

**厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業**

皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究

平成 30 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 橋本 隆

令和 元 (2019) 年 5 月

目 次

I . 総括研究報告	
皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究	1
橋本 隆	
II . 分担研究報告	
1 . 自己炎症性皮膚疾患	11
金澤 伸雄	
2 . コケイン症候群の遺伝型・表現型関連	19
森脇 真一	
3 . 掌蹠角化症	23
米田 耕造	
4 . 家族性良性慢性天疱瘡・ダリエ病の汎発化・重症化因子	26
古村 南夫	
5 . 表皮下自己免疫性水疱症	30
大畑 千佳	
6 . 本邦における化膿性汗腺炎患者のQoL調査	35
照井 正	
7 . 皮膚家族性腫瘍症候群	38
鶴田 大輔	
8 . 穿孔性皮膚症 (perforating dermatosis) の診断基準重症度分類の作成・ 橋本班における統計分野の担当	44
川上 民裕	
9 . 遺伝性毛髪疾患	46
下村 裕	
10 . 疣贅状表皮発育異常症の遺伝子診断と全国アンケート調査	49
中野 創	
11 . REDCapを用いたデータ収集システム構築	53
新谷 歩	
III . 研究成果の刊行に関する一覧表	55
IV . 資料	
1 . 平成30年度合同総会 プログラム・抄録集	75
2 . 平成30年度関西地区総会 プログラム・抄録集	94
3 . 疣贅状表皮発育異常症一次アンケート	102

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
平成30年度 総括研究報告書

皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究

研究代表者：橋本 隆 大阪市立大学・大学院医学研究科 皮膚病態学 特任教授

研究要旨

本年度は、研究代表者の橋本隆の総括のもと、11名の研究分担者により、皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群、10群、18疾患に関して、さらに臨床的・政策的研究を継続した。

すなわち、すべての疾患について、診断基準・重症度分類を作成および改定し、多くの疾患について、全国の施設へのアンケート等による疫学調査およびその解析を継続し、さらに、一部の疾患で、患者および患者家族のQuality of Life (QOL) の調査を施行した。また、レジストリおよびレポジトリの内容を更改・充実し、データシェアリングを推進した。さらに、一部の疾患では診療ガイドラインの策定を進めた。

同時に、多くの本研究班の研究対象疾患について、遺伝子検査による診断を進め、診断技術の向上をはかり、さまざまな臨床研究も行った。そして、その成果を多数の和文および英文論文として国内外に発信することができた。さらに、患者会への支援などにより、一般市民・医療関係者への社会啓発も進めることができた。

以上のように、本年度は、本研究のすべての目的について、ほぼ順調に研究を進めることができた。また、2種の自己炎症性皮膚疾患と4種の穿孔性皮膚症を対象疾患に加えることにより、本研究班の活動性をさらに高めることができた。

研究分担者

金澤 伸雄	和歌山県立医科大学・皮膚科学講座・准教授
森脇 真一	大阪医科大学・皮膚科学・教授
米田 耕造	大阪大谷大学・薬学部臨床薬理学講座・教授
古村 南夫	福岡歯科大学・口腔歯学部・教授
大畑 千佳	久留米大学・医学部皮膚科・准教授
照井 正	日本大学医学部・医学部・教授
鶴田 大輔	大阪市立大学・大学院医学研究科 皮膚病態学・教授
川上 民裕	東北医科薬科大学・医学部・教授
下村 裕	山口大学・大学院医学系研究科・教授
中野 創	国立大学法人 弘前大学・大学院医学研究科・准教授
新谷 歩	大阪市立大学・大学院医学研究科 医療統計学・教授

A. 研究目的

本研究の第一の目的は、研究代表者の橋本隆の総括のもと、11名の研究分担者により、皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群、10群、18疾患に関して、最終的な診断基準・重症度分類を作成および改定することである。新たに対象疾患に追加した、2種の自己炎症性皮膚疾患、4種の穿孔性皮膚症については新規に診断基準・重症度分類の試案を作成し、他の疾患については一年目までに作成した診断基準・重症度分類を改定する。

第二の目的は、全国の施設へのアンケート等による疫学調査およびその解析を継続することである。さらに、その必要がある疾患については、新たに患者および患者家族のQuality of Life (QOL) の調査を施行する。

第三の目的は、各疾患に関するレジストリとレポジトリの作成である。レジストリに関しては、すでに作成を開始している疾

患については、そのレジストリの内容を更改・充実する。また、まだレジストリがない疾患については、その作成を開始する。レポジトリに関しても、すでにレポジトリが存在する疾患に関しては、そのレポジトリの内容を更改・充実し、まだレジストリがない疾患については、可能な疾患についてレポジトリの作成を開始する。そして、これらのレジストリとレポジトリを用いてデータシェアリングを推進する。

第四の目的は、各疾患について、クリニカルクエスション (CQ) 作成・文献渉猟・システムティックレビューによる診療ガイドラインを策定し、その診療ガイドラインを和文・英文論文として発表しホームページで公開することである。

さらにそれ以外の目的として、研究対象の遺伝性皮膚疾患の遺伝子診断を行い、診断技術の向上と病態解明の手掛かりとすることも目的とする。さらに、それ以外の手法によるさまざまな臨床研究を進める。そして、本研究班で行われたいろいろな臨床研究の成果を多数の和文および英文論文として発表して、国内外に発信する。さらに、市民公開講座などの開催および患者会への支援などにより、一般市民・医療関係者への社会啓発も進める。

研究対象疾患群は、自己炎症性皮膚疾患群3疾患、コケイン症候群、掌蹠角化症・掌蹠角化症候群、家族性良性慢性天疱瘡(ヘイリーヘイリー病)・ダリエ病、自己免疫性水疱症の一つとしてジューリング疱疹状皮膚炎、家族性化膿性汗腺炎、ゴーリン症候群・カウデン症候群、穿孔性皮膚症4疾患、遺伝性毛髪疾患群および疣贅状表皮発育異常症の18疾患である。これらの疾患は、その病態は不明であり、疫学研究も不十分であり、治療法も確立していない。そのため、これらの皮膚難病の臨床研究を進めることは厚生労働行政に貢献できる。

また、本研究班の特徴のひとつは、複数の関連研究班および多くの関連学会、特に日本皮膚科学会と連携して研究を進めている

ことである。本研究班で進めているさまざまな疾患の診断基準・重症度分類・診療ガイドラインの作成作業において、日本皮膚科学会の全面的な協力が得られており、その承認にむけた検討が行われている。さらに、本研究班は、もう一つの皮膚科関連希少難治性疾患研究班である天谷班といろいろな方面で連携し、最終的に、東京にて合同班会議を行い、二つの研究班のすべての研究者により、高度の検討を行うことができることが大きな特徴である。

本研究班で研究している指定難病、9疾患のうち、本研究班は家族性良性慢性天疱瘡とコケイン症候群の対応窓口になっており、この2疾患については様々な厚生労働行政に関する政策的作業を行うと共に、患者および医療者からの問い合わせについて対応する。指定難病ではない疾患についても、患者および医療者からの問い合わせについて対応する。

なお、平成30年度からは、いくつかの疾患における今までの研究の連携の在り方を勘案し、また、複数の研究班が扱う指定難病は一つの班に統合するという厚生労働省の意向に沿うため、中條 - 西村症候群、クリオピリン関連周期熱症候群、TNF受容体関連周期性症候群、ブラウ症候群、化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・アクネ症候群の5種の自己炎症性皮膚疾患およびスタージ・ウェーバー症候群を、本研究班から外した。今後は、担当窓口である西小森班および井上班と連携して、レジストリ作成を含めたさまざまな研究において、皮膚科学的見地から、本研究班が協力する。

また、同じく平成30年度から、指定難病以外の多くの難病についても研究を行うことを奨励するという厚労省の意向に沿って、新たに、自己炎症性皮膚疾患のスイート病とシュニツラー症候群を、また、穿孔性皮膚症疾患として、反応性穿孔性膠原症、キルレ病、穿孔性毛包炎、蛇行性穿孔性弾力線維症を追加した。

また、大阪市立大学の医療統計学の新谷

歩教授を中心に、世界標準とされている Research Electronic Data Capture 「REDCap」を用い、希少疾患のデータを収集・管理する。また収集データの集計等を行う。

B. 研究方法

本年度は、本研究班が対象としている 10 群、18 疾患の診断基準・重症度分類に関して、それぞれの疾患の状況に応じて、異なった作業を進めた。

疫学研究に関しても、本研究班が対象とする多くの疾患について、それぞれの疾患の状況に応じて、全国の施設へのアンケート等による疫学調査、患者家族、特に両親の QOL の調査、ジューリング疱疹状皮膚炎におけるセリアック病の合併頻度の調査などを施行し、その集計と解析を継続的に行った。

レジストリとレポジトリの作成に関しても、それぞれの疾患の状況に応じて、現在有しているレジストリとレポジトリの検討を開始し、まだ、レジストリとレポジトリがない疾患に関しては、その作成のための検討を開始した。

一部の疾患で診療ガイドラインの作成を進めた。

本研究期間中に、本研究班の研究成果および関連疾患の研究成果について、多くの学会報告、和文・英文論文として発表した。この間、多くの疾患について、その疾患と関連する研究班および関連学会と連携して研究を進めた。また、さまざまな社会への啓発活動も行った。

また、本研究班の研究成果の検討のための班会議を 2 回行った。

(倫理面への配慮)

必要な疾患について、担当の研究分担者が、それぞれの施設で倫理申請を行い、倫理委員会の承諾のもとに研究を進めた。

C. 研究結果

本年度は、10 群、18 疾患のそれぞれの疾患について、診断基準・重症度分類を作成および改定した。新たに対象疾患に追加した、2 種の自己炎症性皮膚疾患、4 種の穿孔性皮膚症については新規に診断基準・重症度分類の試案を作成した。他の疾患については昨年までに作成した診断基準・重症度分類を改定した。なお、本研究班が窓口になっている家族性良性慢性天疱瘡とコケイン症候群の 2 種の指定難病については、すでに最終の診断基準・重症度分類ができているので、大きな変更は行わなかった。

また、全国の施設へのアンケート等による疫学調査およびその解析を継続して行った。さらに、一部の疾患については、新たに患者および患者家族の Quality of Life (QOL) の調査を施行した。

さらに、各疾患に関するレジストリとレポジトリの作成を進めた。レジストリに関しては、すでに作成を開始している疾患については、そのレジストリの内容を更改・充実した。また、まだレジストリがない疾患については、その作成を開始した。レポジトリに関しても、すでにレポジトリが存在する疾患に関しては、そのレポジトリの内容を更改・充実した。まだレジストリがない一部の疾患についてレポジトリの作成を開始した。同時に、これらのレジストリとレポジトリを用いてデータシェアリングを進めた。

さらに、一部の疾患については、診療ガイドラインの策定を開始した。

上記以外の研究として、研究対象の遺伝性皮膚疾患の遺伝子診断を行い、さらなる診断技術の向上も進めた。そして、本研究班で行われたいろいろな臨床研究の成果を多数の和文および英文論文として発表して、国内外に発信した。さらに、市民公開講座などの開催および患者会への支援などにより、一般市民・医療関係者への社会啓発も進めた。また、コケイン症候群と家族性良性慢性天疱瘡について、Research Electronic Data Capture 「REDCap」を用いてレジストリを作

成し、データを収集・管理を進めた。

D. 考察

本年度は、研究代表者の橋本隆の総括のもと、11名の研究分担者により、皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群、10群、18疾患に関して、さらに臨床的・政策的研究を順調に推し進めることができた。すべての疾患について、診断基準・重症度分類を作成および改定することができた。

全国の施設へのアンケート等による疫学調査およびその解析を継続することができ、一部の疾患で、患者および患者家族のQuality of Life (QOL) の調査を施行することができた。

また、レジストリとレポジトリの作成も順調に進み、レジストリおよびレポジトリの内容を更改・充実することができた。そして、これらのレジストリとレポジトリを用いたデータシェアリングを推進した。

さらに、一部の疾患で、クリニカルクエスション (CQ) 作成・文献渉猟・システマティックレビューによる診療ガイドラインの策定を進めることができた。

同時に、研究対象の遺伝性皮膚疾患の遺伝子診断を行い、診断技術の向上と病態解明をすすめ、さらに、さまざまな臨床研究も行い、その成果を多数の和文および英文論文として発表して、国内外に発信することができた。さらに、患者会への支援などにより、一般市民・医療関係者への社会啓発も進めることができた。

E. 結論

上記のように、本年度は、研究代表者と11名の研究分担者により、本研究のすべての目的について、ほぼ順調に研究を進めることができた。また、2種の自己炎症性皮膚疾患と4種の穿孔性皮膚症を対象疾患に加えることにより、本研究班の活動性をさらに高めることができた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

(英文)

- (1) Aizawa N, Asahina A, Ishii N, Hashimoto T, Nakagawa H: The nose as a predilection site of pemphigus. Clin Exp Dermatol 43(1):71-72, 2018.
- (2) Yasumizu M, Imanishi H, Morita S, Fukuda A, Tateishi C, Koga H, Hashimoto T, Tsuruta D: A case of mucous membrane pemphigoid with IgG antibodies against the $\beta 3$ and $\gamma 2$ subunits of laminin-332, and the C-terminal domain of BP180. Int J Dermatol 57(1):86-88, 2018.
- (3) Kuwatsuka Y, Iwanaga A, Kuwatsuka S, Okubo Y, Murayama N, Ishii N, Hashimoto T, Utani A: Bullous pemphigoid induced by ipilimumab in a patient with metastatic malignant melanoma after unsuccessful treatment with nivolumab. J Dermatol 45(1): e21-e22, 2018.
- (4) Yamaguchi Y, Shinkuma S, Ishii N, Takashima S, Natsuga K, Ujiie H, Iwata H, Nomura T, Fujita Y, Hamasaka A, Hamasaka K, Hashimoto T, Shimizu H: Appearance of anti-desmocollin 1 autoantibodies leading to a vegetative lesion in a pemphigus vulgaris patient. Br J Dermatol 178(1):294-295, 2018.
- (5) Hertl M, Hashimoto T. Response to 'Serological diagnostics in the detection of IgG autoantibodies against human collagen VII in epidermolysis bullosa acquisita: a multicentre analysis': reply from authors. Br J Dermatol 178(2):573-574, 2018.
- (6) Kato M, Nitta K, Kano Y, Yamada M, Ishii N, Hashimoto T, Ohyama M: Case

- of phenylephrine hydrochloride-induced periorbital contact dermatitis with fulminant keratoconjunctivitis causing pseudomembrane formation. *J Dermatol* 45(2): e27-e28, 2018.
- (7) Shimada H, Takeo N, Saito-Shono T, Ishikawa K, Sakai T, Goto M, Hatano Y, Fujiwara S, Matsuda M, Hamada T, Nakama T, Hashimoto T, Kono M, Akiyama M, Kitajima Y: Superficial epidermolytic ichthyosis concomitant with atopic dermatitis. *Eur J Dermatol* 28(1):94-96, 2018.
- (8) Nakama K, Koga H, Ishii N, Ohata C, Hashimoto T, Nakama T: Clinical and immunological profiles of 14 bullous pemphigoid patients without IgG antibodies to BP180 NC16A domain. *JAMA Dermatol* 154(3):347-350, 2018.
- (9) Nishida E, Nishio E, Murashima H, Ishii N, Hashimoto T, Morita A: A case of epidermolysis bullosa acquisita with concomitant anti-laminin-332 antibodies. *J Dermatol* 45(4):472-474, 2018.
- (10) Yatsuzuka K, Tohyama M, Oda F, Hashimoto T, Sayama K: A case of thymoma-associated cutaneous graft-versus-host disease-like disease successfully improved by narrow-band UVB phototherapy. *J Dermatol* 45(4):479-482, 2018.
- (11) Yan Y, Qian H, Jiang H, Yu H, Sun L, Wei X, Sun Y, Ge H, Zhou H, Li X, Hashimoto T, Tang X, Liu P: Laminins in an in vitro anterior lens capsule model established using HLE B-3 cells. *Mol Med Rep* 17(4):5726-5733, 2018.
- (12) Giacaman A, Bauzá A, Olea JM, Escudero-Góngora MDM, Escalas J, Martín-Santiago A, Ishii N, Hashimoto T: Annular paraneoplastic bullous pemphigoid mimicking linear IgA bullous dermatosis in a 40 year- old patient with cancer. (Anuläres paraneoplastisches bullöses Pemphigoid imitiert lineare IgA-Dermatose bei einem 40-jährigen Patienten.) *J Dtsch Dermatol Ges.* Apr;16(4):481-483, 2018.
- (13) Yoneda K, Ishii N, Nakai K, Kubota Y, Hashimoto T: Localized nodular pemphigoid. *Int J Dermatol* 57(5):587-589, 2018.
- (14) Tani N, Sugita K, Yamada N, Ishii N, Hashimoto T, Yamamoto O: Reduced IgG anti-desmocollin autoantibody titre and concomitant improvement in a patient with pemphigus vegetans. *Eur J Dermatol* 28(2):232-233, 2018.
- (15) Miyashita K, Iioka H, Miyagawa F, Ishii N, Hashimoto T, Asada H: A case of bullous pemphigoid with IgG antibodies against LAD-1, but not against BP180 NC16a domain and BP230. *Eur J Dermatol* 28(2):248-250, 2018.
- (16) Kage Y, Yamaguchi Y, Uchida T, Izumi K, Nishie W, Shimizu H, Ishii N, Hashimoto T, Aihara M: Case of bullous pemphigoid associated with teneligliptin accompanied by severe mucous membrane involvement. *J Dermatol* 45(7): e205-e206, 2018. doi: 10.1111/1346-8138.14237.
- (17) 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 dermatosis. *J Invest Dermatol* 138(7):1473-1480, 2018.

- (18) Hashimoto T, Teye K, Hashimoto K, Wozniak K, Ueo D, Fujiwara S, Inafuku K, Kotobuki Y, Jukic IL, Marinović B, Bruckner A, Tsuruta D, Kawakami T, Ishii N: Clinical and Immunological Study of 30 Cases With Both IgG and IgA Anti-Keratinocyte Cell Surface Autoantibodies Toward the Definition of Intercellular IgG/IgA Dermatitis. *Front Immunol.* 9:994, 2018. doi: 10.3389/fimmu.2018.00994.
- (19) Chiorean R, Danescu S, Virtic O, Mustafa MB, Baican A, Lischka A, Hashimoto T, Kariya Y, Koch M, Sitaru C: Molecular diagnosis of anti-laminin 332 (epiligrin) mucous membrane pemphigoid. *Orphanet J Rare Dis.* 13(1):111, 2018.
- (20) Chijiwa C, Kamata M, Fukuyasu A, Shono Y, Takeoka S, Tateishi M, Fukaya S, Hayashi K, Tanaka T, Ishikawa T, Ohnishi T, Saito K, Ishii N, Hashimoto T, Tada Y: A case of acquired haemophilia A in a patient with bullous pemphigoid and review of the Japanese literature. *Eur J Dermatol.* 28(3):422-423, 2018.
- (21) Waki Y, Kamiya K, Komine M, Maekawa T, Murata S, Ishii N, Hashimoto T, Ohtsuki M: A case of anti-laminin γ 1 (p200) pemphigoid with psoriasis vulgaris successfully treated with apremilast. *Eur J Dermatol.* 28(3):413-414, 2018.
- (22) Kurosaki Y, Suga Y, Negi O, Takamori K, Ishii N, Makino T, Shimizu T, Hashimoto T: Monitoring of IgA antibodies to epidermal and tissue transglutaminases over an 18-month period in a Japanese patient with dermatitis herpetiformis. *J Dermatol.* 45(8): e211-e212, 2018. doi: 10.1111/1346-8138.14264.
- (23) Vernal S, Julio T, Cruz F, Turatti A, Ishii N, Hashimoto T, Roselino AM: Bullous Pemphigoid Associated with Ischemic Cerebrovascular Accident and Dementia: Exclusive Blistering Lesions on the Upper Hemiparetic Limb. *Acta Dermatovenerol Croat.* 26(2):179-182, 2018.
- (24) García-Díez I, Ivars-Lleó M, López-Aventín D, Ishii N, Hashimoto T, Iranzo P, Pujol RM, España A, Herrero-Gonzalez JE: Bullous pemphigoid induced by dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. Eight cases with clinical and immunological characterization. *Int J Dermatol.* 57(7):810-816, 2018.
- (25) Iwata H, Vorobyev A, Koga H, Recke A, Zillikens D, Prost-Squarcioni C, Ishii N, Hashimoto T, Ludwig RJ: Meta-analysis of the clinical and immunopathological characteristics and treatment outcomes in epidermolysis bullosa acquisita patients. *Orphanet J Rare Dis.* 13(1):153, 2018.
- (26) Matsuyama K, Tokuzumi M, Takahashi T, Shu E, Takagi H, Hashimoto T, Seishima M: Elevated serum eosinophil cationic protein and transforming growth factor- α levels in a patient with pemphigus vegetans. *Clin Exp Dermatol.* 43(8):917-920, 2018.
- (27) Oka T, Miyagaki T, Isomura S, Ichimura Y, Kamata M, Mitsui H, Ishii N, Hashimoto T, Sato S: Linear immunoglobulin A bullous dermatosis limited to oral mucosa associated with ulcerative colitis. *J Dermatol.* 45(10): e281-e282, 2018. doi: 10.1111/1346-8138.14326. PMID: 29655262

- (28) Hashimoto T, Tsuruta D: Relationships between clinical data and autoantibodies in bullous pemphigoid. *Br J Dermatol.* 179(4):820-821, 2018.
- (29) Jakubowska B, Kowalewski C, Ishii N, Hashimoto T, Wozniak K. Vegetating erosive cutaneous lesions and pyogenic granuloma in the course of mucous membrane pemphigoid: a case report and review of literature. *Int Wound J.* 15(6):909-913 2018.
- (30) Murrell DF, Peña S, Joly P, Marinovic B, Hashimoto T, Diaz LA, Sinha AA, Payne AS, Daneshpazhoo M, Eming R, Jonkman MF, Mimouni D, Borradori L, Kim SC, Yamagami J, Lehman JS, Saleh MA, Culton DA, Czernik A, Zone JJ, Fivenson D, Ujiie H, Wozniak K, Akman-Karakaş A, Bernard P, Korman NJ, Caux F, Drenovska K, Prost-Squarcioni C, Vassileva S, Feldman RJ, Cardones AR, Bauer J, Ioannides D, Jedlickova H, Palisson F, Patsatsi A, Uzun S, Yayli S, Zillikens D, Amagai M, Hertl M, Schmidt E, Aoki V, Grando SA, Shimizu H, Baum S, Cianchini G, Feliciani C, Iranzo P, Mascaró JM Jr., Kowalewski C, Hall R, Groves R, Harman KE, Marinkovich MP, Maverakis E, Werth VP: Diagnosis and Management of Pemphigus: recommendations by an International Panel of Experts. *J Am Acad Dermatol.* 2018 Feb 10. pii: S0190-9622(18)30207-X. doi: 10.1016/j.jaad.2018.02.021. [Epub ahead of print].
- (31) Ishikawa K, Furuhashi M, Sasaki T, Kudoh J, Tsuchisaka A, Hashimoto T, Sasaki T, Yoshioka H, Eshima N, Matsuda-Hirose H, Sakai T, Hatano Y, Fujiwara S: Intragenic copy number variation within human epiplakin 1 (EPPK1) generates variation of molecular size of epiplakin. *J Dermatol Sci.* 2018 May 24. pii: S0923-1811(18)30234-2. doi: 10.1016/j.jdermsci.2018.05.008. [Epub ahead of print]
- (32) Solimani F, Pollmann R, Ishii N, Eming R, Hashimoto T, Schmidt T, Hertl M: Diagnosis of anti-laminin γ -1 pemphigoid by immunoblot analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018 Jul 4. doi: 10.1111/jdv.15170. [Epub ahead of print] PMID: 29972879
- (33) Okahashi K, Oiso N, Ishii N, Uchida S, Yanagihara S, Sano A, Tohda Y, Hashimoto T, Tsuruta D, Kawada A: Paraneoplastic pemphigus presenting lichen planus-like lesions. *J Dermatol.* 2018 Sep 14. doi: 10.1111/1346-8138.14639. [Epub ahead of print]
- (34) Hashimoto T, Takahashi H, Sakaguchi S: Regulatory T cell deficiency and autoimmune skin disease: beyond scurfy mouse and immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 142(6):1754-1756, 2018.
- (35) Tani N, Sugita K, Ishii N, Wakumoto K, Hashimoto T, Yamamoto O. Juvenile pemphigus vulgaris showing vegetating skin lesions. *Clin Exp Dermatol.* 2018 Oct 4. doi: 10.1111/ced.13796. [Epub ahead of print] No abstract available. PMID: 30288764
- (36) Lim IM, Kim IH, Hashimoto T, Kim S-C: Lichenoid paraneoplastic pemphigus associated with follicular lymphoma without detectable autoantibodies. *Clin Exp Dermatol.* 3(5):613-615, 2018.

