-Kaneda M, Koike Y, Nishigori C, Utani A: First-genetic analysis of atypical phenotype of pseudoxanthoma elasticum with ocular manifestations in the absence of characteristic skin lesions. J Eur Acad Dermatol Venereol. 32(4): e147-e149, 2018
2. 岩永 聰, 鋤塚 大, 大久保佑美, 小池雄太, 宿輪哲生, 鳥山史, 赤星吉徳, 穂山雄一郎, 今福 武, 宇谷厚志: Pseudoxanthoma Elasticum-like

Papillary Dermal Elastolysis 8 例の検討 -Pseudoxanthoma Elasticum との相違点を中心に-. 皮膚科の臨床, 60(9): 1408-1412, 2018

3. 小池雄太, 岩永 聰, 大久保佑美, 宮副治子: Pseudo-Pseudoxanthoma elasticum. 西日本皮膚科, 80(3): 179-180, 2018

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

眼皮膚白皮症に関する研究：診療ガイドラインの啓蒙・普及と
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 山形大学大学院医学系研究科皮膚科学講座 教授

研究要旨

眼皮膚白皮症診療レベルの均てん化を目指し、診療ガイドラインを啓蒙・普及させる努力をした。また、次世代シーケンサーを用いた網羅的色素異常症原因遺伝子解析方法を確立し、遺伝子診断を通して眼皮膚白皮症患者のレジストリ体制を構築した。

A. 研究目的

眼皮膚白皮症は稀な疾患ではあり、その発症頻度は数万人に1人と言われている。そのため、多くの医師にとって眼皮膚白皮症は臨床経験がない疾患の一つである。そこで、①以前に我々が作成した眼皮膚白皮症診療ガイドラインならびにその補遺の啓蒙・普及を行うことにより、本症に対する医療レベルの均てん化を目的とする。②同時に本症の遺伝子診断を通じて、患者レジストリの構築をめざす。

B. 研究方法

- ① 既に眼皮膚白皮症診療ガイドライン並びに補遺を日本皮膚科学会誌に掲載している。そこで、さらに理解を深めるため診療ガイドラインの内容を講演会や学会、患者会などで広報を行う。
- ② 当科では眼皮膚白皮症疑い症例の遺伝子診断を行いサブタイプの確定を行っている。2007年から2017年までに154例の遺伝子診断を行ってきた。さらに症例を増やして、レジストリの構築を行う。なお遺伝子診断の方法は、次世代シーケンサー（NGS）を使用した網羅的解析方法に変更した。

（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、個人の特がなされないように十分な配慮を行なう。

C. 研究結果

- ① 本年度は、日本皮膚科学会、ならびに3回の講演会（高松、大坂、長崎）において本ガイドラインの内容について説明し、普及を行った。
- ② これまでに遺伝性色素異常症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し、NGSを使用して解析するという新しい方法を導入した。眼皮膚白皮症疑い患者はこの1年間で4例増え、計158例のレジストリを構築した。

D. 考察

昨年に引き続いて、講演会や学会等で眼皮膚白皮症診療ガイドライン並びに補遺の説明をして啓蒙・普及に務めたが、未だ認知度が低く、知識は浸透していない。今後も地道な普及活動が必要であり、地道な広報を続ける必要がある。

遺伝子診断については、32遺伝子のパネルを作成しNGSで解析する方法を

採用してから、解析感度が上がり、従来の方法では原因遺伝子が見つからなかった67症例において、その半数の症例において原因遺伝子が明らかとなった。今後も症例の蓄積に努め、レジストリの拡充を目指す。なお、昨年度の報告で記載したように眼皮膚白皮症患者団体(LAN)で講演したが、その際に眼皮膚白皮症患者として参加した患児を遺伝子診断したところ、実は眼皮膚白皮症ではなく、Waardenburg症候群であることが判明したことから、遺伝子診断による確定診断の重要性が改めて痛感させられた。

E. 結論

今後とも、診療ガイドラインの啓蒙・普及が重要であり、継続する必要がある。また、遺伝子診断を通じて患者レジストリ体制の構築を継続していくことが重要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表(平成30年度)

論文発表

1. Masaki T, Nakano E, Okamura K, Ono R, Sugasawa K, Lee MH, Suzuki T, Nishigori C.: A case of xeroderma pigmentosum complementation group C with diverse clinical features. Br J Dermatol. 2018 Jan 12. (2018)
2. Okamura K, Hayashi M, Nakajima O, Kono M, Abe Y, Hozumi Y, Suzuki T.: A 4-bp deletion promoter variant (rs984225803) is associated with mild OCA4 among Japanese patients. Pigment Cell

Melanoma Res. 32(1):79-84. (2018)

3. Bae JM, Oh SH, Kang HY, Ryoo YW, Lan CE, Xiang LH, Kim KH, Suzuki T, Katayama I, Lee SC; East Asia Vitiligo Association.: Development and validation of the Vitiligo Extent Score for a Target Area (VESTA) to assess the treatment response of a target lesion. Pigment Cell Melanoma Res. 32(2):315-319. (2018)
4. Tsutsumi R, Sugita K, Abe Y, Hozumi Y, Suzuki T, Yamada N, Yoshida Y, Yamamoto O: Leukoderma induced by rhododendrol is different from leukoderma of vitiligo in pathogenesis: A novel comparative morphological study. J Cutan Pathol. 46(2):123-129. (2019)

学会発表

1. Tamio Suzuki, et al.: Multiple MC1R variants associated with extensive freckles and red hair found in a Mongolian family. International Investigative Dermatology 2018, Rosen Shingle Creek Resort, Orlando, Florida, 2018/5/16-19
2. Hereditary hypopigmentary disorders: a better understanding from a genetic view. Tamio Suzuki: 5th Eastern Asia Dermatology

Congress, Dianchi
International Convention &
Exhibition Center, Kunming,
China. 2018/6/20-23

to date 「日本白斑学会設立の経
緯と目指すところ」. リーガロ
イヤルホテル広島, 2018年5月
31日, 広島

3. Chemical vitiligo:
instructive evidence that we
have learned from
Rhododenol-induced leukoderma.
Tamio Suzuki: The 70th KDA
Annual Autumn Meeting Seoul
COEX Intercontinental Hotel,
Seoul. Korea, 2018/10/20-21
4. 鈴木民夫: 第117回日本皮膚科
学会総会学術大会 EL2: 白斑の up

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

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科皮膚科学 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。発作時には、C1-INH 製剤を常備した医療機関への受診が必須であるため、治療に関わる患者負担は大きく、2017年に集計した患者アンケート調査では、HAE 治療に対する満足度が低いことが明らかとなった。一方で、本邦では自己注射可能なブラジキニン拮抗薬の治験が終了し、近い将来 HAE の治療環境は大きく変化することが予想される。本研究では、治療環境の変化に伴う患者負担および受診動態の変動を評価するために、これまで ICT を用いた患者主体の継続的な HAE レジストリの構築を検討してきた。本年度は、すでに大阪大学を中心に構築されている Rudy Japan をプラットフォームとし、新規に HAE を対象とした質問票の作成を行い、web フォーマットを完成させ、HAE レジストリの稼働を開始した。

A. 研究目的

HAE は、C1 インヒビター（C1 inhibitor：C1-INH）遺伝子の異常により皮下や粘膜に血管性浮腫を繰り返す疾患である。特に顔面、四肢、消化管に重篤な血管性浮腫をきたし、適切な治療がなされないと死に至ることもある疾患である。発作時の治療薬としては、我が国では、C1-INH 製剤（ベリナート P®）に加え、自己注射が可能なブラジキニン受容体 2 拮抗薬（イカチバント）が 2018 年 11 月に承認され、在宅治療が可能となった。そのため、HAE の発作に対する治療環境は大きく変わりつつある。

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を立ち上げ、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 患者の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、発作毎の質問票ならびに患者 QoL 調査票を作成し、患者自身が入力したデータをレジストリシステム上で収集する。

（倫理面への配慮）

レジストリシステム稼働に際しては、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。

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、2018 年 11 月より HAE での運用を開始した。

また、HAE の国際ガイドラインのアップデート (論文発表③) や新規治療薬の解説 (論文発表⑤、⑦) を行った。

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が導入され、発作の治療は在宅へシフトし始めている。今後、ICT を活用した患者自身が入力したデータを集計し、治療効果および QoL などを検討することは、より良い医療の立案と提供に繋がると期待される。

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 30 年度)

論文発表

1. Horiuchi T, Hide M, Yamashita K, Ohsawa I. The use of tranexamic acid for on-demand and prophylactic treatment of hereditary angioedema - a systematic review. *Journal of Cutaneous Immunology and Allergy*. 1: 126-138, 2018.
2. Yanase Y, Morioka S, Iwamoto K, Takahagi S, Uchida K, Kawaguchi T, Ishii K, Hide I, Hide M. Histamine and TLR ligands synergistically induce endothelial-cell gap-formation by the extrinsic coagulating pathway. *J Allergy Clin Immunol*. 141: 1115-1118, 2018.
3. Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, Aygören-Pürsün E, Betschel S, Bork K, Bowen T, Balle Boysen H, Farkas H, Grumach AS, Hide M, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-the 2017 revision and update. *World Allergy Organization J*. 11: 1-20, 2018.
4. 秀 道広. 腫れやむくみ、腹痛を繰り返す難病の実態. *月刊 難病と在宅ケア* 37: 49-53, 2018
5. 岩本和真, 秀 道広. 遺伝性血管性浮腫の治療: イカチバント. *臨床皮膚科* 72: 111-114, 2018
6. 秀 道広. 序 ~血管性浮腫で進む病態の理解と診療ガイドラインの新展開~アレルギー・免疫 25: 1113-1116, 2018
7. 秀 道広, 福永 淳, 前原潤一, 江藤和範. 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相被盲検試験 アレルギー 67: 139-147, 2018

学会発表

濱川菜桜, 古結敦士, 山崎千里, 磯野萌子, 久保田智哉, 高橋正紀, 真鍋史朗, 武田理宏, 松村泰志, 今村幸恵, 山本ベバリー・アン, 岩本和真, 秀道広, 加藤和人. ICT を利用した患者参画型の医学研究の実践. 日本難病医療ネットワーク学会機関誌 (2188-1006)6 巻 1 号
Page130 (2018. 11)

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

先天性魚鱗癬の疫学研究：第2回全国疫学調査について

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
黒沢美智子 順天堂大学医学部衛生学 准教授
秋山 真志 名古屋大学大学院医学系研究科皮膚科学分野 教授

