

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患政策研究事業

稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究

令和2年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 秋山真志

令和3(2021)年3月

目次

I. 総括研究報告

- ・稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究 1

研究代表者 秋山真志 名古屋大学大学院医学系研究科皮膚科学分野 教授

II. 分担研究報告

- ・寛解期にも血清中自己抗体が検出される天疱瘡症例に関する検討 11

研究分担者 天谷雅行 慶應義塾大学医学部皮膚科学教室 教授

研究分担者 山上 淳 慶應義塾大学医学部皮膚科学教室 専任講師

研究協力者 高橋勇人 慶應義塾大学医学部皮膚科学教室 専任講師

- ・Dipeptidyl peptidase-4 阻害剤関連類天疱瘡の予後予測因子の探索
-後向き探索研究を基盤とした治療指針の提案 14

研究分担者 青山裕美 川崎医科大学皮膚科 教授

研究分担者 氏家英之 北海道大学皮膚科 教授

研究協力者 杉山聖子 川崎医科大学皮膚科 講師

- ・本邦における膿疱性乾癬患者の実態の解明 18

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

研究分担者 池田志孝 順天堂大学医学部皮膚科 教授

研究分担者 下村 裕 山口大学医学部皮膚科 教授

研究協力者 葉山惟大 日本大学医学部皮膚科 助教

・表皮水疱症の全国疫学調査(患者数の推計) 28

研究分担者 黒澤美智子 順天堂大学医学部衛生学講座 准教授
研究分担者 澤村大輔 弘前大学大学院医学研究科皮膚科学講座 教授
研究分担者 玉井克人 大阪大学大学院医学系研究科
再生誘導医学寄附講座 寄附講座 教授
研究分担者 石河 晃 東邦大学医療センター大森病院皮膚科 教授
研究分担者 池田志孝 順天堂大学大学院医学研究科皮膚科学
アレルギー学 教授
研究分担者 天谷雅行 慶應義塾大学医学部皮膚科学教室 教授
研究分担者 秋山真志 名古屋大学大学院医学系研究科皮膚科学分野

・表皮水疱症の全国疫学調査二次調査結果(臨床疫学像:基本属性) 33

研究分担者 石河 晃 東邦大学医学部皮膚科学 教授
研究分担者 玉井克人 大阪大学再生誘導医学 教授
研究分担者 黒澤美智子 順天堂大学医学部衛生学講座 准教授
研究分担者 池田志孝 順天堂大学大学院医学研究科皮膚科学
アレルギー学 教授
研究分担者 澤村大輔 弘前大学医学部皮膚科学講座 教授
研究分担者 天谷雅行 慶應大学医学部皮膚科 教授
研究代表者 秋山真志 名古屋大学医学部皮膚科学 教授

・先天性魚鱗癬の病態解明と、
臨床実態調査に基づいた診療ガイドライン作成の準備 38

研究代表者 秋山真志 名古屋大学大学院医学系研究科皮膚科学分野 教授

・弾性線維性仮性黄色腫に関する研究 44

研究分担者 室田浩之 長崎大学大学院医歯薬総合研究科 皮膚病態学分野 教授
研究協力者 岩永 聡 長崎大学大学院医歯薬総合研究科 皮膚病態学分野 助教

- ・眼皮膚白皮症に関する研究：診療ガイドラインのさらなる啓蒙・普及と患者レジストリ体制の構築をめざす・・・・・・・・・・46

研究分担者 鈴木民夫 山形大学医学部皮膚科学講座 教授

- ・遺伝性血管性浮腫の治療実態に関する研究（表題）・・・・・・・・・・48

研究分担者 秀 道広 広島大学大学院医系科学研究科 皮膚科学 教授

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

IV. 班員構成

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
総括研究報告書

稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究

研究代表者 秋山真志 名古屋大学大学院医学系研究科皮膚科学分野 教授
（研究期間：令和2年4月1日から令和3年3月31日（3年計画の1年目））

研究要旨

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

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

3年計画の初年度に当たる本年度は、膿疱性乾癬のQoL調査の結果を、日本皮膚科学会の機関誌であるJournal of Dermatology誌に公表することができた。さらに、表皮水疱症の全国疫学調査も二次調査の回収まで完了することができた。また、COVID-19感染拡大状況を踏まえて、天疱瘡、類天疱瘡、膿疱性乾癬の免疫抑制療法中の患者と診療を行う医師向けの情報提供を、いち早く発信することもできた。来年度以降も、稀少難治性皮膚疾患の実診療に有用な成果をあげることで、対象疾患の患者をはじめとした国民生活に有意義に還元できるような研究活動を継続していく。

A. 研究目的

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

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

1. 各疾患群の研究

[天疱瘡] 治療成績評価、患者QOL調査等の結果を統合、抗CD20抗体療法の適応拡大の動きを見きわめ、診療ガイドラインの最適化・改訂を進める。

[類天疱瘡（後天性表皮水疱症を含む）] 症例の蓄積や解析、薬剤との関連、眼粘膜類天疱瘡の実態調査により、診療ガイドライ

ンの最適化に資するエビデンスの構築、診断基準や重症度分類の再評価を行う。

[膿疱性乾癬] 生活習慣についてのアンケート調査、遺伝子型と臨床症状との相関関係や顆粒球吸着除去療法の有効性調査、ガイドライン改定準備を行う。

[表皮水疱症] 臨床疫学調査を進め各病型の人数を把握し、新しい治療法を盛り込んだ臨床ガイドラインを完成、治療の標準化を図る。

[先天性魚鱗癬] 診療ガイドライン策定のため、薬剤の治療効果と安全性に焦点をあてた臨床実態調査を行う。

[弾性線維性仮性黄色腫] 疾患の啓蒙や診療ガイドラインの周知、重症度予測因子や予後規定因子の同定、難病プラットフォームに登録するためのレジストリ再構築を行う。

[眼皮膚白皮症] 疾患の診断、指導には、早期にアクセスが必要である眼科医と共に作成した本ガイドラインが有用のため、その使用の広報と共に改定をする。

[遺伝性血管性浮腫] レジストリへの登録を促進し、得られた情報に基づき患者視点

に立った未解決の課題を明らかにする。国際ガイドライン作成に参加し、我が国に導入する。

2. 共通研究課題

[症例登録と疫学解析] 表皮水疱症全国疫学調査を継続。症例登録、利用申請中の7疾患指定難病データベース等を用いて各疾患の臨床疫学像を示す。

B. 研究方法

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

1. 各疾患群の研究

[天疱瘡] 2019年から2020年に慶應義塾大学病院皮膚科を受診した、寛解になったことのある天疱瘡患者の臨床的な特徴を後方視的に調査した。

[類天疱瘡（後天性表皮水疱症を含む）] 協力が得られた施設へ調査票を送り、水疱性類天疱瘡(BP)と診断された時点でのDPP-4阻害薬内服の有無、臨床症状スコア

(BPDAI)、自己抗体価などについての調査を計画した。具体的には、好中球リンパ球数比(NLR)、抗BP180抗体、DPP-4i中止後の合併症を25例のDPP-4i-BPを対象にステロイド全身投与有無群で90日以上観察し検討した。

[膿疱性乾癬] ①同意をいただいた施設でGPP患者のアンケート調査を行った。②GPPに対して生物学的製剤とGMAを併用した患者を報告した。③GPP家系について、各疾患の原因遺伝子の塩基配列を解析した。

[表皮水疱症] 2020年1月に全国疫学調査を開始し、一次調査は2020年6月に終了した。二次調査票は8月末までに422例（一次調査報告数の90.2%）回収され、重複等を除く411例を分析対象とした。

[先天性魚鱗癬] 集積した先天性魚鱗癬症例・家系の中で、詳細な臨床情報の検討を行った。薬剤の治療効果と安全性に焦点をあてた臨床実態調査の準備のため、全国の大学皮膚科を含む200施設をリストアップし、一次疫学調査票のための資料を作成した。

[弾性線維性仮性黄色腫] PXEと診断された

患者を本邦の重症度基準に沿って分類し、統計学的に解析したデータをレジストリとして構築し、データベースへの登録を行った。また、患者血漿中の抗石灰化タンパクを解析し、重症度や予後予測因子の特定を試みるほか、トランスクリプトーム解析により、病態メカニズムの解明を行った。

[眼皮膚白皮症] 眼皮膚白皮症診療ガイドライン補遺の医療従事者への広報を学会や研究会の講演を通じて行った。患者会での正しい知識の普及と個別相談に応じた。国内・外の眼皮膚白皮症を含む遺伝性色素異常症の症例の遺伝子診断を行い、その結果をレジストリに追加した。

[遺伝性血管性浮腫] 希少疾患のレジストリシステム(Rudy)をプラットフォームとして、患者レジストリを拡充し、より多くの患者情報を蓄積して我が国における具体的な医療需要の種類と程度を明らかにした。

2. 共通研究課題

[症例登録と疫学解析] 1. 表皮水疱症全国疫学調査二次調査(在宅医療を含む臨床疫学像)を実施した。2. 厚労省に7疾患の指定難病データベースの利用申請を行った。本データを用いて難病法施行に伴い重症度分類が改定された疾患(天疱瘡)の臨床疫学像の確認、3疾患について難病法施行前後の臨床疫学像の変化を確認、先天性魚鱗癬と表皮水疱症については全国調査結果との比較をした。

(倫理面への配慮)

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

《名古屋大学》

先天性魚鱗癬における表皮の脂質組成に関する研究(2013-0279)

遺伝性皮膚疾患の網羅的遺伝子解析(2016-0412)

ネザートン症候群患者における臨床症状の経時的観察(2018-0282)

先天性魚鱗癬の診療実態に関する全国調査

(2020-0573)

《川崎医科大学》

川崎医科大学・同附属病院倫理委員会承認
番号：3830

《慶應義塾大学》

「稀少難治性皮膚疾患臨床統計調査研究計
画」(承認番号20090016)

「天疱瘡における遺伝的背景の検索」(承認
番号20090066)

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

「ステロイド治療抵抗性の自己免疫性水疱
症患者を対象とした維持投与を含むRituxi
mab治療 Rtx-BD Trial 2」(承認番号201
40238)

「自己免疫性水疱症患者のQOL調査」(承
認番号20170010)

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

《順天堂大学》

(順大医倫第2019153号、2019年11月11日)

《山形大学》

山形大学医学部倫理委員会の規則に従い、
承認されている。(H29-319)

《長崎大学》

1. 多施設患者登録システムによる、弾性線維
性仮性黄色腫患者の臨床像、自然経過、予後、
病因、治療の反応性の解析(2019年7月12日
～2029年3月31日、承認番号20190701)

2. 弾性線維性仮性黄色腫の皮膚病変に関す
る研究:HR-pQCTによる石灰化病変の評価(2
019年3月12日～2025年3月31日、許可番号19
031108)

3. トランスクリプトーム解析による皮膚疾患の
臓器特異的な病態解明(2018年8月24日～20
28年3月31日、許可番号20181011)

《広島大学》

AE-QoL日本語版の信頼性と妥当性を評価
する研究については広島大学を主施設とす
る多施設共同研究として広島大学臨床研究
倫理審査委員会の承認を経て実施した(承
認番号：C-20)。

《北海道大学》

「自己免疫性水疱症の発症メカニズムの解
明」(承認番号 医15-025)

「水疱性類天疱瘡の病態解明を目指した多
施設共同研究」(承認番号 自016-0061)

「DPP4阻害薬関連類天疱瘡の実態調査」
(承認番号 自018-0018)

「自己免疫性水疱症の多施設共同レジス
トリ研究」(承認番号 自018-0244)

《日本大学》

①日本大学医学部附属板橋病院倫理委員会
研究課題名「汎発性膿疱性乾癬患者のQo
L調査」承認(2015年12月29日RK-151110-
3)承認を得て実施した。

《山口大学》

本研究は山口大学倫理委員会の承認を得て

いる(遺伝性皮膚疾患の病因・病態解析に
関する研究;承認番号 H2019-083)。対象
者全員に対し、書面を用いたインフォーム
ド・コンセントの後に試料採取および解析
を行った。

《弘前大学》

(番号2019-1079、令和元年9月26日及び2019
-1102令和元年11月22日)

C. 研究結果

1. 各疾患群の研究

[天疱瘡] 患者が寛解に入ったと認められた
時点で、Dsgに対する血清自己抗体は、調
査対象となった132例中72例(54.5%、
positive group; PG)で検出され、60例

(45.5%、negative group; NG)では検出さ
れなかった。PGのうち、データが得られた
33例では、全例で寛解期の抗Dsg抗体価が
活動期より低下していた。PGとNGの予後
を比較すると、PSLを5mg/日に減量できる
症例の割合($p=0.885$)と再発率($p=0.279$)
は、両群間で有意差は見られなかった。一
方で、PGではステロイド内服を中止できた
症例は少なかった($p=0.004$)。

[類天疱瘡(後天性表皮水疱症を含む)]

Baselineと薬剤中止後4週以内のNLRが高
値であることと変動は、DPP-4i中止後の予
後と合併症に関連していた。DPP-4i-BPス
テロイド投与群で感染症IRISを発症し1年
以内に死亡例が4例みられた。

[膿疱性乾癬] ①GPP患者のQOL調査を行
い、2003～7年までに集めたデータと2016
～19年までに集めた結果を比較したところ
Sf-36v2のすべての項目にて値が改善して
おり、8項目中4項目は統計学的に有意に改
善していた。②GPPに対して生物学的製剤
とGMAを併用した2症例を報告した。③膿
疱性乾癬の患者10名について3つの原因遺
伝子(*IL36RN*, *CARD14*, *AP1S3*)をサン
ガー法で解析した結果、2名の患者で
*IL36RN*遺伝子または*CARD14*遺伝子に変
異が同定された。一方、他の8名に変異は同
定されなかった。

[表皮水疱症] 一次調査の回収数は634科、
回収率は63.9%、報告患者数は468例であ
った。8月末までに届いた二次調査票422例を
確認し、一次二次調査の結果を基に1年間に
当該疾患で受療した患者数を推計した。

2019年の1年間に全国の病院を受療した患
者数は590人(95%信頼区間470 - 710人)と

推計された。病型別には単純型165人(95%信頼区間130 - 200人)、接合部型55人(95%信頼区間20 - 90人)、栄養症型340人(95%信頼区間260 - 420人)、その他(キンドラー症候群、不明)30人(95%信頼区間15 - 45人)と推計された。

二次調査の調査時年齢は男女とも5歳未満が最も多く、15歳未満の割合は全体の43.8%であった。性比(男/女)は0.9で女性がやや多かった。発症年齢は男性97.2%、女性94.7%が5歳未満、男性93.9%、女性89.2%が1歳未満であった。病型別割合は劣性栄養障害型32.6%、単純型28.0%、優性栄養障害型20.4%、接合部型6.3%、孤発性栄養障害型5.8%、キンドラー症候群1.0%、不明5.6%であった。家族歴は男性の36.6%、女性の44.4%に認められた。身障者手帳ありの割合は全体の5.8%であった。重症度は56.2%が重症、中等症23.4%、軽症20.4%で、病型別に重症の割合が高かったのは劣性栄養障害型91.6%、接合部型88.5%であった。

[先天性魚鱗癬] 本邦では稀なNIPAL4遺伝子変異による症例の情報を得て、解析することができた。また、本邦では初の報告となるSREBF1変異による魚鱗癬症候群、AD-IFAPの母娘例を発表した。

[弾性線維性仮性黄色腫] 本研究における最終目標である、診療ガイドラインは既に作成しており、現在ガイドラインの英文化を行っている。レジストリの再編集も順調に進んでおり、抗石灰化タンパクの解析およびトランスクリプトーム解析にも着手している。HR-pQCTについてもパイロット研究として現在進行している形である。

[眼皮膚白皮症] 日本臨床皮膚科医会、日本皮膚科学会総会等において本ガイドラインの内容について解説し、普及を行った。難病申請にあたっての具体的な問題点は明らかにならなかった。また、患者会である日本アルビニズムネットワークの代表者とはメールにて連絡を取り合い、コロナ禍のために集合することは難しいため、今後どのような形でサポートできるかを相談した。患者レジストリ体制については、遺伝子診断を実施した症例は22名増え、合計190症例になった。

[遺伝性血管性浮腫] Rudy Japan のレジストリにも採用した血管性浮腫患者のQOL障害を客観的かつ特異的に把握する質問票

(AE-QoL : angioedema quality of life questionnaire) の日本語版について、その信頼性、妥当性を検証する研究をおこなった結果、原語版(ドイツ語)と同様に日本語版も良好な信頼性と妥当性を持つことが証明された。

2. 共通研究課題

[症例登録と疫学解析] 表皮水疱症の欄にまとめて記載。

D. 考察

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

1. 各疾患群の研究

[天疱瘡] 今回の研究結果は、寛解期の天疱瘡患者においても、一定の割合で血清中に抗Dsg自己抗体が検出されるという、以前の報告と一致していた。予後の調査から、再発に注意しながらステロイドを減量していくことが可能であることも示唆され、寛解中に血清自己抗体が検出された症例に関する重要な知見が得られた。本研究は、少数の集団を対象とした単一施設での後方視的な研究であるため、多施設での前向き研究によって今回の結論が検証されることが望ましい。

[類天疱瘡(後天性表皮水疱症を含む)]

DPP-4i中止前ステロイド治療開始前のNLRは致死的な感染IRISの予測バイオマーカーになる可能性がある。DPP-4i-BPに対してステロイド全身投与を開始するまえに、合併症のリスクを考慮し治療の適用を考える必要がある。必要であればリスクとベネフィットを患者に説明した上で、治療選択するスキームが適切ではないかと提案したい。

[膿疱性乾癬] ①GPP患者のQOL調査では、前回調査結果と比較して改善が見られているが、改善されていない項目も多く、日本国民の平均よりもまだ低い。現在群のすべての下位尺度で生物学的使用者と非使用者の間に統計学的な有意差はなかったが(未発表データ)、初診時の重症度と治療が長期的に患者のQoLにどのように影響するかを調べる必要がある。このためには前向き研究が必要である。今後、これらの結果を踏まえガイドラインの改定を行っていく。

②GPPに対する生物学的製剤とGMAの併

用は、有害事象の出現に注意しながら、比較的安全に併用可能と考えられた。GMAと生物学的製剤の併用による重篤な有害事象の報告はごく少数であり、生物学的製剤の効果が減弱した際の治療選択肢になると思われた。GPPにおいて両者を併用した場合の有効性と安全性に関しては、今後更なる症例の集積が必要と考えた。③解析したGPP10名中2名のみで遺伝子変異が同定された。過去の報告の通り、*IL36RN*変異は尋常性乾癬を先行しなかった患者に、*CARD14*変異は尋常性乾癬先行型の患者に同定された。一方、他の8名については遺伝子変異の同定に至らなかった。これは、GPPの発症に関与する他の原因遺伝子の存在を強く示唆している。実際、GPPの新たな原因遺伝子、修飾遺伝子として、*SERPINA3*と*MPO*がそれぞれ報告されている。令和3年度には、これらの遺伝子についても検索を行う予定である。GPPの遺伝的背景はまだ一部しか解明されていない可能性が高く、今後も更に症例を集積するとともに遺伝子検査を進めていく必要がある。

[表皮水疱症] 現在、重症度を構成する項目、変異遺伝子、皮膚症状、合併症の出現年齢や在宅医療に関する項目についての分析を継続中である。今後は指定難病データベースの結果との比較も行う予定である。

[先天性魚鱗癬] 本年度の研究から*NIPAL4*変異による魚鱗癬の病態が詳細に明らかになり、*SREBF1*変異による魚鱗癬症候群の疾患概念を明確に確立することができた。我々の有する患者情報のスペクトラムをさらに広げる点で大変意義深いものであった。今後は、さらに多数の先天性魚鱗癬（表皮融解性魚鱗癬、常染色体劣性先天性魚鱗癬、道化師様魚鱗癬、魚鱗癬症候群）の症例において、診療実態、治療の効果と安全性等の患者情報を集積し、先天性魚鱗癬診療ガイドラインの策定へ邁進する計画である。

[弾性線維性仮性黄色腫] 弾性線維性仮性黄色腫診療ガイドラインを公表したことで、各医療者がPX患者に対して質の高い診療を行うことが可能になっていると考える。皮膚科医へは周知の事実となっているが、今後は皮膚科医だけでなく、PX患者を診察する機会のある内科医や眼科医などへも向けて広く診療ガイドラインの啓蒙を行う必要がある。今後もPXの病態メカニズム

の解明や重症度・予後予測因子の特定を目指す。

[眼皮膚白皮症] 遺伝子診断については、58遺伝子のパネルを作成して網羅的に遺伝子スクリーニングするターゲットリシーケンス法の運用が軌道に乗り、それと共に遺伝子依存症例が増えてきて来た。今後、さらなる患者レジストリの拡充が期待される。来年度以降も、講演会や学会等で本疾患ならびに診療ガイドラインの啓蒙・普及に務め、遺伝子診断を通じて患者レジストリ体制の構築を継続する。

[遺伝性血管性浮腫] AE-QoL 日本語版は、我々の検証により原語版に劣らぬ信頼性、妥当性をもって本邦の血管性浮腫患者のQOL 障害の程度を把握するために役立つものと考えられる。今後もHAEのレジストリシステムを用いて、疾病の実情を正確に評価し、より良いHAE治療体制の構築を目指す。データを適宜中間解析し、発表することで、患者による研究の意義の認識、医療者の認知度の向上を図る。

2. 共通研究課題

[症例登録と疫学解析] 表皮水疱症の欄にまとめて記載。

E. 結論

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

本年度は、膿疱性乾癬のQoL調査の結果を、日本皮膚科学会の機関誌であるJournal of Dermatology誌に公表することができた。さらに、表皮水疱症の全国疫学調査も二次調査の回収まで完了することができた。また、COVID-19感染拡大状況を踏まえて、天疱瘡、類天疱瘡、膿疱性乾癬の免疫抑制療法中の患者と診療を行う医師向けの情報提供を、いち早く発信することもできた。

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

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表 (令和2年度)

～天疱瘡～

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- ① Wenling Zhao, 山上淳, 江上将平, 船越建, 高橋勇人, 谷川瑛子, 天谷雅行. Clinical study on pemphigus patients with anti-desmoglein IgG autoantibodies in remission. 第42回水疱症研究会. 令和3年1月23日 東京 (Web開催)

～類天疱瘡 (後天性表皮水疱症を含む)～

1. 論文発表

- ① Aoyama Y., Shiohara T. (2020) Expanding Concept of Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome: A New View Regarding How the Immune System Fights Exogenous Pathogens. In: Otsuki T., Di Gioacchino M., Petrarca C. (eds) Allergy and Immunotoxicology in Occupational Health - The Next Step. Current Topics in Environmental Health and Preventive Medicine. Springer, Singapore.
- ② Sugiyama S, Tanaka R, Hayashi H, Izumi K, Nishie W, Aoyama Y. Acquired Haemophilia A in DPP4 Inhibitor-induced Bullous Pemphigoid as Immune Reconstitution Syndrome. Acta Derm Venereol 100(13) adv00178, 2020.
- ③ Ujiie I, Ujiie H., Yoshimoto N, Iwata H, Shimizu H. Prevalence of infectious diseases in patients with autoimmune blistering diseases. J Dermatol 47:378-384, 2020.
- ④ Muramatsu K, Zheng M, Yoshimoto N, Ito T, Ujiie I, Iwata H, Shimizu H, Ujiie H. Regulatory T cell subsets in bullous pemphigoid and dipeptidyl peptisase-4 inhibitor-associated bullous pemphigoid. J Dermatol Sci 100:2-30, 2020.

- ⑤ Aoyama Y., Sugiyama S, Katayama C, Kamiya K. Risk factors for cytomegalovirus reactivation in autoimmune bullous disease patients on immunosuppressive therapy. Australas J Dermatol 61:13528, 2021.

- ⑥ Ujiie I, Iwata H, Yoshimoto N, Izumi K, Shimizu H, Ujiie H. Clinical characteristics and outcomes of bullous pemphigoid patients with versus without oral prednisolone treatment. J Dermatol 48:502-510, 2021.