- (37) Ishiura N, Tamura-Nakano M, Okochi H, Tateishi C, Maki M, Shimoda Y, Ishii N, Hashimoto T, Tamaki T: Herpetiform Pemphigus with Characteristic Transmission Electron Microscopic Findings of Various-sized Ballooning Vacuoles in Keratinocytes without Acantholysis. *Br J Dermatol*. 180(1):187-192, 2019.
- (38) Ito M, Hoashi T, Endo Y, Kimura G, Kondo Y, Ishii N, Hashimoto T, Funasaka Y, Saeki H: Atypical pemphigus developed in a patient with urothelial carcinoma treated with nivolumab. *J Dermatol*. 46(3):e90-e92. 2019. doi: 10.1111/1346-8138.14601. PMID: 30168864
- (39) Goletz S, Probst C, Komorowski L, Schlumberger W, Fechner K, van Beek N, Holtsche MM, Recke A, Yancey KB, Hashimoto T, Antonicelli F, Di Zenzo G, Zillikens D, Stöcker W, Schmidt E: Sensitive and specific assay for the serological diagnosis of anti-laminin 332 mucous membrane pemphigoid. *Br J Dermatol*. 180(1):149-156, 2019.
- (40) Kurihara Y, Yamagami J, Funakoshi T, Ishii M, Miyamoto J, Yumi 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.
- (41) Iranzo P, Ishii N, Hashimoto T, Alsina-Gibert M: Nonclassical pemphigus with exclusively IgG anti-desmocollin 3-specific antibodies. *Australas J Dermatol*. 2019 Jan 22. doi: 10.1111/ajd.12991. [Epub ahead of print]
- (42) Matsumoto T, Nakamura S, Ishii N, Umemoto N, Kawase M, Demitsu T, Hashimoto T: Erythrodermic linear IgA/IgG bullous dermatosis: report of a case. *Eur J Dermatol*, in press
- (43) Hashimoto T, Nakahara H: Immunological diagnostic methods in oral mucosal diseases, *Br J Dermatol*, in press
- (44) Miyagawa F, Nakajima A, Ohyama S, Aoki Y, Nishikawa M, Nishimura Y, Hashimoto T, Asada H. Mucosal lichen planus mimicking mucosal lesions in Stevens-Johnson syndrome after nivolumab therapy, *Acta Dermatol-Venerol*, in press
- (和文)
- (1) 藤本裕子、斎藤まり、妹尾明美、牧原亜矢子、眞部恵子、青山裕美、西江渉、石井文人、橋本隆、村田晶子：涙道閉塞をきたした抗ラミニン 332 型粘膜類天疱瘡の1例、皮膚科の臨床 60(13)：2023-2028, 2018
- (2) 江原大輔、小池雄太、大久保佑美、松尾真稔、石井文人、橋本隆、宇谷厚志：治療抵抗性腫瘍随伴性天疱瘡の1例、西日本皮膚科 80(5)：436-441, 2018
- (3) 佐藤文子、角田孝彦、矢口順子、五十嵐雅彦、泉健太郎、西江渉、石井文人、橋本隆：DPP-4 阻害薬によると思われる類天疱瘡6例の免疫プロット所見、山形市立病院済生館医学雑誌 43(1)：75-81, 2018
- (4) 濱端明海、天野博雄、赤坂俊英、橋本隆、石井文人：下腿へのシェーバーによる物理刺激が誘因と考えられた若年成人の落葉状天疱瘡の1例、皮膚科の臨床 60(11)：1753-1756, 2018
- (5) 橋本隆、石井文人：【心に残る症例-40周年記念特別号】〈臨床例〉血漿交換療法直後の大量免疫グロブリン静注療法が著

効した重症尋常性天疱瘡、皮膚病診療
40(1) : 67-70, 2018

2. 学会発表

- (1) 井藤遙、猿田祐輔、田代康哉、北見由季、渡辺秀晃、末木博彦、石井文人、橋本隆 : 光線性扁平苔癬から 4 年後に紅皮症と水疱性類天疱瘡を続発した 1 例 東京地方会第 877 回例会 (四地区分会) : 2018. 1. 20 東京都中央区 ; 興和ホール (日本皮膚科学会雑誌 128(3) : 454, 2018)
- (2) 佐藤文子、角田孝彦、矢口順子、五十嵐雅彦、泉健太郎、西江渉、石井文人、橋本隆 : DPP-4 阻害薬によると思われる類天疱瘡 6 例の免疫プロット所見 第 117 回日本皮膚科学会総会 : 2018. 5. 31-6. 3 広島市 ; リーガロイヤルホテル広島 (日本皮膚科学会雑誌 128(5) : 1202, 2018)
- (3) 村上遥子、北島麻耶子、須永真司、吉田亜希、石井文人、橋本隆、林伸和 : 濾胞性リンパ腫患者に生じた抗デスモコリン抗体陽性天疱瘡の 1 例 第 117 回日本皮膚科学会総会 : 2018. 5. 31-6. 3 広島市 ; リーガロイヤルホテル広島 (日本皮膚科学会雑誌 128(5) : 1200, 2018)
- (4) 土田真弓、遠藤千尋、川島眞、石井文人、橋本隆 : 卵巣癌を合併した抗ラミニン 332 型粘膜類天疱瘡の 1 例 第 117 回日本皮膚科学会総会 : 2018. 5. 31-6. 3 広島市 ; リーガロイヤルホテル広島 (日本皮膚科学会雑誌 128(5) : 1200, 2018)
- (5) 千々和智佳、福安厚子、生野由起、武岡伸太郎、鎌田昌洋、大西誉光、多田弥生、斉藤光次、石井文人、橋本隆 : 水疱性類天疱瘡に後天性血友病を合併した 1 例 第 117 回日本皮膚科学会総会 : 2018. 5. 31-6. 3 広島市 ; リーガロイヤルホテル広島 (日本皮膚科学会雑誌 128(5) : 1200, 2018)
- (6) 齋藤恭子、三井純雪、増澤真実子、天羽康之、石井文人、橋本隆 : 抗デスモコリン 3IgG 抗体陽性の疱疹状天疱瘡の 1 例 東京地方会第 879 回例会 (四地区分会) : 2018. 6. 16 神奈川県厚木市 ; レンブラントホテル厚木 (日本皮膚科学会雑誌 128(9) : 1967, 2018)
- (7) 佐々木良子、久保環、後田優香、西田隆昭、石井文人、橋本隆、天野正宏、牧野公治、東裕子、武田浩一郎 : DPP-4 阻害薬内服中に水疱性類天疱瘡を発症した 1 例 日本皮膚科学会第 14 回南九州地区合同皮膚科地方会 : 2018. 6. 30-7. 1 鹿児島 (西日本皮膚科 80(6) : 576-577, 2018)
- (8) 野々垣香織、温井勇希、長谷川舞、扇谷咲子、植木理恵、池田志孝、石井文人、橋本隆 : 統合失調症患者に生じた抗ラミニン γ 1 類天疱瘡の 1 例 東京地方会第 880 回例会合同 : 2018. 7. 21 東京都千代田区 ; 都市センターホテル (日本皮膚科学会雑誌 128(12) : 2674, 2018)
- (9) 谷直実、吉田雄一、後藤寛之、山元修、石井文人、橋本隆 : 咽喉頭・食道粘膜病変を伴った水疱性類天疱瘡 岡山地方会第 275 回例会 : 2018. 9. 9 岡山市 (日本皮膚科学会雑誌 128(12) : 2689, 2018)
- (10) 新屋光一郎、佐々木駿、張田修平、井藤遙、中村華子、北島真理子、渡辺秀晃、末木博彦、石井文人、橋本隆 : バンコマイシン塩酸塩 (塩酸バンコマイシン®) により誘発された線状 IgA 水疱性皮膚症 (Lamina lucida 型) の 1 例 第 82 回日本皮膚科学会東部支部学術大会 : 2018. 10. 6-7 北海道旭川市
- (11) 矢口順子、林昌浩、岡村賢、齋藤亨、逸見愛美、山本皓平、石井文人、橋本隆、鈴木民夫 : 食道粘膜病変を伴った水疱性類天疱瘡の 1 例 第 82 回日本皮膚科学会東部支部学術大会 : 2018. 10. 6-7 北海道旭川市
- (12) 橋本隆 : Updates in Diagnostic Algorithm and Classification for Autoimmune Bullous Diseases 第 14 回中国皮膚科医師年会及び全国美容

- 皮膚科学大会 (CDA2018) :
2018. 11. 8-11 中国広州
- (13) 宮下加奈子、梶原一亨、尹浩信、石井文人、橋本隆 : リナグリプチン内服中に生じた限局性類天疱瘡の1例 第70回日本皮膚科学会西部支部学術大会 : 2018. 11. 10-11 島根県松江市; 島根県民会館
- (14) 森慎子、永田真央、永瀬浩太郎、井上卓也、成澤寛、石井文人、橋本隆 : 抗てんかん薬中止によりステロイドの作用が回復した抗ラミニン γ 1 類天疱瘡の1例 第70回日本皮膚科学会西部支部学術大会 : 2018. 11. 10-11 島根県松江市; 島根県民会館
- (15) 橋本隆 : Managing Childhood Blistering Disorders Asia Derma : 2018. 12. 5-7 シンガポール
- (16) 橋本隆 : Clinical Spectrum and Classification of IgA Pemphigus/Intercellular IgA Dermatitis Asia Derma : 2018. 12. 5-7 シンガポール
- (17) 古川博基、大村玲奈、橋本隆、鶴田大輔 : Granular C3 dermatosis に合致する免疫学的所見を示した急性汎発性発疹性膿疱症の1例 第82回日本皮膚科学会東京支部学術大会 : 2018. 12. 1-2 東京都港区; ザ・プリンスパークタワー東京
- (18) 國廣佳奈、岩立和子、北島真理子、末木博彦、石井文人、橋本隆 : 皮膚症状発症時は抗デスモグレイン1抗体が陰性であったが、3年後の検査で陽性が確認された落葉状天疱瘡の1例 第40回水疱症研究会 : 2019. 1. 11-12 大阪市立大学医学部学舎講義室
- (19) 國府拓、高橋聡文、藤本徳毅、立石千晴、鶴田大輔、橋本隆、田中俊宏 : 水疱性疥癬の1例 第40回水疱症研究会 : 2019. 1. 11-12 大阪市立大学医学部学舎講義室
- (20) 林大輔、立石千晴、河野友香、橋本隆、鶴田大輔 : ラミニン γ 1 に対する自己抗体を認めた結節性類天疱瘡の1例 第40回水疱症研究会 : 2019. 1. 11-12 大阪市立大学医学部学舎講義室
- (21) 越後岳士、筒井清広、中村聡、石井文人、橋本隆 : 後天性表皮水疱症の1例 第40回水疱症研究会 : 2019. 1. 11-12 大阪市立大学医学部学舎講義室
- (22) 六戸大樹、滝吉典子、金子高英、中野創、澤村大輔、石井文人、橋本隆 : 潰瘍性大腸炎に合併した線状 IgA 水疱性皮膚症 第40回水疱症研究会 : 2019. 1. 11-12 大阪市立大学医学部学舎講義室

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

**厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
平成30年度分担研究報告書**

**皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究
研究項目：自己炎症性皮膚疾患**

研究分担者：	金澤 伸雄	和歌山県立医科大学医学部皮膚科	准教授
研究協力者：	神人 正寿	和歌山県立医科大学医学部皮膚科	教授
	三木田直哉	和歌山県立医科大学医学部皮膚科	助教
	国本 佳代	和歌山県立医科大学医学部皮膚科	助教
	稲葉 豊	和歌山県立医科大学医学部皮膚科	助教
	原 知之	和歌山県立医科大学医学部皮膚科	学内助教
	中谷 友美	和歌山県立医科大学医学部皮膚科	研究補助員
	田中 克典	和歌山県立医科大学医学部リウマチ膠原病内科	助教
	吉浦孝一郎	長崎大学原爆後障害医療研究所人類遺伝学	教授

研究要旨

本分担研究では、スイート病とシュニッツラー症候群について診断基準案を策定し、ウェーバー・クリスチャン症候群については既存の診断基準案をもとに、合わせて全国皮膚科疫学調査を行った。中條・西村症候群、TNF受容体関連周期性症候群、クリオピリン関連周期熱症候群、ブラウ症候群、化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・アクネ症候群の5疾患については政策研究事業「自己炎症性疾患とその類縁疾患の診断基準、重症度分類、診療ガイドライン確立に関する研究」班（本年度より西小森班）と連携し診断基準と重症度分類の見直しを行った。

A．研究目的

自己炎症性皮膚疾患として、従来の中條・西村症候群（NNS）、TNF受容体関連周期性症候群（TRAPS）、クリオピリン関連周期熱症候群（CAPS）、ブラウ症候群（BS）、化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・アクネ（PAPA）症候群、ウェーバー・クリスチャン症候群（WCS）に、未だ病態が明らかでないスイート病とシュニッツラー症候群を本年度より加え、それらの本邦における診療実態を明らかにし、診断基準・重症度分類・診療ガイドラインを策定する。

B．研究方法

- 1) 本年より対象に加わったスイート病とシュニッツラー症候群について、文献的考察により診断基準案を策定し、それに基づいて全国の大学と500床以上の大病院の皮膚科を対象に、現在診療例と過去3年間の疑い例の症例数の調査（一次調査）を行う。
- 2) 同時に、4年前に行ったウェーバー・クリスチャン病（WCD）全国疫学調査結果に基づいて新たに定義されたWCSについても、新診断基準案に基づいて同様の調査を行う。

自己炎症性皮膚疾患

(Sweet 病, Schnitzler 症候群, Weber-Christian 症候群)

全国皮膚科疫学調査 2018 (一次) へのご協力をお願いします

10 月 5 日まで FAX にてお返事ください

FAX 先: 073-448-1908

自己炎症性皮膚疾患 調査票

ご記入名: _____

記載ご住所: _____

連絡先ご住所: _____

E-mail address: _____

以下のアンケートにお答え下さい。(患者が複数の場合は複数ページを提出下さい)

1. 現在、自己炎症性皮膚疾患の患者を診断して (いる / いない)

- 疾患 (Sweet / Schnitzler / Weber-Christian)
- 患者の属性(年齢・性別) (歳, 男 / 女)
- 診断標準 (歳)

2. 過去 3 年間に、自己炎症性皮膚疾患が疑われた患者が (いる / いない)

- 疾患 (Sweet / Schnitzler / Weber-Christian)
- 患者の属性(年齢・性別) (歳, 男 / 女)
- 診断標準 (歳)

● その他、ご自由に記入下さい。

最後に、この調査票を、10 月 5 日まで FAX にてお返事下さい。

お忙しい中、ご協力誠にありがとうございます。

〒840-0102 和歌山県和歌山市 和歌山大学 医学部皮膚科
〒840-0102 和歌山県和歌山市 和歌山大学 医学部皮膚科
〒840-0102 和歌山県和歌山市 和歌山大学 医学部皮膚科
〒840-0102 和歌山県和歌山市 和歌山大学 医学部皮膚科

E-mail: skin@wpu.wakayama-u.ac.jp

C. 研究結果

1) 以下のように、スイート病とシュニッツラー症候群の概要と診断基準案を策定した。

Sweet(スイート)病

<概要>

急性発熱性好中球性皮膚症(acute febrile neutrophilic dermatosis)とも呼ばれるように、発熱、末梢好中球増加、顔面・四肢に好発する有痛性隆起性紅斑あるいは結節を示し、病理組織学的に真皮の上・中間部に好中球浸潤を認める疾患と定義される。1964年にSweetによって初めて独立疾患として報告されたのに続き、同様の症例の報告が相次いだことから、Sweet病あるいはSweet症候群と呼ばれる。いまだ原因不明の急性炎症性疾患である。本症の約1/3の症例では再発を繰り返す、また様々な疾患に合併する「デルマドローム」としても知られている。合併する疾患には悪性腫瘍、中でも白血病や骨髄腫などの骨髄増殖性疾患(myeloproliferative disorders: MPD)、骨髄異形成症候群(myelodysplastic syndrome: MDS)の合併の報告が多い。それ以外では関節リウマチ、シェーグレン症候群、潰瘍性大腸炎、壊血性膿皮症などがみられる。症状がペーチェット病に類似することから、鑑別が問題になることがある。

<診断基準案>

以下の主項目2つと、副項目2つ以上陽性でスイート病と診断する。

1. 診断項目

主項目

1. 発熱に発症する有痛性紅斑性局面あるいは結節
2. 病理組織学的に真皮への超常な好中球浸潤を認めるが、白血球破砕性血管炎は伴わない

副項目

3. 38℃以上の発熱
4. 血液系あるいは固形器悪性腫瘍、炎症性疾患あるいは妊婦などの基礎疾患に合併または、上気道あるいは消化器系の感染症あるいはワグナー損傷に続発する
5. 副腎皮質ステロイドあるいはヨウ化カリウムの全身投与が効果的
6. 20mm/h以上の血沈沈速、CRP陽性、8000/mm³以上の白血球増多、好中球70%以上のうち3項目以上の臨床検査値異常

2. 鑑別診断

皮膚に好中球浸潤を認める疾患、持久性隆起性紅斑、壊血性膿皮症、リウマチ性好中球性皮膚症、蕁麻疹様血管炎、ペーチェット病などを鑑別する必要がある。ペーチェット病に見られる血管炎や血管を伴う皮膚症状や典型的なぶどう膜炎はみられない。

Schnitzler(シュニッツラー)症候群

<概要>

蕁麻疹様皮膚、間欠熱、関節・骨症状などを生じる。皮膚は臨床的にも病理組織学的にも、慢性蕁麻疹と同様に蕁麻疹様血管炎の像を呈し、かゆみを伴う場合と伴わない場合がある。血清中に単クローン性IgM(稀にIgG)増加を伴うことを特徴とする。1972年にSchnitzlerによって最初に報告され、これまでに世界で300例ほどの報告がある。間欠熱を伴う蕁麻疹様皮膚を呈し寒冷刺激で悪化する点でクリオピリン関連周期性熱症候群(CAPS)とよく似ており、自己炎症性疾患とされるが、中年以降に発症し遺伝子変異は見いだされない。カナキマブが有効であることから、インフラマーム活性化によるIL-1β産生が病態形成に重要と考えられるが、単クローン性IgM(稀にIgG)増加との関連は不明である。15-20%にリンパ球形細胞性リンパ腫、ワグナードロームマクログロブリン血症、あるいはIgM骨髄腫が発症したと報告されており、慎重なフォローが必要である。

<診断基準案(ストラスプール基準)>

以下の大項目の2項目+小項目の2項目(IgM高値の場合)あるいは3項目(IgGの場合)でDefinite、大項目の2項目+小項目の1項目(IgM高値の場合)あるいは2項目(IgGの場合)でProbable、と診断する。

1. 診断項目

大基準

- ① 慢性蕁麻疹
- ② 単クローン性IgMあるいはIgG高値

小基準

- ① 反復性発熱
- ② 異常な骨リモデリング(骨痛はあってもなくてもよい)
- ③ 皮膚主核での真皮内好中球浸潤
- ④ 白血球増多あるいはCRP高値

2. 鑑別診断

慢性蕁麻疹、蕁麻疹様血管炎、成人スチル病、家族性寒冷誘発自己炎症性疾患(FCAS)などを鑑別する必要がある。

3) 全国調査結果で見出された症例について、前回のWCD調査で検討した項目を中心に臨床情報の詳細を集積する二次調査を行う。

4) 昨年から引き続き、NNSが疑われるもPSMB8変異を認めない症例について、プロテアソーム関連パネル遺伝子解析やエキソーム解析を積極的に行い、原因遺伝子変異の同定を試みる。

5) 昨年から引き続き、金澤がNNS担当の研究分担者として参画している政策研究事業「自己炎症性疾患とその類縁疾患の診断基準、重症度分類、診療ガイドライン確立に関する研究」班(本年度より西小森班)と連携して、NNS、TRAPS、CAPS、BS、PAPA症候群の5疾患について診断基準と重症度分類の見直しを行い、特にMINDSでの診療ガイドライン策定の対象外となったNNSとPAPA症候群については、これまでの報告論文を網羅した非MINDSガイドラインの策定、診療フローチャートの改訂作業を行う。

(倫理面への配慮)

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

2) また、WCSについても同様に、全国調査用に概要と診断基準案を用意した。

Weber-Christian(ウェーバー・クリスチャン)症候群

<概要>

再発性熱性結節性非化膿性脂肪膜炎(relapsing febrile nodular non-suppurative panniculitis)とも呼ばれるように、発熱などの全身症状を伴った非化膿性脂肪膜炎による有痛性皮下結節が出現を繰り返す原因不明の疾患と定義される。1992年にPfeifferによって初めて記載され、1925年のWeber、1928年のChristianの報告によって確立した歴史ある疾患であるが、1998年にWhiteらによりそのほとんどが異なる疾患であったと報告されてより、疾患の独立性に疑問が持たれ、安易にこの病名を適用すべきでないと考えられている。一方、近年また本疾患名の報告が増えきており、全身性自己炎症性疾患としての側面からも興味を持たれている。ツルコドゲンスなどと同様、特徴的な臨床・病理組織像と原因不明であることで診断される症候群である。

平成26年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究」班作成診断基準案に基づき、平成26年から27年にかけて全国の大学・500床以上の大病院の皮膚科・免疫膠原病内科を対象に疫学(一次、二次)調査を行った結果、過去6年間に19症例がウェーバー・クリスチャン病と最終診断されていることが判明した。このうち、38.5%以上の発熱は13例(68%)、有痛性皮膚疹は13例(68%)に認め、病理学的に小葉性脂肪膜炎を確定した症例は8例(42%)で、症状軽快後に再発したものは10例(53%)であった。これらの歴史的経緯、疫学調査結果に基づき、本邦で長くウェーバー・クリスチャン病と呼称されてきた、特徴的臨床・病理所見を示す疾患のうち、十分な鑑別診断を行った上で原因不明とされる症例を対象に、改めてウェーバー・クリスチャン症候群との呼称で再定義することを提唱する。

<診断基準>

以下の診断項目(臨床および病理学的所見)のうち2項目以上を満たし、かつ他疾患をすべて除外できる場合に、ウェーバー・クリスチャン症候群と診断する。

1. 診断項目

1. 反復性の発熱(38.5℃以上、1週間以上の発熱期をささむ)
2. 反復性の疼痛・熱感を伴う皮下硬結および紅斑(時に潰瘍化ないし皮下組織の萎縮を伴う、1週間以上の無症候期をささむ)
3. 病理学的に脂肪小葉内に種々の炎症細胞浸潤と脂肪細胞の変性、特に線維化を認めるが、血管の障害は軽度である

2. 鑑別診断(鑑別点)

- ・ 組織球性貪食性脂肪膜炎(血球貪食像あり)
- ・ α1-アンチトリプシン欠損型による脂肪膜炎(α1-アンチトリプシン欠損あり)
- ・ 悪性リンパ腫(リンパ球増殖・浸潤・遺伝子増殖あり)
- ・ 深在性リチマーマーナスなど(免疫学的自己抗体あり)
- ・ 結節性多発膿瘍炎など(壊壊性血管炎あり)
- ・ 結節性紅斑・皮下型スイート病など(脂肪小葉間隔壁主体の炎症細胞浸潤あり)
- ・ 遺伝性自己炎症疾患(疾患特異的遺伝子変異あり)