研究要旨

これまでに当班が取り組んだ先天性魚鱗癬の疫学研究は過去に2回実施した全国疫学調査や重症度とQOLの調査等である。来年度には厚労省の指定難病データベースが整う予定で、これらのデータを用いて日本における本疾患の臨床疫学像をさらに検討していく。ここでは今年度海外の論文に掲載予定となった第2回の全国調査結果について報告する。1回目の全国調査は水疱を伴うケラチン症性魚鱗癬（表皮融解性魚鱗癬）を対象に行い、その結果は論文として公表されている。2回目の全国疫学調査は水疱型を除く先天性魚鱗癬様紅皮症（非水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症：NBCIE、葉状魚鱗癬：LI、道化師様魚鱗癬：HI、魚鱗癬症候群：IS）について行い、今年度 Journal of the American Academy of Dermatology に掲載されることとなった。本論文の投稿にあたり、今後の研究を進める上で貴重なコメントもあったので報告する。本調査により、日本における2005～9年（5年間）の本疾患受療患者数は220人（95%信頼区間180～260人）と推計された。病型別にはNBCIE 95人（同80～110人）、LI 30人（同20～40人）、HI 15人（同10～20人）、IS 85人（同50～120人）推計された。全体では男女とも10歳未満が最も多かったが、10歳代～60歳以上まで分布していた。病型別にはHIの8例は全て10歳未満であった。投稿にあたり本疾患で死亡しなかった症例は成長と共に軽症化する傾向があるのかというコメントがあった。そこで10歳未満と10歳以上の患者で異なる特徴があるか再分析した。NBCIEとLIの10歳以上に女性の割合が多く、性差があることが認められた。また、10歳以上の患者は全身性の皮疹が少ないこと、collodion babyであった割合が少ないという特徴も認められたが、不明の割合も多く本データでcollodion babyと死亡との関連を示すことはできなかった。年齢とともに臨床像が変化する可能性があるが、本調査では症例数が少なく、成長するにつれて軽症化するかどうか明確な傾向は認められなかった。本疾患の自然史を明らかにするためには、今後遺伝子情報を含む出生時からの追跡調査(registry)が必要であることが示唆された。

A. 研究目的

本疾患は先天的異常により全身皮膚に鱗屑、魚鱗癬症状を生じ、全身皮膚に紅皮症を伴う遺伝性角化異常症である。本疾患は2008年に難治性疾患克服事業研究対象疾患となり、研究班で様々な研究が開始された。

これまでに当班が取り組んだ先天性魚鱗癬の疫学研究は過去に2回実施

した全国疫学調査や重症度とQOLの調査等である。来年度には厚労省の指定難病データベースが整う予定となっており、これらのデータを用いて日本における本疾患の臨床疫学像をさらに検討していく。

先天性魚鱗癬の重症度とQOLについては今年度の報告書で別途報告されているので、ここでは今年度海外の論

文に掲載予定となった第2回の全国調査結果について報告する。

全国疫学調査の目的は全国の多施設を対象に一次調査で本疾患の患者数の推計を行い、二次調査で臨床疫学像を明らかにすることである。1回目の全国調査では水疱を伴うケラチン症性魚鱗癬（表皮融解性魚鱗癬）を対象に行い、その結果は Journal of the American Academy of Dermatology（以下 JAAD）に掲載されている。2回目の全国疫学調査は水疱型を除く先天性魚鱗癬様紅皮症（非水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症：NBCIE、葉状魚鱗癬：LI、道化師様魚鱗癬：HI、魚鱗癬症候群：IS）について行い、今年度同じく JAAD に掲載されることとなった。本論文の投稿にあたり、今後の研究を進める上で貴重なコメントもあったので報告する。

B. 研究方法

先天性魚鱗癬の全国疫学調査は「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル（旧特定疾患の疫学に関する研究班作成）」に基づいて実施した。当班では調査の前に診断基準（診断の手引き）と二次調査票を作成した。

（倫理面への配慮）

全国調査一次調査は対象施設の患者数のみの報告であるので個人情報を含まない。二次調査票は匿名化されており、個人が特定されるような氏名、カルテ番号などの情報は含まない。本調査の実施計画は順天堂大学の倫理審査委員会の承認を得ている。

C. 研究結果と D. 考察

本調査は対象 921 科（皮膚科）のうち、658 科より回答があり、回収率は 71.4% と良好であった。2005～9 年の 5 年間の本疾患の受療患者は 220 人（95%信頼

区間 180～260 人）と推計された（表 1）。病型別には NBCIE 95 人（同 80～110 人）、LI 30 人（同 20～40 人）、HI 15 人（同 10～20 人）、IS 85 人（同 50～120 人）であった。

二次調査は病型別に NBCIE 59 例、LI 16 例、HI 8 例、IS 36 例の報告があった。全体では男女とも 10 歳未満が最も多かったが、10 歳代～60 歳以上まで分布していた。病型別には HI の 8 例は全て 10 歳未満であった（表 2）。

表 3 に臨床疫学像を示す。JAAD の査読者から本疾患で死亡しなかった症例は成長とともに臨床像が変化しているか（成長と共に軽症化する傾向があるか）、小児と成人の患者で比較検討が必要であるというコメントがあった。そこで 10 歳未満と 10 歳以上の患者の症状に異なる特徴があるか再分析したところ、NBCIE と LI の 10 歳以上に女性の割合が多く、性差が認められた（表 2）。また、10 歳以上の患者は全身性の皮疹が少なく、局限性が多く、掌蹠角化がやや多い、という特徴が認められた。また、10 歳以上の症例は collodion baby であった割合が少ないという特徴もあったが不明の割合も多く、本データで collodion baby と死亡との関連を示すことは難しかった。年齢とともに臨床像が変化する可能性はあるが、本調査では症例数が少なく、成長するにつれて軽症化するかどうか明確な傾向は認められなかった。

本疾患の自然史（natural history）を明らかにするためには、今後遺伝子情報を含む出生時からの追跡調査（registry）が必要であることが示唆された。来年度は指定難病データベースと職域レセプトデータの分析も加え、本疾患の臨床疫学像を明らかにしていく。

E. 結論

これまでに当班が取り組んだ先天性魚鱗癬の疫学研究は過去に2回実施した全国疫学調査や重症度とQOLの調査等である。来年度には厚労省の指定難病データベースが整う予定で、これらのデータを用いて日本における本疾患の臨床疫学像をさらに検討していく。ここでは第2回の全国調査結果について報告する。2回目の全国疫学調査は水疱型を除く先天性魚鱗癬様紅皮症(NBCIE)、葉状魚鱗癬:LI、道化師様魚鱗癬:HI、魚鱗癬症候群:IS)について行い、今年度 JAAD に掲載されることとなった。本論文の投稿にあたり、今後の研究を進める上で貴重なコメントも得られたので報告する。本調査により、日本における 2005~9 年(5年間)の本疾患受療患者数は 220 人(95%信頼区間 180~260 人)と推計された。病型別には NBCIE 95 人(同 80~110 人)、LI 30 人(同 20~40 人)、HI 15 人(同 10~20 人)、IS 85 人(同 50~120 人)であった。全体では男女とも 10 歳未満が最も多かったが、10 歳代~60 歳以上まで分布していた。病型別には HI の 8 例は全て 10 歳未満であった。

投稿にあたり本疾患で死亡しなかった症例は成長と共に軽症化する傾向があるのかというコメントがあった。そこで 10 歳未満と 10 歳以上の患者で異なる特徴があるか再分析したところ、NBCIE と LI の 10 歳以上に女性の割合が多く、性差が認められた。また、10 歳以上の患者は全身性の皮疹が少ないこと、collodion baby であった割合が少ないという特徴も認められたが、不明の割合も多く本データで collodion baby と死亡との関連を示すことはできなかった。10 歳未満と 10 歳以上の患者で臨床像が異なる可能性があるが、本調査では症例数が少

なく、成長するにつれて軽症化するかどうか明確な傾向は認められなかった。

本疾患の自然史を明らかにするためには、今後遺伝子情報を含む出生時からの追跡調査(registry)が必要であることが示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表 (平成 30 年度)

論文発表

1. Kurosawa M, Uehara R, Takagi A, Aoyama Y, Iwatsuki K, Amagai M, Nagai M, Nakamura Y, Inaba Y, Yokoyama K, Ikeda S: Results of a nationwide epidemiologic survey of autosomal recessive congenital ichthyosis and ichthyosis syndromes in Japan. *J Am Acad Dermatol*. 2018 Sep 26. pii: S0190-9622(18) 32363 6 [Epub ahead of print]
2. Fujita H, Terui T, Hayama K, Akiyama M, Ikeda S, Mabuchi T, Ozawa A, Kanekura T, Kurosawa M, Komine M, Nakajima K, Sano S, Nemoto O, Muto M, Imai Y, Yamanishi K, Aoyama Y, Iwatsuki K: Japanese guidelines for the management and treatment of generalized pustular psoriasis: The new pathogenesis and treatment of GPP. Japanese Dermatological Association Guidelines Development Committee for the Guidelines for the Management and Treatment of Generalized Pustular Psoriasis. *J Dermatol*. 45(11):1235- 1270, 2018

3. Akiyama M. Early-onset generalized pustular psoriasis is representative of autoinflammatory keratinization diseases. *J Allergy Clin Immunol* 143 (2): 809–810, 2019.
4. Murase C, Takeichi T, Shibata A, Nakatochi M, Kinoshita F, Kubo A, Nakajima K, Ishii N, Amano H, Masuda K, Kawakami H, Kanekura T, Washio K, Asano M, Teramura K, Akasaka E, Tohyama M, Hatano Y, Ochiai T, Moriwaki S, Sato T, Ishida-Yamamoto A, Seishima M, Kurosawa M, Ikeda S, Akiyama M. Cross-sectional survey on disease severity in Japanese patients with harlequin ichthyosis/ichthyosis: syndromic forms and quality-of-life analysis in a subgroup. *J Dermatol Sci* 92 (2): 127–133, 2018.
5. Lilly E, Bunick CG, Maley AM, Zhang S, Spraker MK, Theos AJ, Vivar KL, Seminario-Vidal L, Bennett AE, Sidbury R, Ogawa Y, Akiyama M, Binder B, Hadj-Rabia S, Morotti RA, Glusac EJ, Choate KA, Richard G, Milstone LM. More than keratitis, ichthyosis, and deafness: multisystem effects of lethal GJB2 mutations. *J Am Acad Dermatol* 80 (3): 617–625, 2019.
6. Takeichi T, Okuno Y, Kawamoto A, Inoue T, Nagamoto E, Murase C, Shimizu E, Tanaka K, Kageshita Y, Fukushima S, Kono M, Ishikawa J, Ihn H, Takahashi Y, Akiyama M. Reduction of stratum corneum ceramides in Neu-Laxova syndrome caused by phosphoglycerate dehydrogenase deficiency. *J Lipid Res* 59 (12): 2413–2420, 2018.
7. Takeichi T, Honda A, Okuno Y, Kojima D, Kono M, Nakamura Y, Tohyama M, Tanaka T, Aoyama Y, Akiyama M. Sterol profiles are valuable biomarkers for phenotype expression of Conradi-Hünemann-Happle syndrome with EBP mutations. *Br J Dermatol* 179 (5): 1186–1188, 2018.
8. Taki T, Takeichi T, Sugiura K, Akiyama M. Roles of aberrant hemichannel activities due to mutant connexin26 in the pathogenesis of KID syndrome. *Sci Rep* 8 (1): 12824, 2018.
9. 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, 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.*