2. 学会発表

- ① Seiko Sugiyama, Takenobu Yamamoto, Yumi Aoyama; Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a useful biomarker can predict outcomes in dipeptidyl peptidase-4 inhibitor associated bullous pemphigoid, The 45th Annual Meeting of The Japanese Society for Investigative Dermatology
- ② 杉山聖子、山本剛伸、青山裕美; 非HIV免疫再構築症候群として考える Dipeptidyl peptidase-4 阻害薬関連類天疱瘡 (DPP4iBP), 第4回非HIV免疫再構築症候群研究会

～膿疱性乾癬～

1. 論文発表

- ① Hayama K, Fujita H, Iwatsuki K, Terui T. Improved quality of life of patients with generalized pustular psoriasis in Japan: A cross-sectional survey. J Dermatol. 48: 203-206, 2021
- ② 中村紗和子, 下村 裕. SERPING1 遺伝子に既知の変異を認めた遺伝性血管性浮腫 I 型の 1 例. 西日皮膚. 82: 418-421, 2020

2. 学会発表

- ① 葉山惟大、藤田英樹、岩月啓氏、照井正. 本邦における汎発性膿疱性乾癬患者の QoL の改善. 第72回日本皮膚科学会西部支部学術大会(愛媛) 令和2年10/24-25)
- ② 須田孝博, 田中由華, 浅野伸幸, 山口道也, 下村 裕, 廣田 徹. 尋常

性乾癬の加療中に発症した膿疱性乾癬にセクヌマブが著効した1例. 第183回日本皮膚科学会山口地方会(山口)令和2年12/13)

～表皮水疱症～

1. 論文発表

- ① Kenji Yoshida, Mayuko Kobayashi, Yukiko Matsunaga, Akiharu Kubo, Akira Ishiko: Case of intermediate recessive dystrophic epidermolysis bullosa with negative LH7.2 staining. *J Dermatol* 47(10):e370-e372, 2020.
- ② Fujita Y, Nohara T, Takashima S, Natsuga K, Adachi M, Yoshida K, Shinkuma S, Takeichi T, Nakamura H, Wada O, Akiyama M, Ishiko A, Shimizu H: Intravenous allogeneic multilineage-differentiating stress-enduring (Muse) cells in adults with dystrophic epidermolysis bullosa: A phase 1/2 open-label study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (in press)
- ③ 吉田憲司, 濱中美希, 村岡真季, 古屋佳織, 加藤寿香, 黒沼亜美, 木村理沙, 石河 晃: 自己表皮由来細胞シート(ジェイス®)植皮で良好な潰瘍面積の縮小を得た、中等症型劣性栄養障害型表皮水疱症の2例. *日皮会誌* 130(10): 2239-2247, 2020.
- ④ Has C, Bauer JW, Bodemer C, Bolling M, Bruckner-Tuderman L, Diem A, Fine JD, Heagerty A, Hovnanian A, Marinkovich P, Martinez AE, McGrath JA, Moss C, Murrell DF, Palisson F, Schwieger-Briel A, Sprecher E, Tamai K, Uitto J, Woodley DT, Zambruno G, Mellerio JE: Consensus re-classification of inherited epidermolysis bullosa and other disorders with skin fragility. *Br J Dermatol* 183(4): 614-627, 2020.
- ⑤ 森 志朋, 玉井克人: 自家培養表皮の適用拡大: 先天性表皮水疱症. *PAPERS*. 163: 16-25, 2020
- ⑥ Mori S, Shimbo T, Kimura Y, Hayashi M, Kiyohara E, Fukui M, Watanabe M, Bessho K, Fujimoto M, Tamai K.

Recessive dystrophic epidermolysis bullosa with extensive transplantation of cultured epidermal autograft product after cardiopulmonary resuscitation: A case report. *J Dermatol*. 48(4):e194-e195. 2021

- ⑦ Kim J, Hasegawa T, Wada A, Maeda Y, Ikeda S: Keratinocyte-like cells trans-differentiated from human adipose-derived stem cells, facilitate skin wound healing in mice. *Ann Dermatol* (in press)

2. 学会発表

- ① 小林麻友子, 吉田憲司, 松永由紀子, 久保亮治, 石河 晃: LH7.2染色陰性であるが重症汎発型ではない劣性栄養障害型表皮水疱症(RDEB)の1例. 第44回日本小児皮膚科学会, WEB開催, 2021.1.
- ② Kim J, Hasegawa T, Wada A, Maeda Y, Ikeda S: Facilitation of wound healing by keratinocyte-like cells trans-differentiated from human adipose-derived stem cells in mice. The 45th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, 2020, Nagoya

～先天性魚鱗癬～

1. 論文発表

- ① Suganuma M, Kono M, Yamanaka M, Akiyama M. Pathogenesis of a variant in the 5' untranslated region of ADAR1 in dyschromatosis symmetrica hereditaria. *Pigment Cell Melanoma Res* 33 (4): 591-600, 2020. Jul
- ② Takeichi T, Suga Y, Mizuno T, Okuno Y, Ichikawa D, Kono M, Lee JYW, McGrath JA, Akiyama M. Recurrent KRT10 variant in ichthyosis with confetti. *Acta Dermato-Venereol* 100 (14): adv00209, 2020. Jul
- ③ Nakamura Y, Takahashi H, Takaya A, Inoue Y, Katayama Y, Kusuya Y, Shoji T, Takada S, Nakagawa S, Oguma R, Saito N, Ozawa N, Nakano T, Yamaide F, Dissanayake E, Suzuki S, Villaruz A, Varadarajan S, Matsumoto M, Kobayashi T, Kono M, Sato Y, Akiyama

- M, Otto M, Matsue H, Núñez G, Shimojo N. Staphylococcus Agr virulence is critical for epidermal colonization and associated with atopic dermatitis development. *Sci Transl Med* 12 (551): eaay4068, 2020. Jul
- ④ Minakawa S, Matsuzaki Y, Suwa H, Kono M, Akiyama M, Sawamura D. Mutations in FLG, the gene-coding profilaggrin/flaggrin, are associated with putative hay fever in patients with atopic dermatitis. *J Cutan Immunol Allergy* 3 (4): 98-100, 2020. August
- ⑤ Murase Y, Tanahashi K, Takeichi T, Sugiura K, Aiyama A, Nishida K, Mitsuma T, Akiyama M. Mild epidermolytic ichthyosis with palmoplantar keratoderma due to the KRT1 mutation p.11e479Thr. *J Dermatol* 47 (9): e336-e339, 2020. Sep
- ⑥ Saito K, Iwata Y, Fukushima H, Watanabe S, Akiyama M, Sugiura K. IL-36 receptor antagonist deficiency resulted in delayed wound healing due to excessive recruitment of immune cells. *Sci Rep* 10 (1): 14772, 2020. Sep 8
- ⑦ Ikeda K, Takeichi T, Ito Y, Kawakami Y, Nakagawa Y, Naito S, Yamasaki O, Akiyama M, Morizane S. Classical Vohwinkel syndrome with heterozygous p.Asp66His mutation in GJB2 gene: Second Asian case. *J Dermatol* 47 (10): e352-e354, 2020. Oct
- ⑧ Taki T, Tanahashi K, Takeichi T, Yoshikawa T, Murase Y, Sugiura K, Akiyama M. Association of topical minoxidil with autosomal recessive woolly hair/hypotrichosis caused by LIPH pathogenic variants. *JAMA Dermatol* 156 (10): 1030-1032, 2020. Oct
- ⑨ Iida M, Tazaki A, Yajima I, Ohgami N, Taguchi N, Goto Y, Kumasaka MY, Prévost-Blondel A, Kono M, Akiyama M, Takahashi M, Kato M. Hair graying with aging in mice carrying oncogenic RET. *Aging Cell* 19 (11): e13273, 2020. Nov
- ⑩ Watanabe S, Iwata Y, Fukushima H, Saito K, Tanaka Y, Hasegawa Y, Akiyama M, Sugiura K. Neutrophil extracellular traps are induced in a psoriasis model of interleukin-36 receptor antagonist-deficient mice. *Sci Rep* 10 (1): 20149, 2020. Nov 19
- ⑪ Yoshikawa T, Takeichi T, Ogi T, Suga Y, Muro Y, Akiyama M. A heterozygous SERPINB7 mutation is a possible modifying factor for epidermolytic palmoplantar keratoderma. *J Dermatol Sci* 100(2):148-151, 2020. Nov
- ⑫ Sugaya M, Funamizu K, Kono M, Okuno Y, Kondo T, Ono R, Akiyama M, Nishigori C, Sato S. Whole-exome sequencing and host cell reactivation assay lead to a diagnosis of xeroderma pigmentosum group D with mild ultraviolet radiation sensitivity. *J Dermatol* 48 (1): 96-100, 2021. Jan
- ⑬ Takeichi T, Akiyama M. Systemic inflammatory diseases due to germline EGFR mutations, with features suggestive of autoinflammatory keratinization diseases. *J Dermatol* 48 (1): e24-e25, 2021. Jan
- ⑭ Akaji K, Nakagawa Y, Kakuda K, Takafuji M, Kiyohara E, Murase C, Takeichi T, Akiyama M, Fujimoto M. Generalized pustular psoriasis associated with systemic lupus erythematosus successfully treated with secukinumab. *J Dermatol* 48 (1): e43-e44, 2021. Jan
- ⑮ Takeichi T, Terawaki S, Kubota Y, Ito Y, Tanahashi K, Muro Y, Akiyama M. A patient with CARD14-associated papulosquamous eruptions showing atopic dermatitis-like features. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 35 (1): e58-e59, 2021. Jan
- ⑯ Arisawa Y, Ito Y, Tanahashi K, Muro

Y, Ogi T, Takeichi T, Akiyama M. Two cases of porokeratosis with MVD mutations, complicated with bullous pemphigoid. *Acta Dermato-Venereol* 101 (3): adv00423, 2021. Mar

2. 学会発表

- ① 長島型掌蹠角化症とアトピー性皮膚炎が併存した1例, 垣生美奈子, 武藤潤, 藤井由美子, 吉川剛典, 武市拓也, 秋山真志, 佐山浩二, 第119回日本皮膚科学会総会, 2020/6/4
- ② Whole-exome sequencing facilitated causative mutation detection in epidermolysis bullosa, Takeuchi S, Takeichi T, Ito Y, Natsuga K, Shimizu H, Ogi T, Akiyama M, 第119回日本皮膚科学会総会, 2020/6/4
- ③ 自己炎症性角化症って何?, 秋山真志, 第36回日本臨床皮膚科医会総会・学術大会, 2020/9/21
- ④ GJB2 遺伝子のヘテロ接合体変異を同定した Vohwinkel 症候群の1例, 池田賢太, 中川裕貴, 内藤聖子, 川上佳夫, 山崎修, 森実真, 伊藤靖敏, 武市拓也, 秋山真志, 第71回日本皮膚科学会中部支部学術大会, 2020/10/10
- ⑤ 角化症を科学する, 秋山真志, 第71回日本皮膚科学会中部支部学術大会, 2020/10/11
- ⑥ NIPAL4 変異を有する魚鱗癬患者における皮膚のセラミドと遺伝子発現の変化, 村瀬友哉, 武市拓也, 棚橋華奈, 川本明音, 石川准子, 奥野友介, 高間寛之, 清水映里, 荻朋男, 秋山真志, 第35回角化症研究会, 2020/11/14
- ⑦ 日光曝露により皮疹が再燃したと考えられる CARD14 関連毛孔性紅色糝糠疹の1例, 加藤壘, 高森建二, 須賀康, 武市拓也, 秋山真志, 第35回角化症研究会, 2020/11/14
- ⑧ Ceramide reduction in stratum corneum in autosomal recessive congenital ichthyosis by a NIPAL4 mutation, Murase Y, Takeichi T, Kawamoto A, Tanahashi K, Okuno Y, Takama H, Shimizu E, Ishikawa J, Ogi T, Akiyama M, The 45th Annual Meeting of The Japanese Society for Investigative Dermatology, 2020/12/11
- ⑨ MEDNIK-like syndrome due to compound heterozygous mutations in AP1B1, Ito Y, Takeichi T, Igari S, Mori T, Takeuchi S, Yamamoto T, Muro Y, Ogi T, Akiyama M, The 45th Annual Meeting of The Japanese Society for Investigative Dermatology, 2020/12/11
- ⑩ Genotype/phenotype correlations in harlequin ichthyosis with ABCA12 mutations revisited, Yoshikawa T, Takeichi T, Wakita H, Hayakawa M, Ogi T, Akiyama M, The 45th Annual Meeting of The Japanese Society for Investigative Dermatology, 2020/12/11
- ⑪ Acute generalized exanthematous pustulosis triggered by acetaminophen in an IL36RN variant allele heterozygote, Murase C, Takeichi T, Sugiura K, Akiyama M, The 45th Annual Meeting of The Japanese Society for Investigative Dermatology, 2020/12/11
- ⑫ Whole-exome sequencing facilitated causative mutation detection in diffuse palmoplantar keratoderma, Takeuchi S, Takeichi T, Ito Y, Ogi T, Akiyama M, The 45th Annual Meeting of The Japanese Society for Investigative Dermatology, 2020/12/11
- ⑬ Dupilumab が奏効した Netherton 症候群の一例, 秋山真志, 村瀬千晶, 滝奉樹, 武市拓也, 須賀康, 第295回日本皮膚科学会東海地方会, 2021/3/21

～弾性線維性仮性黄色腫～

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- ① 第52回日本結合組織学会学術大会 シンポジウム「結合組織の遺伝性疾患」

～眼皮膚白皮症～

1. 論文発表

- ① Saito T, Okamura K, Funasaka Y, Abe Y, Suzuki T: Identification of two

novel mutations in a Japanese patient with Hermansky-Pudlak syndrome type 5. *J Dermatol*. 2020 Nov;47(11):e392-e393. doi: 10.1111/1346-8138.15560.

- ② Okamura K, Suzuki T: Current landscape of Oculocutaneous Albinism in Japan. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2021 Mar;34(2):190-203. doi: 10.1111/pcmr.12927.
2. 学会発表
- ① 鈴木民夫: 教育講演 32: 遺伝子診断ならびに先進分野イントロダクション、第 119 回日本皮膚科学会総会、web 学会、2020 年 6 月 4-7 日
 - ② 鈴木民夫: シンポジウム 25: 遺伝性色素異常症の遺伝子診断について、第 36 回日本臨床皮膚科医会、オークラアクトシティ浜松、浜松、2020 年 9 月 21-22 日
 - ③ 鈴木民夫、齋藤亨、岡村賢: 眼皮膚白皮症患者のターゲットリシーケンスによる網羅的遺伝子解析、日本人類遺伝学会第 65 回大会、web 開催、2020 年 11 月 18 日-12 月 2 日
 - ④ 鈴木民夫、岡村賢、齋藤亨、荒木勇太、穂積 豊: 本邦における眼皮膚白皮症 (oculo-cutaneous albinism; OCA) の遺伝子診断結果について、第 394 回日本皮膚科学会東北 6 県合同地方会、仙台勝山館、2021 年 3 月 21 日
 - ⑤ 鈴木民夫、岡村 賢、齋藤 亨、荒木勇太、穂積 豊: 本邦における症候型の眼皮膚白皮症 (OCA) について、第 295 回日本皮膚科学会東海地方会、web 学会、2021 年 3 月 21 日

～遺伝性血管性浮腫～

1. 論文発表

- ① Hide M, Fukunaga A, Maehara J, Eto K, Hao J, Vardi M, Nomoto Y. Efficacy,

pharmacokinetics, and safety of icatibant for the treatment of Japanese patients with an acute attack of hereditary angioedema: A phase 3 open-label study, *Allergol Int*. 2020 Apr;69(2):268-273.

- ② Iwamoto K, Yamamoto B, Ohsawa I, Honda D, Horiuchi T, Tanaka A, Fukunaga A, Maehara J, Yamashita K, Akita T, Hide M. The diagnosis and treatment of hereditary angioedema patients in Japan: A patient reported outcome survey, *Allergol Int*. 2020 Nov; 70(2), 235-243.
- ③ Takahagi S, Kamegashira A, Fukunaga A, Inomata N, Nakahara T, Hayama K, Hide M. Real-world clinical practices for spontaneous urticaria and angioedema in Japan: A nation-wide cross-sectional web questionnaire survey, *Allergol Int*, 2020 Apr;69(2):300-303.

2. 学会発表

- ① 秀道広、治療薬の進歩から浮かび上がる血管性浮腫の種類と病態、第 69 回日本アレルギー学会学術大会 (Web) 2020

～疫学解析～

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的所有権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

寛解期にも血清中自己抗体が検出される天疱瘡症例に関する検討

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

研究要旨

患者血清中のデスマogleイン (desmoglein; Dsg) に対する自己抗体の測定は、天疱瘡の疾患活動性の評価に有用であるが、病変が見られない症例 (寛解) でも、一部において血清から抗 Dsg 自己抗体が検出されることが報告されてきた。その実態を解明するため、本研究では 2019 年から 2020 年に慶應義塾大学病院皮膚科を受診した、寛解になったことのある天疱瘡患者の臨床的な特徴を後方視的に調査した。患者が寛解に入ったと認められた時点で、Dsg に対する血清自己抗体は、調査対象となった 132 例中 72 例 (54.5%、positive group; PG) で検出され、60 例 (45.5%、negative group; NG) では検出されなかった。PG のうち、データが得られた 33 例では、全例で寛解期の抗 Dsg 抗体価が活動期より低下していた。PG と NG の予後を比較すると、PSL を 5mg/日に減量できる症例の割合 ($p=0.885$) と再発率 ($p=0.279$) は、両群間で有意差は見られなかった。一方で、PG ではステロイド内服を中止できた症例は少なかった ($p=0.004$)。今回の研究結果は、寛解期の天疱瘡患者においても、一定の割合で血清中に抗 Dsg 自己抗体が検出されるという、以前の報告と一致していた。予後の調査から、再発に注意しながらステロイドを減量していくことが可能であることも示唆され、寛解中に血清自己抗体が検出された症例に関する重要な知見が得られた。

A. 研究目的

天疱瘡の診療において、患者血清中の Dsg3 および Dsg1 に対する自己抗体価は、疾患活動性と平行して変動することが知られており、水疱やびらんのない治療維持期の病勢を評価するための指標として用いることが、天疱瘡診療ガイドラインでは推奨されている。しかし、以前の研究から、治療によって天疱瘡の活動性病変を持たなくなった症例でも、約 40% で血清中の Dsg に対する自己抗体が検出されることが示されている。

そこで本研究は、寛解中またはステロイド減量中の天疱瘡患者において、血清中の自己抗体が陽性となった場合にどのように考えればよいか、という指針を検討するために計画された。寛解期に自己抗体価が陽性となった患者の特徴、その対処法、寛解期に検出された抗 Dsg 自己抗体の病原性などに関する情報は、天疱瘡の診療にあたる臨床医にとって有益なものとなると期待される。

B. 研究方法

2019 年 1 月 1 日から 2020 年 6 月 10 日までに慶應義塾大学病院皮膚科を受診した天疱瘡患者を、以下の組み入れ基準に従って登録した。

組み入れ基準: プレドニゾロン (PSL) 換算で 10mg/日以下の内服および最小限の補助療法 (免疫抑制薬など) を併用しながら、2 カ月間以上、皮膚および粘膜に活動性病変がない

(pemphigus disease area index; PDAI=0) と定義される「寛解」となったことのある天疱瘡患者。診断は、「天疱瘡診療ガイドライン」に基づいて行われている必要がある。診断が曖昧な場合や、ベースラインおよび寛解後の臨床検査結果が不足している場合は除外した。

上記の組み入れ基準に合致した症例に関して、臨床症状スコア (PDAI)、血清検査結果、治療内容、転帰等のデータを後方視的に抽出した。(倫理面への配慮)

本研究は、慶應義塾大学医学部倫理委員会 で審査され、承認されている。

C. 研究結果

合計 132 名の天疱瘡患者が登録された。その内訳は、91 名 (68.9%) が尋常性天疱瘡 (pemphigus vulgaris; PV) で、そのうち 39 名が粘膜優位型 (mucosal dominant PV; MDPV)、52 名が粘膜皮膚型 (mucocutaneous PV; MCPV) であり、41 名 (31.1%) が落葉状天疱瘡 (pemphigus foliaceus; PF) であった。患者のうち 52 名 (39.4%) は男性で、平均年齢は 50.8 ± 13.9 歳 (最年少 6 歳、最年長 79 歳) であった。患者が寛解になった (PDAI=0、PSL 内服量 10mg/日以下を 2 ヶ月間継続) と認識された時点で検討すると、72/132 名 (54.5%) で血清中から Dsg に対する自己抗体 (PV では Dsg3 または Dsg1、PF では Dsg1) が検出された。これらの患者を陽性

群 (positive group; PG) とし、寛解時に Dsg に対する自己抗体が検出されなかった 60 例

(45.5%) を陰性群 (negative group; NG) とした。PG には、MDPV 24 例 (33.3%) と MCPV 28 例 (38.9%) を含む PV 52 例 (72.2%) と PF 20 例 (27.8%) が含まれ、臨床型による有意な差は認められなかった ($p=0.372$)。また、性別と年齢分布でも有意差はなかった。血清自己抗体価は、ELISA 法と CLEIA 法の 2 つの方法で測定されている。寛解期の抗体価は、59 例では ELISA 法で、73 例では CLEIA 法で評価された。陽性率は、ELISA 法で 49.2% (29/59)、CLEIA 法で 58.9% (43/73) であり、両法の間には有意差がないことが示された ($p=0.263$)。

天疱瘡の治療開始前における、PG と NG の PDAI および血清自己抗体価を比較した。PDAI (平均±SD) は、PG で 28.2 ± 22.8 、NG で 31.6 ± 21.5 となっており両群間に有意差はなかった ($p=0.224$)。血清中の抗 Dsg1 抗体価は、PG で 238.9 ± 335.5 (36 例、ELISA 法) と 890.2 ± 1083.7 (8 例、CLEIA 法)、NG では 213.2 ± 246.3 (39 例、ELISA 法) と 894.7 ± 971.6 (9 例、CLEIA 法) であり、やはり両群間の差は有意ではなかった (ELISA では $p=0.652$ 、CLEIA では $p=0.923$)。治療開始前に CLEIA で測定した血清中の抗 Dsg3 自己抗体価は、NG より PG の方が高かったが (それぞれ 667.3 ± 339.0 、 219.1 ± 881.1 、 $p=0.009$)、ELISA では有意な差はなかった (それぞれ 497.2 ± 856.2 、 206.9 ± 133.8 、 $p=0.163$)。治療に関しては、PSL の初期投与量 (mg/kg/日) に両群間で差はなかった (それぞれ 0.8 ± 0.3 、 0.9 ± 0.2 、 $p=0.097$)。免疫抑制薬などの併用療法についても、両群間に有意な差はなかった。

以前の研究では、寛解期に天疱瘡患者の血清から抗 Dsg 自己抗体が検出されても、より病勢の強い活動期の抗体価よりも低くなっていることが示されている。本研究でも同様の傾向が見られるか、活動期と寛解期の両方の血清が得られた PG 患者 33 例について検討した。寛解期の抗 Dsg1 抗体と抗 Dsg3 抗体の血清自己抗体価は、すべての症例で活動期よりも低下しており、過去の報告と矛盾しない結果となった (抗 Dsg1 抗体は 16 組、抗 Dsg3 抗体は 21 組について検討)。活動期と寛解期の抗体価は、抗 Dsg1 抗体 (平均±SD) で 797.1 ± 889.6 と 82.0 ± 73.6 ($p < 0.001$)、抗 Dsg3 抗体で 997.0 ± 1272.0 と 190.3 ± 283.5 ($p=0.019$) であった。

天疱瘡の疾患活動性を推定するために、血清抗体価を定期的に測定することは有用と考えられている。しかし、臨床的に天疱瘡の病変が見られ

ないのにステロイド減量中に抗体価が上昇した、陽性のまま低下しない、など判断に迷う状況に直面することも少なくない。そこで本研究では、寛解期に血清から自己抗体が検出された患者が、ステロイドを減量または中止できているかどうかを検討した。全身ステロイド療法は、対象となった 132 例中 127 例 (96.2%) で実施され、PG では 72 例中 68 例 (94.4%)、NG では 60 例中 59 例 (98.3%) であった。患者は、寛解後 70.1 ± 46.4 ヶ月 (平均±SD) (最小 8 ヶ月、最大 239 ヶ月) 追跡できているが、PSL を 5mg/日に減らすことができた患者数において、両群間で有意差はなかった (PG の 82.4% [56/68 例] に対し、NG の 81.4% [48/59 例]、 $p=0.885$)。全体として、PG の 56 例中 46 例 (82.4%) は、PSL を 5mg/日に減量した時点でも血清中抗 Dsg 抗体が陽性であった。一方、PG では 11/68 例 (16.2%) がステロイドを最終的に中止できているが、NG での 23/59 例 (39.0%、 $p=0.004$) に比べて有意に少なかった。PG では、PSL を中止しても 6/11 例 (54.5%) で抗 Dsg 自己抗体が検出された。PSL を 10mg/日または 5mg/日に減量した PG 患者の血清自己抗体価を比較したところ、ELISA または CLEIA で測定した抗 Dsg1 抗体および抗 Dsg3 抗体に有意な差はなかった (Dsg1 : ELISA で $p=0.598$ 、CLEIA で $p=0.095$ 、Dsg3 : ELISA で $p=0.637$ 、CLEIA で $p=0.761$)。最終的に血清中の抗 Dsg 抗体価が陰性になったのは、PG 患者の 22.2% (16/72 例) であった。再発率は PG より NG の方が高かったが、その差は有意ではなかった (それぞれ 30.5% [18/59 例]、23.5% [16/68 例]、 $p=0.279$)。再発時において、抗 Dsg 抗体は、PG では全例 (16/16 例)、NG では 83.3% (15/18 例) に検出された。再発時の抗 Dsg3 抗体価は、PG が NG よりも有意に高かったが (平均±SD : 395.3 ± 302.6 、 202.1 ± 417.2 、 $p=0.025$)、抗 Dsg1 抗体価は両群間で差がなかった (平均±SD : 418.7 ± 310.8 、 297.2 ± 262.6 、 $p=0.453$)。

D. 考察

本研究から、寛解期に自己抗体価が陽性となった天疱瘡患者の特徴、これらの患者の予後など、天疱瘡診療にあたる皮膚科医にとって重要な多くの知見が得られた。PG と NG では、年齢、性別、臨床型 (PV または PF)、治療開始前の重症度 (臨床症状スコア PDAI) に有意差は認められなかった。つまり、治療開始前に血清抗体価の動きを予測することは、ほぼ不可能であることが示唆された。また両群間で治療内容に大きな違いはなかったが、これは調査対象となったすべての天

疱疹患者が、診療ガイドラインに沿った治療を受けていたためと考えられる。その中で、NG群の方が、アザチオプリンを併用した患者が多かったことは興味深い（50/60例、83.3%）。この結果から、アザチオプリンの抗体産生抑制効果をさらに強調できるかもしれないが、今回の研究では、わずかに有意差は見られなかった（ $p=0.065$ ）。また、ELISA法（29/59例、49.1%）とCLEIA法（43/73例、58.9%）で、寛解期における陽性率に有意差が認められなかったこと、いずれの方法においても寛解期の血清抗体価は、すべての症例で活動期の血清抗体価よりも低かったことは、ELISAを用いた先行研究と一致しており、どちらの方法も同程度に疾患活動性の評価に有用である、というこれまでの知見に矛盾しない結果であった。

予後に関して、PSLを5mg/日に減量できたかどうかを検討した際に、PGとNGの両群間で有意差がなかったことは注目に値する。この結果は、経過観察中に血清抗体価が陽性になる、あるいは上昇する症例においても、慎重にステロイド減量を続けることができる可能性を示している。その一方、PGではNGに比べてPSL内服を終了できた症例が有意に少なかった。これは、たとえ病変が良好にコントロールされていても、血清抗体価が陰性にならない症例においては、担当医または患者本人がステロイド終了をためらう傾向があるためと考えられた。なお、両群間で再発率に差は見られず、寛解期の血清抗体価から再発のリスクを予測することは非常に困難であることがわかった。

E. 結論

今回の研究結果は、寛解期の天疱疹患者におい

ても、一定の割合で血清中に抗Dsg自己抗体が検出されるという、以前の報告を裏づけるものであった。しかし、その予後の調査から、再発に注意しながらステロイドを減量していくことが可能であることも示された。本研究は、少数の集団を対象とした単一施設での後方視的な研究であるため、多施設での前向き研究によって今回の結論が検証されることが望ましい。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

Wenling Zhao, 山上淳, 江上将平, 舩越建, 高橋 勇人, 谷川瑛子, 天谷雅行.

