

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 3 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 秋 山 真 志

令和 4 (2022) 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 17

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	高橋 勇人	慶應義塾大学医学部皮膚科学教室	准教授
研究分担者	山上 淳	東京女子医科大学皮膚科	准教授

・DPP-4 阻害薬関連水疱性類天疱瘡の治療ガイドラインの提案と 免疫チェックポイント阻害薬関連類天疱瘡の全国調査 21

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

・膿疱性乾癬の遺伝的背景に関する研究 26

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学講座	教授
研究分担者	下村 裕	山口大学大学院医学系研究科皮膚科学講座	教授
研究協力者	葉山惟大	日本大学医学部皮膚科学系皮膚科学分野	助教

・表皮水疱症の全国疫学調査二次調査結果(臨床疫学像)・・・・・・・・・・30

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	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	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	教授
研究分担者	秋山真志	名古屋大学医学部皮膚科学	教授
共同研究者	澤村大輔	弘前大学医学部皮膚科学講座	教授

・表皮水疱症患者の QOL に関する研究・・・・・・・・・・38

研究協力者	五島 大	大阪大学大学院医学系研究科 再生誘導医学寄附講座	特任研究員
研究協力者	藤井 誠	大阪大学医学系研究科 保健学専攻総合ヘルスプロモーション科学講座	特任准教授
研究分担者	玉井克人	大阪大学大学院医学系研究科 再生誘導医学寄附講座	教授
研究分担者	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	黒澤美智子	順天堂大学医学部 衛生学講座	准教授
研究協力者	森 志朋	大阪大学大学院医学系研究科 再生誘導医学寄附講座	特任研究員
研究協力者	澤村大輔	弘前大学大学院医学研究科 皮膚科学講座	教授
研究協力者	久保亮治	神戸大学大学院医学研究科 内科系講座皮膚科学分野	教授
研究協力者	夏賀 健	北海道大学医学研究院 皮膚科学教室	准教授
研究協力者	加藤和人	大阪大学大学院医学系研究科 医の倫理と公共政策学	教授
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

・先天性魚鱗癬の病態解明、臨床観察研究と、臨床実態調査に基づいた
ガイドライン作成の準備・・・・・・・・42

研究分担者	秋山真志	名古屋大学大学院医学系研究科皮膚科学分野	教授
研究協力者	棚橋華奈	名古屋大学大学院医学系研究科皮膚科学分野	助教
研究協力者	村瀬千晶	名古屋大学大学院医学系研究科皮膚科学分野	特別研究員
研究協力者	伊藤靖敏	名古屋大学大学院医学系研究科皮膚科学分野	大学院生
研究協力者	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	大学院生
研究協力者	武市拓也	名古屋大学大学院医学系研究科皮膚科学分野	講師

・弾性線維性仮性黄色腫に関する研究・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 47

研究分担者	室田浩之	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科	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学総合研究科	皮膚病態学分野	助教

・眼皮膚白皮症に関する研究・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 49

研究分担者	鈴木民夫	山形大学医学部皮膚科学講座	教授
研究協力者	岡村 賢	山形大学医学部皮膚科学講座	助教
研究協力者	齋藤 亨	山形大学医学部皮膚科学講座	助教

・遺伝性血管性浮腫の治療実態に関する研究（表題）・・・・・・・・・・ 52

研究分担者	田中暁生	広島大学大学院医系科学研究科	皮膚科学	准教授
研究協力者	森桶 聡	広島大学大学院医系科学研究科	皮膚科学	診療講師
研究協力者	松原大樹	広島大学大学院医系科学研究科	皮膚科学	医科診療医

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3年4月1日から令和4年3月31日 (3年計画の2年目))

研究要旨

本研究の目的は、稀少難治性皮膚疾患を対象として、全国疫学調査、QOL調査等による科学的根拠の集積・分析を推進するとともに、医療情報提供と社会啓発活動を通して、臨床現場における医療の質の向上を図り、国民への研究成果の還元を促進することである。日本皮膚科学会などの関係学会と連携しながら、エビデンスに基づいた診療ガイドラインの作成・改訂を進め、得られた成果のグローバルな情報発信に努める。「難病の患者に対する医療等に関する法律」に基づいた、新しい難病対策が施行された2015年7月から指定難病に加わった疾患も含め、全国的に指定難病全般の診断および治療水準を引き上げるため、診療ガイドラインの策定と最適化が求められている。新しい難病対策はまだ全国的に浸透していない可能性もあり、調査研究班として診断基準・重症度判定基準・診療ガイドラインの妥当性の評価を進める。