10. 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(1):108-111, 2018

H. 知的所有権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

学会発表

なし

表1 5年間に全国の医療機関で受療した水疱型を除く先天性魚鱗癬様紅皮症推計患者数

Disease	Estimated no. treated	95% CI
Total	220	180-260
NBCIE	95	80-110
Lamellar ichthyosis	30	20-40
Harlequin ichthyosis	15	10-20
Ichthyosis syndrome	85	50-120

CI, Confidence interval; NBCIE, nonbullous congenital ichthyosiform erythroderma.

表2 二次調査の水疱型を除く先天性魚鱗癬様紅皮症病型別性年齢分布

Age*	NBCIE		LI		HI		IS		Total	
	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female
< 9	14	7	6	1	6	2	5	10	31	20
10-19	6	4	1	0	0	0	3	4	10	8
20-29	0	3	0	2	0	0	1	3	1	8
30-39	3	1	1	1	0	0	2	3	6	5
40-49	1	4	0	1	0	0	0	0	1	5
50-59	2	3	0	2	0	0	0	1	2	6
60≤	0	3	0	1	0	0	1	2	1	6
Unknown	1	7	0	0	0	0	1	0	2	7
Total	27	32	8	8	6	2	13	23	54	65

*Age at the secondary survey

NBCIE, non-bullous congenital ichthyosiform erythroderma; LI, lamellar ichthyosis; HI, harlequin ichthyosis; IS, ichthyosis syndrome

表3 水疱型を除く先天性魚鱗癬様紅皮症病型別臨床疫学像

Item	NBCIE, N = 59	Lamellar ichthyosis, N = 16	Harlequin ichthyosis, N = 8	Ichthyosis syndrome, N = 36	Total, N = 119
Family history of disease	13 (22.0)	3 (18.8)	2 (25.0)	11 (30.6)	29 (24.4)
Rash distribution					
Generalized	51 (86.4)	13 (81.3)	8 (100.0)	28 (77.8)	100 (84.0)
Localized	7 (11.9)	2 (12.5)	0 (0)	5 (13.9)	14 (11.8)
Unknown	1 (1.7)	1 (6.3)	0 (0)	3 (8.3)	5 (4.2)
Erythroderma					
Present	45 (76.3)	1 (6.3)	6 (75.0)	15 (41.7)	67 (56.3)
None	12 (20.3)	14 (87.5)	2 (25.0)	20 (55.7)	48 (40.3)
Unknown	2 (3.4)	1 (6.3)	0 (0)	1 (2.8)	4 (3.4)
Scales					
Armor plate-like	5 (8.5)	4 (25.0)	6 (75.0)	0 (0)	15 (12.6)
Spiny	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.8)	1 (0.8)
Large	16 (27.1)	10 (62.5)	0 (0)	9 (25.0)	35 (29.4)
Fine	35 (59.3)	2 (12.5)	2 (25.0)	21 (58.3)	60 (50.4)
Unknown	3 (5.0)	0 (0)	0 (0)	5 (13.9)	8 (6.7)
Scale color					
Brown	11 (18.6)	10 (62.5)	1 (12.5)	10 (27.8)	32 (26.9)
White	46 (78.0)	4 (25.0)	5 (62.5)	22 (61.1)	77 (64.7)
Unknown	2 (3.4)	2 (12.5)	2 (25.0)	4 (11.1)	10 (8.4)
Scale shedding					
Yes	43 (72.9)	6 (37.5)	5 (62.5)	16 (44.4)	70 (58.8)
No	11 (18.6)	8 (50.0)	1 (12.5)	18 (50.0)	38 (31.9)
Unknown	5 (8.5)	2 (12.5)	2 (25.0)	2 (5.6)	11 (9.2)
Eyelid ectropion					
Yes	19 (32.2)	4 (25.0)	8 (100)	2 (5.6)	33 (27.7)
No	36 (61.0)	11 (68.8)	0 (0)	31 (86.1)	78 (65.5)
Unknown	4 (6.8)	1 (6.3)	0 (0)	3 (8.3)	8 (6.7)
Lip protrusion					
Yes	7 (11.9)	1 (6.3)	6 (75.0)	0 (0)	14 (11.8)
No	46 (78.0)	14 (87.5)	1 (12.5)	33 (91.7)	94 (79.0)
Unknown	6 (10.2)	1 (6.3)	1 (12.5)	3 (8.3)	11 (9.2)
Palmoplantar keratosis					
Yes	31 (52.5)	8 (50.0)	6 (75.0)	14 (38.9)	59 (49.6)
No	21 (35.6)	7 (43.8)	2 (25.0)	21 (58.3)	51 (42.9)
Unknown	7 (11.9)	1 (6.3)	0 (0)	1 (2.8)	9 (7.6)
Constriction of fingers					
Yes	7 (11.9)	1 (6.3)	5 (62.5)	5 (13.9)	18 (15.1)
No	49 (83.1)	14 (87.5)	3 (37.5)	29 (80.6)	95 (79.8)
Unknown	3 (5.1)	1 (6.3)	0 (0)	2 (5.6)	6 (5.0)
Abnormal posture					
Yes	3 (5.1)	0 (0)	1 (12.5)	4 (11.1)	8 (6.7)
No	53 (89.8)	15 (93.8)	7 (87.5)	29 (80.6)	104 (87.4)
Unknown	3 (5.1)	1 (6.3)	0 (0)	3 (8.3)	7 (5.9)
Gait disturbance					
Yes	4 (6.8)	2 (12.5)	1 (12.5)	5 (13.9)	12 (10.1)
No	51 (86.4)	13 (81.3)	5 (62.5)	26 (72.2)	95 (79.8)
Unknown	4 (6.8)	1 (6.3)	2 (25.0)	5 (13.9)	12 (10.1)
Collodion baby					
Yes	22 (37.3)	4 (25.0)	6 (75.0)	7 (19.4)	39 (32.8)
No	17 (28.8)	3 (18.8)	2 (25.0)	18 (50.0)	40 (33.6)
Unknown	20 (33.9)	9 (56.3)	0 (0)	11 (30.6)	40 (33.6)
Death	1 (1.7)	0 (0)	2 (25.0)	2 (5.6)	5 (4.2)

NBCIE, non-bullous congenital ichthyosiform erythroderma; LI, lamellar ichthyosis; HI, harlequin ichthyosis; IS, ichthyosis syndrome

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分野 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・運営してきた。しかしながら、過去 10 年間に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た試料数は 34 検体と極めて少なかったことから、現在のバンク事業を一旦終了し、新たなシステムの構築を目指すことにした。

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
森実 真 岡山大学大学院医歯薬学
総合研究科皮膚科学分野
教授
金田真理 大阪大学大学院医学系研
究科皮膚科学分野
准教授
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
坂手龍一 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活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。

また、山口大学医学部附属病院を受診した汎発型膿疱性乾癬の患者1名について、書面を用いたインフォームド・コンセントの後に末梢血を採血し、ゲノムDNAを抽出して *IL36RN* 遺伝子と *CARD14* 遺伝子をサンガー法で解析した。

(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」については、山口大学医学部附属病院において倫理審査を受け、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。また、乾癬の遺伝子解析研究についても本学倫理委員会の承認を得ている (H28-013-3)。

C. 研究結果

平成31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検体にとどまった。そのうち、研究目的で共同研究機関および第三者機関に分譲された試料は、それぞれ5検体と1検体のみであった。これらの経緯から、本バンク事業において、円滑かつ活発な試料の収集・保管および有効な試料の再利用が行われたとは言い難く、抜本的な見直しが必要という結論に達した。

平成30年度は、上記を踏まえ、本バンク事業のシステムに問題点や限界があることを平成30年10月19日に開催された班会議で発表し、さらに、皮膚科関連の諸学会でも共同研究者と協議を重ねた結果、平成31年3月

31日をもって一旦本研究を終了することにした。倫理書類 (H23-33-5) の研究期間も平成31年3月までであり、一区切りをつけるのに適切な時期と判断した。なお、バンクに保管されている試料は、希望があれば提供元に戻すことが可能である。

遺伝子解析を施行した汎発型膿疱性乾癬の患者には、*IL36RN* 遺伝子と *CARD14* 遺伝子のどちらにも病的変異を認めなかった。

D. 考察

本バンク事業は、提供する試料が解析が終了して不要となった余剰試料であるにも関わらず、倫理審査や提供時のMTAの手続きが煩雑であることから、各共同研究機関から積極的な協力を得ることが極めて困難であった。やはり、試料を提供することで、提供元にも何らかのbenefitがあるべきだったと考える。例えば、サンガー法で候補遺伝子に病的変異が同定されなかった試料を基盤研に提供することで、エクソーム解析や全ゲノム解析を行ってもらえるなどの特典があれば、本研究は円滑に進んだかもしれない。

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ことから、それらの施設が既に各疾患のバンクになっていると解釈することができる。したがって、今後に向けて最も重要なのは、各研究機関に保管されている試料の情報(どの疾患の試料がどれくらい保管されているか)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。例えば、研究機関Aが研究機関Bに保管されている試料を使用したい場合は、AとBの間で個別に協議してもらおう。そのようなケースでは、倫理審査等の手続きも迅速かつ円滑に行われ、有意義な研究が

実施されると期待できる。

E. 結論

過去 10 年間のバンク事業を振り返り、平成 31 年度以降に、貴重な患者試料をより有効に活用することができる新たなシステムを構築していくことが重要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表（平成 30 年度）

論文発表

Yasuno S, Yamaguchi M, Tanaka A, Umehara K, Okita T, Asano N, Kashiwagi K, Shimomura Y. Case of generalized pustular psoriasis that might have progressed from terbinafine-induced acute generalized exanthematous pustulosis. J. Dermatol. 45(12): e328-e329, 2018.