Clinical study on pemphigus patients with anti-desmoglein IgG autoantibodies in remission. 第42回水疱症研究会. 令和3年1月23日 東京 (Web開催)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

令和2年度厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
分担研究報告書

Dipeptidyl peptidase-4 阻害剤関連類天疱瘡の予後予測因子の探索
-後向き探索研究を基盤とした治療指針の提案

研究分担者 青山裕美 川崎医科大学皮膚科 (教授)
研究分担者 氏家英之 北海道大学皮膚科 (教授)
研究協力者 杉山聖子 川崎医科大学皮膚科 (講師)

研究要旨 DPP-4 阻害剤関連類天疱瘡 (DPP-4i-BP) の予後の予測は難しい。免疫チェックポイント阻害剤による irA に似て、DPP-4i-BP は免疫再構築症候群 (IRIS) の臨床を呈することがある。本研究の目的は、ステロイド全身投与が DPP-4i-BP の感染症、合併症や予後の悪化に関与するか、予測バイオマーカーを探索することである。方法 好中球リンパ球数比 (NLR)、抗 BP180 抗体、DPP-4i 中止後の合併症を 25 例の DPP-4i-BP を対象にステロイド全身投与有無群で 90 日以上観察し検討した。結果 Baseline と薬剤中止後 4 週以内の NLR が高値であることと変動は、DPP-4i 中止後の予後と合併症に関連していた。DPP-4i-BP ステロイド投与群で感染症 IRIS を発症し 1 年以内に死亡例が 4 例みられた。結論 DPP-4i 中止前ステロイド治療開始前の NLR は致死的な感染 IRIS の予測バイオマーカーになる可能性がある。DPP-4i-BP に対してステロイド全身投与を開始するまえに、合併症のリスクを考慮し治療の適用を考える必要がある。

(倫理面への配慮)

川崎医科大学・同附属病院倫理委員会承認番号：3830

A. 研究目的

DPP-4 阻害薬 (DPP4i) は 2 型糖尿病治療のために世界でひろく使用されている薬剤である。DPP4i 使用中に発症した水疱性類天疱瘡 (DPP4iBP) の報告が相次ぎ、その関連性は統計学的にも証明されている。

DPP4iBP の治療において、DPP4i の中止により BP が改善する症例もあれば、中止後深刻な合併症を呈する症例もあり、さまざまである。我々は、これらの臨床経過の違いには DPP4i の免疫抑制作用が重要な役割を果たしていると考え、DPP4i 中止時に急速な免疫抑制状態の回復が起こり、逆説的反応を生じ臨床症状を呈していると仮定した。これは免疫再構築症候群 (IRIS) として一般に認知されている反応と同様の考えである。

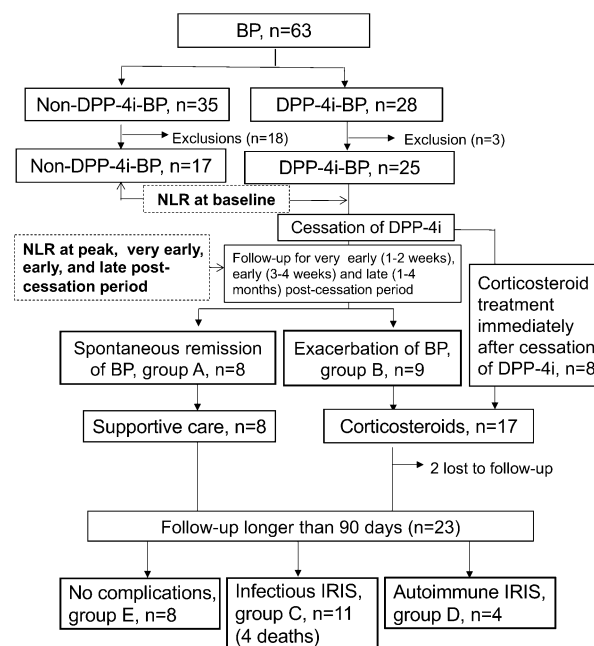
また、BP の治療に対してコルチコステロイドの全身投与は一般に行われることであるが、薬剤の長期的な副作用として死亡率を含めた功罪は明らかになっていない。

我々は DPP4iBP 患者において、その DPP4i 中止やコルチコステロイド投与による臨床経過の差 (BP の経過、経過中に生じた合併症、死亡率)、それを簡便に予測するマーカーがないか明らかにするために検討を行った。

B. 研究方法

2015 年から 2019 年に川崎医科大学総合医療センターおよび川崎医科大学で BP と診断した症例を対象に後ろ向きに診療録を調査した。調査項目は患者年齢、性別、BPDAI、DPP4i 中止時期とステロイド全身投与開始時期の末梢血球数 (好中球、リンパ球、好中球リンパ球数比; NLR)、抗 BP180NC16a であり、90 日以上以上のフォローアップ期間のあった DPP4iBP 患者について経過中の自己免疫性疾患増悪や感染症の有無、合併症、治療開始後 1 年での死亡の有無について解析した。統計ソフトは STATA/IC15 を使用し、t-test, Fischer's exact test, Survival analysis (Kaplan-Meier plots) を行った。

図 1 患者フローチャート



グループ A : DPP4i 中止による BP 寛解群
グループ B : DPP4i 中止後 BP 増悪群
グループ C : 90 日以上経過をみる事ができた DPP4iBP 患者のなかで感染性 IRIS を発症した群
グループ D : 90 日以上経過をみる事ができた DPP4iBP 患者のなかで自己免疫性 IRIS を発症した群
グループ E : 90 日以上経過をみる事ができた DPP4iBP 患者のなかで合併症を生じなかった群

C. 研究結果

患者の臨床的特徴 DPP-4i-BP は non-DPP-4i-BP に比

し、重症度や抗体価に有意差がないが、baseline の NLR が高かった。内服中止後 1 年の死亡率が高い傾向にあった。興味深いことにエピトープスプレディングは DPP-4i-BP で 7 例(16%)にみられたのに対して non-DPP-4i-BP ではみられなかった。

DPP-4i-BP 治療の経過と合併症の実際

グループ A 自然寛解群では 2 ヶ月で半数が上皮化した。3-4 ヶ月で 80%が軽快していた(図 2)。グループ B, DPP-4i 内服中止後悪化群は全例ステロイド投与群となった。2 ヶ月で全例上皮化し、疾患活動性はより早い時期に改善した(図 2)。
DPP-4i-BP を 90 日以上フォローし、合併症を検討し群分けした。
グループ C: 感染症 IRIS は免疫抑制療法中の細菌感染ウイルス感染症であった。ヘルペスウイルス感染症は BP の悪化を招くだけでなく、粘膜に生じると BP の再燃と区別が難しい例があった。感染症 IRIS にはステロイド減量に伴った CMV の再活性化(2 例)があり 2 例とも 1 年以内に死亡した。
グループ D: 自己免疫性疾患が発症したり BP が難治化した症例が自己免疫 IRIS グループに含まれた。4 例あった。

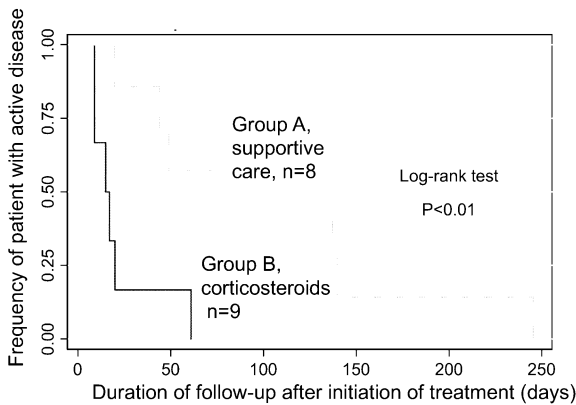


図 2 DPP4iBP のコルチコステロイド使用群、非使用群の DPP4i 中止後水疱消失に至る期間

NLR の臨床的意義 自然寛解群(グループ A)と症状悪化群(グループ B) 両者には baseline の重症度や抗体価に有意差がないが、中止後悪化群では baseline, peak の NLR は自然寛解群より優位に高かった。その要因は好中球数が挙げられた。baseline NLR と peak NLR は予後のバイオマーカーになる。DPP-4i-BP の自然寛解群(A)と DPP-4i 内服中止後悪化群(B)で比較すると、baseline と peak NLR ともに A<B であった(表 1)。

表 1 DPP4iBP 患者における DPP4i 中止後の寛解群(グルー

プ A) と増悪群(グループ B) の臨床像、NLR の比較

	Spontaneous remission of BP/supportive care n=8	Exacerbation of BP/corticosteroids n=9	P-value
Duration of DPP-4i therapy [†] , median (IQR)	27.7 (16.5, 38.5)	47 (5, 60)	0.25
BPDAI at baseline (before DPP-4i cessation), mean ± SD (range) [‡]	8.0±7.0 (1-18)	12.3±2.4 (9-14)	0.27
Serum BP180Ab level at baseline (before DPP-4i cessation), mean (range) [‡]	67.1 (0-387.5)	144.0 (0-791.7)	0.51
Time until clinical remission after DPP-4i cessation (days) [§]			
Mean (range)	101.1 (20-245) *	21.8 (9-61)	0.04
Median (IQR)	73 (44-140) *	16 (9-30.3)	0.01
Baseline [§] (before DPP-4i cessation)			
NLR, mean ± SEM	2.33 ± 0.71	5.66 ± 0.92 *	0.02
Neutrophil count, mean ± SEM	3276 ± 630	4826 ± 483	0.07
Lymphocyte count, mean ± SEM	1806 ± 425	970 ± 122	0.07
Peak [§]			
NLR, mean ± SEM	2.72 ± 0.68	10.56 ± 2.74*	0.01
Neutrophil count, mean ± SEM	3677 ± 506	7844 ± 460*	<0.001
Lymphocyte count, mean ± SEM	1638 ± 293	952 ± 233	0.11
Very early post-cessation period (1-2 weeks) [§]			
NLR, mean ± SEM	2.25 ± 0.38	4.72 ± 1.30	0.11
Neutrophil count, mean ± SEM	3186 ± 283	5774 ± 795*	0.02
Lymphocyte count, mean ± SEM	1582 ± 306	1402 ± 240	0.66
Late post-cessation period (1-4 months) [§]			
NLR, mean ± SEM	2.52 ± 0.60	3.48 ± 0.77	0.34
Neutrophil count, mean ± SEM	3546 ± 452	4334 ± 613	0.31
Lymphocyte count, mean ± SEM	1630 ± 249	1426 ± 232	0.58
Initial corticosteroid dose, mg, mean ± SEM	0	30.5 ± 3.4	
Cases free of BP without corticosteroids at 1 year, n (%) [‡]	8 (100) *	0(0)	<0.01
Complications, number of cases (%) [‡]	2 (25.0)	7 (77.8)	0.06

ROC 解析で、Base lineNLR は 4.3 以上、 peak NLR は 6.58 以上で、中止後悪化、合併症発症の予測のカットオフ値と考えた(図 3)。

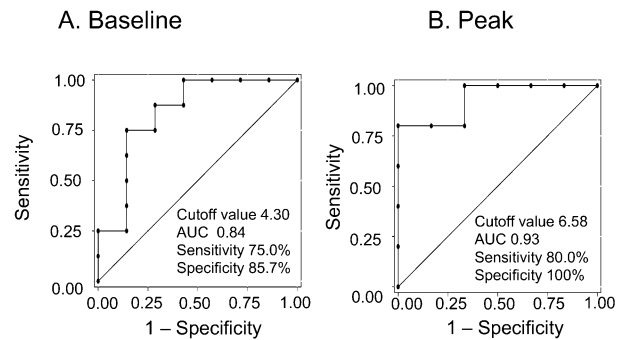


図 3 DPP4iBP 患者の DPP4i 中止による寛解群と増悪群の NLR (DPP4i 内服中; Baseline と中止後のピーク値; Peak) の ROC 曲線を示す。カットオフ値は Baseline で 4.30、Peak で 6.58 である。

DPP-4i-BP 患者を合併症なし(E), 感染症 IRIS(C), 自己免疫 IRIS(D)に分類すると、Base lineNLR と peak NLR は IRIS なし E<自己免疫 D<感染症 C であった。NLR の高値は感染 IRIS と関連した。NLR の変化量に注目して解析結果(表 3)をみると感染 IRIS(C)では baseline から peak 値が倍になっているが、自己免疫 IRIS(D)では増加量が少ない。したがって baseline から 1-2 週、もしくは 1-4 週で NLR が増加すれば、感染症 IRIS のリスクが高いと判断する指標になる。自己免疫 IRIS の 4 例はいずれも BP が難治性であった。難治性 BP である症例はエピトープスプレディングを起こしている。NLR 以外に CRP も検討したが合併症予後には

関連はみいだせなかった。

表 2 DPP-4i-BP 患者における感染性 IRIS を来した患者 (グループ C)、自己免疫性 IRIS を来した患者 (グループ D)、合併症を生じなかった患者 (グループ E) の NLR、臨床的特徴

	No complications (group E) n=8	Infection (group C) n=11	Autoimmune disease or refractory BP (group D) n=4	P-value
Baseline[†]				
NLR, mean ± SEM	2.07 ± 0.49	6.11 ± 1.15*	4.92 ± 0.98*	0.01
Neutrophil count, mean ± SEM	3234 ± 596	5044 ± 630*	6238 ± 1105*	0.04
Lymphocyte count, mean ± SEM	1859 ± 412	936 ± 136	1299 ± 133	0.13
Peak in very early to early post-cessation period (1-4 weeks)[†]				
NLR, mean ± SEM	2.24 ± 0.59	12.2 ± 2.84*	4.58 ± 0.54	<0.01
Neutrophil count, mean ± SEM	3400 ± 518	7985 ± 566*	6170 ± 1110*	<0.01
Lymphocyte count, mean ± SEM	1768 ± 322	740 ± 126	1395 ± 405	0.08
Very early post-cessation period (1-2 weeks)[†]				
NLR, mean ± SEM	2.16 ± 0.47	5.03 ± 1.63	3.05 ± 0.41	0.25
Neutrophil count, mean ± SEM	3105 ± 350	5875 ± 1018	4440 ± 930	0.09
Lymphocyte count, mean ± SEM	1645 ± 386	1365 ± 306	1440 ± 110	0.82
Late post-cessation period (1-4 months)[†]				
NLR, mean ± SEM	2.09 ± 0.49	3.41 ± 0.99	4.44 ± 0.67	0.17
Neutrophil count, mean ± SEM	3293 ± 444	4088 ± 724	5190 ± 184	0.18
Lymphocyte count, mean ± SEM	1737 ± 266	1430 ± 299	1200 ± 210	0.52
Change in NLR, peak - early (3-4 weeks), mean ± SEM[†]				
	0.37 ± 0.26	3.95 ± 0.77*	1.53 ± 0.94	0.01
Systemic corticosteroids, n (%) [‡]	2 (25.0)	10 (90.9)*	3 (75.0)	<0.01
Epitope spreading, n (%) [‡]	0 (0)	4 (36.4)	3 (75.0)*	0.02
1-year mortality rate, n (%) [§]	0 (0)	4 (36.4)	0 (0)	0.07

経過中の合併症 平均 706.2 日の観察期間中、15 例がサポーターケアか、ステロイド全身投与で治療された。1 年観察するとサポーターケア群は全例ステロイド治療なしで寛解(Remission off therapy)を達成したが、ステロイド内服治療群は 1 例も Remission off therapy を達成できなかった。サポーターケア群に再燃はみられなかった。ステロイド内服治療群は 2 ヶ月で皮疹が消失し、早期に症状が制御できた点は高く評価できるが、長期的にみると Remission off therapy を達成したのは 2 例と低く達成した日はそれぞれ 603 日 1165 日であった。DPP4i-BP で 4 例の死亡例があったが、すべてステロイド内服治療群で、退院後の死亡であった (図 4)。

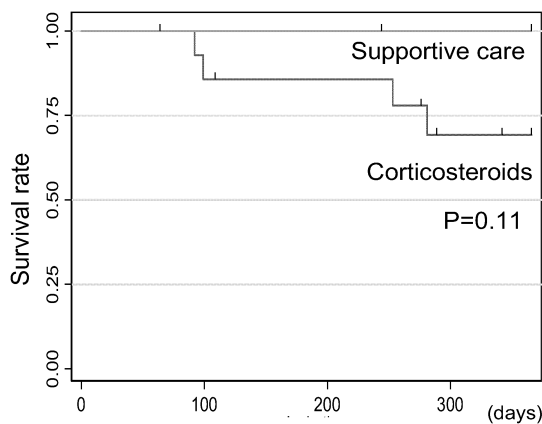


図 4 DPP-4i-BP サポーターケア群とステロイド治療群の生存率の比較

D. 考察

これまで NLR に関連した先行研究では 1 ポイントの評価であったが、本研究では baseline から 1-4 週の推移に着目しているのが特徴である。我々のデータから、baseline の NLR で感染 IRIS を予測することが明らかになったが、自然免疫を担当する好中球が baseline ですでに高い症例があり、さらに急激に増加することは感染症 IRIS に至りやすい免疫環境をもつ患者であると推察できる。Baseline の NLR 値のみならず、変化量も予後を推測する情報となる。感染 IRIS(C)より自己免疫 IRIS(D)はリンパ球が多く NLR が下がる傾向にあった。自己免疫 IRIS(D)群はエピトープスプレディングの頻度が高く自己免疫が獲得されやすい免疫環境にあると考えられる。

DPP-4i を中止後に生じる IRIS のタイプは薬剤を中止する前の免疫状態に関連していることが、長期観察で見いだされた合併症の発症状況からも推察される。したがって発症時期の免疫状態のタイプが、その後の経過を予測するという考え方が成り立つ。最近のワクチンに関する研究では、ワクチン接種直前の免疫状態 (白血球の割合) がワクチンの有効性を予測できることを明らかにしている。したがって、baseline の免疫応答は、予後を左右する要因になりうる。

本研究の限定的な条件として、単施設の後向研究で、セレクションバイアスがあり、比較的小規模の検討であるので、統計解析の結果の考察に限界がある。しかし DPP-4i-BP の診断後、臨床情報とともに長期フォローしたレジストリを基盤にした解析は DPP-4i-BP の治療ガイドラインのエビデンスの構築に寄与すると考えられる。

本研究では、感染 IRIS は ステロイド治療群で 66.7%、サポーターケア群では 12.5%しか発症していない (P<0.027)。ステロイド内服治療は、症状を早期に寛解させる点が有用であるが、同時にステロイドの使用は先の感染のリスクを増加させる可能性を考慮する必要がある。多くの症例は BP の入院加療中ではなく、退院後皮膚科以外の診療科で合併症を治療されているため、DPP-4i-BP の予後が比較的軽く見積もら

れている可能性がある(s 図 3B ステロイド治療とサポ
ーティブケア群 DPP-4i-BP のサバイバルカーブの比
較)。また糖尿病が基礎疾患にあることが死亡率に関与
している可能性も否定できない。これらを考慮しても、
baseline と DPP-4i 中止後早期の NLR の値が予後を予
測できることがわかった。

本研究の対象者で、自然寛解した症例では平均
249.9 日で寛解していた。ステロイド内服治療をうけ
た患者は、減量中に感染症を発症していた。ステロイ
ドを減量することで免疫再構築が誘導され感染症が
顕在化した可能性がある。ステロイド全身投与は早い
水疱の消失が期待できるが、合併症の発症が高く死亡
率が高くなる欠点がある。糖尿病を悪化させる以外に、
ステロイド内服治療は全身的な合併症の誘因となる。
本研究では、このリスクを考慮して、ガイドラインを
作成することが望ましいのではないかと提言したい。
特発性 BP に比して、DPP-4i-BP はステロイド内服治
療のリスクが高いことから、直ぐにステロイドを開始
せず、サポティブケアで治療をおこない、ステロイ
ド内服治療の適用範囲を狭くすることが長期予後の
改善に有効となる可能性がある。

E. 結論

今回の後向観察研究の結果を踏まえて、DPP-4i-BP
の治療は、ステロイド内服治療のリスクとベネフィッ
トのバランスを考慮することが必要である。一概にス
テロイド治療が悪いとも言えない。まず baseline の
NLR を測定し、予後を推定し、DPP-4i を中止後 NLR
の変動をみながらサポティブケアを行ってみて自
然に軽快するか見極め、感染リスクを推定する。必要
であればリスクとベネフィットを患者に説明した上
で、治療選択するスキームが適切ではないかと提案し
たい。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Aoyama Y., Shiohara T. (2020) Expanding Concept of
Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome: A New
View Regarding How the Immune System Fights
Exogenous Pathogens. In: Otsuki T., Di Gioacchino M.,
Petrarca C. (eds) Allergy and Immunotoxicology in
Occupational Health - The Next Step. Current Topics in
Environmental Health and Preventive Medicine. Springer,
Singapore.
- 2) Sugiyama S, Tanaka R, Hayashi H, Izumi K, Nishie W,
Aoyama Y. Acquired Haemophilia A in DPP4
Inhibitor-induced Bullous Pemphigoid as Immune

Reconstitution Syndrome.

Acta Derm Venereol 100(13) adv00178,2020.

3) Ujiie I, Ujiie H, Yoshimoto N, Iwata H, Shimizu H.

Prevalence of infectious diseases in patients with
autoimmune blistering diseases.

J Dermatol 47:378-384, 2020.

4) Muramatsu K, Zheng M, Yoshimoto N, Ito T, Ujiie I,
Iwata H, Shimizu H, Ujiie H. Regulatory T cell subsets in
bullous pemphigoid and dipeptidyl peptidase-4
inhibitor-associated bullous pemphigoid

J Dermatol Sci 100:2-30, 2020.

5) Aoyama Y, Sugiyama S, Katayama C, Kamiya K.

Risk factors for cytomegalovirus reactivation in
autoimmune bullous disease patients on
immunosuppressive therapy.

Australas J Dermatol. ajd.13528,2021.

6) Ujiie I, Iwata H, Yoshimoto N, Izumi K, Shimizu H,

Ujiie H. Clinical characteristics and outcomes of bullous
pemphigoid patients with versus without oral prednisolone
treatment.

J Dermatol 48:502-510, 2021.