3年計画の2年目に当たる本年度は、各疾患で着実に成果が得られてきている。全国疫学調査、QOL調査等による科学的根拠の集積・分析については、新たに免疫チェックポイント阻害剤投与に伴う類天疱瘡の全国実態調査を開始し、表皮水疱症患者のQOLに関する研究が進み、一般日本人との比較において表皮水疱症患者のQOLが有意に低いことがあらためて示された。臨床現場における医療の質の向上のための病態解明研究については、寛解中またはステロイド減量中の天疱瘡患者における血清中の自己抗体の意義を明らかにし、汎発性膿疱性乾癬、先天性魚鱗癬、眼皮皮膚白皮症の遺伝的背景の研究を進め、弾性線維性仮性黄色腫について高解像度末梢骨用定量的CTによる定量化の評価法を検討した。エビデンスに基づいた診療ガイドラインの作成・改訂については、DPP-4阻害薬関連類天疱瘡の診断および標準的治療法を示すためのガイドライン補遺版（案）を作成し、汎発性膿疱性乾癬診療の実態とガイドラインの普及に関する調査を行った。レジストリの構築についても各疾患で進んでおり、眼皮皮膚白皮症では250症例に到達し、遺伝性血管性浮腫については情報通信技術を利用した患者参加型のレジストリを構築し、我が国における診療の実情を正確に把握し、その課題が明らかになってきている。

新規治療の準備に向けた取り組みとして、本研究班の活動と協調して進められてきたステロイド治療抵抗性の天疱瘡患者を対象としたリツキシマブの医師主導治験が終了し、難治性天疱瘡に対してリツキシマブの保険適用が拡大となった。また、症候性魚鱗癬の一病型であるネザートン症候群を対象とした臨床観察研究を行い、インターロイキン4/インターロイキン13経路を阻害するデュピルマブが奏功し、ネザートン症候群の毛髪症状と皮膚症状を大きく改善できたことを報告した。天疱瘡、先天性魚鱗癬患者のQOL向上に資する成果と考えられる。

最終年度となる2022年度は、昨年度まで各疾患で推し進めてきた、全国調査等による疫学動向の統合的な分析、全国の患者レジストリの拡充、関連学会や患者会のサポート等を通じた継続的な医療情報提供と啓発をまとめ上げ、患者の治療に有用となる新規治療の準備に繋げることで、稀少難治性皮膚疾患対策に貢献できるような研究活動を展開していく。

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稀少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、オールジャパン体制で取り組んでいく。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. 各疾患群の研究目的

[天疱瘡]

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%で血清中のデスモグレイン (Dsg) に対する自己抗体が検出されることが示されている。そこで本年度は、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目的で研究を行った。

[類天疱瘡 (後天性表皮水疱症を含む)]

①2017年に「類天疱瘡 (bullous pemphigoid, BP) (後天性表皮水疱症を含む) 診療ガイドライン」を作成して以後、DPP-4阻害薬関連水疱性類天疱瘡

(DPP-4iBP) の報告は増加し、知見が集積されつつあることから、DPP-4iBPの現時点での標準的な診断と治療ガイドラインを提示することを目的とした。

②類天疱瘡の新たなリスク因子として、免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) が注目されている。近年、ICI投与後に生じた類天疱瘡 (ICI関連類天疱瘡) の報告が増加しており、発症頻度はICI投与患者の約0.4~1%との報告もあることから、その病態や発症リスク因子、適切な対処方法を明らかにするため、国内での状況を把握することを目的に研究を行った。

[膿疱性乾癬]

①日本人の汎発型膿疱性乾癬

(generalized pustular psoriasis : 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した。

②次期ガイドライン作成準備のため、現在の治療実態とガイドラインの普及率を調べるためにアンケート調査を行った。

[表皮水疱症]