学会発表

1. 村田真美, 浅野伸幸, 下村 裕, 氏家英之: 眼粘膜症状を呈した後天性表皮水疱症の 1 例. 第 176 回日本皮膚科学会山口地方会, 2018 年 7 月 22 日, 山口大学
2. 三好由華, 下村 裕, 富永和行: BP180 の NC16A ドメイン以外に對する自己抗体を検出した水疱性類天疱瘡の 1 例. 第 178 回日本皮膚科学会山口地方会, 2019 年 3 月 3 日, 山口大学

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30年度 研究業績

平成30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)
<u>Yamagami J</u> , Nakamura Y, Nagao K, Funakoshi T, Takahashi H, Tanikawa A, Hachiya T, Yamamoto T, Ishida-Yamamoto A, Tanaka T, Fujimoto N, Nishigori C, Yoshida T, Ishii N, Hashimoto T, <u>Amagai M</u>	Vancomycin Mediates IgA Autoreactivity in Drug-Induced Linear IgA Bullous Dermatitis.	J Invest Dermatol	138 (7), 1473-1480, 2018
Horikawa H, Kurihara Y, Funakoshi T, Umegaki-Arao N, Takahashi H, Kubo A, Tanikawa A, Kodani N, Minami Y, Meguro S, Itoh H, Izumi K, Nishie W, <u>Shimizu H</u> , <u>Amagai M</u> , <u>Yamagami J</u>	Unique clinical and serological features of bullous pemphigoid associated with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors.	Br J Dermatol	178 (6), 1462-1463, 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.	Dermatol	45 (3), 334-339, 2018
Murrell D F, Pena S, Joly P, Marinovic B, Hashimoto T, Diaz L A, Sinha A A, Payne A S, Daneshpazhooh M, Eming R, Jonkman M F, Mimouni D, Borradori L, Kim S C, <u>Yamagami J</u> , Lehman J S, Saleh M A, Culton D A, Czernik A, Zone J J, Fivenson D, Ujiie H, Wozniak K, Akman-Karakas A, Bernard P, Korman N J, Caux F, Drenovska K, Prost-Squarcioni C, Vassileva S, Feldman R J, Cardones A R, 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 S A, Shimizu H, Baum S, Cianchini G, Feliciani C, Iranzo P, Mascaro J M, Jr., Kowalewski C, Hall R, Groves R, Harman K E, Marinkovich M P, Maverakis E, Werth V P	Diagnosis and Management of Pemphigus: recommendations by an International Panel of Experts.	J Am Acad Dermatol	2018

著者名	論文タイトル	誌名	巻：頁、出版年 (西暦)
Spindler V, Eming R, Schmidt E, <u>Amagai M</u> , Grando S, Jonkman M F, Kowalczyk A P, Muller E J, Payne A S, Pincelli C, Sinha A A, Sprecher E, Zillikens D, Hertl M, Waschke J	Mechanisms Causing Loss of Keratinocyte Cohesion in Pemphigus.	J Invest Dermatol	138 (1), 32-37, 2018
Kitashima D Y, Kobayashi T, Woodring T, Idouchi K, Doebel T, Voisin B, Adachi T, Ouchi T, Takahashi H, Nishifuji K, Kaplan D H, Clausen B E, <u>Amagai M</u> , Nagao K	Langerhans Cells Prevent Autoimmunity via Expansion of Keratinocyte Antigen-Specific Regulatory T Cells.	EBioMedicine	27, 293-303, 2018
Hunefeld C, Mezger M, Muller-Hermelink E, Schaller M, Muller I, <u>Amagai M</u> , Handgretinger R, Rocken M	Bone Marrow-Derived Stem Cells Migrate into Intraepidermal Skin Defects of a Desmoglein-3 Knockout Mouse Model but Preserve their Mesodermal Differentiation.	J Invest Dermatol	138 (5), 1157-1165, 2018
Payne AS, Kasperkiewicz M, Ellebrecht CT, Takahashi H, <u>Yamagami J</u> , Zillikens D, <u>Amagai M</u>	Authors' reply: Paraneoplastic autoimmune multi-organ syndrome is a distinct entity from traditional pemphigus subtypes.	Nat Rev Dis Primers	4, 18013, 2018
Murase C, Takeichi T, Shibata A, Nakatochi M, Kinoshita F, Kubo A, Nakajima K, Ishii N, Amano H, Masuda K, Kawakami H, Kanekura T, Washio K, Asano M, Teramura K, Akasaka E, Tohyama M, Hatano Y, Ochiai T, Moriwaki S, Sato T, Ishida-Yamamoto A, Seishima M, Kurosawa M, <u>Ikeda S</u> , <u>Akiyama M</u>	Cross-sectional survey on disease severity in Japanese patients with harlequin ichthyosis/ichthyosis: syndromic forms and quality-of-life analysis in a subgroup.	J Dermatol Sci	92 (2), 127-133, 2018
Takeichi T, Okuno Y, Kawamoto A, Inoue T, Nagamoto E, Murase C, Shimizu E, Tanaka K, Kageshita Y, Fukushima S, Kono M, Ishikawa J, Ihn H, Takahashi Y, <u>Akiyama M</u>	Reduction of stratum corneum ceramides in Neu-Laxova syndrome caused by phosphoglycerate dehydrogenase deficiency.	J Lipid Res	59 (12), 2413-2420, 2018
Takeichi T, Honda A, Okuno Y, Kojima D, Kono M, Nakamura Y, Tohyama M, Tanaka T, <u>Aoyama Y</u> , <u>Akiyama M</u>	Sterol profiles are valuable biomarkers for phenotype expression of Conradi-Hünermann-Happle syndrome with EBP mutations.	Br J Dermatol	179 (5), 1186-1188, 2018

著者名	論文タイトル	誌名	巻：頁、出版年 (西暦)
Taki T, Takeichi T, Sugiura K, <u>Akiyama M</u>	Roles of aberrant hemichannel activities due to mutant connexin26 in the pathogenesis of KID syndrome.	Sci Rep	8 (1), 12824, 2018
Sakamoto A, Kato K, Hasegawa T, <u>Ikeda S</u>	An agonistic antibody to EPHA2 exhibits antitumor effects on human melanoma cells.	Anticancer Res	38 (6), 3273-3282, 2018
Chieosilapatham P, <u>Ikeda S</u> , Ogawa H, Niyonsaba F	Tissue-specific regulation of innate immune responses by human cathelicidin LL-37.	Curr Pharm Des	24 (10), 1079-1091, 2018
Nishioka I, Takai T, Maruyama N, Kamijo S, Suchiva P, Suzuki M, Kunimine S, Ochi H, Shimura S, Sudo K, Ogawa H, Okumura K, <u>Ikeda S</u>	Airway inflammation after epicutaneous sensitization of mice requires protease activity of low-dose allergen inhalation.	J Allergy Clin Immunol	141 (6), 2271-2273 e2277, 2018
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 (1), 108-111, 2018
Fujita H, <u>Terui T</u> , Hayama K, <u>Akiyama M</u> , <u>Ikeda S</u> , Mabuchi T, Ozawa A, Kanekura T, <u>Kurosawa M</u> , Komine M, Nakajima K, Sano S, Nemoto O, Muto M, Imai Y, Yamanishi K, <u>Aoyama Y</u> , Iwatsuki K; Japanese Dermatological Association Guidelines Development Committee for the Guidelines for the Management and Treatment of Generalized	Japanese guidelines for the management and treatment of generalized pustular psoriasis: The new pathogenesis and treatment of GPP.	J Dermatol	45 (11), 1235-1270, 2018
Masunaga T, Kubo A, <u>Ishiko A</u>	Splice site mutation in COL7A1 resulting in aberrant in-frame transcripts identified in a case of recessive dystrophic epidermolysis bullosa, pretibial.	Journal of Dermatology	45 (6), 742-745, 2018
Ueda K, Kawai T, Senno H, Shimizu A, <u>Ishiko A</u> , Nagata M	Histopathological and electron microscopic study in dogs with patellar luxation and skin hyperextensibility.	J Vet Med Sci	80 (8), 1309-1316, 2018

著者名	論文タイトル	誌名	巻：頁、出版年 (西暦)
<u>Kurosawa M</u> , Uehara R, Takagi A, <u>Aoyama Y</u> , Iwatsuki K, <u>Amagai M</u> , Nagai M, Nakamura Y, Inaba Y, Yokoyama K, <u>Ikeda S</u>	Results of a nationwide epidemiologic survey of autosomal recessive congenital ichthyosis and ichthyosis syndromes in Japan.	J Am Acad Dermatol	2018
Fukumoto T, Iwanaga A, Fukunaga A, Wataya-Kaneda M, <u>Koike Y</u> , Nishigori C, Utani A	First-genetic analysis of atypical phenotype of pseudoxanthoma elasticum with ocular manifestations in the absence of characteristic skin lesions.	J Eur Acad Dermatol Venereol	32 (4), e147-e149, 2018
Komori T, Dainichi T, Masuno Y, Otsuka A, Nakano H, <u>Sawamura D</u> , Ishida-Yamamoto A, Kabashima K	p.Glu477Lys mutation in keratin 5 is not necessarily mortal in generalized severe epidermolysis bullosa simplex.	J Dermatol	45(8), e209-e210, 2018
Hattori M, Ishikawa O, Oikawa D, Amano H, Yasuda M, Kaira K, Ishida-Yamamoto A, Nakano H, <u>Sawamura D</u> , Terawaki SI, Wakamatsu K, Tokunaga F, Shimizu A	In-frame Val216-Ser217 deletion of KIT in mild piebaldism causes aberrant secretion and SCF response.	J Dermatol Sci	91 (1), 35-42, 2018
Motegi S, Sekiguchi A, Fujiwara C, Yamazaki S, Nakano H, <u>Sawamura D</u> , Ishikawa O	A case of Birt-Hogg-Dubé syndrome accompanied by colon polyposis and oral papillomatosis.	Eur J Dermatol	28(5), 720-721, 2018
Komori T, Dainichi T, Otsuka A, Nakano H, <u>Sawamura D</u> , Ishida-Yamamoto A, Kabashima K	Mild dystrophic epidermolysis bullosa associated with homozygous gene mutation c.6216+5G>T in type VII collagen ultrastructurally suggestive of the decreased number of anchoring fibrils.	J Dermatol	45(11), e305-e306, 2018
Ujiie H, Muramatsu K, Mushiroda T, Ozeki T, Miyoshi H, Iwata H, Nakamura A, Nomoto H, Cho KY, Sato N, Nishimura M, Ito T, Izumi K, Nishie W, <u>Shimizu H</u>	HLA-DQB1*03:01 as a biomarker for genetic susceptibility to bullous pemphigoid induced by DPP-4 inhibitors.	J Invest Dermatol	138 (5), 1201-1204, 2018
Sasaoka T, Ujiie H, Nishie W, Iwata H, Ishikawa M, Higashino H, Natsuga K, Shinkuma S, <u>Shimizu H</u>	Intravenous IgG reduces pathogenic autoantibodies, serum IL-6 levels, and disease severity in experimental bullous pemphigoid models.	J Invest Dermatol	138 (6), 1260-1267, 2018

