

**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**

**令和元年度 総括・分担研究報告書**

**研究代表者 橋本 隆**

**令和 2 (2020) 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（ウェーバー・クリスチャン症候群など）  | 24  |
| 金澤 伸雄  |     |
| 2. コケイン症候群：症例報告と患者家族会活動  | 33  |
| 森脇 真一  |     |
| 3. 掌蹠角化症   | 36  |
| 米田 耕造  |     |
| 4. 家族性良性慢性天疱瘡・ダリエ病   | 39  |
| 古村 南夫  |     |
| 5. 表皮下自己免疫性水疱症   | 44  |
| 大畑 千佳  |     |
| 6. 本邦における化膿性汗腺炎患者のQoL調査  | 47  |
| 照井 正   |     |
| 7. 皮膚家族性腫瘍症候群  | 51  |
| 鶴田 大輔  |     |
| 8. スタージ・ウェーバー症候群の継承・穿孔性皮膚症（perforating dermatosis）の<br>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 | 58  |
| 川上 民裕  |     |
| 9. 遺伝性毛髪疾患   | 65  |
| 下村 裕   |     |
| 10. 疣贅状表皮発育異常症の遺伝子診断および全国一次疫学調査  | 68  |
| 中野 創   |     |
| 11. レジストリと統計   | 70  |
| 新谷 歩   |     |
| III. 研究成果の刊行に関する一覧表  | 72  |
| IV. 資料   |     |
| 1. （資料5）令和元年度総会 プログラム・抄録集  | 93  |
| 2. （資料6）令和元年度関西地区総会 プログラム・抄録集  | 105 |
| 3. （資料4-1）図1   | 113 |
| 4. （資料4-2）家族性良性慢性天疱瘡の治療アルゴリズム案   | 114 |
| 5. （資料4-3）家族性良性慢性天疱瘡の治療法とエビデンスレベル（その1）   | 115 |
| 6. （資料4-4）家族性良性慢性天疱瘡の治療法とエビデンスレベル（その2）   | 116 |
| 7. （資料9-1）令和元年度版-遺伝性毛髪疾患-診断基準-重症度分類  | 117 |

**厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
令和元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**

本研究班では、平成29年 - 令和元年の3年間の研究期間中に、厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）の一環として、皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患、10疾患群について厚生労働省政策研究を中心に各種の臨床研究を遂行した。本研究班で主体として研究した疾患は、4種の自己炎症性皮膚疾患、コケイン症候群、掌蹠角化症・掌蹠角化症症候群、家族性良性慢性天疱瘡・ダリ工病、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、4種の穿孔性皮膚症、遺伝性毛髪疾患、疣贅状表皮増殖異常症である。

このうち、コケイン症候群と家族性良性慢性天疱瘡は現在指定難病に指定されている。さらに、5種の遺伝性自己炎症性疾患、スタージ・ウェーバー症候群、疣贅状表皮増殖異常症については、それぞれの疾患を主体的に研究する研究班と連携して皮膚科的な見地から研究を進めている。特記すべき点は、医療統計学を専門とする新谷歩先生の参画により、REDCapシステムを用いたレジストリ作成を複数の疾患について進めていることである。

3年の研究期間の最終の令和元年度には、日本皮膚科学会などと連携して全疾患について診断基準と重症度分類を作成・改定し、大多数の疾患で患者・家族のQOLを含む全国疫学調査を施行し、多くの疾患でレジストリ・レポジトリを作成・拡充し、多くの疾患で臨床ガイドライン作成を開始し、一部の疾患では作成した臨床ガイドラインを日本皮膚科学会と連携してブラッシュアップ中であり、家族性化膿性汗腺炎の臨床ガイドライン（治療指針）はすでに論文化された。全期間を通じて、厚労省担当者・医療関係者・患者への医療情報提供などで厚労省政策に貢献した。一部の重要疾患については新規指定難病の指定のための作業も行っている。

**A . 研究目的**

本研究の目的は、厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）の一環として、皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患、10疾患群、25疾患について厚生労働省政策研究を中心に各種の臨床研究を進めることである。

それらの疾患のうち、本研究班が主体的に研究する疾患は、（1）自己炎症性皮膚疾患群としてウェーバー・クリスチャン症候群（WCS）、スイート病、シュニッツラー症候群、顆粒状C3皮膚症（GCD）の4疾患、（2）コケイン症候群、（3）掌蹠角化症・掌蹠角化症症候群、（4）家族性良性慢性天疱瘡

**研究分担者**

|       |               |
|-------|---------------|
| 金澤 伸雄 | 和歌山県立医科大学・准教授 |
| 森脇 真一 | 大阪医科大学・教授     |
| 米田 耕造 | 大阪大谷大学・教授     |
| 古村 南夫 | 福岡歯科大学・教授     |
| 大畑 千佳 | 久留米大学・准教授     |
| 照井 正  | 日本大学・教授       |
| 鶴田 大輔 | 大阪市立大学・教授     |
| 川上 民裕 | 東北医科薬科大学・教授   |
| 下村 裕  | 山口大学・教授       |
| 中野 創  | 弘前大学・准教授      |
| 新谷 歩  | 大阪市立大学・教授     |

(HHD)・ダリエ病(DD)、(5)疱疹状皮膚炎、(6)家族性化膿性汗腺炎、(7)ゴーリン症候群・カウデン症候群、(8)穿孔性皮膚症群として、反応性穿孔性皮膚症、キルレ病、穿孔性毛包炎、蛇行性穿孔性弾力線維症の4疾患、(9)遺伝性毛髪疾患、(10)疣贅状表皮増殖異常症の10疾患群、19疾患である。このうち、コケイン症候群と家族性良性慢性天疱瘡は指定難病に指定されている。

さらに、上記の4種の自己炎症性皮膚疾患以外の遺伝性自己炎症性疾患である、中條・西村症候群(NNS)、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、TNF受容体関連周期性症候群(TRAPS)の5疾患、およびスタージ・ウェーバー症候群の6疾患については、それぞれの疾患を主体的に研究する研究班と連携して皮膚科的な見地から研究を進める。疣贅状表皮増殖異常症は、他の研究班が主体的に研究する疾患に属するが、皮膚症状が主体であるため本研究班で主要な研究を進める。

上記疾患について、日本皮膚科学会などと連携し、全疾患について診断基準と重症度分類を作成・改定し、患者・家族のQOLを含むアンケート票送付などの全国疫学調査を行い、レジストリ・レポジトリを作成・拡充する。さらに、日本皮膚科学会と連携して臨床ガイドラインを作成し、和文・英文の論文として公開する。全期間を通じて、厚生労働省担当者・医療関係者・患者への医療情報提供などで厚生労働省政策に貢献する。また、一部の重要疾患については新規指定難病の指定を目指す。

本研究班の一つの特徴は、医療統計学の専門家である新谷歩先生の参画により REDCap システムを用いたレジストリを作成していることである。

以下に、それぞれの疾患群および個々の疾患について、その令和元年度の研究目的を詳細に記載する。

#### 自己炎症性皮膚疾患：

本研究班が、過去5年間(平成26-30年度)研究対象としてきたNNS、CAPS、BS、PAPA症候群、TRAPS、WCS、スイート病とシュニッツラー症候群の8疾患に、

令和元年度からGCDも対象に加え、各疾患の皮膚科での診療実態を明らかにし、その実態に即した診断基準・重症度分類・診療ガイドラインを改定あるいは策定することを目標とする。上記疾患のうち、WCS、スイート病、シュニッツラー症候群、GCDの4疾患は本研究班(橋本班)で主体的に研究し、NNS、CAPS、BS、PAPA症候群、TRAPSの5疾患は、これらの疾患を主体的に研究する研究班と連携して、皮膚科的見地から研究を進める。

#### コケイン症候群(Cockayne syndrome; CS)：

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である(小児慢性特定疾病、指定難病192)。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。そのため早期の確定診断がCS患者、家族のQOL向上のためにきわめて重要である。研究分担者の森脇真一先生は20年以上にわたりCS診断センターを維持してきた。令和元年度は、指定難病としての厚生労働省政策事業としての仕事に加えて、(1)CS診断センター維持、(2)CS患児の親のQOL評価、(3)CS患者家族会との交流およびその会の存在意義の再確認を行う。

#### 掌蹠角化症・掌蹠角化症症候群：

掌蹠角化症、掌蹠角化症症候群は、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つはその病型が多数存在することである。令和元年度の目標は掌蹠角化症・掌蹠角化症症候群の分類法を確立し、治療法についても検討し、これらの検討から日本皮膚科学会と連携



して臨床ガイドラインを作成し、和文・英文論文として公開することである。

家族性良性慢性天疱瘡（HHD）・ダリエ病（DD）：

遺伝性水疱症に分類される HHD と遺伝性角化症に分類される DD は共に常染色体優性遺伝を示す。近年、それぞれの責任遺伝子は細胞内器官（HHD はゴルジ体、DD は小胞体）の膜上のカルシウムポンプ遺伝子であることが明らかにされた。そのため、従来は異なった皮膚疾患群に分類されていた両疾患は、分子レベルでは同一範疇の疾患とされ皮膚カルシウム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・肛門などの間擦部に水疱、びらん、痂皮を形成する。夏季に悪化し、紫外線や機械的刺激、高温多湿に伴う感染が増悪因子になって汎発化することがある。DD は小児期から 10 歳代で発症し、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り一部鱗屑や痂皮を伴う。掌蹠など四肢末梢皮膚、爪、口腔粘膜にも特異的病変が認められることがある。病理組織学的特徴は、HHD は基底層直上から表皮上層までの棘融解、DD が表皮基底層直上の裂隙形成、異常角化細胞である。

DD の進行時には HHD に似た間擦部の肥厚性びらん局面形成、反対に HHD の汎発化時には DD 類似の角化性丘疹が顔面、頸部、軀幹、四肢に出現するなど、両疾患は類似した皮疹を呈することがあり、疣贅状肢端角化症が合併することも類似している。さらに病理組織学的に表皮細胞解離や棘融解細胞等が認められることから類似した発症病態を示す近似疾患である。

2015 年 7 月 1 日付の指定難病拡大で、HHD は指定難病(新規) (告示番号 161) となり、認定基準、重症度分類および臨床調査個人票が公開された。

HHD は慢性に経過する生命予後良好な遺伝性皮膚疾患のため、確定診断がなされず、慢性に繰り返す湿疹病変や皮膚表在性真菌症として一般医が経過観察している症例も多い。また、皮疹の部位的な問題もあり、再発のたびに診断不詳のまま異なった医

療機関で対症療法を繰り返し受けている患者も相当数存在する。そのため、数年から数十年の長期にわたる皮膚症状・自覚症状や複数の医療機関からの治療経過のデータの収集と経過をもとにした疾患登録システム（患者レジストリ）管理を構築し、情報を一元的に収集、可視化することが必要である。さらに指定難病の HHD では、臨床調査個人票の情報をもとにしたデータも活用できると考えられる。HHD の近縁疾患として、新規指定難病の申請を目指している DD でも HHD と同様の対応をする必要がある。

平成 29 年度には、HHD 重症患者の長期経過の詳細と治療や感染に対する反応などの情報を収集し、HHD の情報を DD の情報と比較し、HHD 類似疾患として DD の診断基準および重症度の試案を作成した。

HHD と DD の臨床経過の類似点として、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、治療に抵抗性となり重症化したりする。平成 30 年度には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。HHD ではこのような経過を追うことは皮疹が間擦部主体のため困難であり、この DD 症例の検討は、両疾患の病態解明にも寄与できると考えられた。

HHD の治療は対症療法を中心とした治療と疾病管理が中心で困難を伴う。HHD について症例報告や症例集積研究として多くの治療オプションがこれまで提示されてきた。しかし、HHD は増悪・寛解を繰り返しながら慢性に経過するため、ランダム化比較臨床試験等が困難である。

令和元年度の研究の目的は、HHD について、指定難病として厚生労働省政策に貢献するとともに、診療ガイドライン策定のために、本疾患の症例報告や症例集積研究に基づいたエビデンスの質的統合によるシステマティックレビューの策定を行い、治療アルゴリズム案を作成することである。その後、DD についても同様の作業を進める。

#### 疱疹状皮膚炎：

分担研究者の大畑千佳先生は 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、平成 27 年度に本邦の疱疹状皮膚炎患者 21 名について、臨床所見および臨床検査所見を詳細に検討した結果を論文発表している (Ohata C, et al, Br J Dermatol 2015)。

本研究班では、今まで、診断基準、重症度分類を作成し、日本人患者の疫学調査を行い、臨床的特徴をまとめてきた。

標準的治療法については、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、十分な消化器精査でセリアック病が否定された疱疹状皮膚炎症例は本邦では皆無である。

令和元年度の本疾患の研究の目的の一つはそのため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である。さらに標準的治療法の確立と診療ガイドライン作成も目的とする。

#### 家族性化膿性汗腺炎：

本疾患は重篤な皮膚疾患であるが、本邦ではよく知られた疾患ではない。本研究の目的は本邦での化膿性汗腺炎の実態を知るために疫学調査を行うことにある。H26～H28 年度に行った疫学調査では患者背景を中心とした調査を行い、300 例のデータを渉猟した。

しかし、まだ患者の生活の質 (Quality of Life : QoL) は検討していないため、本研究期間に化膿性汗腺炎患者の QoL についてアンケート調査を行う。また家族性化膿性汗腺炎に特化した診断基準を作成する。これらの研究を進めながら、診療ガイドラインを作成し、日本皮膚科学会と連携してブラッシュアップし、日本皮膚科学会雑誌への掲載を目指す。また、新規指定難病の申請のための作業を進める。

#### ゴーリン症候群・カウデン症候群：

ゴーリン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。カウデン症候群は典型例では原因遺伝子として癌抑制遺伝子である PTEN 遺伝子に変異を認める遺伝性疾患である。皮膚病変としては、多発外毛根鞘腫、四肢の角化症、口腔粘膜乳頭腫があり、全消化管の過誤腫性ポリポージスをきたす。

これまでに両疾患の診断基準はいくつか報告されてきたが、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がある。本研究班でも、いままでこれらの 2 疾患の診断基準・重症度分類を作成した。しかし、まだ不十分な状況であった。また、全国アンケート調査を含めた疫学調査を行ってきた。

令和元年度の本研究の初めの目標は、今までに作成したゴーリン症候群・カウデン症候群の診断基準と重症度分類を更改し、より包括的な診断基準と重症度分類を作成することである。さらに、全国疫学調査の結果をまとめ、最終的に、これらの 2 疾患について、REDCap システムを用いたレジストリ作成を進める。

#### 穿孔性皮膚症・スタージ・ウェーバー症候群：

穿孔性皮膚症は、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、キルレ病、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ので、本研究ではまず穿孔性皮膚症の分類を完成する。さらに、診断基準・重症度分類を作成・更改し、診療ガイドラインを作成する。

また、スタージ・ウェーバー症候群については「難治性血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫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)と連携して、ステージ・ウェーバー症候群診断基準・重症度分類の浸透を目指す。そしてGNAQ遺伝子異常の臨床研究を継続する。さらに患者会の開催を目指す。

研究分担者の川上民裕先生は、統計専門家として、新谷歩先生とともに各疾患群の統計的研究を補佐する。

#### 遺伝性毛髪疾患：

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。過去の研究で、日本人における非症候性の本疾患の特徴が明確になったため、まずは非症候性の群のみに焦点を絞った診断基準と重症度分類を作成した。しかしながら、明らかに全身症状を伴う症候性の群の方が重症(=難病)と判断される。また、乏毛症や毛髪奇形症だけでなく、多毛症を呈する遺伝性毛髪疾患も存在する。遺伝性毛髪疾患の難病指定を目指すにあたり、症候性の群および多毛症も含めた診断基準および重症度分類を作成することが強く望まれる。

そこで、本研究では、本邦における遺伝性毛髪疾患について、症候性の群と多毛症も含めて患者頻度、臨床型や遺伝子型の情報を集積し、より充実した診断基準・重症度分類および診療ガイドラインを作成することを目的とする。

#### 疣贅状表皮発育異常症(EV)：

EVは全身性にヒト乳頭腫ウイルス性疣贅を多発する常染色体劣性遺伝性疾患であり、症例の一部が有棘細胞癌を合併し予後不良となるために、正確な診断が必要とされる。しかし、これまで報告されたEV

の症例数は非常に少なく、原因遺伝子TMC6あるいはTMC8に変異が同定され、確定診断された症例はごくまれである。研究分担者の中野創先生は、EVの遺伝子診断法を確立し、多くのEV患者の遺伝子診断を進めている。

しかし、本邦では全国的疫学調査はこれまでなされておらず、EVの診療実態は不明である。

令和元年度は、この問題を解決するために、診断基準・重症度分類の作成・更改を行うとともに、全国疫学調査を進める。

研究分担者の大阪市立大学大学院医学研究科医療統計学の新谷歩先生は、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・管理することを目的に、各疾患群を担当する研究分担者と共同でレジストリ作成作業を進める。

## B．研究方法

「A．研究目的」で挙げた本研究班で研究する皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患、10疾患群(25疾患)について、以下に述べる研究方法で、厚生労働省政策研究を中心に各種の臨床研究を進める。

まず、日本皮膚科学会などと連携し、全疾患について診断基準と重症度分類を作成・改定する。また、アンケート票などを用いて、患者・家族のQOLを含めた全国疫学調査などの疫学研究を進める。これらの疫学調査の結果を含めて、医療統計学を専門とする研究分担者の新谷歩先生のご指導のもと、REDCapシステムを用いたレジストリを作成・拡充する。同時に、生体資料などのレポジトリの作成・拡充を進める。さらに、日本皮膚科学会と連携して臨床ガイドラインを作成し、和文・英文の論文として公開する。全期間を通じて、厚生労働省担当者、医療関係者、患者への医療情報提供などで厚生労働省政策に貢献する。また、一部の重要疾患については新規指定難病の指定を目指す。

しかしながら、それぞれの疾患において、その研究方法は異なるので、以下に、個々の疾患について、その研究方法を詳細に記載する。

自己炎症性皮膚疾患：

スイト病とシュニツラー症候群、ウェーバー・クリスチャン病（WCD）について文献的考察により診断基準案を作成した、令和元年度は、これらの診断基準案に基づいて、全国の医系大学と500床以上の大病院の皮膚科を対象に、和歌山県立医科大学倫理委員会の承認を得て、一次調査で見出された症例について二次調査を行う。集計結果をもとに、調査で用いた診断基準案の妥当性について検討する。

顆粒状 C3 皮膚症（GCD）についても、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医系大学と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。

本研究班の研究分担者の金澤伸雄先生は、「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」班にも研究分担者として参画している。そのため、この研究班と連携して、この研究班が主体的に研究する NNS、CAPS、BS、PAPA 症候群、TRAPS の5疾患についても、主に皮膚症状について、金澤先生が中心となって研究を進める。令和元年度は、CAPS、BS、TRAPS の MINDS 準拠「自己炎症性疾患診療ガイドライン 2017」について、日本皮膚科学会医療戦略委員会から出された意見をもとに改定に向けた議論を行う。一方、PAPA 症候群と NNS については、既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。

さらに、全国調査で見出された症例を含め、自己炎症性皮膚疾患が疑われるも保険適応がない NNS とブラウ症候群に対し、それぞれ *PSMB8* と *NOD2* の変異解析を行う。特に NNS が疑われるも *PSMB8* 変異を認めない症例については、さらに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行い、原因遺伝子変異の同定を試みる。

コケイン症候群（CS）：

CSについては、まず、指定難病としての政策研究と厚生労働省政策への貢献をする。また、CSの診断のため、患者細胞を用いた各種DNA修復試験（紫外

線感受性試験、DNA修復能測定）、遺伝子解析などを実施する。また、CS患者家族会の協力を得て、CS患者の両親に対して、本邦でも頻用されている健康関連QOL尺度のひとつ、SF-8を用いてQOL状態を検討する。身体的なQOLはPCS(physical component summary)-8で、精神的なQOLはMCS(mental component summary)-8にて評価する。さらに、CS患者家族会との交流を継続する。

掌蹠角化症・掌蹠角化症候群：

診療ガイドラインを作成のため、まず、掌蹠角化症・掌蹠角化症候群の文献を渉猟して、掌蹠角化症候群と考えられる疾患群を抽出して、その臨床症状・病態生理を詳細に検討する。その後、レチノイド内服、活性型ビタミン D<sub>3</sub> 軟膏外用、サリチル酸ワセリン外用、切削術、siRNA 治療などの治療法に対して有効か否かのクリニカルクエスションの作成・文献渉猟を行う。これらの検討をもとに、診療ガイドラインを作成し、日本皮膚科学会と連携して和文および英文論文として公開する。

家族性慢性良性天疱瘡（HHD）・ダリエ病（DD）：

令和元年度は、HHDについては、まず、指定難病としての政策研究と厚生労働省政策への貢献をする。DDについては、HHDと同様に、診断基準と重症度分類の作成については、HHDの総説、症例報告からの臨床情報をもとにHHDに準じた重症度分類の作成と重症度のスコア化が可能かを検討する。さらに、両疾患について、臨床ガイドライン策定に向けた作業を進める。

疱疹状皮膚炎：

セリアック病の疫学調査のための倫理承認を得て、日本国内の大学皮膚科、そして皮膚科専門医研修施設にアンケートを送付して疫学調査を実施する。

化膿性汗腺炎：

令和元年度は、今まで行った1次アンケートの情報に基づき、2次アンケートととして、患者の背景、作製した診断基準と重症度との相違点、治療法、予

後を調査する。さらに、家族性化膿性汗腺炎の診断基準、重症度分類を更改し、診療ガイドラインを作成し、日本皮膚科学会と連携して和文および英文論文として公開する。

#### ゴーリン症候群・カウデン症候群：

令和元年度は、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。また、ゴーリン症候群については日本小児科学会でも診断基準案・重症度分類案の作成進行中であるため、日本小児科学会とも連携して研究を進める。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および第三次調査の準備を行う。また、REDCap システムを用いたレジストリ作成を進める。

#### 穿孔性皮膚症・スタージ・ウェーバー症候群：

令和元年度は、本研究班で主体的に研究を進める穿孔性皮膚症については、ワーキンググループを構成し、診断基準・重症度分類を提案し、委員からの意見を求める。さらに診療ガイドラインを完成させる。

スタージ・ウェーバー症候群については、主体的に研究を進めている「希少難治性てんかん」研究班と連携し、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。さらに、遺伝子異常を希望される症例に対応する。

研究分担者の川上民裕先生は、上記の研究に加えて、他の分担研究者からの統計的検討作業の依頼に対応する。

#### 遺伝性毛髪疾患：

令和元年度は、遺伝性毛髪疾患の診断基準・重症度分類を作成・改訂する。さらに、この診断基準・重症度分類を用いて、全国の主要な医療機関を対象に遺伝性毛髪疾患に関する一次調査を実施する。この間に、診断のため、遺伝子検査も実施する。

#### 疣贅状表皮増殖異常症（EV）：

令和元年度は、まず、EVの診断基準・重症度分類を作成・改訂する。さらに、全国一次疫学調査として、国内656の皮膚科専門医研修施設を対象にEV症例の診療実績に関する疫学調査を行う。同時に、遺伝子診断を進めるため、弘前大学皮膚科ホームページを通じて、EV症例の遺伝子診断を行っていることを告知し、依頼された該当症例にその診断法を適用する。

大阪市立大学大学院医学系研究科の新谷歩先生は、令和元年度は、まず、指定難病のコケイン症候群と家族性良性慢性天疱瘡についてREDCapシステムによるレジストリの構築を進める。さらに、他の疾患についてもレジストリ作成を進める。同時に、レジストリデータ収集の実際の運用について検討を行い新規データ収集の為の準備をする。

#### （倫理面への配慮）

本研究班で研究する皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患、10疾患群（25疾患）、それぞれの疾患について、「B.研究方法」で述べた研究方法で、各種の臨床研究を進める。研究遂行中の倫理面への配慮については、各施設で異なるので、以下に、各疾患群について、各施設での倫理的作業について個別に記載する。

#### 自己炎症性皮膚疾患：

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。

#### コケイン症候群（CS）：

本研究の一部（CS疑い患者の各種DNA修復解析、新規CS患者の遺伝子解析、データ集積など）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においてす

で承認されている。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。

#### 掌蹠角化症・掌蹠角化症候群：

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。

#### 家族性良性慢性天疱瘡・ダリエ病：

相手方の同意・協力を必要とする研究、個人情報の取り扱いの配慮を必要とする研究、生命倫理・安全対策に対する取組を必要とする研究は、久留米大学の生命の倫理委員会の承認を得て行った情報をもとにして行った（研究番号 59）。厚生労働科学研究における利益相反（Conflict of Interest：COI）の管理に関する指針に関連した項目については、福岡歯科大 COI 委員会へ「経済的な利益関係」について報告し、当該研究の COI の審査を受けた。

#### 疱疹状皮膚炎：

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。

#### 化膿性汗腺炎：

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。(1)「化膿性汗腺炎の疫学調査」承認番号：RK-15310-11、(2)「化膿性汗腺炎患者の QoL（生活の質）の調査」（承認番号：RK-180313-07）。

#### ゴーリン病・カウデン病：

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を得ている（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）。

#### 穿孔性皮膚症・スタージ・ウェーバー症候群：

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。

遺伝性毛髪疾患：

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のちに、採血および検査を実施した。なお、令和元年度には、より詳細な解析・調査を行うために山口大学倫理委員会の承認を得た（承認番号H2019-083）。

疣贅状表皮増殖異常症：

本研究における遺伝子診断は弘前大学医学部倫理委員会の承認を得て行われた（承認番号：2016-288）。遺伝子診断の被験者には検査の説明がなされ、書面による同意を得た。本研究はヘルシンキ宣言ならびに我が国のゲノム倫理指針に則り行われた。

新谷歩先生の研究に関しては、今回はシステムの構築の為、倫理的配慮の記載には該当しない。

## C . 研究結果

令和元年度は、本研究班で研究する皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患、10疾患群（25疾患）について、厚生労働省政策研究を中心にさまざまな臨床研究を進めた結果、多くの研究結果と研究成果が得られた。

まず、多くの疾患で、厚生労働省担当者、医療関係者、患者への医療情報提供などで厚生労働省政策に貢献した。また、前年度までに、全疾患の診断基準と重症度分類を作成したが、令和元年度は、日本皮膚科学会などと連携し、一部の疾患の診断基準と重症度分類を改定した。さらに、今までに大多数の疾患においてアンケート票などを用いた全国疫学調査などの疫学研究を進めてきたが、一部の疾患では、さらに二次調査あるいは再調査を行った。さらに、多くの疾患について、臨床ガイドラインの作成を開始し、複数の疾患について日本皮膚科学会と連携してブラッシュアップ作業を行った。化膿性汗腺炎については、日本皮膚科学会雑誌に臨床ガイドライン・治療指針論文を発表した。また、一部の重要疾

患については新規指定難病の指定のための作業を進めた。

これらの研究から得られた情報をもとに、指定難病のコケイン症候群と家族性良性慢性天疱瘡については、医療統計学を専門とする研究分担者の新谷歩先生のご指導のもと、REDCap システムを用いたレジストリを作成・拡充した。さらに、ゴーリン症候群・カウデン症候群など複数の疾患についても REDCap システムを用いたレジストリ作成の準備を行った。同時に、診断のための検討を行った疾患を中心に、生体資料などのレポジトリの作成し、少しずつ拡充している。

しかしながら、得られた研究結果、研究成果は各疾患群、疾患の間で大きく異なるので、以下に、各疾患群および各疾患について得られた研究結果を詳細に記載する。

自己炎症性皮膚疾患：

令和元年度は、本研究班が主体となって研究を進めている4種の自己炎症性皮膚疾患については、スイート病、シュニツラー症候群とウェーバー・クリスチャン症候群（WCS）の疫学研究として、二次調査を行い、WCS 5例、スイート病104例、シュニツラー症候群6例について回答を得た。調査に用いた診断基準案を満たすものは、スイート病で42/94例、シュニツラー症候群で3/6例、WCSで1/5例のみであった。さらに、スイート病について、診断基準案の各項目について細かく検討したところ、「合併症のない」症例が67/98例と圧倒的に多いこと、「有痛性でない」症例が約1/3、「血管炎がある」症例が約1/3、「発熱があっても38℃未満」の症例が約1/6、「白血球高値を示さない」症例が半数弱あり、白血球高値でも「左方移動がある」症例は約1/3のみ、さらに少数ながらステロイド無効あるいはヨウ化カリウム無効の一群が存在することが判明した。

また、GCD についても概要と診断基準案を策定し、全国大学病院と 500 床以上の大病院の皮膚科 355 施設を対象に調査を行った結果、大学 72 施設（59%）と病院 91 施設（39%）、合わせて 163 施設（46%）より回答があった。その結果、3 大学 5 病院

より、現在診察している患者 5 例と疑われた患者 12 例（このうち GCD が 3 例）あった。

他の研究班が主体として研究を進めている遺伝性自己炎症性疾患、5 疾患について、全国大学病院と 500 床以上の大病院の皮膚科 337 施設を対象に調査を行った結果、大学 75 施設（69%）と病院 103 施設（45%）の合わせて 178 施設（52%）より回答があった。現在診察中の患者：CAPS 10 例（大学 10 例）、BS 9 例（大学 6 例+病院 3 例）、PAPA 2 例（大学 1 例+病院 1 例）、NNS4 例（大学 4 例）、合計 25 例（大学 21 例+病院 4 例）であった。TRAPS の症例はなかった。過去 5 年間に疑われた患者：最終的に CAPS、BS、PAPA と診断された患者のほか、家族性地中海熱（FMF）、Schnitzler 症候群、さらには寒冷蕁麻疹、蕁麻疹と診断された患者が 1-2 例ずつ、合計 8 例あった。また最終診断がつかなかった症例として、CAPS、TRAPS、PAPA、NNS のほか、FMF、高 IgD 症候群（HIDS）、周期性発熱症候群、さらには未診断の自己炎症性疾患が疑われた患者が 1-4 例ずつ、合計 13 例あった。

さらに、CAPS、BS、TRAPS の 3 疾患については Minds 準拠ガイドラインについて、日本皮膚科学会医療戦略委員会より出された、「CAPS 以降の疾患も可能であればスコアで評価できるような基準を策定したほうがよい」、「すでに指定難病に指定され厚生労働省から出された診断基準については小児科の研究班から上がってきたもので、皮膚科で見ている病像と多少スペクトラムが異なることもあり得るかもしれない」という意見を次回改定作業に反映させるよう求めた。

PAPA と NNS の 2 疾患については、これまでの報告論文の内容を網羅し遺伝子型と表現型の関連についてまとめるとともに、感度と特異度の高い診断基準案と診断フローチャートの提案を行った。班内外でのコンセンサスを得て、MINDS 非準拠ガイドライン策定を目指す。

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*変異のない北海道の2小児例と東京の1症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、既報告の

*TREX1*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。また同様の背景を持つ神奈川の小児例について、両親とトリオでのエキソーム解析を行った結果、これまでに疾患との関連の報告がない遺伝子Xの複合ヘテロ変異を同定し、これによる新規遺伝性インターフェロン異常症と想定される。

また、ブラウ症候群が疑われる沖縄の症例について *NOD2* 変異検索を行い、既報告の変異を見出した。また、WCS と診断されている長崎の症例について *PSMB8* 変異検索を行ったが変異なかった。発育発達には問題ないが、大脳基底核石灰化を認め、IFN 異常症が認められることから、プロテアソーム関連パネル遺伝子解析・エキソーム解析を進めている。