2. 学会発表

- 1) Seiko Sugiyama, Takenobu Yamamoto, Yumi Aoyama;
Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a useful
biomarker can predict outcomes in dipeptidyl
peptidase-4 inhibitor associated bullous
pemphigoid, The 45th Annual Meeting of The Japanese
Society for Investigative Dermatology
- 2) 杉山聖子、山本剛伸、青山裕美; 非 HIV 免疫再構
築症候群として考える Dipeptidyl peptidase-4 阻害
薬関連類天疱瘡 (DPP4iBP), 第 4 回非 HIV 免疫再構
築症候群研究会

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

令和2年度厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
分担研究報告書

本邦における膿疱性乾癬患者の実態の解明

研究分担者	照井 正	日本大学医学部 教授 (研究所)
	池田志孝	順天堂大学医学部皮膚科 教授
	下村 裕	山口大学医学部皮膚科 教授
研究協力者	葉山 惟大	日本大学医学部皮膚科 助教

研究要旨

- ① 汎発性膿疱性乾癬 (GPP) は疾患の希少性ゆえ、この疾患だけに特化した生活の質(QoL)の調査は行われていなかった。我々はアンケート調査を用いて本邦における GPP 患者の QoL 調査を行った。2003~7年までに集めたデータと 2016~19年までに集めた結果を比較したところ Sf-36v2 のすべての項目にて値が改善しており、8項目中4項目は統計学的に有意に改善していた。
- ② 生物学的製剤は長期投与に伴う効果減弱が問題となることがある。一方、顆粒球単球吸着除去療法 (GMA) は副作用が少なく安全性が高い治療と考えられており、生物学的製剤とも併用可能とされる。GPP に対し infliximab、brodalumab の効果減弱時に GMA を併用し症状が軽快、同じ生物学的製剤を継続、寛解を維持できた症例を報告する。
- ③ 膿疱性乾癬は遺伝学的に heterogenous な疾患であり、現在までに複数の疾患原因遺伝子や修飾遺伝子が報告されているが、日本人における本疾患の遺伝的背景については完全には解明されていない。令和2年度は、膿疱性乾癬の患者10名について3つの原因遺伝子 (*IL36RN*, *CARD14*, *AP1S3*) をサンガー法で解析した結果、2名の患者で *IL36RN* 遺伝子または *CARD14* 遺伝子に変異が同定された。一方、他の8名に変異は同定されなかった。また、本研究班が対象としているその他の疾患についても同様に遺伝子検査を実施し、病的変異の同定に至った。

A. 研究目的

①治療の発達によって汎発性膿疱性乾癬(以下、GPP)患者のQoLが変化したかをアンケート調査を用いて調べることを目的とする。我々は2003年から2007年にかけてSF-36v2(MOS 36-Item Short-Form Health Survey version 2)を用いたQoL調査を行い、GPP患者のQoLは健常人と比べて障害されていることを報告した。このデータと比較するために同様の方法でデータを収集、QoLが改善しているかを統計学的に解析した。今年度は昨年度まで集めたデータをもちいて国民標準値との比較をさらに進めた。

また本邦において膿疱性乾癬(汎発型)のガイドラインが策定されており¹⁾、2018年に英文版を作成した²⁾。これを踏まえ次回の改定の準備を行う。

②GPPは生物学的製剤を用いて加療することが比較的多いが、長期投与に伴い抗薬物抗体(ADA: anti-drug antibodies)の産生などにより効果が減弱する場合がある³⁾。infliximab (IFX)、brodalumab (BRO)の効果減弱時にGMAを併用し有効性を取り戻したGPPの2症例を経験したので報告する。

③GPPは、全身の皮膚に膿疱を伴う紅斑が出現し、全身性の激しい炎症を呈するために生死に関わ

る状態に陥ることもある重症型の乾癬で、国の指定難病の1つである。本疾患の発症に関与する遺伝的背景については、過去10年間で徐々に明らかになってきている。まず、特に尋常性乾癬を先行せずに突然GPPを発症する患者には*IL36RN*遺伝子の両方のアレルに機能喪失型変異が同定されることが報告された。その後、尋常性乾癬からGPPに移行した患者の一部には、*CARD14*遺伝子の片方のアレルに機能獲得型のバリエーションが同定されることが明らかになった。さらに、*AP1S3*遺伝子の片方のアレルの機能喪失型変異もGPPの患者で同定されることが報告された。本邦におけるGPPの遺伝的背景は本研究班の代表者らによってかなり解明されてきているが、上記のいずれの遺伝子にも変異が同定されないGPPの患者は多数存在する。また、遺伝子型と重症度・治療反応性との相関関係などについての知見は乏しいのが現状である。そこで、本研究では、日本人のGPPの患者について遺伝子検査を実施して遺伝子型を決定し、さらに臨床症状や治療経過なども含めて検討を行い、得られた成果を診断基準・重症度分類およびガイドラインの改訂の際に反映させることを目的とする。なお、本研究班が対象とする他の疾患についても適宜遺伝子検査を実施することで、疾患横断的に貢献することも

目指す。

B. 研究方法

①同意をいただいた施設で GPP 患者のアンケート調査を行う。ある時点での治療の開始している患者の QoL 調査と今後治療を始める患者の追跡調査をそれぞれ行う。(同意をいただく施設は片方の研究の参加のみでも可とする。) 調査は包括的健康関連 QoL 尺度である SF-36v2 を用いて行う。自己記入式であるので、患者に記入していただき、各施設で回収する。また重症度などの相関をみるために患者の重症度、治療法などを記載した調査表を主治医に記載していただく。回収したアンケート、調査表は日本大学医学部皮膚科に郵送していただき、集積し解析した。

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、日常役割機能(精神) 心の健康、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⁴⁾。国民標準値を基準として、その平均値が 50 点、標準偏差が 10 点となるように換算し計算した。その上で各要素の点数を統計学的に解析した。

国民標準値は 2007 年と 2017 年のものを用いた。国民標準値との比較は Z 検定、2 群間の比較は Mann-Whitney 検定、患者背景の検定に Fisher の正確確率検定を用いた。統計ソフトは GraphPad Prism8 (GraphPad Software Inc. La Jolla, CA, USA)を用いた。p<0.05 を有意差ありと判断した。

②GPP に対して生物学的製剤と GMA を併用した患者を報告する。

③山口大学医学部附属病院を受診した GPP、遺伝性血管性浮腫 I 型および表皮水疱症の患者および患者の家系のメンバーから末梢血を採取し、ゲノム DNA を抽出した。その後、抽出したゲノム DNA を用いて、各疾患の原因遺伝子のエクソンおよびエクソン・イントロン境界部を PCR 法で増幅し、サンガー法で塩基配列を解析した。

(倫理面への配慮)

① 日本大学医学部附属板橋病院倫理委員会研究課題名「汎発性膿疱性乾癬患者の QoL 調査」承認 (2015 年 12 月 29 日 RK-151110-3) 承認を得て実施した。

② 症例報告であり該当しない。

③ 本研究は山口大学倫理委員会の承認を得ている(遺伝性皮膚疾患の病因・病態解析に関する研究;承認番号 H2019-083)。対象者全員に対し、書面を用いたインフォームド・コンセントの後に試料採取および解析を行った。

B. 研究結果

①患者背景を表 1 に示す。2003~2007 年の調査では 105 名のデータを集めた。(以下、過去群) 今回の調査(2016~2019 年)では 83 名のデータが集まった。(以下、現在群) 過去群では 105 名中 36 名が男性、69 名が女性だったのに対し、現在

群では 45 名が男性で 38 名が女性であり、男女比に差があった。(p=0.0076) 現在群と過去群で病型に差はなかった。

患者の行っていた治療を表 2 に示す。生物学的製剤や顆粒球吸着除去療法など新しい治療が増えたため、治療法に関する比較は行わなかった。しかし、新しい治療が増えた分、外用薬や経口薬を使用している患者の割合は減っている。

過去群における SF-36v2 の結果を国民標準値と比較した。国民標準値の標準偏差は 10 と分かっているため、この値を用いて Z 検定を行った。国民標準値は 2007 年のものを用いた。Z 検定の結果、すべての尺度が国民標準値と比べて有意に低下していた。(図 1)。次に過去群と同様の方法で現在群の偏差値を算出した。国民標準値は 2017 年のものを用いた。同様に Z 検定を行った。現在群は 8 項目中 5 項目が国民標準値と比べて有意に低下していた。(図 2)

次に過去群と現在群の各尺度の偏差値の平均値を比較した。(表 3) 比較するために現代群の偏差値も 2007 年度の国民標準値を用いて計算した。現在群の各尺度の平均値はすべての項目において過去群より数値が改善していた。特に全体的健康観、活力、社会生活機能、日常役割機能(精神)、心の健康は統計学的に有意に改善がみられた。

②GPP に対し GMA と生物学的製剤を併用した症例を報告する。

症例 1

患者: 45 歳、女。

既往歴: 特記事項なし。

家族歴: 父、妹 尋常性乾癬。

現病歴: X-8 年、上気道炎を契機にして GPP を発症した。前医で皮膚生検し診断後、cyclosporine (CyA) の内服により加療されていたが、X 年に膿疱が再燃、拡大した。生物学的製剤の導入や GMA 施行目的で当科を紹介受診した。

初診時現症: 体幹四肢に浮腫性紅斑と膿疱がみられた。血液検査所見は、白血球 12,500/ μ l、アルブミン 3.5g/dl、CRP 0.6mg/dl、抗核抗体 80 倍で、GPP 診療ガイドラインの重症度スコアは 7 点であった。

治療経過: まず GMA を 5 回 1 クール施行した後に前医の CyA を 150 mg (3 mg/kg) から 250 mg (5 mg/kg) に増量し、さらに GMA を 5 回×1 クール追加した。皮疹は初診時よりも改善し、膿疱は消失、白血球・CRP は正常化し重症度スコアは 7 点から 3 点になった。しかし大腿に紅斑と浮腫が残存したため、IFX を 300 mg (6 mg/kg) で導入した。IFX は著効し重症度スコア 0 点となり、その

後は IFX で維持療法を行った。しかし X+2 年頃より大腿、臀部に浮腫性紅斑や膿疱が再燃し、IFX の効果が減弱したと判断した。IFX 投与 13 回目より 4 から 5 週毎に期間短縮投与、18 回目より 8 mg/kg に増量投与したが無効であった。そこで X+3 年、21 回目の IFX 投与の後に GMA を 1 クール併用した。GMA 併用前は大腿を中心に紅斑・浮腫・膿疱があり、検査値の異常や発熱はみられず重症度スコアは 3 点だった。GMA 併用後は、浮腫・膿疱が消退し、一部のみ紅斑が残り、スコア 1 点に軽快した。以降は IFX の期間短縮継続投与のみで寛解を保っている。

症例 2

患者：51 歳、女。

既往歴：特記事項なし。

家族歴：父 結核、叔母 関節リウマチ。

現病歴：Y 年 4 月、腹部に浮腫性紅斑を生じ、近医でステロイド外用により加療された。5 月に急速に拡大し、発熱や膿疱を伴ったため紹介受診した。

初診時現症：39.2 度の発熱と顔面を除く体幹・四肢の広範囲に浮腫性紅斑、膿疱がみられ、地図状舌を伴った。膿疱の細菌培養は陰性で、無菌性膿疱であった。白血球 10300/ μ l、アルブミン 3.7 g/dl、CRP 8.8 mg/dl で重症度スコアは 14 点であった。病理組織学的検査で Kogoj 海綿状膿疱がみられたため GPP と診断した。

治療経過①：発症時は CyA や IFX が無効で、GMA 連続 10 回施行後に重症度スコア 14 点から 4 点まで改善した。以降は etretinate10mg から 30mg の投与を基本に、年に何クールか GMA を施行し、更に増悪時は CyA100mg を追加し寛解を保っていた。

治療経過②：しかし Y+7 年に寛解を保てなくなり再燃したため、BRO を導入した。BRO 開始後皮疹は完全消退したが、開始 10 ヶ月になる約 20 回投与後、腋窩などに浮腫性紅斑が再燃し効果減弱と判断した。血液検査異常や全身の炎症所見はみられず、重症度スコアでは 2 点であった。そこで GMA を 1 クール併用したところ腋窩や上肢の紅斑と浮腫は消退し、スコア 0 点となった。以降は BRO の単独投与のみで寛解を保っている。

③1) GPP の解析結果

令和 2 年度は、GPP の患者計 10 名の解析を行った。10 名中 2 名が尋常性乾癬から GPP に移行していた。解析の結果、尋常性乾癬の先行なしに GPP を発症した 1 名の患者の *IL36RN* 遺伝子に、日本人の GPP の患者で比較的高頻度に同定されるナンセンス変異 p. R10* がホモ接合型で同定された。また、尋常性乾癬から GPP に移行した患者 1 名の *CARD14* 遺伝子に、既知のミスセンスバリエ

アント p. D176H がヘテロ接合型で同定された (表 4)。一方、他の 8 名には、解析した 3 つの遺伝子のいずれにも変異が同定されなかった。

2) 遺伝性血管性浮腫 I 型の解析結果

遺伝性血管性浮腫 I 型が疑われる 30 代女性について遺伝子検査を実施した結果、患者の *SERPING1* 遺伝子に既知のミスセンス変異 p. S150F がヘテロ接合型で同定されたので、学術誌に報告した (中村, 下村, 西日皮膚, 82(6): 418-421, 2020)。さらに、培養細胞中で発現・機能解析を行った結果、変異型蛋白が野生型蛋白を主に小胞体内に留まらせ、その分泌を著しく障害するという dominant-negative effect を発揮することを明らかにしたので、その成果をまとめた論文を投稿中である (注：発現・機能解析に本研究班の研究費は使用していない)。

3) 表皮水疱症の解析結果

幽門閉鎖を伴う表皮水疱症の 0 ヶ月男児について遺伝子検査を実施した。まず、ITGA6 遺伝子と ITGB4 遺伝子を解析したが変異は同定されなかった。次に、PLEC 遺伝子を検査した結果、同遺伝子の最後のエクソン内に別々の早期終止コドン変異が複合ヘテロ接合型で同定されたため、幽門閉鎖型単純型表皮水疱症と確定診断した (論文投稿準備中)。

D. 考察

①本研究は GPP 患者のみに焦点を当てた最初の QoL 研究である。GPP は疾患の希少性ゆえ尋常性乾癬の QoL 調査の一部として扱われることがあったが、GPP 単独の研究はなかった。

過去群では SF-36v2 のすべての下位尺度の偏差値の平均値が 2007 年の国民標準値より低かった。しかし現在群では改善がみられ、全体的健康感、活力、社会生活機能、心の健康で改善がみられた。この QoL の改善の原因は近年の治療の進歩が要因の一つとして挙げられる。しかし身体機能や日常役割機能は依然として低いままであるので、さらなる治療の改善が望まれる。

本研究にはいくつかの制限がある。

1) 過去群と現在群の間で患者背景に違いがある。理由は不明であるが男女比に大きな違いがあった。

2) 本邦の GPP ガイドラインが 2014 年に重症度基準を改訂されたため、過去群と現在群の重症度を比較できなかった。

3) SF-36v2 の国民標準値は時間とともに変化するため異なる期間に得られた QoL データを単純に比較するのは難しい。本研究では 2007 年の国民標準値を元に比較した。

4) 本研究において各治療の有効性は検討されていない。現在群のすべての下位尺度で生物学的使用者と非使用者の間に統計学的な有意差はなかったが（未発表データ）、初診時の重症度と治療が長期的に患者のQoLにどのように影響するかを調べる必要がある。このためには前向き研究が必要である。

②GMAは吸着担体として酢酸セルロースビーズが充填されたカラム（Adacolumn®：JIMRO）を用いる体外循環で、主に活性化した顆粒球・単球を選択的に吸着除去する⁵⁾。活性化した病的な血球が吸着・除去されるだけでなく、カラムを通過した血球に機能変化を生じさせると言われている⁵⁾。治療後末梢血顆粒球数、単球数が一時的に減少するが、CD陰性未熟顆粒球が動員され、24時間後にはGMA施行前と同程度まで戻る⁶⁾。2012年にGPP、さらに2019年に乾癬性関節炎について有効性と安全性が確認され、保険収載されている。GPPでは週に1度、計5回が1クールとして現在認められている。治療間隔は4週間以上あければ繰り返し施行できるため、寛解維持療法としても期待される⁶⁾。

GPPは全身症状を伴う疾患であるため、生物学的製剤を用いて治療することが多い。しかし、抗体製剤は長期使用に伴いADA産生などの機序により効果が減弱する可能性がある。先にGMAの適応が通ったIBDでは、生物学的製剤の効果減弱、いわゆる二次無効の際にGMAを併用し、有効性を取り戻した報告がみられる⁵⁾。近年GPPにおいてもIFXやusutekinumabの効果減弱時にGMAを併用し、同薬剤の有効性を取り戻し継続使用できたとの報告がある。自験例においても症例1はIFXの効果減弱時、症例2ではBROの効果減弱時にGMAを併用し、バイオスイッチせずと同じ薬剤を継続使用できた。BROでの同様の報告は調べた限りでは自験例が初めてであった。

GMAがGPPの症状だけでなく、生物学的製剤の二次無効を改善させうる機序について、沢辺らはTregの誘導によりIL-10が産生され、B細胞による抗体産生を抑制し、B細胞のアポトーシスを誘導、抗原提示細胞を制御する等の機序によりADA産生が抑制された可能性を指摘している⁷⁾。さらに、GMAによりTNF- α の産生が抑制されTNF- α 全量が減少することで、相対的にIFXが十分量存在する状態となり効果が回復した可能性も述べている⁷⁾。

二次無効の際の治療選択肢としては、GMAの追加以外にバイオスイッチや、生物学的製剤の種類により増量投与、期間短縮投与、抗TNF製剤に対してはメトトレキサート（MTX）の追加などが挙

げられる。生物学的製剤の種類は限られているため、できる限りバイオスイッチせず1剤を長期使用したいが、GMAの追加はバイオスイッチの前に試せる選択肢といえる。また薬剤の増量やMTX追加と比較し、GMAは薬剤特有の副作用を増やさず、安全性が高い可能性があると考ええる。

GMAと生物学的製剤を併用した場合の安全性については、MotoyaらがIBDにおいて、何らかの合併症を持つ患者や高齢者、小児、妊婦・授乳婦、免疫抑制剤の併用など特別な状態にある患者に対してGMAを行った多施設共同研究の結果を報告している。Motoyaらによると、全437例のうち50例（11.4%）に有害事象があったのに対しTNF阻害薬単剤併用の21例では4例（19.0%）に有害事象がみられたが、いずれも頭痛、嘔気、発熱など軽微なものであり、重篤な有害事象との関連はみられなかった⁸⁾。また、Rodríguez-Lagoら⁹⁾は潰瘍性大腸炎の47例にTNF阻害薬とGMAの併用療法を行い、そのうち2例（4%）にのみ有害事象みられたが、重篤な有害事象はなかったとしている。有害事象の出現に注意しながら、比較的安全に併用可能と考える。

③GPPについては、解析した10名中2名のみで遺伝子変異が同定された。過去の報告の通り、IL36RN変異は尋常性乾癬を先行しなかった患者に、CARD14変異は尋常性乾癬先行型の患者に同定された。一方、他の8名については遺伝子変異の同定に至らなかった。これは、GPPの発症に関与する他の原因遺伝子の存在を強く示唆している。実際、GPPの新たな原因遺伝子、修飾遺伝子として、SERPINA3とMPOがそれぞれ報告されている。令和3年度には、これらの遺伝子についても検索を行う予定である。なお、今回解析を行った患者については、ほとんどが生物学的製剤をはじめとする全身療法で安定した状態を維持している。N数が少ないものの、遺伝型と治療反応性には有意義な相関関係はないとみられる。

遺伝性血管性浮腫I型については遺伝子検査によって診断がより確実になり、患者の最寄りの病院にC1INH製剤を常備してもらおう契機になった。本疾患については、推定される患者数に比べて本邦で把握されている患者数は極めて少なく、特に症状が軽微な患者は見逃されている可能性がある。

表皮水疱症の患者は極めて重症型だが、早期の幽門閉鎖の外科的治療、適切な全身管理および局所療法によって生後6か月まで生存している。ただし、PLEC変異による本疾患の情報は乏しいのが現状であり、今後の症例のさらなる蓄積を要する。

E. 結論

①今回の研究においてSF-36v2を用いたGPP患者のQoL調査の横断的調査の結果を示した。治療の発達によりGPP患者のQoLはある程度改善していると考えられる。しかし身体機能などは依然として低いままであり、改善の余地があるといえる。生物学的製剤の導入など治療の発達によりQoLが改善したと考えられる。個々の患者のQoLの変化を確認するために前向き調査が必要である。本研究は欧文誌に掲載された。(Hayama K, et al. J Dermatol. 48: 203-206, 2021)

今後、これらの結果を踏まえガイドラインの改定を行っていく。

②GPPに対して生物学的製剤の効果が減弱した際にGMAを併用した2症例を報告した。GMAと生物学的製剤の併用による重篤な有害事象の報告はごく少数であり、生物学的製剤の効果が減弱した際の治療選択肢になると思われた。GPPにおいて両者を併用した場合の有効性と安全性に関しては、今後更なる症例の集積が必要と考えた。

③GPPの遺伝的背景はまだ一部しか解明されていない可能性が高く、今後も更に症例を集積するとともに遺伝子検査を進めていく必要がある。

※A-Fの参考文献

- 1) 照井正, 他. 日皮会誌. 125: 2211-57, 2015
- 2) Fujita H, et al. J Dermatol. 45: 1235-70, 2018
- 3) Yokoyama Y, et al. Cytokine. 103: 25-8, 2018
- 4) 福原俊一, 錫鴨よしみ. 医学のあゆみ. 213: 133, 2005
- 5) Kanekura T. J Dermatol. 45: 943-950, 2018
- 6) 大久保ゆかり: 膿疱性乾癬・関節症性乾癬に対するアフェレシス, 日アフェレシス会誌, 2018; 37: 187-196.
- 7) 沢辺優木子, 他. 臨皮. 73: 35-40, 2019
- 8) Motoya S, et al. BMC Gastroenterology. 19: 196, 2019

- 9) Rodríguez-Lago I, et al. Scand J Gastroenterol. 54, 459-464, 2019

F. 健康危険情報

- ①アンケート調査であるため該当しない。
- ②なし。
- ③なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hayama K, Fujita H, Iwatsuki K, Terui T. Improved quality of life of patients with generalized pustular psoriasis in Japan: A cross-sectional survey. J Dermatol. 48: 203-206, 2021
- 2) 中村紗和子, 下村 裕. SERPING1 遺伝子に既知の変異を認めた遺伝性血管性浮腫 I 型の 1 例. 西日皮膚. 82: 418-421, 2020

2. 学会発表

- 1) 葉山惟大, 藤田英樹, 岩月啓氏, 照井 正. 本邦における汎発性膿疱性乾癬患者のQoLの改善. 第72回日本皮膚科学会西部支部学術大会(愛媛)令和2年10/24-25)
- 2) 須田孝博, 田中由華, 浅野伸幸, 山口道也, 下村 裕, 廣田 徹. 尋常性乾癬の加療中に発症した膿疱性乾癬にセククヌマブが著効した1例. 第183回日本皮膚科学会山口地方会(山口)令和2年12/13)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

1. その他

なし

	過去群 (2003-2007)	現在群 (2016-2019)	P value
患者数			
総数	105	83	
男性	36 (34.3%)	45 (54.2%)	0.0076*
女性	69 (65.7%)	38 (45.8%)	
平均年齢 (年齢±SD)			
総数	53.42 ± 17.71	55.84 ± 20.94	0.2964
男性	54.27 ± 16.27	56.73 ± 20.48	0.3376
女性	52.96 ± 18.42	54.79 ± 21.44	0.6388
病型分類			
von Zumbusch 型	99 (94.3%)	80 (96.4%)	0.479
疱疹状膿痂疹	2 (1.9%)	0	
稽留性肢端皮膚炎	1 (1.0%)	0	
不明	3 (2.9%)	3 (3.6%)	

表 1 患者背景

治療		過去群 (2003-2007)	現在群 (2016-2019)
外用薬	ステロイド	82 (78.1%)	52 (63.8%)
	活性型ビタミン D3	60 (57.1%)	29 (36.1%)
経口薬	エトレチネート	53 (50.8%)	24 (28.9%)
	シクロスポリン	38 (36.2%)	16 (19.3%)
	メトトレキサート	12 (11.4%)	12 (14.6%)
	経口ステロイド	18 (17.1%)	13 (15.7%)
生物学的製剤	インフリキシマブ	0	22 (26.5%)
	アダリムマブ	0	3 (3.6%)
	ウステキヌマブ	0	2 (2.4%)
	セクキヌマブ	0	12 (14.5%)
	プロダルマブ	0	1 (1.2%)
	イキセキズマブ	0	1 (1.2%)
その他	紫外線療法	9 (8.5%)	1 (1.2%)
	GCAP	0	6 (7.2%)