著者名	論文タイトル	誌名	巻：頁、出版年 (西暦)
Zheng M, Ujiie H, Muramatsu K, Sato-Matsumura KC, Maeda T, Ujiie I, Iwata H, Nishie W, <u>Shimizu H</u>	A possible association between BP230-type bullous pemphigoid and dementia: report of two cases in elderly patients.	Br J Dermatol	178 (6) , 1449-1450, 2018
Yasuno S, Yamaguchi M, Tanaka A, Umehara K, Okita T, Asano N, Kashiwagi K, <u>Shimomura Y</u>	Case of generalized pustular psoriasis that might have progressed from terbinafine-induced acute generalized exanthematous pustulosis.	J Dermatol	45 (12), e328-e329, 2018
Masaki T, Nakano E, Okamura K, Ono R, Sugasawa K, Lee MH, <u>Suzuki T</u> , Nishigori C	A case of xeroderma pigmentosum complementation group C with diverse clinical features.	Br J Dermatol	178 (6), 1451-1452, 2018
Okamura K, Hayashi M, Nakajima O, Kono M, Abe Y, Hozumi Y, <u>Suzuki T</u>	A 4-bp deletion promoter variant (rs984225803) is associated with mild OCA4 among Japanese patients.	Pigment Cell Melanoma Res	32 (1) , 79-84, 2018
Kido T, Miyagawa S, Goto T, <u>Tamai K</u> , Ueno T, Toda K, Kuratani T, Sawa Y	The administration of high-mobility group box 1 fragment prevents deterioration of cardiac performance by enhancement of bone marrow mesenchymal stem cell homing in the delta-sarcoglycan-deficient hamster.	PLoS One	3 (12), e0202838, 2018
Ho YT, Shimbo T, Wijaya E, Ouchi Y, Takaki E, Yamamoto R, Kikuchi Y, Kaneda Y, <u>Tamai K</u>	Chromatin accessibility identifies diversity in mesenchymal stem cells from different tissue origins.	Sci Rep	8 (1), 17765, 2018
Horiuchi T, <u>Hide M</u> , Yamashita K, Ohsawa I	The use of tranexamic acid for on-demand and prophylactic treatment of hereditary angioedema - a systematic review.	Journal of Cutaneous Immunology and Allergy	1, 126-138, 2018
Yanase Y, Morioka S, Iwamoto K, Takahagi S, Uchida K, Kawaguchi T, Ishii K, Hide I, <u>Hide M</u>	Histamine and TLR ligands synergistically induce endothelial-cell gap-formation by the extrinsic coagulating pathway.	J Allergy Clin Immunol	141 (3) , 1115-1118, 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 AS, <u>Hide M</u> , 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.	World Allergy Organization J	11, 1-20, 2018
<u>Akiyama M</u>	Early-onset generalized pustular psoriasis is representative of autoinflammatory keratinization diseases.	J Allergy Clin Immunol	143 (2), 809-810, 2019
Lilly E, Bunick CG, Maley AM, Zhang S, Spraker MK, Theos AJ, Vivar KL, Seminario-Vidal L, Bennett AE, Sidbury R, Ogawa Y, <u>Akiyama M</u> , Binder B, Hadj-Rabia S, Morotti RA, Glusac EJ, Choate KA, Richard G, Milstone LM	More than keratitis, ichthyosis, and deafness: multisystem effects of lethal GJB2 mutations.	J Am Acad Dermatol	80 (3), 617-625, 2019
Maeda Y, Hasegawa T, Komiyama E, Hirasawa Y, Tsuchihashi H, Ogawa T, Kim J, Ando S, Nagasaka A, Miura N, <u>Ikeda S</u>	Analysis of finger vein variety in patients with various diseases using vein authentication technology.	J Biophotonics	12(4), e201800354, 2019
Kaga K M, <u>Ikeda S</u>	Successful treatment with diclofenac sodium 1% gel of a case of suspected Darier disease.	Clin Exp Dermatol	44(4), 447-449, 2019
Yoshida K, Sadamoto M, Sasaki T, Kubo A, <u>Ishiko A</u>	Junctional epidermolysis bullosa without pyloric atresia due to a homozygous missense mutation in ITGB4.	J Dermatol	46(2), e61-e63, 2019
Yaginuma A, Itoh M, Akasaka E, Nakano H, <u>Sawamura D</u> , Nakagawa H, Asahina A	Novel mutation c.263A>G in the ACVRL1 gene in a Japanese patient with hereditary hemorrhagic telangiectasia 2.	J Dermatol	46(1), e22-e24, 2019
Matsui A, Akasaka E, Rokunohe D, Matsuzaki Y, <u>Sawamura D</u> , Nakano H	The first Japanese case of familial porphyria cutanea tarda diagnosed by a UROD mutation.	J Dermatol Sci	93 (1), 65-67, 2019

著者名	論文タイトル	誌名	巻：頁、出版年 (西暦)
Bae JM, Oh SH, Kang HY, Ryoo YW, Lan CE, Xiang LH, Kim KH, <u>Suzuki T</u> , Katayama I, Lee SC; East Asia Vitiligo Association.	Development and validation of the Vitiligo Extent Score for a Target Area (VESTA) to assess the treatment response of a target lesion.	Pigment Cell Melanoma Res	32 (2), 315-319, 2019
Tsutsumi R, Sugita K, Abe Y, Hozumi Y, <u>Suzuki T</u> , Yamada N, Yoshida Y, Yamamoto O	Leukoderma induced by rhododendrol is different from leukoderma of vitiligo in pathogenesis: A novel comparative morphological study.	J Cutan Pathol	46 (2) , 123-129, 2019
Okada A, Shimbo T, Endo M, Iwai S, Kitayama T, Ouchi Y, Yamamoto R, Takaki E, Yamazaki S, Nishida M, Wang X, Kikuchi Y, Tomimatsu T, Kaneda Y, Kimura T, <u>Tamai K</u>	Transcriptionally distinct mesenchymal stem/stromal cells circulate in fetus.	Biochem Biophys Res Commun	512 (2), 326-330, 2019
Kurihara Y, <u>Yamagami J</u> , Funakoshi T, Ishii M, Miyamoto J, Fujio Y, Kakuta R, Tanikawa A, <u>Aoyama Y</u> , Iwatsuki K, Ishii N, Hashimoto T, Nishie W, <u>Shimizu H</u> , Kouyama K, <u>Amagai M</u>	Rituximab therapy for refractory autoimmune bullous diseases: A multicenter, open-label, single-arm, phase 1/2 study on 10 Japanese patients.	J Dermatol	46 (2), 124-130, 2019

平成30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)
濱野 優, 深井達夫, 神谷由紀, 須賀 康, <u>池田志孝</u>	Punctate palmoplantar keratodermaの1例	第32回角化症研究会 記録集	121-124, 2018
豊城舞子, 土橋人土, <u>池田志孝</u>	アダリムマブ投与で間質性肺炎を生じ、その後セクキヌマブ治療が有効であった膿疱性乾癬の1例	皮膚科の臨床	60(10): 1577-1581, 2018
豊城舞子, 土橋人土, 加賀麻弥, 田村直人, <u>池田志孝</u>	ゴリムマブ投与により乾癬様皮疹を生じた掌蹠膿疱症性関節炎の1例	皮膚科の臨床	60(10): 1587-1591, 2018
扇谷咲子, <u>池田志孝</u>	特集 乾癬治療の達人を目指す 3. 乾癬治療を整理しよう ⑤顆粒球単球吸着除去療法	皮膚科の臨床	60(10): 1507-1511, 2018
扇谷咲子, <u>池田志孝</u>	妊婦に対するアフェレシス療法	日本アフェレシス学会雑誌	37(3): 210-221, 2018
<u>石河 晃</u>	表皮水疱症	実践! 皮膚病理道場	2: 175-176, 2018
岩永 聰, 鋤塚 大, 大久保佑美, <u>小池雄太</u> , 宿輪哲生, 鳥山史, 赤星吉徳, 穂山雄一郎, 今福武, 宇谷厚志	Pseudoxanthoma Elasticum-like Papillary Dermal Elastolysis 8例の検討 -Pseudoxanthoma Elasticumとの相違点を中心に-	皮膚科の臨床	60(9): 1408-1412, 2018
<u>小池雄太</u> , 岩永 聰, 大久保佑美, 宮副治子	Pseudo-Pseudoxanthoma elasticum	西日本皮膚科	80(3): 179-180, 2018
<u>鈴木民夫</u> , 阿部優子, 岡村 賢, 穂積 豊	ロドデノール(RD)誘発性脱色素斑	皮膚病診療	40: 51-54, 2018

著者名	論文タイトル	誌名	巻：頁、出版年(西暦)
照井 正	【Immunology～領域を超えた挑戦～】 Ps領域 膿疱性乾癬の診断と治療	クリニシアン	65: 898-903, 2018
秀 道広	腫れやむくみ、腹痛を繰り返す難病の実態	月刊 難病と在宅ケア	23: 49-53, 2018
岩本和真, 秀 道広	遺伝性血管性浮腫の治療：イカチバント	臨床皮膚科	72: 111-114, 2018
秀 道広	序 ～血管性浮腫で進む病態の理解と診療ガイドラインの新展開～	アレルギー・免疫	25: 1113-1116, 2018
秀 道広, 福永 淳, 前原潤一, 江藤和範	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相被盲検試験	アレルギー	67: 139-147, 2018