全国大学病院と500床以上の大病院の皮膚科355施設に、これら疾患概要・診断基準案と調査票を送付し、現在スイート病、シュニッツラー症候群、WCSの患者を診察しているか、いる場合は疾患名、患者の現在の年齢性別を、また過去3年間に疑われた患者がいるか、いる場合には患者の当時の年齢性別と最終診断は何か、調査した。大学60施設(49%)と病院49施設(21%)、合わせて109施設(31%)より回答があった。

現在診療中の患者：スイート病32例(大学27例+病院5例)、シュニッツラー症候群3例(大学3例)、WCS2例(病院2例)。

過去3年間に疑われた患者：スイート病45例(大学24例+病院21例)のみ。疑い止まりが3例、結節性紅斑・壊疽性膿皮症・好中球性皮膚症・肉芽組織・虫刺激・不明(自然治癒)がそれぞれ1例ずつあり、それ以外はすべてスイート病との最終診断であった。

3) 以下のように二次調査票を用意したが、倫理委員会の承認が間に合わず、本年度中の実施はできなかった。(4月26日付承認)

**自己炎症性皮膚疾患
(Sweet病, Schnitzler症候群, Weber-Christian 症候群)
全国皮膚科疫学調査 2019 (二次) へのご協力お願い**

調査票

研究目的: 本調査は以下の目的を達成することを目的とします。
 1. 自己炎症性皮膚疾患の臨床的特徴と診断基準の再評価。
 2. 自己炎症性皮膚疾患の遺伝的変異の有無と診断基準との関係の検討。
 3. 自己炎症性皮膚疾患の病態メカニズムの解明。
 4. 自己炎症性皮膚疾患の診断基準の再評価。
 5. 自己炎症性皮膚疾患の診断基準の再評価。
 6. 自己炎症性皮膚疾患の診断基準の再評価。

調査票の記入方法: 調査票は以下の項目に記入してください。
 1. 患者の氏名、性別、年齢、病歴、診断基準、遺伝的変異の有無、診断基準との関係、病態メカニズムの解明、診断基準の再評価、診断基準の再評価。
 2. 患者の氏名、性別、年齢、病歴、診断基準、遺伝的変異の有無、診断基準との関係、病態メカニズムの解明、診断基準の再評価、診断基準の再評価。
 3. 患者の氏名、性別、年齢、病歴、診断基準、遺伝的変異の有無、診断基準との関係、病態メカニズムの解明、診断基準の再評価、診断基準の再評価。

調査票の記入期間: 平成31年4月1日～平成31年4月31日

調査票の送付先: 皮膚科疫学調査委員会
〒164-8638 東京都豊田区西三河 1-1-1
TEL: 03-443-0865 FAX: 03-443-1300
E-mail: rkanaka@shinshu-u.ac.jp

自己炎症性皮膚疾患 二次調査票

患者氏名: _____ 性別: _____ 年齢: _____
 病歴: _____
 診断基準: _____
 遺伝的変異の有無: _____
 診断基準との関係: _____
 病態メカニズムの解明: _____
 診断基準の再評価: _____
 診断基準の再評価: _____

自己炎症性皮膚疾患 二次調査票

患者氏名: _____ 性別: _____ 年齢: _____
 病歴: _____
 診断基準: _____
 遺伝的変異の有無: _____
 診断基準との関係: _____
 病態メカニズムの解明: _____
 診断基準の再評価: _____
 診断基準の再評価: _____

4) NNS と臨床的に酷似するが臨床診断基準5項目を満たさず凍瘡様皮疹が目立ち、PSMB8 変異のない東京と北海道の小児例についてプロテアソーム関連パネル遺伝子解析を行った結果、TREX1 の異なるヘテロ変異によるエカルディ・グティエール症候群(家族性凍瘡様ループス)と診断した。

5) NNS、TRAPS、CAPS、BS、PAPA 症候群の5疾患について診断基準と重症度分類の再検討を行った(詳細は平家班での報告参照)。また、遺伝子検査の保険適応にあわせ、かずさ遺伝子検査室での遺伝子検査体制の整備を行った。さらに、NNSとPAPA 症候群について、診療フローチャートの改訂作業を行い、これまでの報告論文を網羅した非 MINDS ガイドラインを執筆中である。

D . 考察

自己炎症性疾患の診断基準、重症度分類、診療ガイドライン策定に関しては、小児科を中心に組織され自己炎症性疾患の研究に特化した政策化研究事業「自己炎症性疾患とその類縁疾患の診断基準、重症度分類、診療ガイドライン確立に関する研究」班（平家班 西小森班）での議論が先行しているが、その中には特徴ある皮疹を呈し皮膚科で遭遇する疾患も多数含まれ、特に NNS はこれまで主に皮膚科領域から報告されてきた。そのため、それらの議論に皮膚科からの視点を加えるため、皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患を対象とした本研究班に「自己炎症性皮膚疾患」を対象とした分担研究を含め、連携して調査研究を進めてきた。実際、難病指定を受けた CAPS、BS、TRAPS、NNS、PAPA 症候群の 5 疾患について、昨年調査で皮膚科でも診察されている現状が明らかとなったが、NNS 以外の 4 疾患について MINDS にもとづいた診療ガイドラインが策定されたことで、一定の目標が達成されたと言える。そこで平成 30 年度は、西小森班との連携事業として各疾患の診断基準と重症度分類の見直しを行い、NNS と PAPA 症候群について非 MINDS でのガイドライン作成作業を進め流とともに、WCS に続く独自の対象疾患としてスイート病とシュニツラー症候群を選び、診断基準案を策定して全国皮膚科疫学調査を開始した。回答率が低く、十分な症例の掘り起こしができていない可能性があるが、スイート病が多く見られるのに対してシュニツラー症候群と WCS は予想以上に少数しかいないことが判明した。今後、二次調査によって診断基準案を改良していくとともに、学会などで報告された症例についても情報を集め、エビデンスレベルを上げる必要がある。

WCS については、今回の調査結果も含めて学会報告や論文によって疾患概念と診断基準案を世界に発信する。

E . 結論

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

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

1. 論文発表

1. 金澤伸雄：壊疽性膿皮症・皮膚疾患最新の治療 2019-2020、南江堂、東京、pp.94-95、2019
2. 金澤伸雄：皮膚外用ステロイド薬・小児科ステロイドの使い方・止め方・続け方、文光堂、東京、pp.39-41、2019
3. 金澤伸雄：アトピー性皮膚炎・小児科ステロイドの使い方・止め方・続け方、文光堂、東京、pp. 200-202、2019
4. 金澤伸雄：Stevens-Johnson 症候群・中毒性表皮壊死症・小児科ステロイドの使い方・止め方・続け方、文光堂、東京、pp.203-205、2019
5. 金澤伸雄：薬剤性過敏症症候群と急性汎発性発疹性膿疱症・小児科ステロイドの使い方・止め方・続け方、文光堂、東京、pp.206-208、2019
6. 金澤伸雄：蕁麻疹様皮疹（Schnitzler 症候群など）.口腔粘膜所見・皮膚症状から「見抜く」全身疾患、南江堂、東京、印刷中
7. 金澤伸雄：中條・西村症候群、指定難病ペディア 2019、南江堂、東京、印刷中

8. 金澤伸雄：自己炎症症候群/PAPA、～最新キーワードで読み解く～All About 皮膚科学、メディカルレビュー社、東京、印刷中
9. 濱本千晶、国本佳代、早田敦志、石本淳也、古川福実、神人正寿、金澤伸雄：肺炎・呼吸不全の加療中にテオドール（テオフィリン）によるスティーブンス・ジョンソン症候群を発症し死亡した1例．和歌山医学、69： 61-65, 2018
10. 金澤伸雄：中條-西村症候群．リウマチ科 59： 463-469, 2018
11. 原知之、金澤伸雄：凍瘡様皮疹を呈する自己炎症性疾患．西日本皮膚科、80： 323-326, 2018
12. 川口亜美、国本佳代、三木田直哉、神人正寿、金澤伸雄：尋常性乾癬に対するプロダルマブ治験中に肺化膿症を生じた1例．臨床皮膚科、72： 763-769, 2018
13. 金澤伸雄(日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会サルコイドーシス診療の手引き 2018 作成委員会)：Blau 症候群．サルコイドーシス診療の手引き 2018、2018
14. 金澤伸雄：プロテアソーム関連自己炎症性症候群（中條-西村症候群を中心に）．日本臨床、76： 1777-1784, 2018
15. 金澤伸雄：プロテアソーム関連自己炎症性症候群—中條-西村症候群と関連疾患．プロテアソーム関連自己炎症性症候群—中條-西村症候群と関連疾患．医学のあゆみ、267： 689-695, 2018
16. 金澤伸雄：クリオピリン関連周期熱症候群（CAPS）と自己炎症性疾患．日本臨床皮膚科医会雑誌、35： 848-853, 2018
17. 濱本千晶、古川福実、神人正寿、有本けい子、石井文人、橋本隆、鶴田大輔、金澤伸雄：線状皮膚炎様臨床像を呈し顆粒状 C3 皮膚症と診断した表皮下水疱症の1例．日本皮膚科学会雑誌 印刷中
18. Inaba Y, Kanazawa N, Yoshimasu T, Shimokawa T, Nosaka M, Kondo T, Furukawa F: Severer lupus erythematosus-like skin lesions in MRL/lpr mice with homozygous Kit^{wsh/wsh} mutation. Mod Rheumatol 28: 319-326, 2018
19. Yoshimasu T, Mikita N, Ikeda T, Kanazawa N, Furukawa F, Jinnin M: Combination use of triamcinolone acetonide and immunotherapy as a new therapeutic option in alopecia totalis. Trends Immunother 2: 149, 2018
20. Saito N, Minami-Hori M, Nagahata H, Nozaki H, Iinuma S, Igawa S, Kanno K, Kishibe M, Kanazawa N, Ishida-Yamamoto A. Novel PSTPIP1 gene mutation in pyoderma gangrenosum, acne and suppurative hidradenitis syndrome. J Dermatol 45: e213-214, 2018
21. Shima T, Yamamoto Y, Kanazawa N, Murata KY, Ito H, Kondo T, Yuan J, Hashiguchi A, Takashima H, Furukawa F: Repeated hyperhidrosis and chilblain-like swelling with ulceration of the fingers and toes in hereditary sensory and autonomic neuropathy type II. J Dermatol 45: e308-309, 2018
22. Honda-Ozaki F, Terashima M, Niwa A, Saiki N, Kawasaki Y, Ito H, Hotta A, Nagahashi A, Igura K, Asaka I, Li HL, Yanagimachi M, Furukawa F, Kanazawa N, Nakahata T, Saito MK: Pluripotent Stem Cell Model of Nakajo-Nishimura Syndrome Untangles Proinflammatory Pathways Mediated by

- Oxidative Stress. Stem Cell Reports 10: 1835-1850, 2018
23. Okuhira H, Yamamoto Y, Inaba Y, Kunimoto K, Mikita N, Ikeda T, Kaminaka C, Minami Y, Kanazawa N, Furukawa F, Jinnin M: Prognostic factors of daily blood examination for advanced melanoma patients treated with nivolumab. Biosci Trends 12: 412-418, 2018
24. Inaba Y, Kunimoto K, Kanazawa N, Furukawa F: Effects of a humanized anti-human IL-6 receptor monoclonal antibody on Nakajo-Nishimura syndrome. Trends Immunother 2: 1051, 2018
25. Inaba Y, Kanazawa N, Kunimoto K, Furukawa F: Antinuclear antibodies in Nakajo-Nishimura syndrome. A bridge with research on refractory autoimmune diseases. Trends Immunother 2: 1078, 2018
26. Kanazawa N, Hara M, Hara T, Mikita N, Furukawa F: CO₂ narcosis as a notable cause of premature death in Nakajo-Nishimura syndrome. Mod Rheum Case Rep 3: 74-78, 2019
27. Hara T, Ikeda T, Inaba Y, Kunimoto K, Mikita N, Kaminaka C, Kanazawa N, Yamamoto Y, Tabata K, Fujii T, Jinnin M: Peripheral blood eosinophilia is associated with the presence of skin ulcers in patients with systemic sclerosis. J Dermatol 46: 334-337, 2019
28. Yamashita Y, Nishikawa A, Iwahashi Y, Fujimoto M, Sasaki I, Mishima H, Kinoshita A, Hemmi H, Kanazawa N, Ohshima K, Imadome KI, Murata SI, Yoshiura KI, Kaisho T, Sonoki T, Tamura S: Identification of a novel CCDC22 mutation in a patient with severe Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis and aggressive natural killer cell leukemia. Int J Hematol in press
29. Kunimoto K, Honda-Ozaki F, Saito MK, Furukawa F, Kanazawa N: Beneficial effect of methotrexate on a child case of Nakajo-Nishimura syndrome. J Dermatol in press
- 2. 学会発表**
- 第25回分子皮膚科学フォーラム、2018.4.13-14、函館**
金澤伸雄、中谷友美、原知之、稲葉豊、国本佳代、古川福実、神人正寿、金城紀子、水島恒裕、三嶋博之、木下晃、吉浦孝一郎、加藤喬、福田有里、邊見弘明、改正恒康：中條-西村症候群からプロテアソーム関連自己炎症 / 免疫不全症候群へ。
- 第34回日本臨床皮膚科医会総会・学術大会、2018.4.28-29、仙台**
金澤伸雄、クリオピリン関連周期熱症候群 (CAPS) と自己炎症性疾患。
- 第117回日本皮膚科学会総会、2018.5.31-6.3、広島**
金澤伸雄、尾崎富美子、寺嶋聖佳、丹羽明、柳町昌克、古川福実、中畑龍俊、斎藤潤：iPS細胞を用いた中條-西村症候群の病態解明と治療薬開発の試み。
- 第39回日本炎症・再生医学会、2018.7.11-12、東京**
金澤伸雄、尾崎富美子、寺嶋聖佳、丹羽明、柳町昌克、古川福実、中畑龍俊、斎藤潤：iPS細胞を用いた中條-西村症候群の病態解明と治療薬開発の試み。
- 第42回日本小児皮膚科学会学術大会、2018.7.14-15、東京**
金澤伸雄：自己炎症性疾患アップデート。

第90回日本皮膚科学会山梨地方会、2018.9.1、甲府

金澤伸雄、稲葉豊、神人正寿、宮川俊一、番場正博、井澤和司、邊見弘明、改正恒康、三島博之、木下晃、吉浦孝一郎：新規遺伝性インターフェロン異常症の同定。

第80回日本血液学会学術集会、2018.10.12-14、大阪

山下友佑、田村志宣、福田有里、小笹俊哉、金澤伸雄、邊見弘明、吉浦孝一郎、改正恒康、園木孝志：新規 *LIG4* 遺伝子変異を導入した *LIG4* 症候群モデルマウス。

第70回日本皮膚科学会西部支部学術大会、2018.11.10-11、松江

金澤伸雄、中谷友美、原知之、稲葉豊、国本佳代、古川福実、神人正寿：遺伝性自己炎症性皮膚疾患の全国皮膚科疫学調査結果のまとめ。

第48回日本皮膚免疫アレルギー学会総会学術大会、2018.11.16-18、奈良

金澤伸雄：自己炎症症候群をめぐる最新の話題。

第2回日本免疫不全・自己炎症学会総会・学術集会、2019.2.2-3、東京

金澤伸雄、小笹俊哉、邊見弘明、加藤喬、折茂貴是、佐々木泉、福田(大田)有里、改正恒康、木下晃、吉浦孝一郎、金城紀子、水島恒裕：Analysis of mice carrying a novel mutation in a proteasome subunit gene identified in an autoinflammatory disease patient.

江波戸孝輔、金澤伸雄、坂東由紀：乳児期発症の繰り返す凍瘡様紅斑の精査で *TREX1* 遺伝子変異を認め Familial Chilblain lupus と診断した1男児例。

本田堯、土橋隆俊、番場正博、大方詩子、渡辺絵美子、宮川俊一、杉浦仁、稲葉豊、神人正寿、井澤和司、邊見弘明、改正恒康、三嶋

博之、木下晃、吉浦孝一郎、金澤伸雄：乳児期から発熱と凍瘡様皮疹を反復し、新規のインターフェロン調節遺伝子異常が疑われた親子例。

小浴秀樹、山下友佑、田村志宣、園木孝志、金澤伸雄、大島孝一、三嶋博之、木下晃、吉浦孝一郎：*FAS* 遺伝子の compound heterozygous frameshift mutation を有する腸管 MALT リンパ腫の若年例。

International Investigative Dermatology 2018, 2018.5.16-19, Orlando, USA

Kanazawa N, Honda-Ozaki F, Terashima M, Niwa A, Yanagimachi M, Furukawa F, Nakahata T, Saito MK: Pluripotent stem cell model of Nakajo-Nishimura syndrome untangles proinflammatory pathways mediated by oxidative stress.

Kunimoto K, Inaba Y, Nakatani Y, Kinjo N, Kinoshita A, Yoshiura K, Jinnin M, Kanazawa N: Comparative immunohistochemical study of the skin lesions of Nakajo-Nishimura syndrome and *PSMB9*-related proteasome-associated autoinflammatory syndrome with cutaneous adverse reactions induced by a proteasome inhibitor.

13th Meeting of the German-Japanese Society for Dermatology, 2018.6.13-15, Rottach-Egern, Germany

Kanazawa N, Saito N, Igawa S, Kishibe M, Ishida-Yamamoto A: A Japanese family of PASH (pyoderma gangrenosum, acne and suppurative hidradenitis) syndrome with a distinct *PSTPIP1* mutation and review of related syndromes, PAPA, PAMI, PAPASH, PsAPASH, PASS, and PAC.

The 19th International Congress of Neuropathology, 2018.9.23-27, Tokyo, Japan
Mori M, Kanazawa N, Kunimoto K, Murata K, Ito H: Clinical and pathological features in

patients with Nakajo-Nishimura syndrome and inclusion body myositis.

The 47th Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology, 2018.12.10-12, Fukuoka, Japan

Kinjo N, Mishima H, Kinoshita A, Yoshiura KI, Mizushima T, Hamazaki J, Murata S, Hemmi H, Kaisho T, Kanazawa N: A case of neonatal-onset proteasome-associated autoinflammatory syndrome resembling but distinct from Nakajo-Nishimura syndrome.

Ozasa T, Hemmi H, Kinoshita A, Kato T, Orimo T, Sasaki I, Fukuda-Ohta Y, Kinjo N, Yoshiura KI, Mizushima T, Kanazawa N, Kaisho T: Analysis of mice carrying a novel mutation in a proteasome subunit gene identified in an autoinflammatory disease patient.

Hemmi H, Ozasa T, Kinoshita A, Kato T, Orimo T, Sasaki I, Fukuda-Ohta Y, Kinjo N, Yoshiura KI, Mizushima T, Kanazawa N, Kaisho T: Impaired development of dendritic cells in proteasome subunit mutant mice.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
平成 30 年度 分担研究報告書

皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究

研究項目：コケイン症候群の遺伝型・表現型関連

研究分担者：森脇真一（大阪医科大学皮膚科 教授）

研究要旨

これまでに記載のない皮膚癌多発、遅発型コケイン症候群（CS 型）の 1 例（61 歳、女性）を経験し、患者由来細胞を用いて精査を行った。
今回の症例から、CS 患者（特に 型）ではサンバーン様症状が弱まる思春期以降も、XP 同様、露光部皮膚癌予防のための嚴重な紫外線防御が必要であることが示唆された。また本症例の解析から紫外線高感受性症候群（UVSS）は CS と同じスペクトラムの疾患であることが示唆され、さらに、このような症例ではこれまで UVSS としては成書に記載のなかった CS 様の神経障害、露光部皮膚癌の合併、多発にも留意するべきであることが明らかになった。以上の知見は今後の CS 患者フォローに役立つものである。

A . 研究目的

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癌リスクは高くないとされていた。また、独立疾患とされてきた紫外線高感受性症候群（UV sensitive syndrome ; UVSS）は CS 関連遺伝子に変異が同定されるが、これまで皮膚癌リスクは正常で神経学的異常の合併もないものとされていた。最近我々は 61 歳で確定診断に至り、露光部皮膚癌の多発を認め、60 歳以降に CS 様神経

症状が出現した遅発型 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、CS と UVSS の関連について再考した。

B . 研究方法

症例は 61 歳、女性。家族歴なし、両親はいとこ婚。小児期より日光過敏を自覚していた。顔面など露光部皮膚に徐々に大小色素斑が増加してきた。

以下、病歴を示す。

61 歳 日光角化症（手背、前腕）

62 歳 歩行障害、失調

63 歳 構語障害、軽度の痴呆、基底核の石灰化、脳萎縮

69 歳 基底細胞癌（額部）

（倫理面への配慮）

本研究の一部（CS 疑い患者の各種 DNA 修復解析、新規 CS 患者の遺伝子解析、デー

夕集積など)は実臨床では保険収載され診療上必要な検査のひとつとして認められている。また患者解析自体は大阪医科大学ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査会、琉球大学医学部倫理委員会においてすでに承認されている。ヒトサンプルを用いる場合はその審査会の基準を遵守し、患者あるいは家族の文書による同意を得た後に施行し、その場合検体はコード化して連結可能匿名化して取り扱う。個人情報には十分配慮し、検体や検査結果、電子カルテ、紙カルテより得た臨床情報の保管も厳重に行った。以上、倫理面へは十分な配慮のもの、本研究を推進した。

C . 研究結果

患者由来培養線維芽細胞を用いて精査を行った。

DNA 修復試験：DNA 修復能低下

(この低下は CSB 導入で相補)

紫外線感受性試験：高感受性

遺伝子検査：

homozygous c.229C>T (R77X) in CSB gene

最終診断：コケイン症候群 B 群 (型) (CS-B) (= 紫外線高感受性症候群) (UVSS)

D . 考察

今回の患者で同定された CSB 遺伝子変異は過去に UVSS (UV sensitive syndrome 紫外線高感受性症候群) 患者、UVSS1KO で確認されたものと同様のものである。また今回の症例では 61 歳で神経症状が出現し、臨床所見、画像所見ともに CS に矛盾しないものであった。以上の結果から、本症例は皮膚癌が多発した CSB 群 (CS- γ 遅発型、型) であり、神経症状、皮膚癌を伴う UVSS でもある。従って、臨床型・遺伝型の観点からは、CS-B と UVSS は同じ範疇に入る疾患であり、加齢という時間軸を考慮すれば、CS も高発癌性疾患であり、UVSS も CS 様の神経症状を合併することが推測された。

E . 結論

CS-B (CSB 変異+) 患者では臨床的に大きな多様性がある。

UVSS は CS の中の 1 病型である (very mild form of CS)。

小児 CS、UVSS 患者では加齢とともに皮膚がん、神経障害リスクが増す可能性がある。

CS 患者 (特に型) ではサンバーン様症状が弱まる思春期以降も、XP 同様、露光部皮膚癌予防のための厳重な紫外線防御が必要である。

⑤また本症例から UVSS は CS と同じスペクトラムの疾患であることが示唆され、さらに、このような症例ではこれまで UVSS としては成書に記載のなかった神経障害 (CS 様)、皮膚癌の合併に留意するべきである。以上の知見は今後の CS 患者フォローに役立つものである。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

1. 論文発表

(英文)

- (1) Calmels N, Botta E, Jia N, Fawcett H, Nardo T, Nakazawa Y, Moriwaki S, Sugita K, Kubota M, Obringer C, Spits MA, Stefanini M, Lauge V, Orioli D, Ogi T, Lehmann AR Functional and clinical relevance of novel mutations in a large cohort of patients with Cockayne syndrome. *J Med Genet* 55:329-343, 2018
- (2) Nakao A, Tanizaki H, Yu A, Araki A, Yoshioka A, Moriwaki S A case of xeroderma pigmentosum group A with West syndrome. *J Dermatol* 45(2): e334-e336, 2018doi: 10.1111/1346-8138.14487.
- (3) Terada A, Aoshima M, Tanizaki H,