一方、全国調査で見出された臨床診断のみの 1 例についても、プロテアソーム関連パネル遺伝子解析と、両親とトリオでのエキソーム解析を行ったが、有意な変異は見いだされなかった。

コケイン症候群（CS）：

令和元年度は、まず、指定難病として、いろいろな厚生労働省政策に貢献した。

さらに、紹介された複数の CS 疑い患者を新規に診断した。研究分担者の森脇真一先生が以前に確定診断し現在も外来にてフォロー中の□型 CS 患者（60 歳、女性）（CSB 群）において露光部の皮膚癌合併（前腕の日光角化症、顔面基底細胞癌）を確認した。

臨床的検討で、身体的サマリースコア（PCS）、精神的サマリースコア（MCS）が基準値より低下していた。患児と過ごす時間が長い母親では父親に比べて PCS、MCS 低下例が多かった。また患児を 2 名育てている母親では MCS（PCS）低下例が多かった。さらに MCS の著明な低下 2 例（母親）では「心の健康」「日常生活機能（精神）」が特に低値であることが判明した。

また、CS 患者家族会も継続し、CS 患者家族会と医師の間には双方向の交流があることが確認できた。

掌蹠角化症・掌蹠角化症候群：

令和元年度は、それぞれ掌蹠角化症候群の属す



ると考えられる 16 疾患群ならびに 10 疾患群を選定して検討を加えた。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、Papillon-Lefèvre 症候群を選定した。Sybert 型、Greither 型、Gamboug-Nielson 型、Clouston 型、Naxos 病、Richner-Hanhart 症候群、貨幣状、限局型、常染色体劣性表皮融解性、食道癌を合併する掌蹠角化症、口囲角化を合併する掌蹠角化症、指趾硬化型掌蹠角化症、皮膚脆弱症候群、眼瞼囊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。

また、掌蹠角化症症候群に属すると考えられる疾患群を抽出して、その臨床症状、病態生理について文献を読み検討を加えた。このプロジェクトに長時間を要した理由は、掌蹠角化症症候群に属する疾患の数が多く、かつそれぞれの疾患の臨床症状が多彩であり、病態生理も複雑なためである。

家族性良性慢性天疱瘡 (HHD)・ダリエ病 (DD)：

令和元年度は、まず、HHD に関しては、指定難病としていろいろな厚労政策に貢献した。

HHD は慢性に経過する生命予後良好な遺伝性皮膚疾患のため、確定診断がなされず、慢性に繰り返す湿疹病変や皮膚表在性真菌症として一般医が経過観察している症例も多い。また、皮疹の部位的な問題もあり、再発のたびに診断不詳のまま異なった医療機関で対症療法を繰り返し受けている患者も相当数存在する。そのため、数年から数十年の長期にわたる皮膚症状・自覚症状や複数の医療機関からの治療経過のデータの収集と経過をもとにした疾患登録システム (患者レジストリ) 管理による一元的に収集、可視化した情報を構築することが必要である。さらに現時点で指定難病となった HHD では、臨床調査個人票の情報をもとにしたデータも活用できると考えられる。HHD の近縁疾患として、指定難病の

申請を目指している DD でも類似疾患として HHD と同様の対応をする必要がある。そのため、HHD 重症患者の長期経過の詳細と治療や感染に対する反応などの情報収集による DD との比較を行い、類似疾患の観点から DD の診断基準および重症度の試案を作成した。

HHD と DD の臨床経過の類似点として、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、治療に抵抗性となり重症化したりする。HHD は増悪・寛解を繰り返しながら慢性に経過するため、ランダム化比較臨床試験等が困難で、症例報告や症例集積研究として、多くの治療オプションがこれまで提示されてきたが、対症療法を中心とした治療と疾病管理が中心で困難を伴う。

そこで、令和元年度には HHD についての診療ガイドライン策定のために、本疾患の症例報告や症例集積研究に基づいたエビデンスの質的統合によるシステマティックレビューの策定を行い、治療アルゴリズム案を作成した。DD との治療上の類似点についても検討を加えた。

具体的には、HHD の治療法のシステマティックレビューとして、治療法の報告の内容の年次推移と症例報告で提案され有用性が確認できた主な治療法について検討した。治療内容の年次推移であるが、ステロイド外用は急性増悪を抑制することで早期に寛解状態に持ち込む基本的治療で最も古くから広く使用されている。その後、角化症の標準治療に準じたレチノイド治療や活性型ビタミン D3 外用、タクロリムスなど外用治療の新規治療薬が報告された。さらにレーザー・光線機器による治療法の新規導入が 1980 年代に始まった。その後、治療法のメリットデメリットが徐々に理解されるに従い 2010 年頃からは併用療法や用量の工夫により比較的短期間に改善し長期寛解維持した症例報告が増加した。さらに、2015 年頃からは、有用で副作用も少ない新規治療法として低用量経口ナルトレキソンなどの症例報告が目されている。

対症療法の概要は、皮膚病変局所へのステロイド軟膏外用がファーストラインの治療法とされている。

重症例では、二次感染を合併していることが多いため、抗菌薬や抗真菌薬の外用と内服を併用する。発汗過多には A 型ボツリヌス毒素局所注射、抗コリン薬の内服治療が有用である。発症の母地となる表皮細胞を除去し皮膚付属器由来の細胞に入れ替えて棘融解を防ぐ治療として真皮乳頭層までの炭酸ガスレーザーによる剥皮術も有用と考えられており、この二つをセカンドライン治療とした。新規治療薬として、アフメラノチドの皮下徐放剤、経口低用量ナルトレキソンがありナルトレキソンはダリエ病にも応用されている。

#### 疱疹状皮膚炎：

疱疹状皮膚炎におけるセリアック病の合併の全国疫学調査を施行したが該当する患者はいなかった。

#### 化膿性汗腺炎：

令和元年度は、まず、家族性化膿性汗腺炎の診断基準、重症度分類を作成した。

また、疫学調査の結果集まった 300 名の患者のデータを、統計学的に解析した。300 名中、男性 219 名、女性 81 名であった。男女比は 2.69:1 で男性優位であった。初診時の平均罹病期間は 91.6 カ月(約 7.58 年)であった。家族歴があったものは 12 例であった。既往歴は肥満：48 例、糖尿病：55 例、高血圧：36 例、高脂血症：19 例、クローン病：1 例、多毛：17 例であった。このうち糖尿病のみ医師判断重症度と相関関係がみられた。 $(\chi^2=10.977, P=0.01185 < 0.05)$

重症度は医師の判断する重症度と Hurley 病期分類の重症度、ならびに今回使用した Sartrius 分類スコアとの相関を調べた。医師の判断重症度は軽症、中等症、重症、最重症で、それぞれ 100 例、133 例、34 例、29 例であり、改変 Sartrius スコアと統計学的に有意に相関した( $p < 0.001$ , Kruskal-Wallis test)。また、家族歴の有無で改変 Sartrius スコアを検定したが、有意差はなかった。Hurley 病期分類では□：69 例、□：109 例、□：121 例であり、それぞれ Sartorius スコアと統計学的に有意に相関した ( $p < 0.001$ , Kruskal-Wallis test)。

腋窩、鼠径部、臀部のどの部位に発生すると重症

化しやすいかを検定した。その結果、腋窩のみ重症度と相関があった。 $(\chi^2=8.6378, P=0.03452 < 0.05)$  臀部に症状を持つ症例が多かったが、重症度との相関はなかった。腋窩、鼠径部、臀部の病変の発生率は、男性でそれぞれ 49/219 名 (22.4%)、19/219 名 (8.7%)、162/219 名 (66.2%)、31/81 (38.3%) であった。女性は 24/81 名 (29.6%)、17/81 名 (21.0%) であった。腋窩、鼠径部、臀部の病変の有無は性別と関連していた ( $\chi$  二乗検定；いずれの部位も  $p < 0.001$ )。

これらの結果は日本皮膚科学会の英文誌である Journal of Dermatology に掲載された。

さらに、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 QoL 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。

令和 2 年 3 月現在までに 16 施設 51 名の患者のデータを収集した。男性 39 名、女性 12 名であり、平均年齢  $45.02 \pm 12.17$  歳であった。7 名に家族歴があった。平均罹病期間は  $184.4 \pm 152.1$  か月であった。Hurley 重症度分類は I：7 名、□：15 名、□：29 名であった。改変 Sartorius スコアは平均  $86.0 \pm 22.6$  点であった。DLQI は平均  $9.38 \pm 8.65$  であった。改変 Sartorius スコアは軽度の相関関係があった(スピアマンの順位相関係数 = 0.381,  $p < 0.01$ )。

SF-36v2 の各要素の平均値はすべての項目において健常人の値を下回っていた(図 4)。身体機能：39.7、日常役割機能(身体)：41.4、体の痛み：38.7、全体的健康観：38.8、活力：43.3、社会生活機能：42.2、日常生活機能(精神)：41.7、心の健康：37.4 であった。

さらに、診療ガイドラインを作成し、日本皮膚科学会と連携してブラッシュアップし、最終版を治療指針として日本皮膚科学会雑誌に掲載した。

#### ゴーリン症候群・カウデン症候群：

両疾患の診断基準案と重症度分類試案を用いて一

次調査および二次調査を行った。

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。ゴーリン症候群の、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。

カウデン症候群は、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。

穿孔性皮膚症・スタージ・ウェーバー症候群：

穿孔性皮膚症については、ワーキンググループが設置され、皮膚科専門医7名が選出された。そして診断基準・重症度分類を含んだ診療ガイドラインが完成し、現在、日本皮膚科学会に提出して検討中である。

スタージ・ウェーバー症候群の新規診断基準・重症度分類が完成し、HPにも掲載された。スタージ・ウェーバー症候群の原因遺伝子であるGNAQ遺伝子の異常を臨床的に確認している。さらに成人例を集計し、遺伝子と臨床との相関を検討した。学会発表（第389回日本皮膚科学会宮城地方会学術大会2020年2月29日 宮城県建設会館）した（しかし、新型コロナウイルス(COVID-19)問題で中止となった）、2020年3月22日のスタージ・ウェーバー症候群の家族会を順天堂大学医学部脳外科・てんかんセンター長菅野 秀宣先生と共同開催であった（しかし、新型コロナウイルス(COVID-19)問題で中止となった）。

遺伝性毛髪疾患：

令和元年度には、LSS遺伝子変異による非症候性乏毛症（short and loose anagen hair syndromeという病名を提唱）についての情報を診断基準に追記した。

遺伝子解析については、山口大学医学部附属病院皮膚科外来を受診した遺伝性毛髪疾患の患者について、令和元年度に計21名（平成30年度の解析で変異が同定されなかった3名を含む）の遺伝子検査を実施した。多くは非症候性の先天性縮毛症でありLIPH遺伝子に変異が同定された。遺伝子変異の種類と臨床

症状の重症度に明らかな相関関係を認めなかった。また、低汗性外胚葉形成不全症やClouston症候群などの症候性の患者計7名についても解析を行い、6名の遺伝子型を決定した。令和元年度には、非症候性乏毛症の3名の患者がlanosterol synthase (LSS) 遺伝子に機能喪失型変異を複合ヘテロ接合型で保有していることを明らかにした。LSS遺伝子変異による先天性乏毛症は本邦では過去に報告がない新知見である。3名の患者全員が、数ミリ長の極めて細い軟毛しか頭皮に生えず、牽引試験陽性という特徴を示し、他の先天性乏毛症とは異なる臨床症状を示すことがわかった。

また、令和元年度に、全国の計114の医療機関の皮膚科を対象にして、遺伝性毛髪疾患に関する一次調査を実施した。調査票を送付した114施設の中で計82施設から回答を得た。82施設中42施設が、2016年4月から2019年3月の3年間に遺伝性毛髪疾患の患者が受診したと回答した。42施設の患者の合計数は211名であり、161名が非症候性で50名が症候性だった。

疣贅状表皮増殖異常症 (EV)：

令和元年度も、EV症例の遺伝子診断を継続し、一部にTMC8の変異を同定した。TMC6/8に変異が認められなかったEV疑い症例において、他の原因遺伝子として候補に挙げられるRHOH、CORO1A、IL-7、STK4、DOCK8について遺伝子診断法を確立し、変異の有無を検索したが、いずれにも変異は同定されなかった。国内656の皮膚科専門医研修施設を対象にEV症例の診療実績に関する一次アンケートを行ったところ、376施設（回収率57%）から回答があり、2018年3月末までの過去3年間に29例のEV症例が存在することが明らかになった。

新谷歩先生の研究：

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、およ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、「REDCap」を使

用してレジストリデータの収集が可能であるとの判断に至った。

さらに、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」システムに構築した。構築したシステムに対して実運用が可能かの検討を行い、それぞれの疾患領域において新規データの収集を可能とする為の具体的な手順についての確認を行った。

## D．考察

令和元年度も、本研究班で研究する皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患、10疾患群(25疾患)について、厚生労働省政策研究を中心にさまざまな臨床研究を進めた。

まず、研究の進捗、研究結果、問題点などについて、まず、総括的に考察する。

すなわち、令和元年度も、指定難病を中心に多くの疾患について、厚生労働省担当者、医療関係者、患者への医療情報提供などで厚生労働省政策に貢献できた。また、全疾患において、日本皮膚科学会などと連携し診断基準と重症度分類を作成・改定し、かなり完成した診断基準・重症度分類を策定することができた。さらに、大多数の疾患において、全国疫学調査などの疫学研究を施行した結果、我が国の患者状況を把握することができた。この情報は以下にのべるレジストリ作成にも有用なものとなった。

さらに、多くの疾患について臨床ガイドラインの作成を開始した。その結果、化膿性汗腺炎の臨床ガイドライン・治療指針を日本皮膚科学会雑誌に掲載することができた。さらに、掌蹠角化症・掌蹠角化症症候群および穿孔性皮膚症については現在日本皮膚科学会と連携してブラッシュアップ作業を行っており、早期に日本皮膚科学会雑誌に掲載できることがきたされる。

指定難病のコケイン症候群と家族性良性慢性天疱瘡については、医療統計学を専門とする研究分担者の新谷歩先生のご指導のもと、REDCapシステムを用いたレジストリを作成することができた。今後、他の多くの疾患についても、REDCapシステムを用いたレジストリ作成を進める予定である。同時に、

多くの疾患について、生体資料などのレポジトリを拡充できた。

また、一部の重要疾患については新規指定難病の指定のための作業を進めており、今後申請予定である。

しかしながら、研究経過や研究成果は各疾患群で大きく異なるので、その考察も各疾患で異なる。以下に、各疾患群および各疾患について考察を詳細に記載する。

自己炎症性皮膚疾患：

まず、本研究班が主体的に研究している、ウェーバー・クリスチャン症候群(WCD)、スイート病、シュニッツラー症候群、顆粒状C3皮膚症(GCD)について、令和元年度の研究の考察を述べる。WCDについては、以前日本皮膚科学会として疾患単位として承認できないという回答を得ており、今回の新たな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ことを予定していたが、調査に用いた診断基準を満たすものはWCS5例中1例しかなく、やはり独立した疾患単位とするには根拠が乏しい印象もあり、更なる検討を要すると思われる。

十分な症例数が得られたスイート病については、基礎疾患の有無・その内容によって分け、診断基準案の各項目について詳細な検討を行った。その結果、基礎疾患のあるのが特徴と考えられてきたが、約2/3は基礎疾患のない特発性と呼ぶべきものであったが、基礎疾患のあるものと比べ特に突出した特徴は見られなかった。基礎疾患の有無にかかわらず、いくつかの診断項目については満たさない症例が無視できない程度に見られ、調査に用いた海外の診断基準を満たすものは全体の半数に満たなかった。今後、回答で不明な点と最終診断について三次調査を行い、調査結果の精度を上げるとともに、学会などで報告された症例についても検討を行い、十分な感度・特異度を持った診断基準を策定する。

シュニッツラー症候群については予想以上に少数しか集まらなかったものの、診断確定例はほぼ正しく診断できており、むしろより詳細な遺伝子解析に

よるモザイク変異の除外と治療法の確立が急務と思われる。今後、回答で不明な点と最終診断について三次調査を行い、調査結果の精度を上げるとともに、学会などで報告された症例についても検討を行う必要がある。

一方、令和元年度より対象に加わった GCD については、全国疫学調査の一次調査が終了し、3 大学 5 病院より、現在診察している患者 5 例と疑われた患者 12 例（このうち GCD が 3 例）が見出された。さらに二次調査を行ない、自験例と学会などでの報告例を含め、臨床的特徴をまとめるとともに、レジストリとレポジトリの構築を進め、病態解明に繋げる必要がある。

次に、他の研究班が主体的に研究している指定難病で、本研究班が皮膚科的な見地から連携している CAPS、BS、TRAPS、NNS、PAPA 症候群の 5 種の遺伝性自己炎症性疾患に関して考察する。これらの疾患の診断基準、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）が主たる研究主体であるが、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ことから、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おいても、それを補完する目的で「自己炎症性皮膚疾患」を対象とした分担研究として調査研究を進めてきた。そのうち CAPS、BS、TRAPS、NNS、PAPA 症候群の 5 疾患の診断基準と重症度基準について日本皮膚科学会の承認も得られた。皮膚科領域で実際にどれくらい患者があり診断治療されているのか全国の大学と大病院を対象に調査を行った結果、CAPS 10 例、BS 9 例を中心に、PAPA 2 例、NNS 4 例、合計 25 例との回答が得られ、皮膚科領域でも相当数の患者が診断加療されている実態が明らかとなった。TRAPS の患者がない一方、家族性地中海熱やシュニツラー症候群と診断された症例もあった。

そこで、さらに自己炎症性疾患ガイドライン班と

本研究班の連携をより明確にするため、自己炎症性疾患ガイドライン班に NNS 担当として参画していた金澤が 5 疾患全ての担当に加わり、診断基準・重症度分類や診療ガイドラインの改定・策定に参画することとした。このうち CAPS、BS、TRAPS について Minds に準拠した診療ガイドラインが策定され日本小児リウマチ学会の承認を得て発行されたのに対して、引き続き日本小児科学会・日本リウマチ学会の承認手続きが進められた後に日本皮膚科学会の承認手続きを行う予定となった。さらに、NNS と PAPA 症候群について非 Minds でのガイドライン作成を提案し、これらの担当(NNS は責任者)となり、作成作業を行い、論文化を進めている。また各疾患の診断基準と重症度基準の改定作業に日本皮膚科学会からの要望を反映させるべく議論を行ったが、改定時期は未定である。

凍瘡様皮疹が目立つ NNS 類似未診断症例の遺伝子診断により、*TREX1* 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）を見出した。鑑別疾患として重要と考える。また同様の背景を持つ神奈川の小児例において、これまでに疾患との関連の報告がない遺伝子 X の複合ヘテロ変異を同定した。X のノックアウトマウスは I 型インターフェロン産生亢進による各種炎症症状を来すことが既に報告されており、本症例もこれによる新規遺伝性インターフェロン異常症と想定され、現在解析を進めている。また、WCS と診断されている長崎の症例について *PSMB8* 変異検索を行ったが変異なく、発育発達は問題ないが、大脳基底核石灰化を認め、IFN 異常症が示唆され、プロテアソーム関連パネル遺伝子解析・エキソーム解析を進めている。

最後に、令和2年4月より、難病適応となっている遺伝性自己炎症性疾患それぞれについて遺伝子検査が保険適応となったことから、相談症例に対してはかずさ遺伝子検査室での検査を勧め、診断目的に当研究室で遺伝子解析を行うことは終了する。

コケイン症候群（CS）：

CS患者の臨床像には多様性がみられる。これまで

CSは高発癌性ではない遺伝性光線過敏症であると考えられていたが、令和元年度に、研究分担者が経験した□型CSの高齢症例で露光部に皮膚癌の発生を認めたことから、CSも紫外線による高発癌が起りやすい病態であることを示唆する。

CS 患児をもつ両親の QOL は身体面でも精神面でも低いことが確認できた。この低下は父親より母親、一人より複数の患児をもつ親で低い傾向がみられた。遺伝性疾患患者、難病患者の QOL が低下することは知られているが、患者の両親も患者同様に低い QOL 状態を余儀なくされていることが明らかになった。

CSの患者家族会は同じ病気の子どもをもつ親同士が、「ひとつの家族内だけで悩まず病気の知識や日頃の生活の工夫、医療の情報を共有しよう」、「生活・医療環境がより良くなるよう情報発信しよう」というコンセプトのもとに活動を継続している。その活動には医師との双方向の関わりが重要である。

#### 掌蹠角化症・掌蹠角化症症候群：

平成 30 年度に、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）、血小板減少症をとも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。

令和元年度はこれら上記の症候群に付け加えて、難聴をともなう豪猪皮状魚鱗癬、Bart-Pumphrey 症候群、KLICK 症候群、Clouston 症候群、Naegeli-Franceschetti-Jadassohn 症候群、歯爪真皮異形成症、Schöpf-Schultz-Passarge 症候群、皮膚脆弱症候群、Huriez 症候群、Cowden 病（Cowden 症候群 1 型）をあらたに掌蹠角化症症候群に属する疾患として選んだ。文献を読み込んでこれらの疾患の原因遺伝子、その臨床的・病理組織学的特徴について調査をおこなった。個々の疾患がすべて掌蹠角化症を合併すること、他臓器の異常をともなうことが確認できた。

これらの疾患のうちいくつかは、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ため、患者の生命予後に関係することが分かった。これらの疾患は原因遺伝子も解明されているため次世代シーケンサーの普及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。

#### 家族性良性慢性天疱瘡（HHD）、ダリエ病（DD）：

令和元年度に行った HHD のエビデンスの質的統合によるシステマティックレビューにより以下の結果が得られた。

HHD はその臨床的特徴から治療効果が比較検討しにくく RCT は困難であり、多数の症例報告と小規模な症例集積研究報告がある。

一般的治療法のうち、局所コルチコステロイドがファーストラインであり、全ての局所治療法の中で最も裏付けデータがある。A 型ボツリヌス毒素はエビデンスより、低コストならばファーストライン治療に含めるべきとされるがセカンドライン治療とした。同じく経口抗コリン薬も理論的にはボツリヌス毒素と同様であるもののさらに検討する必要がある。薬物全身投与の治療では、経口抗菌薬は有用性に関するエビデンスが最も多い。ファーストラインと併用すると、抗菌効果と局所の抗炎症作用の効果によりテトラサイクリン系抗菌薬も有用性を示す可能性がある。機器治療では連続波炭酸ガスレーザー療法が最もエビデンスがあり、一次治療に反応しない患者の代替手段として使用でき、その有用性からセカンドライン療法として位置付けたい。新規治療法のうち、低用量ナルトレキソンはエビデンスが多く、低コストで深刻な副作用がない点で優れていると考えられた。

#### 疱疹状皮膚炎：

対象患者が 1 名しか集まらなかったため、セリアック病の合併率を検討できなかった。その 1 名はセリアック病を合併していなかった。

以下にこれまでに作成した疱疹状皮膚炎の疾患概

要を記す。

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。

化膿性汗腺炎 :

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

QOL の解析において DLQI は平均  $9.84 \pm 8.88$  と他の皮膚疾患 (蕁麻疹 :  $4.8 \pm 5.1$ 、アトピー性皮膚炎 :  $6.1 \pm 5.5$ 、尋常性乾癬 :  $4.8 \pm 4.9$ 、Itakura A et al. J Dermatol. 45: 963-70, 2018 より引用) と比べて高値であった。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り、重症な患者ほど QoL が障害されていることが示唆された。

SF-36v2 は現在最も国際的に使用されている健康関連 QoL 尺度であり、疾患の種類に限定されない包括的 QoL 尺度である。今回の調査ではすべての下位尺度が日本人健常人の値より低いことが分かり、化膿性汗腺炎患者の QoL が様々な面から障害されていることが示唆される。

本邦では家族性化膿性汗腺炎患者は少ないが、今後作成した診断基準の妥当性を実際の患者のデータを使って評価する必要がある。

ゴーリン症候群・カウデン症候群 :

令和元年度は、第二次調査の結果について統計学的解析をすすめるとともに、日本小児科学会担当者とさらに議論して重症度分類案を作成した上で、第三次調査にむけての準備をおこなった。今後は、第三次調査を行いより完全な重症度分類を確立する予定である。

穿孔性皮膚瘻・スタージ・ウェーバー症候群 :

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、穿孔性皮膚症の診断基準・重症度分類そして診療ガイドラインの提案は、診療や臨床研究へつながる。

ステージ・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。さらに患者会の開催でより臨床へ貢献していく。

遺伝性毛髪疾患：

本研究を通じて、非症候性だけでなく、症候性および多毛症についての項目も診断基準・重症度分類に加えたことで、より充実した内容になった。また、遺伝子解析を実施した患者の約7割がLIPH遺伝子変異による非症候性縮毛症だったことから、本邦において最も高頻度で存在する遺伝性毛髪疾患であることが強く示唆された。一方、その他の非症候性の疾患や症候性の患者も少なからず存在するので、各疾患の臨床症状の特徴と原因遺伝子について整理し、ガイドライン作成の際に反映させることが望ましい。

疣贅状表皮増殖異常症（EV）：

令和元年度を含めた研究期間中に遺伝子診断によるEVの確定診断を得た症例は2例であったが、医学中央雑誌のデータベースにおいても過去3年間のEV症例の報告はなく、本疾患の稀少性を示していると思われる。EVが疑われても既知の原因遺伝子、あるいは候補遺伝子に変異が見つからない症例は、ほかの未知の遺伝子の変異が原因であると推測される。全国疫学調査の結果、過去3年で29例のEV症例が本邦に存在するが、他の常染色体劣性遺伝子疾患と比較してもまれな症例であるといえ、EVと診断がなされていない症例が数多く存在する可能性が考えられる。

新谷歩先生の研究：

希少疾患の場合であっても、REDCapを使用したデータ収集システムを構築することが可能ではあるが、希少疾患の場合、どの施設で症例が発生するのか事前に予想する事が出来ず、入力についての周知、

新規症例を入力する為の倫理委員会の承認の手続が煩雑である点が今後の課題となる。

## E．結論

令和元年度に、本研究班で研究する皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患、10疾患群(25疾患)について、上記のように、厚生労働省政策研究を中心にさまざまな臨床研究を進めた結果、多くの成果上げることができた。その成果および考察も上記に述べたとおりである。

以下に、令和元年度の本研究を統括した研究代表者の立場から、簡単に本研究の総括を述べる。

令和元年度も年間を通じて、指定難病を中心に多くの疾患について厚生労働省政策に貢献できた。また、全疾患についてほぼ完成に近い診断基準・重症度分類を策定することができたが、今後さらに更改する必要がある。さらに、大多数の疾患において全国疫学調査などの疫学研究を施行した。その結果、それらの疾患について、我が国の患者数、診断法、診断の困難性、治療方法、QOLなどの状況を把握することができ、これらの情報は、今後の厚生労働省政策に重要と考えた。さらにいくつかの疾患については、レジストリを作成し、さらに、レポジトリも拡充できた。これらも今後のいろいろな研究に有用となる。

さらに、多くの疾患について臨床ガイドラインの作成を開始することができた。化膿性汗腺炎の臨床ガイドライン・治療指針を日本皮膚科学会雑誌に掲載し、他疾患についても現在日本皮膚科学会と連携してブラッシュアップ作業を行っており、早期の掲載が期待される。しかし、臨床ガイドラインの作成が開始されていない疾患もあり、それらの疾患について、臨床ガイドライン作成のための作業を拡充する必要がある。

また、一部の重要疾患については新規指定難病の申請の予定である。

しかしながら、研究経過、研究結果に基づく結論は各疾患群で異なるので、以下に、各疾患群および各疾患について得られた結論について詳細に記載する。



自己炎症性皮膚疾患：

本分担研究により、皮膚科領域での自己炎症性皮膚疾患（WCS、スイート病、シュニッツラー症候群、GCD、CAPS、BS、TRAPS、NNS、PAPA 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。

コケイン症候群（CS）：

CS患者では臨床的に大きな多様性がある。加齢という時間軸を考慮すれば、CSもXPと同様に高発癌性疾患であると言える。さらにCS患者（特に□型）ではXP様の色素異常が進行抑制や、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。

小児遺伝医療の現場においてはCS患児のみならず患児の親に対してもきめ細かなケアが必要であることが示唆された。

CS患者家族会は新規にCSと診断された患者家族には有益な情報が得られる機会となっている。医師としてはCS患者家族会への間接的かつ継続的な支援が家族会の維持、発展のために重要であることが確認された。

掌蹠角化症・掌蹠角化症候群：

今回われわれの研究は掌蹠角化症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。

家族性良性慢性天疱瘡（HHD）・ダリエ病（DD）：

HHD 治療のエビデンスの質的統合によるシステムティックレビューとして、エビデンスの評価とクリニカルクエストに基づいた HHD の診療ガイドライン策定のために、症例報告や症例集積研究に基づいたエビデンスの質的統合によるシステムティックレビューを行なった。本疾患に対する一般的治療法と新規治療法について評価し、治療アルゴリズム案を作成した。

疱疹状皮膚炎：

令和元年度の本研究では、セリアック病の合併率を明らかにすることができなかった。よって、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

どうかについての指針は得られなかった。

化膿性汗腺炎：

令和元年度の研究から、化膿性汗腺炎は海外と比べると重症者が多い、家族歴が少ないなど患者背景が異なる。また、DLQI と SF-36v2 という QoL 尺度を用いた調査で化膿性汗腺炎患者の QoL が低いことが分かった。

海外とは異なる背景、QoL が障害されていることから、本邦に適応したガイドラインの整備が望まれる。現在、複数の施設と共同で化膿性汗腺炎の診療指針を作成中である。

今後、作成した家族性化膿性汗腺炎診断基準の妥当性を評価する。

ゴーリン症候群・カウデン症候群：

令和元年度は、昨年度までに、主に文献を参考に作成してきたゴーリン症候群・カウデン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、今後提出をめざしている。

穿孔性皮膚症・スタージ・ウェーバー症候群：

穿孔性皮膚症の統一した診断基準・重症度分類・診療ガイドラインの完成は広く診療の発展に貢献できる。

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、早期発見・早期診断、さらに遺伝子治療や出生前診断への応用が可能となる。さらに患者への啓蒙がすすんでいる。

今回の研究により、これらの疾患について臨床研究が確立される。

遺伝性毛髪疾患：

遺伝性毛髪疾患について、非症候性・症候性・多毛症を全て含む診断基準および重症度分類を作成した。今後、診療ガイドラインの作成に向けてさらに本疾患に関する情報を集積する必要がある。

疣贅状表皮増殖異常症：

国内の疣贅状表皮増殖異常症確定診断症例は非常に少なく、今後も引き続き症例の収集と遺伝子診断による確定診断が必要であり、詳細な診療情報を得るために、二次疫学調査が必要である。稀少疾患のため認知度が低く、診療ガイドラインの策定が求められる。

新谷歩先生の研究：

症例が少なく、また発症地も日本全国に及ぶ稀少疾患データ収集・管理における運用側の業務負担を軽減する為に「REDCap」を使用したデータ収集を行う事は非常に有用であることが分かった。

## F．健康危険情報

なし

## G．研究発表

### 1. 論文発表

(英文)