平成30年度 研究業績

書籍

欧文

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
Hayashi M, <u>Suzuki T</u>	Albinism and Other Genetic Disorders of Pigmentation.	Sewon Kang et. al.	Fitzpatrick' s Dermatology 9th Edition	Mc Graw Hill Education	1309-1329, 2019

平成30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
高木 敦, <u>池田志孝</u>	Darier病	秀 道広, 青山 裕美, 加藤則人	エキスパートか ら学ぶ 皮膚病 診療パワーアッ プ	中山書店 (東 京)	313-316, 2018
<u>池田志孝</u>	天疱瘡	古川福実, 佐伯 秀久	皮膚疾患最新の 治療 2019-2020	南江堂 (東京)	121-123, 2018
<u>秀 道広</u>	蕁麻疹・血管性 浮腫	秀 道広, 青山 裕美, 加藤則人	エキスパートか ら学ぶ 皮膚病 診療パワーアッ プ	中山書店 (東 京)	167-172, 2018
<u>鈴木民夫</u>	そばかす、肝 斑、黒皮症	福井次矢, 高木 誠, 小室一成	今日の治療指針 2019私はこちら治 療している	医学書院 (東 京)	1291, 2019
<u>秀 道広</u>	蕁麻疹	大嶋勇成, 宮地 良樹	皮膚科・小児科 の専門医がやさ しく教えること も皮膚のみかた	診断と治療社(東 京)	126-132, 2019

～ プログラム・抄録集 ～

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患政策研究事業

稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班
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 30 年度 合同総会

- * 日時：平成 30年 10月 19日(金)10:30～17:00
- * 場所：慶應義塾大学病院 1号館3階 会議室 2
(住所) 〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35
TEL 03-3353-1211(代表)

<< 稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班・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(慶應義塾大学病院)

** 交通機関及び所要時間 **

JR JR 総武線信濃町駅徒歩約 2 分

地下鉄 都営大江戸線国立競技場駅徒歩約 7 分

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

今回、集合場所は『 1号館 3階の (外来・検査) エレベーター前 』です。

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

< プログラム >

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

国立保健医療科学院よりご挨拶

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

11:00-11:50

～分担研究者成果発表 I(天谷班)～

座長 澤村大輔

01 自己免疫性水疱症患者における QOL 評価

栗原佑一¹⁾²⁾、山中 隼¹⁾、宮崎史帆里¹⁾、石井麻貴¹⁾、前大初美¹⁾、江上将平¹⁾、
船越 建¹⁾、高橋勇人¹⁾、谷川瑛子¹⁾、天谷雅行¹⁾、山上 淳¹⁾
慶應義塾大学¹⁾、平塚市民病院²⁾

02 表皮水疱症全国疫学調査の実施に向けて

玉井克人¹⁾、石河 晃²⁾、黒澤美智子³⁾、澤村大輔⁴⁾
大阪大学¹⁾、東邦大学²⁾、順天堂大学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)ならびに診療ガイドラインの改訂

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

座長 石河 晃

04 眼皮膚白皮症患者のターゲットリシーケンスによる網羅的遺伝子解析

岡村 賢、鈴木民夫
山形大学

05 遺伝性血管性浮腫の ICT を用いた患者参加型の新しい臨床研究の試み

岩本和真、秀 道広
広島大学

*** お昼休憩(11:50-13:00) ***

13:00 - 13:10

厚生労働省よりご挨拶

厚生労働省 健康局難病対策課
ご担当者様

13:10 - 14:10

～分担研究者成果発表Ⅱ(天谷班)～

座長 青山裕美

06 自己免疫性水疱症における治療開始前スクリーニング検査の検討

氏家英之、清水 宏
北海道大学

07 DPP4 阻害薬関連類天疱瘡の実態調査 進捗状況報告

杉山聖子¹⁾ 2)、青山裕美²⁾
川崎医科大学総合医療センター¹⁾、川崎医科大学²⁾

08 弾性線維性仮性黄色腫の研究事業における今後の展望

岩永 聡、小池雄太、室田浩之
長崎大学

座長 池田志孝

09 Journal of the American Academy of Dermatology に掲載予定の先天性魚鱗癬論文について
"Results of a nationwide epidemiologic survey of autosomal recessive congenital ichthyosis and ichthyosis syndromes in Japan"

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

10 道化師様魚鱗癬と魚鱗癬症候群の臨床疫学調査(平成30年度集計結果)

村瀬千晶¹⁾、武市拓也¹⁾、黒沢美智子²⁾、池田志孝³⁾、秋山真志¹⁾
名古屋大学¹⁾、順天堂大学医学部衛生学²⁾、順天堂大学皮膚科³⁾

11 稀少難治性皮膚疾患の生体試料バンク共同事業をどのように変革するか？

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⁾、森実 真⁷⁾、金田眞理⁸⁾、清水 宏⁹⁾、錦織千佳子¹⁰⁾、橋本 隆¹¹⁾、坂手龍一¹²⁾、山西清文¹³⁾

山口大学¹⁾、山口県立総合医療センター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⁾、大阪大学⁸⁾、北海道大学⁹⁾、神戸大学¹⁰⁾、大阪市立大学¹¹⁾、医薬基盤・健康・栄養研究所¹²⁾、兵庫医科大学

*** 休憩(14:10 - 14:30) ***

14:30 - 16:20

～分担研究者成果発表 (橋本班)～

演題 12 の座長は橋本 隆、演題 13 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。

12 日本の臨床研究におけるデータ管理～REDCap の活用事例と今後の展望～

太田恵子¹⁾、新谷 歩²⁾

大阪市立大学医学部附属病院 臨床研究・イノベーション推進センター¹⁾、大阪市立大学大学院医学研究科医療統計学²⁾

13 自己炎症性皮膚疾患 (Sweet 病、Schnitzler 症候群、Weber-Christian 症候群)

金澤伸雄

和歌山県立医科大学皮膚科学

14 コケイン症候群の患者皮膚は高発がん性である

森脇真一

大阪医科大学皮膚科

15 掌蹠角化症

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 ダリ工病の父娘例：長期経過に影響を及ぼす因子

古村南夫

福岡歯科大学総合医学講座皮膚科学分野

17 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⁾

18 家族性化膿性汗腺炎の診断基準の作成と化膿性汗腺炎の QoL 調査

葉山惟大、藤田英樹、照井 正

日本大学

19 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

20 先天性毛髪疾患

下村 裕

山口大学

21 疣贅状表皮発育異常症の遺伝子診断:第2報

中野 創

弘前大学

22 穿孔性皮膚症

川上民裕

東北医科薬科大学皮膚科

16:20-16:30

事務局連絡(スケジュールその他)

事務局 山上 淳

16:30-16:40

閉会挨拶

研究代表者 橋本 隆

17:30～情報交換会

<抄録集>

01 自己免疫性水疱症患者における QOL 評価

栗原佑一^{1) 2)}、山中 隼¹⁾、宮崎史帆里¹⁾、石井麻貴¹⁾、前大初美¹⁾、
江上将平¹⁾、舩越 建¹⁾、高橋勇人¹⁾、谷川瑛子¹⁾、天谷雅行¹⁾、山上 淳¹⁾

慶應義塾大学¹⁾、平塚市民病院²⁾

2013 年にオーストラリアから自己免疫性水疱症患者に対する疾患と治療に関する QOL 調査表が発表された。ABQOL (the autoimmune bullous disease quality of life) と TABQOL (the treatment of autoimmune bullous disease quality of life) スコアと呼ばれ、各々 17 項目の質問で構成されている。ABQOL は疾患そのものによる QOL の低下を、TABQOL は疾患に対する治療による QOL の低下を反映する。現在、オーストラリアのグループと協力しながら日本語版を作成中である。慶應義塾大学病院では試行版の質問表票を用いて、2 つの質問票の相関性およびステロイド投与量や臨床症状スコアとの関連について調査を行った。その結果、臨床症状スコアと QOL スコアは相関性を示し、自己免疫性水疱症患者における QOL 調査において有用と考えられた。

02 表皮水疱症全国疫学調査の実施に向けて

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

単純型表皮水疱症およびキンドラー症候群が指定難病に追加認定されて以降、皮膚科外来を受診する表皮水疱症患者は増加傾向にある。加えて、近年表皮内水疱を生じる新たな遺伝性皮膚疾患が複数同定されており、これらを単純型表皮水疱症の亜型として指定難病認定する場合、その病態や症状に応じて現行の診断基準、重症度判定基準の改定が必要になると思われる。そこで、本邦における表皮水疱症患者の医療機関受診状況とその内訳の詳細を把握し、将来の診断基準改定、疾患レジストリ構築の基盤情報を得ることを目的に、平成 31 年度に表皮水疱症全国疫学調査を実施することを目指し、本年度はその準備を開始する。

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

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

H15～19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30年1月の時点で76名の患者のデータが集まり(現在群)、過去に岡山大学で集めた106名のデータ(過去群)と比較した。統計学的解析の結果、患者の各要素の点数は健常人の平均値よりは低い、現在群の方が過去群よりも総じて得点が高かった。下位尺度の全体的健康感、社会生活機能、心の健康は過去群と比べ現在群は有意に改善がみられた。

膿疱性乾癬(汎発型)診療ガイドラインの一部改訂を行い英訳した。現在、The Journal of Dermatology 誌に受理され、掲載予定である。

04 眼皮膚白皮症患者のターゲットリシーケンスによる網羅的遺伝子解析

岡村 賢、鈴木民夫
山形大学

当科では2007年から眼皮膚白皮症(OCA)を呈する症例の遺伝子診断をSSCP法によりスクリーニングしてきたが、約40%の症例において原因遺伝子を同定することができなかった。そこで、次世代シーケンサーを用いたターゲットリシーケンス法による網羅的な解析法に切り替え、原因遺伝子不明約40症例の変異スクリーニングを行った。その結果、16症例で原因遺伝子が明らかとなり、稀なサブタイプである Hermansky-Pudlak 症候群 2, 3, 4, 6 型が計6例含まれていることがわかった。ターゲットリシーケンスは、現在のところ、コストと網羅性の観点から原因遺伝子スクリーニング検査としては最善の方法と考える。問題点としては、indel 変異の検出や promoter 領域のシーケンスに関しては不正確な場合があり、結果の解釈に注意を要する。