- Nakazawa Y, Ogi T, Tokura Y, Moriwaki S An adolescent case of a xeroderma pigmentosum variant confirmed by the onset of sun exposure-related skin cancer during Crohn's disease treatment. *J Cutan Immunol Allergy* 1:23-26, 2018
- (4) Hirai Y, Noda A, Kodama Y, Cordova KA, Cullings HM, Yonehara S, Fujihara M, Moriwaki S, Nishigori C, Mabuchi K, Kraemer KH, Nakamura N. Increased risk of skin cancer in Japanese heterozygotes of xeroderma pigmentosum group A. *J Hum Genet* 63(11):1181-1184, 2018
doi:10.1038/s10038-018-0495-y.
- (邦文)
- (1) 森脇真一 光線過敏症 *Monthly Book Derma* 268:66-74, 2018
- (2) 森脇真一 光老化対策とビタミン D 臨時増刊号「美しく老いるために」皮膚科の臨床 60(6):918-919, 2018
- (3) 森脇真一 日常診療における遮光指導～光線過敏症患者の患者ケアを中心に～*日臨皮会誌* 35:898-900, 2018.
- (4) 森脇真一 神経学のための皮膚アトラス コケイン症候群 *BRAIN and NERVE* 71(4) 390-393, 2019 医学書院
2. 学会発表
- (国外)
- (1) Moriwaki S Twenty years clinical research on human photosensitive disorders associated with defective DNA repair in Japan. Special lecture, Korean Annual Meeting of Society for Photomedicine June 16, 2018 (Seoul, Korea)
- (2) Moriwaki S Clinical characteristics, genotype – phenotype correlations and founder effects of xeroderma pigmentosum in Japan. Keynote lecture. The 5th Eastern Asia Dermatology Congress June 22, 2018 (Kunming, China)
- (3) Moriwaki S Clinical characteristics, genotype – phenotype correlations and founder effects of xeroderma pigmentosum in Japan International symposium of XP and other DNA repair disorders March 21, 2019 (Cambridge, UK)
- (国内)
- (1) 森脇真一 日常診療に役立つ診療科横断的「コケイン症候群診療ガイドライン」の策定 「皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究」関西支部班会議 平成 30 年 2 月 6 日 (大阪)
- (2) 森脇真一 太陽紫外線があなたの皮膚老化を加速する 太陽紫外線防御研究委員会 24 回公開セミナー 「光老化を知ろう – 太陽紫外線による皮膚の老化 –」 平成 30 年 3 月 17 日 (京都)
- (3) 森脇真一 教育講演第 14-3 可視光線の功罪 117 回日本皮膚科学会総会 平成 30 年 6 月 1 日 (広島)
- (4) 森脇真一 教育講演 34-2 外因性・内因性光線過敏症：診断へのアプローチと患者への対応 第 117 回日本皮膚科学会総会 平成 30 年 6 月 2 日 (広島)
- (5) 森脇真一 教育講演 47-1 太陽光の皮膚への作用と光老化皮膚の病態 第 117 回日本皮膚科学会総会 平成 30 年 6 月 3 日 (広島)
- (6) 森脇真一 特別講演 色素性乾皮症研究:50 年の歴史と自ら歩んだ 30 年 第 40 回日本光医学・光生物学会 平成 30 年 7 月 21 日 (仙台)
- (7) 森脇真一 遺伝性皮膚疾患 第 21 回前期家族性腫瘍セミナー 2018 年 8 月 24 日 (西宮)
- (8) 森脇真一 色素性乾皮症研究 50 年の歩み シンポジウム 1 第 69 回日本皮膚科学会中部支部学術大会 平成 30 年

10月27日(大阪)

(9) 森脇真一 光皮膚科学 UPDATE : 大阪医
大光線過敏外来からの話題提供 第
472 回日本皮膚科学会大阪地方会
2019年3月9日(大阪)

(10) 森脇真一 遺伝性皮膚疾患 第21回
後期家族性腫瘍セミナー 2019年3月
15日(東京)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）
平成 30 年度 分担研究報告書

皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究

研究項目：掌蹠角化症

研究分担者： 米田耕造 大阪大谷大学薬学部臨床薬理学講座 教授
共同研究者： 須賀康 順天堂大学医学部附属浦安病院皮膚科 教授
山本明美 旭川医科大学皮膚科 教授
秋山真志 名古屋大学医学部皮膚科 教授
金澤伸雄 和歌山県立医科大学皮膚科 准教授

研究要旨

本研究は本邦における掌蹠角化症の実態解明と新規薬物治療の開発を目指すものである。われわれはすでに過去先天性爪甲肥厚症の全国疫学調査を行い、その後引き続いて掌蹠角化症の診断基準と重症度分類を作成した。また掌蹠角化症の一次全国疫学調査も実施した。並行して、EBMの手法を用いて、掌蹠角化症の治療について検討を加えてきた。今年度は、掌蹠角化症のうち、一定の他臓器に異常をともなうまれな疾患である掌蹠角化症症候群についてその定義をさらにリファインすることを試みた。

A. 研究目的

掌蹠角化症とは、主として先天的素因により、手掌と足底の過角化を主な臨床症状とする一連の疾患群である。掌蹠角化症の特徴は症状が多様なことである。掌蹠にのみ過角化が限局する狭義の掌蹠角化症以外に、掌蹠外の皮疹を伴う病型もある。臨床所見のみで病型を決定するのは困難な場合が多く、遺伝歴の詳細な聴取、患者病変皮膚のH.E.病理組織像の検討、最終的には遺伝子変異の同定が必要となることが多い。さらに掌蹠角化症の診断を困難にしている原因の1つにその病型が多数存在することをあげることが出来る。代表的な病型として、Unna-Thost型、Vörner型、線状・円型などがある。しかし、それぞれの病型自体の患者数はそれ程多くはなく、診断基準の作成にあたっては、実際の皮膚科臨床の現場で役立つような診断基準を作成した。掌蹠角化症主要病型として、Unna-Thost型、Vörner型、線状・円型、点状掌蹠角化症、Meleda病、長島型、指端断節性（Vohwinkel）先天性爪甲肥厚症、pillon-Lefèvre症候群を選定した。Sybert型、Greither型、Gamboug-Nielson型、Clouston型、Naxos病、Richner-Hanhart症候群、貨幣状、限局型、常染

色体劣性表皮融解性、食道がんを合併する掌蹠角化症、口囲角化を合併する掌蹠角化症、指趾硬化型掌蹠角化症、皮膚脆弱症候群、眼瞼嚢腫と多毛を伴う掌蹠角化症、ミトコンドリア遺伝性神経性難聴を伴う掌蹠角化症などについては、特殊型とした。重症度分類については、過角化病変部の面積、紅斑、指趾の絞扼輪、爪変形の程度、発汗異常の程度によりスコア化を行い、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。この診断基準と重症度分類を用いることにより掌蹠角化症のより正確な診断が可能となった。そして細かい病型診断を、分子遺伝学的手法を用いて行うことにより、わが国における掌蹠角化症の実態解明が著しく前進することが期待された。

さて、掌蹠角化症の皮膚症状に加え、一定の他臓器の先天異常をともなうまれな遺伝性疾患を総称して掌蹠角化症症候群と呼ぶ。他臓器の異常として、皮膚以外の臓器のがん、歯周病、心筋症、皮膚以外の臓器の真菌あるいは易感染性などの合併症がある。これらの合併症が重篤なばあい、致命的になることもある。今回の研究では、掌蹠角化症症候群と考えられる疾患群について検討を加えた。

B . 研究方法

文献を渉猟して、掌蹠角化症症候群と考えられる疾患群を抽出して、その臨床症状・病態生理を調べた。

(倫理面への配慮)

今回の研究は、文献調査だったので、倫理面への配慮は行わなかった。

C . 研究結果

掌蹠角化症症候群の主要病型として、今回は、16 症候群を選定して、それらの他臓器の異常、遺伝形式、原因蛋白・遺伝子について詳細に検討した。

D . 考察

今回われわれは、掌蹠角化症症候群として SAM 症候群、Carvajal 型線状・円型掌蹠角化症、紅斑角皮症心筋症症候群、Naxos 型線状・円型掌蹠角化症、ARVC11 型線状・円型掌蹠角化症、Richner-Hanhart 型点状掌蹠角化症、指端断節性掌蹠角化症、KID 症候群、先天性爪甲肥厚症、変動性紅斑角皮症(含 Greither 病)、血小板減少症をとまなう進行性対称性紅斑角皮症、Papillon-Lefèvre 症候群、Haim-Munk 症候群、Howell-Evans 症候群、ミトコンドリア遺伝性神経難聴合併型掌蹠角化症、Olmsted 症候群を選んだ。これらの疾患は、いずれも皮膚以外の臓器のがん、歯周病、心筋症、皮膚以外の臓器の真菌あるいは細菌感染などを合併する。

次世代シーケンサーを用いることにより掌蹠角化症症候群罹患患者における原因遺伝子変異を臨床の現場でも簡便に検出できる日が近いと考えられる。今回の研究成果をもとにして、掌蹠角化症症候群のガイドライン策定が、待たれる。

E . 結論

今回われわれは掌蹠角化症症候群についてその実態と定義を明らかにすることができた。今回の研究は、掌蹠角化症症候群の日常診療のみならず将来の治療法開発にも非常に有益である。

F . 健康危険情報

特になし

G . 研究発表(平成 30 年度)

論文発表

英語論文

1. Nakai K, He Y-Y, Nishiyama F, Haba R, Kushida Y, Katsuki N, Moriue T, Yoneda K and Kubota Y: IL-17A induces heterogenous macrophages activation in the skin of mice. Sci Rep 2017 Sep 29; 7 (1):12473. doi: 10.1038/s41598-017-12756-y.
2. Yoneda K, Ishii N, Nakai K, Kubota Y and Hashimoto T: Localized nodular pemphigoid. Int J Dermatol 57: 587-589, 2018
3. Simokawa T, Tsutsui H, Miura T, Takama M, Hayashi K, Nishinaka T, Terada T, Yoneda K, Yamagata M and Yukimura T: Post-treatment with JP-1302 protects against renal ischemia/reperfusion-induced acute kidney injury in rats. J Pharmacol Sci 139: 137-142, 2019
4. Yoneda K, Nakai K, Demitsu T and Kubota Y: The sign of Leser-Trélat in a case of Waldenström macroglobulinemia. Indian J Dermatol in press
5. Shimokawa T, Yoneda K, Yamagata M, Hayashi K, Miura K and Tomita S: Yohimbine ameliorates lipopolysaccharide-induced acute kidney injury in rats. J Pharmacol Sci in press
6. Maki N, Demitsu T, Nagato H, Okada O, Yoneda K, Hashimoto T, Hasunuma N, Osada S-I and Manabe M: Anti-laminin-332-type mucous membrane pemphigoid (anti-epiligrin cicatrical pemphigoid) in a patient with gastric cancer and liver metastasis. Eur J Dermatol submitted

学会発表

1. 米田耕造、坂本圭、金澤伸雄、須賀康、山本明美、秋山真志、橋本隆：掌蹠角化症、皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究班平成 29 年度班会議、2018 年 10 月 19 日、東京
2. 米田耕造：掌蹠角化症症候群、皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究班平成 30 年度関西支部班会議、2019 年 2 月 5 日、大阪

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
平成 30 年度 分担研究報告書

皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究

研究項目：家族性良性慢性天疱瘡・ダリエ病の汎発化・重症化因子

研究分担者：古村 南夫 福岡歯科大学総合医学講座皮膚科学分野 教授

研究要旨

家族性良性慢性天疱瘡とダリエ病は、細胞内器官膜上の Ca ポンプ遺伝子の突然変異で発症する常染色体優性遺伝性疾患である。両者には臨床的・病理組織学的に重複する点があり“皮膚 Ca ポンプ病”と呼ばれる。ともにハプロ不全発症型の顕性（優性）遺伝疾患で、ダリエ病は小児期から 10 歳代、家族性良性慢性天疱瘡は青壮年期に発症することから、遺伝要因に加えて環境因子が発症に関わると考えられ、様々な影響による汎発化・重症化も知られている。昨年度は、長期間臨床経過を追跡できた家族性良性慢性天疱瘡自験例とこれまでのダリエ病報告例を比較検討し、長期にわたり繰り返す細菌感染や HSV 感染、医原性要因が汎発化・重症化に関わると考えられた。本年度は、同様の環境因子による影響として、DD の主要な増悪因子である紫外線（日光）曝露による発症と汎発化・重症化が確認された父娘例について報告した。両者とも強い日光曝露後に皮疹が日光曝露部を中心に四肢や躯幹に拡大、重症化した。ステロイド軟膏の外用治療による増悪も認められた。長期にわたる厳密な日焼け予防対策により、父親では皮疹の消失がみられたが、日焼け後の皮疹新生は現在でも認められる。日焼けにより皮疹が増悪拡大し四肢など広範囲に出現・持続し、汎発化したことや治療反応性など親子の長期経過で多くの類似点が認められた。本報告のような同一家系内での罹患患者の長期経過を含めた情報の蓄積と、遺伝子変異の種類や部位の解析とを併せて行っていくことで、今後の重症化因子の解析などに生かすことができるのではないかと考えられた。

A. 研究目的

家族性良性慢性天疱瘡（HHD：MIM#16960）およびダリエ病（DD：MIM#124200）は、臨床的および病理組織学的に重複する要素をもつ常染色体優性遺伝性疾患である。近年、各々の責任遺伝子が細胞内器官膜上の Ca ポンプをコードすることが明らかにされ、その発症機序には類似する遺伝子背景があり、表皮角化細胞に発現する Ca ポンプの遺伝子変異が関わるため“皮膚 Ca ポンプ病”と呼ばれるようになった。

HHD は多くが青壮年期に発症し、腋窩・陰股部・頸部・肛囲などの間擦部に水疱、びらん、痂皮を形成する。一方、DD は小児期から 10 歳代に発症し、顔面・頭頸部、胸腹部、鼠径

部、背部など主に脂漏部位に角化性丘疹が集簇し疣状局面となる。

HHD と DD の臨床経過として、様々な環境の影響下で長期にわたって増悪寛解を繰り返すことが知られており、皮疹が全身に拡大し汎発化したり、治療に抵抗性となって重症化したりする。

今回、強い日光曝露によって汎発化した DD の親子例を経験し、重症化に関わる環境因子と長期臨床症状の経過の関連および遺伝的背景の影響について考察した。

B. 研究方法

1) 診療情報の収集

2015 年から 2018 年に、福岡歯科大学医科

歯科総合病院皮膚科とその関連施設に受診後、精査・治療を行った DD の患者についての診療情報を抽出した。その中で、重症例に該当する症例の経過や増悪因子について検討した。

C. 研究結果

1) 症例報告

症例 1 : 31 歳, 女性.

主訴 : 脂漏部位の角化性皮疹, 四肢への拡大

既往歴 : 小児てんかん

家族歴 : 父親に DD

現病歴 :

12 歳頃に頸部, 軀幹の脂漏部位に角化性皮疹が出現し, その後, 近医にて外用治療を受けたが, ステロイド外用薬のランクアップにより皮疹が悪化し難治性となった。さらに, 当院初診数か月前にヨーロッパ旅行中, 四肢を普段よりも露出して過ごした後, 皮疹が日光曝露部に拡大した。

初診時現症 :

前額部, 胸部, 頸部から胸腹部, 上背部正中などの脂漏部位と, 四肢では大腿部前面および膝窩を中心とした下肢後面, 上腕・前腕の伸側に褐色の角化性丘疹が多発集簇していた。関連する皮膚症状として, 爪甲の縦線条, 手掌の点状小陥凹, 手背や足背の扁平疣贅状丘疹 (疣贅状肢端角化症) が認められた。

病理組織学的所見 : 大腿部の角化性丘疹より生検した。不全角化・角栓形成を伴う角質増殖, 基底層直上に裂隙像, 棘融解細胞が見られ, その周囲に円形体 (corps ronds) が認められた。

診断 :

家族歴及び皮疹の臨床像, 他の随伴症状や病理組織学的診断より DD と診断した。

治療及び経過 :

ステロイドのランクアップによるひりつきや掻痒の増悪, 掻破による二次感染の併発を繰り返し, ミディアムクラスのステロイド, 活性型ビタミン D3 外用薬や二次感染に対する抗菌薬の外用・内服投与による治療を行ったが改善を認めなかった。

遺伝子診断 :

高槻市に転勤で転居となったため, 現在は, 大阪医科大学皮膚科にて経過観察中で, 遺伝子診断についての説明後, 同意を得て, 後日

遺伝子診断を行う予定である。

症例 2 : 62 歳, 男性.

症例 1 の父親.

現病歴 :

10 歳代後半に海水浴の日焼けにより上肢伸側に角化性皮疹が多発集簇し, 当時の九州大学附属病院皮膚科にて皮疹の臨床像および皮疹部の皮膚生検の病理組織学検討結果から, DD と診断された。

治療と経過 :

20 代には日焼け・発汗により顔面, 頸部, 胸腹部の脂漏部位と大腿部, 膝蓋部にも皮疹が拡大した。30 歳代以降は, ステロイド軟膏の外用治療や紫外線で皮疹が徐々に増悪し難治性となったため, エトレチナート内服治療を勧められたが治療を自己中断し, 厳密な日焼け予防対策で徐々に軽快した。現在は皮疹がほぼ消失しているが, 日焼け後の皮疹新生が軽度みられる。

2) 2 症例の重症化因子と長期経過に関する情報の比較検討

日焼けにより皮疹が拡大し難治性の角化性皮疹として持続, 四肢など広範囲に分布したことやステロイド外用薬他の治療薬に対する治療反応性など親子の長期経過で多くの類似点が認められた。

D. 考察

顕性 (優性) 遺伝性疾患は, その遺伝的背景を基にした発症機構により, 優性阻害・機能獲得変異とハプロ不全 (haploinsufficiency) に大別される。

優性阻害によるものでは, 変異アリル由来の遺伝子産物が正常アリルからの遺伝子産物の機能を抑制することにより発症すると考えられている。

一方, ハプロ不全では, 正常な単一アリルのみからの遺伝子発現量では遺伝子産物としてのタンパク質の量が正常に比べて不足し, 遺伝子産物が結果として正常な機能を維持することができないために起こる様々な臓器での症状が発症につながるとされている。

ハプロ不全による発症は HHD や DD を含めて, これまで 500 疾患を超える顕性 (優性)

遺伝性疾患について存在することが知られている。しかし、これまで浸透性や表現度といった古典的遺伝学の統計学的解析による検討以外にはなく、ハプロ不全顕性（優性）遺伝病の発症機序の本態はほとんど明らかにされていない。

近年、エピジェネティックな側面からのハプロ不全に対するアプローチによって、変異アリル由来 mRNA の分解促進機序の解明や、正常アレルにおける DNA の高メチル化による不活性化が起こるメカニズムによって発症する可能性など、いくつかの基礎的知見は得られている。

HHD や DD ではエピジェネティックな側面からも、ハプロ不全の発症機序や重症化との関連は現在まで明らかにされていない。

DD ではカルシウムポンプ蛋白質 SERCA2b の蛋白相互作用を培養細胞の発現系において解析した研究で、変異アリル由来と正常アリル由来のカルシウムポンプが 2 量体として機能する際に、変異アリル由来のサブユニットが 2 量体に有るはずの正常機能に対して、ドミナントネガティブな作用をする可能性が示唆されているが、その他の報告は少なく、ハプロ不全による発症機序の全容は依然として不明である。

ところで本研究班では以前、HHD の遺伝子型と表現型 (genotype-phenotype) の相関関係があるのではないかとという視点から、関連がみられるかどうかについて検討を重ねた。

家族性良性慢性天疱瘡 33 家系に 32 種の変異を検出したが、新規の変異が多く認められ、種類別ではナンセンス変異と欠失・挿入が多く、ヘテロ不全による発症との関連が示唆された。

また、変異は SPCA1 内の様々な部位に存在しホットスポットは認めなかった。存在部位は、膜ヘリックスや細胞内ドメインなど様々であった。有意な結果ではないが、スプライスサイト変異患者に軽症例が多い傾向があり、この変異患者の中で、SPCA1 上の変異の部位と重症度については、症例数が少なくはつきりとした傾向をつかむのは困難ではあるものの、軽症例は膜ヘリックスに変異が存在するものにやや多い傾向がみられた。しかし、本研究班の最終的な結論として、遺伝子変異の部

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

一方、DD でも HHD と同様に、DD の ATP2A2 遺伝子変異の種類や、カルシウムポンプ蛋白内での変異部位と臨床的重症度の関連性の検討について新規の 100 か所以上の変異について簡単な検討はされてきた。ハプロ不全を示唆するような種類の遺伝子変異はホットスポットなく多数確認されてきたが、DD の臨床像や重症度とは明らかな関連がみられないことが知られている。

DD における解析を試みるのが非常に難しい理由として、通常のほとんどの変異の報告の臨床報告が不十分であること、すなわち、多くの場合に一つの家系に一人の患者の臨床像しか示されていない点や、長期観察結果や環境因子の影響などがまったく臨床的に記録されていないことが問題となっている。

他の皮膚病、特に神経皮膚症候群などの母斑症では、遺伝子型と表現型 (genotype-phenotype) の相関関係については、一卵性双生児や親子、同胞間などで臨床像の比較を行った研究が進められている。

本報告での家族内の罹患例のような同一家系での観察症例の蓄積と、遺伝子変異の種類や部位の解析と併せて検討することで、今後重症化因子の解析などに生かすことができるのではないかと考えられた。

E. 結論

ハプロ不全で発症する DD の重症度や皮疹の分布、重症化因子についておよび治療反応性や長期経過を詳細に検討することによって親子間で多くの類似点がみられることが分かった。

これまで数多くの突然変異の報告があるが、今後、さらに同一家系内での罹患患者の臨床像を調査し、本報告例のように同一家系内で複数の長期観察症例の情報が蓄積され、遺伝子変異の種類や部位の解析と併せて検討することが可能であれば、重症化因子の解析に役立つだけでなく、個々の患者への治療を含めた対応などに生かすことができるのではないかと期待される。

このような方向性をもって症例解析と遺伝

子変異解析を続けることによって、DDの発症病態の分子機構解明や、なぜ様々な表現型をとり重症度が異なる患者が存在するのかについての原因解明にもつながると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表
 - 1) 古村南夫, 指定難病最前線, 家族性良性慢性天疱瘡, 新薬と臨床 68 (1) :120-126, 2019.
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
平成 30 年度 分担研究報告書

皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究

研究項目：表皮下自己免疫性水疱症

研究分担者：大畑千佳 久留米大学 皮膚科 准教授
研究協力者：渡辺知佳子 防衛医科大学校 内科 専任講師
古賀浩嗣 久留米大学 皮膚科 講師
Kwesi Teye 久留米大学 皮膚細胞生物学研究所 助教

研究要旨

表皮下自己免疫性水疱症の研究として、H26 年度より疱疹状皮膚炎について検討しており、診断基準と重症度分類およびガイドライン（案）を完成させた。H29 年度からは合併症の頻度について疫学調査を行っている。H29 年 3 月より、セリアック病の合併頻度について調査を開始した。現在、研究参加者を募集中である。

A. 研究目的

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

標準的治療法について、欧米で第一選択とされるグルテン除去食が本邦では行われていないが、これはセリアック病の合併が欧米例と比べ、本邦では少ないと考えられているためである。しかし、消化器の精査を

きっちり行いセリアック病が否定された疱疹状皮膚炎は本邦では皆無である。そこで、セリアック病の専門家である防衛医大内科の渡辺知佳子先生と共同で疫学調査を行うこととした。

B. 研究方法

H29 年度に、セリアック病の疫学調査のための倫理承認を得て、その後 H30 年 3 月より日本国内の大学皮膚科、そして皮膚科専門医研修施設に研究協力を依頼した。現在、協力可能な患者が 1 名集まった。

（倫理面への配慮）

久留米大学倫理委員会は、ヒトゲノム・遺伝子解析研究や遺伝子治療臨床研究の他、ヒトの生命の根幹に係る研究に関する事項を審査する「生命に関する倫理委員会」と、生命に関する倫理委員会において審議するものを除く全ての一般的な研究および医療に係る事項を審査する「医療に関する倫理委員会」の二つの専門委員会を設置してい

る。それぞれの委員会は、医学部教授以外に、医学部看護学科教授、倫理および法律関係の有識者によって構成されている。研究プロトコル、患者への説明文書ならびに同意書の様式等について、ヘルシンキ宣言および我が国の各倫理指針に従い、倫理的および科学的側面から審査される。本研究で実施する研究ならびに臨床試験はすでに倫理委員会により承認済みのものおよび新規に実施計画書が作成され倫理委員会による審査を受けるものからなる。

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

C. 研究結果

全国疫学調査を109の専門医主研修施設および559の研修施設の計668施設に送付したところ、6カ所の専門医主研修施設および5カ所の研修施設の計11施設（1.6%）より回答があった。その後、1名が本研究に参加した。

D. 考察

データを集積し、セリアック病の合併率を検討していく。

以下にこれまでに作成した疱疹状皮膚炎の疾患概要、診断基準を記す。

<疱疹状皮膚炎疾患概要>

1. 概要

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

2. 原因

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

3. 症状

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

い。

4. 治療法

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

5. 予後

慢性再発性に経過する。再燃時には DDS の再投与や増量が必要である。

<診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

疱疹状皮膚炎の診断基準

A 症状

1. 痒みの強い数ミリ大の小水疱が紅斑とともに四肢伸側や臀部などに集簇する

B 検査所見

1. 蛍光抗体直接法所見： 真皮乳頭層に IgA の顆粒状（もしくは細線維状）沈着を認める
2. 病理所見： a. 表皮下水疱の像を呈する
b. 乳頭層に好中球の集簇を認める
(a, b のどちらか一方を満たす)

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

他の自己免疫性水疱症（特に線状 IgA 水疱性皮膚症、水疱性類天疱瘡など）

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

<診断のカテゴリー>

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

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

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

<重症度分類>

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

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

5 点以下 : 軽症

6-13 点 : 中等症

14 点以上 : 重症

紅斑

無症状：紅斑を認めない。

軽 症：面積に関わらず、軽度の紅斑が見られる。

中等症：紅斑が体表面積の 10%未満に見られる。

重 症：紅斑が体表面積の 10%以上に見られる。

水疱

無症状：水疱を認めない。

軽 症：3 個以下の水疱が見られる。

中等症：4 個以上 10 個未満の水疱が見られる。

重 症：10 個以上の水疱が見られる。

びらん

無症状：びらんを認めない。

軽 症：面積に関わらず、軽度のびら

んが見られる。

中等症：びらんが体表面積の 10%未満に見られる。

重症：びらんが体表面積の 10%以上に見られる。

瘙癢

無症状：瘙癢を認めない。

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

中等症：VAS で 35mm 以上 69mm 以下。

重症：VAS で 70mm 以上。

治療の反応性

<治療開始 1 ヶ月以上してから判断する>

軽症：ステロイド外用剤などの外用療法のみで寛解する。

中等症：DDS などの内服療法を行うことで寛解する。

重症：DDS などの内服療法を行っても寛解しない。

E. 結論

今後、セリアック病の合併率を明らかにすることで、欧米と同様にグルテン除去食を治療の第一選択にするかどうかの指針にしていきたい。本研究の結果を発信することで厚生労働行政の施策等への活用の可能性（施策への直接反映の可能性、政策形成の過程等における参考として間接的に活用される可能性）が期待できる。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表（平成 30 年度）

1. 論文発表

1. Koga H, Teye K, Ishii N, et al. High Index Values of Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for BP180 at Baseline Predict Relapse in Patients With Bullous Pemphigoid. *Front Med (Lausanne)*. 2018; 5: 139.