1. Matsumoto T, Nakamura S, Ishii N, Umemoto N, Kawase M, Demitsu T, Hashimoto T. Erythrodermic linear IgA/IgG bullous dermatosis. *Eur J Dermatol*. 2019;29(2):220-221.
2. 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*. 2019; 46(4): e140-e142.
3. Solimani F, Pollmann R, Ishii N, Eming R, Hashimoto T, Schmidt T, Hertl M. Diagnosis of anti-laminin  $\gamma$ -1 pemphigoid by immunoblot analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019; 33(4): 735-741.
4. Miyagawa F, Nakajima A, Ohyama SI, Aoki Y, Nishikawa M, Nakamura Y, Hashimoto T, Asada H. Mucosal lichen planus mimicking mucosal lesions in Stevens-Johnson syndrome after nivolumab therapy. *Acta Derm Venerol*. 2019 Jun 1;99(7):687-688.
5. Curto-Barredo L, Segura S, Ishii N, Hashimoto T, Mascaró-Galy JM, Espinet B, Besses C, Pujol RM. Pemphigus-like hypereosinophilic syndrome with FIP1L1-PDGFR $\alpha$  fusion gene: A challenging and uncommon clinical presentation. *J Dermatol*. 2019; 46(6): 531-534.
6. Solimani F, Maglie R, Pollmann R, Schmidt T, Schmidt A, Ishii N, Tackenberg B, Kirschbaum A, Didona D, Pickert J, Eming R, Hashimoto T, Hertl M. Thymoma-Associated Paraneoplastic Autoimmune Multiorgan Syndrome-From Pemphigus to Lichenoid Dermatitis. *Front Immunol*. 2019 Jun 21; 10:1413.
7. Hashimoto T, Nakahara H. Immunological diagnostic methods in oral mucosal diseases. *Br J Dermatol*. 2019; 181(1):9-10.
8. Tani N, Sugita K, Ishii N, Wakumoto K, Hashimoto T, Yamamoto O. Juvenile pemphigus vulgaris manifesting as vegetating skin lesions. *Clin Exp Dermatol*. 2019; 44(5): 559-561.
9. Iranzo P, Ishii N, Hashimoto T, Alsina-Gibert M. Nonclassical pemphigus with exclusively IgG anti-desmocollin 3-specific antibodies. *Australas J Dermatol*. 2019; 60(3): e217-e219.
10. Kokubu H, Takahashi T, Tateishi C, Tsuruta D, Hashimoto T, Tanaka T, Fujimoto N. Serological investigation of bullous scabies and review of the published work. *J Dermatol*. 2019; 46(9): e324-e325.
11. Nishiyama C, Tateishi C, Hashimoto T, Nishida M, Imanishi A, Shiratori T, Maekawa N, Tsuruta D, K. Fukai K. Exacerbation of well-controlled bullous pemphigoid by the administration of a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor. *Clin Exp Dermatol*. 2019; 44(7): 830-832.
12. Seo SH, Kim JH, Hashimoto T, Ishii N, Kim SC. Pharyngeal obstruction due to hemorrhagic bullae in a patient with anti-BP180-type mucous

- membrane pemphigoid associated with acquired hemophilia A. *J Dermatol.* 2019; 46(10): e375-e376.
13. Aoki Y, Miyagawa F, Miyashita K, Nishimura Y, Hashimoto T, Asada H. Nivolumab-associated bullous pemphigoid reactions involving multiple epitopes. *Eur J Dermatol.* 2019; 29(5): 552-554.
  14. Matsui Y, Makino T, Ishii N, Hashimoto T, Shimizu T. Detection of IgG antibodies to BP180 NC16a and C-terminal domains and LAD-1 in nivolumab-associated bullous pemphigoid. *Eur J Dermatol.* 2019; 29(5): 554-555.
  15. Ishikawa T, Munetsugu T, Shinada Y, Yonekura Y, Fujimoto N, Ishii N, Hashimoto T, Satoh T. Intercellular IgA dermatosis aggravated during pregnancy. *Eur J Dermatol.* 2019; 29(5): 551-552.
  16. Ashida H, Hamada T, Hosokawa Y, Hashimoto T, Nishie W, Ishii N, Nakama T, Kanno T, Ikeda M. Refractory Pemphigoid with Autoantibodies to Both BP230 and Laminin gamma1. *Acta Derm Venereol.* 2019; 99(12): 1172-1173.
  17. Iwakura R, Oiso N, Tateishi C, Suzuki M, Uchida S, Yanagihara S, Hashimoto T, Tsuruta D, Kawada A. Pemphigus foliaceus progressing to bullous pemphigoid. *J Dermatol.* 2019; 46(11): e424-e426.
  18. Hashimoto T, Kanazawa N, Inoue N. Anticomplement therapy in bullous pemphigoid. *Br J Dermatol.* 2019; 181(3): 448-449.
  19. Yang A, Xuan RR, Melbourne W, Hashimoto T, Uzun S, Daneshpazhooh M, Yamagami J, Di Zenzo G, Mascaro JM, Marmoude H, Pastsatsi A, Drenovska K, Vassileva, Murrell DF. Inter-rater reliability of the BIOCHIP indirect-immunofluorescence dermatology mosaic in bullous pemphigoid and pemphigus patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019; 33(12): 2327-2333.
  20. Togo S, Ozawa K, Fujii A, Tanii T, Tsuruta D, Ishii N, Hashimoto T, Tadokoro T, Isei T. Neutrophil-rich Variant of Persistent Bullous Grover's Disease. *Acta Derm Venereol.* 2019; 99(13): 1282-1283.
  21. Miyagawa F, Arima A, Iwasa K, Ishii N, Hashimoto T, Asada H. Pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy with blister formation resembling herpes gestationis. *Eur J Dermatol.* 2019; 29(6): 669-671.
  22. Minakawa S, Matsuzaki Y, Hashimoto T, Ishii N, Nishie W, Kayaba H, Sawamura D. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor-associated anti-laminin- $\gamma$ 1 (p200) pemphigoid in a patient with psoriasis vulgaris. *J Dermatol.* 2019; 48(1): e25-e26.
  23. Slutsky Bank E, Baniel A, Shehadeh W, Gat A, Matz H, Ishii N, Hashimoto T, Sprecher E, Zeeli T. Bullous pemphigoid distributed above the injury level in a paraplegic patient. *Clin Exp Dermatol.* doi: 10.1111/ced.14162. [Epub ahead of print]
  24. Schauer F, Ishii N, Mockenhaupt M, Bruckner-Tuderman L, Hashimoto T, Kiritsi D. Radiation-associated pemphigus vulgaris in a patient with preceding malignancy: treatment with rituximab as a valuable option. *Front Immunol.* 2020; 10: 3116.
  25. Taki T, Takeichi T, Kono M, Sugiura K, Sugimura Y, Ishii N, Hashimoto T, Akiyama M. A patient with bullous pemphigoid with mucosal involvement serologically positive for anti-BP230 autoantibodies only. *Br J Dermatol.* 2020; 182(1): 221-223.
  26. Hasegawa A, Shinkuma S, Katsumi T, Kasahara N, Ito K, Ujiie H, Ishii N, Hashimoto T, Abe R. Localized bullous pemphigoid recurring at different sites: two case reports. *Eur J Dermatol.* doi: 10.1684/ejd.2019.3672. [Epub ahead of print]
  27. Hayashi M, Tsunoda T, Sato F, Yaguchi Y, Igarashi M, Izumi K, Nishie W, Ishii N, Okamura K, Suzuki T and Hashimoto T. Clinical and immunological characterisation of 14 cases of dipeptidyl peptidase 4 inhibitor-associated bullous pemphigoid: a single centre study. *Br J Dermatol.* 2020; 182(3):

806-807.

28. Tomura Y, Osada SI, Noto M, Ishii N, Hashimoto T and Manabe M. Nodular Formation in Anti-laminin gamma1 Pemphigoid. *J Dermatol.* 2020; 47(3): e80-e82.
29. Murrell DF, Peña S, Joly P, Marinovic B, Hashimoto T, Diaz LA, Sinha AA, Payne AS, Daneshpazhooh M, Eming R, Jonkman MF, Mimouni D, Borradori L, Kim SC, Yamagami J, Lehman JS, Saleh MA, Culton DA, Czernik A, Zone JJ, Fivenson D, Ujiie H, Wozniak K, Akman-Karakaş A, Bernard P, Korman NJ, Caux F, Drenovska K, Prost-Squarcioni C, Vassileva S, Feldman RJ, Cardones AR, Bauer J, Ioannides D, Jedlickova H, Palisson F, Patsatsi A, Uzun S, Yayli S, Zillikens D, Amagai M, Hertl M, Schmidt E, Aoki V, Grando SA, Shimizu H, Baum S, Cianchini G, Feliciani C, Iranzo P, Mascaró JM Jr., Kowalewski C, Hall R, Groves R, Harman KE, Marinkovich MP, Maverakis E, Werth VP. Diagnosis and Management of Pemphigus: recommendations by an International Panel of Experts. *J Am Acad Dermatol.* 2020; 82(3): 575-585.
30. Riera-Monroig J, Iranzo P, Ishii N, Hashimoto T, Mascaró JM Jr. Persistence of anti-envoplakin and anti-periplakin antibodies in a case of paraneoplastic pemphigus 20 years after remission. *Br J Dermatol.* 2020; 182(3): 797-798.
31. Shirai T, Kiniwa Y, Ishii N, Hashimoto T, Senoo Y, Urushihata K, Ashida A, Okuyama R. Paraneoplastic pemphigus associated with Waldenström's macroglobulinaemia. *J Dermatol.* doi: 10.1111/1346-8138.15289. [Epub ahead of print]
32. Kaneko R, Tsunemi Y, Nakamura K, Kuramochi A, Tsuchida T, Koga H, Hashimoto T. A case of concurrent intercellular IgA dermatosis and linear IgA/IgG bullous dermatosis. *Australas J Dermatol.* 2020. doi: 10.1111/ajd.13264. [Epub ahead of

print]

33. Sadik CD, Schmidt E, Zillikens D, Hashimoto T. Recent progresses and perspectives in autoimmune bullous diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2020. in press.

## (和文)

1. 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.* 2019; 129: 537-542.
2. 橋本隆, 金澤伸雄, 井上徳光, 鶴田大輔. GCD/自己炎症性水疱症. *MB Derma.* 2020; 293: 63-69.

## 2. 学会発表

1. Takashi Hashimoto : Basic and clinical studies on autoimmune bullous diseases 第二回国際美容臨床皮膚科学会 : 2019.5.10-12 タイ、バンコク
2. Takashi Hashimoto : Paraneoplastic pemphigus 世界皮膚科学会 : 2019.6.10-15 イタリア、ミラノ
3. S. Goletz, M.M. Holtsche, N. van Beek, T. Hashimoto, G. Di Zenzo, D. Zillikens, C. Prost-Squarcioni, A. Hovnanian, E. Schmidt : Comparison of different diagnostic tools in Epidermolysis bullosa acquisita Annual Meeting for European Society of Dermatological Research : 2019.9.18-21 フランス、ボルドー
4. S. Emtenani; J.-G. Johns; A. Recke; J. Langenhan; L. Komorowski; C. Probst; J. E. Hundt; T. Hashimoto; D. Zillikens; E. Schmidt; R. J. Ludwig; C. M. Hammers : Pathogenicity of anti-desmoglein 3 IgA1 autoantibodies is Fc-dependent in IgA pemphigus Annual Meeting for European Society of Dermatological Research : 2019.9.18-21 フランス、ボルドー
5. Takashi Hashimoto : AI in Dermatology Asia Derma 2019 : 2019.10.31-11-2 シンガポール
6. Takashi Hashimoto : Latest complication and diagnostic methods for immunobullous diseases

Asia Derma 2019 : 2019.10.31-11-2 シンガポール

7. Takashi Hashimoto : Current understanding of paraneoplastic pemphigus Asia Derma 2019 : 2019.10.31-11-2 シンガポール

## **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（難治性疾患政策研究事業）  
令和元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（ウェーバー・クリスチャン症候群など）

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 講師  
国本 佳代 和歌山県立医科大学医学部皮膚科 助教  
濱本 千晶 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 大学院生  
鎗山あずさ 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  
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、自己炎症性皮膚疾患のうち、本研究班独自の研究対象であるウェーバー・クリスチャン症候群、スイート病、シュニッツラー症候群の3疾患について、全国皮膚科疫学調査の二次調査を行い、各疾患患者の詳細な病状を把握するとともに、調査に用いた診断基準案の妥当性について検討した。さらに、本年度から対象疾患に加わった顆粒状 C3 皮膚症について、全国皮膚科疫学調査の一次調査を行ない、患者数を把握した。中條・西村症候群(NNS)、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(PAPA)症候群の5疾患については、「自己炎症性疾患とその類縁疾患の診断基準、重症度分類、診療ガイドライン確立に関する研究」班と連携し、NNSとPAPA症候群の診断基準の改定、非MINDS診療ガイドラインの策定作業を進めた。

### A. 研究目的

自己炎症性皮膚疾患のうち、本研究班独自のウェーバー・クリスチャン症候群(WCS)、スイート病、シュニッツラー症候群、さらに本年度から対象となった顆粒状 C3 皮膚症について、本邦皮膚科における診療実態を明らかにし、その実態に即した診断基準・重症度分類・診療ガイドラインを策定する。すでに

難病を取得している中條・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)症候群の5疾患については、主たる研究班と連携し、診断基準・重症度分類・診療ガイドラインの改定・策定をおこなう。

## B. 研究方法

- 1) 和歌山県立医科大学倫理委員会の承認を得て、WCS、スイート病とシュニツラー症候群について、全国皮膚科一次調査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。集計結果をもとに、調査で用いた診断基準案の妥当性について検討する。
- 2) 本年より対象に加わった顆粒状C3皮膚症(GCD)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。
- 3) 金澤がNNS担当の研究分担者として参加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う。特にNNSとPAPA症候群について、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を進める。
- 4) 自己炎症性皮膚疾患が疑われるも保険適応がないNNSとブラウ症候群に対し、それぞれ*PSMB8*と*NOD2*の変異解析を行う。特にNNSが疑われるも*PSMB8*変異を認めない症例については、さらに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行い、原因遺伝子変異の同定を試みる。

(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。

## C. 研究結果

- 1) 昨年度行った一次調査で診療中・疑い症例ありと回答した施設に対し、各症例(疑い例を含み、WCS 10例、スイート病 185例、シュニツラー症候群 6例)についてより詳細な症状・検査結果・治療経過を把握するための二次調査を5月に行なった。回答が得られたWCS 5例、スイート病 104例、シュニツラー症候群 6例について集計したところ、調査に用いた診断基準案を満たすものは、スイート病で 42/94例、シュニツラー症候群で 3/6例、WCSで 1/5例のみであった。さらに、スイート病について、診断基準案の各項目について細かく検討したところ、「合併症のない」症例が 67/98例と圧倒的に多いこと、「有痛性でない」症例が約 1/3、「血管炎がある」症例が約 1/3、「発熱があっても 38℃未満」の症例が約 1/6、「白血球高値を示さない」症例が半数弱あり、白血球高値でも「左方移動がある」症例は約 1/3のみ、さらに少数ながらステロイド無効あるいはヨウ化カリウム無効の一群が存在することが判明した。以上の結果を踏まえ、本邦の現状に見合った診断基準案の策定中である。
- 2) 以下のように、GCDの概要と診断基準案を策定した。

### 顆粒状 C3 皮膚症

#### <概要>

顆粒状 C3 皮膚症は、2016 年に橋本、藤田らによって提唱された新しい水疱性皮膚疾患である。  
 (1) 臨床的に主としてジューリング疱疹状皮膚炎に類似した水疱・紅斑・湿疹様の皮膚病変を示し、  
 (2) 組織学的に主として好中球を主体とし好酸球・リンパ球を混じる炎症性細胞浸潤をともなう表皮下水疱・浮腫と液状性を示し、(3) 生検皮膚の蛍光抗体直接法にて表皮基底層部に C3 と C5b-9 の顆粒状沈着を認めるが、IgA を含め免疫グロブリンや他の補体成分の沈着はなく、(4) 蛍光抗体間接法、免疫ブロット法、ELISA 法など患者血清を用いた検査法にて皮膚に対する自己抗体は検出されず、(5) DDS 内服、低用量のステロイド内服、ステロイド外用に反応する良性的臨床経過を示す、という特徴を示す。  
 以前に C3 疱疹状皮膚炎として報告されたものと同じ疾患である。  
 臨床的な鑑別診断としては、ジューリング疱疹状皮膚炎のほかに、線状 IgA 水疱性皮膚症、水疱性類天疱瘡などの各種自己免疫性水疱症があげられる。

#### <診断基準案>

##### 1. 診断項目

###### 必須項目

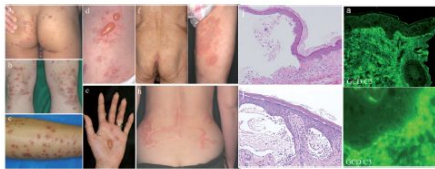
- ① 痒みを伴う水疱・紅斑・湿疹様の皮膚病変
- ② 好中球を主体とし好酸球・リンパ球を混じる炎症性細胞浸潤をともなう表皮下水疱・浮腫と液状性
- ③ 蛍光抗体直接法にて表皮基底層部に C3 と C5b-9 の顆粒状沈着を認めるが、IgA を含め免疫グロブリンや他の補体成分の沈着は認めない
- ④ 蛍光抗体間接法、免疫ブロット法、ELISA 法など患者血清を用いた検査法にて皮膚に対する自己抗体を認めない

###### 参考項目

DDS 内服、低用量のステロイド内服、ステロイド外用に反応する良性的臨床経過を示す

##### 2. 鑑別診断

ジューリング疱疹状皮膚炎のほかに、線状 IgA 水疱性皮膚症、水疱性類天疱瘡などの各種自己免疫性水疱症を鑑別する。



Hashimoto T, Tsuneta D, et al. Granular C3 dermatitis. Acta Derm Venereol 96: 748-53, 2016

全国大学病院と500床以上の大病院の皮膚科355施設に、この疾患概要・診断基準案と調査票を送付し、現在GCDの患者を診察しているか、いる場合は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72施設(59%)と病院91施設(39%)、合わせて163施設(46%)より回答があった。その結果、3大学5病院より、現在診察している患者5例と疑われた患者12例(このうちGCDが3例)あった。

3) 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(詳細は西小森班での報告参照)。また、令和2年度からの遺伝子検査の保険適応追加にあわせ、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。

4) ブラウ症候群が疑われる沖縄の症例について *NOD2* 変異検索を行い、p.R334W を見出した。また、WCS と診断されている長崎の症例について *PSMB8* 変異検索を行ったが変異なかった。発育発達には問題ないが、大脳基底核石灰化を認め、IFN 異常症が示唆されることから、プロテアソーム関連パネル遺伝子解析・エキソーム解析を進めている。

## D. 考察

令和元年度は、本研究班独自の研究対象である WCS、スイート病とシュニッツラー症候群について全国皮膚科疫学調査の二次調査を行い、集計と解析を行った。十分な症例数が得られたスイート病については、基礎疾患の有無・その内容によって分け、診断基準案の各項目について詳細な検討を行った。その結果、基礎疾患のあるのが特徴と考えられてきたが、約 2/3 は基礎疾患のない特発性と呼ぶべきものであったが、基礎疾患のあるものと比べ特に突出した特徴は見られなかった。基礎疾患の有無にかかわらず、いくつかの診断項目については満たさない症例が無視できない程度に見られ、調査に用いた海外の診断基準を満たすものは全体の半数に満たなかった。今後、回答で不明な点と最終診断について三次調査を行い、調査結果の精度を上げるとともに、学会などで報告された症例についても検討を行い、十分な感度・特異度を持った診断基準を策定する。

WCS とシュニッツラー症候群については予想以上に少数しか集まらず、しかも調査に用いた診断基準を満たすものは WCS5 例中 1 例、シュニッツラー症候群 6 例中 3 例しかなかった。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ことを予定していたが、やはり独立した疾患単位とするには根拠が乏しい印象もあり、更なる検討を要すると思われる。一方、シュニツラー症候群については、診断確定例はほぼ正しく診断できており、むしろより詳細な遺伝子解析によるモザイク変異の除外と治療法の確立が急務と思われる。今後、これら 2 疾患についても、回答で不明な点と最終診断について三次調査を行い、調査結果の精度を上げるとともに、学会などで報告された症例についても検討を行う必要がある。

一方、本年より対象に加わった GCD については、全国疫学調査の一次調査が終了し、3 大学 5 病院より、現在診察している患者 5 例と疑われた患者 12 例(このうち GCD が 3 例)が見出された。さらに二次調査を行ない、自験例と学会などでの報告例を含め、臨床的特徴をまとめるとともに、レジストリとレポジトリの構築を進め、病態解明に繋げる必要がある。

また、西小森班との連携事業として、昨年に引き続き、各自己炎症性皮膚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た。令和 2 年 4 月より、難病適応となっている自己炎症性皮膚疾患それぞれについて遺伝子検査が保険適応となったことから、相談症例に対してはかずさ遺伝子検査室での検査を勧め、診断目的に当研究室で遺伝子解析を行うことは終了する。

| 疾患名   | 保険点数   | 最終更新日      |
|---|--------|------------|
| 原発性免疫不全症候群 (documents/tests/insured/K010-04 v8.pdf)           | 8,000点 | 2019.04.02 |
| 高IgD症候群 (documents/tests/insured/K010-05 v7.pdf)              | 5,000点 | 2020.01.14 |
| 化膿性関節炎・壊疽性膿皮症・アクネ症候群 (documents/tests/insured/K010-06 v5.pdf) | 5,000点 | 2019.04.01 |
| クリオピリン関連周期熱症候群 (documents/tests/insured/K010-07 v7.pdf)       | 5,000点 | 2020.01.14 |
| 遺伝性自己炎症疾患 (documents/tests/insured/K010-14 v5.pdf)            | 8,000点 | 2020.01.14 |
| TNF受容体関連周期性症候群遺伝子検査 (documents/tests/insured/K010-32 v1.pdf)  | 3,880点 | 2020.04.01 |
| 中條-西村症候群遺伝子検査 (documents/tests/insured/K010-33 v1.pdf)        | 3,880点 | 2020.04.01 |
| 家族性地中海熱 (documents/tests/insured/K010-34 v1.pdf)              | 3,880点 | 2020.04.01 |
| ブラウ症候群遺伝子検査 (documents/tests/insured/K010-56 v1.pdf)          | 5,000点 | 2020.04.01 |

## 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 (WCS、スイート病、シュニツラー症候群、GCD、CAPS、BS、TRAPS、NNS、PAPA 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事が期待される。

## 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：中條・西村症候群、指定難病ペディア 2019、日本医師会、東京、pp.S180-S181、2019
7. 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、pp.34-35、2019
8. 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
9. 金澤伸雄：プロテアソーム機能異常（プロテアソーム関連自己炎症性症候群）による炎症病態．炎症と免疫、27: 386-391、2019
10. 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 129: 537-542、2019
11. 金澤伸雄．自己炎症性疾患アップデート．Seminaria Dermatologie No.261 マルホ皮膚科セミナー[ラジオ NIKKEI]放送内容集 4-19、2019
12. 金澤伸雄．自己炎症性疾患 - 魅力あふれるフロンティア - 編集企画にあたって．MB Derma 293: 前付 1、2020
13. 国本佳代、金澤伸雄．NNS, PRAAS, ORAS/自己炎症性脂肪萎縮症．MB Derma 293: 33-41、2020
14. 橋本隆、金澤伸雄、井上徳光、鶴田大輔．GCD/自己炎症性水疱症．MB Derma 293: 63-69、2020
15. Kanazawa N, Hara M, Hara T, Kunimoto K, Mikita N, Furukawa F: CO<sub>2</sub> narcosis as a notable cause of premature death in Nakajo-Nishimura syndrome. Mod Rheum Case Rep 3: 74-78, 2019
16. 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
17. 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 109: 744-750, 2019
18. 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* 46: e365-e367, 2019
19. Okuno A, Kanda Y, Nakano H, Kanazawa N, Furukawa F. Therapeutic effects of cyclosporine on Hailey-Hailey disease. *Trends Immunother* 3: 1140, 2019
20. Okuhira H, Nakatani Y, Furukawa F, Kanazawa N. Anaphylaxis to ginger induced by herbal medicine. *Allergol Int* 69: 159-160, 2020
21. Hara T, Mikita N, Ikeda T, Inaba Y, Kunimoto K, Kaminaka C, Kanazawa N, Yamamoto Y, Jinnin M. Psoriatic arthritis induced by anti-programmed death 1 antibody pembrolizumab. *J Dermatol* 46: e466-e467, 2019
22. Noguchi E, Akiyama M, Yagami A, Hirota T, Okada Y, Kato Z, Kishikawa R, Fukutomi Y, Hide M, Morita E, Aihara M, Hiragun M, Chinuki Y, Okabe T, Ito A, Adachi A, Fukunaga A, Kubota Y, Aoki T, Aoki Y, Nishioka K, Adachi T, Kanazawa N, Miyazawa H, Sakai H, Kozuka T, Kitamura H, Hashizume H, Kanegane C, Masuda K, Sugiyama K, Tokuda R, Furuta J, Higashimoto I, Kato A, Seishima M, Tajiri A, Tomura A, Taniguchi H, Kojima H, Tanaka H, Sakai A, Morii W, Nakamura M, Kamatani Y, Takahashi A, Kubo M, Tamari M, Saito H, Matsunaga K. HLA-DQ and RBF1 as susceptibility genes for an outbreak of hydrolyzed wheat allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 144: 1354-1363, 2019
23. Kawaguchi A, Kunimoto K, Inaba Y, Mikita N, Kaminaka C, Kanazawa N, Yamamoto Y, Kakimoto N, Suenaga T, Takeuchi T, Suzuki H, Baba N, Jinnin M. Distribution analysis of infantile hemangioma or capillary malformation on the head and face in Japanese patients. *J Dermatol*, 46: 849-852, 2019
24. Nishiguchi M, Yamamoto Y, Hara T, Okuhira H, Inaba Y, Kunimoto K, Mikita N, Kaminaka C, Kanazawa N, Jinnin M. Difference in distribution of malignant melanoma and melanocytic nevus in the palm and finger. *Biosci Trends*, 13: 361-363, 2019
25. Kanazawa N, Honda-Ozaki F, Saito MK. Induced pluripotent stem cells representing Nakajo-Nishimura syndrome. *Inflamm Regen*, 39: 11, 2019
26. Hashimoto T, Kanazawa N, Inoue N. Anticomplement therapy in bullous pemphigoid. *Br J Dermatol*, 181: 448-449, 2019
27. Shinar Y, Ceccherini I, Rowczenio D, Aksentijevich I, Arostegui J, Ben-Chétrit E, Boursier G, Gattorno M, Hayrapetyan H, Ida H, Kanazawa N, Lachmann HJ, Mensa-Vilaro A, Nishikomori R, Oberkanins C, Obici L, Ohara O, Ozen S, Sarkisian T, Sheils K, Wolstenholme N, Zonneveld-Huijssoon E, van Gijn ME, Touitou I. ISSAID/EMQN best practice guidelines for the genetic diagnosis of monogenic autoinflammatory diseases in the next generation sequencing era. *Clin Chem* 66: 525-536, 2020

28. Kanazawa N. Designation of autoinflammatory skin manifestations with specific genetic backgrounds. *Front Immunol*, 11: 475, 2020
29. Okamoto K, Tojyo I, Shintani Y, Nakanishi T, Mizobata N, Takeda Y, Suzuki S, Ieda S, Ueda M, Kanazawa N, Fujita S. Dental treatment for patients with Nakajo-Nishimura syndrome: Report of three cases. *J Oral Maxillofac Surg Med Pathol* in press
30. Ayaki T, Murata K, Kanazawa N, Uruha A, Ohmura K, Sugie K, Kasagi S, Li F, Mori M, Nakajima R, Sasai T, Nishino I, Ueno S, Urushitani M, Furukawa F, Ito H, Takahashi R. Myositis with sarcoplasmic inclusions in Nakajo-Nishimura syndrome: a genetic inflammatory myopathy. *Neuropathol Appl Neurobiol* in press
31. Nohara T, Yanagi T, Yabe I, Ota N, Kanazawa N, Ujiie H, Kosumi H, Mai Y, Shimizu H. Familial chilblain lupus with *TREX1* mutation and cerebrovascular disease. *Lancet Rheumatol* in press

## 2. 学会発表

### 第118回日本皮膚科学会総会、2019.6.6-6.9、名古屋

金澤伸雄：自己炎症性疾患とは。

### 第68回日本アレルギー学会学術大会、2019.6.14-16、東京

金澤伸雄、中谷友美、神人正寿：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のまとめ。

### 第43回日本小児皮膚科学会学術大会、2019.7.20-21、大宮

金澤伸雄：総論 自己炎症。

### 第2回日本免疫不全・自己炎症学会総会・学術集会、2020.2.15-16、東京

金澤伸雄：プロテアソーム機能異常によるインターフェロノパチー。

鎗山あずさ、中谷友美、神人正寿、金澤伸雄：Sweet 病 全国皮膚科疫学調査のまとめ。

### 10<sup>th</sup> International Congress of FMF and Systemic Auto Inflammatory Diseases 2019, 2018.3.31-4.3, Genoa, Italy

Kanazawa N, Ida H, Kinjo N, Ishikawa T, Nishikomori R: Diagnostic criteria for proteasome-associated autoinflammatory syndromes (PRAASs) including Nakajo-Nishimura syndrome, JMP syndrome and CANDLE syndrome.

Kinjo N, Hamada S, Nakanishi K, 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 autoinflammation and immunodeficiency disease resembling but distinct from Nakajo-Nishimura syndrome.

Ohnishi H, Kataoka S, Muramatsu H, Kadoi E, Kanazawa N, Okada S, Honda Y, Izawa K,

Nishikomori R, Taketani T, Hamazaki J, Murata S, Takahashi Y, Fukao T: A case of novel identified proteasome-related autoinflammation and immunodeficiency syndrome caused by PSMB9 mutation.

Hemmi H, Kanazawa N, Kinjo N, Hamada S, Ohnishi H, Mizushima T, Kinoshita A, Yoshiura KI, Kaisho T. Generation and analysis of mice carrying a novel heterozygous missense mutation of a proteasome subunit, PSMB9, in a patients with autoinflammation and immunodeficiency.

**The 26<sup>th</sup> International Symposium on Molecular Cell Biology of Macrophages, 2019.6.6-7, Tokyo, Japan**

Kaisho T, Hemmi H, Kanazawa N: Defective innate and adaptive immunity in mutant mice carrying a novel heterozygous missense mutation of a proteasome subunit, PSMB9, in a patient with autoinflammation and immunodeficiency.

**International Conference on Sarcoidosis and International Lung Diseases 2019, 2019.10.9-11, Yokohama, Japan**

Kanazawa N, Goto H, Tanaka Y, Hayashi D, Tateishi C, Tsuruta D, Fukai K: Improvement of Blau syndrome with Janus kinase inhibitor.

Nishiguchi M, Kaminaka C, Jinnin M, Kanazawa N, Yasui M, Ito H, Tateishi C, Tsuruta D, Ishii N: Serum ACE level as a marker for active granulomatous inflammation in leprosy.

Koh J, Kanazawa N, Nakanishi M, Fujimoto M, Yamamoto N, Murata SI, Ito H: Painful sarcoid

myopathy in bilateral quadriceps femoris.