05 遺伝性血管性浮腫の ICT を用いた患者参加型の新しい臨床研究の試み

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。発作時には、C1-INH 製剤を常備した医療機関への受診が必須であるため、治療に関わる患者負担は大きく、2017 年に集計した患者アンケート調査では、HAE 治療に対する満足度が低いことが明らかとなった。一方で、本邦では自己注射可能なブラジキニン拮抗薬の治験が終了し、近い将来 HAE の治療環境は大きく変化することが予想される。今回、治療環境の変化に伴う患者負担および受診動態の変動を評価するために、ICTを用いた患者主体の継続的な HAE レジストリを検討した。すでに大阪大学を中心に構築されている Rudy Japan をプラットフォームとし、新規に HAE を対象とした質問票の作成を行い、web フォーマットを完成させた。本年度中に HAE レジストリの稼働を目指している。

06 自己免疫性水疱症における治療開始前スクリーニング検査の検討

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、2017 年 6 月に日本皮膚科学会雑誌にて発表した。類天疱瘡群、天疱瘡群の治療の第一選択は、多くの場合ステロイド全身投与である。ステロイド全身投与が無効の場合は、他の免疫抑制剤の併用を検討する。それらの薬剤の投与期間は長期となる場合が多く、免疫抑制に伴う種々の副作用の出現が懸念されることから、使用開始に当たっては基礎疾患や合併症の把握が重要である。しかし、どの検査を行うか一律に定められた基準はなく、個々の症例に応じて選択して行っているのが現状である。医療経済の面からも、診断時にどの程度まで精査を進めるべきかについては悩ましいことも多い。そのため、治療前の全身精査の必要性について判断する指標とすべく、当科で経験した自己免疫性水疱症における治療開始前スクリーニングの各結果についてまとめたので報告する。

07 DPP4 阻害薬関連類天疱瘡の実態調査 進捗状況報告

杉山聖子¹⁾ 2)、青山裕美²⁾

川崎医科大学総合医療センター¹⁾、川崎医科大学²⁾

2017 年の本合同総会においてジペプチジルペプチダーゼ(DPP)-4 阻害薬内服中に発症する類天疱瘡の小規模調査結果とその課題を報告し調査票案を呈示した。それを元に実施した全国調査について、進捗状況を報告する。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。2018 年 1 月に各施設(669 施設)に参加意思を問う葉書を送付し、参加施設(131 施設)に 3 月末に必要資料を送付した。調査票回収を 9 月中旬まで行い、集計解析を行った。実際に調査票返信のあった施設は 93 施設(うち主研修施設 36、研修施設 57)で、症例数は 700 例であった。結果を報告する。

08 弾性線維性仮性黄色腫の研究事業における今後の展望

岩永 聰、小池雄太、室田浩之

長崎大学

弾性線維性仮性黄色腫(PXE)は *ABCC6* 遺伝子異常により引き起こされる常染色体劣性の遺伝性疾患であり、皮膚や眼、血管などの弾性線維に富む組織が障害される。しかしながら、これまでに有効な治療法がなく、重症度や予後を規定する因子も明らかとなっていなかった。

我々はこれまで 150 人を超える PXE 患者の遺伝子検査を行い、そのデータを基に診断基準、重症度分類を作成し、診療ガイドラインの策定を行ってきた。さらに、PXE は遺伝子型と重症度に相関性がないことを明らかとした。今後、我々は疾患の重症度、予後のバイオマーカーとして血中の抗石灰化作用を有するタンパクについて研究を行う予定である。また、皮膚生検に代わる新たな非侵襲的検査としての HR-pQCT の可能性、更には治療法としてのピルビン酸内服療法の可能性について言及する。

09 Journal of the American Academy of Dermatology に掲載予定の先天性魚鱗癬論文について “Results of a nationwide epidemiologic survey of autosomal recessive congenital ichthyosis and ichthyosis syndromes in Japan”

黒沢美智子¹⁾、秋山真志²⁾、池田志孝³⁾

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

当班で 2010 年度に水疱型を除く先天性魚鱗癬様紅皮症(非水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症:NBCIE、葉状魚鱗癬:LI、道化師様魚鱗癬:HI、魚鱗癬症候群:IS)の全国調査を実施し、わが国の 2005～9 年の推計患者数と臨床疫学像を明らかにした。この論文が近く JAAD に掲載されることになったので報告する。

2009 年に当班で診断基準が作成され、全国の病院から病床規模別層化無作為抽出された皮膚科を対象に一次調査(患者数推計)と二次調査(臨床疫学像)が行われた。5 年間の水疱型を除く先天性魚鱗癬様紅皮症の受療患者は 220 人(95%信頼区間 180～260 人)と推計された。病型別には NBCIE 95 人(同 80～110 人)、LI 30 人(同 20～40 人)、HI 15 人(同 10～20 人)、IS 85 人(同 50～120 人)であった。二次調査から病型別に性年齢分布、症状(皮疹の分布、紅皮症、鱗屑の性状、Collodion baby、等)を示した。年齢分布は NBCIE と LI の 10 歳以上に女性の割合が多く、性差が認められた。出生時からの追跡調査(Registry)が望まれる。

10 道化師様魚鱗癬と魚鱗癬症候群の臨床疫学調査(平成30年度集計結果)

村瀬千晶¹⁾、武市拓也¹⁾、黒沢美智子²⁾、池田志孝³⁾、秋山真志¹⁾

名古屋大学¹⁾、順天堂大学医学部衛生学²⁾、順天堂大学皮膚科³⁾

平成 27 年度以降、我々は、全国の主要皮膚科診療施設、100 施設を対象として、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てきた。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。該当症例ありとの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、計 7 疾患、30 例に関する情報を得た。今回の調査では、現行の先天性魚鱗癬重症度調査票と患者 DLQI との関連性も検討した。本調査の結果から、先天性魚鱗癬の患者では、重症度調査票による重症度と、患者 QOL の低下度は相関することが明らかになった。また、Netherton 症候群は、食物アレルギー、環境アレルギーに対するアレルギー獲得のリスク因子であること、KID 症候群の患者は、皮膚感染症に罹患し易いことも示された。

11 稀少難治性皮膚疾患の生体試料バンク共同事業をどのように変革するか？

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⁾、森実 真⁷⁾、金田眞理⁸⁾、清水 宏⁹⁾、錦織千佳子¹⁰⁾、橋本 隆¹¹⁾、坂手龍一¹²⁾、山西清文¹³⁾

山口大学¹⁾、山口県立総合医療センター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⁾、大阪大学⁸⁾、北海道大学⁹⁾、神戸大学¹⁰⁾、大阪市立大学¹¹⁾、医薬基盤・健康・栄養研究所¹²⁾、兵庫医科大学¹³⁾

平成 21 年度に開始された稀少難治性皮膚疾患の生体試料バンク共同事業は、倫理書類の関係上、本年度が節目の年となる。手続きの煩雑さや余剰試料を提供するという意義の低さなどから、これまでにバンク(基盤研)に提供・保管された試料数は限られており、また、それらが有効に活用されたとも言い難い。来年度以降の本事業の運営方針として、現体制をそのまま継続する、基本的に試料は収集した各研究機関で保管し、試料の種類や数量等についての情報をデータベース上で管理する、に加えても並行して継続する、などの案が挙げられる。より意義のある魅力的な生体試料バンクを構築するために、本班会議で皆様からの忌憚のないご意見を賜れば幸いである。

12 日本の臨床研究におけるデータ管理~REDCap の活用事例と今後の展望~

太田恵子¹⁾、新谷 歩²⁾

大阪市立大学医学部附属病院 臨床研究・イノベーション推進センター¹⁾、
大阪市立大学大学院医学研究科医療統計学²⁾

質の高い研究の実施の為には臨床研究研究計画の科学性、倫理的妥当性及びデータの信頼性が必要になる。データの信頼性保証の為には、ヒューマンエラーが起きにくい体制作り、及び IT システムの活用が挙げられ EDC を活用する事が非常に有用である。大阪市立大学では EDC「REDCap」を導入し臨床研究、教育、及び学内の運用に活用している。REDCap は米国ヴァンダービルト大学が NIH の助成を受け開発されたシステムであり、IT 専門家でなくても、臨床研究データベースやオンラインアンケートが簡単に構築できる、高品質・セキュアな世界標準の電子データ集積システムである。多施設共同研究にも利用可能なセキュリティ機能、フル監査証跡、無作為化割付機能などドキュメントの共有機能など、臨床研究を実施する上で非常に便利な機能が装備されている。実際の支援例も挙げながら REDCap の機能や課題、また今後の展望について語りたい。

13 自己炎症性皮膚疾患 (Sweet 病、Schnitzler 症候群、Weber-Christian 症候群)

金澤伸雄

和歌山県立医科大学皮膚科学

昨年まで対象としていた遺伝性自己炎症性皮膚疾患の指定難病 5 疾患に代わって、未だ難治性疾患政策研究事業の研究対象とされていない皮膚難病である Sweet (スイート) 病と Schnitzler (シュニッツラー) 症候群を対象疾患に加え、従来から対象として研究を進めてきた Weber-Christian (ウェーバー・クリスチャン) 症候群を合わせて対象が 3 疾患となった。いずれも発熱と共に特徴的な皮疹を呈し、原因不明で慢性反復性の経過をとることから、(非遺伝性) 自己炎症性皮膚疾患として捉えることができるが、診断基準や治療法が確立されていない。今回はまず、Sweet 病と Schnitzler 症候群について、海外文献を元に診断基準案を作成し、全国大学病院・大病院皮膚科を対象に、現在診察中の症例と過去 3 年間に疑われた症例について一次疫学調査を行なった。その結果をもとに詳細な二次調査を行い、今年度中に診断基準と重症度分類案を確定する事を目指す。

14 コケイン症候群の患者皮膚は高発がん性である

森脇真一

大阪医科大学皮膚科

コケイン症候群 (Cockayne syndrome ; CS) は光線過敏症状に加え、著明な発育障害、精神運動発達遅延、視力障害、難聴などを伴う稀な遺伝性疾患 (小児慢性特定疾病、指定難病 192) である。CS は紫外線性 DNA 損傷の修復 (ヌクレオチド除去修復 nucleotide excision repair ; NER) 異常で発症し、患者の多くは小児で通常は 20 歳前後に腎障害などで死亡する予後不良の疾患である。同じ NER の異常で発症する色素性乾皮症 (xeroderma pigmentosum ; XP) とは異なり、これまで CS では紫外線による皮膚がんリスクは高くないとされていた。最近我々は 61 歳で確定診断に至り、露光部皮膚がんの多発を認めた遅発型 CS (CSB 群) の 1 例を経験した。今回、同患者から得た知見から CS 患者における紫外線発がんのリスク、遮光の重要性について再考する。