2. Muto I, Kuwahara F, Shintani T, et al. Adenodermatofibroma possessing dilated glandular structures with eccrine features: A case study. *J Cutan Pathol*. 2018; 45: 623-628.
3. Ohata C. Hyaline Cell-Rich Apocrine Mixed Tumor with Cytologic Atypia. *Dermatopathology (Basel)*. 2018; 5: 108-112.
4. Ohata C, Koga H, Saruta H, et al. Bacteremia in autoimmune bullous disease patients undergoing double-filtration plasmapheresis. *J Dermatolog Treat*. 2018: 1-3.
5. Ohata C, Ohyama B, Kuwahara F, et al. Real-world data on the efficacy and safety of apremilast in Japanese patients with plaque psoriasis. *J Dermatolog Treat*. 2018: 1-4.
6. Ohata C, Ohyama B, Nanri A, et al. A retrospective observational study on biological drug treatment in a daily practice serving patients with psoriasis in Japan. *J Dermatolog Treat*. 2019; 30: 45-48.
7. Tsuruta N, Narisawa Y, Imafuku S, et al. Cross-sectional multicenter observational study of psoriatic arthritis in Japanese patients: Relationship between skin and joint symptoms and results of treatment with tumor necrosis factor-alpha inhibitors. *J Dermatol*. 2019; 46: 193-198.

2. 学会発表

1. 大畑千佳、大山文悟、桑原英美、嘉多山絵理、名嘉真武国 「頭部、顔面、手指爪の乾癬病変が PASI および DLQI に及ぼす影響についての検討」 第 33 回日本乾癬学会 2018.9.7-8 愛媛
2. 大畑千佳、大山文悟、桑原英美、嘉多山絵理、名嘉真武国 「乾癬患者 50 名に対するアプレミラストの使用経験」 第

- 33 回日本乾癬学会 2018. 9. 7-8 愛媛
3. 大畑千佳、大山文悟、名嘉眞武国 「アプレミラストによる乾癬治療の実態調査」第 387 回福岡地方会 2018. 11. 23 福岡
 4. Chika Ohata Hyaline cell-rich apocrine mixed tumor with cytologic atypia 22nd Joint Meeting of the International Society of Dermatopathology February 27-28, 2019 Arlington VA USA
 5. Chika Ohata, Bungo Ohyama, Fumi Kuwahara, Eri Katayama, Takekuni Nakama Real-world data on the efficacy and safety of apremilast in Japanese patients with plaque psoriasis 77th Annual Meeting of American Academy of Dermatology. March 1-5, 2019. Washington, D.C. USA

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
平成 30 年度 分担研究報告書

皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究

研究項目：本邦における化膿性汗腺炎患者の QoL 調査

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

研究要旨

化膿性汗腺炎は患者の QoL を著しく障害するにも拘わらず、本邦ではあまり検討されていない。昨年度までの研究にて本邦における化膿性汗腺炎の実態を調査し、海外との患者背景の違いを示した。今年度は患者の QoL に注目して調査を行った。平成 30 年 3 月の時点で 13 名の患者のデータを収集した。男性 9 名、女性 2 名であり、平均年齢 41.38 ± 9.59 歳であった。改変 Sartorius スコアは平均 86.0 ± 22.6 点であった。DLQI は平均 9.38 ± 8.65 であった。DLQI と改変 Sartorius スコアの間には軽度の相関関係があるものの、有意差はなかった。今後、症例数を増やして解析を進めていく。

A . 研究目的

化膿性汗腺炎は患者の QoL を著しく障害するにも拘わらず本邦ではあまり検討されていない。本研究の目的は本邦での化膿性汗腺炎の実態を調査するために疫学調査を行うことにある。前年度までの調査では患者背景を中心とした調査を行ったが、QoL の障害は反映されていなかった。今年度の調査では化膿性汗腺炎患者の QoL に注目し、アンケート調査を行った。

B . 研究方法

1) 疫学調査

疫学調査は郵送によるアンケート形式で行い、日本皮膚科学会の定める臨床研修施設（670 施設）に発送した。1 次アンケートでは QoL 調査の参加の可否を訊ねた。さらに 2 次アンケートにて患者の背景、QoL について調査した。

本邦における診断基準は確立されていないため、診断基準、重症度分類は前回の調査で海外の報告を参考に作成したものを使

用した。

QoL の調査はアンケート形式で行い、包括的健康関連 QoL 尺度である SF-36v2 と皮膚に特化した調査票である Dermatology Life Quality Index (DLQI) を用いた。いずれも自己記入式であるので、患者に記入していただき、各施設で回収した。また、重症度などとの相関のために患者の重症度、家族歴、既往歴などを記載した調査表を主治医に記載していただいた。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、集積し解析した。

（倫理面への配慮）

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

C . 研究結果

(1) 化膿性汗腺炎の疫学調査

全国の皮膚科学会の定める臨床研修指定

施設にアンケート形式で疫学調査を行った。先ず1次調査では研究の参加の可否と患者数の把握を行った。670施設(主研修施設115、研修施設555)にアンケートを送付したところ176施設より回答があった。そのうち2次アンケートの参加に承諾したのは76施設であった。

平成31年3月現在までに6施設13名の患者のデータを収集した。男性9名、女性2名であり、平均年齢 41.38 ± 9.59 歳であった。2名に家族歴があった。平均罹病期間は 141.3 ± 106.6 か月であった。Hurley重症度分類はI:1名、II:4名、III:8名であった。改変Sartoriusスコアは平均 86.0 ± 22.6 点であった。DLQIは平均 9.38 ± 8.65 であった。改変Sartoriusスコアは軽度の相関関係があるものの、有意差はなかった(図1: スピアマンの順位相関係数 $= 0.3402$, $P > 0.05$)。

D. 考察

昨年度までの研究で患者背景は海外と比べると男性優位であり、肥満、高脂血症、多毛が少ない傾向にあった。罹患部位は臀部の症例が多いものの、重症度とは相関せず、むしろ腋窩に症状がある例で重症度と相関関係があることがわかった(図2)。今回の調査でさらにQoLとの関係を調査した。前回までの研究と同様に患者は男性優位であり、比較的重症な患者が多かった。DLQIは平均 9.38 ± 8.65 と他の皮膚疾患(蕁麻疹: 4.8 ± 5.1 、アトピー性皮膚炎: 6.1 ± 5.5 、尋常性乾癬: 4.8 ± 4.9 、Itakura A et al. J Dermatol. 45: 963-70, 2018より引用)と比べて高値であった。しかしながら重症度スコアである改変Sartoriusスコアとは軽度な相関関係があるものの有意な数値とは言えなかった。

E. 結論

化膿性汗腺炎患者のQoLをアンケート調査を通じて調べた。今後、症例数を増やし、DLQIだけでなくSF-36v2との関連性も調べていく。

F. 健康危険情報

アンケート調査であるので該当しない。

G. 研究発表(平成30年度)

論文発表

- 1) 葉山惟大:皮膚疾患治療のポイント 化膿性汗腺炎の新しい概念と治療. 臨床皮膚科. 2018; 72: 132-7.
- 2) 照井正, 鳥居秀嗣, 黒川一郎, 大田三代, 栗本沙里奈, 山崎清貴, 木村淳子, 林伸和. 皮膚科の臨床. 臨床研究 化膿性汗腺炎の実態調査 JMDC Claims Databaseの解析結果より. 2018; 60: 353-60.
- 3) 照井正, 大槻マミ太郎, 黒川一郎, 佐藤伸一, 高橋健造, 鳥居秀嗣, 林伸和, 森田明理. 化膿性汗腺炎におけるアダリムマブの使用上の注意/化膿性汗腺炎の診療の手引き. 日本皮膚科学会雑誌. 2019; 129: 325-9.

著書

なし

学会発表

- 1) Hayama K, Fujita H, Hashimoto T, Terui T. 「Questionnaire-based epidemiological study of hidradenitis suppurativa in Japan revealing different characteristics from Westerners.」 e-poster. 27th Annual EADV Congress (Paris, France) H30年9/12-16.

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

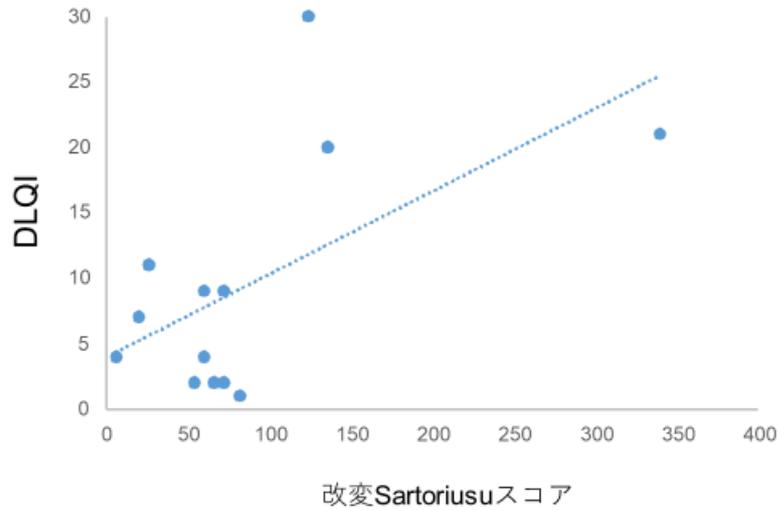


図1 化膿性汗腺炎の重症度とDLQIの相関

患者背景の違い		
	海外	本邦
男女比	1:2	2:1
発生時期	思春期以降	30代前後
好発部位	腋窩、乳房下部、鼠径	臀部
家族歴	30-40%	4%以下
重症化因子	肥満、糖尿病、多毛、クローン病	糖尿病

1) Zouboulis CC et al. J Eur Acad Dermatol Venereol. 29: 619-44, 2015
 2) Kurokawa I et al, J Dermatol. 42: 747-9, 2015.
 3) Hayama K, Terui T, et al. (manuscript in preparation)

図2 海外の化膿性汗腺炎患者と日本の患者の背景比較

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
平成 30 年度 分担研究報告書

皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究

研究項目：皮膚家族性腫瘍症候群

研究分担者：

鶴田大輔 大阪市立大学大学院医学研究科皮膚病態学 教授

研究協力者：

立石千晴 大阪市立大学大学院医学研究科皮膚病態学 准教授
山西清文 兵庫医科大学皮膚科学 教授
中野芳朗 兵庫医科大学遺伝学 教育教授
久保宣明 徳島大学大学院医歯薬学研究部皮膚科学分野 教授

研究要旨

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

これまでに両疾患の診断基準はいくつか報告されてきたが、両疾患の病態解明の進展を鑑み、現代の医学常識に沿った新しい診断基準案を作成する必要性がでてきた。また、両疾患の重症度分類はこれまで作成されていなかった。これまで、Gorlin 病および Cowden 病の診断基準案および重症度分類の試案を作成した。しかしながら、より包括的な診断基準と重症度分類を作成するために、3 名の他施設の当該疾患研究の第一人者を研究協力者に追加し、議論の末、さらにブラッシュアップした案を作成した。また、Gorlin 症候群については日本小児科学会でも診断基準案作成進行中であるため、担当者の意見も参考とし二次調査をおこない、調査結果を集計した。さらに、日本小児科学会の診断基準案との整合性をとるため三次調査にむけて調査の準備を行った。

A. 研究目的

母斑性基底細胞癌症候群 (Gorlin 症候群) は典型例では常染色体優性遺伝で Hedgehog シグナル伝達分子である PTCH 遺伝子に変異を認める遺伝性疾患である。皮膚の多発性基底細胞母斑、顎骨嚢胞、骨格

異常、異所性石灰化、手掌足底の点状陥凹を認める。Cowden 症候群は典型例では原因遺伝子として癌抑制遺伝子である PTEN 遺伝子に変異を認める遺伝性疾患である。皮膚病変としては、多発外毛根鞘腫、四肢の角化症、口腔粘膜乳頭腫があり、全消化管

の過誤腫性ポリポーシスをきたす。

これまでに両疾患の診断基準はいくつか報告されてきたが、両疾患の病態解明の進展を鑑み、現代の医学常識に沿った新しい診断基準案を作成する必要性がでてきた。また、両疾患の重症度分類はこれまで作成されていなかった。これまで、Gorlin病およびCowden病の診断基準案および重症度分類の試案を作成した。しかしながら、より包括的な診断基準と重症度分類を作成することを目的とする。

B. 研究方法

両疾患の過去の診断基準を含む文献、最近の両疾患の病態生理学および遺伝学的研究の動向を調べ、科学的に妥当な診断基準を作成する。また、両疾患の報告を考慮した重症度分類案を作成する。両者を作成する上で、3名の他施設の当該疾患研究の第一人者を研究協力者に追加し、議論の末、さらにブラッシュアップした案を作成した。また、Gorlin症候群については日本小児科学会でも診断基準案作成進行中であるため、日本小児科学会の担当者とも議論を重ねた。今年度は、これらの診断基準案および重症度分類案を用いて第二次疫学調査を行った結果を解析し、第三次調査の準備をおこなった。

Gorlin症候群の診断基準

A 症状（大項目）

1. 基底細胞癌
2. 手掌・足底の皮膚小陥凹
3. 大脳鎌石灰化
4. 肋骨奇形（二分肋骨、癒合肋骨、扁平肋骨）
5. 角化嚢胞性歯原性腫瘍
6. 1親等内の家族歴

B 症状（小項目）

1. 大頭症
2. 先天奇形（粗野顔貌、口蓋裂あるいは口唇裂、前額突出、中等度から重度の眼間乖離）

3. その他の骨奇形：スプレングル変形、胸郭変形、著明な合指症
4. 放射線学的異常：トルコ鞍の骨性架橋、椎骨奇形（片椎体、癒合/延長椎体）、手足のモデリング変形、手足の火焰様透過像
5. 卵巣線維腫
6. 髄芽腫

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

基底細胞癌（孤発性）、髄膜腫（孤発性）、角化嚢胞性歯原性腫瘍（孤発性）

D 遺伝学的検査

1. *PTCH1*、*PTCH2*、*SMO*や*SUFU*遺伝子の変異

<診断のカテゴリ>

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

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

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

Gorlin 症候群 重症度分類案

基底細胞癌	<input type="checkbox"/> 6 以上 (4 点)	<input type="checkbox"/> 1-5 個 (2 点)	<input type="checkbox"/> 0 個 (0 点)
掌蹠小陥凹	<input type="checkbox"/> 20 以上 (2 点)	<input type="checkbox"/> 10-19 個 (1 点)	<input type="checkbox"/> 0-9 個 (0 点)
髄芽腫	<input type="checkbox"/> あり (4 点)	<input type="checkbox"/> なし (0 点)	
顎角化嚢胞	<input type="checkbox"/> あり (2 点)	<input type="checkbox"/> なし (0 点)	
大脳鎌石灰化	<input type="checkbox"/> あり (2 点)	<input type="checkbox"/> なし (0 点)	
肋骨異常	<input type="checkbox"/> あり (2 点)	<input type="checkbox"/> なし (0 点)	
卵巣線維腫	<input type="checkbox"/> あり (2 点)	<input type="checkbox"/> なし (0 点)	
心臓線維腫	<input type="checkbox"/> あり (2 点)	<input type="checkbox"/> なし (0 点)	
巨頭症	<input type="checkbox"/> あり (1 点)	<input type="checkbox"/> なし (0 点)	
口唇口蓋裂	<input type="checkbox"/> あり (1 点)	<input type="checkbox"/> なし (0 点)	
前頭隆起	<input type="checkbox"/> あり (1 点)	<input type="checkbox"/> なし (0 点)	
粗野な顔貌	<input type="checkbox"/> あり (1 点)	<input type="checkbox"/> なし (0 点)	
両眼隔離	<input type="checkbox"/> あり (1 点)	<input type="checkbox"/> なし (0 点)	
スプレングル変形	<input type="checkbox"/> あり (1 点)	<input type="checkbox"/> なし (0 点)	
鳩胸	<input type="checkbox"/> あり (1 点)	<input type="checkbox"/> なし (0 点)	
合指趾症	<input type="checkbox"/> あり (1 点)	<input type="checkbox"/> なし (0 点)	
レントゲン 上トルコ鞍 ブリッジン グ	<input type="checkbox"/> あり (1 点)	<input type="checkbox"/> なし (0 点)	
レントゲン 上脊柱異常	<input type="checkbox"/> あり (1 点)	<input type="checkbox"/> なし (0 点)	
レントゲン 上掌蹠形成 異常・透過 像	<input type="checkbox"/> あり (1 点)	<input type="checkbox"/> なし (0 点)	
合計点数	() 点		
重症度	<input type="checkbox"/> 軽症 (3 点以下)	<input type="checkbox"/> 中等症(4-7 点)	<input type="checkbox"/> 重症 (8 点以上)

Cowden 症候群の診断基準

{臨床的診断基準}

疾患特異的項目（皮膚粘膜病変）

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

大項目

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

小項目

- 1 良性甲状腺病変（甲状腺腺腫、多結節性甲状腺腫）
- 2 精神遅滞
- 3 消化管過誤腫性ポリープ
- 4 脂肪腫
- 5 乳房線維嚢胞性疾患
- 6 線維腫
- 7 泌尿生殖器系腫瘍あるいは泌尿生殖器系奇形

☆診断基準のうち疾患特異的項目を持つ患者では、①6個以上の顔面の丘疹で、3個以上は病理組織学的に外毛根鞘腫と確認されているか、②病理組織学的に外毛根鞘腫と確認された顔面の丘疹かつ口腔粘膜乳頭腫症の合併か、③口腔粘膜乳頭腫症と肢端の角化症の合併あるいは、④6個以上の掌蹠の角化症がある場合に診断される。

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

☆家族内に1人が上記の、Cowden 症候群の診断基準を満たす場合、他の親族も下記のいずれかを満たせば Cowden 症候群と診断できる。①疾患特異的項目の一つ、②大項目の一つ以上、③小項目二つ以上、④Bannayan-Riley-Ruvalcaba 症候群（巨頭症、消化管ポリポージス、脂肪腫、陰茎亀頭の色素斑を特徴とする）の病歴

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

Cowden 症候群 重症度分類案

外毛根鞘腫	<input type="checkbox"/> 20 以上 (2 点)	<input type="checkbox"/> 10-19 個 (1 点)	<input type="checkbox"/> 0-9 個 (0 点)
肢端角化腫	<input type="checkbox"/> 20 以上 (2 点)	<input type="checkbox"/> 10-19 個 (1 点)	<input type="checkbox"/> 0-9 個 (0 点)
巨頭症	<input type="checkbox"/> あり (3 点)	<input type="checkbox"/> なし (0 点)	
悪性腫瘍の合併	<input type="checkbox"/> あり (3 点)	<input type="checkbox"/> なし (0 点)	
LDD の合併	<input type="checkbox"/> あり (3 点)	<input type="checkbox"/> なし (0 点)	
口腔乳頭腫	<input type="checkbox"/> あり (2 点)	<input type="checkbox"/> なし (0 点)	
粘膜病変	<input type="checkbox"/> あり (2 点)	<input type="checkbox"/> なし (0 点)	
良性甲状腺腫	<input type="checkbox"/> あり (2 点)	<input type="checkbox"/> なし (0 点)	
精神遅滞	<input type="checkbox"/> あり (2 点)	<input type="checkbox"/> なし (0 点)	
消化管ポリープ	<input type="checkbox"/> あり (2 点)	<input type="checkbox"/> なし (0 点)	
泌尿生殖器異常	<input type="checkbox"/> あり (2 点)	<input type="checkbox"/> なし (0 点)	
脂肪腫	<input type="checkbox"/> あり (1 点)	<input type="checkbox"/> なし (0 点)	
線維腫	<input type="checkbox"/> あり (1 点)	<input type="checkbox"/> なし (0 点)	
線維嚢胞性疾患	<input type="checkbox"/> あり (1 点)	<input type="checkbox"/> なし (0 点)	
合計点数	() 点		
重症度	<input type="checkbox"/> 軽症 (3 点以下)	<input type="checkbox"/> 中等症 (4-7 点)	<input type="checkbox"/> 重症 (8 点以上)

(倫理面への配慮)

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

C. 研究結果

両疾患の診断基準案と重症度分類試案を用いて二次調査を行った。

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

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

D. 考察

平成 26-27 年度に作成した Gorlin 症候群と Cowden 症候群の診断基準と重症度分類を平成 28 年度には、研究班員のみならず、新たに加わった本疾患のエキスパートの意見及び、日本小児科学会の担当者の意見を参考に改変した。H29 年度には、将来的な新規指定難病取得申請を目指す予定を踏まえ、日本小児科学会の担当者との議論を重視し、特に重症度分類を大幅に改変した。今年度は、第二次調査の結果をまとめ、今後さらに、独自の Scale を日本小児科学会担当者とさらに議論して作成した上で、第三次調査にむけての準備をおこなった。今後は、第三次調査を行い完全な重症度分類を確立する予定である。

E. 結論

昨年度までに、主に文献を参考に作成してきた Gorlin 症候群、Cowden 症候群の診断基準と重症度分類を、国内エキスパート

と議論を重ね、再考しブラッシュアップした。また、日本小児科学会の担当者とも議論を重ねて、両学会共通の診断基準、重症度分類作成をすすめており、今後提出予定である。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