表皮水疱症患者は皮膚症状や治療、日常生活に伴う多くの困難により、生活の質

(quality of life, QOL) への影響が容易に想像される。本研究では皮膚疾患特異的QOL評価法と疾患横断的QOL評価法の両者を聴取し、その相関関係を統計学的に明らかにするとともに、表皮水疱症患者におけるQOLの程度や季節変動を評価すること

を目的とした。本研究は表皮水疱症患者が抱えている日常生活上の困難に関する理解を深め、その研究成果を基にして必要な対策を立案し、行政へとつなぐことを最終的な目標としている。

[先天性魚鱗癬]

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。

[弾性線維性仮性黄色腫]

本研究では、本邦の全国実態調査と弾性線維性仮性黄色腫 (Pseudoxanthoma elasticum; 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。

[眼皮膚白皮症]

日本人における眼皮膚白皮症

(oculocutaneous albinism ; OCA) の頻度は、数万人に1人といわれており、そのために日常診療で遭遇することは比較的稀であり、十分な知識と経験を持っている医療関係者は少ない。しかし、患者に遭遇した時には、診療ガイドラインを参考にするにより、診断・診療、患者への生活指導を適切に行うことが可能となる。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。

[遺伝性血管性浮腫]

本研究ではより良い (HAE : Hereditary angioedema) 治療体制の構築のため、情報通信技術 (ICT : Information and Communication Technology) を利用して患者参加型のレジストリを構築し、我が国における HAE 診療の実情を正確に把握し、課題を明らかにすることを目的とする。

2. 共通研究課題

[症例登録と疫学解析]

対象疾患の臨床疫学像の確認は当班の方針を決定する上で基本情報であり、ガイドライン作成・改定時の必須情報である。全国疫学調査や指定難病臨床調査個人票データを用いて、各疾患の臨床疫学像を把握する。

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. 各疾患群の研究手法

[天疱瘡]

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、組み入れ基準に従って登録し、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。また、Dsg3およびデスモコリン3

(Dsc3) 組み換え蛋白で表面をコーティングした磁気ビーズを用いて、その凝集を阻害する効率を評価することにより、尋常性天疱瘡患者の活動期と寛解期の血清中に含まれる自己抗体の水疱作成能力 (病原性) の比較を行った。

[類天疱瘡 (後天性表皮水疱症を含む)]

①難治性疾患政策研究事業の一環として行ったBPを対象とした全国調査結果を勘案し、DPP-4iBPの診断および標準的治療法を示すためのガイドライン補遺版 (案) を作成した。

②ICI関連類天疱瘡の実態把握および診療ガイドラインの最適化に資するデータを収集するため、全国実態調査を計画しており、調査票を作成した。

[膿疱性乾癬]

①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型および弾性線維性仮性黄色腫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。

②日本皮膚科学会の定める臨床研修施設

(641施設) に汎発性膿疱性乾癬の診療状況、ガイドラインに追加して欲しい項目に関するアンケートを送付する。アンケートは紙ベースで回答し日本大学医学部に返送、またはweb (Survey Monkey)経由で回答いただく。

[表皮水疱症]

Web上で同意を得た18歳以上の表皮水疱症患者を対象に、春、夏、秋、冬の年4回、疾患横断的QOL評価法 (WHO-QOL26) および皮膚疾患特異的QOL評価法

(DLQI) を利用して2020年夏季よりQOL調査を進めている。2021年夏季までに43名が参加しており、暫定的にその回答結果を分析した。

[先天性魚鱗癬]

2年目となる本年度は、薬剤の治療効果と安全性に焦点をあてた臨床実態調査について、昨年度完了した一次調査票の集計に基づき、二次調査票の発送を行った。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、詳細な臨床情報の検討を行った。

以前我々は、アトピー性皮膚炎類似の皮疹、曲折線状魚鱗癬、陥入性裂毛を特徴とする魚鱗癬症候群であるネザートン症候群の患者群で、食物および環境アレルゲンに対するアレルギー疾患発症のリスクが高いことを報告した (天谷班)。そこで本年度、ネザートン症候群の2症例に、インターロイキン4 (IL-4) /インターロイキン13 (IL-13) 経路を阻害するデュピルマブを投与する臨床観察研究を行い、その薬効と副作用発現の有無を検討した。