表2 治療

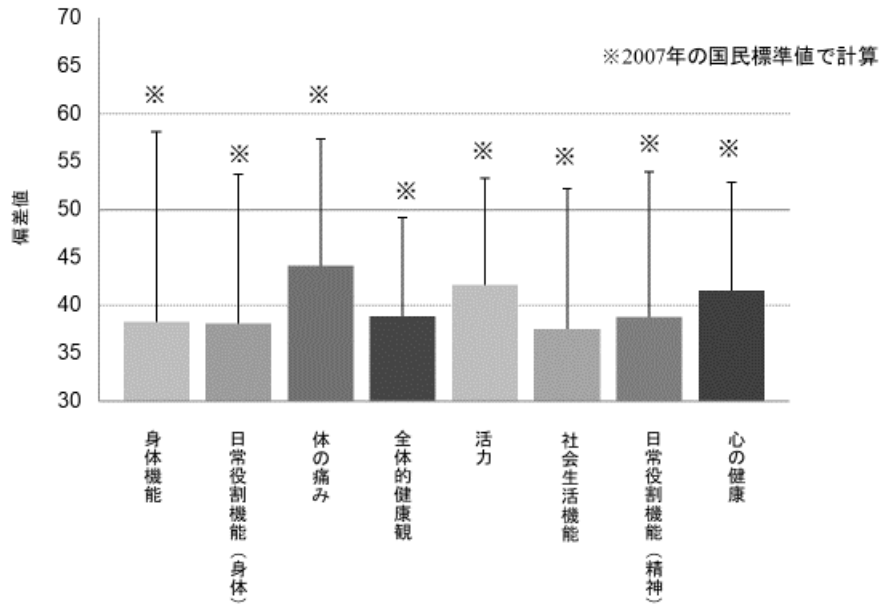


図1 過去群(2003-2007)の各要素の平均値

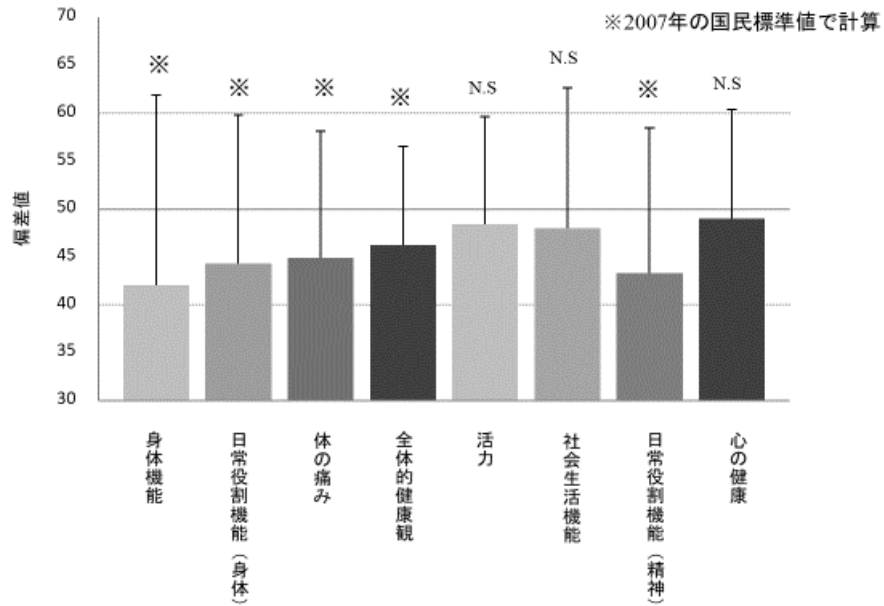


図2 現在群(2016-2019)の各要素の平均値

	過去群 (2003-2007)	現在群 (2016-2019)	<i>p</i>
身体機能	38.28±19.82	42.59±20.02	0.1741
日常役割機能 (身体)	38.05±15.55	41.89±14.69	0.0705
体の痛み	44.13±13.20	45.80±12.54	0.481
全体的健康観	38.84±10.27	43.53±8.97	0.0004
活力	42.07±11.20	45.09±10.67	0.0417
社会生活機能	37.51±14.63	46.66±12.54	< 0.0001
日常役割機能 (精神)	38.74±15.13	40.94±15.38	0.1559
心の健康	41.50±11.34	45.83±12.46	0.0089[*]

表3 過去群と現在群の比較

現在の年齢	性別	内服	biologics	現在の状況	備考
57	M	なし	IFX倍量 →BRO	安定	IL36RN: p.R10 [*] homo
47	M	なし	ADA倍量	安定	MINOで誘発
71	M	ETR	なし	安定	前立腺Ca
44	M	なし	BRO	安定	IFX2時無効→UST無効 →ADA二次無効
56	F	なし	IFX	安定	ラミシールで誘発
63	M	なし	SEC →BRO	安定	尋常性乾癬からの移行 CARD14: p.D176H het
87	M	ETR	なし	脳出血で死亡	ラミシールで誘発
45	M	なし	IFX	安定	
68	F	ETR	なし	安定	
40	F	なし	SEC	安定	尋常性乾癬からの移行

表4 解析を実施したGPP患者の情報

令和2年度厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
分担研究報告書

表皮水疱症の全国疫学調査(患者数の推計)

研究分担者	黒澤美智子	順天堂大学医学部衛生学講座 (准教授)
研究分担者	澤村大輔	弘前大学医学部皮膚科学講座 (教授)
研究分担者	玉井克人	大阪大学再生誘導医学 (教授)
研究分担者	石河 晃	東邦大学医学部皮膚科学 (教授)
研究分担者	池田志孝	順天堂大学大学院医学研究科皮膚科学アレルギー学 (教授)
研究分担者	天谷雅行	慶応大学医学部皮膚科 (教授)
研究代表者	秋山真志	名古屋大学医学部皮膚科学 (教授)

研究要旨

表皮水疱症は遺伝的素因により全身の皮膚や粘膜に水疱やびらんを生ずる疾患である。本症の原因解明は著しく進歩を遂げたが、本邦における全国疫学調査は25年前に施行されたのが最後である。本研究は指定難病となっている表皮水疱症の全国疫学調査で、現在の対象基準が現状に合致しているか、病型の頻度、在宅処置の必要性、等について最新の情報を把握することが目的である。全国疫学調査は患者数を推計する一次調査と臨床疫学像を調査する二次調査からなる。一次調査の対象施設は全国医療機関から病床規模別に層化無作為抽出された施設と全大学病院の皮膚科、日本皮膚科学会認定皮膚科主研修施設および全国の公立小児病院の皮膚科を含む992施設である。対象は2019年1月1日～2019年12月31日の1年間に当該疾患で受療した患者とし、2020年1月に全国疫学調査を開始した。一次調査は6月に終了、回収数は634科、回収率は63.9%、報告患者数は468例であった。8月末までに届いた二次調査票422例を確認し、一次二次調査の結果を基に1年間に当該疾患で受療した患者数を推計した。2019年の1年間に全国の病院を受療した患者数は590人(95%信頼区間470-710人)と推計された。病型別には単純型165人(95%信頼区間130-200人)、接合部型55人(95%信頼区間20-90人)、栄養症型340人(95%信頼区間260-420人)、その他(キンドラー症候群、不明)30人(95%信頼区間15-45人)と推計された。二次調査票は分析継続中である。

共同研究者

中村好一 自治医科大学公衆衛生学 教授

A. 研究目的

表皮水疱症は遺伝的素因により全身の皮膚や粘膜に水疱やびらんを生ずる疾患である。本症の原因解明は著しく進歩を遂げたが、本邦における全国疫学調査は25年前に施行されたのが最後である。本研究は指定難病となっている表皮水疱症の全国疫学調査で、現在の対象基準が現状に合致しているか、病型の頻度、在宅処置の必要性、等について最新の情報を把握することが目的である。本調査は一次調査で患者数を推計し、二次調査で臨床疫学像を把握する。

B. 研究方法

本調査は患者数を推計する一次調査と臨床疫学像を把握する二次調査で構成される。本調査は「難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究皮膚疾患に関する研究班(難病疫学班)」が作成したマニュアル¹⁾に沿って難病疫学班と共同で実施した。

一次調査の対象施設は難病疫学班で全国医療機関から病床規模別に層化無作為抽出された施設、および全大学病院の皮膚科、日本皮膚科学会認定皮膚科主研修施設および全国の公立小児病院の皮膚科を含む992施設である。

診断基準は当班で作成されたものを用いた。一次調

査の対象は2019年1月1日から2019年12月31日の1年間に表皮水疱症の診断基準に該当する患者数とし、全国調査依頼状、診断基準、一次調査票を2020年1月6日に郵送にて発送した。2月14日に未回答の施設に再依頼を行った。

二次調査の対象は一次調査で「患者あり」の回答があった施設の診療録である。一次調査で該当症例のあった施設に随時二次調査票を送付した。二次調査では以下の一式を送付した。二次調査依頼状、二次調査票、3例以上の施設に二次調査個人票の「調査対応番号」と「カルテ番号」の対応表、他の医療機関への試料・情報の提供に関する記録、所属機関長へ届けていただく書類として、他の医療機関への既存試料・情報に関する届出書、情報公開文書、弘前大学の倫理審査委員会承認の写しと同研究計画書、返信用封筒である。

二次調査票の項目は二次調査票の項目は1.患者基本情報(生年月、性別、家族歴、発症年齢、身障者手帳の有無、等級)、2.診断基準、3.病型、4.臨床症状及び検査所見、5.重症度スコア、6.合併症、7.在宅医療に関する情報等である。二次調査票は担当医が記入し、順天堂大学衛生学講座に返送され、入力された。

(倫理面への配慮)

本調査の実施計画は弘前大学(番号2019-1079、令和元年9月26日及び2019-1102令和元年11月22日)、順天堂大学(順大医倫第2019153号、2019年11月11日)の倫理審査委員会の承認を得た。東邦大学医学部、大阪大学医学部、慶応大学医学部、名古屋大学医学部においても倫理審査の承認を得ている。

C. 研究結果

一次調査は2020年6月24日に終了した。病床規模別の対象科数、抽出率、抽出数、回収数、回収率を表1に示す。回収数は634科、回収率は63.9%、報告患者数は468例であった。報告患者468例の多くは大学病院からであった。

8月末までに届いた二次調査票422例を確認し、一次二次調査の結果を基に1年間に当該疾患で受療した患者数を推計した(表2)。2019年の1年間に全国の病院を受療した患者数は590人(95%信頼区間470-710人)と推計された。病型別には単純型165人(95%信頼区間130-200人)、接合部型55人(95%信頼区間20-90人)、栄養症型340人(95%信頼区間260-420人)、その他(キンドラー症候群、不明)30人(95%信頼区間15-45人)と推計された。現在二次調査の分析を継続中である。

D. 考察

本調査で2019年の1年間に全国の病院を受療した患者数は590人(95%信頼区間470-710人)と推計されたが、2015~18年度の指定難病表皮水疱症の医療費受給者数は299~332人/年、2012~14年度の特定疾患表皮水疱症医療費受給者数347~366人/年で、今回の患者数推計値は受給者数よりも約2倍弱程度多かった。この理由として表皮水疱症は指定難病ではなく小児慢性特定疾病で受給されている方がいることや軽症の方が指定難病の受給申請をしていないことなどが考えられる。

本調査の一次調査回収率は63.9%と良好で、1994年に実施した全国調査²⁾の回収率(62.4%)よりも高かった。1994年に実施した表皮水疱症全国調査では患者数推計値は4年間で570人(95%CI: 500~640人)、1年間で330人(95%CI: 280~390人)と推計されている。参考までに1984年に実施された表皮水疱症全国調査では8年間で670~920人と推計されている。

本調査結果は1994年に実施した全国調査の1年間の患者数推計値330人よりも4年間の推計値570人に近い値であった。一般的に有病率が上がる(患者数が増加)理由として、死亡率が低下(生存率の上昇)し罹病期間が延長すると患者数は増加する。また、軽症者が多く見つかった場合も有病率は上昇する。2007年に表皮水疱症友の会(DeBRA Japan)が設立され疾患の認知度が上昇したことも寄与した可能性がある。複数の要因が考えられるが、25年前の全国調査結果との違いについては更なる考察が必要である。

1994年の全国調査で4年間の病型別推計患者数は単純型180人、接合部型40人、優性栄養症型120人、劣性栄養障害型190人、その他40人であった。今回の調査では単純型がやや減少し、接合部型と栄養型がやや増加しているように見えるが、大きな変化はないと思われる。

難病対策を講ずるには疾患の実態を把握しなければならない。患者数と臨床像は最も基本的な情報で、特に稀少難病は全国レベルでの症例集積が不可欠である。全国の多施設を対象に情報を収集し、その結果

を診療に携わる医師や患者、難病対策を行う行政等に還元する意義は大きい。本調査結果は信頼性の高い基礎情報となる。

E. 結論

本研究は指定難病となっている表皮水疱症の全国疫学調査で、一次調査で患者数を推計し、二次調査で臨床疫学像を把握することが目的である。一次調査の対象施設は全国医療機関から病床規模別に層化無作為抽出された施設と全大学病院の皮膚科、日本皮膚科学会認定皮膚科主研修施設および全国の公立小児病院の皮膚科を含む992施設である。対象は2019年1月1日~2019年12月31日の1年間に当該疾患で受療した患者とし、2020年1月に表皮水疱症の全国疫学調査を開始した。

一次調査は2020年6月に終了し、回収数は634科、回収率は63.9%、報告患者数は468例であった。8月末までに届いた二次調査票を確認し、一次二次調査の結果を基に1年間に当該疾患で受療した患者数を推計した。2019年の1年間に全国の病院を受療した患者数は590人(95%信頼区間470-710人)と推計された。病型別には単純型165人(95%信頼区間130-200人)、接合部型55人(95%信頼区間20-90人)、栄養症型340人(95%信頼区間260-420人)、その他(キンドラー症候群、不明)30人(95%信頼区間15-45人)と推計された。現在二次調査の分析を継続中である。

参考文献

- 1) 難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル第3版. 厚生労働科学研究費補助金難治性等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究班(研究代表者 中村好一), 2017年1月.
- 2) 表皮水疱症および汎発性膿疱性乾癬の全国疫学調査成績. 稲葉裕, 黒澤美智子, 橋本功, 大河原章, 千田雅代, 他. 厚生省特定疾患稀少難治性皮膚疾患に関する調査班平成7年度報告書(研究代表者 橋本功), p19-36, 1996年3月.

謝辞

表皮水疱症全国疫学調査開始後まもなく感染症の拡大により、緊急事態宣言が発令された。そのような状況下で本調査にご協力下さった全国の皮膚科ご担当の先生方に感謝申し上げます。

F. 健康危険情報

(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kenji Yoshida, Mayuko Kobayashi, Yukiko Matsunaga, Akiharu Kubo, Akira Ishiko: Case of intermediate recessive dystrophic

- epidermolysis bullosa with negative LH7.2 staining. *J Dermatol* 47(10):e370-e372, 2020.
2. Fujita Y, Nohara T, Takashima S, Natsuga K, Adachi M, Yoshida K, Shinkuma S, Takeichi T, Nakamura H, Wada O, Akiyama M, Ishiko A, Shimizu H: Intravenous allogeneic multilineage-differentiating stress-enduring (Muse) cells in adults with dystrophic epidermolysis bullosa: A phase 1/2 open-label study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (in press)
 3. 吉田憲司, 濱中美希, 村岡真季, 古屋佳織, 加藤寿香, 黒沼亜美, 木村理沙, 石河 晃: 自己表皮由来細胞シート (ジェイス®) 植皮で良好な潰瘍面積の縮小を得た、中等症型劣性栄養障害型表皮水疱症の2例. *日皮会誌* 130(10): 2239-2247, 2020.
 4. Has C, Bauer JW, Bodemer C, Bolling M, Bruckner-Tuderman L, Diem A, Fine JD, Heagerty A, Hovnanian A, Marinkovich P, Martinez AE, McGrath JA, Moss C, Murrell DF, Palisson F, Schwieger-Briel A, Sprecher E, Tamai K, Uitto J, Woodley DT, Zambruno G, Mellerio JE: Consensus re-classification of inherited epidermolysis bullosa and other disorders with skin fragility. *Br J Dermatol* 183(4): 614-627, 2020.
 5. 森 志朋, 玉井克人: 自家培養表皮の適用拡大: 先天性表皮水疱症. *PAPERS*. 163: 16-25, 2020
 6. Mori S, Shimbo T, Kimura Y, Hayashi M, Kiyohara E, Fukui M, Watanabe M, Bessho K, Fujimoto M, Tamai K. Recessive dystrophic epidermolysis bullosa with extensive transplantation of cultured epidermal autograft product after cardiopulmonary resuscitation: A case report. *J Dermatol*. 48(4):e194-e195. 2021
 7. Kim J, Hasegawa T, Wada A, Maeda Y, Ikeda S: Keratinocyte-like cells trans-differentiated from human adipose-derived stem cells, facilitate skin wound healing in mice. *Ann Dermatol* (in press)
- ## 2. 学会発表
1. 小林麻友子, 吉田憲司, 松永由紀子, 久保亮治, 石河 晃: LH7.2 染色陰性であるが重症汎発型ではない劣性栄養障害型表皮水疱症 (RDEB) の1例. 第44回日本小児皮膚科学会, WEB開催, 2021. 1.
 2. Kim J, Hasegawa T, Wada A, Maeda Y, Ikeda S: Facilitation of wound healing by keratinocyte-like cells trans-differentiated from human adipose-derived stem cells in mice. The 45th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, 2020, Nagoya
- (発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)
- ## H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし

表1 表皮水疱症の全国疫学調査一次調査層別対象数、抽出率及び回収状況
(2020年6月24日最終)

皮膚科調査対象機関 (層)	対象科数	抽出率	抽出数	回収数 (6/24 最終)	回収率	報告患者数
医学部附属病院	134	100%	134	111	82.8%	406
500床以上の一般病院	241	100%	241	160	66.4%	31
400～499床の一般病院	234	100%	234	148	63.3%	14
300～399床の一般病院	353	50.1%	177	105	59.3%	8
200～299床の一般病院	339	23.3%	79	42	53.2%	0
100～199床の一般病院	815	11.0%	90	49	54.4%	1
99床以下の一般病院	563	5.2%	29	15	51.7%	0
特別階層病院	8	100%	8	4	50.0%	8
合計	2687	36.9%	992	634	63.9%	468

表2 表皮水疱症の2019年1年間の受療患者数推計結果

		推計受療患者数	95%信頼区間
表皮水疱症		590人	470～710人
病 型 別	単純型	165人	30～200人
	接合部型	55人	20～90人
	栄養症型	340人	260～420人
	その他(キンドラー症候群、不明)	30人	15～45人

表1 表皮水疱症の全国疫学調査一次調査層別対象数、抽出率及び回収状況
(2020年6月24日最終)

皮膚科調査対象機関 (層)	対象科数	抽出率	抽出数	回収数 (6/24 最終)	回収率	報告患者数
医学部附属病院	134	100%	134	111	82.8%	406
500床以上の一般病院	241	100%	241	160	66.4%	31
400～499床の一般病院	234	100%	234	148	63.3%	14
300～399床の一般病院	353	50.1%	177	105	59.3%	8
200～299床の一般病院	339	23.3%	79	42	53.2%	0
100～199床の一般病院	815	11.0%	90	49	54.4%	1
99床以下の一般病院	563	5.2%	29	15	51.7%	0
特別階層病院	8	100%	8	4	50.0%	8
合計	2687	36.9%	992	634	63.9%	468

表2 表皮水疱症の2019年1年間の受療患者数推計結果

		推計受療患者数	95%信頼区間

	表皮水疱症	590 人	470～710 人
病 型 別	単純型	165 人	30～200 人
	接合部型	55 人	20～ 90 人
	栄養症型	340 人	260～420 人
	その他(キンドライー症候群、不明)	30 人	15～ 45 人

令和2年度厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
分担研究報告書

表皮水疱症の全国疫学調査二次調査結果(臨床疫学像:基本属性)

研究分担者	石河 晃	東邦大学医学部皮膚科学(教授)
研究分担者	玉井克人	大阪大学再生誘導医学(教授)
研究分担者	黒澤美智子	順天堂大学医学部衛生学講座(准教授)
研究分担者	池田志孝	順天堂大学大学院医学研究科皮膚科学アレルギー学(教授)
研究分担者	澤村大輔	弘前大学医学部皮膚科学講座(教授)
研究分担者	天谷雅行	慶応大学医学部皮膚科(教授)
研究代表者	秋山真志	名古屋大学医学部皮膚科学(教授)

研究要旨

表皮水疱症は遺伝的素因により全身の皮膚や粘膜に水疱やびらんを生ずる疾患である。本症の原因解明は著しく進歩を遂げたが、本邦における全国疫学調査は25年前に施行されたのが最後である。本研究は指定難病となっている表皮水疱症の全国疫学調査で、現在の対象基準が現状に合致しているか、病型の頻度、在宅処置の必要性、等について最新の情報を把握することが目的である。全国疫学調査は患者数を推計する一次調査と臨床疫学像を調査する二次調査からなる。2020年1月に全国疫学調査を開始し、一次調査は2020年6月に終了した。回収率は63.9%、報告患者数は468例であった(一次調査結果は本年度研究班報告書に別報として掲載)。二次調査票は8月末までに422例(一次調査報告数の90.2%)回収され、重複等を除く411例を分析対象とした。二次調査票の項目は患者基本情報(生年月、性別、家族歴、発症年齢、身障者手帳の有無、等級)、診断基準、病型、臨床症状及び検査所見、重症度、合併症、在宅医療に関する情報等である。本報では基本属性と病型別の重症度までを報告する。二次調査の調査時年齢は男女とも5歳未満が最も多く、15歳未満の割合は全体の43.8%であった。性比(男/女)は0.9で女性がやや多かった。発症年齢は男性97.2%、女性94.7%が5歳未満、男性93.9%、女性89.2%が1歳未満であった。病型別割合は男性栄養障害型32.6%、単純型28.0%、優性栄養障害型20.4%、接合部型6.3%、孤発性栄養障害型5.8%、キンドラー症候群1.0%、不明5.6%であった。家族歴は男性の36.6%、女性の44.4%に認められた。身障者手帳ありの割合は全体の5.8%であった。重症度は56.2%が重症、中等症23.4%、軽症20.4%で、病型別に重症の割合が高かったのは男性栄養障害型91.6%、接合部型88.5%であった。現在、重症度を構成する項目、変異遺伝子、皮膚症状、合併症の出現年齢や在宅医療に関する項目についての分析を継続中である。今後は指定難病データベースの結果との比較も行う予定である。

A. 研究目的

表皮水疱症は遺伝的素因により全身の皮膚や粘膜に水疱やびらんを生ずる疾患である。本症の原因解明は著しく進歩を遂げたが、本邦における全国疫学調査は25年前に施行されたのが最後である。本研究は指定難病となっている表皮水疱症の全国疫学調査で、現在の対象基準が現状に合致しているか、病型の頻度、在宅処置の必要性、等について最新の情報を把握することが目的である。本調査は一次調査で患者数を推計し、二次調査で臨床疫学像を把握する。

B. 研究方法

本調査は患者数を推計する一次調査と臨床疫学像を把握する二次調査で構成される。本調査は「難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究皮膚疾患に関する研究班(難病疫学班)」が作成したマニュアル¹⁾に沿って難病疫学班と共同で実施した。

全国調査一次調査の結果は本年度研究班報告書の別報に掲載される。全国調査は992施設を対象に2020年1月6日に開始した。一次調査で「患者あり」の回答があった施設を二次調査対象とし、以下の一式を送付した。二次調査依頼状、二次調査票、3例以上の施設

に二次調査個人票の「調査対応番号」と「カルテ番号」の対応表、他の医療機関への試料・情報の提供に関する記録、所属機関長へ届けていただく書類として、他の医療機関への既存試料・情報に関する届出書、情報公開文書、弘前大学の倫理審査委員会承認の写しと同研究計画書、返信用封筒である。

二次調査票の項目は1.患者基本情報(生年月、性別、家族歴、発症年齢、身障者手帳の有無、等級)、2.診断基準、3.病型、4.臨床症状及び検査所見、5.重症度スコア、6.合併症、7.在宅医療に関する情報等である。二次調査票は担当医が記入し、順天堂大学衛生学講座に返送され、入力された。

(倫理面への配慮)

本調査の実施計画は弘前大学(番号2019-1079、令和元年9月26日及び2019-1102令和元年11月22日)、順天堂大学(順大医倫第2019153号、2019年11月11日)の倫理審査委員会の承認を得た。東邦大学医学部、大阪大学医学部、慶応大学医学部、名古屋大学医学部においても倫理審査の承認を得ている。

C. 研究結果と D. 考察

一次調査は2020年6月24日に終了、回収率は63.9%、報告患者数は468例であった。8月末までに届いた二

次調査票を確認し、一次二次調査の結果を基に1年間に当該疾患で受療した患者数を推計した(別報)。

二次調査票は422例(一次調査報告数の90.2%)が回収され、重複等を除く411例を分析対象とした。二次調査票の回収率は極めて高かった。二次調査票は現在も分析継続中であり、本報では基本属性と病型別の頻度および重症度の集計結果までを示す。また、1994年に実施した表皮水疱症全国調査結果と可能な項目について比較した。

図1に表皮水疱症全国調査二次調査時の性別年齢別分布を示す。男女とも5歳未満が最も多く、15歳未満の割合は全体で43.8%であった。1994年の全国調査では15歳未満の割合が男女とも50%以上を占めており、今回の調査では男性が51.5%、女性が37.0%で、25年間で女性の年齢分布がやや高くなったと思われる。全体の性比(男/女)は1994年の全国調査は1.00、今回は0.9で女性の割合がやや多かった(表1)。