**The 44th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, 2019.11.8-10, Aomori, Japan**

Kanazawa N, Nakatani Y, Inaba Y, Kunimoto K, Kinjo N, Hamada S, Mizushima T, Kinoshita A, Yoshiura KI, Hamazaki J, Murata S, Ohnishi H, Orimo T, Hemmi H, Kaisho T: Novel proteasome-related autoinflammation and immunodeficiency disease caused by a distinct heterozygous missense mutation in the PSMB9 gene.

Kanazawa N: Proteasomopathies with autoinflammation.

**The 48th Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology, 2019.12.11-13, Hamamatsu, Japan**

Kanazawa N, Kinjo N, Hamada S, Mizushima T, Kinoshita A, Yoshiura KI, Hamazaki J, Murata S, Ohnishi H, Orimo T, Hemmi H, Kaisho T: Novel proteasome-related autoinflammation and immunodeficiency disease caused by a distinct heterozygous missense mutation in the PSMB9 gene.

Hemmi H, Orimo T, Sasaki I, Kato T, Fukuda-Ohta Y, Kinjo N, Hamada S, Kinoshita A, Yoshiura KI, Ohnishi H, Kanazawa N, Kaisho T: Defective dendritic cell and monocyte development 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（難治性疾患政策研究事業）**  
**令和元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：症例報告と患者家族会活動**

**研究分担者：森脇 真一 大阪医科大学皮膚科 教授**

## 研究要旨

研究分担者は1998年10月にコケイン症候群（CS）の診断システムを構築して以来、2019年8月の時点までで32例の新規本邦XP患者を確定診断してきた。今年度は研究分担者の施設に4例のCS疑い患者が当科に紹介され、2例のCSを新規で確認した。2例はいずれもCSA遺伝子のex4 delをホモに持つ古典型CS（型CS）（CSA群）であることが判明した。またCS患者家族会である日本CSネットワークは1996年に活動を開始している。研究分担者は1999年からその活動に医療サイドからの支援・協力を行っており、また逆に家族会からこれまで様々な情報提供を受けている。今回、CS患者家族会からのヒアリングからその重要性和存在意義を確認できた。

### 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。CSの発症には2つの責任遺伝子（CSA、CSB）が関与し、遺伝学的にCSA群、CSB群に分類される。早期のCS確定診断はCS患者、家族のQOL向上にきわめて重要である。研究分担者は20年以上にわたりCS診断センターを維持してきたが、本年度も新規症例を経験した。

CS患者家族会は”Share & Care”（「分かち合いと助けあい」）をポリシーとしてアメリカ人宣教師のギャロット夫妻と数名の患者家族により1995年に結成された。CSのパンフレット作成、情報誌「架け橋」発刊、宿泊旅行が毎年実施され、医療関係者を招いての研修会も積極的に開催している。日本CSネットワークが一丸となって展開した署名活動の成果もあって、2015年にCSが小児慢性特定疾病、指定難病に

選ばれた。2019年末現在、24家族（患児16名）が活動中である。研究分担者は1996年からCS患者家族会活動に関わってきたが、今回、患者家族会の交流からその活動の役割を考察する。

### B．研究方法

症例は2歳女児と3歳男児。いずれも家族歴なし、両親の族結婚なし。小児期より著明な発育障害、日光過敏を自覚していた。難聴、視力低下あり。各種DNA修復試験、遺伝学的検査を実施した。CS患者家族会活動の意義に関しては複数のCS患者家族との交流を通じて考察した。

（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、データ集積など）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とで本研究を推進した。

## 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。結果は2患者同じ結果（以下）であった。

DNA 修復試験：DNA 修復能低下  
（この低下は CSA 導入で相補）

紫外線感受性試験：高感受性

遺伝子検査：compound heterozygous CSA mutation  
（ex4 del/ex4 c.a317c p.Q106P）

最終診断：コケイン症候群 A 群（型）(CS-A)

## D . 考察

CSは稀な遺伝性疾患であるが、毎年1~2名の新規症例が確認される。CSは小児慢性特定疾病、指定難病であるため同疾患の診断センターを維持することは患者家族のために有用である。

CSの患者家族会は同じ病気の子どもをもつ親同士が、「ひとつの家族内だけで悩まず病気の知識や日頃の生活の工夫、医療の情報を共有しよう」、「生活・医療環境がより良くなるよう情報発信しよう」というコンセプトのもとに活動を継続している。その活動には医師との双方向の関わりが重要である。

## E . 結論

2019年度もCS診断センターを維持し、新規CS患者を見出した。今後も同疾患の診断センターを維持していくことは国の難病行政へも貢献できる重要な業務であると考えられる。

CS患者家族会は新規にCSと診断された患者家族には有益な情報が得られる機会となっている。医師としてはCS患者家族会への間接的かつ継続的な支援が家族会の維持、発展のために重要であることが確認された。

## F . 健康危険情報

なし

## G . 研究発表

### 1. 論文発表

#### [書籍]

1. Moriwaki S. (ed. Nishigori C, Sugasawa K). Prenatal diagnosis of xeroderma pigmentosum group A DNA repair disorders —clinical and molecular aspects—, Springer Nature, Singapore Pte Ltd. 2019: 77-85.
2. 森脇真一. (宮地良樹、大嶋勇成編). サンバーン こどもの皮膚のみかた、診断と治療社、東京. 2019: 177-179.
3. 森脇真一. (福井次矢、高木誠、小室一成総編集). 光線過敏症 今日の治療指針 2019年版 私はこう治療している、医学書院、東京. 2019: 1260-1261.
4. 森脇真一. (浦部晶夫、島田和幸、川合眞一編). 光線過敏症 今日の処方(改訂第6版)、南江堂、東京. 2019.3: 646-648.
5. 森脇真一. (宮地良樹、安部正敏編集). 光線過敏症患者に対するスキンケア(遮光指導) エビデンスに基づくスキンケア、中山書店、東京. 2019: 55-61.

#### [雑誌]

#### (英文)

1. Oneda Y, Moriwaki S. Ultraviolet recall reaction following ultraviolet A exposure – the first reported case. J Dermatol. 2019; 42(12): e483-e484.
2. Hirakawa Y, Futaki S, Tanizaki H, Furukawa F, Maemura K, Kondo Y and Moriwaki S. Enhanced expression of nidogen 1 around the nest of basal cell carcinoma compared with that around squamous cell carcinoma. Medical Molecular Morphology. 2019; 52(2): 99-105.

#### (和文)

1. 森脇真一. コケイン症候群. BRAIN and NERVE 神経学のための皮膚アトラス、医学書院. 2019; 71(4): 390-393.



2. 森脇真一. 色素性乾皮症研究50年の歩み. マルホ皮膚科セミナー (ラジオNIKKEI). 2019; 262: 28-32.

## 2. 学会発表

1. 森脇真一 光老化はどこまで防げるか? - これからの遮光指導を考える - 新時代の幕開け! サンスクリーンの活かし方 モーニングセミナー7 第118回日本皮膚科学会総会 2019年6月8日(名古屋)
2. 森脇真一 登山者に必要な紫外線の知識 第1回関西サマーセミナー(旧登山医学セミナー) 2019年7月7日(大阪)
3. 森脇真一 光線過敏症患者への遮光指導 教育講演□ 第37回日本美容皮膚科学会 2019年7月27日(熊本)
4. 森脇真一 光老化対策: いま新たな時代を迎え再考する イブニングセミナー 第37回日本美容皮膚科学会 2019年7月27日(熊本)

## 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（難治性疾患政策研究事業）  
令和元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学 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

本研究の目的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である。われわれはかつて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てきた。また掌蹠角化症の一次全国疫学調査も実施した。さらに、EBMの手法を用いて、掌蹠角化症の診療・治療についても検討を加えてきた。並行して、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付けをおこなった。令和元年度は、掌蹠角化症症候群に属すると考えられる疾患を追加で調べることにより、掌蹠角化症症候群の疾患概念を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彩なことである。掌蹠にのみ過角化が限局する狭義の掌蹠角化症以外に、掌蹠外の皮疹を伴う病型もある。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てきた。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、Papillon-Lefèvre症候群を選定した。Sybert型、Greither型、Gamboug-Nielson型、Clouston型、Naxos病、Richner-Hanhart症候群、貨幣状、限局型、常染色体劣性表皮融解性、食道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、眼瞼囊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。そしてより正確な病型診断を、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、平成 30 年度に引き続いて掌蹠角化症症候群と考えられる疾患群についてさらなる検討を加えた。

## 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、平成 30 年度は、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。令和元年度は、あらたに 10 疾患群を追加して検討を加えた。

## D. 考察

平成 30 年度には、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)、血小板減少症をとも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。令和元年度はこれら上記の症候群に付け加えて、難聴をともなう豪猪皮状魚鱗癬、Bart-Pumphrey 症候群、KLICK 症候群、Clouston 症候群、Naegeli-Franceschetti-Jadassohn 症候群、歯爪真皮異形成症、Schöpf-Schultz-Passarge 症候群、皮膚脆弱症候群、Huriez 症候群、Cowden 病(Cowden 症候群 1 型)をあらたに掌蹠角化症症候群に属する疾患として選んだ。文献を読み込んでこれらの疾患の原因遺伝子、その臨床的・病理組織学的特徴について調査をおこなった。

次世代シーケンサーの普及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。

## E. 結論

今回われわれはほぼ大部分の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、掌蹠角化症ならびに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

### 1. 論文発表

#### 英語論文

1. 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. 2019; 139(3): 137-142.

2. 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.
3. 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.
4. Hayashi K, Shimokawa T, Yoneda K and Yamagata M: Inhibition of  $\alpha 2$ -adrenoceptor is responsible in 5/6 nephrectomy-induced chronic kidney injury rats. Eur J Pharmacol. in press.
5. 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 cicatricial pemphigoid) in a patient with gastric cancer and liver metastasis. Eur J Dermatol. submitted.
6. Shimokawa T, Nakagawa T, Hayashi K, Yamagata M and Yoneda K. Distribution of  $\alpha 2$ -adrenoceptor in the rat kidney. Histochemistry and Cell Biology submitted

## 2. 学会発表

1. 米田耕造、：掌蹠角化症候群（Ⅱ）皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究班令和元年度班会議、2019年10月18日、東京

2. 米田耕造：掌蹠角化症候群（Ⅲ）皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究班令和元年度関西支部班会議、2020年2月4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）  
令和元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

研究分担者：古村 南夫 福岡歯科大学口腔歯学部 教授

**研究要旨**

家族性良性慢性天疱瘡は常染色体性優性遺伝性皮膚疾患で青壮年期以降に発症し、間擦部を中心とした皮疹を特徴とする。本疾患の病因遺伝子はゴルジ体膜上のカルシウムポンプ SPCA1 をコードする ATP2C1 遺伝子であり、細胞内カルシウム濃度の調節異常が発症に関与するとされる。臨床的には増悪・寛解を繰り返して慢性再発性に経過しランダム化比較臨床試験はできない。そこで、症例報告の集積研究に基づいたエビデンスの質的統合によるシステマティックレビューを診療ガイドライン策定のために行った。未だ根治的治療はなく治療は対症療法が主体となる、長期療養を必要とし日常・社会生活に支障をきたす重症例も存在するが、速やかに皮疹と自覚症状を寛解させ、日常生活に支障のない寛解状態を維持するために増悪因子を避ける生活指導も併せて行う。対症療法を行った症例報告や症例集積研究の論文を一般的治療法（外用・内服薬、光・レーザー機器治療、外科的治療）と新規治療法に分け、エビデンスレベルを確認し治療アルゴリズムを作成した。有用性と副作用のバランスから急性増悪を抑制する副腎皮質ステロイドを中心とした外用薬を用い抗菌薬等の併用により二次感染を制御する治療がファーストラインと考えられた。温熱と発汗が増悪因子となる患者には抗コリン薬による制汗が、びらん性浸軟性紅斑局面を呈する薬物治療抵抗性の患者には炭酸ガスレーザー剥皮術による表皮の入れ替え治療がエビデンスレベルと有用性からセカンドライン治療と考えられたが、副作用についてはさらに検討する必要がある。レチノイド、免疫抑制剤、DDS などの内服薬や、概ね 2015 年以降に報告が相次いでいる新規治療薬については、その有用性とエビデンスレベルからサードライン治療として分類した。類縁疾患のダリエ病との類似点も探った。

**A．研究目的**

常染色体優性遺伝を示す稀な遺伝性皮膚疾患であるヘイリー・ヘイリー病は本邦において約 300 例程度の報告が認められる。多くは青壮年期に発症し、腋窩・陰股部・頸部・肛門などの間擦部に水疱やびらん、痂皮を形成する。夏季に悪化し、紫外線や機械的刺激、感

染が増悪因子になることがある。生命予後は良好であるが、繰り返すびらん形成と疼痛のために重症患者では日常・社会生活が著しく障害されることが多い。

病理組織学的に表皮基底層直上から中上層にかけて特徴的な角化異常・棘融解を認める。対症療法として、局所への副腎皮質ステロ

イドなどの外用，レチノイドや免疫抑制剤などの全身療法が報告されているが，それらの効果について一定の知見はなく根治療法も現時点では存在しない。

本疾患はゴルジ体膜上に存在する SPCA1 というカルシウムポンプをコードする ATP2C1 遺伝子の変異で発症することが報告された (Hu Z et al. Nat Genet 2000)。

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

本疾患は増悪・寛解を繰り返しながら慢性に経過する。そのため，ランダム化比較臨床試験等が困難で，症例報告や症例集積研究として，多くの治療オプションがこれまで提示されてきたが，対症療法を中心とした疾病管理は依然として挑戦的である。

今回は本疾患についての診療ガイドライン策定のために，本疾患の症例報告や症例集積研究に基づいたエビデンスの質的統合によるシステムティックレビューの策定を行い，治療アルゴリズム案を作成した。

## B . 研究方法

系統的レビュー (CALM の治療に用いられるピコ秒レーザーの有用性について)

Pubmed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) にて，令和 2 年 3 月 31 日の時点で，検索式 ("pemphigus, benign familial"[MeSH Terms] OR ("pemphigus"[All Fields] AND "benign"[All Fields] AND "familial"[All Fields])) OR "benign familial pemphigus"[All Fields] OR

("hailey"[All Fields] AND "hailey"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "hailey hailey disease"[All Fields]) AND ("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "treatment"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields]) の条件で文献検索した。

抽出された 330 論文を文献として渉猟し内容を読み合わせて，報告数の年次推移，対象となる治療法による分類，エビデンスレベルなどについて検討した。

## C . 研究結果

HHD の治療法の報告の年次推移と記載されている主な治療法について報告内容と報告数に着目し年次推移と治療法の変遷についてまず検討した (資料 4-1 : 図 1)。

1939 年に Hailey 兄弟によって初めて報告されて以来，HHD は Hailey-Hailey 病としても知られており，細胞内カルシウム濃度の調節異常が発症に関与するとされるものの，未だ根治的治療はなく対症療法が主体となっている。

急性期治療に加えて，増悪因子の摩擦刺激，温熱・発汗，紫外線をできるだけ避けるような生活指導も重要と考えられている。

年次報告数の推移をみると，1948 年のステロイド外用の効果の報告に始まる急性増悪抑制作用のある薬剤で早期に寛解状態に持ち込むことが第一目標となる。生活指導により寛解後は軽快状態を出来るだけ長期維持することも重症化の予防に重要な役割を果たす。

ステロイド外用治療に続いて，レチノイド内服等角化症の標準治療に準じた治療が開始された。さらに活性型ビタミン D3，タクロリムスなど外用新規開発薬治療症例も見られた。続いてレーザーをはじめとした新規機器治療

が 1980 年代に始まった。これらの薬物治療，機器治療により 1980～2000 年代は年間 5 例強の報告がある。

その後，治療法のメリットデメリットが理解され，2010 年頃からは併用療法や用量の工夫により比較的早期に改善し長期寛解維持された症例が増加し年間報告数も 10 件前後と増加傾向となった。さらに 2015 年頃から，本疾患に特異的効果があり副作用も少ない新規治療法が相次いで発見され，年次報告数も平均 15 件程度に増加した。

本疾患は増悪・寛解を繰り返しながら慢性に経過する。そのため，ランダム化比較臨床試験は困難である。症例報告や症例集積研究にて治療法が多数提示されており，治療法別レジメとエビデンスレベルを基に推奨も記載した(資料 4-3: 家族性良性慢性天疱瘡の治療法とエビデンスレベル(その 1))，資料 4-4: 家族性良性慢性天疱瘡の治療法とエビデンスレベル(その 2))。

対症療法を行った症例報告や症例集積研究の治療法別分類については，一般的治療(外用・内服薬，光・レーザー機器治療，外科的治療)(資料 4-3: 家族性良性慢性天疱瘡の治療法とエビデンスレベル(その 1))と新規治療法(資料 4-4: 家族性良性慢性天疱瘡の治療法とエビデンスレベル(その 2))に大分類し，個々の治療法について，エビデンスレベル：  
(I) 前向き比較研究 (II) 後ろ向き研究または大規模症例集積研究(10 人以上の患者)；  
(III) 小規模症例集積研究(患者 10 名未満)または個別の症例報告の基準にて，エビデンスレベルを確認した。エビデンスレベル I の治療法の報告はなかった。

併用療法については個々の症例数も少なく多岐にわたるため，今回，一般的療法の UVB とレチノイド併用を除き検討しなかった。

対症療法の概要は，皮膚病変局所へのステ

ロイド軟膏外用がファーストラインの治療法とされている。新生をある程度抑制し，患者の約 80% 以上で有用の報告がある。外用カルシニューリン阻害薬(タクロリムスなど)への代替治療例やビタミン D3 外用薬(タカルシトール)が有効であった報告もあり，これらもファーストラインに含めた。

軽症例では，皮膚病変局所の冷湿布，ドレッシング剤や包帯による保護，strong クラス以下の副腎皮質ステロイド外用薬および抗菌薬の外用が行われる。

重症例では，二次感染を合併していることが多く，抗菌薬や抗真菌薬の外用と内服および strong～very strong クラスのステロイド外用薬の併用，あるいはステロイド治療前に感染症の治療を行う。

局面化した難治性の皮疹には，very strong～strongest クラスの副腎皮質ステロイド外用薬も使用されるが，強力な外用ステロイド長期連用は皮疹部をさらに脆弱化させ推奨されない。この副作用を防止に，外用カルシニューリン阻害薬(タクロリムスなど)が併用あるいは単独で用いられることがある。

増悪因子で温熱刺激による発汗過多による皮疹部の湿潤と汚染は，細菌や真菌による二次感染の母地として重要で，さらに二次感染を繰り返し，加えて増悪期が遷延化すると本症の多くが重症化することもこれまで指摘してきた。

従って，二次感染の合併症を治す抗菌薬などの病原体に対する治療と並行して同じ重要性をもって考慮すべきものとして，A 型ボツリヌス毒素局所注射および発汗過多を抑制(制汗)する作用をもつ抗コリン薬内服が報告されている。様々な副作用はあるもののセカンドライン治療の候補の一つとした。

海外では，A 型ボツリヌス毒素の局所注射や，中枢神経作用の少ない抗コリン薬のグリ

コピロニウム臭化物内服やオキシブチニン内服による治療が試みられている。制汗作用によって長期にわたり寛解した報告がある。

他方、制汗外用薬として、グリコピロニウムトシル酸塩は、9歳以上の患者の原発性腋窩多汗症に対してFDA承認された局所抗コリン薬である。本邦でも原発性腋窩多汗症治療剤「BBI-4000」(一般名：ソフピロニウム臭化物)が製造販売承認申請され、2020年度中に発売される予定であり、HHDに対する抗コリン外用薬の検討が予想される。

外科的処置は、本疾患の表皮細胞間の細胞接着の脆弱性の母地となる表皮細胞を除去し皮膚付属器由来のケラチノサイトに入れ替えることによって棘融解状態を予防する治療であり、有用性の高い治療とされている。

その手段として外科的切除後分層植皮が一部で試みられてきた。機械的物理的なダームアブレーションや決められた深さ(真皮乳頭層まで)をレーザーにて剥皮する炭酸ガスレーザーも有用である。特に、炭酸ガスレーザーは10600nmの水に吸収されやすいレーザーの皮膚表面から順に蒸散するため、表皮と真皮乳頭層の速やかな除去が可能である。毛包や皮膚付属器上皮からの再上皮化で細胞接着に異常が認められなくなることが1987年に初報告された。治療後重篤な再発はなくなる。

従来の治療に抵抗性の場合に炭酸ガスレーザー治療は有用で、低侵襲であることが最近のシステマティックレビュー(Arora H 2016)の23例の検討結果から示された。

副作用は軽度の癬痕化が1例、肥厚性癬痕が2例であった。13例の後ろ向きコホート研究でも、すべての患者でQOL改善。治療部位での再発はない。ほとんどの患者で長期間あるいは永続的な寛解がみられQOLの改善で満足度は高い。副作用は比較的軽微で、肥厚性癬痕発生の頻度も低い。

日本国内でも費用面や機器普及状況からみて比較的導入しやすい治療として抗コリン薬内服とともにセカンドライン治療として治療アルゴリズムに加えた。

その他として、ファーストライン、セカンドライン治療薬に抵抗性の難治例に限り用いられる経口免疫抑制剤やレチノイドなどの細胞分化・機能調整薬などがある。一部の症例で寛解などがみられたが、報告例は少なく、投与終了後の再燃などの問題がある。

新規治療薬として、アフアメラノチドは、 $\alpha$ メラノサイト刺激ホルモン( $\alpha$ -MSH)のアナログで抗酸化ストレス作用により表皮の損傷を抑制する。メラニン生成増強により、肌の色が黒くなる副作用があり東洋人では使いづらい。

経口低用量ナルトレキソンは、オピオイド $\mu$ 受容体拮抗薬でモルヒネ・アルコール依存症の治療薬である。2015年頃から複数のYouTubeビデオを含むソーシャルメディアプラットフォームで、HHD患者に対する低用量のナルトレキソン治療が、治療効果の事例紹介の形でまず広まった。

本疾患での作用機序は、表皮基底層ケラチノサイトの $\mu$ オピオイド受容体刺激が創傷治癒機転の促進。表皮基底層ケラチノサイトのTLR4阻害が、内因性リガンドの活性化や細胞内Ca<sup>2+</sup>増加、炎症シグナルを抑制すると考えられている。

低用量ナルトレキソンは副作用が少なく、速やかな皮疹の消失と寛解の維持が可能で、投与例では14名中2名で、16か月間持続改善し、残りは改善なしと再発であった。副作用が少なく、セカンドライン治療として可能とされ、ダリエ病6例にも適用されている。12週間の投与で重症4例は4週間改善後再燃したが、軽症~中等症2例は12週後ほぼ寛解の報告がある。



## D . 考察

これまでの HHD の系統的レビュー<sup>1)2)</sup> の評価も参考にして、治療アルゴリズム案(資料 4-2)を策定した。一般的治療法のうち、局所コルチコステロイドがファーストラインであり、全ての局所治療法の中で最も裏付けデータが多い。

一方、ステロイド内服は、最重症例の急性増悪期以外は、短期使用でもリバウンドを生じやすくや長期投与時の副作用から私共の経験からも推奨できない。

A 型ボツリヌス毒素はエビデンスレベルが高く、低コストならばファーストライン治療に含めるべきとされるがセカンドライン治療とした。同じく経口抗コリン薬も理論的にはボツリヌス毒素と効果を示すが検討が必要である。

外用抗コリン薬はまだ HHD 症例報告が無く評価は未定である。

薬物全身投与の治療では、経口抗菌薬は有用性に関するエビデンスが最も多い。ファーストラインと併用すると、抗菌効果と局所の抗炎症作用の効果によりテトラサイクリン系抗菌薬が有用性を示す可能性がある。

機器治療では連続波炭酸ガスレーザー療法が最もエビデンスがあり、一次治療に反応しない患者の代替手段として使用でき、その有用性からセカンドライン療法として位置付けたい。

これらの治療は、基本的にファーストラインにセカンドラインを併用しても有益な結果をもたらす可能性がある。

新規治療法のうち、低用量ナルトレキソンはエビデンスが多く、低コストで深刻な副作用がない点で優れていると考えられた。

その他、有用性を支持するエビデンスは限られているが ATP2C1 遺伝子のナンセンス変

異(約 20%)の read through 治療として、ゲンタマイシン局所外用が 1402C>T 変異の患者に効果がみられた 1 例報告があり、病原性変異により特定の患者に利益をもたらす可能性もある。

## E . 結論

エビデンスの評価とクリニカルクエスチョンに基づいた HHD の診療ガイドライン策定のために、症例報告や症例集積研究に基づいたエビデンスの質的統合によるシステマティックレビューを行なった。

本疾患に対する一般的治療法と新規治療法について評価し、治療アルゴリズム案を作成した。

### 参考文献

- 1: Farahnik B, Blattner CM, Mortazie MB, et al. Interventional treatments for Hailey-Hailey disease. J Am Acad Dermatol. 76(3):551-558, 2017.
- 2: Ben Lagha I, Ashack K, Khachemoune A. Hailey-Hailey Disease: An Update Review with a Focus on Treatment Data. Am J Clin Dermatol 21(1):49-68, 2020.

## F . 健康危険情報

なし

## G . 研究発表(令和元年度)

### 1. 論文発表

1) 古村南夫 . 家族性良性慢性天疱瘡,新薬と臨牀 68(1):120-125,2019.

### 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（難治性疾患政策研究事業）  
令和元年度 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が、1 名しか集まらなかった。

### A．研究目的

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

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。協力可能な患者は 1 名しか集まらなかった。

（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。その1名はセリアック病を合併していなかった。

## D . 考察

対象患者が1名しか集まらなかったため、セリアック病の合併率を検討できなかった。

## E . 結論

本研究では、セリアック病の合併率を明らかにすることができなかった。よって、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についての指針は得られなかった。

## F . 健康危険情報

なし

## G . 研究発表(令和元年度)

### 1. 論文発表

1. [Ohata C, Koga H, Saruta H, et al.](#)  
Bacteremia in autoimmune bullous disease patients undergoing double-filtration plasmapheresis. *J Dermatolog Treat.* 2019; 30(4): 402-404.
2. [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.* 2019;

- 30(4): 383-386.
3. Ohata C, Nakama T. Granuloma faciale treated successfully with colchicine. *Acta Derm Venereol.* 2019; 99(9): 833-834.
  4. Natsuaki Y, Muto I, Kawamura M, et al. Sarcomatoid variant of primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma. *Am J Dermatopathol.* 2019; 41(12): e164-e167.
  5. Nanri A, Katayama E, Imamura T, et al. Cutaneous histiocytic sarcoma with cellular cannibalism. *Am J Dermatopathol.* 2019; 10.1097/DAD.0000000000001525.
  6. Kaneko S, Tsuruta N, Yamaguchi K, et al. Mycobacterium tuberculosis infection in psoriatic patients treated with biologics: Real-world data from 18 Japanese facilities. *J Dermatol.* 2020; 47(2): 128-132.
  7. Ohata C, Ohyama B, Katayama E, *et al.* Real-world efficacy and safety of interleukin-17 inhibitors for psoriasis: A single-center experience. *J Dermatol.* 2020; 10.1111/346-8138.15247.

## 2. 学会発表

1. 大畑千佳、大山文悟、嘉多山絵理、名嘉眞武国 「久留米大学における IL-17 製剤の乾癬治療」 第 34 回日本乾癬学会 2019.8.30-31 京都
2. 大畑千佳、大山文悟、嘉多山絵理、名嘉眞武国 「実臨床における High dose エキシマ療法の試み」 第 34 回日本乾癬学会 2019.8.30-31 京都
3. Chika Ohata, Aya Nanri, Eri Katayama, Taichi Imamura, Ikko Muto, Hiroshi Saruta, Jun Akiba, Koichi Ohshima, Takekuni Nakama. Cutaneous histiocytic sarcoma

- with cannibalism. XL Symposium of the International Society of Dermatopathology. September 19-21, 2019. Lisbon Portugal
4. Chika Ohata, Kwesi Teye, Norito Ishii, Hiroshi Koga, Takekuni Nakama. IgE autoantibodies in linear IgA bullous dermatosis. 28th European Academy of Dermatology and Venereology Congress. October 9-13, 2019. Madrid Spain.

## 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（難治性疾患政策研究事業）  
令和元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。令和 2 年 3 月の時点で 51 名の患者のデータを収集した。男性 39 名、女性 12 名であり、平均年齢  $45.02 \pm 12.17$  歳であった。改変 Sartorius スコアは平均  $86.07 \pm 73.2$  点であった。DLQI は平均  $9.84 \pm 8.88$  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った。また、SF-36v2 の解析ではすべての下位尺度が日本人の健常人の平均値を下回っていた。

### A . 研究目的

化膿性汗腺炎は患者の生活の質 (Quality of Life : 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。以前の疫学調査では患者背景を中心とした調査を行ったが、患者の QoL は反映されていない。今回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

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、重症度は診断基準、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。

SF-36v2 の各要素：身体機能、日常役割機能 (身体)、体の痛み、全体的健康観、活力、社会生活機能、日常生活機能 (精神)、心の健康、(それぞれ最低点 0 点、最高点 100

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

(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

全国の皮膚科学会の定める臨床研修指定施設にアンケート形式で疫学調査を行った。まず1次調査では研究の参加の可否と患者数の把握を行った。670施設(主研修施設115、研修施設555)にアンケートを送付したところ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。

令和2年3月現在までに16施設51名の患者のデータを収集した。男性39名、女性12名であり、平均年齢45.02±12.17歳であった。7名に家族歴があった。平均罹病期間は184.4±152.1か月であった。Hurley重症度分類はI:7名、II:15名、III:29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った(図1:スピアマンの順位相関係数=0.381,  $p < 0.01$ )。

SF-36v2の各要素の平均値はすべての項目において健常人の値を下回っていた(図2)。身体機能:39.7、日常役割機能(身体):41.4、体の痛み:38.7、全体的健康観:

38.8、活力:43.3、社会生活機能:42.2、日常生活機能(精神):41.7、心の健康:37.4であった。

## 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、重症が多い傾向であった。男女比などの患者背景は前回の調査と同様であった。DLQIは平均9.84±8.88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。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り、重症な患者ほどQoLが障害されていることが示唆された。

SF-36v2は現在最も国際的に使用されている健康関連QoL尺度であり、疾患の種類に限定されない包括的QoL尺度である。今回の調査ではすべての下位尺度が日本人健常人の値より低いことが分かり、化膿性汗腺炎患者のQoLが様々な面から障害されていることが示唆される。

## 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。DLQIとSF-36v2のQoL尺度では化膿性汗腺炎患者のQoLが低いことが分かった。

## F. 健康危険情報

アンケート調査であるので該当しない。

## G. 研究発表(令和元年度)

論文発表

- 1) 葉山惟大、照井 正: 治りにくい腋窩のおでき、化膿性汗腺炎の病態と治療. ク

リニシアン. 2019; 66: 1088-1093.

- 2) Morita A, Takahashi H, Ozawa K, ... Terui T, et al. Twenty-four-week interim analysis from a phase 3 open-label trial of adalimumab in Japanese patients with moderate to severe hidradenitis suppurativa. J Dermatol. 2019; 46: 745–751.

著書

なし

学会発表

- 1) Hayama K, Fujita H, Hashimoto T, Terui T. 「Survey of patients' quality of life with hidradenitis suppurativa in Japan」 9th Congress of TheEuropean Hidradenitis Suppurativa Foundation (Athens, Greece) R2 年 2/5-7.
- 2) Nisimori N, Hayama K, Kimura K, Fujita H, Hashimoto T, Fujiwara K, Terui T. 「A novel NCSTN gene mutation in a Japanese family with hidradenitis suppurativa」 9th Congress of TheEuropean Hidradenitis Suppurativa Foundation (Athens, Greece) R2 年 2/5-7.