[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高解像度末梢骨用定量的CT (HR-pQCT) を用いた評価が可能かどうかを模索している。

[眼皮膚白皮症]

眼皮膚白皮症診療ガイドラインおよび同補遺を主に医療従事者に学会や研究会の講演を通じて解説・広報を行った。また、患者

会と連絡を取り合っており、患者会での正しい知識の普及と個別相談に応じた。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、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た。

[遺伝性血管性浮腫]

大阪大学と共同研究で、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 (AE-QoL : angioedema quality of life questionnaire) 票 (日本語版) を作成した。すでに日本版 Rudy を用いて大阪大学で研究している他の希少疾患のレジストリシステムを元に、2018 年 11 月より HAE での運用を開始した。本疾患では「発作の記録」と「患者 QOL 調査」の 2 つを調査項目として設けている。「発作の記録」は発作を生じた部位、治療の状況、薬剤、経過などに関する質問である。「患者 QOL 調査」は AE-QOL という質問票に沿って QOL 障害に関するアンケートに解答してもらう。なお、患者の QOL 調査として使用している AE-QOL の日本語版は原語版 (ドイツ語) と同様に良好な信頼性と妥当性を持つことについて論文発表を行った。

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、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (令和 3 年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第 1 号)、遺伝子治療等臨床研究に関する指針 (平成 3 1 年厚生労働省告示第 4 8 号)、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 (平成 1 8 年 6 月 1 日付厚生労働省大臣官房厚生科学課長通知) に基づき、倫理委員会の承認

を得た上で行う。研究参加者は本研究に関して十分な説明を受け、自由意思により参加同意を得る。個人情報等インターネット上でのデータのやり取りは暗号化された SSL 通信で行われ、登録データは高いセキュリティ体制の下保管し、情報を保護し、情報の漏えいや流出を防ぐ。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、患者より文書で同意を得てから行っている。なお、各分担施設に関しても同様に行う。また、小児例への配慮として、インフォームドアセント文書を作成している。以下は、各施設における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Rituximab治療 Rtx-BD Trial 2」(承認番号20140238)

「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

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)

《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において研究課題名「汎発性膿疱性乾癬の診療状況のアンケート調査」として承認を得て実行した。(承認日:2021年9月27日、承認番号RK-210927-1)

《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とNGの予後を比較すると、プレドニゾロンを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($p=0.004$)。PGで病勢の強い活動期と寛解期が比較できた33例では、全例で寛解期の血清抗Dsg抗体価が

活動期より低下していた。また、Dsg/Dscビーズ凝集解析を用いた病原性評価で、活動期に比べて寛解期の血清では有意にビーズ凝集阻害効率が低下していた($p<0.001$)。ただし、寛解期の血清でも9例中7例で依然として病原性を有しており、抗Dsg抗体の抗体価をそろえて病原性を評価すると、活動期と寛解期ではほぼ同等であることがわかった。

[類天疱瘡(後天性表皮水疱症を含む)]

①全国調査の結果、2016年においてDPP4iBPはBP全体の34.1%あり、non-DPP4iBPより男性に多く、非炎症型皮疹の割合が高いことが示された。また治療において17.6%のDPP4iBPは、DPP-4iの摂取を中止した後、全身性コルチコステロイドおよび/または補助療法を必要とせずに、自然寛解を達成した。自然寛解に要した期間は、平均 $\pm$ SD2.87 $\pm$ 2.9 monthであった。DPP4iBPはステロイド内服を選択されない傾向にあったが、一方で、DPP4阻害薬内服の有無はBPDAIと抗BP180抗体価に関与せず、DPP4iBPは軽症というわけではなかった。治療法をサポートティブケア(ステロイド内服を使用しない治療)を選択した群と全身性副腎皮質ホルモンおよび/または補助療法を選択した群間で多変量解析したところ、抗BP180 NC16a抗体陽性は全身性副腎皮質ホルモンおよび/または補助療法を必要とするオッズ比は高く2.2であった。一方、DPP4i-BP以外の非炎症性BPでは、副腎皮質ステロイドやアジュバント療法を必要とするオッズ比は、非DPP4i-BP、DPP4i-BPともに0.49と0.26と低かった。DPP-4iとして最も多く使用されたのはビルダグリプチン(37.2%)、次いでリナグリプチン(23.8%)、シタグリプチン(13.8%)、テネリグリプチン(12.3%)であった。ビルダグリプチンやリナグリプチンの使用に伴うBPの症例は、同時期の日本での処方頻度を考慮しても頻度が高い結果であった。