特記すべきこと無し

2. 学会発表

特記すべきこと無し

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
平成30年度 分担研究報告書

皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究

研究項目：穿孔性皮膚症 (perforating dermatosis)の診断基準重症度分類の作成・
橋本班における統計分野の担当

研究分担者：川上 民裕 東北医科薬科大学医学部皮膚科学教室教授

研究要旨

(1) スタージ・ウェーバー症候群 3 班統一の新規診断基準・重症度分類の浸透を目指し、*GNAQ* 遺伝子異常検討から血液での早期発見、さらに遺伝子治療や出生前診断への応用が可能となる。

(2) 穿孔性皮膚症 (perforating dermatosis) は、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。ワーキンググループが立ち上がり、4疾患を総括した穿孔性皮膚症 (perforating dermatosis) 診断基準・重症度分類が作業中である。

(3) 橋本班での各研究における統計を担当し、確立に貢献する。

A. 研究目的

(1) 本研究班と「難治性血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および関連疾患についての調査研究」班（研究代表者 聖マリアンナ医科大学 放射線医学 病院教授 三村秀文先生）と「希少難治性てんかんのレジストリ構築による総合的研究」班（研究代表者 国立病院機構 静岡・てんかん神経医療センター 院長 井上有史先生）で作成された 3 班統一の新規スタージ・ウェーバー症候群診断基準・重症度分類浸透を目指す。そして *GNAQ* 遺伝子異常の臨床研究を継続する。

(2) 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。しかし今まで世界的にみても統一された診断基準がない。

(3) 橋本班での各研究における統計を担当する。

B. 研究方法

(1) 希少難治性てんかんのレジストリ構築による総合的研究班に参加して、スタージ・ウェーバー症候群の新規診断基準・重症度分類の運用や校正部分

を検証する。遺伝子異常を希望される症例に対応する。

(2) 穿孔性皮膚症 (perforating dermatosis) ワーキンググループを構成し、私案として診断基準・重症度分類を提案し、委員からの意見を求める。

(3) 橋本委員長を介して、班員からの統計依頼に対応する。

(倫理面への配慮)

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

C. 研究結果

穿孔性皮膚症 (perforating dermatosis) のワーキンググループの委員として下記の先生が選出された。
名古屋大学皮膚科 秋山 真志先生
順天堂大学浦安病院皮膚科 須賀 康先生
弘前大学皮膚科 中野 創先生

九州大学皮膚科 三苫 千景先生
旭川医科大学皮膚科 山本 明美先生
大阪大谷大学皮膚科 米田 耕造先生

穿孔性皮膚症(perforating dermatosis)診断基準・重症度分類として下記の私案を作成した。

<診断基準>

A 基本所見

病理組織所見にて、変性皮膚成分が皮膚外に排出される経表皮性排出像(transepidermal elimination)

B 主に経皮排除される物質

- 1 表皮から膠原線維
- 2 弾力線維
- 3 角質
- 4 毛包から膠原線維

C 臨床皮膚所見

- 1 固着性物質を含有した中心臍窩性丘疹
- 2 18歳以上での発症

D 参考所見

ケブネル現象

<診断のカテゴリー>

以下の場合に確定診断される。

- A、B1、C1、C2を有するもの・・・後天性反応性穿孔性膠原症
- A、B2を有するもの・・・蛇行性穿孔性弾力線維症
- A、B3を有するもの・・・キルレ病
- A、B4を有するもの・・・穿孔性毛包炎

<重症度分類>

・EASI (Eczema Area and Severity Index) の紅斑と苔癬化を0とし、浮腫/丘疹と掻痒感(掻破痕から変更)のみをスコアとする。

・掻痒感のVASをスコアとする(範囲 0-10)。

D. 考察

(1) スタージ・ウェーバー症候群の診断基準・重症度分類は、より横断的なものとなる。GNAQ遺伝子異常の解明を進めて医療に活かす。

(2) 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掻痒を伴う患者に多い。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(perforating dermatosis)の診断基準・重症度分類の提案は、診療や臨床研究へつながる。

E. 結論

(1) 本臨床研究を通じて、スタージ・ウェーバー症候群GNAQ遺伝子異常から、血液での早期発見、さらに遺伝子治療や出生前診断への応用が可能となる。

(2) 穿孔性皮膚症(perforating dermatosis)の統一した診断基準・重症度分類の完成は、広く診療の発展に貢献できる。

(3) 臨床研究が確立される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

川上民裕: Sturge-Weber症候群 158-161 血管腫・血管奇形 臨床アトラス (編集) 大原國章、神人正寿 2018年5月 南江堂 東京都

黒田瑛里、門野岳史、竹内そら、松岡摩耶、川上民裕、相馬良直、久保佳多里: 下着の当たる部分に一致したケブネル現象を示した環状扁平苔癬の1例 皮膚科の臨床 60巻8号 1259-1261 2018年7月

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 現在のところなし。
2. 実用新案登録 現在のところなし。
3. その他 現在のところなし。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
平成 30 年度 分担研究報告書

皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究

研究項目：遺伝性毛髪疾患

研究分担者：下村 裕 山口大学大学院医学系研究科皮膚科学講座 教授

研究要旨

遺伝性毛髪疾患は、毛髪症状が主症状である非症候性の群と全身疾患の一症状として毛髪症状を呈する症候性の群に大別される。前者に関しては、本邦における臨床症状や遺伝子型の情報がかなり明らかになった一方で、後者についての情報は極めて乏しい。また、これまでは乏毛症を呈する疾患を主体にしていたが、多毛症を呈する患者も存在する。そこで、平成 30 年度には、遺伝性毛髪疾患の診断基準と重症度分類に多毛症についての内容も追加した。さらに、前年度に引き続き、山口大学医学部附属病院を受診した本疾患の患者の情報を集積した。過去に報告のない臨床所見を呈する原因不明の先天性乏毛症の患者も存在することからも、今後のさらなる疫学データの集積および原因解明を要する。

A. 研究目的

遺伝性毛髪疾患は、先天的に何らかの毛髪症状を呈する疾患の総称であり、毛髪症状のみを呈する非症候性の群と、全身疾患の一症状として毛髪症状を呈する症候性の群に大別される。前者は 10 種類程度であるのに対し、後者は症状に応じて少なくとも 200 疾患以上も存在する極めて複雑な疾患群である。毛髪症状については、毛髪数が減少する乏毛症の患者が大多数を占める一方で、全身が太い硬毛でおおわれる多毛症の患者も稀に存在する。そのような背景を踏まえ、非症候性と症候性の群や、多毛症を含めた全ての毛髪疾患を網羅する診断基準・重症度分類および診療ガイドラインを作成し、さらには、本疾患が指定難病になることを目的とする。

B. 研究方法

平成 29 年度に改訂した遺伝性毛髪疾患の

診断基準・重症度分類を、多毛症についての内容も追加して改訂した。また、平成 30 年度に山口大学医学部附属病院を受診した遺伝性毛髪疾患の患者の血液試料からゲノム DNA を抽出し、各疾患の既知の原因遺伝子をサンガー法を用いて検査した。

（倫理面への配慮）

患者に対し、臨床的遺伝子診断に関する書面を用いたインフォームド・コンセントを取った後に採血および検査を実施した。

C. 研究結果

1. 診断基準・重症度分類の改訂

まず、疾患概要の項目に多毛症についての解説を以下のように追記した。

多毛症：

頭髪だけでなく、全身の毛髪が先天的に硬毛化していることが特徴である。なお、

患者の一部では歯肉肥厚を合併することもある。

また、診断基準の除外診断の項目に、「ホルモン異常による多毛症を除外できる」という文言を追記した。さらに、多毛症の重症度分類を以下のように定めた。

頭髮・性毛以外の硬毛化の面積：

0～10%：スコア 0

10～25%：スコア 1

25～75%：スコア 2

75%～100%：スコア 3

(注：顔面全体の硬毛化も3点とする。)

3点：重症

2点：中等症

1点以下：軽症

また、遺伝性毛髪疾患に関する総説を、2回に分けて西日本皮膚科に発表するとともに、複数の学会での発表も行った。

2. 平成30年度に山口大学医学部附属病院を受診した遺伝性毛髪疾患の検討

平成30年度は、計14名の遺伝性毛髪疾患の患者を診察した。そのうち9名が非症候性先天性縮毛症であり、全員にLIPH遺伝子の変異が同定された。9名中8名にはLIPH遺伝子の創始者変異であるp.C246Sとp.H248Nが、前者のホモ接合型または両者の複合ヘテロ接合型で同定されたが、1名の患者はp.C246Sと新規のスプライス部位変異との複合ヘテロ接合型だった。また、14名中3名は非症候性の先天性乏毛症だったが、既知のすべての候補遺伝子に変異が同定されなかった。14名中2名は伴性劣性低汗性外胚葉形成不全症であり、それぞれのEDA遺伝子に既知の変異が同定された。

D. 考察

今回、診断基準・重症度分類に盛り込んだ多毛症については、日本人での報告例はあるものの、本邦における発症頻度などの

情報は皆無であり、今後、全国調査による疫学情報の収集が課題である。

また、変異が同定されなかった先天性乏毛症の患者は、いずれも頭髮が数ミリ程度しか伸びず、極めて細かい軟毛で容易な刺激で抜けてしまうという臨床像を呈しており、過去に報告のない疾患である可能性が高く、今後の原因解明が待たれる。

E. 結論

平成31年度は、全国レベルで遺伝性毛髪疾患の患者情報を大規模に集積し、各疾患の頻度、臨床所見の特徴や遺伝子型について明らかにすることで、平成30年度に改訂した本疾患の診断基準および重症度分類がさらにアップデートされ、さらには診療ガイドラインの作成にも大きく貢献できると期待される。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 下村 裕. 遺伝性毛髪疾患(前編). 西日皮膚. 80(2): 141-146, 2018.
- 下村 裕. 遺伝性毛髪疾患(後編). 西日皮膚. 80(3): 239-243, 2018.
- Asano N, Okita T, Yasuno S, Yamaguchi M, Kashiwagi K, Kanekura T, Shimomura Y. Identification of a novel splice site mutation in the LIPH gene in a Japanese family with autosomal recessive woolly hair. J. Dermatol. 46(1): e19-e20, 2019.
- Okita T, Yamaguchi M, Asano N, Yasuno S, Kashiwagi K, Shimomura Y. Two Japanese families with hypohidrotic ectodermal dysplasia: Phenotypic differences between affected individuals. J. Dermatol. 46(3): e99-e101, 2019.

2. 学会発表

- 下村 裕. 毛髪疾患の病態と治療. 第 31 回福岡県臨床皮膚科医会総会・学術講演会(特別講演). 平成 30 年 7 月 7 日, 博多市.
- 下村 裕. 遺伝性角化異常症～毛髪疾患を中心に～. 第 143 回日本皮膚科学会広島地方会(特別講演). 平成 30 年 9 月 2 日, 広島大学.
- 下村 裕, 浅野伸幸, 金蔵拓郎. *LIPH* 遺伝子に新規のサプリメント部位変異を同定した先天性縮毛症の姉妹例. 第 336 回日本皮膚科学会長崎地方会(一般口演). 平成 30 年 9 月 24 日, 長崎大学.
- 下村 裕. 先天性毛髪疾患と毛包の加齢. 第 15 回加齢皮膚医学研究会(特別講演). 平成 31 年 3 月 9 日, 熊本市.

H. 知的財産権の出願・登録状況

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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
平成 30 年度 分担研究報告書

皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究

研究項目：疣贅状表皮発育異常症の遺伝子診断と全国アンケート調査

研究分担者： 中野 創 弘前大学大学院医学研究科皮膚科学講座 准教授

研究要旨

EV 疑い症例 2 例の遺伝子診断を行い、1 例において *TMC8* に新規のスプライシング異常変異を同定した。日本皮膚科学会認定専門医主研修施設および研修施設 656 施設を対象にアンケート調査を行い回答を集計したところ、過去 2 年 8 か月間における EV 患者数は 29 名であった。EV が疑われる症例の中には確定診断がなされていないものが多数存在すると思われる、今後も遺伝子診断を行う必要がある。

A . 研究目的

疣贅状表皮発育異常症 (epidermodysplasia verruciformis、以下 EV) は全身性に疣贅状の扁平な角化性小局面を多発する、常染色体劣性遺伝性疾患であり、原因遺伝子は *TMC6* および *TMC8* である。EV は非常にまれであり、本邦における患者数は把握されていない。また、EV はヒトパピローマウイルス感染に起因する有棘細胞癌を併発するため、早期に遺伝子診断による正確な診断を行い、慎重に経過観察を行う必要がある。本年度は全国から EV が疑われる症例を収集し、遺伝子診断を行うとともに、患者数把握のために全国アンケート調査を行った。

B . 研究方法

1. 遺伝子診断

全国から依頼のあった EV 疑い症例の末梢血白血球からゲノム DNA を抽出し、ダイレクト PCR で *TMC6* あるいは *TMC8* のタンパク質コード領域およびその近傍を増幅し、サンガー法で塩基配列を決定した。スプライシング異常を生じると考えられる変異

を同定した場合は末梢血白血球から全 RNA を抽出し、RT-PCR で当該遺伝子のメッセンジャー RNA の一次構造を決定した。

2. 全国アンケート調査。

日本皮膚科学会認定専門医主研修施設および研修施設あわせて 656 施設を対象に EV 疑い患者の 2016 年 4 月から 2018 年 12 月までの 2 年 8 か月間における受診患者数を問い合わせるアンケート調査を行った (別添資料)。

(倫理面への配慮)

本研究はヘルシンキ宣言を遵守するとともに、患者あるいは患者の保護者に研究内容の説明をした上で、書面による同意を得て行われた。遺伝子診断は弘前大学医学部倫理委員会の承認を得ている。

C . 研究結果

1. 遺伝子診断

EV 疑い症例 2 例の遺伝子診断の依頼を受け解析を行ったところ、1 例において *TMC8* のイントロン 14 にホモのスプライシング異常変異 c.1824-1G>A を同定した。本

変異はエクソン 15 のスキッピングを生じると予想されたため RT-PCR およびサンガー法で *TMC8* メッセンジャーRNA の一次構造を決定したところ、エクソン 15 が欠失していることを確認した。

2. 全国アンケート調査。

日本皮膚科学会認定専門医主研修施設および研修施設あわせて 656 施設を対象にアンケート調査を行ったところ、376 施設より回答があり EV 患者数は 29 名であった。

D . 考察

EV が臨床的に疑われた 2 例のうち 1 例で *TMC8* の病的変異が同定され、確定診断を得ることができた。本変異はこれまで報告がない新規の変異である。変異が同定されなかった残りの 1 例では *TMC6* あるいは *TMC8* 以外の遺伝子変異による EV の可能性がある。候補遺伝子としては *CIB1*、*RHOH*、*IL7* があげられ、これらの変異の有無を検索する必要がある。また、全国アンケート調査で明らかになった EV 症例数は本邦で EV として論文および学会発表で報告された件数から予想される症例数を上回っていることが分かった。今後はアンケートで回答が得られた症例について、遺伝子診断を含めた詳細な解析が必要と考えられる。

E . 結論

全国的に遺伝子診断で確定診断が得られた EV 症例は極めて少なく、今後も EV 疑い症例については遺伝子診断による診断確定を行うことが重要と考えられる。

F . 健康危険情報

なし。

G . 研究発表

1. 論文発表

1. 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 Jan;93(1):65-67.

2. Namiki T, Hashimoto T, Omigawa C, Fujimoto T, Ugajin T, Miura K, Satoh T, Nakano H, Yokozeki H. Case of generalized anhidrosis associated with diffuse reticular hyperpigmentation and syndactyly. *J Dermatol*. 2018 Nov 16. doi: 10.1111/1346-8138.14697. [Epub ahead of print]
3. Motegi SI, 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*. 2018 Oct 1;28(5):720-721.
4. 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 Oct 1;28(5):693-694.
5. Morimoto N, Shimizu A, Hattori M, Kuriyama Y, Nakano H, Ohnishi K. Dystrophic epidermolysis bullosa pruriginosa presenting with flagellate scarring lesions. *Clin Exp Dermatol*. 2019 Mar;44(2): e5-e6.
6. Korekawa A, Akasaka E, Rokunohe D, Fukui T, Kaneko T, Sawamura D, Ishikawa M, Yamamoto T, Nakano H. Nagashima-type palmoplantar keratoderma and malignant melanoma in Japanese patients. *Br J Dermatol*. 2019 Feb;180(2):415-416.
7. 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 Dec;57(12): e167-e169.
8. Ohyama A, Nakano H, Imanishi Y, Seto T, Tsuruta D, Fukai K. A novel missense mutation of the STS gene in two siblings with X-linked ichthyosis, complicated by short stature, bone density reduction, epilepsy, and cryptorchidism. *Clin Exp Dermatol*. 2019 Jan;44(1):78-79.
 9. 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.
 10. Nakamura E, Majima Y, Hashizume H, Tokura Y, Nakano H. Dominant dystrophic epidermolysis bullosa pruriginosa with a COL7A1 exon 87 c.6898C>T mutation. *Clin Exp Dermatol*. 2019 Jan;44(1):82-84.
 11. 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 Jan;46(1): e22-e24.
 12. Li M, Higashi N, Nakano H, Saeki H. Incontinentia pigmenti in a Japanese female infant with a novel frame-shift mutation in the IKBKG gene. *J Dermatol*. 2019 Jan;46(1): e26-e28.
 13. 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 Aug 1;28(4):525-526.
 14. 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 Nov;45(11): e305-e306.
 15. 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 Jul;91(1):35-42.
 16. 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 Aug;45(8): e209-e210.
 17. Korekawa A, Kaneko T, Nakano H, Sawamura D. Pyogenic granuloma-like Kaposi's sarcoma on the first toe. *J Dermatol*. 2018 Jul;45(7): e177-e178.
 18. Hattori M, Shimizu A, Nakano H, Ishikawa O. Mild phenotype of junctional epidermolysis bullosa with pyloric atresia due to a novel mutation of the ITGB4 gene. *J Dermatol*. 2018 Jul;45(7): e203-e204.
 19. Kuriyama Y, Hattori M, Mitsui T, Nakano H, Oikawa D, Tokunaga F, Ishikawa O, Shimizu A. Generalized verrucosis caused by various human papillomaviruses in a patient with GATA2 deficiency. *J Dermatol*. 2018 May;45(5): e108-e109.
 20. Nishikawa Y, Matsuzaki Y, Kimura K, Rokunohe A, Nakano H, Sawamura D. Modulation of Stimulator of Interferon Genes (STING) Expression by

- Interferon- in Human Keratinocytes. Biochem Genet. 2018 Apr;56(1-2):93-102.
21. 川村 美保, 高橋 智子, 水谷 陽子, 中野 創, 清島 真理子. Wet wrap 法が有効であった Hailey-Hailey 病の 1 例. 臨床皮膚科 73 巻 1 号 Page23-27(2019.01)
 22. 赤坂 英二郎, 馬場 由香, 中野 創, 澤村 大輔. 天性爪甲硬厚症 ケラチン 6a 遺伝子変異による孤発例. 皮膚病診療 41 巻 1 号 Page53-56(2019.01)
 23. 丸田 志野, 宮下 梓, 中野 創, 尹 浩信. 骨髄性プロトポルフィリン症の家族例. 皮膚病診療 41 巻 1 号 Page17-20(2019.01)
 24. 福井 智久, 金子 高英, 六戸 大樹, 中野 創, 澤村 大輔. さまざまな組織像を呈し悪性化の徴候がみられたらせん腺腫の 1 例. 臨床皮膚科 72 巻 11 号 Page869-874(2018.10)
 25. 浦野 聖子, 宇佐神 治子, 中野 創, 戸倉 新樹. 遺伝子解析により診断した多様性ポルフィリン症の 1 例. 皮膚科の臨床 60 巻 9 号 Page1345-1348(2018.08)
 26. 神崎 美玲, 赤坂 英二郎, 中野 創, 澤村 大輔. 遺伝子検査により家族内発症を確認できた Hailey-Hailey 病の 1 家系. 皮膚科の臨床 60 巻 8 号 Page1254-1258(2018.07)
 27. 中村 華子, 辻 香織, 石井 賢太郎, 足立 真, 中野 創, 澤村 大輔. ATP2C1 遺伝子に変異を同定した Hailey-Hailey 病. 皮膚病診療 40 巻 5 号 Page485-488(2018.05)
 28. 中野 創. 【これが皮膚科診療スペシャリストの目線! 診断・検査マニュアル- 不変の知識と最新の情報-】 遺伝性皮膚疾患. Derma. 268 号 Page295-302(2018.04)
 29. 中野 創. ポルフィリン症. 内科医のための皮膚疾患アトラス. 藤本 学編. 診断と治療 107 巻増刊号 Page67(2019.3)
 30. 中野 創. 眼瞼黄色腫. ジェネラリスト必携 この皮膚疾患のこの発疹 宮地良樹, 安部 正敏編. 医学書院 Page121(2019.3)
 31. 中野 創. 亜鉛欠乏症. ジェネラリスト必携 この皮膚疾患のこの発疹 宮地良樹, 安部 正敏編. 医学書院 Page122(2019.3)
 32. 中野 創. ポルフィリン症. 皮膚疾患最新の治療. 古川 福実・佐伯 秀久編. 南江堂. Page154(2019.1)
 33. 中野 創. 2. その他の代謝異常症. 皮膚科外来グリーンノート. 宮地 良樹編. 中外医薬社. Page224-232(2018.8)
2. 学会発表
 1. 中野 創. 教育講演 34 光線過敏症を基礎から学ぼう! 遺伝性皮膚ポルフィリン症の診断スキル. 第 117 回日本皮膚科学会総会 2018 年 6 月 2 日(土) 広島市.
 2. 中野 創. 皮膚ポルフィリン症: 未来への展望. 第 69 回日本皮膚科学会中部支部学術大会 2018 年 10 月 27 日(土) 大阪国際会議場 大阪市.
- ## H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得
なし。
 2. 実用新案登録
なし。
 3. その他

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
平成 30 年度 分担研究報告書

皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究

研究項目：REDCap を用いたデータ収集システム構築

研究分担者：新谷歩 大阪市立大学医学研究科医療統計学講座 教授

研究要旨

世界的に用いられている研究データシステム、Research Electronic Data Capture (REDCap) を使用した希少疾患レジストリーデータシステムを構築・運用支援を行うため、収集項目の調査及びレビューをおこない、システム設計・構築する。

A . 研究目的

世界的に用いられている研究データシステム、Research Electronic Data Capture (REDCap) を使用した希少疾患レジストリーデータシステムを構築・運用支援を行う。

B . 研究方法

平成 30 年には、レジストリのデータ収集システム「REDCap」の利用について検討する為、難病プラットフォームで定義されている標準項目、準標準項目等の調査を行った。また、具体的なレジストリ収集項目として、コケイン症候群、及び家族性良性慢性天疱瘡の臨床調査票についてのレビューを行い、現在は「REDCap」システムの構築を実施して完了した。

(倫理面への配慮)

すべての研究はヘルシンキ宣言の趣旨を尊重し、関連する法令や指針を遵守し、大阪市立大学倫理審査委員会の承認を得たうえで行うこととする。また遺伝子検査については、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する指針を遵守することとする。また個人情報の漏洩防止、患者への研究参加への説明と同

意の取得を徹底する。

研究データはウェブを介して収集するため、個人情報等は削除し研究 ID のみを Web で管理する。個人情報については各施設で施錠されウェブにつながらない環境で保管する。

C . 研究結果

コケイン症候群、及び家族性良性慢性天疱瘡の臨床調査票についてのレビューを行い、現在は「REDCap」システムの構築を実施して完了した。

D . 考察

希少疾患のデータを蓄積する事の重要性は周知の事ではあるが、症例が少なく、また発症地も日本全国に及ぶ為、データ収集における運用側の負荷が非常に高くなる。これらの業務負荷を軽減する為にも「REDCap」を使用したレジストリ体制を確立する事は非常に重要であり、すでに研究者からシステムの使用感など良好なコメントを得ている。