## 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

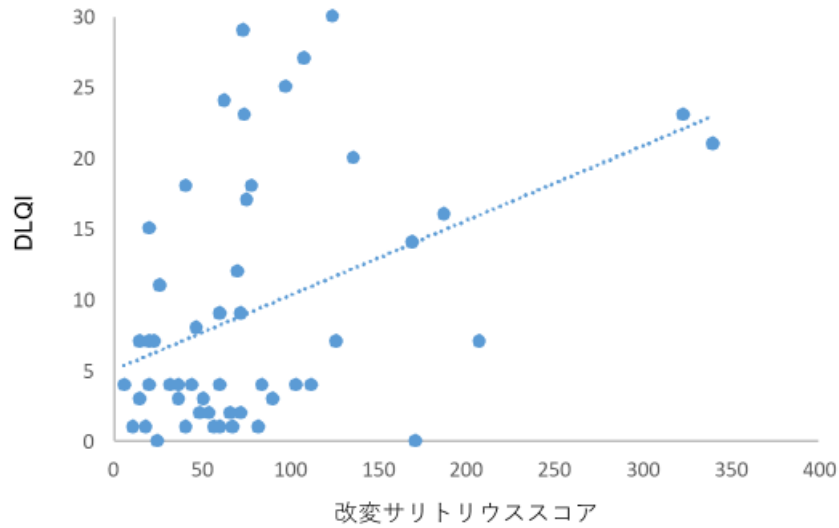


図1 化膿性汗腺炎の重症度とDLQIの相関

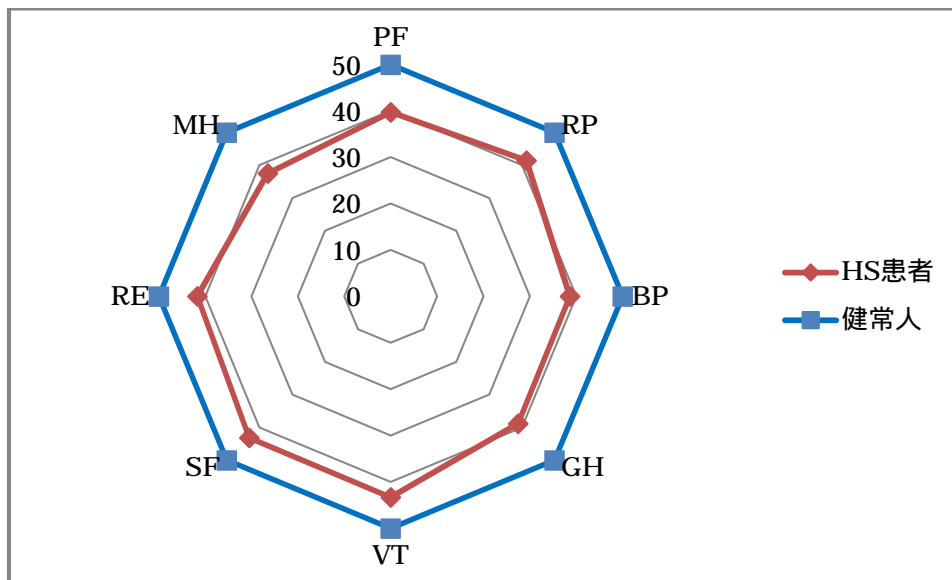


図2 化膿性汗腺炎患者におけるSf-36v2の下位尺度  
 身体機能(PF)、日常役割機能(身体)(RP)、体の痛み(BP)、全体的健康観(GH)、  
 活力(VT)、社会生活機能(SF)、日常生活機能(精神)(RE)、心の健康(MH)



**厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
令和元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二次調査をおこない結果を集計した。また、これらの疾患については日本小児科学会でも診断基準・重症度分類案作成進行中であるため、担当者の意見も参考とし、二次調査結果を統計学的手法を用いて解析をすすめ、日本小児科学会との整合性をとりながら三次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・重症度分類案の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

< 診断のカテゴリー >

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

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

※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             | 6 以上 (4 点)  | 1-5 個 (2 点)   | 0 個 (0 点)   |
| 掌蹠小陥凹             | 20 以上 (2 点) | 10-19 個 (1 点) | 0-9 個 (0 点) |
| 髄芽腫               | あり (4 点)    | なし (0 点)      |             |
| 顎角化嚢胞             | あり (2 点)    | なし (0 点)      |             |
| 大脳鎌石灰化            | あり (2 点)    | なし (0 点)      |             |
| 肋骨異常              | あり (2 点)    | なし (0 点)      |             |
| 卵巣線維腫             | あり (2 点)    | なし (0 点)      |             |
| 心臓線維腫             | あり (2 点)    | なし (0 点)      |             |
| 巨頭症               | あり (1 点)    | なし (0 点)      |             |
| 口唇口蓋裂             | あり (1 点)    | なし (0 点)      |             |
| 前頭隆起              | あり (1 点)    | なし (0 点)      |             |
| 粗野な顔貌             | あり (1 点)    | なし (0 点)      |             |
| 両眼隔離              | あり (1 点)    | なし (0 点)      |             |
| スプレングル変形          | あり (1 点)    | なし (0 点)      |             |
| 鳩胸                | あり (1 点)    | なし (0 点)      |             |
| 合指趾症              | あり (1 点)    | なし (0 点)      |             |
| レントゲン上トルコ鞍ブリッジング  | あり (1 点)    | なし (0 点)      |             |
| レントゲン上脊柱異常        | あり (1 点)    | なし (0 点)      |             |
| レントゲン上掌蹠形成異常・透過像  | あり (1 点)    | なし (0 点)      |             |
| 合計点数              | ( ) 点       |               |             |
| 重症度               | 軽症 (3 点以下)  | 中等症(4-7 点)    | 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、6 個以上の顔面の丘疹で、3 個以上は病理組織学的に外毛根鞘腫と確認されているか、病理組織学的に外毛根鞘腫と確認された顔面の丘疹かつ口腔粘膜乳頭腫症の合併か、口腔粘膜乳頭腫症と肢端の角化症の合併あるいは、6 個以上の掌蹠の角化症がある場合に診断される。

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

家族内に 1 人が上記の、Cowden 症候群の診断基準を満たす場合、他の親族も下記のいずれかを満たせば Cowden 症候群と診断できる。疾患特異的項目の一つ、大項目の一つ以上、小項目二つ以上、Bannayan-Riley-Ruvalcaba 症候群（巨頭症、消化管ポリポース、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            | 20 以上 (2 点) | 10-19 個 (1 点) | 0-9 個 (0 点) |
| 肢端角化腫            | 20 以上 (2 点) | 10-19 個 (1 点) | 0-9 個 (0 点) |
| 巨頭症              | あり (3 点)    | なし (0 点)      |             |
| 悪性腫瘍の合併          | あり (3 点)    | なし (0 点)      |             |
| LDD の合併          | あり (3 点)    | なし (0 点)      |             |
| 口腔乳頭腫            | あり (2 点)    | なし (0 点)      |             |
| 粘膜病変             | あり (2 点)    | なし (0 点)      |             |
| 良性甲状腺腫           | あり (2 点)    | なし (0 点)      |             |
| 精神遅滞             | あり (2 点)    | なし (0 点)      |             |
| 消化管ポリープ          | あり (2 点)    | なし (0 点)      |             |
| 泌尿生殖器異常          | あり (2 点)    | なし (0 点)      |             |
| 脂肪腫              | あり (1 点)    | なし (0 点)      |             |
| 線維腫              | あり (1 点)    | なし (0 点)      |             |
| 線維嚢胞性疾患          | あり (1 点)    | なし (0 点)      |             |
| 合計点数             | ( ) 点       |               |             |
| 重症度              | 軽症 (3 点以下)  | 中等症 (4-7 点)   | 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。H30 年度から今年度にかけて、第二次調査の結果について統計学的解析をすすめるとともに、日本小児科学会担当者とさらに議論して重症度分類案を作成した上で、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

特記すべきことなし

2. 学会発表

特記すべきことなし

## 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

特記すべきことなし

**厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）**  
**令和元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：ステージ・ウェーバー症候群の継承・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 主任教授**

**研究要旨**

- (1) ステージ・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早期発見・早期診断への応用を目指す。患者会を開催し疾患の啓蒙に努める。
- (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疾患が含まれる。ワーキンググループから4疾患を総括した穿孔性皮膚症 (perforating dermatosis)診断基準・重症度分類を含んだ診療ガイドラインが進行中である。
- (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班統一の新規ステージ・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遺伝子異常を臨床的応用する。患者会の開催を目指す。
- (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ので完成する。診断基準・重症度分類を含んだ診療ガイドラインを作成する。

- (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) 中心となっている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、ステージ・ウェーバー症候群の遺伝子異常を希望される症例に対応する。患者会を開催し疾患の啓蒙に努める。
- (2) 穿孔性皮膚症 (perforating dermatosis)ワーキンググループを構成し、診断基準・重症度分類を提案し、委員からの意見を求める。さらに診療ガイドラインを完成させる。
- (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ールを作成し、



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

- (1) スタージ・ウェーバー症候群の新規診断基準・重症度分類から、遺伝子異常を希望される症例に対応した。成人例を集計し、川上民裕、山本仁、菅野秀宣、瀬戸俊之、内山由理、松本直通 Sturge-Weber症候群疑い成人症例のGNAQ遺伝子解析 第389回日本皮膚科学会宮城地方会学術大会 2020年2月29日宮城県建設会館 で発表であった（コロナ感染症で中止）。2020年3月22日のスタージ・ウェーバー症候群の家族会を順天堂大学医学部脳外科・てんかんセンター長 菅野 秀宣先生と共同開催 であった（コロナ感染症で中止）。
- (2) 穿孔性皮膚症（perforating dermatosis）のワーキンググループ皮膚科専門医7名との合議にて、診断基準・重症度分類を含んだ診療ガイドラインが完成した。日本皮膚科学会に提出中。

## 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。さらに患者会の開催でより臨床へ貢献していく。
- (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搔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・重症度分類そして診療ガイドラインの提案は、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、早期発見・早期診断、さらに遺伝子治療や出生前診断への応用が可能となる。さらに患者への啓蒙がすすんでいる。
- (2) 穿孔性皮膚症（perforating dermatosis）の統一した診断基準・重症度分類・診療ガイドラインの完成は、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

#### 【書籍】

1. 川上民裕. (編集) 宮地 良樹. Palpable purpura/Livedo. ~ 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. 2019年6月: 68-69.
2. 中村晃一郎, 岩田洋平, 浅井純, 川上民裕, 常深祐一郎. 皮膚粘膜病変分科会. ベーチェット病診療ガイドライン 2020. 2020年1月: 54-74.
3. 川上民裕. 単純性紫斑 老人性紫斑 ステロイド紫斑病 心因性紫斑. 今日の疾患辞典. 2020年2月.

#### 【雑誌】

#### (英文)

1. Masuda S, Nonokawa M, Futamata E, Nishibata Y, Iwasaki S, Tsuji T, Nakazawa D, Tanaka S, Tomaru U, Kawakami T, Atsumi T, Ishizu A. The formation

and disordered degradation of neutrophil extracellular traps in necrotizing lesions of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Am J Pathol.* 2019 Apr; 189(4): 839-846.

2. Akino S, Ohashi H, Okano T, Takeuchi S, Kawakami T, Soma Y, Kadono T. Sudden elevation of plasma D-dimer levels induced by the combination therapy of dabrafenib and trametinib: Report of two cases. *J Dermatol.* 2019 Apr; 46(4): 358-360.
3. Miyabe C, Miyabe Y, Bricio-Moreno L, Lian J, Rahimi RA, Miura NN, Ohno N, Iwakura Y, Kawakami T, Luster AD. Dectin-2-induced CCL2 production in tissue-resident macrophages ignites cardiac arteritis. *J Clin Invest.* 2019 Jun; 130: 3610–3624.
4. Isobe M, Amano K, Arimura Y, Ishizu A, Ito S, Kaname S, Kobayashi S, Komagata Y, Komuro I, Komori K, Takahashi K, Tanemoto K, Hasegawa H, Harigai M, Fujimoto S, Miyazaki T, Miyata T, Yamada H, Yoshida A, Wada T, Inoue Y, Uchida HA, Ota H, Okazaki T, Onimaru M, Kawakami T, Kinouchi R, Kurata A, Kosuge H, Sada KE, Shigematsu K, Suematsu E, Sueyoshi E, Sugihara T, Sugiyama H, Takeno M, Tamura N, Tsutsumino M, Dobashi H, Nakaoka Y, Nagasaka K, Maejima Y, Yoshifuji H, Watanabe Y, Ozaki S, Kimura T, Shigematsu H, Yamauchi-Takahara K, Murohara T, Momomura SI; JCS Joint Working Group. JCS 2017 Guideline on Management of Vasculitis Syndrome. *Circ J.* 2020; 84(2): 299-359.
5. Fujimoto M, Asai J, Asano Y, Ishii T, Iwata Y, Kawakami T, Koder M, Abe M, Amano M, Ikegami R, Isei T, Isogai Z, Ito T, Inoue Y, Irisawa R, Ohtsuka M, Omoto Y, Kato H, Kadono T, Kaneko S, Kanoh H, Kawaguchi M, Kukino R, Kono T, Koga M, Sakai K, Sakurai E, Sarayama Y, Shintani Y, Tanioka M, Tanizaki H, Tsujita J, Doi N, Nakanishi T, Hashimoto A, Hasegawa M, Hayashi M, Hirotsaki K, Fujita H, Fujiwara H, Maekawa T, Matsuo K, Madokoro N, Motegi SI, Yatsushiro H, Yamasaki O, Yoshino Y, Pavoux AJL, Tachibana T, Ihn H; Japanese Dermatological Association Guidelines. Wound, pressure ulcer and burn guidelines - 4: Guidelines for the management of connective tissue disease/vasculitis-associated skin ulcers. *J Dermatol.* 2020 Jan 21. doi: 10.1111/1346-8138.15186. (IF 3.377)
6. Miyabe C, Dong Y, Wakamatsu K, Ito S, Kawakami T. Kojic acid alters pheomelanin content in human iPS cell-derived melanocytes. *J Dermatol.* 2020 Feb 17. doi: 10.1111/1346-8138.15260. (IF 3.377)
7. Ikeda T, Kawakami T, Arimura Y, Ishiguro N, Ishizu A, Ito F, Ito-Ihara T, Okiyama N, Ono S, Suzuki K, Sugawara K, Seishima M, Koder M, Tanaka M, Hasegawa M, Furukawa F, Yamaguchi Y, Yoshizaki A; Revised Committee for guidelines for the management of vasculitis, vascular disorders of the Japanese Dermatological Association. Survey of Japanese dermatological vasculitis specialists on cases of cutaneous arteritis (cutaneous polyarteritis nodosa). *J Dermatol.* 2020 Feb 24. doi: 10.1111/1346-8138.15273. (IF 3.377)
8. Nakamura K, Iwata Y, Asai J, Kawakami T, Tsunemi Y, Takeuchi M, Mizuki N, Kaneko F; Members of the Consensus Conference on Treatment of Skin and Mucosal Lesions (Committee of Guideline for the Diagnosis and Treatment of Mucocutaneous Lesions of Behçet's disease). Guidelines for the treatment of skin and mucosal lesions in Behçet's disease: A secondary publication. *J Dermatol.* 2020; 47(3): 223–235.

## (和文)

1. 松本幸男, 竹内そら, 川上民裕, 相馬良直, 門野岳史, 後藤隆子. 体幹および大腿に生じた炎症性局面型皮膚動脈炎の1例. *皮膚科の臨床.* 2019年4月; 61(4): 457-460.
2. 小野田慶子, 大橋洋之, 竹内そら, 門野岳史, 川上民裕, 相馬良直. 高脂血症と糖尿病に伴う多

- 発性成人型黄色肉芽腫の 1 例. 皮膚科の臨床. 2019 年 4 月 ; 61(4) : 555-558.
3. 川上民裕. Sweet 病の皮膚. BRAIN and NERVE. 2019 年 4 月 ; 71(4) : 334-338.
  4. 久保悠, 三井浩, 川上民裕, 相馬良直, 門野岳史. 前立腺癌を伴った疱疹状天疱瘡の 1 例. 皮膚科の臨床. 2019 年 5 月 ; 61(5) : 643-646.
  5. 望月俊彦, 門野岳史, 久保悠, 竹内そら, 松岡摩耶, 川上民裕, 相馬良直. 膀胱直腸障害を伴った帯状疱疹の 2 例と自験 4 例のまとめ. 皮膚科の臨床. 2019 年 5 月 ; 61(5) : 675-678.
  6. 貴志有紗, 門野岳史, 川上民裕, 相馬良直. 前頭部に生じた Steatocystoma Simplex の 1 例. 皮膚科の臨床. 2019 年 5 月 ; 61(5) : 690-691.
  7. 林貴大, 木村暢佑, 藤村友美, 前田由可子, 中森いづみ, 関屋朱音, 石塚潤, 赤杉和宏, 大封智雄, 美馬隆宏, 樋口嘉久, 廣田常夫, 川上民裕. ミゾリピンとコルヒチンの併用療法が紫斑に有効であった慢性 IgA 血管炎. 小児内科. 2019 年 5 月 ; 51(5) : 767-770.
  8. 久保悠, 川上民裕, 木村聡子, 相馬良直, 門野岳史. 顔面に著明な浮腫を呈した蕁麻疹様血管炎の 1 例. 皮膚科の臨床. 2019 年 8 月 ; 61(9) : 1379-1382.
  9. 松浦佳奈, 松岡摩耶, 川上民裕, 相馬良直, 門野岳史. 左外陰部に生じた Solid Cystic Hidradenoma の 1 例. 皮膚科の臨床. 2019 年 8 月 ; 61(9) : 1425-1428.
  10. 川上民裕, 有村義宏, 池田高治, 石黒直子, 石津明洋, 伊藤吹夕, 猪原登志子, 沖山奈緒子, 小野さち子, 鈴木和男, 菅原弘二, 清島真理子, 小寺雅也, 田中麻衣子, 長谷川稔, 古川福実, 山口由衣, 吉崎歩, 日本皮膚科学会 新血管炎・血管障害診療ガイドライン改訂委員会. 皮膚動脈炎(皮膚型結節性多発動脈炎)の全国アンケート調査結果. 日本皮膚科学会雑誌. 2019 年 9 月 ; 129(9) : 1901-1907.
  11. 宮部千恵, 川上民裕. ANCA と ANCA 関連血管炎を基礎から固める. Monthly Book Derma. 2019 年 9 月 ; 287 : 27-32.
  12. 川上民裕. 血管炎・血管症. 小児科診療. 2019 年 11 月 ; 82(11) : 1578-1585.
  13. 川上民裕. スタージ・ウェーバー症候群. てんかんの指定難病ガイド第 2 版. 2020 年 2 月 12 日.
  14. 川上民裕. 紫斑 皮膚症状から考える皮膚疾患. 内科疾患. 2020 年 3 月 ; 125(3) : 397-401.

## 【その他】

1. 川上民裕. IgA 血管炎. 小学保健ニュース. 2019 年 5 月 ; 1198 : 2-3.

## 2. 学会発表

### 国際学会発表

- ・招待講演・特別講演
- 1. Miyabe C, Luster AD, Kawakami T. Dectin-2-induced CCL2 production in cardiac macrophages ignites vascular inflammation. The 118th Annual Meeting of the Japanese Dermatological Association 名古屋 日本 2019 年 6 月 6 日(口演)
- 2. Kawakami T. Vasculitis and vasculopathy Tamihiro Kawakami, BROWN 2 Diagnostic algorithm for small vessel vasculitis with relation to the new D-CHCC. The 24th World Congress of Dermatology ミラノ イタリア 2019 年 6 月 14 日(口演)
- 3. Kawakami T. An in vitro established iPS cell-derived human melanocytes as the potential source for melanocyte regeneration. The 2nd Meeting of Japanese Society of Vitiligo 岡山 日本 2019 年 11 月 22 日(口演)

### ・一般講演

1. Miyabe C, Miyabe Y, Moreno L, Lian J, Rahimi RA, Miura NN, Ohno N, Iwakura Y, Kawakami T, Luster AD. Dectin-2-induced CCL2 production in cardiac macrophages ignites vascular inflammation. The 44th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology 弘前 日本 2019 年 11 月 8 日(口演)(ポスター)
2. Dong Y, Miyabe C, Ikeda T, Itoh M, Wakamatsu K,

Ito S, Hirobe T, Jimbow K, Taguchi K, Tsuda T, Miyashita H, Kawakami T. Evaluation of kojic acid whitening agent using human iPS cell-derived melanocytes. The 29th Japanese Society for Pigment Cell Research Okayama 岡山 日本 2019年11月24日(口演)

#### 国内学会発表

- ・招待講演・特別講演
- 1. 浅野善英、川上民裕、小寺雅也、石井貴之、浅井純、岩田洋平、小川陽一、岸部麻里、内山明彦、吉崎歩、山口由衣、壽順久、藤本徳毅、小池雄太、岡村賢、宮城拓也、膠原病・血管炎に伴う皮膚潰瘍の病態と治療 第118回日本皮膚科学会総会 名古屋 2019年6月6日(口演)
- 2. 川上民裕 . 診療科の垣根を低くする重要性 第118回日本皮膚科学会総会 名古屋 2019年6月7日(口演)
- 3. 宮部千恵、川上民裕 . 皮膚血管炎の診断・疾患活動性判定に有用な自己抗体とバイオマーカー 令和元年度第一回血管炎関連2班合同班会議 東京 2019年6月28日(口演)
- 4. 川上民裕 . 穿孔性皮膚症(perforating dermatosis)のワーキンググループ設立と完成した診断基準と重症度分類 令和元年度皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究班総会 東京 2019年10月18日(口演)
- 5. 川上民裕 . Sturge-Weber症候群 GNAQ 遺伝子多施設共同の臨床研究の東北医科薬科大学への移転とISSVA診断基準の改変 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業稀少てんかんに関する調査研究 東京 2019年11月17日(口演)
- 6. 川上民裕 . 皮膚血管炎の診断・疾患活動性判定に有用な自己抗体とバイオマーカー 令和元年度第二回血管炎関連2班合同班会議 厚労省難治性血管炎に関する調査研究班 AMED 難治性血管炎診療のCQ解決のための多層的研究班 東京 2019年11月28日(口演)
- 7. 猪原登志子、川上民裕 . 新たな国際共同研究 皮膚血管炎の多施設共同ランダム化比較試験(A randomized multicenter study for isolated skin vasculitis) 令和元年度第二回血管炎関連2班合同班会議 厚労省難治性血管炎に関する調査研究班(国際協力分科会) AMED 難治性血管炎診療のCQ解決のための多層的研究班 東京 2019年11月28日(口演)
- 8. 池田高治、宮部千恵、川上民裕 . 皮膚血管炎を認めたベーチェット病の一例 第49回日本皮膚免疫アレルギー学会総会学術大会 横浜 2019年11月29日(口演)
- 9. 川上民裕 . 血管炎診断のコツと治療の最新情報 第49回日本皮膚免疫アレルギー学会総会学術大会 横浜 2019年11月30日(口演)
- 10. 山本俊幸、新井達、川上民裕、長谷川稔、藤本徳毅、山口由衣 . 膠原病・血管炎 最近のトピックス 免疫アレルギー最近の進歩・annual reviewと専門部会報告 第49回日本皮膚免疫アレルギー学会総会学術大会 横浜 2019年12月1日(口演)
- 11. 川上民裕 . 皮膚血管炎の現状と展望 第2回日本アレルギー学会東北地方会 仙台 2020年2月29日(口演)(コロナ感染症で中止)
- ・一般講演
- 1. 池田高治、宮部千恵、神人正寿、川上民裕 . アダリムマブが奏功した peristomal pyoderma gangrenosum の2例 日本皮膚科学会東北六県合同地方会学術大会第386回例会 仙台 2019年6月29日(口演)
- 2. 宮部千恵、池田高治、川上民裕 . 多彩な皮膚症状を呈した好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の一例 日本皮膚科学会東北六県合同地方会学術大会第386回例会仙台(口演) 2019年6月29日(口演)
- 3. 川上民裕、菊池彩翔、宮部千恵、池田高治、西端友香、益田紗季子、中沢大悟、外丸詩野、石津明洋 . 皮膚血管炎の発症機序における抗リソソーム膜タンパク2抗体(抗LAMP2抗体)と抗ホスファチジルセリン・プロトロンビン複合

- 体抗体（抗 PSPT 抗体）の役割 日本皮膚科学会 宮城・福島・山形 3 県合同地方会学術大会第 387 回例会 仙台 2019 年 9 月 29 日（口演）
4. 池田高治、宮部千恵、川上民裕、皮膚白血球破砕性血管炎を伴い発症した全身性強皮症の 1 例 日本皮膚科学会 宮城・福島・山形 3 県合同地方会学術大会第 387 回例会 仙台 2019 年 9 月 29 日（口演）
  5. 加藤千恵次、川上民裕、高橋啓、外丸詩野、田中敏、益田紗季子、西端友香、石津明洋、人工知能は結節性多発動脈炎と皮膚動脈炎の皮膚生検組織所見を区別した 第 99 回北海道医学大会病理分科会・第 52 回北海道病理談話会 旭川 2019 年 10 月 19 日（口演）
  6. 宮部千恵、Andrew D Luster、川上民裕、心臓マクロファージが CAWS の刺激により Dectin-2 受容体を介して CCL2 産生することが CAWS 誘導血管炎の発端となる 第 24 回日本血管病理研究会 松本 2019 年 11 月 2 日（口演）
  7. 池田高治、宮部千恵、川上民裕、白血球破砕性血管炎を伴い発症した全身性強皮症の 1 例 第 29 回日本リウマチ学会北海道・東北支部学術集会 青森 2019 年 11 月 3 日（口演）
  8. 池田高治、川上民裕、石黒直子、清島真理子、小寺雅也、田中麻衣子、長谷川稔、山口由衣、日本皮膚科学会血管炎診療ガイドライン委員会で行った皮膚動脈炎（皮膚型結節性多発動脈炎）の全国アンケート調査結果 第 83 回日本皮膚科学会東京・東部支部合同学術大会 東京 2019 年 11 月 16 日（口演）
  9. 川上民裕、池田高治、宮部千恵、早期症状として皮膚血管炎を呈したベーチェット病の一例 第 3 回日本ベーチェット病学会 横浜 2019 年 11 月 23 日（口演）
  10. 宮部千恵、Andrew D Luster、川上民裕、Dectin-2 受容体を介する川崎病類似血管炎の発症機序 第 25 回 MPO 研究会 東京 2019 年 11 月 30 日（口演）
  11. 川上民裕、菊池彩翔、宮部千恵、池田高治、高橋一夫、西端友香、益田紗季子、竹内そら、中沢大悟、外丸詩野、石津明洋、抗 LAMP2 抗体と抗ホスファチジルセリン・プロトンピン複合体抗体の皮膚血管炎における関連と役割 第 25 回 MPO 研究会 東京 2019 年 11 月 30 日（口演）
  12. 川上民裕、董宇鵬、宮部千恵、池田高治、高橋一夫、伊藤祥輔、若松一雅、ヒト iPS 細胞から作成されたメラノサイトを使用したコウジ酸美白効果の機序解明 日本皮膚科学会宮城地方会学術大会第 388 回例会 仙台 2019 年 12 月 7 日（口演）
  13. 高橋一夫、宮部千恵、池田高治、川上民裕、皮膚生検で神経線維への炎症波及が確認できた好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の一例 日本皮膚科学会宮城地方会学術大会第 388 回例会 仙台 2019 年 12 月 7 日（口演）
  14. 池田高治、宮部千恵、高橋一夫、川上民裕、非侵襲的陽圧換気療法後に顕在化した外歯瘻の 1 例 日本皮膚科学会宮城地方会学術大会第 388 回例会 仙台 2019 年 12 月 7 日（口演）
  15. 川上民裕、菊池彩翔、宮部千恵、池田高治、西端友香、益田紗季子、中沢大悟、外丸詩野、石津明洋、皮膚血管炎における抗ライソゾーム関連膜タンパク質 2 抗体と抗ホスファチジルセリン・プロトンピン複合体抗体の役割 第 2 回日本アレルギー学会東北地方会 仙台 2020 年 2 月 29 日（口演）（コロナ感染症で延期）
  16. 高橋一夫、岩田潤一、宮部千恵、池田高治、川上民裕、H.pylori 除菌薬の薬疹 第 2 回日本アレルギー学会東北地方会 仙台 2020 年 2 月 29 日（コロナ感染症で延期）
  17. 川上民裕、山本仁、菅野秀宣、瀬戸俊之、内山由理、松本直通、Sturge-Weber 症候群疑い成人症例の GNAQ 遺伝子解析 第 389 回日本皮膚科学会宮城地方会学術大会 仙台 2020 年 2 月 29 日（コロナ感染症で中止）
  18. 宮部千恵、野村順、池田高治、高橋一夫、川上民裕、血管内リンパ腫診断におけるランダム皮膚生検部位についての考察 - 本当にランダムに生検すれば良いのか - 第 389 回日本皮膚科

学会宮城地方会学術大会 仙台 2020年2月29  
日(コロナ感染症で中止)

## 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（難治性疾患政策研究事業）  
令和元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。近年の研究成果によって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ものの、原因遺伝子が未知の患者も稀に存在する。令和元年度には、本疾患の患者計21名について遺伝子解析を実施したが、そのうちの3名に、本邦では過去に報告のなかったLSS遺伝子に病的変異が同定された。LSS遺伝子変異による毛髪症状は特徴的であり、診断基準・重症度分類の改訂やガイドライン作成の際に非常に参考になる知見が得られたといえる。また、全国の大学病院を主体とする計114施設を対象に遺伝性毛髪疾患の一次調査も実施した。

### 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。過去20年間の研究成果やゲノム解析の手法の著しい進歩によって本疾患の原因遺伝子が多数同定され、本邦における臨床症状と遺伝子型に関する情報も明らかになってきた。一方で、臨床所見が過去の報告例とは異なり、原因遺伝子が未同定の患者にも遭遇する。本研究は、本邦における遺伝性毛髪疾患の疫学データおよび臨床像・遺伝子型に関する情報をさらに収集することで、全ての遺伝性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することを目的とする。

### B．研究方法

令和元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。また、全国の114の医療機関の皮膚科を対象に遺伝性毛髪疾患に関する一次調査を行った。本調査における質問項目は以下の2点である。

1. 2016年4月から2019年3月に遺伝性毛髪疾患の患者（疑い症例を含む）は受診されましたか？

はい（ ） いいえ（ ）

2.（1で「はい」とお答えいただいた方のみご回答ください。）

受診された患者の中で、非症候性と症候性の患者数をそれぞれお答えください。

非症候性：（ ）名

症候性：（ ）名

（倫理面への配慮）

本研究については山口大学の倫理委員会の承認を得ている（承認番号H2019-083）。遺伝子解析の際には、患者に対して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. 遺伝性毛髪疾患の遺伝子検査の結果

令和元年度には計21名の患者について解析を行った。疾患の内訳は、14名が非症候性先天性縮毛症、4名が非症候性乏毛症、他、Clouston症候群、低汗性外胚葉形成不全症、多毛症が各1名だった（表1）。