②全国調査のための調査票を作成した。患者の基本情報、自己免疫性水疱症と悪性腫瘍に関して、水疱症治療/経過に関して、皮疹について、検査結果、病理検査結果、免疫学的検査結果、irAEについての各項目で構成されている。

[膿疱性乾癬]

①疱疹状膿疱疹(妊娠を契機に発症したGPP)の患者1名のCARD14遺伝子に、既知のミスセンスバリエーションp.D176Hがヘテロ接合型で同定された。さらに、1名の高齢発症のGPPの患者では、MPO遺伝子に新規のミスセンスバリエーションp.R590Lがホモ接合型で同定された。一方、他の3名に

は、解析した5つの遺伝子のいずれにも変異が同定されなかった。

②日本皮膚科学会の定める臨床研修指定施設（641施設）アンケートを送付し、349施設（54.4%）から回答を得た。患者の数は計874名であり、男性406名、女性332名、不明35名であった。病型分類では急性型（von Zumbusch）が736名、疱疹状膿痂疹が31名、稽留性肢端皮膚炎の汎発化が15名、小児膿疱性乾癬が40名、不明が44名であった。診療に際しガイドラインを参考にしているかとの問いに対し（GPP患者を診察している施設のみが回答）、「はい」が183施設、「いいえ」が11施設であった。

GPPの重症度判定に使用している基準は本邦のガイドラインによる基準が120施設、GPPGAスコアが19施設、GPPASIが11施設、Psoriasis Area and Severity Index（PASI）が64施設、いずれも使用していないが29施設であった。（複数回答可）

本邦のガイドラインに戻づく重症度分類では軽症は397名、中等症は59名、重症は37名、不明（本邦の重症度を使用していない含む）は53名であった。

【表皮水疱症】

QOL調査について、2021年夏季までの回答者は43名（女性25名、男性18名）で、女性では30歳代が6名（24.00%）、40歳代が7名（28.00%）、50歳代が4名（14.00%）、男性では、50歳代が7名（38.9%）、30歳代が4名（22.22%）であった。病型では単純型が6名（14.95%）、栄養障害型（優性型）が9名（20.93%）、栄養障害型（劣性型）が20名（46.51%）、栄養障害型（遺伝型不明）が4名（9.3%）、接合部型が4名（9.40%）であった。

一般日本人のWHO-QOL26として、WHO-QOLプロジェクトで公開されている公知データと表皮水疱症患者の比較では、全体平均、全体的なQOL、全体的な健康状態、身体的領域、心理的領域、環境領域ではいずれの場合においても表皮水疱症患者の平均値が低い結果であった。

【先天性魚鱗癬】

本邦で初めてとなる、*AP1B1*遺伝子変異によるMEDNIK(mental retardation, enteropathy, deafness, peripheral neuropathy, ichthyosis and keratoderma)-like症候群を同定し、報告した。さらに、ネザートン症候群の2症例に、インターロイキン4/インターロイキン13経路を阻害するデュピルマブが奏功し、

毛髪症状と皮膚症状を大きく改善できたことを報告した。

【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たほか、ガイドラインの英訳化を行い、レジストリの再編集、抗石灰化タンパクの解析を行った。HR-pQCTについては、皮内の石灰化の程度を定量化することで重症度の客観的評価を行うべく、現在3症例の撮影を終了した。トランスクリプトーム解析では3例の

RNAseqを終了しているが、リード数が少なくGene Ontology（GO）解析には至っていない。

【眼皮膚白皮症】

1. 日本皮膚科学会総会、同地方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。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メールにて連絡を取り合い、コロナ禍収束後に具体的なサポートについて相談することとした。