発症年齢(図2)は男性97.2%、女性94.7%が5歳未満、男性93.9%、女性89.2%が1歳未満に発症していた。

表1に表皮水疱症の性別病型別の症例数と割合を示す。病型別割合は劣性栄養障害型が32.6%、単純型28.0%、優性栄養障害型20.4%、接合部型6.3%、孤発性栄養障害型5.8%、キンドラー症候群1.0%、不明5.6%で、一次調査の病型別患者数推計値とほぼ一致していた。1994年の全国調査の病型別割合は単純型の割合が前回32.1%で、今回の28.0%はやや少なかったが他の病型についてはほぼ同割合で劣性栄養障害型の割合は全く変わっていなかった。

表2に性別病型別に家族歴の有無を示す。全体では男性の36.6%、女性の44.4%に家族歴が認められた。病型別には優性栄養障害型で家族歴ありの割合が多く、男女ともに75%に認められた。身障者手帳ありの割合は全体の5.8%で、劣性栄養障害型の10.4%が最も多かった(表3)。

表4に病型別の重症度を示す。全体では重症が228例(56.2%)と最も多く、次いで中等症95例(23.4%)、軽症83例(20.4%)であった。病型別に重症の割合が高かったのは劣性栄養障害型91.6%、接合部型88.5%であった。キンドラー症候群は症例数が4例と少ないが全症例が重症であった。優性栄養障害型は重症の割合が41.7%、中等症が36.9%であった。単純型は軽症の割合が45.6%と多かったが、重症の割合も21.9%に認められた。

本報では基本属性と病型別の重症度までを示し、可能な項目については25年前に実施した表皮水疱症の全国調査の結果と比較した。重症度を構成する各項目、変異遺伝子、皮膚症状、合併症の出現年齢や在宅医療に関する項目についての分析は継続中である。今後、指定難病データベースの結果との比較も行う予定である。

E. 結論

本研究は指定難病となっている表皮水疱症の全国疫学調査で、現在の対象基準が現状に合致している

か、病型の頻度、在宅処置の必要性、等について最新の情報を把握することが目的である。全国疫学調査は患者数を推計する一次調査と臨床疫学像を調査する二次調査からなる。2020年1月に全国疫学調査を開始し、一次調査は2020年6月に終了した。二次調査票は同年8月末までに422例(一次調査報告数の90.2%)回収され、重複等を除く411例を分析対象とした。二次調査の調査時年齢は男女とも5歳未満が最も多く、15歳未満の割合は43.8%であった。性比(男/女)は0.9で女性がやや多かった。発症年齢は男性97.2%、女性94.7%が5歳未満、男性93.9%、女性89.2%が1歳未満であった。病型別割合は劣性栄養障害型32.6%、単純型28.0%、優性栄養障害型20.4%、接合部型6.3%、孤発性栄養障害型5.8%、キンドラー症候群1.0%、不明5.6%であった。家族歴は男性の36.6%、女性の44.4%に認められた。身障者手帳ありの割合は全体の5.8%であった。重症度については56.2%が重症、中等症23.4%、軽症20.4%であった。病型別に重症の割合が高かったのは劣性栄養障害型91.6%、接合部型88.5%であった。現在、重症度を構成する項目、変異遺伝子、皮膚症状、合併症の出現年齢や在宅医療に関する項目についての分析を継続中である。今後は指定難病データベースの結果との比較も行う予定である。

参考文献

- 1) 難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル第3版. 厚生労働科学研究費補助金難治性等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究班(研究代表者 中村好一), 2017年1月.
- 2) 表皮水疱症および汎発性膿疱性乾癬の全国疫学調査成績. 稲葉裕, 黒澤美智子, 橋本功, 大河原章, 千田雅代, 他. 厚生省特定疾患稀少難治性皮膚疾患に関する調査班平成7年度報告書(研究代表者 橋本功), p19-36, 1996年3月.

謝辞

表皮水疱症全国疫学調査開始後まもなく感染症の拡大により、緊急事態宣言が発令された。そのような状況下で本調査にご協力下さった全国の皮膚科ご担当の先生方に感謝申し上げます。

F. 健康危険情報

(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kenji Yoshida, Mayuko Kobayashi, Yukiko Matsunaga, Akiharu Kubo, Akira Ishiko: Case of intermediate recessive dystrophic

- epidermolysis bullosa with negative LH7.2 staining. *J Dermatol* 47(10):e370-e372, 2020.
2. Fujita Y, Nohara T, Takashima S, Natsuga K, Adachi M, Yoshida K, Shinkuma S, Takeichi T, Nakamura H, Wada O, Akiyama M, Ishiko A, Shimizu H: Intravenous allogeneic multilineage-differentiating stress-enduring (Muse) cells in adults with dystrophic epidermolysis bullosa: A phase 1/2 open-label study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (in press)
 3. 吉田憲司, 濱中美希, 村岡真季, 古屋佳織, 加藤寿香, 黒沼亜美, 木村理沙, 石河 晃: 自己表皮由来細胞シート (ジェイス®) 植皮で良好な潰瘍面積の縮小を得た、中等症型劣性栄養障害型表皮水疱症の2例. *日皮会誌* 130(10): 2239-2247, 2020.
 4. Has C, Bauer JW, Bodemer C, Bolling M, Bruckner-Tuderman L, Diem A, Fine JD, Heagerty A, Hovnanian A, Marinkovich P, Martinez AE, McGrath JA, Moss C, Murrell DF, Palisson F, Schwieger-Briel A, Sprecher E, Tamai K, Uitto J, Woodley DT, Zambruno G, Mellerio JE: Consensus re-classification of inherited epidermolysis bullosa and other disorders with skin fragility. *Br J Dermatol* 183(4): 614-627, 2020.
 5. 森 志朋, 玉井克人: 自家培養表皮の適用拡大: 先天性表皮水疱症. *PAPERS*. 163: 16-25, 2020
 6. Mori S, Shimbo T, Kimura Y, Hayashi M, Kiyohara E, Fukui M, Watanabe M, Bessho K, Fujimoto M, Tamai K. Recessive dystrophic epidermolysis bullosa with extensive transplantation of cultured epidermal autograft product after cardiopulmonary resuscitation: A case report. *J Dermatol*. 48(4):e194-e195. 2021
 7. Kim J, Hasegawa T, Wada A, Maeda Y, Ikeda S: Keratinocyte-like cells trans-differentiated from human adipose-derived stem cells, facilitate skin wound healing in mice. *Ann Dermatol* (in press)
- ## 2. 学会発表
1. 小林麻友子, 吉田憲司, 松永由紀子, 久保亮治, 石河 晃: LH7.2 染色陰性であるが重症汎発型ではない劣性栄養障害型表皮水疱症 (RDEB) の1例. 第44回日本小児皮膚科学会, WEB 開催, 2021. 1.
 2. Kim J, Hasegawa T, Wada A, Maeda Y, Ikeda S: Facilitation of wound healing by keratinocyte-like cells trans-differentiated from human adipose-derived stem cells in mice. The 45th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, 2020, Nagoya
- ## H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし

図1 表皮水疱症の性年齢別分布(調査時)

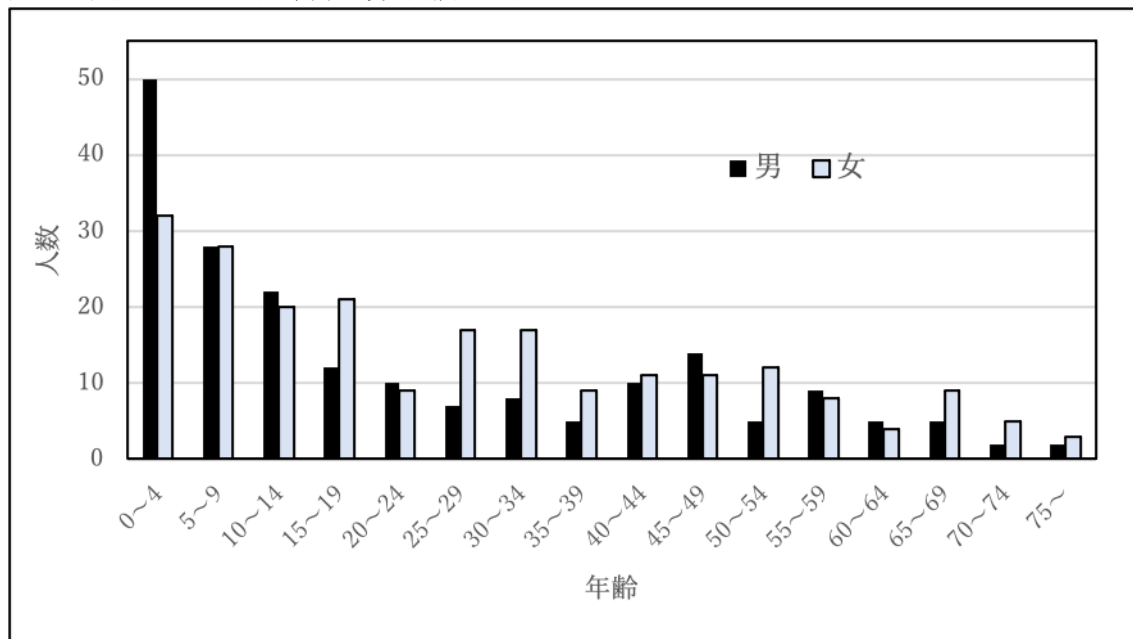


図2 表皮水疱症の性年齢別分布(発症時)

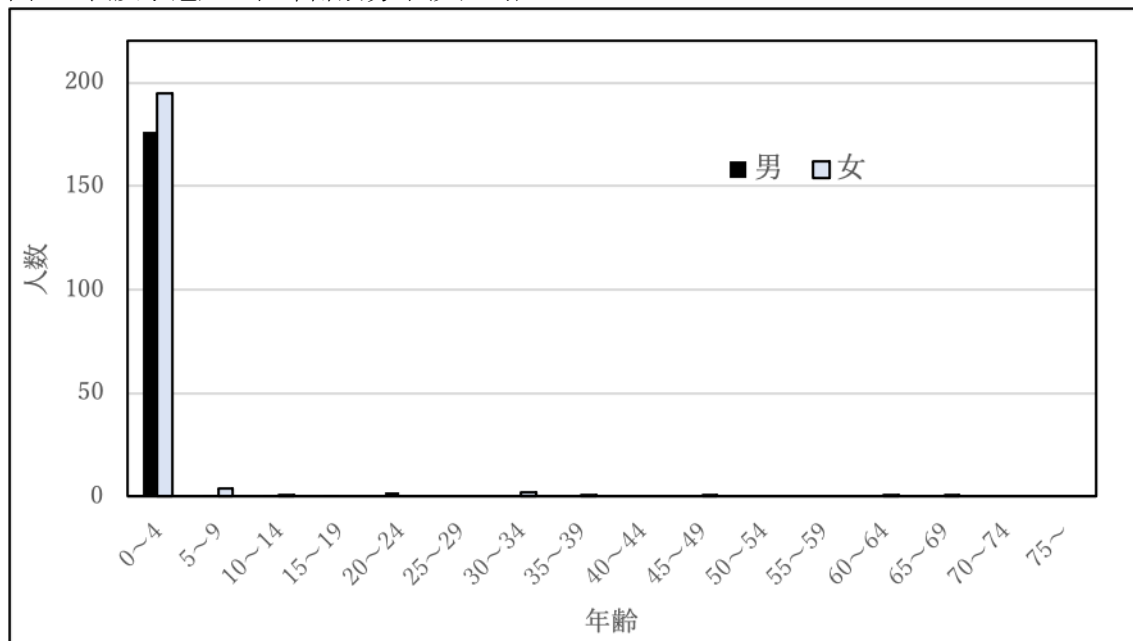


表1 表皮水疱症の性別病型別症例数と割合

病型	男	女	計
単純型(亜型を含む)	56 (28.9%)	59 (27.3%)	115 (28.0%)
接合部型	13 (6.7%)	13 (6.0%)	26 (6.3%)
優性栄養障害型	36 (18.6%)	48 (22.2%)	84 (20.4%)
劣性栄養障害型	66 (34.0%)	68 (31.5%)	134 (32.6%)
孤発性栄養障害型(遺伝型不明)	12 (6.2%)	12 (5.6%)	24 (5.8%)
キンドラー症候群	1 (0.5%)	3 (1.4%)	4 (1.0%)
不明	10 (5.1%)	13 (6.1%)	23 (5.6%)
計	194 (100.0%)	216 (100.0%)	410 (100.0%)

性別不明を除く

表 2 表皮水疱症の性別病型別家族歴の有無

性	病 型	家族歴あり	家族歴なし	不明	計
男	単純型(亜型を含む)	31 (55.4 %)	23 (41.1 %)	2 (3.6 %)	56(100.0%)
	接合部型	2 (15.4 %)	10 (76.9 %)	1 (7.7 %)	13(100.0%)
	優性栄養障害型	27 (75.0 %)	9 (25.0 %)	0 (0.0 %)	36(100.0%)
	劣性栄養障害型	6 (9.1 %)	58 (87.9 %)	2 (3.0 %)	66(100.0%)
	孤発性栄養障害型(遺伝型不明)	1 (8.3 %)	8 (66.7 %)	3 (26.0 %)	12(100.0%)
	キンドラー症候群	0 (0.0 %)	1 (100.0 %)	0 (0.0 %)	1(100.0%)
	不明	4 (40.0 %)	5 (50.0 %)	1 (10.0 %)	10(100.0%)
計	71 (36.6 %)	114 (58.8 %)	9 (4.6 %)	194(100.0%)	
女	単純型(亜型を含む)	31 (52.5 %)	23 (39.0 %)	5 (8.5 %)	59(100.0%)
	接合部型	4 (30.8 %)	8 (61.5 %)	1 (7.7 %)	13(100.0%)
	優性栄養障害型	36 (75.0 %)	7 (14.6 %)	5 (10.4 %)	48(100.0%)
	劣性栄養障害型	19 (27.9 %)	40 (58.8 %)	9 (13.2 %)	68(100.0%)
	孤発性栄養障害型(遺伝型不明)	1 (8.3 %)	10 (83.3 %)	1 (8.3 %)	12(100.0%)
	キンドラー症候群	0 (0.0 %)	2 (66.7 %)	1 (33.3 %)	3(100.0%)
	不明	5 (38.5 %)	8 (61.5 %)	0 (0.0 %)	13(100.0%)
計	96 (44.4 %)	98 (45.5 %)	22 (10.2 %)	216(100.0%)	

表 3 身障者手帳の有無

病 型	身障者手帳あり
単純型(亜型を含む)	3/116 (2.6 %)
接合部型	3/26 (11.5 %)
優性栄養障害型	1/84 (1.2 %)
劣性栄養障害型	14/134 (10.4%)
孤発性栄養障害型(遺伝型不明)	1/24 (4.2%)
キンドラー症候群	0/4 (0.0%)
不明	2/23 (8.7%)
計	24/411 (5.8 %)

表 4 病型別重症度(合計スコア)

病型	軽症 (3点以下)	中等症 (4~7点)	重症 (8点以上)	計
単純型(亜型を含む)	52 (45.6 %)	37 (32.5 %)	25 (21.9%)	114(100.0%)
接合部型	0 (0.0 %)	3 (11.5 %)	23 (88.5%)	26(100.0%)
優性栄養障害型	18 (21.4 %)	31 (36.9 %)	35 (41.7%)	84(100.0%)
劣性栄養障害型	1 (0.8 %)	10 (7.6 %)	120 (91.6%)	131(100.0%)
孤発性栄養障害型(遺伝型不明)	3 (12.5 %)	6 (25.0 %)	15 (62.5%)	24(100.0%)
キンドラー症候群	0 (0.0%)	0 (0.0 %)	4 (100.0%)	4(100.0 %)
不明	9 (39.1%)	8 (34.8 %)	6 (26.1%)	23(100.0%)
計	83 (20.4 %)	95 (23.4 %)	228 (56.2%)	406(100.0%)

注) スコア不明を除く

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

先天性魚鱗癬の病態解明と、臨床実態調査に基づいた診療ガイドライン作成の準備

研究分担者 秋山真志 名古屋大学大学院医学系研究科皮膚科学分野

研究要旨

本研究者は分担研究として先天性魚鱗癬の本邦での疫学調査を継続的に実施してきた。これまでの疫学調査では、皮膚病変と他臓器症状の重症度、ならびに、患者 QOL を調査した。昨年度までに蓄積した天谷班での疫学調査結果をまとめたデータを詳細に解析し、本研究者がこれまでに作成した先天性魚鱗癬診断基準と患者重症度分類は、各病型の先天性魚鱗癬の患者を対象とした診断基準として適正であり、さらに、重症度分類としては、妥当なものであることの確証が得られた。この結果に基づいて、本年度、先天性魚鱗癬診療ガイドラインの策定を見据えた、薬剤の治療効果と安全性に焦点をあてた臨床実態調査を開始した。その作業と並行して、本邦における新たな先天性魚鱗癬の患者の収集と各家系における病因、病態の解明を進めた。研究の結果、本邦では稀な *NIPAL4* 遺伝子変異による症例の情報を得て、解析することができた。また、本邦では初の報告となる *SREBF1* 変異による魚鱗癬症候群、AD-IFAP の母娘例を発表した。これらの情報は、我々の有する患者情報のスペクトラムをさらに広げる点で大変意義深いものであった。今後は、さらに多数の先天性魚鱗癬（表皮融解性魚鱗癬、常染色体劣性先天性魚鱗癬、道化師様魚鱗癬、魚鱗癬症候群）の症例において、診療実態、治療の効果と安全性等の患者情報を集積し、先天性魚鱗癬診療ガイドラインの策定へ邁進する計画である。

研究協力者

村瀬千晶、村瀬友哉、武市拓也、棚橋華奈、鈴木由以佳

（名古屋大学大学院医学系研究科皮膚科学分野）

A. 研究目的

本研究の目的は、先天性魚鱗癬の各病型の各症例・家系における病因、病態を解明し、病型毎の臨床疫学像、患者重症度、QOL を全国規模で調査、解析し、その結果から、我々が策定した、診断基準、並びに、患者の重症度分類の妥当性を検証し、さらに、診療実態、治療の効果と安全性等の先天性魚鱗癬診療ガイドラインの策定に必要なデータを得ることである。

B. 研究方法

本研究者による今年度の研究では、前年度までの研究成果（天谷班）によって得られたデータを詳細に分析し、

また、さらに新たに本年度中に集積した先天性魚鱗癬症例・家系での臨床データと病因、病態についてのデータを加えて、診療実態、治療の効果と安全性についてのデータも得るべく診療ガイドラインの策定へ向けて、準備を行った。

具体的には、集積した先天性魚鱗癬症例・家系の中で、追加の遺伝学的解析により新たに病因を解明した家系について、詳細な機能解析と臨床情報の検討を行った。また、薬剤の治療効果と安全性に焦点をあてた臨床実態調査の準備のため、皮膚科の基幹臨床施設とみなされる全国の大学皮膚科を含む 200 施設をリストアップし、ハガキによる先天性魚鱗癬一次疫学調査票のための資料を作成した。年度末に倫理審査委員会の承認が得られたため、次年度早々に一次疫学調査票の送付を開始する予定である。

(倫理面への配慮)

研究課題名：先天性魚鱗癬における表皮の脂質組成に関する研究

(2013-0279)、遺伝性皮膚疾患の網羅的遺伝子解析 (2016-0412)、ネザートン症候群患者における臨床症状の経時的観察 (2018-0282)、先天性魚鱗癬の診療実態に関する全国調査

(2020-0573)

名古屋大学大学院医学系研究科・医学部附属病院において、上記課題名にて倫理審査を受け、承認を得ている。

C. 研究結果

いくつかの魚鱗癬家系では既知の病因遺伝子変異が同定され、その他にも、新規の病因遺伝子の変異が疑われる魚鱗癬の家系があった。以下に、集積した症例の一部を示す。

1) *NIPAL4* 遺伝子変異による常染色体劣性先天性魚鱗癬患者皮膚での遺伝子発現プロファイリング

本邦では稀な、*NIPAL4* 遺伝子変異による常染色体劣性先天性魚鱗癬患者を経験した。現症では、上腕・前腕に躯幹同様の皮膚乾燥と過角化を認め、手掌足底には掌蹠角化症と呼ばれる角層の著明な肥厚を認めた。

Whole-exome sequence 解析の結果、*NIPAL4* 遺伝子変異を同定した。次に、皮膚より抽出した RNA を用いて行った遺伝子発現プロファイリングの結果を示す (下図)。*IL17c*、*IL36A*、

遺伝子発現解析		
遺伝子	log2FoldChange/FoldChange	padj
発現量増加		
<i>IL36A</i>	10.11947657 / 2 ^{10.11947657}	5.02E-18
<i>S100A7A</i>	4.138600176 / 2 ^{4.138600176}	2.50E-17
<i>VNN3</i>	4.873737416 / 2 ^{4.873737416}	4.24E-10
<i>IL36G</i>	2.995048792 / 2 ^{2.995048792}	1.37E-09
<i>S100A9</i>	2.819372931 / 2 ^{2.819372931}	3.13E-07
<i>LCE3D</i>	2.284500298 / 2 ^{2.284500298}	1.33E-05
<i>IL17C</i>	4.083101697 / 2 ^{4.083101697}	0.000137582
<i>PLA2G4D</i>	2.186189356 / 2 ^{2.186189356}	0.00025858
発現量低下		
<i>GAL</i>	Inf / 2 ^{Inf}	2.66E-10
<i>HAO2</i>	6.279582002 / 2 ^{6.279582002}	0.001220711
<i>FABP7</i>	2.759705829 / 2 ^{2.759705829}	0.004124171

IL17/TNF α 関連遺伝子、乾癬関連遺伝子の発現量上昇と脂質関連遺伝子の発現量低下を認めた
 →既報告の先天性魚鱗癬における遺伝子発現パターンと類似
 この中で特にIL-36 family サイトカインに注目した

IL36G、*S100A7A*、*S100A9*といったIL17/TNF α 関連遺伝子、*VNN3*、*LCE3D*、*PLA2G4D*といった尋常性乾癬関連遺伝子の発現量上昇と *GAL*、*HAO2*、*FABP7*といった脂質関連遺伝子の発現量低下を認めた。これらの変化は、先天性魚鱗癬における遺伝子発現パターンをまとめた既存の報告と類似していた。さらに、患者の皮膚組織と健常人コントロールを用いて、IL-36 γ サイトカインに対する免疫染色を行った。健常人コントロールと比較して、表皮全層にわたって、特に表



層が強く陽性となり、遺伝子発現解析での発現亢進によって、実際に表皮内でIL-36 γ サイトカインが増加していることを確認した (上図)。

2) *SREBF1* 変異による mucoepithelial dysplasia (MD) と autosomal-dominant ichthyosis follicularis with atrichia and photophobia (AD-IFAP)

2020年に、異なる2つの研究グループから、*SREBF1* 変異によって引き起こされるMDとAD-IFAPがそれぞれ報告された。*SREBF1*はSREBP1をコードしており、コレステロールや脂肪酸の生合成に関わる脂質関連遺伝子の転写促進に関与している。我々は、*SREBF1* 変異による魚鱗癬症候群、AD-IFAPの母娘例を経験した。IFAP症候群とは、魚鱗癬、無毛症、および

様々な重症度の差明の三徴候を呈する疾患である。私たちが解析を行った母娘例は、重度の差明、全身性の非炎症性毛包性角化症、非瘢痕性の全頭型無毛症、四肢の乾癬様過角化、再発性の口唇炎、爪の変形を示した。2報の先行論文の臨床情報を詳細に比較検討し、*SREBF1* 変異による MD と AD-IFAP が一連の疾患概念であることを証明した (下図)。

本家系は、MDとAD-IFAPの中間の表現型である

Comparison of clinical features seen in HMD and autosomal-dominant IFAP syndrome caused by *SREBF1* variants

Affected Organ	Clinical features	Hereditary mucocutaneous dysplasia	Autosomal-dominant IFAP syndrome	The present patients
Eyes	Photophobia	Frequent	Yes	Yes
	Keratitis	Frequent	Yes	Yes
	Cataracts	Often	Usual	No
Hair and Nails	Hypotrichosis	Yes	Yes	Yes
	Oncychodystrophy	ND	Seldom	Yes
Skin	Follicular keratosis	Yes	Yes	Yes
	Psoriasisiform perioral intertrigo	Usual	No	Yes
	Angular cheilitis	ND	Seldom	Yes
	Mouth	Red oral mucosa	Yes	No
Internal organs	Deeply fissured tongue	Yes	No	No
	Lung disease	No	No	No

Murase C, et al. J Invest Dermatol 2020, Epub ahead of print
Modified from Hernández-Martín et al. ND, not described

D. 考察

本年度の研究において、本邦では比較的稀な *NIPAL4* 遺伝子変異による症例の情報を得て、解析することができた。本症例の解析により、*NIPAL4* 変異による魚鱗癬の病態に、IL-17、IL-36 ファミリー・サイトカイン・シグナルが関与している可能性が示唆された。

また、本邦では初の報告となる *SREBF1* 変異による魚鱗癬症候群、AD-IFAP の母娘例を発表した。これらの情報は、我々の有する患者情報のスペクトラムをさらに広げる点で大変意義深いものであった。今後は、さらに多数の先天性魚鱗癬 (表皮融解性魚鱗癬、常染色体劣性先天性魚鱗癬、道化師様魚鱗癬、魚鱗癬症候群) の症例において、診療実態、治療の効果と安全性等の患者情報を集積し、先天性魚鱗癬診療ガイドラインの策定へ邁進する計画である。

E. 結論

先天性魚鱗癬患者の臨床症状には多くのバリエーションがあり、さらに、重症度は症例により多様である。また、魚鱗癬症候群では、疾患、家系、症例により、様々な重症度の、多様な皮膚以外の臓器の症状がみられる。本研究者の行なった先天性魚鱗癬の病態解析により、*NIPAL4* 変異による魚鱗癬の病態が詳細に明らかになり、*SREBF1* 変異による魚鱗癬症候群の疾患概念を明確に確立することができた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表 (令和元年度)

論文発表

1. Suganuma M, Kono M, Yamanaka M, **Akiyama M.**

Pathogenesis of a variant in the 5' untranslated region of ADAR1 in dyschromatosis symmetrica hereditaria. **Pigment Cell Melanoma Res** 33 (4): 591-600, 2020. Jul

2. Takeichi T, Suga Y, Mizuno T, Okuno Y, Ichikawa D, Kono M, Lee JYW, McGrath JA, **Akiyama M.**

Recurrent *KRT10* variant in ichthyosis with confetti.