E . 結論

コケイン症候群、及び家族性良性慢性天疱瘡の二つのレジストリーの構築が完了したが、今後も引き続き項目の追加や入力作業の効率化を含め、入力方法の改良を行う。また他の疾患についても引き続き標準項目、準標準項目等の調査を行い、システムを構築し、網羅的なレジストリーの完成を目指す。

F . 健康危険情報

特になし

G . 研究発表

1. 論文発表
特になし
2. 学会発表
特になし

H . 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
特になし
2. 実用新案登録
特になし
3. その他
特になし

研究成果の刊行に関する一覧表

[書籍]

金澤 伸雄

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
金澤伸雄	壊疽性膿皮症	古川福実、佐伯秀久	皮膚疾患最新の治療2019-2020	南江堂	東京	2019	94-5
金澤伸雄	皮膚外用ステロイド薬	稲毛康司	小児科ステロイドの使い方・止め方・続け方	文光堂	東京	2019	39-41
金澤伸雄	アトピー性皮膚炎	稲毛康司	小児科ステロイドの使い方・止め方・続け方	文光堂	東京	2019	200-2
金澤伸雄	Stevens-Johnson症候群・中毒性表皮壊死症	稲毛康司	小児科ステロイドの使い方・止め方・続け方	文光堂	東京	2019	203-5
金澤伸雄	薬剤性過敏症症候群と急性汎発性発疹性膿疱症	稲毛康司	小児科ステロイドの使い方・止め方・続け方	文光堂	東京	2019	206-8
金澤伸雄	蕁麻疹様皮疹 (Schnitzler症候群など)	出光俊郎、神部芳則	口腔粘膜所見・皮膚症状から「見抜く」全身疾患	南江堂	東京	印刷中	—
金澤伸雄	中條・西村症候群	水澤英洋、五十嵐隆、北川泰久、高橋和久、弓倉整	指定難病ペディア2019	診断と治療社	東京	印刷中	—
金澤伸雄	自己炎症症候群/PAPA	宮地良樹	～最新キーワードで読み解く～All About皮膚科学	メディカルレビュー社	東京	印刷中	—

川上 民裕

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
川上民裕	Sturge-Weber症候群	大原國章、神人正寿	血管腫・血管奇形臨床アトラス	南江堂	東京	2018	158-161

中野 創

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
中野 創	2. その他の代謝異常症	宮地良樹	皮膚科外来グリーンノート	中外医薬社	東京	2018	224-232
中野 創	ポルフィリン症	古川福実、佐伯秀久	皮膚疾患最新の治療	南江堂	東京	2019	154
中野 創	眼瞼黄色腫	宮地良樹、安部正敏	ジェネラリスト必携 この皮膚疾患のこの発疹	医学書院	東京	2019	121
中野 創	亜鉛欠乏症	宮地良樹、安部正敏	ジェネラリスト必携 この皮膚疾患のこの発疹	医学書院	東京	2019	122

[雑誌]

(英文)

橋本 隆

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Aizawa N, Asahina A, Ishii N, Hashimoto T, Nakagawa H	The nose as a predilection site of pemphigus.	Clin Exp Dermatol	43(1)	71-72	2018
Yasumizu M, Imanishi H, Morita S, Fukuda A, Tateishi C, Koga H, Hashimoto T, Tsuruta D	A case of mucous membrane pemphigoid with IgG antibodies against the β 3 and γ 2 subunits of laminin-332, and the C-terminal domain of BP180.	Int J Dermatol	57(1)	86-88	2018
Kuwatsuka Y, Iwanaga A, Kuwatsuka S, Okubo Y, Murayama N, Ishii N, Hashimoto T, Utani A	Bullous pemphigoid induced by ipilimumab in a patient with metastatic malignant melanoma after unsuccessful treatment with nivolumab.	J Dermatol	45(1)	e21-e22	2018

Yamaguchi Y, Shinkuma S, Ishii N, Takashima S, Natsuga K, Ujiie H, Iwata H, Nomura T, Fujita Y, Hamasaka A, Hamasaka K, Hashimoto T, Shimizu H	Appearance of anti-desmocollin 1 autoantibodies leading to a vegetative lesion in a pemphigus vulgaris patient.	Br J Dermatol	178(1)	294-295	2018
Hertl M, Hashimoto T	Response to 'Serological diagnostics in the detection of IgG autoantibodies against human collagen VII in epidermolysis bullosa acquisita: a multicentre analysis': reply from authors.	Br J Dermatol	178(2)	573-574	2018
Kato M, Nitta K, Kano Y, Yamada M, Ishii N, Hashimoto T, Ohyama M	Case of phenylephrine hydrochloride-induced periorbital contact dermatitis with fulminant keratoconjunctivitis causing pseudomembrane formation.	J Dermatol	45(2)	e27-e28	2018
Shimada H, Takeo N, Saito-Shono T, Ishikawa K, Sakai T, Goto M, Hatano Y, Fujiwara S, Matsuda M, Hamada T, Nakama T, Hashimoto T, Kono M, Akiyama M, Kitajima Y	Superficial epidermolytic ichthyosis concomitant with atopic dermatitis.	Eur J Dermatol	28(1)	94-96	2018
Nakama K, Koga H, Ishii N, Ohata C, Hashimoto T, Nakama T	Clinical and immunological profiles of 14 bullous pemphigoid patients without IgG antibodies to BP180 NC16A domain.	JAMA Dermatol	154(3)	347-350	2018
Nishida E, Nishio E, Murashima H, Ishii N, Hashimoto T, Morita A	A case of epidermolysis bullosa acquisita with concomitant anti-laminin-332 antibodies.	J Dermatol	45(4)	472-474	2018

Yatsuzuka K, Tohyama M, Oda F, <u>Hashimoto T</u> , Sayama K	A case of thymoma-associated cutaneous graft-versus-host disease-like disease successfully improved by narrow-band UVB phototherapy.	J Dermatol	45(4)	479-482	2018
Yan Y, Qian H, Jiang H, Yu H, Sun L, Wei X, Sun Y, Ge H, Zhou H, Li X, <u>Hashimoto T</u> , Tang X, Liu P	Laminins in an in vitro anterior lens capsule model established using HLE B-3 cells.	Mol Med Rep	17(4)	5726-5733	2018
Giacaman A, Bauzá A, Olea JM, Escudero-Góngora MDM, Escalas J, Martín-Santiago A, Ishii N, <u>Hashimoto T</u>	Annular paraneoplastic bullous pemphigoid mimicking linear IgA bullous dermatosis in a 40-year-old patient with cancer. (Anuläres paraneoplastisches bullöses Pemphigoid imitiert lineare IgA-Dermatose bei einem 40-jährigen Patienten.)	J Dtsch Dermatol Ges	16(4)	481-483	2018
Yoneda K, Ishii N, Nakai K, Kubota Y, <u>Hashimoto T</u>	Localized nodular pemphigoid.	Int J Dermatol	57(5)	587-589	2018
Tani N, Sugita K, Yamada N, Ishii N, <u>Hashimoto T</u> , Yamamoto O	Reduced IgG anti-desmocollin autoantibody titre and concomitant improvement in a patient with pemphigus vegetans.	Eur J Dermatol	28(2)	232-233	2018
Miyashita K, Iioka H, Miyagawa F, Ishii N, <u>Hashimoto T</u> , Asada H	A case of bullous pemphigoid with IgG antibodies against LAD-1, but not against BP180 NC16a domain and BP230.	Eur J Dermatol	28(2)	248-250	2018
Kage Y, Yamaguchi Y, Uchida T, Izumi K, Nishie W, Shimizu H, Ishii N, <u>Hashimoto T</u> , Aihara M	Case of bullous pemphigoid associated with teneligliptin accompanied by severe mucous membrane involvement.	J Dermatol	45(7)	e205-e206	2018

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 dermatosis.	J Invest Dermatol	138(7)	1473-1480	2018
Hashimoto T, Teye K, Hashimoto K, Wozniak K, Ueo D, Fujiwara S, Inafuku K, Kotobuki Y, Jukic IL, Marinović B, Bruckner A, Tsuruta D, Kawakami T, Ishii N	Clinical and Immunological Study of 30 Cases With Both IgG and IgA Anti- Keratinocyte Cell Surface Autoantibodies Toward the Definition of Intercellular IgG/IgA Dermatosis.	Front Immunol	9	994 doi: 10.3389/ fimmu.2018. 00994.	2018
Chiorean R, Danescu S, Virtic O, Mustafa MB, Baican A, Lischka A, Hashimoto T, Kariya Y, Koch M, Sitaru C	Molecular diagnosis of anti-laminin 332 (epiligrin) mucous membrane pemphigoid.	Orphanet J Rare Dis	13(1)	111	2018
Chijiwa C, Kamata M, Fukuyasu A, Shono Y, Takeoka S, Tateishi M, Fukaya S, Hayashi K, Tanaka T, Ishikawa T, Ohnishi T, Saito K, Ishii N, Hashimoto T, Tada Y	A case of acquired haemophilia A in a patient with bullous pemphigoid and review of the Japanese literature.	Eur J Dermatol	28(3)	422-423	2018
Waki Y, Kamiya K, Komine M, Maekawa T, Murata S, Ishii N, Hashimoto T, Ohtsuki M	A case of anti-laminin γ 1 (p200) pemphigoid with psoriasis vulgaris successfully treated with apremilast.	Eur J Dermatol	28(3)	413-414	2018

Kurosaki Y, Suga Y, Negi O, Takamori K, Ishii N, Makino T, Shimizu T, Hashimoto T	Monitoring of IgA antibodies to epidermal and tissue transglutaminases over an 18-month period in a Japanese patient with dermatitis herpetiformis.	J Dermatol	45(8)	e211-e212	2018
Vernal S, Julio T, Cruz F, Turatti A, Ishii N, Hashimoto T, Roselino AM	Bullous Pemphigoid Associated with Ischemic Cerebrovascular Accident and Dementia: Exclusive Blistering Lesions on the Upper Hemiparetic Limb.	Acta Dermatovenerol Croat	26(2)	179-182	2018
García-Díez I, Ivars-Lleó M, López-Aventín D, Ishii N, Hashimoto T, Iranzo P, Pujol RM, España A, Herrero-Gonzalez JE	Bullous pemphigoid induced by dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. Eight cases with clinical and immunological characterization.	Int J Dermatol	57(7)	810-816	2018
Iwata H, Vorobyev A, Koga H, Recke A, Zillikens D, Prost-Squarcioni C, Ishii N, Hashimoto T, Ludwig RJ	Meta-analysis of the clinical and immunopathological characteristics and treatment outcomes in epidermolysis bullosa acquisita patients.	Orphanet J Rare Dis	13(1)	153	2018
Matsuyama K, Tokuzumi M, Takahashi T, Shu E, Takagi H, Hashimoto T, Seishima M	Elevated serum eosinophil cationic protein and transforming growth factor- α levels in a patient with pemphigus vegetans.	Clin Exp Dermatol	43(8)	917-920	2018
Oka T, Miyagaki T, Isomura S, Ichimura Y, Kamata M, Mitsui H, Ishii N, Hashimoto T, Sato S	Linear immunoglobulin A bullous dermatosis limited to oral mucosa associated with ulcerative colitis.	J Dermatol	45(10)	e281-e282	2018
Hashimoto T, Tsuruta D	Relationships between clinical data and autoantibodies in bullous pemphigoid.	Br J Dermatol	179(4)	820-821	2018

<p>Jakubowska B, Kowalewski C, Ishii N, Hashimoto T, Wozniak K</p>	<p>Vegetating erosive cutaneous lesions and pyogenic granuloma in the course of mucous membrane pemphigoid: a case report and review of literature.</p>	<p>Int Wound J</p>	<p>15(6)</p>	<p>909-913</p>	<p>2018</p>
<p>Murrell DF, Peña S, Joly P, Marinovic B, Hashimoto T, Diaz LA, Sinha AA, Payne AS, Daneshpazhooh M, Eming R, Jonkman MF, Mimouni D, Borradori L, Kim SC, Yamagami J, Lehman JS, Saleh MA, Culton DA, Czernik A, Zone JJ, Fivenson D, Ujiie H, Wozniak K, Akman-Karakaş A, Bernard P, Korman NJ, Caux F, Drenovska K, Prost-Squarcioni C, Vassileva S, Feldman RJ, Cardones AR, Bauer J, Ioannides D, Jedlickova H, Palisson F, Patsatsi A, Uzun S, Yayli S, Zillikens D, Amagai M, Hertl M, Schmidt E, Aoki V, Grando SA, Shimizu H, Baum S, Cianchini G, Feliciani C, Iranzo P, Mascaró JM Jr., Kowalewski C, Hall R, Groves R, Harman KE, Marinkovich MP, Maverakis E, Werth VP</p>	<p>Diagnosis and Management of Pemphigus: recommendations by an International Panel of Experts.</p>	<p>J Am Acad Dermatol</p>	<p>—</p>	<p>pii: S0190- 9622(18)302 07-X. doi: 10.1016/j.jaa d.2018.02.02 1.</p>	<p>2018</p>

Ishikawa K, Furuhashi M, Sasaki T, Kudoh J, Tsuchisaka A, Hashimoto T, Sasaki T, Yoshioka H, Eshima N, Matsuda-Hirose H, Sakai T, Hatano Y, Fujiwara S	Intragenic copy number variation within human epiplakin 1 (EPPK1) generates variation of molecular size of epiplakin.	J Dermatol Sci	—	pii: S0923- 1811(18)302 34-2. doi: 10.1016/j.jde rmsci.2018.0 5.008.	2018
Solimani F, Pollmann R, Ishii N, Eming R, Hashimoto T, Schmidt T, Hertl M	Diagnosis of anti-laminin γ -1 pemphigoid by immunoblot analysis.	J Eur Acad Dermatol Venereol	—	doi: 10.1111/jdv. 15170.	2018
Okahashi K, Oiso N, Ishii N, Uchida S, Yanagihara S, Sano A, Tohda Y, Hashimoto T, Tsuruta D, Kawada A	Paraneoplastic pemphigus presenting lichen planus-like lesions.	J Dermatol.	—	doi: 10.1111/134 6- 8138.14639.	2018
Hashimoto T, Takahashi H, Sakaguchi S	Regulatory T cell deficiency and autoimmune skin disease: beyond scurfy mouse and immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome.	J Allergy Clin Immunol	142(6)	1754-1756	2018
Tani N, Sugita K, Ishii N, Wakumoto K, Hashimoto T, Yamamoto O	Juvenile pemphigus vulgaris showing vegetating skin lesions.	Clin Exp Dermatol	—	doi: 10.1111/ced. 13796.	2018
Lim IM, Kim IH, Hashimoto T, Kim S-C	Lichenoid paraneoplastic pemphigus associated with follicular lymphoma without detectable autoantibodies.	Clin Exp Dermatol	3(5)	613-615	2018
Ishiura N, Tamura-Nakano M, Okochi H, Tateishi C, Maki M, Shimoda Y, Ishii N, Hashimoto T, Tamaki T	Herpetiform Pemphigus with Characteristic Transmission Electron Microscopic Findings of Various-sized Ballooning Vacuoles in Keratinocytes without Acantholysis.	Br J Dermatol	180(1)	187-192	2019

Ito M, Hoashi T, Endo Y, Kimura G, Kondo Y, Ishii N, Hashimoto T, Funasaka Y, Saeki H	Atypical pemphigus developed in a patient with urothelial carcinoma treated with nivolumab.	J Dermatol	46(3)	e90-e92	2019
Goletz S, Probst C, Komorowski L, Schlumberger W, Fechner K, van Beek N, Holsche MM, Recke A, Yancey KB, Hashimoto T, Antonicelli F, Di Zenzo G, Zillikens D, Stöcker W, Schmidt E	Sensitive and specific assay for the serological diagnosis of anti-laminin 332 mucous membrane pemphigoid.	Br J Dermatol	180(1)	149-156	2019
Kurihara Y, Yamagami J, Funakoshi T, Ishii M, Miyamoto J, Yumi 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
Iranzo P, Ishii N, Hashimoto T, Alsina-Gibert M	Nonclassical pemphigus with exclusively IgG anti-desmocolin 3-specific antibodies.	Australas J Dermatol	—	doi: 10.1111/ajd.12991.	2019
Matsumoto T, Nakamura S, Ishii N, Umemoto N, Kawase M, Demitsu T, Hashimoto T	Erythrodermic linear IgA/IgG bullous dermatosis: report of a case.	Eur J Dermatol, in press	—	—	—
Hashimoto T, Nakahara H	Immunological diagnostic methods in oral mucosal diseases.	Br J Dermatol, in press	—	—	—
Miyagawa F, Nakajima A, Ohyama S, Aoki Y, Nishikawa M, Nishimura Y, Hashimoto T, Asada H	Mucosal lichen planus mimicking mucosal lesions in Stevens-Johnson syndrome after nivolumab therapy.	Acta Dermatol-Venerol, in press	—	—	—

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Inaba Y, Kanazawa N, Yoshimasu T, Shimokawa T, Nosaka M, Kondo T, Furukawa F	Severer lupus erythematosus-like skin lesions in MRL/lpr mice with homozygous Kit ^{wsh/wsh} mutation	Modern Rheumatology	28(2)	319-26	2018
Yoshimasu T, Mikita N, Ikeda T, Kanazawa N, Furukawa F, Jinnin M	Combination use of triamcinolone acetonide and immunotherapy as a new therapeutic option in alopecia totalis	Trends in immunotherapy	2(1)	149	2018
Saito N, Minami-Hori M, Nagahata H, Nozaki H, Iinuma S, Igawa S, Kanno K, Kishibe M, Kanazawa N, Ishida-Yamamoto A	Novel PSTPIP1 gene mutation in pyoderma gangrenosum, acne and suppurative hidradenitis syndrome	Journal of Dermatology	45(8)	e213-4	2018
Shima T, Yamamoto Y, Kanazawa N, Murata KY, Ito H, Kondo T, Yuan J, Hashiguchi A, Takashima H, Furukawa F	Repeated hyperhidrosis and chilblain-like swelling with ulceration of the fingers and toes in hereditary sensory and autonomic neuropathy type II	Journal of Dermatology	45(11)	e308-9	2018
Honda-Ozaki F, Terashima M, Niwa A, Saiki N, Kawasaki Y, Ito H, Hotta A, Nagahashi A, Igura K, Asaka I, Li HL, Yanagimachi M, Furukawa F, Kanazawa N, Nakahata T, Saito MK	Pluripotent Stem Cell Model of Nakajo-Nishimura Syndrome Untangles Proinflammatory Pathways Mediated by Oxidative Stress	Stem Cell Reports	10(6)	1835-50	2018
Okuhira H, Yamamoto Y, Inaba Y, Kunimoto K, Mikita N, Ikeda T, Kaminaka C, Minami Y, Kanazawa N, Furukawa F, Jinnin M	Prognostic factors of daily blood examination for advanced melanoma patients treated with nivolumab	Bioscience Trends	12(4)	412-8	2018

Inaba Y, Kunimoto K, Kanazawa N, Furukawa F	Effects of a humanized anti-human IL-6 receptor monoclonal antibody on Nakajo-Nishimura syndrome	Trends in immunotherapy	2(3)	1051	2018
Inaba Y, Kanazawa N, Kunimoto K, Furukawa F	Antinuclear antibodies in Nakajo-Nishimura syndrome. A bridge with research on refractory autoimmune diseases	Trends in immunotherapy	2(3)	1078	2018
Kanazawa N, Hara M, Hara T, Mikita N, Furukawa F	CO ₂ narcosis as a notable cause of premature death in Nakajo-Nishimura syndrome	Modern Rheumatology Case Reports	3(1)	74-8	2019
Hara T, Ikeda T, Inaba Y, Kunimoto K, Mikita N, Kaminaka C, Kanazawa N, Yamamoto Y, Tabata K, Fujii T, Jinnin M	Peripheral blood eosinophilia is associated with the presence of skin ulcers in patients with systemic sclerosis	Journal of Dermatology	46(4)	334-7	2019
Yamashita Y, Nishikawa A, Iwahashi Y, Fujimoto M, Sasaki I, Mishima H, Kinoshita A, Hemmi H, Kanazawa N, Ohshima K, Imadome KI, Murata SI, Yoshiura KI, Kaisho T, Sonoki T, Tamura S	Identification of a novel CCDC22 mutation in a patient with severe Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis and aggressive natural killer cell leukemia	International Journal of Hematology	In press	—	—
Kunimoto K, Honda-Ozaki F, Saito MK, Furukawa F, Kanazawa N	Beneficial effect of methotrexate on a child case of Nakajo-Nishimura syndrome	Journal of Dermatology	In press	—	—

森脇 真一

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Calmels N, Botta E, Jia N, Fawcett H, Nardo T, Nakazawa Y, <u>Moriwaki S</u> , Sugita K, Kubota M, Obringer C, Spits MA, Stefanini M, Lauge V, Orioli D, Ogi T, Lehmann AR	Functional and clinical relevance of novel mutations in a large cohort of patients with Cockayne syndrome.	J Med Genet	55	329-343	2018
Nakao A, Tanizaki H, Yu A, Araki A, Yoshioka A, <u>Moriwaki S</u>	A case of xeroderma pigmentosum group A with West syndrome.	J Dermatol	45	e334-e336	2018
Terada A, Aoshima M, Tanizaki H, Nakazawa Y, Ogi T, Tokura Y, <u>Moriwaki S</u>	An adolescent case of a xeroderma pigmentosum variant confirmed by the onset of sun exposure-related skin cancer during Crohn's disease treatment.	J Cutan Immunol Allergy	1	23-26	2018
Hirai Y, Noda A, Kodama Y, Cordova KA, Cullings HM, Yonehara S, Fujihara M, <u>Moriwaki S</u> , Nishigori C, Mabuchi K, Kraemer KH, Nakamura N	Increased risk of skin cancer in Japanese heterozygotes of xeroderma pigmentosum group A.	J Hum Genet	63	1181-1184	2018

米田 耕造

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nakai K, He Y-Y, Nishiyama F, Haba R, Kushida Y, Katsuki N, Moriue T, Yoneda K and <u>Kubota Y</u>	IL-17A induces heterogenous macrophages activation in the skin of mice.	Sci Rep	Sep 29; 7 (1):12473. doi: 10.1038/s41598-017-12756-y.	12473	2017

Yoneda K, Ishii N, Nakai K, Kubota Y and Hashimoto T	Localized nodular pemphigoid.	Int J Dermatol	57	587-589	2018
Simokawa T, Tsutsui H, Miura T, Takama M, Hayashi K, Nishinaka T, Terada T, Yoneda K, Yamagata M, Yukimura T	Post-treatment with JP-1302 protects against renal ischemia/reperfusion-induced acute kidney injury in rats.	J Pharmacol Sci	139	137-142	2019
Shimokawa T, Yoneda K, Yamagata M, Hayashi K, Miura K, Tomita S	Yohimbine ameliorates lipopolysaccharide-induced acute kidney injury in rats.	J Pharmacol Sci	—	—	in press
Yoneda K, Nakai K, Demitsu T and Kubota Y	The sign of Leser-Trélat in a case of Waldenström macroglobulinemia.	Indian J Dermatol	—	—	in press
Maki N, Demitsu T, Nagato H, Okada O, Yoneda K, Hashimoto T, Hasunuma N, Osada S-I and Manabe M	Anti-laminin-332-type mucous membrane pemphigoid (anti-epiligrin cicatrical pemphigoid) in a patient with gastric cancer and liver metastasis.	Eur J Dermatol	—	—	submitted

大畑 千佳

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Koga H, Teye K, Ishii N, <u>Ohata C</u> , et al.	High Index Values of Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for BP180 at Baseline Predict Relapse in Patients With Bullous Pemphigoid	<i>Front Med (Lausanne)</i>	5	139	2018
Muto I, Kuwahara F, Shintani T, <u>Ohata C</u> , et al.	Adenodermatofibroma possessing dilated glandular structures with eccrine features: A case study.	<i>J Cutan Pathol</i>	45	623-628	2018
<u>Ohata C</u> .	Hyaline Cell-Rich Apocrine Mixed Tumor with Cytologic Atypia	<i>Dermatopathology (Basel)</i>	5	108-112	2018