2. 患者レジストリについては、遺伝子診断を実施した症例が24名増え、合計250症例になった。

【遺伝性血管性浮腫】

2021年3月まででは、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12名から58回分登録されている。どの時間帯にも生じうることがあるが、今回の調査では夕刻や明け方に発作が多い傾向があった。症状出現部位は軀幹に多い傾向があった。消化器症状を伴う症例は約6割みられ、これらの患者は全例腹部の腫脹も自覚していた。発作のうち、38/58回

（65.5%）が治療されていた。治療した場所は自宅が24回（41.4%）を占めた。入院にまでいたった症例はなかった。治療しなかった理由としては、症状が軽いから、医療機関が開いていないから、仕事や学校が休めないからといったものがあつた。使用した薬剤はフィラジル®とベリナート®Pだった。自宅でのフィラジル®自己注射のみで治療が完結した発作は22回

（37.9%）だった。治療開始までの時間はフィラジル®で早い傾向にあつた。完全に回復するまでに要した時間も同様に自宅で

フィラジル®を使用した症例で短い傾向にあった。

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

各疾患群の成果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. 各疾患群の考察

【天疱瘡】

本年度の研究結果は、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。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、血清抗体価に応じて水疱形成能力も低下していることなどが示唆され、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）】

①全国調査の結果より示されたDPP-4iBPの特徴としては、男性に多く、全体としては炎症型の病型を示すことが多いが非炎症型皮疹の比率は有意に通常のBPと比較して多かった。しかし、DPP-4阻害薬内服の有無は皮疹の重症度に関連しないことも明らかになった。DPP4iBPのマネジメントは、まずDPP4iを中止し、次にBPの重症度に応じてサポータティブケアを行うことで自然寛解に至るか判断する必要がある。炎症性皮疹と抗BP180NC16a抗体陽性は、ステロイド内服および/または補助療法を必要としたオッズ比が高く、非炎症性BPはステロイド内服および/または補助療法を必要としたことに対するオッズ比は低かったため、DPP4阻害薬の経口投与の有無にかかわらず、非炎症性表現型のBP患者では支持療法で寛解に至る可能性があることが示唆された。DPP4iBP患者はステロイドによる耐糖能異常のリスクが高いことを考慮しステロイド内服治療や補助療法を開始前にDPP-4i中止と支持療法を試みることを提案した。全国実態調査の結果はClinical features of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor-associated bullous pemphigoid in Japan: A nationwide retrospe-

ctive observational study.として*J Dermatol*に受理され、本邦における実態調査結果と推奨されるマネジメントのスタンスを国際的に発信した。

調査の結果、DPP-4iBPは、症状や重症度が多様であることが明らかにされたこと、合併症の報告があることを考慮して、過去の文献レビューを行い、ガイドライン補遺版を作成した。非炎症型皮疹を示す割合が多いこと、抗BP180NC16a抗体が陰性の場合に診断をどうするのか、DPP-4iBPと診断したときに治療をどのようにくみたてるのか、標準的な指針を発表した。

②ICI関連類天疱瘡の調査票を作成したので、今後は本調査票を用いてまずは小規模な予備調査を実施する。得られたデータを見て必要に応じて調査票をブラッシュアップし、改訂した調査票を用いて日本皮膚科学会専門医主研修施設および専門医研修施設を対象とした全国調査を行う予定である。

【膿疱性乾癬】

①本研究の結果は、尋常性乾癬を先行しない疱疹状膿疱疹においても*CARD14*の機能獲得型バリエーションが発症のリスク因子になりうることや、症状は比較的軽症になることなどを示唆している。*MPO*遺伝子の変異については、我々が調べた限りでは過去に日本人のGPP患者での報告はなく、新規性の高い発見といえる。興味深いことに、同遺伝子変異が同定された患者は、過去に何らかの免疫異常を疑わせる既往歴がなく、83歳という高齢でGPPを発症していた。培養細胞での解析上は、変異p.R590Lは完全な機能喪失型であり、過去の知見を踏まえると、もっと若い時期にGPPを発症したり他の免疫異常を来していてもおかしくなかったと思われる。今後、同遺伝子変異の機能に関してのさらなる解析や、患者の皮膚組織における好中球細胞外トラップ（NETs）形成の程度の検討などを行う必要がある。