15 掌蹠角化症

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⁾

掌蹠角化症とは、主として先天的素因により、手掌と足底の過角化を主な臨床症状とする疾患群である。掌蹠にのみ過角化が限局する狭義の掌蹠角化症以外に、掌蹠外の皮疹をともなう病型もある。われわれは、掌蹠角化症の診断基準・重症度分類の作成を行ってきた。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。引き続いて掌蹠角化症の全国疫学調査を行った。病型が明らかな家系は 113 家系、患者数は 147 名であった。そして、治療については、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、切削法、低分子干渉 RNA の各治療法のエビデンスレベルと推奨度を、EBM を用いることにより決定した。これらの資料にもとづき、掌蹠角化症診療ガイドラインをほぼ完成させることができた。

16 ダリエ病の父娘例：長期経過に影響を及ぼす因子

古村南夫

福岡歯科大学総合医学講座皮膚科学分野

31 歳女性。12 歳から脂漏部位・大腿部に皮疹が出現し近医で外用治療。今夏、フランスで日光曝露したところ、顔面や大腿部の角化性丘疹が悪化し前腕と下腿に拡大後軽快せず当科初診。脂漏部位と四肢の日光曝露部位に一致して褐色角化性丘疹が多発、爪甲縦線条、手掌点状小陥凹、手背・足背の扁平疣贅状丘疹あり。62 歳父親。思春期に日光曝露後に同様の経過。トレチノイン内服治療は受けず日光曝露を厳重に避けて、30 歳代後半から徐々に軽快。現在軽度の瘢痕と色素沈着のみ。両者とも紫外線曝露や高温・発汗による増悪・汎発化後に外用治療を受けた。ステロイドランクアップによる刺激感や瘙癢の悪化と搔破で二次感染し難治性となった。ダリエ病と家族性良性慢性天疱瘡では長期経過に影響を及ぼす因子はほぼ同じと考えられた。自己免疫性水疱症等と重症度の評価基準を共通にする意見があり、家族性良性慢性天疱瘡の重症度分類改訂の必要性についても検討した。

17 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ため、本年度よりセリアック病の専門医と共同で、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を始めた。

18 家族性化膿性汗腺炎の診断基準の作成と化膿性汗腺炎の QoL 調査

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療はなく、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。

また、本邦における化膿性汗腺炎の実態を調査するために患者の QoL をアンケート形式にて調べている。現在、日本皮膚科学会臨床研修施設に協力を依頼し、DLQI と SF-36 v2 を用いて調査を行っている。十分な症例数が集まり次第、統計学的解析を行う。

19 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。小児科領域とも連携し第三次調査にむけての診断基準案を作成したので報告する。

20 先天性毛髪疾患

下村 裕

山口大学

先天性毛髪疾患は、毛髪症状のみを呈する非症候性の群と毛髪症状が症候群の一症状として認められる症候性の群に大別され、特に後者には 200 種類以上の異なる疾患が含まれる。先天性毛髪疾患で最も高頻度に認められる毛髪症状は乏毛症であるが、稀に多毛症を呈する疾患もある。また、原因遺伝子が未同定の疾患や、病名すら決定することが困難な疾患も多数存在するのが現状である。このような背景から、まずは先天性毛髪疾患を正しく整理・分類した上で、各疾患の本邦における疫学データの収集作業を行うとともに、診断基準・重症度分類の作成を行う必要があると考える。

21 疣贅状表皮発育異常症の遺伝子診断: 第2報

中野 創
弘前大学

昨年度の報告以降、1例の疣贅状表皮発育異常症(EV)の遺伝子診断の依頼があり、*TMC8*に新規のホモ接合性変異を同定した。EVは極めてまれな疾患と考えられるが、症例数の把握がなされておらず、アンケートによる全国調査を計画中である。臨床的にEVが疑われるが、*TMC6/TMC8*に変異が見いだされていない症例において、他の候補遺伝子 *RHOH*, *CORO1A*, *IL-7*, *MST-1* の変異を検索したが、現在のところ変異は見いだされていない。遺伝子診断と合わせてウイルス学的診断も必要であると思われる。

22 穿孔性皮膚症

川上民裕
東北医科薬科大学皮膚科

穿孔性皮膚症、perforating dermatosis は、病理組織所見にて変性した皮膚成分が表皮あるいは毛包上皮を貫いて皮膚外に排出される、いわゆる経表皮性排出像を特徴とした疾患群である。以前から、反応性穿孔性膠原症、Kylre 病、穿孔性毛包炎、蛇行性穿孔性弾力線維症の4疾患に分類されてきた。反応性穿孔性膠原症は、漆喰状と形容される中央に固着性物質をいれた中心臍窩性丘疹が特徴的で、透析や糖尿病で難治性の皮膚癢疹を伴う患者に多い。蛇行性穿孔性弾力線維症は、弾力線維が排出されることが特徴的で、弾力線維性仮性黄色腫、Marfan 症候群、Ehlers-Danlos 症候群の合併や D-ペニシラミン内服との関与が知られている。こうしたこれまでの報告や研究を踏まえ、穿孔性皮膚症としての診断基準を提唱する。今後は、更に重症度分類を作成し、疫学調査を行う予定である。

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: 橋本 隆 hashyt@gmail.com

福田能子 fukuda.noko@med.osaka-cu.ac.jp

平成31年3月31日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 慶應義塾大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 長谷山 彰



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

2. 研究課題名 稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究

3. 研究者名 （所属部局・職名） 慶應義塾大学医学部・教授

（氏名・フリガナ） 天谷 雅行・アマガイ マサユキ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	慶應義塾大学医学部	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容：)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年 2月 26日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 川崎医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 福永 仁夫

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業)

2. 研究課題名 稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究

3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・教授

(氏名・フリガナ) 青山 裕美 ・ アオヤマ ユミ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	川崎医科大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する口チェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成 31年 2 月 26 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 **名古屋大学**

所属研究機関長 職名 **大学院医学系研究科長**

氏名 **門松 健治**



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業)
- 2. 研究課題名 稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学系研究科 皮膚科学・教授
(氏名・フリガナ) 秋山 真志・アキヤマ マサシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	名古屋大学大学院医学系研究科	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する口にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年4月1日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 順天堂大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 新井一



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

2. 研究課題名 稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究

3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学研究科・教授

(氏名・フリガナ) 池田志幸 (イケダ シガク)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	順天堂大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年 2 月 28 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東 邦 大 学

所属研究機関長 職 名 学 長

氏 名 高 松 研



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

2 研究課題名 稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究

3. 研究者名 (所属部局・職名) 医療センター大森病院皮膚科・教授

(氏名・フリガナ) 石河 晃・イシコウ アキラ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する口をチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年4月8日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 順天堂大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 新井 一



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 研究課題名 稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究
- 研究者名 （所属部局・職名） 医学部・准教授
（氏名・フリガナ） 黒澤 美智子 （クロサワ ミチコ）

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する口にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

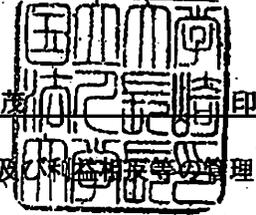
平成31年3月31日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人長崎大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 河野 茂



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究
- 3. 研究者名 （所属部局・職名）病院・講師
（氏名・フリガナ）小池 雄太・コイケ ユウタ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	長崎大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

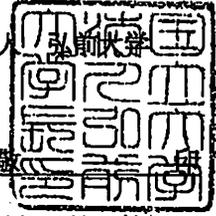
平成31年 2月22日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人 弘前大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 佐藤 敬



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業)
- 2. 研究課題名 稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学研究科・教授
(氏名・フリガナ) 澤村 大輔・サワムラ ディスケ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立大学法人弘前大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

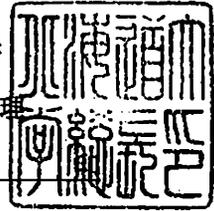
(留意事項) ・該当する口にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 北海道大学

所属研究機関長 職名 総長職務代理

氏名 笠原 正典



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業)

2. 研究課題名 稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究

3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学研究院・教授

(氏名・フリガナ) 清水 宏 (シミズ ヒロシ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	北海道大学病院	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	北海道大学病院	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する口にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

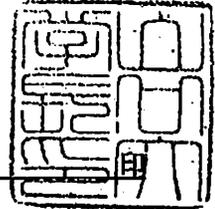
平成 31 年 3 月 1 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 山口大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 岡 正朗



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学系研究科・教授
(氏名・フリガナ) 下村 裕 (シモムラ ユタカ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	山口大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	山口大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する口にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年3月6日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人山形大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 小山 清人



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業)
2. 研究課題名 稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学系研究科皮膚科学講座・教授
(氏名・フリガナ) 鈴木 民夫 (スズキ タミオ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	山形大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する口にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

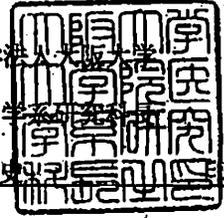
平成31年2月27日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人大阪大学

所属研究機関長 職名 大学院医学系研究科

氏名 金田 安史



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学系研究科 寄附講座教授
(氏名・フリガナ) 玉井 克人 ・ タマイ カツト

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

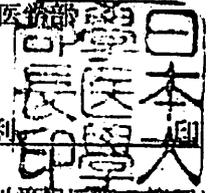
当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する口にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年 3月 29日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 日本大学医学部
所属研究機関長 職名 医学部長
氏名 高山 忠利



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2 研究課題名 稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・教授
(氏名・フリガナ) 照井 正・テルイ タダシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	日本大学医学部附属板橋病院 臨床研究倫理審査委員会	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

倫理委員会承認番号: RK-151110-3

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する口にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

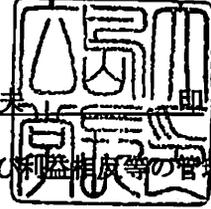
平成31年 3 月 5 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人 広島大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 越智 光未



次の職員の平成 30 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業)
- 研究課題名 稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究
- 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医歯薬保健学研究科(皮膚科学)・教授
(氏名・フリガナ) 秀 道広・ヒデ ミチヒロ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	広島大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

(2016/3/8)

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する口にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年3月31日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 慶應義塾大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 長谷山 彰



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業)

2. 研究課題名 稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究

3. 研究者名 (所属部局・職名) 慶應義塾大学医学部・専任講師

(氏名・フリガナ) 山上 淳・ヤマガミ ジュン

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	慶應義塾大学医学部	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。