Acta Dermato-Venereol 100 (14): adv00209, 2020. Jul

3. Nakamura Y, Takahashi H, Takaya A, Inoue Y, Katayama Y, Kusuya Y, Shoji T, Takada S, Nakagawa S, Oguma R, Saito N, Ozawa N, Nakano T, Yamaide F, Dissanayake E, Suzuki S, Villaruz A, Varadarajan S, Matsumoto M, Kobayashi T, Kono M, Sato Y, **Akiyama M.** Otto M, Matsue H, Núñez G, Shimojo N.

- Staphylococcus Agr virulence is critical for epidermal colonization and associated with atopic dermatitis development. **Sci Transl Med** 12 (551): eaay4068, 2020. Jul
4. Minakawa S, Matsuzaki Y, Suwa H, Kono M, **Akiyama M**, Sawamura D. Mutations in FLG, the gene-coding profilaggrin/filaggrin, are associated with putative hay fever in patients with atopic dermatitis. **J Cutan Immunol Allergy** 3 (4): 98-100, 2020. August
5. Murase Y, Tanahashi K, Takeichi T, Sugiura K, Aiyama A, Nishida K, Mitsuma T, **Akiyama M**. Mild epidermolytic ichthyosis with palmoplantar keratoderma due to the *KRT1* mutation p.Ile479Thr. **J Dermatol** 47 (9): e336-e339, 2020. Sep
6. Saito K, Iwata Y, Fukushima H, Watanabe S, **Akiyama M**, Sugiura K. IL-36 receptor antagonist deficiency resulted in delayed wound healing due to excessive recruitment of immune cells. **Sci Rep** 10 (1): 14772, 2020. Sep 8
7. Ikeda K, Takeichi T, Ito Y, Kawakami Y, Nakagawa Y, Naito S, Yamasaki O, **Akiyama M**, Morizane S. Classical Vohwinkel syndrome with heterozygous p.Asp66His mutation in GJB2 gene: Second Asian case. **J Dermatol** 47 (10): e352-e354, 2020. Oct
8. Taki T, Tanahashi K, Takeichi T, Yoshikawa T, Murase Y, Sugiura K, **Akiyama M**. Association of topical minoxidil with autosomal recessive woolly hair/hypotrichosis caused by *LIPH* pathogenic variants. **JAMA Dermatol** 156 (10): 1030-1032, 2020. Oct
9. Iida M, Tazaki A, Yajima I, Ohgami N, Taguchi N, Goto Y, Kumasaka MY, Prévost-Blondel A, Kono M, **Akiyama M**, Takahashi M, Kato M. Hair graying with aging in mice carrying oncogenic *RET*. **Ageing Cell** 19 (11): e13273, 2020. Nov 10. Watanabe S, Iwata Y, Fukushima H, Saito K, Tanaka Y, Hasegawa Y, **Akiyama M**, Sugiura K. Neutrophil extracellular traps are induced in a psoriasis model of interleukin-36 receptor antagonist-deficient mice. **Sci Rep** 10 (1): 20149, 2020. Nov 19
11. Yoshikawa T, Takeichi T, Ogi T, Suga Y, Muro Y, **Akiyama M**. A heterozygous *SERPINB7* mutation is a possible modifying factor for epidermolytic palmoplantar keratoderma. **J Dermatol Sci** 100(2):148-151, 2020. Nov
12. Sugaya M, Funamizu K, Kono M, Okuno Y, Kondo T, Ono R, **Akiyama M**, Nishigori C, Sato S. Whole-exome sequencing and host cell reactivation assay lead to a diagnosis of xeroderma pigmentosum group D with mild ultraviolet radiation sensitivity. **J Dermatol** 48 (1): 96-100, 2021. Jan 13. Takeichi T, **Akiyama M**. Systemic inflammatory diseases due to germline *EGFR* mutations, with features suggestive of autoinflammatory keratinization diseases. **J Dermatol** 48 (1): e24-e25, 2021. Jan 14. Akaji K, Nakagawa Y, Kakuda K, Takafuji M, Kiyohara E, Murase C, Takeichi T, **Akiyama M**, Fujimoto M. Generalized pustular psoriasis associated

with systemic lupus erythematosus successfully treated with secukinumab. **J Dermatol** 48 (1): e43-e44, 2021. Jan 15. Takeichi T, Terawaki S, Kubota Y, Ito Y, Tanahashi K, Muro Y, **Akiyama M**. A patient with *CARD14*-associated papulosquamous eruptions showing atopic dermatitis-like features. **J Eur Acad Dermatol Venereol** 35 (1): e58-e59, 2021. Jan 16. Arisawa Y, Ito Y, Tanahashi K, Muro Y, Ogi T, Takeichi T, **Akiyama M**. Two cases of prokeratosis with *MVD* mutations, complicated with bullous pemphigoid. **Acta Dermato-Venereol** 101 (3): adv00423, 2021. Mar

学会発表

- 1.長島型掌蹠角化症とアトピー性皮膚炎が併存した1例, 垣生美奈子, 武藤潤, 藤井由美子, 吉川剛典, 武市拓也, **秋山真志**, 佐山浩二, 第119回日本皮膚科学会総会, 2020/6/4
- 2.Whole-exome sequencing facilitated causative mutation detection in epidermolysis bullosa, Takeuchi S, Takeichi T, Ito Y, Natsuga K, Shimizu H, Ogi T, **Akiyama M**, 第119回日本皮膚科学会総会, 2020/6/4
- 3.自己炎症性角化症って何?, **秋山真志**, 第36回日本臨床皮膚科医会総会・学術大会, 2020/9/21
- 4.GJB2 遺伝子のヘテロ接合体変異を同定した Vohwinkel 症候群の1例, 池田賢太, 中川裕貴, 内藤聖子, 川上佳夫, 山崎修, 森実真, 伊藤靖敏, 武市拓也, **秋山真志**, 第71回日本皮膚科学会中部支部学術大会, 2020/10/10
- 5.角化症を科学する, **秋山真志**, 第71

- 回日本皮膚科学会中部支部学術大会, 2020/10/11
- 6.NIPAL4 変異を有する魚鱗癬患者における皮膚のセラミドと遺伝子発現の変化, 村瀬友哉, 武市拓也, 棚橋華奈, 川本明音, 石川准子, 奥野友介, 高間寛之, 清水映里, 荻朋男, **秋山真志**, 第35回角化症研究会, 2020/11/14
 - 7.日光曝露により皮疹が再燃したと考えられる *CARD14* 関連毛孔性紅色秕糠疹の1例, 加藤壘, 高森建二, 須賀康, 武市拓也, **秋山真志**, 第35回角化症研究会, 2020/11/14
 - 8.Ceramide reduction in stratum corneum in autosomal recessive congenital ichthyosis by a *NIPAL4* mutation, Murase Y, Takeichi T, Kawamoto A, Tanahashi K, Okuno Y, Takama H, Shimizu E, Ishikawa J, Ogi T, **Akiyama M**, The 45th Annual Meeting of The Japanese Society for Investigative Dermatology, 2020/12/11
 - 9.MEDNIK-like syndrome due to compound heterozygous mutations in *AP1B1*, Ito Y, Takeichi T, Igari S, Mori T, Takeuchi S, Yamamoto T, Muro Y, Ogi T, **Akiyama M**, The 45th Annual Meeting of The Japanese Society for Investigative Dermatology, 2020/12/11
 - 10.Genotype/phenotype correlations in harlequin ichthyosis with *ABCA12* mutations revisited, Yoshikawa T, Takeichi T, Wakita H, Hayakawa M, Ogi T, **Akiyama M**, The 45th Annual Meeting of The Japanese Society for Investigative Dermatology, 2020/12/11
 - 11.Acute generalized exanthematous pustulosis triggered

by acetaminophen in an IL36RN variant allele heterozygote, Murase C, Takeichi T, Sugiura K, Akiyama M, The 45th Annual Meeting of The Japanese Society for Investigative Dermatology, 2020/12/11

12. Whole-exome sequencing facilitated causative mutation detection in diffuse palmoplantar keratoderma, Takeuchi S, Takeichi T, Ito Y, Ogi T, Akiyama M, The 45th Annual Meeting of The Japanese Society for Investigative

Dermatology, 2020/12/11

13. Dupilumab が奏効した Netherton 症候群の一例, 秋山真志, 村瀬千晶, 滝 奉樹, 武市拓也, 須賀 康, 第 295 回日本皮膚科学会東海地方会, 2021/3/21

H. 知的所有権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

弾性線維性仮性黄色腫に関する研究

研究分担者 室田 浩之 長崎大学大学院医歯薬総合研究科 皮膚病態学分野 教授
研究協力者 岩永 聡 長崎大学大学院医歯薬総合研究科 皮膚病態学分野 助教

研究要旨

弾性線維性仮性黄色腫は、弾性線維の変性、石灰化により結合組織の構築的損傷を起し、皮膚症状、視力障害、虚血性の心・脳・消化管障害などをもたらす。本疾患は重症度が個人で大きく異なり、予後の正確な予測は困難である。そのため、全国の実態調査、さらにそれに基づいた診断基準、重症度判定基準を作成し、本邦患者の重症度の解析と国外の弾性線維性仮性黄色腫患者との重症度、遺伝子変異を比較検討し、その結果を基に2017年に診療ガイドラインを作成した。今後は病態メカニズムの解明、重症度の規定因子や予後予測因子の解明、新しい検査法や治療法の開発を目指す。

A. 研究目的

弾性線維性仮性黄色腫 (Pseudoxanthoma elasticum; PXE)は弾性線維の変性および石灰化が進行性に起こり、皮膚、網膜、動脈など弾性線維に富む組織が障害される。網膜病変ならびに虚血性疾患はQOLを著しく損なう場合もあり、早期診断、早期介入が必要とされる。しかしながら、本症には根治的治療法はなく、現在は対症療法が行われていることが実情である。本研究では、本邦の全国実態調査と PXE の責任遺伝子である ABCC6 遺伝子解析の結果を基に、診断基準、重症度判定基準を作成し、診療ガイドラインを作成することによって、最新の臨床研究に基づいた質の高い診療の普及を目的としている。また、PXEの啓蒙を行いつつ、病体メカニズムを明らかにし、重症度の規定因子や予後予測因子を特定して、新規検査法や治療法の開発を目指す。

B. 研究方法

PXEと診断された患者を本邦の重症度基準に沿って分類し、統計学的に解析したデータをレジストリとして構築し、データベースへの登録を行う。また、患者血漿中の抗石灰化タンパクを解析し、重症度や予後予測因子の特定を試みるほか、トランスクリプトーム解析により、病体メカニズムの解明を目指す。さらに、新たな検査法としてのHR-pQCTを用いた評価が可能かどうかを模索していく。

(倫理面への配慮)

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

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

長崎大学で事前に審査を受けている研究は以下の通りである。

1. 多施設患者登録システムによる、弾性線維性仮性黄色腫患者の臨床像、自然経過、予後、病因、治療の反応性の解析(2019年7月12日～2029年3月31日、承認番号20190701)
2. 弾性線維性仮性黄色腫の皮膚病変に関する研究:HR-pQCTによる石灰化病変の評価(2019年3月12日～2025年3月31日、許可番号19031108)
3. トランスクリプトーム解析による皮膚疾患の臓器特異的な病態解明(2018年8月24日～2028年3月31日、許可番号20181011)

C. 研究結果

本研究における最終目標である、診療ガイドラインは既に作成しており、現在ガイドラインの英文化を行っている。レジストリの再編集も順調に進んでおり、抗石灰化タンパクの解析およびトランスクリプトーム解析にも着手している。HR-pQCTについてもパイロット研究として現在進行している形である。

D. 考察

弾性線維性仮性黄色腫診療ガイドラインを公表したことで、各医療者がPXE患者に対して質の高い診療を行うことが可能になっていると考える。皮膚科医へは周知の事実となっているが、今後は皮膚科医だけでなく、PXE患者を診察する機会のある内科医や眼科医などへも向けて広く診療が

イドラインの啓蒙を行う必要がある。

E. 結論

診療ガイドラインを作成した。

今後も PXE の病体メカニズムの解明や重症度・予後予測因子の特定を目指し、新たな治療法の開発を目指す。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

第 52 回日本結合組織学会学術大会 シンポジウム

ム「結合組織の遺伝性疾患」

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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

研究分担者 鈴木民夫 山形大学医学部皮膚科学講座（教授）

研究要旨

眼皮膚白皮症患者に対する診療・指導の均てん化を行うために診療ガイドラインの活用が重要であり、そのために医療従事者への広報を行った。また、患者会での正しい知識の普及も重要である。一方で、正確な診断のためには遺伝子診断が最も負担が少なく正確な方法であり、その結果の蓄積を行い、レジストリの拡充を行った。

A. 研究目的

眼皮膚白皮症は数万人に1人の稀な疾患のため、十分な知識と経験を持っている医療関係者は少ない。そのため、診断・診療、患者への生活指導にあたっては診療ガイドラインを適切に用いることが有益である。そこで、眼皮膚白皮症診療ガイドラインならびにその補遺の啓蒙・普及を行い、本症に対する医療レベルの均てん化を行うと同時に、正しい診断のためには遺伝子診断が最も正確で簡便であることから、遺伝子診断による診断の推奨とその結果を用いて、患者レジストリの構築・症例の追加を行う。

B. 研究方法

既に公表されている眼皮膚白皮症診療ガイドライン補遺の医療従事者への広報を学会や研究会の講演を通じて行う。また、難病申請にあたって問題が生じた場合は訂正を行っていく。さらに、患者会と連絡を取り合って、患者会での正しい知識の普及と個別相談に応じる。既に患者会における講演・相談は実績があり、今後も継続する。

一方で、我々の施設では、国内・外より眼皮膚白皮症を含む遺伝性色素異常症の症例の遺伝子診断を行っていることから、その結果をレジストリに追加していく。

（倫理面への配慮）

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

C. 研究結果

本年度は、日本臨床皮膚科医会、日本皮膚科学会総会等において本ガイドラインの内容について解説し、普及を行った。

難病申請にあたっての具体的な問題点は明らかにならなかった。また、患者会である日本アルビニズムネットワークの代表者である相羽大輔氏とはメールにて連絡を取り合い、コロナ禍のために集合することは難しいため、今後どのような形でサポートできるかを相談した。

患者レジストリ体制については、遺伝子診断を実施した症例は22名増え、合計190症例になった。

D. 考察

患者、および医療関係者への地道な広報が重要であり、最も確実な方法であることから、講演会や学会等で本疾患の啓蒙・普及に務めた。遺伝子診断については、58 遺伝子のパネルを作成して網羅的に遺伝子スクリーニングするターゲットリシークエンス法の運用が軌道に乗り、それと共に遺伝子依頼症例が増えてきて来た。今後、さらなる患者レジストリの拡充が期待される。

E. 結論

診療ガイドラインの啓蒙・普及が重要である。また、遺伝子診断を通じて患者レジストリ体制の構築を継続する。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表（令和2年度）

1. 論文発表

- ① Saito T, Okamura K, Funasaka Y, Abe Y, Suzuki T: Identification of two novel mutations in a Japanese patient with Hermansky-Pudlak syndrome type 5. *J*

Dermatol. 2020 Nov;47(11):e392-e393. doi: 10.1111/1346-8138.15560.

- ② Okamura K, Suzuki T: Current landscape of Oculocutaneous Albinism in Japan. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2021 Mar;34(2):190-203. doi: 10.1111/pcmr.12927.

2. 学会発表

- ① 鈴木民夫：教育講演 32：遺伝子診断ならびに先進分野イントロダクション、第 119 回日本皮膚科学会総会、web 学会、2020 年 6 月 4-7 日
- ② 鈴木民夫：シンポジウム 25：遺伝性色素異常症の遺伝子診断について、第 36 回日本臨床皮膚科医会、オークラアクトシティ浜松、浜松、2020 年 9 月 21-22 日
- ③ 鈴木民夫、齋藤亨、岡村賢：眼皮膚白皮症患者のターゲットリシーケンスによる網羅的遺伝子解析、日本人類遺伝学会第 65 回大会、web 開催、2020 年 11 月 18 日-12 月 2 日

- ④ 鈴木民夫、岡村賢、齋藤亨、荒木勇太、穂積豊：本邦における眼皮膚白皮症 (oculo-cutaneous albinism; OCA) の遺伝子診断結果について、第 394 回日本皮膚科学会東北 6 県合同地方会、仙台勝山館、2021 年 3 月 21 日

- ⑤ 鈴木民夫、岡村賢、齋藤亨、荒木勇太、穂積豊：本邦における症候型の眼皮膚白皮症 (OCA) について、第 295 回日本皮膚科学会東海地方会、web 学会、2021 年 3 月 21 日

H. 知的所有権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書
稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究
遺伝性血管性浮腫の治療実態に関する研究（表題）

研究分担者 秀 道広 広島大学大学院医系科学研究科 皮膚科学 教授

研究要旨 遺伝性血管性浮腫（HAE）は、時に死に至ることもある重篤な疾患であり、発作時には速やかな治療が求められる。2018年11月に自己注射可能なブラジキニン拮抗薬が承認され、在宅での治療が可能となった。

遺伝性血管性浮腫（HAE）の患者負担および治療実態を評価するために稀少疾患のレジストリシステムである Rudy Japan に、2018年より HAE を追加した。発作・受診動態の記録票および、2019年からは後述の AE-QoL が稼働している。

現在、24名患者より申し込みがあり、主治医からの患者確認が得られた登録完了した患者は13名である。さらなる登録患者の増加を目指し、Rudy Japan ホームページの改定や、医療者に対する学会での啓蒙を行っている。

Rudy Japan のレジストリにも採用した血管性浮腫患者の生活の質（quality of life; QOL）障害を客観的かつ特異的に把握する質問票（AE-QoL: angioedema quality of life questionnaire）の日本語版について、その信頼性、妥当性を検証する研究をおこなった。その結果、原語版（ドイツ語）と同様に日本語版も良好な信頼性と妥当性を持つことが証明された。

A. 研究目的

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

本研究では、Rudy Japan における遺伝性血管性浮腫のレジストリに採用されている QOL 調査票（AE-QoL）について、本邦の患者に協力を仰ぎその信頼性と妥当性を検証する検討をおこなった。このことにより、より客観性をもって登録患者の QOL 評価を可能にすることを目指した。

B. 研究方法

大阪大学（医の倫理と公共政策学教室）と共同研究で、すでに先行して稼働しているオンラインのレジストリシステム

（Rudy）を雛形とし、HAE に適した質問票の絞り込みや AE-QoL 票を作成した。す

で日本語版 Rudy を用いて大阪大学で研究している他の希少疾患のレジストリシステムを元に、2018 年 11 月より HAE での運用を開始した。

広島大学病院および共同研究機関で発症後 6 週間以上経過している血管性浮腫と診断された 16 歳以上の患者 48 名を対象として、参加者は、各々 28 日間毎日、血管性浮腫の病勢を評価する質問票

（angioedema activity score; AAS）に回答し、28 日目に AE-QoL に回答した。さらに、血管性浮腫を生じていた日数、皮膚疾患による QOL 障害を測定する DLQI（dermatology life quality index）に回答した。さらに各観察期間の最終日に PGA（patient global assessment）-disease activity という疾患活動性に関する全般評価を記入した。解析としては、因子分析をおこない日本語版での適切な評価項目（ドメイン）とドイツ語版でのその整合性を確認した。各ドメインの内部一貫性はクロンバック α を算出することで検証した。次に、収束的妥当性の検証を、DLQI についてスピアマンの相関を計算することで確認した。また、既知グループ妥当性の分析をおこない、AE-QoL が、DLQI スコアにより QOL 障害の程度が異なると予測されるグループを識別できることを確認した。最後に、

テスト・再テストによる再現性に関する検討をおこなった。2クールそれぞれの間でQOL障害の顕著な変化をきたさなかった患者37名を対象に級内相関係数（ICC）を算出して検討した。

（倫理面への配慮）

AE-QoL日本語版の信頼性と妥当性を評価する研究については広島大学を主施設とする多施設共同研究として広島大学臨床研究倫理審査委員会の承認を経て実施した（承認番号：C-20）。研究参加者は研究責任者または担当者から文書による十分な説明を受け、その自由意思により参加同意を表明した上で研究に参加した。

C. 研究結果

2021年3月時点では、24名より登録申し込みがあり、13名は主治医からの確認が終了し本登録を行った。これまでに発作の記録は59回、AE-QoLは24件の回答が得られている。

また、患者にとって登録意義が分かりにくいという課題があり、Rudy Japanのホームページが改訂された。さらに、医療者の認知度を高めるため学会発表での啓蒙活動も行っている。

AE-QoLの信頼性、妥当性を検証する研究では48名が登録された。血管性浮腫の病悩期間は 8.6 ± 8 年であった。22名（45.8%）は蕁麻疹を伴う特発性の血管性浮腫、13名（27.1%）は蕁麻疹を伴わない特発性の血管性浮腫、6名（12.5%）は刺激誘発型の血管性浮腫、7名（14.6%）は遺伝性血管性浮腫であった。質問票の各質問項目は、負荷因子0.6を超える4つのドメインに分類された。これは、ドイツ語版と同じく、「恐怖/恥」、「機能障害」、「倦怠感/気分」、「食物」の領域に対応していた。内部一貫性の検討では、4つのドメインそれぞれ、および質問票全体でクロンバック α 係数が0.8を超えており、優れた内部一貫性が証明された。テスト・再テスト再現性の検討では、2つの期間にQOL障害の明らかな変化がなかった37名の登録者について検討したところ、

AE-QoLの級内相関係数（ICC）は0.7であり再現性があることが確認された。次に、既知グループ妥当性の検討では、DLQIスコアによって分類された各群は、AE-QoLスコアも有意差をもって変化し、既知の指標とAE-QoLスコアとの間に線形関係があることが判明した。収束的妥当性の検討では、DLQIの各項目とAE-QoLの各ドメインには相関関係があることが確認された。

D. 考察

自己注射による在宅治療が導入され、HAE発作の治療は在宅へシフトし始めている。今後、ICTを活用した患者自身が入力したデータを集計し、治療効果およびQoLなどを検討することは、より良い医療の立案と提供に繋がると期待される。登録者は徐々に増加しているが、未だ少数であり、より多くの参加者とデータの蓄積が望まれる。

血管性浮腫は患者QoLを大きく損なう可能性がある疾患であるが、診察時にその障害程度を詳しく把握することは容易ではない。そのニーズに的確に答える可能性のあるツールとしてAE-QoLがあるが、日本語版の信頼性と妥当性の検証が完了した。クロンバック α 係数は0.8を上回り、原語版と同等に高い内部一貫性が確認された。また、テスト・再テストの検証により、AE-QoLは日本語版でも高い再現性を持っていることが確認された。ただし、今回の検討では登録者が比較的少ないことは制限事項となる。特に、テスト・再テストの検証では2つの観察期間でQOL障害の程度が変動した患者については対象外としたためさらに解析に用いる症例数は少なくなった。さらに、ドイツ語から日本語への翻訳版であるため、言語の違いによる患者の回答傾向にわずかな違いがでる可能性は完全に排除できない。この点は、これまでの文献を参考に適切な翻訳プロセスを経ることによってその影響を最小限に留めるよう留意した。今回の検討では16歳未満の症例を含んでいないため、これら若年者につい

て同様のことが言えるかどうかについては今後の検討が待たれる。

E. 結論

HAE のレジストリシステムを用いて、疾病の実情を正確に評価し、より良い HAE 治療体制の構築を目指す。今後もデータを適宜中間解析し、発表することで、患者による研究の意義の認識、医療者の認知度の向上を図る。

AE-QoL 日本語版は、我々の検証により原語版に劣らぬ信頼性、妥当性をもって本邦の血管性浮腫患者の QOL 障害の程度を把握するために役立つものと考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表 (平成 31 年度)

1. 論文発表

- ① Hide M, Fukunaga A, Maehara J, Eto K, Hao J, Vardi M, Nomoto Y. Efficacy, pharmacokinetics, and safety of icatibant for the treatment of Japanese patients with an acute attack of hereditary angioedema: A phase 3 open-label study, *Allergol Int.* 2020 Apr;69(2):268-273.
- ② Iwamoto K, Yamamoto B, Ohsawa I, Honda D, Horiuchi T, Tanaka A, Fukunaga A, Maehara J, Yamashita K, Akita T, Hide M.