②GPP患者を治療している施設は回答のあった施設のうち201施設（57.6%）であった。重症度の回答のあった施設での重症度別の患者数では軽症が78.2%（427/546名）であった。また、何らかの生物学的製剤を使用している患者は590名であり65.7%に及んだ。これらのことから本邦では生物学的製剤が積極的に使用されており、疾患コントロールが良好であることを示している。

さらに349施設のうち500床以上の大規模な施設は154施設と44.1%であったが、患者の77.6% (678/874名) は500床以上の施設からの報告であった。このことは生物学的製剤を使用できる施設に患者が集まっていることを示唆している。ガイドラインはGPP患者を診察している施設の94.2%で使用されており、十分に普及していると考えられた。しかしながら本邦のガイドラインによる重症度分類は61.9%の施設でしか使用されておらず普及は不十分であった。

[表皮水疱症]

QOLは、一般日本人との比較において表皮水疱症患者の方が有意に低いことが示された。表皮水疱症がもたらす幅広い困難が如実に反映された結果だと考えられる。症状によるストレスは抑うつ症状等心理面へ影響し、症状や日常生活からくる心理的ストレスは搔痒感を引き起こす等身体面へ影響するといった心身相関により身体・心理領域のQOL低下を招いていると考えられる。また【社会的関係】の項目が一般日本人よりも高値であった点に関して、有意差は認められなかったが母数によっては有意差が認められる可能性を含んでおり、本研究において表皮水疱症患者のポジティブな側面が垣間見えたことは特筆すべき点である。実際表皮水疱症患者において人との関りがオープンな患者もいるため、他疾患との比較を行い、この点が表皮水疱症特異的な現象と分かれば今後の研究のひとつになる可能性がある。

[先天性魚鱗癬]

本年度の報告により、他の日本人の魚鱗癬症候群患者の中にも、*AP1B1*遺伝子の異常で引き起こされているMEDNIK-like症候群の患者が存在することが示唆された。さらに、先天性魚鱗癬の皮膚バリア機能障害が皮膚炎症と密接に結びついており、その炎症経路を制御することによって、皮膚バリア形成過程の分子に遺伝学的変異を有する先天性魚鱗癬患者の疾患コントロールが可能であることが強く示唆された。先天性魚鱗癬患者のQOL向上に資する成果と考えられる。2022年度も、さらに幅広く症例を集積するとともに、臨床実態全国調査を進めていく。

[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。今後も皮膚科医だけでなく、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続けていく必要がある。HR-pQCTおよびトランスクリプトーム解析に関しては、客観的評価のためにさらなる症例の蓄積が必要であり、後者においては培養細胞を用いたシングルセルRNAseqを実施する必要があると考える。

[眼皮膚白皮症]

1. 診療ガイドライン普及のためには、患者および医療関係者への地道な広報が重要であり、そして、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。今後も継続的な活動が必要と考える。

2. 患者レジストリについて：①以前から、日本人では、OCA4型が多いと我々のグループは報告してきたが、症例数が増えるにしたがってその傾向はさらに明らかになっている。臨床的に眼皮膚白皮症を疑われ、遺伝子診断を施行した患者のうち、眼皮膚白皮症ではなく、まだら症であった症例が2名 (0.8%)、ワールデンブルグ症候群が4例 (1.6%)、そして、健常人の範疇に入る“色白”と判明した症例が40例

(16%) いることが分かった。これらのことは、眼皮膚白皮症は重症例や典型例においては診断が比較的容易な疾患ではあると思われるが、必ずしも診断が容易とは限らないことを示している。また一方で、過剰診断された症例が16%いたことも明らかとなり、正確な診断には遺伝子診断が必要であることが、改めて明らかとなった。

[遺伝性血管性浮腫]

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。HAEのレジストリシステムを用いて疾病の実情を患者自身の記録により正確に評価し、新たな治療薬導入に伴う発作時の治療環境変化を確認できた。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。