表1. 疾患名、患者数および解析結果

| 疾患名         | N  | 変異が同定された遺伝子         |
|-------------|----|---------------------|
| 非症候性縮毛症     | 14 | LIPH (全員)           |
| 非症候性乏毛症     | 4  | 3名 : LSS<br>1名 : 不明 |
| Clouston症候群 | 1  | GJB6                |
| 低汗性外胚葉形成不全症 | 1  | EDA                 |
| 多毛症         | 1  | 不明                  |

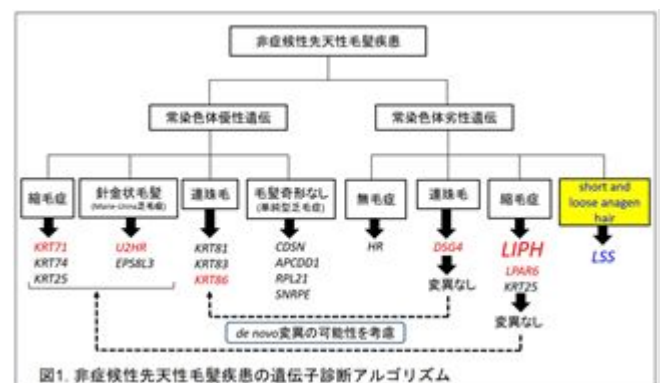
解析の結果、非症候性縮毛症の患者全員のLIPH遺伝子に創始者変異が同定された。過去の報告と同様に、遺伝子型はp.C246Sのホモ接合型またはp.C246Sとp.H248Nの複合ヘテロ接合型だった。Clouston症候群と低汗性外胚葉形成不全症の患者については、それぞれGJB6とEDA遺伝子に既知の病的変異が同定された。非症候性乏毛症の患者1名と多毛症の患者1名については、既知の原因遺伝子に変異は同定されなかった。特記すべきことに、非症候性乏毛症の患者3名には、近年欧米人で報告されたlanosterol synthase (LSS)遺伝子に変異が同定された（表1）。変異の種類は、ミスセンス変異、ナンセンス変異、スプライス部位変異など多彩だったが、いずれもLSSの発現・機能を著しく喪失させると予想された。LSS遺伝子変異を有する患者は、生下時から数ミリ長の細い軟毛しか頭部に生えない重篤な乏毛症を呈し、さらに頭髪は極めて容易な刺激で抜去可能である（牽引試験陽性）。また、円形脱毛症に類似した黒点が認められることもあり、眉毛や睫毛も疎だった（未発表データ）。LSS遺伝子変異による乏毛症の情報を診断基準に追記した。

### 2. 一次調査の結果

調査票を送付した114施設の中で計82施設から回答を得た。82施設中42施設が、2016年4月から2019年3月の3年間に何らかの遺伝性毛髪疾患の患者が受診したと回答した。42施設の患者の合計数は211名であり、161名が非症候性で50名が症候性だった。都道府県別の患者数については、遺伝子検査を積極的に行っている大学病院のある地域の患者数が有意に多い傾向があり、疫学データとしては信頼性に欠くと判断した。

## D . 考察

令和元年度に実施した遺伝子検査でも、平成30年度までの解析結果と同様に、日本人にはLIPH遺伝子の創始者変異による非症候性縮毛症の患者が圧倒的に多いことが示唆された。一方、LSS遺伝子変異に関しては、調べた限りは本邦では過去に報告がない新規の知見である。臨床症状は他の遺伝性毛髪疾患と異なり、極めて細く易抜毛性の成長期毛しか頭部に生えないという特徴を有することから、単に非症候性乏毛症ではなく、short and loose anagen hair syndromeなどの病名が適当と考えられる。非症候性の先天性毛髪疾患の遺伝子検査を行う上で有用な情報を提供しえたと思われる（図1）。なお、非症候性乏毛症と多毛症の患者各1名については本研究では原因遺伝子の同定には至らず、今後のさらなる検討が必要である。



本研究を通じて、本邦における遺伝性毛髪疾患の臨床症状と遺伝子型の情報がアップデートされた。さらに、一次調査により、円形脱毛症のような



common diseaseには大きく及ばないものの、全国に遺伝性毛髪疾患の患者が少なからず存在することが把握できたといえる。しかしながら、疫学データはまだまだ乏しく、引き続き全国の医療機関と連携して情報収集を続けていくことが重要と考える。

## E . 結論

本研究で得られた成果が遺伝性毛髪疾患の診断基準および重症度分類の改訂に反映され、さらには診療ガイドラインの作成にも大きく貢献すると期待される。

## F . 健康危険情報

該当なし

## G . 研究発表

### 1. 論文発表

- 下村 裕. 免疫異常を呈する遺伝性毛髪疾患. 日本皮膚免疫アレルギー学会雑誌. 2019; 2(2): 252-256.
- 下村 裕. 多毛症. 皮膚と美容. 2019; 51(3): 88-92.
- 下村 裕. *LIPH*遺伝子変異による異常は頭髮だけか?. 皮膚病診療. 2019; 41(11): 1087.

### 2. 学会発表

- Shimomura Y. Scalp lesions of congenital hair diseases. World Congress for Hair Research 2019 (2019年4月25日 ; バルセロナ, スペイン).
- Shimomura Y. Hair disorders. 14th Annual Congress of Dermatology ( 2019年10月3日 ; ベイルート, レバノン )
- 下村 裕. 遺伝性毛髪疾患のアップデート. 第152回日本皮膚科学会徳島地方会 ( 2019年12月7日 ; 徳島 ).

## 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（難治性疾患政策研究事業）  
令和元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および全国一次疫学調査

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

疣贅状表皮発育異常症の確定診断を行うために、全国から症例を募集したが、今年度の実績は0件であった。*TMC6/8*以外の原因候補遺伝子*RHOH*、*CORO1A*、*IL-7*、*STK4*、*DOCK8*についても未確定EV症例を対象に変異解析を行ったが、いずれの遺伝子にも変異は同定されなかった。全国一次疫学調査を行ったところ、過去3年間に29例のEV症例が存在することが判明した。EVは極めてまれな遺伝性疾患であり、確定診断と詳細な診療情報の獲得のために、遺伝子診断と疫学二次調査が必要である。

### A．研究目的

疣贅状表皮発育異常症（EV）は全身性にヒト乳頭腫ウイルス性疣贅を多発する常染色体劣性遺伝性疾患であり、症例の一部が有棘細胞癌を合併し予後不良となるために、正確な診断が必要とされる。しかし、これまで報告されたEVの症例数は非常に少なく、原因遺伝子*TMC6*あるいは*TMC8*に変異が同定され、確定診断された症例はごくまれである。本邦では全国的疫学調査はこれまでなされておらず、EVの診療実態は不明である。これらの問題を解決するために、EVの遺伝子診断法を確立するとともに、全国疫学調査を行った。

### B．研究方法

遺伝子診断：弘前大学皮膚科ホームページを通じて、EV症例の遺伝子診断を行っていることを告知した。多発性扁平疣贅の症例で変異報告がある*TMC6/8*以外の候補遺伝子*RHOH*、*CORO1A*、*IL-7*、*STK4*、*DOCK8*についてダイレクトシーケンス法を用いた遺伝子診断法を確立し、該当症例に適用した。

全国一次疫学調査：国内656の皮膚科専門医研修施設を対象にEV症例の診療実績に関する疫学調査を行

った。

（倫理面への配慮）

本研究における遺伝子診断は弘前大学医学部倫理委員会の承認を得て行われた（承認番号：2016-288）。遺伝子診断の被験者には検査の説明がなされ、書面による同意を得た。本研究はヘルシンキ宣言ならびに我が国のゲノム倫理指針に則り行われた。

### C．研究結果

遺伝子診断：本年度、EV症例の新規遺伝子診断例は0件であった。過去に*TMC6/8*に変異が認められなかったEV疑い症例5例において、他の原因遺伝子として候補に挙げられる*RHOH*、*CORO1A*、*IL-7*、*STK4*、*DOCK8*について遺伝子診断法を確立し、変異の有無を検索したが、5症例のいずれにも変異は同定されなかった。国内656の皮膚科専門医研修施設を対象にEV症例の診療実績に関する一次アンケートを行ったところ、376施設（57%）から回答があり、2018年3月末までの過去3年間に29例のEV症例が存在することが明らかになった。

## D . 考察

本年度はEVの遺伝子診断実績が0件であったが、医学中央雑誌のデータベースにおいても本年度のEV症例の報告はなく、本疾患の稀少性を示していると思われる。EVが疑われても既知の原因遺伝子、あるいは候補遺伝子に変異が見つからない症例は、さらにほかの遺伝子が原因である可能性がある。過去3年で29例のEV症例が存在するが、他の常染色体劣性遺伝子疾患と比較してもまれな症例であるといえ、EVと診断がなされていない症例が数多く存在する可能性が考えられる。

## E . 結論

国内のEV確定診断症例は非常に少なく、今後も引き続き症例の収集と遺伝子診断による確定診断が必要であり、詳細な診療情報を得るために、二次疫学調査が必要である。

## F . 健康危険情報

なし。

## G . 研究発表

### 1. 論文発表

(英文)

1. 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. 2019; 46(5): e154-e155.

(和文)

1. 中野 創, 玉井 克人 .皮膚科領域における遺伝子診断の現状と今後のあり方 同じ遺伝子変異が複数同定されても、臨床的に有意義なデータになりうる(Q&A) . 日本医事新報 4981号 p59-60 (2019.10) .

## 2. 学会発表

なし。

## 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（難治性疾患政策研究事業）  
令和元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：レジストリと統計

研究分担者：新谷 歩 大阪市立大学・大学院医学研究科 医療統計学・教授

## 研究要旨

質の高い研究の実施の為に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、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EDC「REDCap」を導入し臨床研究等に活用している。

本研究班では、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、「REDCap」を使用したレジストリデータのシステム構築及びデータ収集・管理方法についての検討を行う。

### A．研究目的

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・管理することを目的とする。

### B．研究方法

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」システムに構築し、レジストリデータ収集の実際の運用について検討を行い、新規データ収集の為に準備をする。

（倫理面への配慮）

今回はシステムの構築の為、該当しない。

### C．研究結果

平成30年度には、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、「REDCap」を使用してレジストリデータの収集が可能であるとの判断に至り、この2疾患の臨床調査票を「REDCap」システムの構築を実施した。令和元年度は構築したシステムに対して実運用が可能かの検討を行う。それぞれの疾患領域において新規のデータ収集が可能とする為の具体的な手順についての

確認を行った。

### D．考察

希少疾患の場合であっても、REDCapを使用したデータ収集システムを構築する事が可能ではあるが、希少疾患の場合、どの施設で症例が発生するのか事前に予想する事が出来ず、入力についての周知であったり、新規症例を入力する為の倫理委員会の承認の手続きが煩雑である点が今後の課題となる。

### E．結論

症例が少なく、また発症地も日本全国に及ぶ希少疾患データ収集・管理における運用側の業務負荷を軽減する為に「REDCap」を使用したデータ収集を行う事は非常に有用であることが分かった。

### F．健康危険情報

今回はシステムの構築の為、該当しない。

### G．研究発表

1. 論文発表  
なし

2. 学会発表

なし

**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

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<br>2019-2020        | 南江堂        | 東京  | 2019 | 94-95     |
| 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 | 200-202   |
| 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 | 203-205   |
| 金澤伸雄 | 薬剤性過敏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 | 206-208   |
| 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                  | 日本医師会      | 東京  | 2019 | S180-S181 |
| 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  | 2019 | 34-35     |
| 金澤伸雄 | 蕁麻疹様皮疹 ( Schnitzler症候群 など ) | 出光俊郎                    | 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       |

森脇 真一

| 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       |
|------------|---|-------------------------|--|-----------------|-----------|------|-----------|
| Moriwaki S | Prenatal diagnosis of xeroderma pigmentosum group A | Nishigori C, Sugasawa K | DNA repair disorders—clinical and molecular aspects— | Springer Nature | Singapore | 2019 | 77-85     |
| 森脇真一       | サンバーン   | 宮地良樹、大嶋勇成               | こどもの皮膚のみかた   | 診断と治療社          | 東京        | 2019 | 177-179   |
| 森脇真一       | 光線過敏症   | 福井次矢、高木誠、小室一成           | 今日の治療指針2019年版  | 医学書院            | 東京        | 2019 | 1260-1261 |
| 森脇真一       | 光線過敏症   | 浦部晶夫、島田和幸、川合真一          | 今日の処方（改訂第6版）   | 南江堂             | 東京        | 2019 | 646-648   |
| 森脇真一       | 光線過敏症患者に対するスキンケア（遮光指導）                              | 宮地良樹、安部正敏               | エビデンスに基づくスキンケア                                       | 中山書店            | 東京        | 2019 | 55-61     |

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                      | Palpable purpura/ Livedo.  | 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  | 2019 | 68-69 |
| 中村晃一郎、岩田洋平、浅井純、川上民裕、常深祐一郎 | 皮膚粘膜病変分科会                  | -         | ベーチェット病診療ガイドライン2020           | -          | -   | 2020 | 54-74 |
| 川上民裕                      | 単純性紫斑 老人性紫斑 ステロイド紫斑病 心因性紫斑 | -         | 今日の疾患辞典                       | -          | -   | 2020 | -     |

【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  |
|--|---|------------------------------------|-------|-----------|------|
| Matsumoto T,<br>Nakamura S, Ishii<br>N, Umemoto N,<br>Kawase M,<br>Demitsu T,<br>Hashimoto T   | Erythrodermic linear<br>IgA/IgG bullous<br>dermatosis.  | Eur J Dermatol                     | 29(2) | 220-221   | 2019 |
| Okahashi K, Oiso<br>N, Ishii N, Uchida<br>S, Yanagihara S,<br>Sano A, Tohda Y,<br>Hashimoto T,<br>Tsuruta D, Kawada<br>A   | Paraneoplastic<br>pemphigus presenting<br>lichen planus-like<br>lesions.  | J Dermatol                         | 46(4) | e140-e142 | 2019 |
| Solimani F,<br>Pollmann R, Ishii<br>N, Eming R,<br>Hashimoto T,<br>Schmidt T, Hertl<br>M   | Diagnosis of anti-laminin<br>$\gamma$ -1 pemphigoid by<br>immunoblot analysis.  | J Eur Acad<br>Dermatol<br>Venereol | 33(4) | 735-741   | 2019 |
| Miyagawa F,<br>Nakajima A,<br>Ohyama SI, Aoki<br>Y, Nishikawa M,<br>Nakamura Y,<br>Hashimoto T,<br>Asada H   | Mucosal lichen planus<br>mimicking mucosal<br>lesions in<br>Stevens-Johnson<br>syndrome after<br>nivolumab therapy.                                   | Acta Derm<br>Venereol              | 99(7) | 687-688   | 2019 |
| Curto-Barredo L,<br>Segura S, Ishii N,<br>Hashimoto T,<br>Mascaró-Galy JM,<br>Espinet B, Besses<br>C, Pujol RM   | Pemphigus-like<br>hypereosinophilic<br>syndrome with<br>FIP1L1-PDGFR $\alpha$ fusion<br>gene: A challenging and<br>uncommon clinical<br>presentation. | J Dermatol                         | 46(6) | 531-534   | 2019 |
| Solimani F, Maglie<br>R, Pollmann R,<br>Schmidt T,<br>Schmidt A, Ishii N,<br>Tackenberg B,<br>Kirschbaum A,<br>Didona D, Pickert<br>J, Eming R,<br>Hashimoto T, Hertl<br>M | Thymoma-Associated<br>Paraneoplastic<br>Autoimmune Multiorgan<br>Syndrome-From<br>Pemphigus to Lichenoid<br>Dermatitis.                               | Front Immunol                      | 10    | 1413      | 2019 |



|  |  |                      |        |           |      |
|--|--|----------------------|--------|-----------|------|
| <u>Hashimoto T</u> ,<br>Nakahara H   | Immunological diagnostic methods in oral mucosal diseases.   | Br J Dermatol        | 181(1) | 9-10      | 2019 |
| Tani N, Sugita K,<br>Ishii N, Wakumoto K,<br><u>Hashimoto T</u> ,<br>Yamamoto O  | Juvenile pemphigus vulgaris manifesting as vegetating skin lesions.  | Clin Exp Dermatol    | 44(5)  | 559-561   | 2019 |
| Iranzo P, Ishii N,<br><u>Hashimoto T</u> ,<br>Alsina-Gibert M  | Nonclassical pemphigus with exclusively IgG anti-desmoglein 3-specific antibodies.   | Australas J Dermatol | 60(3)  | e217-e219 | 2019 |
| Kokubu H,<br>Takahashi T,<br>Tateishi C, Tsuruta D,<br><u>Hashimoto T</u> ,<br>Tanaka T,<br>Fujimoto N                                     | Serological investigation of bullous scabies and review of the published work.   | J Dermatol           | 46(9)  | e324-e325 | 2019 |
| Nishiyama C,<br>Tateishi C,<br><u>Hashimoto T</u> ,<br>Nishida M,<br>Imanishi A,<br>Shiratori T,<br>Maekawa N,<br>Tsuruta D, K.<br>Fukai K | Exacerbation of well-controlled bullous pemphigoid by the administration of a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor.                                      | Clin Exp Dermatol    | 44(7)  | 830-832   | 2019 |
| Seo SH, Kim JH,<br><u>Hashimoto T</u> , Ishii N,<br>Kim SC   | Pharyngeal obstruction due to hemorrhagic bullae in a patient with anti-BP180-type mucous membrane pemphigoid associated with acquired hemophilia A. | J Dermatol           | 46(10) | e375-e376 | 2019 |
| Aoki Y, Miyagawa F,<br>Miyashita K,<br>Nishimura Y,<br><u>Hashimoto T</u> ,<br>Asada H   | Nivolumab-associated bullous pemphigoid reactions involving multiple epitopes.   | Eur J Dermatol       | 29(5)  | 552-554   | 2019 |
| Matsui Y, Makino T,<br>Ishii N,<br><u>Hashimoto T</u> ,<br>Shimizu T   | Detection of IgG antibodies to BP180 NC16a and C-terminal domains and LAD-1 in nivolumab-associated bullous pemphigoid.                              | Eur J Dermatol       | 29(5)  | 554-555   | 2019 |

|  |  |                                    |        |           |      |
|--|--|------------------------------------|--------|-----------|------|
| Ishikawa T,<br>Munetsugu T,<br>Shinada Y,<br>Yonekura Y,<br>Fujimoto N, Ishii<br>N, <u>Hashimoto T</u> ,<br>Sato T   | Intercellular IgA<br>dermatosis aggravated<br>during pregnancy.  | Eur J Dermatol                     | 29(5)  | 551-552   | 2019 |
| Ashida H, Hamada<br>T, Hosokawa Y,<br><u>Hashimoto T</u> ,<br>Nishie W, Ishii N,<br>Nakama T, Kanno<br>T, Ikeda M  | Refractory Pemphigoid<br>with Autoantibodies to<br>Both BP230 and Laminin<br>gamma1.   | Acta Derm<br>Venereol              | 99(12) | 1172-1173 | 2019 |
| Iwakura R, Oiso N,<br>Tateishi C, Suzuki<br>M, Uchida S,<br>Yanagihara S,<br><u>Hashimoto T</u> ,<br>Tsuruta D, Kawada<br>A  | Pemphigus foliaceus<br>progressing to bullous<br>pemphigoid.   | J Dermatol                         | 46(11) | e424-e426 | 2019 |
| <u>Hashimoto T</u> ,<br>Kanazawa N,<br>Inoue N   | Anticomplement therapy<br>in bullous pemphigoid.   | Br J Dermatol                      | 181(3) | 448-449   | 2019 |
| Yang A, Xuan RR,<br>Melbourne W,<br><u>Hashimoto T</u> ,<br>Uzun S,<br>Daneshpazhooh M,<br>Yamagami J, Di<br>Zenzo G, Mascaro<br>JM, Marmoude H,<br>Pastsatsi A,<br>Drenovska K,<br>Vassileva, Murrell<br>DF | Inte-rater reliability of the<br>BIOCHIP<br>indirect-immunofluoresce<br>nce dermatology mosaic<br>in bullous pemphigoid<br>and pemphigus patients. | J Eur Acad<br>Dermatol<br>Venereol | 33(12) | 2327-2333 | 2019 |
| Togo S, Ozawa K,<br>Fujii A, Tanii T,<br>Tsuruta D, Ishii N,<br><u>Hashimoto T</u> ,<br>Tadokoro T, Isei T   | Neutrophil-rich Variant<br>of Persistent Bullous<br>Grover's Disease.  | Acta Derm<br>Venereol              | 99(13) | 1282-1283 | 2019 |
| Miyagawa F,<br>Arima A, Iwasa K,<br>Ishii N, <u>Hashimoto<br/>T</u> , Asada H  | Pruritic urticarial papules<br>and plaques of pregnancy<br>with blister formation<br>resembling herpes<br>gestationis.                             | Eur J Dermatol                     | 29(6)  | 669-671   | 2019 |

|   |   |                   |        |   |      |
|---|---|-------------------|--------|---|------|
| Minakawa S, Matsuzaki Y, <u>Hashimoto T</u> , Ishii N, Nishie W, Kayaba H, Sawamura D                                       | Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor-associated anti-laminin- $\gamma$ 1 (p200) pemphigoid in a patient with psoriasis vulgaris.                      | J Dermatol        | 48(1)  | e25-e26   | 2019 |
| Slutsky Bank E, Baniel A, Shehadeh W, Gat A, Matz H, Ishii N, <u>Hashimoto T</u> , Sprecher E, Zeeli T                      | Bullous pemphigoid distributed above the injury level in a paraplegic patient.  | Clin Exp Dermatol | -      | doi: 10.1111/ced.14162. [Epub ahead of print]     | 2020 |
| Schauer F, Ishii N, Mockenhaupt M, Bruckner-Tuderman L, <u>Hashimoto T</u> , Kiritsi D                                      | Radiation-associated pemphigus vulgaris in a patient with preceding malignancy: treatment with rituximab as a valuable option.                    | Front Immunol     | 10     | 3116  | 2020 |
| Taki T, Takeichi T, Kono M, Sugiura K, Sugimura Y, Ishii N, <u>Hashimoto T</u> , Akiyama M                                  | A patient with bullous pemphigoid with mucosal involvement serologically positive for anti-BP230 autoantibodies only.                             | Br J Dermatol     | 182(1) | 221-223   | 2020 |
| Hasegawa A, Shinkuma S, Katsumi T, Kasahara N, Ito K, Ujiie H, Ishii N, <u>Hashimoto T</u> , Abe R                          | Localized bullous pemphigoid recurring at different sites: two case reports.  | Eur J Dermatol    | -      | doi: 10.1684/ejd.2019.3672. [Epub ahead of print] | 2020 |
| Hayashi M, Tsunoda T, Sato F, Yaguchi Y, Igarashi M, Izumi K, Nishie W, Ishii N, Okamura K, Suzuki T and <u>Hashimoto T</u> | Clinical and immunological characterisation of 14 cases of dipeptidyl peptidase 4 inhibitor-associated bullous pemphigoid: a single centre study. | Br J Dermatol     | 182(3) | 806-807   | 2020 |
| Tomura Y, Osada SI, Noto M, Ishii N, <u>Hashimoto T</u> and Manabe M  | Nodular Formation in Anti-laminin gamma1 Pemphigoid.  | J Dermatol        | 47(3)  | e80-e82   | 2020 |

|  |  |                           |               |                |             |
|--|--|---------------------------|---------------|----------------|-------------|
| <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>82(3)</p>  | <p>575-585</p> | <p>2020</p> |
| <p>Riera-Monroig J, Iranzo P, Ishii N, Hashimoto T, Mascaró JM Jr</p>  | <p>Persistence of anti-envoplakin and anti-periplakin antibodies in a case of paraneoplastic pemphigus 20 years after remission.</p> | <p>Br J Dermatol</p>      | <p>182(3)</p> | <p>797-798</p> | <p>2020</p> |

|  |  |                        |   |   |      |
|--|--|------------------------|---|---|------|
| Shirai T, Kiniwa Y, Ishii N, <u>Hashimoto T</u> , Senoo Y, Urushihata K, Ashida A, Okuyama R | Paraneoplastic pemphigus associated with Waldenstrom's macroglobulinaemia.               | J Dermatol             | - | doi: 10.1111/1346-8138.15289. [Epub ahead of print] | 2020 |
| Kaneko R, Tsunemi Y, Nakamura K, Kuramochi A, Tsuchida T, Koga H, <u>Hashimoto T</u>         | A case of concurrent intercellular IgA dermatosis and linear IgA/IgG bullous dermatosis. | Australas J Dermatol   | - | doi: 10.1111/ajd.13264. [Epub ahead of print]       | 2020 |
| Sadik CD, Schmidt E, Zillikens D, <u>Hashimoto T</u>   | Recent progresses and perspectives in autoimmune bullous diseases.                       | J Allergy Clin Immunol | - | in press  | 2020 |

### 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  |
|--|--|--------------------|--------|---------|------|
| <u>Kanazawa N</u> , Hara M, <u>Hara T</u> , <u>Kunimoto K</u> , <u>Mikita N</u> , Furukawa F   | CO2 narcosis as a notable cause of premature death in Nakajo-Nishimura syndrome.   | Mod Rheum Case Rep | 3(1)   | 74-78   | 2019 |
| <u>Hara T</u> , Ikeda T, Inaba Y, <u>Kunimoto K</u> , <u>Mikita N</u> , <u>Kaminaka C</u> , <u>Kanazawa N</u> , Yamamoto Y, Tabata K, <u>Fujii T</u> , <u>Jinnin M</u>                       | Peripheral blood eosinophilia is associated with the presence of skin ulcers in patients with systemic sclerosis.  | J Dermatol         | 46(4)  | 334-337 | 2019 |
| Yamashita Y, Nishikawa A, Iwahashi Y, Fujimoto M, Sasaki I, Mishima H, Kinoshita A, Hemmi H, <u>Kanazawa N</u> , 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      | 109(6) | 744-750 | 2019 |

|   |  |                        |        |           |      |
|---|--|------------------------|--------|-----------|------|
| <u>Kunimoto K</u> ,<br>Honda-Ozaki F,<br>Saito MK,<br>Furukawa F,<br><u>Kanazawa N</u>  | Beneficial effect of methotrexate on a child case of Nakajo-Nishimura syndrome.        | J Dermatol             | 46(10) | e365-e367 | 2019 |
| Okuno A, Kanda Y, Nakano H,<br><u>Kanazawa N</u> ,<br>Furukawa F  | Therapeutic effects of cyclosporine on Hailey-Hailey disease.                          | Trends Immunother      | 3      | 1140      | 2019 |
| <u>Hara T</u> , <u>Mikita N</u> ,<br>Ikeda T, Inaba Y,<br><u>Kunimoto K</u> ,<br>Kaminaka C,<br><u>Kanazawa N</u> ,<br>Yamamoto Y,<br><u>Jinnin M</u> .   | Psoriatic arthritis induced by anti-programmed death 1 antibody pembrolizumab.         | J Dermatol             | 46(12) | e466-e467 | 2019 |
| Noguchi E,<br>Akiyama M,<br>Yagami A, Hirota T, Okada Y, Kato Z, Kishikawa R, Fukutomi Y, Hide M, Morita E, Aihara M, Hiragun M, Chinuki Y, Okabe T, Ito A, Adachi A, Fukunaga A, Kubota Y, Aoki T, Aoki Y, Nishioka K, Adachi T,<br><u>Kanazawa N</u> ,<br>Miyazawa H, Sakai H, Kozuka T, Kitamura H, Hashizume H, Kanegane C, Masuda K, Sugiyama K, Tokuda R, Furuta J, Higashimoto I, Kato A, Seishima M, Tajiri A, Tomura A, Taniguchi H, Kojima H, Tanaka H, Sakai A, Morii W, Nakamura M, Kamatani Y, Takahashi A, Kubo M, Tamari M, Saito H, Matsunaga K | HLA-DQ and RBFOX1 as susceptibility genes for an outbreak of hydrolyzed wheat allergy. | J Allergy Clin Immunol | 144(5) | 1354-1363 | 2019 |

|   |  |               |        |         |      |
|---|--|---------------|--------|---------|------|
| Kawaguchi A, <u>Kunimoto K</u> , Inaba Y, <u>Mikita N</u> , Kaminaka C, <u>Kanazawa N</u> , Yamamoto Y, Kakimoto N, Suenaga T, Takeuchi T, Suzuki H, Baba N, <u>Jinnin M</u>  | Distribution analysis of infantile hemangioma or capillary malformation on the head and face in Japanese patients.                           | J Dermatol    | 46(10) | 849-852 | 2019 |
| Nishiguchi M, Yamamoto Y, <u>Hara T</u> , Okuhira H, Inaba Y, <u>Kunimoto K</u> , <u>Mikita N</u> , Kaminaka C, <u>Kanazawa N</u> , <u>Jinnin M</u>   | Difference in distribution of malignant melanoma and melanocytic nevus in the palm and finger.   | Biosci Trends | 13(4)  | 361-363 | 2019 |
| <u>Kanazawa N</u> , Honda-Ozaki F, Saito MK   | Induced pluripotent stem cells representing Nakajo-Nishimura syndrome.   | Inflamm Regen | 39     | 11      | 2019 |
| Hashimoto T, <u>Kanazawa N</u> , Inoue N  | Anticomplement therapy in bullous pemphigoid.  | Br J Dermatol | 181(3) | 448-449 | 2019 |
| Okuhira H, <u>Nakatani Y</u> , Furukawa F, <u>Kanazawa N</u>  | <u>Anaphylaxis to ginger induced by herbal medicine.</u>   | Allergol Int  | 69(1)  | 159-160 | 2020 |
| Shinar Y, Ceccherini I, Rowczenio D, Aksentijevich I, Arostegui J, Ben-Chétrit E, Boursier G, Gattorno M, Hayrapetyan H, Ida H, <u>Kanazawa N</u> , Lachmann HJ, Mensa-Vilaro A, Nishikomori R, Oberkanins C, Obici L, Ohara O, Ozen S, Sarkisian T, Sheils K, Wolstenholme N, Zonneveld-Huijssoon E, van Gijn ME, Toutou I | ISSAID/EMQN best practice guidelines for the genetic diagnosis of monogenic autoinflammatory diseases in the next generation sequencing era. | Clin Chem     | 66(4)  | 525-536 | 2020 |

|   |  |                                   |    |          |      |
|---|--|-----------------------------------|----|----------|------|
| <u>Kanazawa N</u>   | Designation of autoinflammatory skin manifestations with specific genetic backgrounds.               | Front Immunol                     | 11 | 475      | 2020 |
| Okamoto K, Tojyo I, Shintani Y, Nakanishi T, Mizobata N, Takeda Y, Suzuki S, Ieda S, Ueda M, <u>Kanazawa N</u> , Fujita S   | Dental treatment for patients with Nakajo-Nishimura syndrome: Report of three cases.                 | J Oral Maxillofac Surg Med Pathol | -  | in press | -    |
| Ayaki T, Murata K, <u>Kanazawa N</u> , Uruha A, Ohmura K, Sugie K, Kasagi S, Li F, Mori M, Nakajima R, Sasai T, Nishino I, Ueno S, Urushitani M, Furukawa F, Ito H, Takahashi R | Myositis with sarcoplasmic inclusions in Nakajo-Nishimura syndrome: a genetic inflammatory myopathy. | Neuropathol Appl Neurobiol        | -  | in press | -    |
| Nohara T, Yanagi T, Yabe I, Ota N, <u>Kanazawa N</u> , Ujiie H, Kosumi H, Mai Y, Shimizu H  | Familial chilblain lupus with <i>TREX1</i> mutation and cerebrovascular disease.                     | Lancet Rheumatol                  | -  | 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  |
|--|---|------------------------------|--------|-----------|------|
| Oneda Y, <u>Moriwaki S</u>   | Ultraviolet recall reaction following ultraviolet A exposure – the first reported case.                                     | J Dermatol                   | 42(12) | e483-e484 | 2019 |
| Hirakawa Y, Futaki S, Tanizaki H, Furukawa F, Maemura K, Kondo Y and <u>Moriwaki S</u> | Enhanced expression of nidogen 1 around the nest of basal cell carcinoma compared with that around squamous cell carcinoma. | Medical Molecular Morphology | 52(2)  | 99-105    | 2019 |