The diagnosis and treatment of hereditary angioedema patients in Japan: A patient reported outcome survey, *Allergol Int.* 2020 Nov; 70(2), 235-243.

- ③ Takahagi S, Kamegashira A, Fukunaga A, Inomata N, Nakahara T, Hayama K, Hide M. Real-world clinical practices for spontaneous urticaria and angioedema in Japan: A nation-wide cross-sectional web questionnaire survey, *Allergol Int.* 2020 Apr;69(2):300-303.

2. 学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

- ① 秀道広
治療薬の進歩から浮かび上がる血管性浮腫の種類と病態
第 69 回日本アレルギー学会学術大会 (Web)2020

H. 知的所有権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

令和2年度 研究業績

書籍

和文

著者名	論文タイトル	編集者名	書名	出版社 (出版地)	出版年 (西暦)、頁
天谷雅行	抗デスマグレイ ン1抗体 [抗Dsg1 抗体]	高久史磨	臨床検査データ ブック2021-2022	医学書院(東京)	461-462, (2020)
天谷雅行	抗デスマグレイ ン3抗体 [抗Dsg3 抗体]	高久史磨	臨床検査データ ブック2021-2022	医学書院(東京)	284-289, (2020)
天谷雅行	抗BP180NC16a抗 体	高久史磨	臨床検査データ ブック2021-2022	医学書院 (東 京)	462-463, (2020)
土橋人士,池田志 孝	膿疱性乾癬の臨 床分類	山本俊幸	皮膚科ベストセ レクション 乾 癬・掌蹠膿疱症 病態の理解と治	中山書店	284-289, (2020)
森 志朋,玉井克 人	自家培養表皮の 適用拡大：先天 性表皮水疱症	森本 尚樹	PAPERS	日本病院出版会	163 : 16-25(2020)

令和2年度 研究業績

書籍

欧文

著者名	論文タイトル	編集者名	書名	出版社 (出版地)	出版年 (西暦)、頁
Aoyama Y., Shiohara T.	Expanding Concept of Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome: A New View Regarding How the Immune System Fights Exogenous Pathogens.	Otsuki T., Di Gioacchino M., Petrarca C.	Allergy and Immunotoxicology in Occupational Health - The Next Step. Current Topics in Environmental Health and Preventive Medicine.	Springer, Singapore.	(2020)

令和2年度 研究業績

雑誌

和文

著者名	論文タイトル	誌名	巻：頁、出版年 (西暦)
高橋美帆、平澤祐輔、長谷川敏男、池田志孝、末原義之	両上肢に発生した多中心性脂肪肉腫	皮膚病診療	42(5) 430-433(2020)
山梨治斗、小川秀興、池田志孝、Boeglin WE、Brash AR、Morisseau C、Hammock BD、Davis RW、Sulikowski GA	皮膚バリア機能におけるsEHとEH3の役割の仮説	第34回角化症研究会記録	(2020.06.10)
竹内絢子、小川尊資、池田志孝	腹膜癌を合併した悪性黒色表皮腫の1例	皮膚科の臨床	62(11) 1581-1584(2020)
吉村智子、長谷川敏男、清水智子、野口篤、吉池高志、三浦圭子、池田志孝	左前腕に生じた有茎性巨大汗孔腫の1例と当院の汗孔腫症例のまとめ	臨床皮膚	74(10) : 783-786, (2020)
住吉泰子、野口篤、長谷川敏男、池田志孝	炎症性線状疣贅状表皮母斑の1例	皮膚科の臨床	62(3)350-354,2020
吉村 智子、平澤 祐輔、長谷川 敏男、池田 志孝	右外陰部に生じた顆粒細胞腫の1例	皮膚科の臨床	62(12)1754-1755,2020
池田有里、込山悦子、曾 遥、木蜜徹、金宗訓、池田志孝	10年以上結節性痒疹として加療されていた結節性類天疱瘡の1例	皮膚臨床	63(1), 23-26(2021)
池田志孝、岡 晃	円形脱毛症の遺伝子同定	FRAGRANCE JOURNAL	449(2),22-28,(2021)
吉田憲司 濱中美希、村岡真季、古屋佳織、加藤寿香、黒沼亜美、木村理沙、石河 晃	自己表皮由来細胞シート（ジェイス®）植皮で良好な潰瘍面積の縮小を得た、中等症型劣性栄養障害型表皮水疱症の2例	日本皮膚科学会雑誌	130(10)2239-2247(2020.9)
中村紗和子、下村 裕	SERPING1遺伝子に既知の変異を認めた遺伝性血管性浮腫I型の1例	西日本皮膚科	82巻6号418-421(2020)

令和2年度 研究業績

雑誌

欧文

著者名	論文タイトル	誌名	巻：頁、出版年(西暦)
Suganuma M, Kono M, Yamanaka M, <u>Akiyama M.</u>	Pathogenesis of a variant in the 5' untranslated region of ADAR1 in dyschromatosis symmetrica hereditaria.	Pigment Cell Melanoma Res	33 (4): 591-600, (2020)
Takeichi T, Suga Y, Mizuno T, Okuno Y, Ichikawa D, Kono M, Lee JYW, McGrath JA, <u>Akiyama M.</u>	Recurrent KRT10 variant in ichthyosis with confetti.	Acta Dermato-Venereol	100(14):adv00209, (2020)
Nakamura Y, Takahashi H, Takaya A, Inoue Y, Katayama Y, Kusuya Y, Shoji T, Takada S, Nakagawa S, Oguma R, Saito N, Ozawa N, Nakano T, Yamaide F, Dissanayake E, Suzuki S, Villaruz A, Varadarajan S, Matsumoto M, Kobayashi T, Kono M, Sato Y, <u>Akiyama M.</u> Otto M, Matsue H, Núñez G, Shimojo N.	Staphylococcus Agr virulence is critical for epidermal colonization and associated with atopic dermatitis development.	Sci Transl Med	12 (551): eaay4068, (2020)
Minakawa S, Matsuzaki Y, Suwa H, Kono M, <u>Akiyama M.</u> Sawamura D.	profilaggrin/filaggrin, are associated with putative hay fever in patients with atopic dermatitis.	J Cutan Immunol Allergy	3 (4): 98-100, (2020)
Murase Y, Tanahashi K, Takeichi T, Sugiura K, Aiyama A, Nishida K, Mitsuma T, <u>Akiyama M.</u>	Mild epidermolytic ichthyosis with palmoplantar keratoderma due to the <i>KRT1</i> mutation p.lle479Thr	J Dermatol	47(9): e336-e339,(2020)
Saito K, Iwata Y, Fukushima H, Watanabe S, <u>Akiyama M.</u> Sugiura K.	IL-36 receptor antagonist deficiency resulted in delayed wound healing due to excessive recruitment of immune cells.	Sci Rep	10 (1): 14772, (2020)
Ikeda K, Takeichi T, Ito Y, Kawakami Y, Nakagawa Y, Naito S, Yamasaki O, <u>Akiyama M.</u> Morizane S.	Classical Vohwinkel syndrome with heterozygous p.Asp66His mutation in GJB2 gene: Second Asian case.	J Dermatol	47 (10): e352-e354, (2020)

著者名	論文タイトル	誌名	巻：頁、出版年(西暦)
Taki T, Tanahashi K, Takeichi T, Yoshikawa T, Murase Y, Sugiura K, <u>Akiyama M.</u>	Association of topical minoxidil with autosomal recessive woolly hair/hypotrichosis caused by LIPH pathogenic variants.	JAMA Dermatol	156(10): 1030-1032,(2020)
Iida M, Tazaki A, Yajima I, Ohgami N, Taguchi N, Goto Y, Kumasaka MY, Prévost-Blondel A, Kono M, <u>Akiyama M.</u> , Takahashi M, Kato M.	Hair graying with aging in mice carrying oncogenic <i>RET</i> .	Aging Cell	19 (11): e13273, (2020)
Watanabe S, Iwata Y, Fukushima H, Saito K, Tanaka Y, Hasegawa Y, <u>Akiyama M.</u> , Sugiura K.	Neutrophil extracellular traps are induced in a psoriasis model of interleukin-36 receptor antagonist-deficient mice.	Sci Rep	10 (1): 20149, (2020)
Yoshikawa T, Takeichi T, Ogi T, Suga Y, Muro Y, <u>Akiyama M.</u>	A heterozygous <i>SERPIN7</i> mutation is a possible modifying factor for epidermolytic palmoplantar keratoderma.	J Dermatol Sci	100(2):148-151, (2020)
Sugaya M, Funamizu K, Kono M, Okuno Y, Kondo T, Ono R, <u>Akiyama M.</u> , Nishigori C, Sato S.	Whole-exome sequencing and host cell reactivation assay lead to a diagnosis of xeroderma pigmentosum group D with mild ultraviolet radiation sensitivity.	J Dermatol	48 (1): 96-100, (2021)
Takeichi T, <u>Akiyama M.</u>	Systemic inflammatory diseases due to germline <i>EGFR</i> mutations, with features suggestive of autoinflammatory keratinization diseases.	J Dermatol	48 (1): e24-e25,(2021)
Akaji K, Nakagawa Y, Kakuda K, Takafuji M, Kiyohara E, Murase C, Takeichi T, <u>Akiyama M.</u> , Fujimoto M.	Generalized pustular psoriasis associated with systemic lupus erythematosus successfully treated with secukinumab.	J Dermatol	48 (1): e43-e44, (2021)
Takeichi T, Terawaki S, Kubota Y, Ito Y, Tanahashi K, Muro Y, <u>Akiyama M</u>	A patient with CARD14-associated papulosquamous eruptions showing atopic dermatitis-like features.	J Eur Acad Derma	35 (1): e58-e59, (2021)
Arisawa Y, Ito Y, Tanahashi K, Muro Y, Ogi T, Takeichi T, <u>Akiyama M.</u>	Two cases of porokeratosis with <i>MVD</i> mutations, complicated with bullous pemphigoid.	Acta Dermato-Venereol	101(3):adv00423.(2021)
<u>Aoyama Y.</u> , Sugiyama S, Katayama C, Kamiya K.	Risk factors for cytomegalovirus reactivation in autoimmune bullous disease patients on immunosuppressive therapy.	Australas J Derma	Online ahead of print. (2021)

著者名	論文タイトル	誌名	巻：頁、出版年(西暦)
Sugiyama S, Tanaka R, Hayashi H, Izumi K, Nishie W, <u>Aoyama Y.</u>	Acquired Haemophilia A in DPP4 Inhibitor-induced Bullous Pemphigoid as Immune Reconstitution Syndrome.	Acta Derm-venereol	100:Online ahead of print. (2020)
Egami S, <u>Yamagami J</u> , <u>Amagai M.</u>	Autoimmune bullous skin diseases, pemphigus and pemphigoid.	J Allergy Clin Immunol	145(4) 1031-1047 (2020)
Ishii K, Yoshida K, Stanley JR, <u>Yamagami J</u> , <u>Amagai M</u> , <u>Ishiko A.</u>	Pemphigus Vulgaris and Foliaceus IgG Autoantibodies Directly Block Heterophilic Transinteraction between Desmoglein and Desmocollin.	J Invest Dermatol	140(10): 1919-1926, (2020)
Endo M, Ohtsuka M, <u>Yamagami J</u> , Yamamoto T, Iwatsuki K.	Transient and zosteriform vancomycin-induced linear IgA bullous dermatosis in a patient undergoing haemodialysis: drug-mediated IgA immunoreactivity against type VII collagen.	Eur J Dermatol	doi: 10.1684/ejd.2020.3729 (2020)
Iriki H, Adachi T, Matsuda H, Chinen K, Arakawa H, <u>Yamagami J</u> , Nishie W, Yokouchi M.	Case of dipeptidyl peptidase 4 inhibitor-associated bullous pemphigoid that developed after a scabies infestation.	J Dermatol	47(7) e258-e260, (2020)
Oka A, Takagi A, Komiyama E, Yoshihara N, Mano S, Hosomichi K, Suzuki S, Haida Y, Motosugi N, Hatanaka T, Kimura M, Takahashi Ueda M, Nakagawa S, Miura H, Ohtsuka M, Tanaka M, Komiyama T, Otomo A, Hadano S, Mabuchi T, Stephan Beck, Inoko H, <u>Ikeda S.</u>	Alopecia Areata Susceptibility Variant in MHC Region Impacts Expressions of Genes Contributing to Hair Keratinization and Is Involved in Hair Loss	EBioMedicine	21-Jun Jun 21;57:102810. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102810. Online ahead of print. (2020)
Kyaw M.S., Tsuchihashi H., Ogawa H., <u>Ikeda S.</u>	Soluble CD30 Levels in the Sera of Patients With Psoriasis in Myanmar	Journal of Psoriasis and Psoriatic Arthritis	June 9,114-118(2020)
Ogawa T., Ogawa Y., Hiruma M., Kano R., <u>Ikeda S.</u>	Tinea manuum caused by Trichophyton erinacei	Journal of Dermatology	Sep;47(9):e344-e345. (2020)
Kaga-Kamijo M, <u>Ikeda S.</u>	Novel missense mutation (A414P) in ATP2C1 in a case of familial Hailey–Hailey disease	Journal of Dermatology	Aug;47(8) e289-e291(2020)

著者名	論文タイトル	誌名	巻：頁、出版年(西暦)
Chieosilapatham P., Yue H., <u>Ikeda S.</u> , Ogawa H., Niyonsaba F.	Involvement of the lipoprotein receptor LRP1 in AMP- IBP5-mediated migration and proliferation of human keratinocytes and fibroblasts	Journal of Dermatological Science	99(3) 158-167(2020)
Shibuya T., Haga K., Saeki M., Haraikawa M., Tsuchihashi H., Okahara K., Nomura O., Fukushima H., Murakami T., Ishikawa D., <u>Ikeda S.</u> , Nagahara A.	Pyoderma gangrenosum in an ulcerative colitis patient during treatment with vedolizumab responded favorably to adsorptive granulocyte and monocyte apheresis	Journal of Clinical Apheresis	35 488-492(2020)
Nguyen H.L.T., Trujillo-Paez J.V., Umehara Y., Yue H., Peng G., Kiatsurayanon C., Chieosilapatham P., Song P., Okumura K., Ogawa H., <u>Ikeda S.</u>	Role of antimicrobial peptides in skin barrier repair in individuals with atopic dermatitis	International Journal of Molecular Sciences	21(20) 7607(2020)
Nagisa Yoshihara, <u>Shigaku Ikeda</u>	New treatment for atopic dermatitis	International Journal of Molecular	66(6), 492-496(2020)
ARUNWAN CHANTARAT, Y TABE, K SASAHARA, T OGAWA, JEERAPA DAMRONGPOKKAPHAN, K YAMATANI, M SUGIHARA, E URABE, M IIMURA, S HIRAYAMA, T MIIDA, H OGAWA, <u>S</u>	A Case of Bullous Pemphigoid Patient Suggesting the Importance of Anti- BP180 Measurement	Juntendo Medical Journal	Volume 66 Issue 5 439-442(2020)
Kunimine A, Takai T, Kamijo S, Maruyama N, Kimitsu T, Masutani Y, Yoshimura T, Punyada S, Shimizu S, Ogawa H, Okumura K, <u>Ikeda S</u>	Epicutaneous vaccination with protease inhibitor-treated papain prevents papain-induced Th2-mediated airway inflammation without inducing Th17 in mice	Biochemical and Biophysical reserch Communications	546, 192-199(2021)
Sayama K, Yuki K, Sugata K, Fukagawa S, Yamamoto T, <u>Ikeda S</u> , Murase T	Carbon dioxide inhibits UVB-induced inflammatory response by activating the proton-sensing receptor, GPR65, in human keratinocytes	Scientific Reports	2021/1/11 379(2021)
Ikeda Y, Kaga M, Koide H, <u>Ikeda S</u>	A novel deletion mutation in the ATP2C1 gene in a case of generalized Hailey-Hailey disease possibly aggravated by scabies infection.	J Dermatol	13-Feb doi: 10.1111/1346-8138.15783. Online ahead of print.

著者名	論文タイトル	誌名	巻：頁、出版年(西暦)
Ujiie I, <u>Ujiie H</u> , Yoshimoto N, Iwata H, Shimizu H	Prevalence of infectious diseases in patients with autoimmune blistering diseases	The Journal of Dermatology	47,378-384(2020)
Muramatsu K, Zheng M, Yoshimoto N, Ito T, Ujiie I, Iwata H, Shimizu H, <u>Ujiie H</u>	Regulatory T cell subsets in bullous pemphigoid and dipeptidyl peptisase-4 inhibitor-associated bullous pemphigoid	Journal of Dermatological Science	100,23-30(2020)
Ujiie I, Iwata H, Yoshimoto N, Izumi K, Shimizu H, <u>Ujiie H</u>	Clinical characteristics and outcomes of bullous pemphigoid patients with versus without oral prednisolone treatment	The Journal of Dermatology	48,520-510(2021)
Saito T, Okamura K, Funasaka Y, Abe Y, <u>Suzuki T</u>	Identification of two novel mutations in a Japanese patient with Hermansky-Pudlak syndrome type 5	J Dermatol.	47,e392-e393(2020)
Okamura K, <u>Suzuki T</u>	Current landscape of Oculocutaneous Albinism in Japan.	Pigment Cell Melanoma Res.	34,190-203(2021)
Mori S, Shimbo T, Kimura Y, Hayashi M, Kiyohara E, Fukui M, Watanabe M, Bessho K, Fujimoto M, <u>Tamai K</u>	Recessive dystrophic epidermolysis bullosa with extensive transplantation of cultured epidermal autograft product after cardiopulmonary resuscitation: A case report.	J Dermatol.	(2021) 48(4):e194-e195.
Koremasa Hayama, Hideki Fujita, Keiji Iwatsuki, <u>Tadashi Terui</u>	Improved quality of life of patients with generalized pustular psoriasis in Japan: A cross-sectional survey	The Journal of Dermatology	48,203-206(2021)
<u>Hide M</u> , Fukunaga A, Maehara J, Eto K, Hao J, Vardi M, Nomoto Y.	Efficacy, pharmacokinetics, and safety of icatibant for the treatment of Japanese patients with an acute attack of hereditary angioedema: A phase 3 open-label study	Allergol Int.	69(2)268-273(2020)
Iwamoto K, Yamamoto B, Ohsawa I, Honda D, Horiuchi T, Tanaka A, Fukunaga A, Maehara J, Yamashita K, Akita T, <u>Hide M</u> .	The diagnosis and treatment of hereditary angioedema patients in Japan: A patient reported outcome survey	Allergol Int.	70(2),235-243(2020)

著者名	論文タイトル	誌名	巻：頁、出版年(西暦)
Takahagi S, Kamegashira A, Fukunaga A, Inomata N, Nakahara T, <u>Hayama K</u> , Hide M.	Real-world clinical practices for spontaneous urticaria and angioedemain Japan: A nation-wide cross-sectional web questionnaire survey	Allergol Int.	69(2),300-303(2020)

班 員 構 成

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

令和 3 年 3 月 31 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人東海国立大学機構
所属研究機関長 職名 名古屋大学大学院医学系研究科長
氏名 門松 健治



次の職員の令和2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 稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学系研究科皮膚科学分野・教授
(氏名・フリガナ) 秋山 真志・アキヤマ マサシ

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

国立保健医療科学院長 殿

機関名 川崎医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 福永 仁夫

次の職員の令和2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 稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・教授
(氏名・フリガナ) 青山 裕美 ・ アオヤマ ユミ

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、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"/>
-------------	---

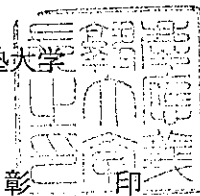
6. 利益相反の管理

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。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 慶應義塾大学
 所属研究機関長 職名 学長
 氏名 長谷山 彰



次の職員の令和2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 稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・教授
 (氏名・フリガナ) 天谷 雅行・アマノ マサユキ

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

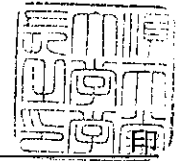
6. 利益相反の管理

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

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

国立保健医療科学院長 殿

機関名 順天堂大学
 所属研究機関長 職名 学長
 氏名 新井 一



次の職員の令和2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 稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学研究科 教授
 (氏名・フリガナ) 池田 志孝 (イケダ シガク)

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (無の場合はその理由: 申告する経済的利益関係がないため)
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3年3月30日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東邦大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 高松



次の職員の令和2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 稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部皮膚科学講座・教授
(氏名・フリガナ) 石河 晃 ・ イシコウ アキラ

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

国立保健医療科学院長 殿

機関名 北海道大学

所属研究機関長 職名 総長

氏名 寶金 清博

次の職員の令和2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 稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学研究院・教授
(氏名・フリガナ) 氏家 英之 (ウジイエ ヒデユキ)

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

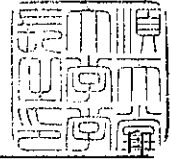
当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理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

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

令和3年4月1日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 順天堂大学
所属研究機関長 職名 学長
氏名 新井 一



次の職員の令和2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 稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部 准教授
(氏名・フリガナ) 黒澤 美智子 (クロサワ ミチコ)

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

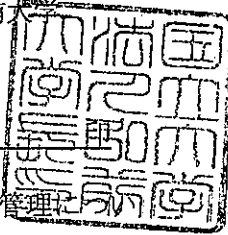
当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (無の場合はその理由: 申告する経済的利益関係がないため)
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3年3月8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 福田 眞作



次の職員の令和2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 稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究
- 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学研究科 ・ 教授
(氏名・フリガナ) 澤村 大輔 ・ サワムラ 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 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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立大学法人弘前大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

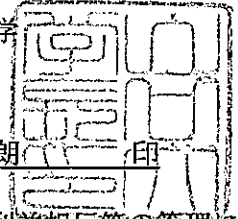
当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理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

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

令和3年 3月26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2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 稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学系研究科皮膚科学講座 ・ 教授
(氏名・フリガナ) 下村 裕 ・ シモムラ ユタカ

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、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:)

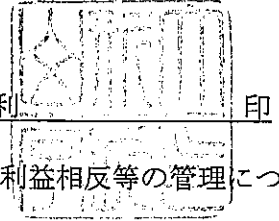
(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 山形大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 玉手 英利



印

次の職員の令和2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 稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部皮膚科学講座・教授
(氏名・フリガナ) 鈴木 民夫・スズキ タミオ

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

令和3年4月5日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人広島大学
所属研究機関長 職名 学長
氏名 越智 光夫



次の職員の令和2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 稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究
- 研究者名 (所属部局・職名) 広島大学大学院医系科学研究科皮膚科学・教授
(氏名・フリガナ) 秀 道広・ヒデ ミチヒロ

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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

令和3年 2月 24日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人大阪大学
所属研究機関長 職名 大学院医学系研究科長
氏名 森井 英一 印

次の職員の令和2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 稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学系研究科 寄附講座教授
(氏名・フリガナ) 玉井 克人・タマイ カツト

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

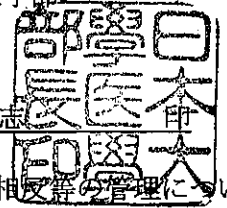
当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理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

(留意事項) ・該当する□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3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 後藤田 卓志



次の職員の令和2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 稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・研究所教授
(氏名・フリガナ) 照井 正・テルイ タダシ

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

倫理委員会承認番号: RK151110-3

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

(留意事項) ・該当する□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。

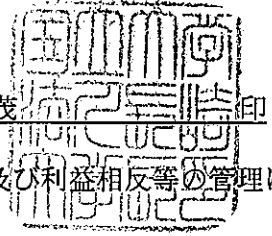
令和3年3月31日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人長崎大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 河野 茂



次の職員の令和2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 稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究

3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医歯薬学総合研究科・教授

(氏名・フリガナ) 室田 浩之・ムロタ ヒロユキ

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

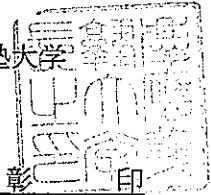
6. 利益相反の管理

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

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

国立保健医療科学院長 殿

機関名 慶應義塾大学
 所属研究機関長 職名 学長
 氏名 長谷山 彰



次の職員の令和2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 稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究
- 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・専任講師
 (氏名・フリガナ) 山上 淳・ヤカミジュン

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

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

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

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

6. 利益相反の管理

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

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