Ohata C, Koga H, Saruta H, et al.	Bacteremia in autoimmune bullous disease patients undergoing double-filtration plasmapheresis.	<i>J Dermatolog Treat</i>	Oct8	1-3	2018
Ohata C, Ohyama B, Kuwahara F, et al.	Real-world data on the efficacy and safety of apremilast in Japanese patients with plaque psoriasis	<i>J Dermatolog Treat</i>	Oct8	1-4	2018
Ohata C, Ohyama B, Nanri A, et al.	A retrospective observational study on biological drug treatment in a daily practice serving patients with psoriasis in Japan	<i>J Dermatolog Treat.</i>	30	45-48	2019
Tsuruta N, Narisawa Y, Imafuku S, et al.	Cross-sectional multicenter observational study of psoriatic arthritis in Japanese patients: Relationship between skin and joint symptoms and results of treatment with tumor necrosis factor-alpha inhibitors.	<i>J Dermatol.</i>	46	193-198	2019

下村 裕

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Asano N, Okita T, Yasuno S, Yamaguchi M, Kashiwagi K, Kanekura T, Shimomura Y	Identification of a novel splice site mutation in the LIPH gene in a Japanese family with autosomal recessive woolly hair	Journal of Dermatology	46巻1号	e19-e20	2019
Okita T, Yamaguchi M, Asano N, Yasuno S, Kashiwagi K, Shimomura Y	Two Japanese families with hypohidrotic ectodermal dysplasia: Phenotypic differences between affected individuals	Journal of Dermatology	46巻3号	e99-e101	2019

中野 創

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kuriyama Y, Hattori M, Mitsui T, Nakano H, Oikawa D, Tokunaga F, Ishikawa O, Shimizu A	Generalized verrucosis caused by various human papillomaviruses in a patient with GATA2 deficiency	J Dermatol	45(5)	e108-e109	2018

Nishikawa Y, Matsuzaki Y, Kimura K, Rokunohe A, Nakano H, Sawamura D	Modulation of Stimulator of Interferon Genes (STING) Expression by Interferon- γ in Human Keratinocytes	Biochem Genet	56(1-2)	93-102	2018
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
Korekawa A, Kaneko T, Nakano H, Sawamura D	Pyogenic granuloma-like Kaposi's sarcoma on the first toe	J Dermatol	45(7)	e177-e178	2018
Hattori M, Shimizu A, Nakano H, Ishikawa O.	Mild phenotype of junctional epidermolysis bullosa with pyloric atresia due to a novel mutation of the ITGB4 gene	J Dermatol	45(7)	e203-e204	2018
Jin K, Matsuzaki Y, Akasaka E, Fukui T, Sagara C, Nakano H, Sawamura D	Irreversible bilateral cyanosis of the hands caused by hypothenar hammer syndrome with systemic sclerosis	Eur J Dermatol	28(4)	525-526	2018
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
Motegi SI, 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
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	28(5)	693-694	2018

Namiki T, Hashimoto T, Omigawa C, Fujimoto T, Ugajin T, Miura K, Satoh T, Nakano H, Yokozeki H	Case of generalized anhidrosis associated with diffuse reticular hyperpigmentation and syndactyly	J Dermatol	—	doi: 10.1111/1346-8138.14697.	2018
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
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	57(12)	e167-e169	2018
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
Ohyama A, Nakano H, Imanishi Y, Seto T, Tsuruta D, Fukai K	A novel missense mutation of the STS gene in two siblings with X-linked ichthyosis, complicated by short stature, bone density reduction, epilepsy, and cryptorchidism	Clin Exp Dermatol	44(1)	78-79	2019
Nakamura E, Majima Y, Hashizume H, Tokura Y, Nakano H	Dominant dystrophic epidermolysis bullosa pruriginosa with a COL7A1 exon 87 c.6898C>T mutation	Clin Exp Dermatol	44(1)	82-84	2019
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
Li M, Higashi N, Nakano H, Saeki H	Incontinentia pigmenti in a Japanese female infant with a novel frame-shift mutation in the IKBKG gene	J Dermatol	46(1)	e26-e28	2019

Korekawa A, Akasaka E, Rokunohe D, Fukui T, Kaneko T, Sawamura D, Ishikawa M, Yamamoto T, Nakano H	Nagashima-type palmoplantar keratoderma and malignant melanoma in Japanese patients	Br J Dermatol	180(2)	415-416	2019
Morimoto N, Shimizu A, Hattori M, Kuriyama Y, Nakano H, Ohnishi K	Dystrophic epidermolysis bullosa pruriginosa presenting with flagellate scarring lesions	Clin Exp Dermatol	44(2)	e5-e6	2019
Jin K, Matsuzaki Y, Akasaka E, Nakano H, Sawamura D	Pyoderma gangrenosum triggered by switching from adalimumab to secukinumab	J Dermatol	46(3)	e108-e109	2019

(和文)

橋本 隆

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
藤本裕子、斎藤まり、妹尾明美、牧原亜矢子、眞部恵子、青山裕美、西江渉、石井文人、橋本隆、村田晶子	涙道閉塞をきたした抗ラミニン332型粘膜類天疱瘡の1例	皮膚科の臨床	60(13)	2023-2028	2018
江原大輔、小池雄太、大久保佑美、松尾真稔、石井文人、橋本隆、宇谷厚志	治療抵抗性腫瘍随伴性天疱瘡の1例	西日本皮膚科	80(5)	436-441	2018
佐藤文子、角田孝彦、矢口順子、五十嵐雅彦、泉健太郎、西江渉、石井文人、橋本隆	DPP-4阻害薬によると思われる類天疱瘡6例の免疫ブロット所見	山形市立病院済生館 医学雑誌	43(1)	75-81	2018
濱端明海、天野博雄、赤坂俊英、橋本隆、石井文人	下腿へのシェーバーによる物理刺激が誘因と考えられた若年成人の落葉状天疱瘡の1例	皮膚科の臨床	60(11)	1753-1756	2018
橋本隆、石井文人	【心に残る症例-40周年記念特別号】<臨床例>血漿交換療法直後の大量免疫グロブリン静注療法が著効した重症尋常性天疱瘡	皮膚病診療	40(1)	67-70	2018

金澤 伸雄

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
濱本千晶、国本佳代、早田敦志、石本淳也、古川福実、神人正寿、 <u>金澤伸雄</u>	肺炎・呼吸不全の加療中にテオドール（テオフィリン）によるスティーブンス・ジョンソン症候群を発症し死亡した1例	和歌山医学	69(1)	61-5	2018
<u>金澤伸雄</u>	中條-西村症候群	リウマチ科	59(4)	463-9	2018
原知之、 <u>金澤伸雄</u>	凍瘡様皮疹を呈する自己炎症性疾患	西日本皮膚科	80(4)	323-6	2018
川口亜美、国本佳代、三木田直哉、神人正寿、 <u>金澤伸雄</u>	尋常性乾癬に対するプロダルマブ治験中に肺化膿症を生じた1例	臨床皮膚科	72(10)	763-9	2018
<u>金澤伸雄</u> （日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会サルコイドーシス診療の手引き2018作成委員会）	Blau症候群	サルコイドーシス診療の手引き2018	—	—	2018
<u>金澤伸雄</u>	プロテアソーム関連自己炎症性症候群（中條-西村症候群を中心に）	日本臨牀	76(10)	1777-84	2018
<u>金澤伸雄</u>	プロテアソーム関連自己炎症性症候群—中條-西村症候群と関連疾患	医学のあゆみ	267(9)	689-95	2018
<u>金澤伸雄</u>	クリオピリン関連周期熱症候群（CAPS）と自己炎症性疾患	日本臨床皮膚科医会雑誌	35(6)	848-53	2018
濱本千晶、古川福実、神人正寿、有本けい子、石井文人、橋本隆、鶴田大輔、 <u>金澤伸雄</u>	線状皮膚炎様臨床像を呈し顆粒状C3皮膚症と診断した表皮下水疱症の1例	日本皮膚科学会雑誌	印刷中	—	—

森脇 真一

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
<u>森脇真一</u>	光線過敏	Monthly Book Derma	268	66-74	2018
<u>森脇真一</u>	日常診療における遮光指導～光線過敏症患者の患者ケアを中心に～	日臨皮会誌	35	898-900	2018

森脇真一	光老化対策とビタミンD	皮膚科の臨床	60	918-919	2018
森脇真一	コケイン症候群	BRAIN and NERVE	71	390-393	2019

古村 南夫

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
古村南夫	指定難病最前線：家族性 良性慢性天疱瘡	新薬と臨床	68 (1)	120-126	2019

照井 正

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
葉山惟大	皮膚疾患治療のポイント 化膿性汗腺炎の新しい概念と治療	臨床皮膚科	72	132-7	2018
照井 正, 鳥居 秀 嗣, 黒川 一郎, 大 田 三代, 栗本 沙里 奈, 山崎 清貴, 木 村 淳子, 林 伸和	臨床研究 化膿性汗腺炎 の実態調査 JMDC Claims Databaseの解析 結果より	皮膚科の臨床	60	653-60	2018
照井 正, 大槻マミ 太郎, 黒川一郎, 佐 藤伸一, 高橋健造, 鳥居秀嗣, 林 伸 和, 森田明理	化膿性汗腺炎におけるア ダリムマブの使用上の注 意/ 化膿性汗腺炎の診療 の手引き.	日本皮膚科学会雑 誌	129	325-9	2019

川上 民裕

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
黒田瑛里、門野岳史、 竹内そら、松岡摩耶、 川上民裕、相馬良直、 久保佳多里	下着の当たる部分に一致 したケブネル現象を示し た環状扁平苔癬の1例	皮膚科の臨床	60巻8号	1259-1261	2018

下村 裕

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
下村 裕	遺伝性毛髪疾患（前編）	西日本皮膚科	80巻2号	141-146	2018
下村 裕	遺伝性毛髪疾患（後編）	西日本皮膚科	80巻3号	239-243	2018

中野 創

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
中野 創	【これが皮膚科診療 スペシャリストの目 線!診断・検査マニユ アル-不変の知識と最 新の情報-】 遺伝性皮 膚疾患	Derma	268号	295-302	2018
中村 華子(昭和大学 藤が丘病院 皮膚科), 辻 香織, 石井 賢太郎, 足 立 真, 中野 創, 澤村 大輔	ATP2C1 遺伝子に変異 を同定した Hailey- Hailey病	皮膚病診療	40巻5号	485-488	2018
神崎 美玲, 赤坂 英二郎, 中野 創, 澤村 大輔	遺伝子検査により家 族内発症を確認でき た Hailey-Hailey病の 1家系	皮膚科の臨床	60巻8号	1254-1258	2018
浦野 聖子, 宇佐 神 治子, 中野 創, 戸倉 新樹	遺伝子解析により診 断した多様性ポルフ イリン症の1例	皮膚科の臨床	60巻9号	1345-1348	2018
福井 智久, 金子 高英, 六戸 大樹, 中野 創, 澤村 大 輔	さまざまな組織像を 呈し悪性化の徴候が みられたらせん腺腫 の1例	臨床皮膚科	72巻11号	869-874	2018
川村 美保, 高橋 智子, 水谷 陽子, 中野 創, 清島 真 理子	Wet wrap法が有効で あった Hailey-Hailey 病の1例	臨床皮膚科	73巻1号	23-27	2019
赤坂 英二郎, 馬 場 由香, 中野 創, 澤村 大輔	天性爪甲硬厚症 ケ ラチン6a遺伝子変異 による孤発例	皮膚病診療	41巻1号	53-56	2019
丸田 志野, 宮下 梓, 中野 創, 尹 浩信	骨髄性プロトポルフ イリン症の家族例	皮膚病診療	41巻1号	17-20	2019
中野 創	ポルフィリン症. 内 科医のための皮膚疾 患アトラス	内科医のための 皮膚疾患アトラス. 藤本 学編. 診断と治療	107巻増刊号	67	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

① Windows

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

② 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で、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⁾、金田真理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Ⅲ(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

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⁾、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⁾

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イ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-36TM 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-36TM のデータを収集した。SF-36TM 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が、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、①現体制をそのまま継続する、②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、③ ②に加えて①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。引き続き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痒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 γ 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 γ 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-36v2 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

皮膚の遺伝関連性希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

～ 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

皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究班

平成 30 年度 関西地区総会

- * 日 時: 平成 31年 2月 5日(火)15:00～17:00
- * 場 所: 大阪市立大学阿倍野キャンパス 医学部学舎 11 階会議室
(住所) 〒545-8585 大阪市阿倍野区旭町 1-4-3

研究代表者 橋本 隆

会場交通案内(大阪市立大学医学部学舎)

** 交通機関及び所要時間 **

JR・地下鉄「天王寺駅」、近鉄「大阪阿部野橋」より西へ徒歩約 10 分

URL : <https://www.osaka-cu.ac.jp/ja/about/university/access>

◆ キャンパス内地図:

キャンパスマップ

阿倍野キャンパス

〒545-8585
大阪市阿倍野区旭町1-4-3

- 1 医学部学舎
- 2 附属病院
- 3 医学部南館
- 4 医学情報センター(6F)
- 5 医療研修センター(8F)
- 6 学術情報総合センター-医学分館(8~9F)
- 7 医学部看護学科学舎



【会場】

医学部学舎 11 階会議室

発表形式、その他

▷ 発表時間：『1演題』につき 発表 15 分、ディスカッション 5 分・・・☆計 20 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

<プログラム>

15:00-15:10

研究代表者挨拶

研究代表者 橋本 隆

15:10-16:50

～分担研究者成果発表～

座長 新谷 歩

I. プロテアソーム関連自己炎症性症候群 (PRAASs) とプロテアソーム関連自己炎症・免疫不全病 (PRAID)

金澤 伸雄

和歌山県立医科大学皮膚科

座長 金澤 伸雄

II. コケイン症候群における重症度分類の再考

森脇 真一

大阪医科大学皮膚科

座長 森脇 真一

III. 掌蹠角化症症候群

米田 耕造

大阪大谷大学薬学部臨床薬理学

座長 米田 耕造

IV. Gorlin 症候群と Cowden 症候群

綾野 悠加、鶴田 大輔、立石 千晴

大阪市立大学大学院医学研究科皮膚病態学

座長 綾野 悠加

V. 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～

新谷 歩¹⁾、太田 恵子²⁾

大阪市立大学大学院医学研究科医療統計学¹⁾、

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²⁾

16:50-17:00

閉会挨拶

研究代表者 橋本 隆

〈抄録集〉

I. プロテアソーム関連自己炎症性症候群 (PRAASs) とプロテアソーム関連自己炎症・免疫不全病 (PRAID)

金澤 伸雄

和歌山県立医科大学皮膚科

中條－西村症候群、JMP 症候群、CANDLE 症候群はプロテアソーム関連自己炎症性症候群 (proteasome-associated autoinflammatory syndromes: PRAASs) と総称され、PSMB8 をはじめとするプロテアソーム関連遺伝子にホモ、複合ヘテロ、あるいは 2 遺伝子変異を持ち、プロテアソーム機能不全による I 型 IFN 異常亢進を伴う。一方、我々は PSMB9 ヘテロ変異による類似疾患症例を見出し、ノックインマウスを作成するなど解析を進めてきたが、昨年、同じ変異を持ち免疫不全症が前面に立つ症例を見出した。最近報告された POMP ヘテロ変異による症例と合わせ、プロテアソーム関連自己炎症・免疫不全病 (Proteasome-associated autoinflammation and immunodeficiency disease: PRAID) を提唱する。

II. コケイン症候群における重症度分類の再考

森脇 真一

大阪医科大学皮膚科

コケイン症候群 (CS) は 2015 年から国より小児慢性特定疾病、指定難病 (192) として認定されている。我々が本研究班で 2015 年に策定した指定難病としての CS の重症度分類は現在国の難病政策において採用されている。今回、厚労省より重症度分類のツールとして再考指示のあった Barthel Index、modified Rankin Scale の CS 患者における有用性について検討したところ以下の点が抽出された。

1. CS の 90% を占める古典型 (I 型)、XP/CS では、乳児期から小児期に診断されるため、前述のツールは診断時には使用しにくい、光線過敏の評価が加えられないなどの問題が生じる。その一方で、小児慢性特定疾病においては CS の重症度分類は策定されていない。
2. 1 での I 型 CS 患者が 20 歳以降まで生存した場合 (約 10%)、全例 Barthel Index ; 0/100、modified Rankin Scale は 5/6 (重度の障害) となり病状の変化、進行度など定量的評価ができない。
3. 非常に稀な成人発症 CS (III 型) の場合でのみ、これらのツールの有用性が考えられる。

Ⅲ. 掌蹠角化症症候群

米田 耕造

大阪大谷大学薬学部臨床薬理学

掌蹠角化症とは、主として先天的素因により、手掌と足底の表皮肥厚・過角化を主な臨床症状とする一連の疾患群である。この掌蹠角化症の皮膚症状に加えて、皮膚以外の他臓器の異常をともなうまれな疾患を総称して掌蹠角化症症候群とよぶことを提案してきた。その原因は大多数の症例において、遺伝性である。症状は、手掌と足底の過角化(角質増殖)、ならびに皮膚以外の一定の他臓器の異常をともなう。治療法であるが、掌蹠の過角化に対する外用療法、皮膚切削術、内服療法のほか、合併症(皮膚以外の臓器症状や感染症, 皮膚がんなど)に対する治療が必要になる。今回の発表では、代表的な掌蹠角化症症候群に属する疾患について紹介する。

Ⅳ. Gorlin 症候群と Cowden 症候群

綾野 悠加、鶴田 大輔、立石 千晴

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。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。

V. 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～

新谷 歩¹⁾、太田恵子²⁾

大阪市立大学大学院医学研究科医療統計学¹⁾、

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²⁾

REDCap(Research Electronic Data Capture)は高品質・セキュアな世界標準の電子データ集積システムであり、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、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。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。希少疾患のデータを蓄積する事の重要性は周知の事ではあるが、症例が少なく、また発症地も日本全国に及ぶ為、データ収集における運用側の負荷が非常に高くなる。これらの業務負荷を軽減する為にも「REDCap」を使用したレジストリ体制を確立する事を目的に、本研究班では、平成30年度コケイン症候群、及び家族性良性慢性天疱瘡の臨床調査票を「REDCap」システムを用いて、データベースの構築を実施している。平成 31 年度には、「REDCap」での、レジストリデータ収集を開始し、また収集されたデータの集計を行う事を目標とする。

皮膚の遺伝関連性希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

疣贅状表皮発育異常症 全国皮膚科疫学調査（一次）へのご協力をお願い

皮膚科ご担当先生 侍史

拝啓 時下、益々ご清祥のこととお慶び申し上げます。

さて、現在、厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究」班（研究代表者 大阪市立大学 橋本 隆）では疣贅状表皮発育異常症についての診断基準・重症度分類および診療ガイドラインの策定を目指しております。しかしながら、本疾患の本邦における疫学データは極めて乏しいのが現状です。

そこで今回、全国の専門医主研修施設および専門医研修施設皮膚科を対象に、疣贅状表皮発育異常症の患者がどの程度受診しているのかについて調査させていただくことになりました。

2016年4月～2018年12月に貴院を受診された本疾患患者の有無および患者数について、調査用紙にご回答いただければ幸いです。本疾患の疾患概念のまとめを同封いたしましたのでご参照ください。

大変お忙しいとは存じますが、同封の調査用紙を3月15日までにFAXにてご返送いただきますよう、何卒お願い申し上げます。なお、現在診療中または過去に本疾患の症例があった場合は、今後、二次調査をお願いすることがございます。是非ご協力くださいます様、よろしくお願い申し上げます。

敬具

平成31年2月吉日

分担研究担当 中野 創

弘前大学大学院医学系研究科皮膚科学講座

〒036-8562青森県弘前市在府町5

TEL 0172(39)5087 FAX 0172(37)6060

hnakano@hirosaki-u.ac.jp

疣贅状表皮発育異常症 epidermodysplasia verruciformis :

疾患概念のまとめ

1. 概念：ヒトパピローマウイルス（HPV）に対する免疫異常に基づいて，扁平な疣贅が全身性に多発し，生涯持続する。
2. 病因：主として*TMC6*あるいは*TMC8*の変異により，これらがコードするタンパク質の機能が障害されるために，HPV5，8，17，20型（ β HPV）に対する易感染性が生じることによる。
3. 遺伝形式：常染色体劣性。
4. 疫学：きわめてまれ。東洋人に多いとされる。
5. 症状：乳幼児期から扁平疣贅様病変が出現し，思春期から急増。手足背，四肢，体幹，顔面に病変が拡大する。癩風様の所見を示す。
6. 組織所見：角質増殖，表皮肥厚。有棘層上層，顆粒層に淡明細胞がみられる。
7. 予後：30%程度に青年期以降皮膚癌が生じる（有棘細胞癌，ボーエン病，基底細胞癌など）。皮膚癌は日光曝露部に生じる。
8. 治療：サリチル酸外用，冷凍凝固，エトレチナート内服，イミキモド外用など。根治的療法はない。

調査用紙

3月15日までにFAXにてご返送ください

FAX返信先：0172-37-6060 弘前大学皮膚科

* 本用紙のみ送信してください。

疣贅状表皮発育異常症 調査票

貴施設名：

ご回答者氏名：

連絡先ご住所：〒

E-mailアドレス： _____ @ _____

以下のアンケートにお答えください。

1. 2016年4月1日から2019年1月31までに疣贅状表皮発育異常症の患者（疑い症例を含む）は受診されましたか？ はい、いいえ、いずれかのカッコに○をご記入ください。

はい（ ） いいえ（ ）

2. 上の質問に“はい”とお答えになった場合、受診した患者の人数をご記入ください。

（ ）名

アンケートは以上です。調査にご協力いただきありがとうございました。

平成31年 4月 25日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 公立大学法人大阪

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 西澤 良記



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 皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学研究科 皮膚病態学・特任教授
(氏名・フリガナ) 橋本 隆・ハシモト タカシ

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 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 4 月 18 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 和歌山県立医科大学
所属研究機関長 職名 学長
氏名 宮下和久



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 皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究
- 3. 研究者名（所属部局・職名） 医学部・准教授
（氏名・フリガナ） 金澤伸雄・カナザワノブオ

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"/>	和歌山県立医科大学	<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"/>	和歌山県立医科大学	<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 3 月 31 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 大阪医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 大槻 勝紀

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 皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究

3. 研究者名 (所属部局・職名) 皮膚科学 ・ 教授

(氏名・フリガナ) 森脇 真一 ・ モリワキ シンイチ

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"/>	大阪医科大学	<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。

2019年4月8日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 大阪大谷大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 浅尾 広良

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 皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 薬学部臨床薬理学講座・教授
(氏名・フリガナ) 米田 耕造・ヨネダ コウゾウ

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□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 5日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 福岡歯科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 高橋 裕

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 皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究

3. 研究者名 (所属部局・職名) 口腔歯学部・教授

(氏名・フリガナ) 古村 南 夫 (フルムラ ミナオ)

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 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□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 久留米大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 永田 見生

印

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 皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究

3. 研究者名（所属部局・職名） 医学部皮膚科・准教授

（氏名・フリガナ） 大畑 千佳（オオハタ チカ）

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 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"/>	久留米大学	<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 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 皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究

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-150310-11, RK-180313-7

(※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。

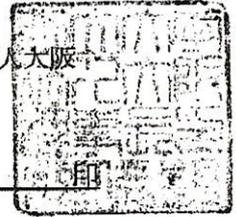
2019年 5月 13日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 公立大学法人大阪

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 西澤 良記



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 皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究
- 3. 研究者名 （所属部局・職名）大学院医学研究科 皮膚病態学・教授
（氏名・フリガナ）鶴田 大輔（ツルタ ダイスケ）

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 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□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。

2019年 3月15日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東北医科薬科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 高柳 元明 印

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 皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究
3. 研究者名（所属部局・職名） 医学部・教授
 （氏名・フリガナ） 川上 民裕（カワカミ タミヒロ）

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"/>	聖マリアンナ医科大学	<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 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 印

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 皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究
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 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□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 皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学研究科・准教授
(氏名・フリガナ) 中野 創・ナカノ ハジメ

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□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。

2019年 5月 23日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 公立大学法人 大阪

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 西澤 良記



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 皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学研究科 医療統計学・教授
(氏名・フリガナ) 新谷 歩 (シンタニ アユミ)

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 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。