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  |
|---|--|---------------------------------------|--------|-----------|------|
| Simokawa T,<br>Tsutsui H, Miura<br>T, Takama M,<br>Hayashi K,<br>Nishinaka T,<br>Terada T, <u>Yoneda</u><br><u>K</u> , Yamagata M<br>and Yukimura T | Post-treatment with<br>JP-1302 protects against<br>renal<br>ischemia/reperfusion-ind<br>uced acute kidney injury<br>in rats.                                     | J Pharmacol<br>Sci                    | 139(3) | 137-142   | 2019 |
| <u>Yoneda K</u> , Nakai<br>K, Demitsu T and<br>Kubota Y   | The sign of Leser-Trélat<br>in a case of Waldenström<br>macroglobulinemia.   | Indian J<br>Dermatol                  | -      | in press  | -    |
| Shimokawa T,<br><u>Yoneda K</u> ,<br>Yamagata M,<br>Hayashi K, Miura<br>K and Tomita S  | Yohimbine ameliorates<br>lipopolysaccharide-induc<br>ed acute kidney injury in<br>rats.  | J Pharmacol<br>Sci                    | -      | in press  | -    |
| Hayashi K,<br>Shimokawa T,<br><u>Yoneda K</u> and<br>Yamagata M   | Inhibition of<br>$\alpha$ 2-adrenoceptor is<br>responsible in 5/6<br>nephrectomy-induced<br>chronic kidney injury<br>rats.                                       | Eur J<br>Pharmacol                    | -      | in press  | -    |
| Maki N, Demitsu<br>T, Nagato H,<br>Okada O, <u>Yoneda</u><br><u>K</u> , Hashimoto T,<br>Hasunuma N,<br>Osada S-I and<br>Manabe M                    | Anti-laminin-332-type<br>mucous membrane<br>pemphigoid<br>(anti-epiligrin cicatrical<br>pemphigoid) in a patient<br>with gastric cancer and<br>liver metastasis. | Eur J Dermatol                        | -      | submitted | -    |
| Shimokawa T,<br>Nakagawa T,<br>Hayashi K,<br>Yamagata M and<br><u>Yoneda K</u>  | Distribution of<br>$\alpha$ 2-adrenoceptor in the rat<br>kidney.   | Histochemistry<br>and Cell<br>Biology | -      | 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  |
|--|---|--------------------|--------|--------------------------------|------|
| Ohata C, Koga H, Saruta H, et al.        | Bacteremia in autoimmune bullous disease patients undergoing double-filtration plasmapheresis.                                  | J Dermatolog Treat | 30(4)  | 402-404                        | 2019 |
| 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 | 30(4)  | 383-386                        | 2019 |
| Ohata C, Nakama T                        | Granuloma faciale treated successfully with colchicine.   | Acta Derm Venereol | 99(9)  | 833-834                        | 2019 |
| Natsuaki Y, Muto I, Kawamura M, et al.   | Sarcomatoid variant of primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma.  | Am J Dermatopathol | 41(12) | e164-e167                      | 2019 |
| Nanri A, Katayama E, Imamura T, et al.   | Cutaneous histiocytic sarcoma with cellular cannibalism.  | Am J Dermatopathol | -      | 10.1097/DA.D.0000000000001525. | 2019 |
| Kaneko S, Tsuruta N, Yamaguchi K, et al. | Mycobacterium tuberculosis infection in psoriatic patients treated with biologics: Real-world data from 18 Japanese facilities. | J Dermatol         | 47(2)  | 128-132                        | 2020 |
| Ohata C, Ohyama B, Katayama E, et al.    | Real-world efficacy and safety of interleukin-17 inhibitors for psoriasis: A single-center experience.                          | J Dermatol         | -      | 10.1111/346-8138.15247.        | 2020 |

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  |
|---|--|------------|-------|---------|------|
| Morita A,<br>Takahashi H,<br>Ozawa K,<br>Imafuku S,<br>Nakama T,<br>Takahashi K,<br>Matsuyama T,<br>Okubo Y,<br>Kitamura S,<br>Matsuda N,<br>Zhao Y,<br>Yokoyama M,<br>Hayashi N,<br><u>Terui T</u> | Twenty-four-week interim analysis from a phase 3 open-label trial of adalimumab in Japanese patients with moderate to severe hidradenitis suppurativa. | J Dermatol | 46(9) | 745-751 | 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  |
|--|--|---------------|--------|-----------|------|
| Masuda S,<br>Nonokawa M,<br>Futamata E,<br>Nishibata Y,<br>Iwasaki S, Tsuji T,<br>Nakazawa D,<br>Tanaka S, Tomaru U, <u>Kawakami T</u> ,<br>Atsumi T, Ishizu A | The formation and disordered degradation of neutrophil extracellular traps in necrotizing lesions of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. | Am J Pathol   | 189(4) | 839-846   | 2019 |
| Akino S, Ohashi H,<br>Okano T, Takeuchi S, <u>Kawakami T</u> ,<br>Soma Y, Kadono T   | Sudden elevation of plasma D-dimer levels induced by the combination therapy of dabrafenib and trametinib: Report of two cases.                                  | J Dermatol    | 46(4)  | 358-360   | 2019 |
| Miyabe C, Miyabe Y, Bricio-Moreno L, Lian J, Rahimi RA, Miura NN, Ohno N, Iwakura Y, <u>Kawakami T</u> ,<br>Luster AD  | Dectin-2-induced CCL2 production in tissue-resident macrophages ignites cardiac arteritis.   | J Clin Invest | 130    | 3610-3624 | 2019 |

|   |   |               |              |                |             |
|---|---|---------------|--------------|----------------|-------------|
| <p>Isobe M, Amano K, Arimura Y, Ishizu A, Ito S, Kaname S, Kobayashi S, Komagata Y, Komuro I, Komori K, Takahashi K, Tanemoto K, Hasegawa H, Harigai M, Fujimoto S, Miyazaki T, Miyata T, Yamada H, Yoshida A, Wada T, Inoue Y, Uchida HA, Ota H, Okazaki T, Onimaru M, Kawakami T, Kinouchi R, Kurata A, Kosuge H, Sada KE, Shigematsu K, Suematsu E, Sueyoshi E, Sugihara T, Sugiyama H, Takeno M, Tamura N, Tsutsumino M, Dobashi H, Nakaoka Y, Nagasaka K, Maejima Y, Yoshifuji H, Watanabe Y, Ozaki S, Kimura T, Shigematsu H, Yamauchi-Takihara K, Murohara T, Momomura SI; JCS Joint Working Group</p> | <p>JCS 2017 Guideline on Management of Vasculitis Syndrome.</p> | <p>Circ J</p> | <p>84(2)</p> | <p>299-359</p> | <p>2020</p> |
|---|---|---------------|--------------|----------------|-------------|

|  |   |                   |          |   |             |
|--|---|-------------------|----------|---|-------------|
| <p>Fujimoto M, Asai J, Asano Y, Ishii T, Iwata Y, Kawakami T, Koder M, Abe M, Amano M, Ikegami R, Isei T, Isogai Z, Ito T, Inoue Y, Irisawa R, Ohtsuka M, Omoto Y, Kato H, Kadono T, Kaneko S, Kanoh H, Kawaguchi M, Kukino R, Kono T, Koga M, Sakai K, Sakurai E, Sarayama Y, Shintani Y, Tanioka M, Tanizaki H, Tsujita J, Doi N, Nakanishi T, Hashimoto A, Hasegawa M, Hayashi M, Hirosaki K, Fujita H, Fujiwara H, Maekawa T, Matsuo K, Madokoro N, Motegi SI, Yatsushiro H, Yamasaki O, Yoshino Y, Pavoux AJL, Tachibana T, Ihn H; Japanese Dermatological Association Guidelines</p> | <p>Wound, pressure ulcer and burn guidelines - 4: Guidelines for the management of connective tissue disease/vasculitis-associated skin ulcers.</p> | <p>J Dermatol</p> | <p>-</p> | <p>doi:<br/>10.1111/1346-8138.15186. (IF 3.377)</p> | <p>2020</p> |
| <p>Miyabe C, Dong Y, Wakamatsu K, Ito S, Kawakami T</p>  | <p>Kojic acid alters pheomelanin content in human iPS cell-derived melanocytes.</p>   | <p>J Dermatol</p> | <p>-</p> | <p>doi:<br/>10.1111/1346-8138.15260. (IF 3.377)</p> | <p>2020</p> |

|  |  |            |       |   |      |
|--|--|------------|-------|---|------|
| Ikeda T,<br><u>Kawakami T</u> ,<br>Arimura Y,<br>Ishiguro N, Ishizu<br>A, Ito F, Ito-Ihara<br>T, Okiyama N,<br>Ono S, Suzuki K,<br>Sugawara K,<br>Seishima M,<br>Kodera M, Tanaka<br>M, Hasegawa M,<br>Furukawa F,<br>Yamaguchi Y,<br>Yoshizaki A;<br>Revised<br>Committee for<br>guidelines for the<br>management of<br>vasculitis, vascular<br>disorders of the<br>Japanese<br>Dermatological<br>Association | Survey of Japanese<br>dermatological vasculitis<br>specialists on cases of<br>cutaneous arteritis<br>(cutaneous polyarteritis<br>nodosa) . | J Dermatol | -     | doi:<br>10.1111/134<br>6-8138.1527<br>3. (IF 3.377) | 2020 |
| Nakamura K, Iwata<br>Y, Asai J,<br><u>Kawakami T</u> ,<br>Tsunemi Y,<br>Takeuchi M,<br>Mizuki N, Kaneko<br>F; Members of the<br>Consensus<br>Conference on<br>Treatment of Skin<br>and Mucosal<br>Lesions<br>(Committee of<br>Guideline for the<br>Diagnosis and<br>Treatment of<br>Mucocutaneous<br>Lesions of Behçet's<br>disease)   | Guidelines for the<br>treatment of skin and<br>mucosal lesions in<br>Behçet's disease: A<br>secondary publication.                         | J Dermatol | 47(3) | 223-235   | 2020 |

### 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  |
|---|--|------------|-------|-----------|------|
| Namiki T,<br>Hashimoto T,<br>Omigawa C,<br>Fujimoto T, Ugajin<br>T, Miura K, Satoh<br>T, <u>Nakano H</u> ,<br>Yokozeiki H | Case of generalized<br>anhidrosis associated<br>with diffuse reticular<br>hyperpigmentation and<br>syndactyly. | J Dermatol | 46(5) | e154-e155 | 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  |
|--|------------------------------------|-----------|-----|---------|------|
| 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 | 129 | 537-542 | 2019 |
| 橋本隆, 金澤伸雄, 井上徳光, 鶴田大輔                          | GCD/自己炎症性水疱症                       | MB Derma  | 293 | 63-69   | 2020 |

## 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  |
|--|---------------------------------------|---|-----|---------|------|
| 金澤伸雄   | プロテアソーム機能異常(プロテアソーム関連自己炎症性症候群)による炎症病態 | 炎症と免疫   | 27  | 386-391 | 2019 |
| 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   | 129 | 537-542 | 2019 |
| 金澤伸雄   | 自己炎症性疾患アップデート                         | Seminaria Dermatologie マルホ皮膚科セミナー [ラジオNIKKEI] 放送内容集 | 261 | 4-19    | 2019 |
| 金澤伸雄   | 自己炎症性疾患 - 魅力あふれるフロンティア - 編集企画にあたって    | MB Derma  | 293 | 前付1     | 2020 |
| 国本佳代, 金澤伸雄                                     | NNS, PRAAS, ORAS/自己炎症性脂肪萎縮症           | MB Derma  | 293 | 33-41   | 2020 |
| 橋本隆, 金澤伸雄, 井上徳光, 鶴田大輔                          | GCD/自己炎症性水疱症                          | MB Derma  | 293 | 63-69   | 2020 |

**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  |
|-------|----------------|-----------------|-------|---------|------|
| 森脇真一  | コケイン症候群        | BRAIN and NERVE | 71(4) | 390-393 | 2019 |
| 森脇真一  | 色素性乾皮症研究50年の歩み | マルホ皮膚科セミナー      | 262   | 28-32   | 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  | 家族性良性慢性天疱瘡 | 新薬と臨床 | 68(1) | 120-125 | 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, 照井正 | 治りにくい腋窩のおでき、化膿性汗腺炎の病態と治療 | クリニシアン | 66(12) | 1088-1093 | 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  |
|-------------------------------------|---------------------------|-----------------|-------|---------|------|
| 松本幸男, 竹内そら, 川上民裕, 相馬良直, 門野岳史, 後藤隆子  | 体幹および大腿に生じた炎症性局面型皮膚動脈炎の1例 | 皮膚科の臨床          | 61(4) | 457-460 | 2019 |
| 小野田慶子, 大橋洋之, 竹内そら, 門野岳史, 川上民裕, 相馬良直 | 高脂血症と糖尿病に伴う多発性成人型黄色肉芽腫の1例 | 皮膚科の臨床          | 61(4) | 555-558 | 2019 |
| 川上民裕                                | Sweet病の皮膚                 | BRAIN and NERVE | 71(4) | 334-338 | 2019 |



|   |                                     |           |        |           |      |
|---|-------------------------------------|-----------|--------|-----------|------|
| 久保悠, 三井浩, 川上民裕, 相馬良直, 門野岳史  | 前立腺癌を伴った疱疹状天疱瘡の1例                   | 皮膚科の臨床    | 61(5)  | 643-646   | 2019 |
| 望月俊彦, 門野岳史, 久保悠, 竹内そら, 松岡摩耶, 川上民裕, 相馬良直   | 膀胱直腸障害を伴った帯状疱疹の2例と自験4例のまとめ          | 皮膚科の臨床    | 61(5)  | 675-678   | 2019 |
| 貴志有紗, 門野岳史, 川上民裕, 相馬良直  | 前頭部に生じた Steatocystoma Simplex の1例   | 皮膚科の臨床    | 61(5)  | 690-691   | 2019 |
| 林貴大, 木村暢佑, 藤村友美, 前田由可子, 中森いづみ, 関屋朱音, 石塚潤, 赤杉和宏, 大封智雄, 美馬隆宏, 樋口嘉久, 廣田常夫, 川上民裕  | ミゾリピンとコルヒチンの併用療法が紫斑に有効であった慢性IgA血管炎  | 小児内科      | 51(5)  | 767-770   | 2019 |
| 久保悠, 川上民裕, 木村聡子, 相馬良直, 門野岳史   | 顔面に著明な浮腫を呈した蕁麻疹様血管炎の1例              | 皮膚科の臨床    | 61(9)  | 1379-1382 | 2019 |
| 松浦佳奈, 松岡摩耶, 川上民裕, 相馬良直, 門野岳史  | 左外陰部に生じたSolid Cystic Hidradenomaの1例 | 皮膚科の臨床    | 61(9)  | 1425-1428 | 2019 |
| 川上民裕, 有村義宏, 池田高治, 石黒直子, 石津明洋, 伊藤吹夕, 猪原登志子, 沖山奈緒子, 小野さち子, 鈴木和男, 菅原弘二, 清島真理子, 小寺雅也, 田中麻衣子, 長谷川稔, 古川福実, 山口由衣, 吉崎歩, 日本皮膚科学会新血管炎・血管障害診療ガイドライン改訂委員会 | 皮膚動脈炎（皮膚型結節性多発動脈炎）の全国アンケート調査結果      | 日本皮膚科学会雑誌 | 129(9) | 1901-1907 | 2019 |

|            |                        |                    |        |           |      |
|------------|------------------------|--------------------|--------|-----------|------|
| 宮部千恵, 川上民裕 | ANCAとANCA関連血管炎を基礎から固める | Monthly Book Derma | 287    | 27-32     | 2019 |
| 川上民裕       | 血管炎・血管症                | 小児科診療              | 82(11) | 1578-1585 | 2019 |
| 川上民裕       | スタージ・ウェーバー症候群          | てんかんの指定難病ガイド第2版    | -      | -         | 2020 |
| 川上民裕       | 紫斑 皮膚症状から考える皮膚疾患       | 内科疾患               | 125(3) | 397-401   | 2020 |

#### 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   | 免疫異常を呈する遺伝性毛髪疾患       | 日本皮膚免疫アレルギー学会雑誌 | 2(2)   | 252-256 | 2019 |
| 下村裕   | 多毛症                   | 皮膚と美容           | 51(3)  | 88-92   | 2019 |
| 下村裕   | LIPH遺伝子変異による異常は頭髪だけか？ | 皮膚病診療           | 41(11) | 1087    | 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  |
|-----------|---|--------|------|-------|------|
| 中野創, 玉井克人 | 皮膚科領域における遺伝子診断の現状と今後のあり方 同じ遺伝子変異が複数同定されても、臨床的に有意義なデータになりうる(Q&A) | 日本医事新報 | 4981 | 59-60 | 2019 |

#### [その他] 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  |
|-------|---------|----------|------|-----|------|
| 川上民裕  | IgA血管炎  | 小学保健ニュース | 1198 | 2-3 | 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

皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究班

令和元年度 総会

\* 日 時: 令和 元年 10月 18日(金)14:00～17:30

\* 場 所: 日本大学医学部 リサーチセンター4F ホール

(住所) 〒173-8610 東京都板橋区大谷口上町 30-1

TEL 03-3972-8111(代表)

研究代表者 橋本 隆

## 会場交通案内

\*\* 交通機関及び所要時間 \*\*

〈バスの場合〉池袋西口より国際興業バス4番のりば池 05「日大病院」行にて  
終点下車（所要時間約 25 分）

〈東武東上線の場合〉大山駅より徒歩 15 分

URL : <https://www.med.nihon-u.ac.jp/access.html>

### ◆ キャンパス内地図

（医学部正門より医学部構内に入り、医学部本館を右手に 80m ほど直進。陸橋の手前にあるリサーチセンター(ガラス張りのエントランスの建物)に入り、研究事務課の右手にあるエレベーターで4階へ）



日本大学医学部  
【住所】  
〒173-8610  
東京都板橋区大谷口上町30-1  
【電話】  
03-3972-8111(代表)

【リサーチセンター入口  
外観】

**発表形式、その他**

▷ 発表時間：『1演題』につき **発表 10 分、ディスカッション 5 分**  
……………☆計 15 分間

▷ パソコンについて

- Windows

(内蔵ソフト:Windows 10、Power Point2013)

※ プロジェクターは RGB 出力です。パソコンをお持ち込みの場合、  
HDMI で出力される際には、必ずご自身にてケーブルをご用意下さい。

※ ご発表データは CD-R または各自パソコンでのお持込み、または事前に  
事務局までメール添付の上ご連絡下さい。

## <プログラム>

14:00-14:10

研究代表者挨拶及び欠席者抄録代読

研究代表者 橋本 隆

14:10-14:20

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 先生

14:20-15:35

～分担研究者成果発表 I～

座長 中野 創

01 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

座長 立石千晴

02 先天性毛髪疾患の情報のアップデート

下村 裕

山口大学

座長 下村 裕

03 自己炎症性皮膚疾患(スイート病、シュニッツラー症候群、ウェーバー・クリスチャン症候群)全国皮膚科疫学調査のまとめ

金澤伸雄、中谷友美、神人正寿

和歌山県立医科大学皮膚科

座長 金澤伸雄

04 コケイン症候群 - 興味ある症例の供覧と患者家族会活動

森脇真一

大阪医科大学皮膚科

座長 森脇真一

05 掌蹠角化症症候群(II)

米田耕造

大阪大谷大学薬学部臨床薬理学

\*\*\* 休憩(15:35-15:55) \*\*\*

15:55-16:05

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

16:05-17:20

～分担研究者成果発表Ⅱ～

座長 米田耕造

06 家族性良性慢性天疱瘡・ダリエ病

古村南夫

福岡歯科大学総合医学講座皮膚科学分野

座長 古村南夫

07 疱疹状皮膚炎とセリアック病

大畑千佳<sup>1)</sup>、渡辺知佳子<sup>2)</sup>

久留米大学皮膚科<sup>1)</sup>、防衛医大内科<sup>2)</sup>

座長 大畑千佳

08 本邦における化膿性汗腺炎患者のQoL調査

葉山惟大、藤田英樹、照井 正

日本大学

座長 葉山惟大

09 穿孔性皮膚症(perforating dermatosis)のワーキンググループ設立と完成した診断  
基準と重症度分類

川上民裕

東北医科薬科大学医学部皮膚科学教室

座長 川上民裕

10 疣贅状表皮発育異常症の遺伝子診断

中野 創

弘前大学

17:20-17:30

閉会挨拶及び事務局連絡

研究代表者 橋本 隆

18:00～ 情報交換会

## <抄録集>

### 01 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、卵巣腫瘍が知られている。Cowden 症候群は皮膚・粘膜、消化管、乳腺、甲状腺、中枢神経、泌尿生殖器などに良性の過誤腫性病変が多発する常染色体優性遺伝性疾患である。PTEN 遺伝子変異により生じ、乳腺、甲状腺、子宮内膜、腎臓に悪性腫瘍を生じることがある。両症候群の診断基準と重症度分類策定をめざし、これまで第一次・第二次全国調査を行ってきた。本年度の目標は、第二次調査の結果を大阪市立大学 医療統計学の協力のもと「RED Cap」システムによりデータ解析を行うこと、さらに小児科領域とも連携し、第三次調査の必要性についても検討することである。

### 02 先天性毛髪疾患の情報のアップデート

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るが、患者の頻度は非症候性の群が圧倒的に高く、その中でも、日本人においては *LIPH* 遺伝子の創始者変異による常染色体劣性縮毛症の患者が極めて高頻度に存在することが過去 10 年間の研究で明らかになった。しかしながら、原因遺伝子が未知の先天性毛髪疾患の患者にも少なからず遭遇するので、常に本疾患に関する情報をアップデートすることが重要である。最近、lanosterol synthase (*LSS*) 遺伝子の劣性変異によって非症候性の先天性乏毛症を発症することが欧米のグループから報告されたが、日本人の患者にも同遺伝子に変異が同定されたので、その臨床症状の特徴とともに紹介する。本新知見は、先天性毛髪疾患の診断基準・重症度分類を改訂する際に反映されるべき情報である。



03 自己炎症性皮膚疾患(スイート病、シュニッツラー症候群、ウェーバー・クリスチャン症候群)全国皮膚科疫学調査のまとめ

金澤伸雄、中谷友美、神人正寿  
和歌山県立医科大学皮膚科

自己炎症性疾患は、Inborn error of innate immunity と称されるように、通常は小児期発症の遺伝性疾患を指す。一方、膠原病類縁疾患と呼ばれるような原因不明の全身性炎症性疾患も広義の自己炎症性疾患としてとらえることができる。本分担研究においては、遺伝性自己炎症性皮膚疾患について「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(西小森班)と連携し指定難病としての診療体制を整備するとともに、疾患概念の明らかでないウェーバー・クリスチャン症候群と未だ難病になっていないスイート病とシュニッツラー症候群について全国の大学病院と500床以上の大病院の皮膚科を対象に一次・二次疫学調査を行ったので、その結果のまとめを報告する。

04 コケイン症候群 - 興味ある症例の供覧と患者家族会活動

森脇真一  
大阪医科大学皮膚科

コケイン症候群(CS)の発症には2つの責任遺伝子(*CSA*、*CSB*)が関与し、遺伝学的にCSA群、CSB群に分類される。今回経験した患者は12歳女児、2歳男児のI型(古典型)CSの姉弟例で、CS相補性試験にて*CSA*、*CSB*導入後いずれも低下した紫外線性DNA修復能の上昇が確認され、さらに遺伝学的検査にて*CSA*、*CSB*両遺伝子に病的変異が同定された。CSにおいてdigenic mutationが確認された最初の症例と思われる。また今年度は、これまで4例のCS疑い患者が当科に紹介され、2例のCSを新規で確認した。

CS患者家族会である日本CSネットワークは1996年に活動を開始した。演者は1999年からその活動に医療サイドからの支援・協力を行っており、また逆に家族会からこれまで様々な情報提供をいただいた。今回、同患者会の活動を紹介し、その重要性和存在意義を考察する。

## 05 掌蹠角化症症候群 (II)

米田耕造

大阪大谷大学薬学部臨床薬理学

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唱してきた。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。前回の発表において、デスモソームに存在する蛋白質をコードする遺伝子の異常により生じる掌蹠角化症症候群について紹介した。今回の発表では、それ以外の掌蹠角化症症候群に属する代表的な疾患について紹介する。

## 06 家族性良性慢性天疱瘡・ダリエ病

古村南夫

福岡歯科大学総合医学講座皮膚科学分野

増悪・寛解を繰り返して慢性に経過する家族性良性慢性天疱瘡はランダム化比較臨床試験等ができないため、症例報告に基づいたエビデンスの質的統合によるシステマティックレビューを、診療ガイドライン策定のために行った。ステロイド外用やレチノイド内服等標準治療に準じた位置づけのものや、レーザーなどの機器治療は、各療法の新規導入に伴い1980～2000年頃に本疾患でも試みられ報告されている。その後、治療法のメリットデメリットが理解され、2010年前後からは、併用療法や用量の工夫により比較的短期間に軽快し長期寛解となった症例の報告が増加した。さらに5年程前から、特異的に本疾患に有用で副作用も少ない新規治療法が相次いで報告されている。類縁疾患のダリエ病との治療法の類似点も探った。

## 07 疱疹状皮膚炎とセリアック病

大畑千佳<sup>1)</sup>、渡辺知佳子<sup>2)</sup>

久留米大学皮膚科<sup>1)</sup>、防衛医大内科<sup>2)</sup>

疱疹状皮膚炎とセリアック病の合併が多い欧米と比べ、本邦ではほとんど合併が見られない。しかし、合併の有無については内視鏡検査に基づく判断が必要であり、現在、そのための調査を行っている。欧米に比べ小麦の消費量が少ないため症状が乏しい潜在例または、グルテン過敏性腸症の可能性がある。セリアック病は本邦では希少疾患のため診断ツールが保険適応外だが、特異的血清検査および、HLA 検査、十二指腸組織検査の多角的な検査を欧米の診断アルゴリズムに従って正確に調査すすめているが、疱疹状皮膚炎とセリアック病の合併例は現在までのところ、1 例もない。

## 08 本邦における化膿性汗腺炎患者の QoL 調査

葉山惟大、藤田英樹、照井 正

日本大学

化膿性汗腺炎は患者の QoL を著しく障害するにも拘わらず、本邦では有名な疾患ではなく、実際の病態生理は知られていない。平成 30 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、男性優位、肥満が少ない、臀部の病斑が多いなど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。QoL の指標として DLQI と SF-36v2 を使用した。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。現在、SF-36v2 のデータを 2017 年版国民標準値に基づいて解析を行っている。

## 09 穿孔性皮膚症 (perforating dermatosis) のワーキンググループ設立と完成した診断基準と重症度分類

川上民裕

東北医科薬科大学医学部皮膚科学教室

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。川上をリーダーとし、名古屋大学 秋山 真志先生、順天堂大学浦安病院 須賀 康先生、弘前大学 中野 創先生、九州大学 三苫 千景先生、旭川医科大学 山本 明美先生、大阪大谷大学 米田 耕造先生の賛同を得て、ワーキンググループが設立された。そして診断基準と重症度分類が完成したので報告する。更に、日本皮膚科学会ガイドライン委員会に提出し仮承認となった。次いで、診療ガイドライン作成が進行中である。

## 10 疣贅状表皮発育異常症の遺伝子診断

中野 創

弘前大学

疣贅状表皮発育異常症 (epidermodysplasia verruciformis, EV) は扁平疣贅の多発を特徴とする常染色体劣性遺伝性疾患である。原因遺伝子は *TMC6* および *TMC8* である。本研究班ではこれまで7例のEV疑い症例の遺伝子診断を行い、2例に *TMC8* のそれぞれ異なるホモ接合性変異を同定した。また、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。その結果、376施設より回答がありEV患者数は29名であった。現在、29例のEV患者についての二次アンケート調査を検討中である。

11 希少疾患レジストリでの REDCap 活用状況、及び既存調査データの集計について

新谷 歩<sup>1)</sup>、太田恵子<sup>2)</sup>

大阪市立大学大学院医学研究科医療統計学<sup>1)</sup>、

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<sup>2)</sup>

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 EDC「REDCap」を導入し臨床研究等に活用している。

本研究班では、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、「REDCap」を使用してレジストリデータの収集が可能であるとの判断に至った。この2疾患の臨床調査票を「REDCap」システムの構築を実施した。現在、それぞれの疾患領域において倫理委員会への申請などデータ収集の開始準備をして頂いている。

また、本研究班である大阪市立大学 皮膚科で Gorlin 症候群及び Cowden 症候群の診断基準・重症度分類を策定する為に全国の病院に対してアンケート調査を実施された。今後、追加調査の可否を検討する為に、この調査データの集計等を行うことになっている。

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](mailto:hashyt@gmail.com) / 福田能子 [fukuda.noko@med.osaka-cu.ac.jp](mailto: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

令和元年度 関西地区総会

- \* 日 時: 令和 2年 2月 4日(火)15:00～17:00
- \* 場 所: 大阪市立大学医学部附属病院 18 階 第 5 会議室  
(住所) 〒545-8586 大阪市阿倍野区旭町 1-5-7

研究代表者      橋本 隆

会場交通案内(大阪市立大学医学部附属病院)

\*\* 交通機関及び所要時間 \*\*

JR・地下鉄「天王寺駅」、近鉄「大阪阿部野橋駅」より西へ徒歩約 10 分

URL: <https://www.hosp.med.osaka-cu.ac.jp/access/index.shtml>

◆ 地図:



【会場】

大阪市立大学医学部附属病院 18 階 第 5 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

～研究分担者成果発表～

座長 太田 恵子

1. 自己炎症性皮膚疾患の診療・研究の現状

金澤 伸雄

和歌山県立医科大学皮膚科

座長 金澤 伸雄

2. Xeroderma pigmentosum / Cockayne syndrome complex (XP/CS complex) :本邦4症例の供覧

森脇 真一

大阪医科大学皮膚科

座長 森脇 真一

3. 掌蹠角化症症候群(III)

米田 耕造

大阪大谷大学薬学部臨床薬理学講座

座長 米田 耕造

4. 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

座長 立石 千晴

5. 希少疾患レジストリ含む臨床研究での REDCap 活用状況

太田 恵子<sup>1)</sup>・新谷 歩<sup>2)</sup>

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<sup>1)</sup>

大阪市立大学大学院医学研究科医療統計学<sup>2)</sup>

16:50～17:00

閉会挨拶

研究代表者 橋本 隆

18:00～

情報交換会

## 〈抄録集〉

### 1. 自己炎症性皮膚疾患の診療・研究の現状

金澤 伸雄

和歌山県立医科大学皮膚科

中條-西村症候群を中心に、全体班会議で触れられなかった自己炎症性皮膚疾患の診療と研究の現状について紹介する。

### 2. Xeroderma pigmentosum / Cockayne syndrome complex (XP/CS complex) :

#### 本邦 4 症例の供覧

森脇 真一

大阪医科大学皮膚科

Xeroderma pigmentosum / Cockayne syndrome complex (XP/CS)は 1974 年に Robbins JH により提唱された CS の稀な病型で、細胞生物学的特徴は XP に類似するが、臨床的には著明な発育・発達障害、特異な老人様顔貌、脳の石灰化などの CS 症状を呈する。XPB、XPD、XPG いずれかの遺伝子変異で発症するが、世界的に報告例では XPD/CS が多く XPG/CS がこれに次ぐ。演者の施設では長年 XP、CS の診断センターを維持しているが、22 年の間に 4 例の XP/CS を経験した。4 例はいずれも小児で、責任遺伝子は XPD 3 例、XPG 1 例であった。4 例中 3 例は幼児期までに死亡し予後不良であった。1 例に CS ではみられない皮膚癌の発症を認めた。XP/CS は通常の中古典型 CS に比べて重篤なサンバーン症状を示すため初診時は XPA 群が疑われる。従って XP/CS は CS の稀な病型ではあるが皮膚科医も知っておくべき疾患である。

### 3. 掌蹠角化症症候群(III)

米田 耕造

大阪大谷大学薬学部臨床薬理学講座

われわれは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唱してきた。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。前々回ならびに前回の発表において、デスモソームに存在する蛋白質をコードする遺伝子の異常により生じる掌蹠角化症症候群と *LOR*, *GJB2* 遺伝子の変異による指端断節性掌蹠角化症や先天性爪甲肥厚症について紹介した。今回の発表では、これまでの発表において言及できなかった掌蹠角化症症候群に属する代表的な疾患について紹介する。

### 4. 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、卵巣腫瘍が知られている。Cowden 症候群は皮膚・粘膜、消化管、乳腺、甲状腺、中枢神経、泌尿生殖器などに良性の過誤腫性病変が多発する常染色体優性遺伝性疾患である。PTEN 遺伝子変異により生じ、乳腺、甲状腺、子宮内膜、腎臓に悪性腫瘍を生じることがある。両症候群の診断基準と重症度分類策定をめざし、これまで第一次・第二次全国調査を行ってきた。今後の目標は、第二次調査の結果を大阪市立大学 医療統計学の協力のもと「REDCap」システムによりデータ解析を行いより有用な診断基準、重症度分類を検索することである。さらに小児科領域とも連携し、第三次調査の必要性についても検討する予定である。

## 5. 希少疾患レジストリ含む臨床研究での REDCap 活用状況

太田 恵子<sup>1)</sup>・新谷 歩<sup>2)</sup>

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<sup>1)</sup>

大阪市立大学大学院医学研究科医療統計学<sup>2)</sup>

質の高い研究の実施の為には臨床研究計画の科学性、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 EDC「REDCap」を導入し臨床研究等に活用している。

本研究班では、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、「REDCap」を使用してレジストリデータの収集が可能であるとの判断に至った。この2疾患の臨床調査票を用いて「REDCap」システムの構築を実施した。現在、それぞれの疾患領域において倫理委員会への申請などデータ収集の開始準備をしている。今回は、REDCap の活用として希少疾患レジストリ含む臨床研究での REDCap 活用状況について報告する。

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）

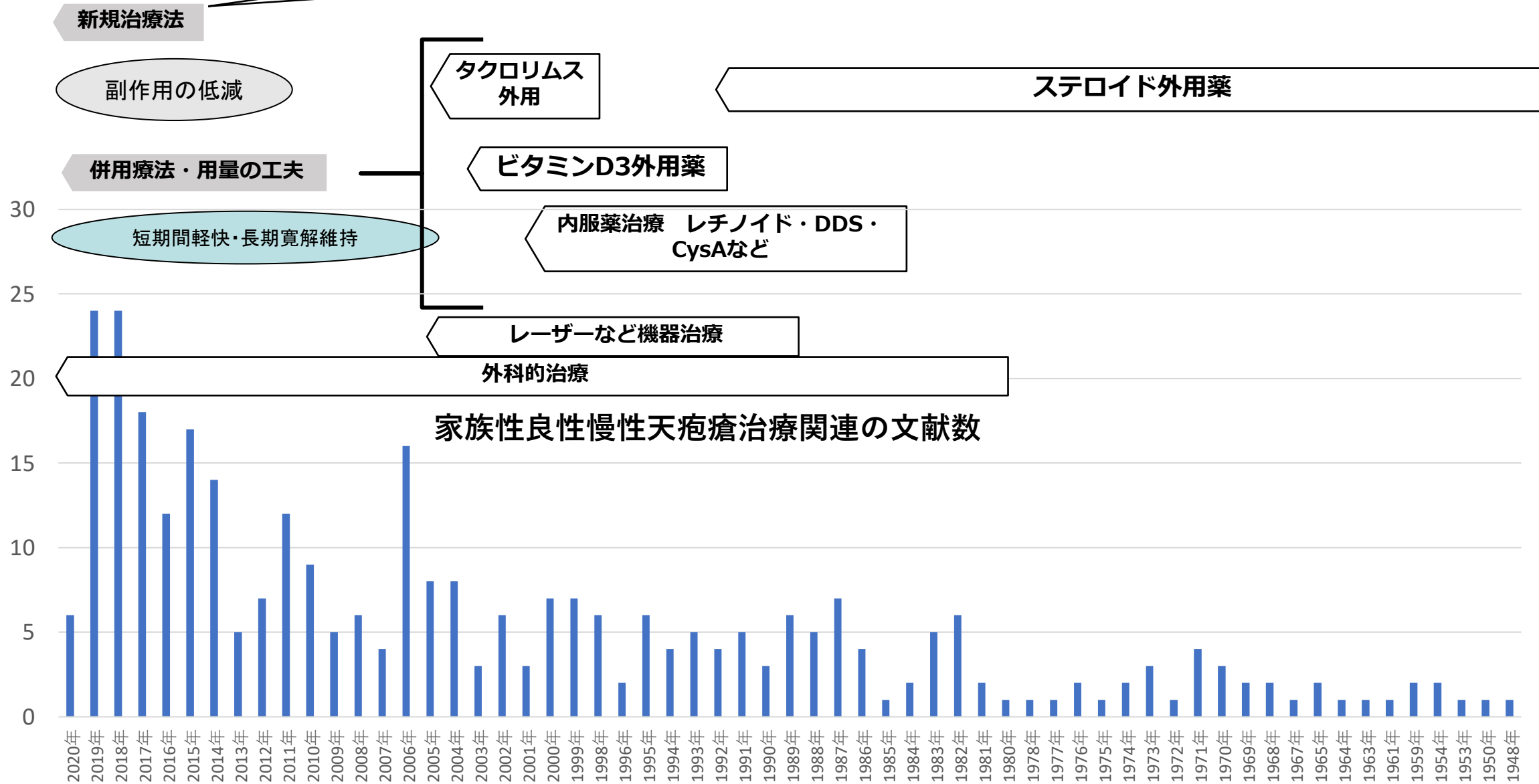
住所：〒545-8585 大阪府大阪市阿倍野区旭町 1-4-3

TEL/FAX: 06-6646-6630

担当：橋本隆 [hashyt@gmail.com](mailto:hashyt@gmail.com) / 福田能子 [fukuda.noko@med.osaka-cu.ac.jp](mailto:fukuda.noko@med.osaka-cu.ac.jp)

図 1

抗コリン薬、アファメラノチド、アプレミラスト、ナルトレキソン、塩化マグネシウム他



# 家族性良性慢性天疱瘡の治療アルゴリズム案

## ファーストライン治療

ステロイド外用薬

※ステロイド内服薬：原則禁忌

58例

タクロリムス外用

6例

(活性型ビタミンD3外用3例)

## セカンドライン治療

皮疹部二次感染の治療

細菌・真菌・ヘルペスウイルスに対する治療  
テトラサイクリン、マクロライド抗菌薬内服による抗炎症作用 (16例)

発汗の抑制

A型ボツリヌス毒素局所注射 (10例以上)  
抗コリン剤内服 (3例)  
生活指導を含む

表皮の入れ替え治療

連続波炭酸ガスレーザー36例

## その他 (サードライン治療)

レチノイド内服

4例

免疫抑制剤内服

シクロスポリン 5例  
アザチオプリン  
メトトレキサート

新規経口治療薬

低用量ナルトレキソン  
アフアメラノチド  
塩化マグネシウム  
アプレミラスト

DDS内服

サリドマイド内服



# 資料4-3

表1 家族性良性慢性天疱瘡の治療法とエビデンスレベル(その1)

| 治療名             | 治療計画  | 結果  |
|-----------------|---|---|
|                 |   | 一般的治療法  |
| 副腎皮質ステロイド外用     | 急性増悪時の短期使用、有効な最低ランクのステロイド使用が望ましい。<br>外用ステロイド治療が無効の場合ステロイド局注も検討  | エビデンスレベル：II（大規模な横断研究、症例集積研究）<br>結果：局所抗菌剤併用は、外用ステロイド療法単独よりも効果的。<br>推奨事項：ファーストライン治療   |
| カルシニューリン阻害薬外用   | タクロリムス0.1%軟膏<br>ピメクリムス1%クリーム 1日1回または2回外用<br>シクロスポリン 1日1回外用  | エビデンスレベル：III（症例報告、小規模な症例集積研究）<br>結果：長期的な炎症の制御に適する、外用ステロイドよりも副作用が少ない。<br>推奨：外用ステロイド薬の代替として使用できるが、エビデンスデータから効果は低い。<br>エビデンスレベル：III（症例報告1件）  |
| 5-フルオロウラシル5% 外用 | 週3回3か月後、<br>週1回3か月間   | 結果：3か月後に完全寛解し1年間再発なし。<br>推奨：追加検討必要  |
| 活性化ビタミンD3外用薬    | カルシトリオール1日2回<br>タカルシロール1日2回   | エビデンスレベル：III（症例報告、小規模な症例集積研究）<br>結果：3か月後に完全寛解<br>推奨：外用ステロイド無効時の代替手段として使用可能。<br>エビデンスレベル：III（症例報告1件）   |
| カデキソマーヨウ素外用薬    | 詳細不明  | 結果：10か月後に完全寛解<br>推奨：ヨウ素や貝にアレルギーのある患者は禁忌。今後検討必要<br>エビデンスレベル：III（症例報告1件）  |
| アミノグリコシド外用薬     | ゲンタマイシン0.1%（基材・レジメ記載なし）<br>ゲンタマイシンとジプロピオン酸ベタメタゾン配合薬（濃度・レジメ不明）   | 結果：完全寛解1名。<br>後ろ向き症例報告で強力な外用ステロイド薬と組み合わせた場合の、最も効果的な治療<br>推奨：今後検討必要。外用ステロイド薬のセカンドライン治療として使用可能。<br>エビデンスレベル：II（抗生物質：より大規模な大規模症例集積研究）、<br>III（ダブゾンとテルピナフィン：少数症例報告、小規模症例集積研究）   |
| 抗菌薬内服           | エリスロマイシン、ペニシリン<br>ドキシサイクリン：3か月間連日100 mg/日低用量維持（効果が不十分な場合）<br>ミノサイクリン100 mg 1日2回2週間、その後100 mg 1日1回2か月間投与。<br>ダブゾン 初期用量100~200 mg/日連日、維持用量50 mg/日<br>テルピナフィン250 mg/日 連日4週間  | 結果：ドキシサイクリン：患者6名中5名：1~4週間以内に皮膚消失。患者6名中2名：5年間寛解。6名中2名：再燃頻度が減少。6名中2名の患者：効果なし。<br>ミノサイクリン：2週間後に著明な改善、2か月後に皮膚消失<br>ダブゾン：患者3名で2週間以内に皮膚の有意な軽快<br>テルピナフィン：患者1名で完全寛解<br>推奨：抗生物質のセカンドライン治療；ダブゾンとテルピナフィンは強く推奨するために追加検証必要。   |
| 経口副腎皮質ステロイド     | プレドニゾン0.5 mg/kg   | 結果：難治性の状態から改善<br>推奨：重症例で絶対的な必要性がない限り、HHDでの経口ステロイド治療は推奨せず。   |
| 経口レチノイド         | アイトレチン連日10 mg；連日25 mg<br>エトレチネート連日25 mg；連日60 mg<br>アイトレチノイン連日30 mg；連日20 mg<br>エビデンスレベル：III（症例報告、小規模症例集積研究）  | 結果：イソトレチノインを除くすべてのレチノイドは、完全な寛解を起こす。<br>ただし、イソトレチノイン、アイトレチン、およびエトレチネートによる試験で効果が確認できなかった報告あり。<br>推奨：今後さらに検討必要。アイトレチンをサードラインの治療とみなす。   |
| 経口免疫抑制剤         | シクロスポリン2.5 mg/kg連日3週間、その後6か月で漸減<br><br>メトトレキサート7.5 mg/週；15 mg/週   | エビデンスレベル：III（症例報告複数）<br>結果：3週間以内に完全に皮膚消失。寛解期間2年；軽度再燃；難治例では急速に軽快するが、投薬を中止すると再燃。治療不成功例の報告あり。<br>推奨：有効性相反する報告、今後検討必要。<br>エビデンスレベル：III（症例報告）<br>結果：メトトレキサート中止後の急速な病変治癒と長期寛解；治療不成功の報告あり。<br>推奨：有効性が相反する報告、今後検討必要。  |
| 経口免疫抑制剤 続き      | サリドマイド100 mg1日3回内服、その後50 mgに減量し6か月間。<br>3年間 連日100 mg/日内服。<br>アザチオプリン<br>用量記載なし。3か月間投与<br>エタネルセプト<br>25 mg/週で1か月、その後50 mg/週で6か月間、その後75 mg/週  | エビデンスレベル：III（症例報告）<br>結果：1週間以内著明改善。中止後寛解；劇的な改善；末梢神経障害で中止、5か月後再発。<br>推奨：今後検討必要。<br>エビデンスレベル：III（症例報告1件）<br>結果：著明改善；3か月後の部分寛解<br>推奨：更に検討必要。<br>エビデンスレベル：III（症例報告1件）<br>結果：10か月以内に著明改善1例。治療不成功の報告あり。<br>推奨：更に検討必要。   |
| ポツリヌス毒素タイプA     | 皮膚の拡がりに応じて部位毎50-500 IU局注  | エビデンスレベル：II（後ろ向き症例検討、大規模症例集積研究、症例報告）<br>結果：患者全員で著しい改善<br>推奨：ファーストライン治療  |
| 光・レーザー治療        | CO2レーザー：デフォーカス、連続波またはパルス波の可変設定。出力設定：5~35 W、スポットサイズ：1~9 mm、パス数：1~5、エンドポイント：真皮健常部が露出するまで照射。<br><br>Er：YAGレーザー<br><br>1450 nmダイオードレーザー<br><br>595 nmパルス色素レーザー<br>2~4週間ごと、総治療回数平均5回<br><br>光線力学療法<br>(a) ALA外用+インコヒーレント光：590~700 nm、120 mW/cm <sup>2</sup> 、30分間<br>(b) メチルALA外用+赤色光：630 nm、37 J/cm <sup>2</sup> 、7.5~10分間、1-3セッション | エビデンスレベル：II（系統的レビュー、後ろ向き症例集積研究）<br>結果：大幅な改善、長期寛解<br>副作用：軽微、肥厚性瘢痕、炎症後色素沈着<br>推奨：費用と副作用によりセカンドライン治療<br>エビデンスレベル：III<br>（小規模症例集積研究）<br>結果：部分~完全寛解；治療時間延長<br>推奨：今後検討必要<br>エビデンスレベル：III（症例報告1例）<br>結果：発汗の著しい減少にもかかわらず改善なし<br>推奨：更に今後検討必要<br>エビデンスレベル：III（小規模症例集積研究、症例報告）<br>結果：7名中6名が2~8週間以内に種々の改善度。2名長期寛解。<br>推奨：今後検討必要 |
| ラジオ波照射術         | 3.8MHz、連続モードでピーク140W±20%の出力   | エビデンスレベル：III（症例報告1件）<br>結果：治療後16週間で完全緩解し再発なし<br>推奨：今後追加検討必要   |
| ダームアブレーション      | ワイヤーブラシまたはエッジが粗いダイヤモンドホイール使用  | エビデンスレベル：II（大規模症例集積研究）<br>結果：皮膚消失率83%；局所麻酔・全身麻酔と術後の効果的な創傷ケアが必要。<br>推奨：セカンドライン治療   |
| 外科的切除術          | 切除後の分層植皮術   | エビデンスレベル：III（小規模症例集積研究、症例報告）<br>結果：9年間経過観察で再発なしあるいは軽微な再発<br>推奨：外科処置の良好な対象となり得る難治性患者に対するセカンドまたはサードライン治療。   |

エビデンスレベル：(I) 前向き比較研究 (II) 後ろ向き研究または大規模症例集積研究 (10人以上の患者)；(III) 小規模症例集積研究 (患者10名未満) または個別の症例報告

## 資料4-4

表1 家族性良性慢性天疱瘡の治療法とエビデンスレベル(その2)

| 治療名            | 治療計画   | 新規治療法  | 結果 |
|----------------|--|--|----|
| 経口抗コリン薬        | グリコピロレート1 mg+ミノサイクリン100 mg/日内服+モメタゾン軟膏外用を1か月、その後グリコピロレート1 mg/日内服単独で6か月維持療法。<br>経口オキシブチニンを連日5 mg内服。 | エビデンスレベル：III (症例報告複数)<br>結果：グリコピロレート：1か月後に完全に皮疹消失。6か月間の寛解；軽度の口腔乾燥症。オキシブチニン：顕著な改善<br>推奨：更に今後検討必要。有効性と副作用のプロファイルを考慮したサードライン治療として試みることを推奨。                                |    |
| アフメラノチド        | 16 mg皮下 (徐放性吸収性インプラント製剤)   | エビデンスレベル：III (2人の患者を対象、第II相非盲検試験)<br>結果：30日後に大幅な改善。60日後に完全な皮疹消失<br>推奨：今後検討必要。有効性と副作用のプロファイルを考慮すると、サードライン治療の選択肢として可能。   |    |
| 経口アプレミラスト      | 30 mg 1日2回内服   | エビデンスレベル：III (4名の小規模症例集積研究)<br>結果：1か月後に改善；6か月後に完全に皮疹消失。4名中1名再燃<br>副作用：筋肉痛と一過性下痢<br>推奨：更に今後検討必要。有効性と副作用のプロファイルを考慮して、サードラインの治療選択肢として可能。<br>エビデンスレベル：II (大規模および小規模症例集積研究) |    |
| 経口ナルトレキソン      | 1.5-6.25 mg/日 連日投与   | 結果：速やかな皮疹の消失と寛解の維持が可能。期待できる結果。副作用が少ない。14名中2名：16か月間持続的な改善； 14名中6名：改善なし。14名中6名：最初の改善後に再発。<br>有害事象：4名嘔気・めまい<br>推奨：効果、副作用からセカンドライン治療として可能。                                 |    |
| 経口塩化マグネシウム     | 元素マグネシウム300 mg含む経口溶液70 mL/日を6か月間内服   | エビデンスレベル：III (小規模症例集積研究、症例報告)<br>結果：完全な皮疹消失<br>推奨：今後検討必要、有効性、副作用からサードライン治療の選択肢として可能。   |    |
| 経口ビタミンD        | 連日800 IU内服   | エビデンスレベル：III (症例報告)<br>結果：部分的に皮疹軽快。<br>推奨：今後検討必要。有効性、副作用考慮して、サードラインの選択肢として可能。  |    |
| フラクショナルCO2レーザー | 可変設定   | エビデンスレベル：III (小規模症例集積研究、症例報告)<br>結果：臨床的改善確認後、2症例で再発なし、1例は治療抵抗性。<br>推奨：報告有効性に矛盾。今後検討必要。   |    |
| アレキサンドライトレーザー  | 3~5週間間隔で13回、その後3か月間隔で1年間繰り返す。  | エビデンスレベル：III (症例報告1件)<br>結果：最初のセッションより改善あり。13セッション後に皮疹完全寛解； 最小限の再発あり。<br>推奨：今後検討必要   |    |
| UVB            | 週2~3回照射  | エビデンスレベル：III (小規模症例集積研究、症例報告)<br>結果：1名完全寛解、2名で部分寛解<br>推奨：今後検討必要。   |    |
|                | 経口アリトレチノインと併用<br>30 mg/日 連日内服投与、NB-UVBを週2回   | エビデンスレベル：III (症例報告)<br>結果：NB-UVB併用で開始6週間以内の皮疹消失。その後アリトレチノイン内服のみでメンテナンス療法。<br>推奨：今後検討必要   |    |
|                | 経口アシトレチンと併用<br>25 mg/日 連日内服+NB-UVBを週3回   | エビデンスレベル：III (症例報告)<br>結果：2か月後大幅改善<br>推奨：今後検討必要  |    |
| 電子ビーム照射        | 10分割照射で累積線量20 Gy   | エビデンスレベル：III (複数の小規模症例集積研究、症例報告)<br>結果：長期にわたる臨床的寛解<br>推奨：コストを考慮してサードライン治療として検討可能   |    |

NB-UVB：狭帯域紫外線B療法

エビデンスレベル：(I) 前向き比較研究 (II) 後ろ向き研究または大規模症例集積研究 (10人以上の患者)；(III) 小規模症例集積研究 (患者10名未満) または個別の症例報告

## 遺伝性毛髪疾患

### [概要]

遺伝性毛髪疾患は、先天的に毛髪に何らかの異常を来す疾患群の総称である。本症は、乏歯症、口唇口蓋裂、骨形成異常、拡張型心筋症などのさまざまな毛髪外症状を合併するタイプ（症候性）と、主に毛髪症状のみを呈するタイプ（非症候性）に大別される。本邦におけるそれぞれの正確な患者数は不明である。

### 非症候性：

先天性縮毛症、連珠毛、先天性無毛症、Marie-Unna 型遺伝性乏毛症、単純型乏毛症、Short and loose anagen hair syndrome, Uncombable hair syndrome, 多毛症

### 症候性：

Tricho-rhino-phalangeal syndrome, 無汗性外胚葉形成不全症、免疫不全と伴う無汗性外胚葉形成不全症、Odonto-onycho-dermal dysplasia、hypotrichosis with macular dystrophy、Bjornstad syndrome、EEM syndrome、EEC syndrome、Netherton syndrome、Naxos disease、Carvajal syndrome、human nude phenotype, 歯肉肥厚を呈する多毛症

### [症状]

#### 1. 毛髪症状

- ① 縮毛症および縮毛症様毛髪奇形  
頭髪が過度に縮れることが特徴の毛髪奇形（図1）。いわゆる癖毛や巻き毛に比べて毛髪の表面が粗造であり、成長が数センチで止まってしまうことが多い。したがって、毛髪成長異常の1つと解釈されている。毛髪の脆弱性は通常示さない。加齢とともに徐々に毛髪量が減少し、以下に解説する乏毛症を合併することもある。なお、Marie-Unna 型遺伝性乏毛症では、wiry hair と呼ばれる縮毛症様毛髪奇形を呈することが知られている。さらに、捻転毛や pili trianguli et canaliculi などの毛髪奇形も縮毛症に類似した臨床所見を呈する。



② 脆弱毛

毛髪が脆弱で、軽度の刺激によって容易に切れてしまう異常。代表的なものとして、結節性裂毛や連珠毛などが挙げられる。結節性裂毛では、毛髪の線維が外側に飛び出して結節状に変形する。連珠毛では、毛髪の太さが周期的に異常に細くなることで数珠状を呈することが特徴である(図2)。



図2. *KRT86*遺伝子変異による常染色体優性連珠毛の臨床像。頭髮は脆弱で切れ易く、毛孔性紅斑を認める(左)。光学顕微鏡下で、頭髮は周期的に細くなり数珠状を呈している(右)。

③ 乏毛症

毛髪量が正常よりも少ない状態の総称(図3)。生下時から認められる場合と、加齢とともに徐々に脱毛が進行する場合がある。また、毛髪数は健常人とそれほど変わらないが、毛髪が細いため頭皮が見えやすくなっている状態も乏毛症に含む。例えば、*Lanosterol synthase (LSS)* 遺伝子の劣性変異による乏毛症では、易抜毛性の数ミリ長の軟毛しか頭皮に生えないことが特徴である(short and loose anagen hair syndrome)。さらに、先天性無毛症のように全身の毛髪が全くない重症例もある。なお、上記①、②の患者では、乏毛症を頻繁に合併しうる。

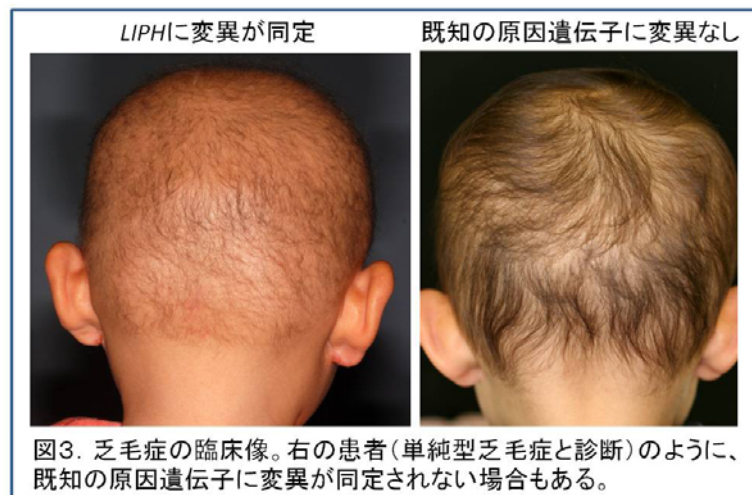


図3. 乏毛症の臨床像。右の患者(単純型乏毛症と診断)のように、既知の原因遺伝子に変異が同定されない場合もある。

④ 多毛症

頭髮だけでなく、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(図4)。患者の一部では歯肉肥厚を合併することもある。



図4. 先天性多毛症の患児の臨床像。歯肉肥厚も呈している。

その他の症状

2-1. 毛髪以外の皮膚症状

- ① 毛孔に生じうる随伴症：毛孔性紅斑、毛孔性苔癬など。
- ② アトピー性皮膚炎
- ③ 先天性魚鱗癬
- ④ 掌蹠角化症
- ⑤ 皮膚の脆弱性
- ⑥ 爪の変形：匙状爪、爪甲肥厚など。
- ⑦ 発汗異常：乏汗症または多汗症
- ⑧ 顔貌異常：鞍鼻、西洋梨状の鼻、耳介低位、上口唇の菲薄化など

2-2. 皮膚以外の臓器の異常

- ① 難聴
- ② 眼症状：先天性緑内障、内斜視など
- ③ 乏歯症
- ④ 口唇口蓋裂
- ⑤ 手指の形成異常：合指症、屈指症、欠指症など
- ⑥ 精神発達遅滞
- ⑦ 拡張型心筋症
- ⑧ 免疫不全

3. 診断基準

- A. 毛髪症状の1つ以上が5歳までに認められる。
- B. 早期発症の円形脱毛症およびホルモン異常による多毛症を除外できる。
- C. 遺伝子検査で病的変異が同定

<診断カテゴリー>

Definite: A+B+C

Probable: A+B

## [重症度分類]

## 1. 乏毛症および毛髪奇形症の分類

| 項目<br>スコア | 毛髪成長の限界               | 頭髪の密度(数)*  | 毛髪症状の罹患部位                      |
|-----------|-----------------------|--|--------------------------------|
| スコア 0     | 15 cm 以上              | 80%以上  |                                |
| スコア 1     | 10 cm 以上～<br>15 cm 未満 | 50%以上～80%未満<br>または<br>数は正常だが、毛髪が<br>細いために頭皮が見<br>えやすい状態。 | 頭髪のみ                           |
| スコア 2     | 5 cm 以上～<br>10 cm 未満  | 25%以上～50%未満  | 頭髪+顔面の毛髪<br>または<br>頭髪+体幹・四肢の毛髪 |
| スコア 3     | 5 cm 未満*              | 25%未満  | 全身の毛髪                          |
|           | ( 点)                  | ( 点)   | ( 点)                           |

(\*頭髪が容易な刺激により 5 cm 未満で切れてしまう場合も 3 点)

上記の 4 項目の合計スコアにより判定

- 7 点以上：重症
- 4～6 点：中等症
- 3 点以下：軽症

\*肉眼所見で明確に密度を決定できない場合は、トリコスコーピーで頭皮を観察し、毛髪が認められる毛孔の数の割合から算定する（例：20 個の毛孔の中で毛髪が認められるものが 8 個の場合は  $8/20=40\%$ ）

2. 多毛症の分類

|       |                |
|-------|----------------|
|       | 頭髪・性毛以外の硬毛化の面積 |
| スコア 0 | 0~10%          |
| スコア 1 | 10~25%         |
| スコア 2 | 25~75%         |
| スコア 3 | 75%以上          |
|       | ( 点)           |

(顔面全体の硬毛化も 3 点)

3 点：重症

2 点：中等症

1 点以下：軽症

4. 他臓器病変併存例

皮膚以外の臓器に、以下に提示した日常生活に支障をきたすレベルの異常がある場合も重症例とする。

- (1) 聴覚異常：70dB 以上の感音性難聴
- (2) 視覚異常：良好な方の眼の矯正視力が 0.3 未満
- (3) 義歯の装着が必要な乏歯症
- (4) 口唇口蓋裂
- (5) 外科的手術が必要なレベルの手指の形成異常
- (6) 精神発達遅滞：IQ70 未満
- (7) 拡張型心筋症

注) 先天性魚鱗癬と免疫不全を伴う外胚葉形成不全症は、既に指定難病である。また、無汗性外胚葉形成不全症も、別個に指定難病の申請中である。



令和2年3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 印

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

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
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<br>(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。



令和2年 4月10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 印

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

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

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<br>(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。

令和 2 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

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

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 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
- 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<br>(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。



令和2年4月9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

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

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

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<br>(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。

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

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

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
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<br>(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： )  |

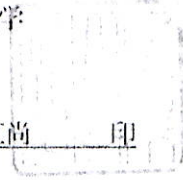
(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。



令和2年1月30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 内村 直尚 印



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

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
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<br>(指針の名称: ) | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |        | <input type="checkbox"/> |

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

令和 2年 3月 31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

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

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

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<br>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<br>(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-180313-7

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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



2020 年 3 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 印

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

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
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 checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> | 大阪市立大学 | <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<br>(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。

令和2年3月12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



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

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

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"/> | 東北医科薬科大学病院 | <input type="checkbox"/> |
| 厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針  | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |            | <input type="checkbox"/> |
| その他、該当する倫理指針があれば記入すること<br>(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。



令和 2年 3 月 24 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 山口大学

所属研究機関長 職名：学長

氏名 岡 正朗

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

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

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 checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> | 山口大学   | <input type="checkbox"/> |
| 遺伝子治療等臨床研究に関する指針                    | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |        | <input type="checkbox"/> |
| 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)           | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> | 山口大学   | <input type="checkbox"/> |
| 厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針  | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |        | <input type="checkbox"/> |
| その他、該当する倫理指針があれば記入すること<br>(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。

令和 2年 3月 2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 印

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

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
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<br>(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。

令和2年4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 印

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

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
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 垽・シタニ 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<br>(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。