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、各疾患で着実に成果が得られてきている。全国疫学調査、QOL調査等による科学的根拠の集積・分析については、新たにICI関連類天疱瘡の全国実態調査を開始し、表皮水疱症患者のQOLに関する研究が進み、一般日本人との比較において表皮水疱症患者のQOLが有意に低いことがあらためて示された。臨床現場における医療の質の向上のための病態解明研究については、寛解中またはステロイド減量中の天疱瘡患者における血清中の自己抗体の意義を明らかにし、GPP、先天性魚鱗癬、OCAの遺伝的背景の研究を進め、PXEについてHR-pQCTによる定量化の評価法を検討した。エビデンスに基づいた診療ガイドラインの作成・改訂については、DPP-4iBPの診断および標準的治療法を示すためのガイドライン補遺版（案）を作成し、GPP診療の実態とガイドラインの普及に関する調査を行った。レジストリの構築についても各疾患で進んでおり、OCAでは250症例に到達し、HAEについては情報通信技術を利用した患者参加型のレジストリを構築し、我が国における診療の実情を正確に把握し、その課題が明らかになってきている。

さらに、新規治療の準備に向けた取り組みとして、本研究班の活動と協調して進められた、ステロイド治療抵抗性の天疱瘡患者を対象としたリツキシマブの医師主導試験が終了し、難治性天疱瘡に対してリツキシマブの保険適用が拡大となった。また、症候性魚鱗癬の一病型であるネザートン症候群を対象とした臨床観察研究を行い、IL-4/IL-13経路を阻害するデュピルマブが奏功し、ネザートン症候群の毛髪症状と皮膚症状を大きく改善できたことを報告した。天疱瘡、先天性魚鱗癬患者のQOL向上に資する成果と考えられる。

最終年度となる2022年度は、昨年度まで各疾患で推し進めてきた、全国調査等による疫学動向の統合的な分析、全国の患者レジストリの拡充、関連学会や患者会のサポ

ート等を通じた継続的な医療情報提供と啓発をまとめ上げ、患者の治療に有用となる新規治療の準備に繋げることで、稀少難治性皮膚疾患対策に貢献できるような研究活動を展開していく。

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

- ① Zhao WL, Ishii K, Egami S, Xu Z, Funakoshi T, Takahashi H, Tanikawa A, Ishiko A, Amagai M, Yamagami J. Analysis of clinical characteristics, prognosis and antibody pathogenicity of pemphigus patients positive for anti-desmoglein IgG autoantibodies in remission: a retrospective cohort study. J Eur Acad Derm Venereol. 36: 271-278, 2022.

2. 学会発表

- ① 八代聖, 舩越建, 高橋勇人, 富田亮, 齋藤泰子, 山上淳, 天谷雅行. 難治性天疱瘡に対するリツキシマブ治療の長期的な効果に関する検討. 第43回水疱症研究会. 令和4年1月21日 高知+Web 開催

～類天疱瘡（後天性表皮水疱症を含む）～

1. 論文発表

- ① Sugiyama S, Yamamoto T, Aoyama Y: Neutrophil to lymphocyte ratio is predictive of severe complications and mortality in patients with dipeptidyl peptidase-4 inhibitor-associated bullous pemphigoid: A retrospective longitudinal observational study. J Am Acad Dermatol. 2021 May 29:S0190-9622(21)01037-9. doi: 10.1016/j.jaad.2021.05.043.
- ② Aoyama Y, Sugiyama S, Katayama C, Kamiya K: Risk factors for cytomegalovirus reactivation in autoimmune bullous disease

patients on immunosuppressive therapy. *Australas J Dermatol*. 2021 May;62(2):e343-e344. doi: 10.1111/ajd.13528. Epub 2021 Jan 13

- ③ Yoshimoto N, Takashima S, Kawamura T, Inamura E, Sugai T, Ujiie I, Natsuga K, Nishie W, Shimizu H, Ujiie H: A case of nonbullous pemphigoid induced by IgG4 autoantibodies targeting BP230. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021; 35: e282-e285. doi: 10.1111/jdv.17044.
- ④ Yoshimoto N, Ujiie I, Inamura E, Natsuga K, Nishie W, Shimizu H, Ujiie H: A case of mucous membrane pemphigoid with anti-BP230 autoantibodies alone. *Int J Dermatol* 2021; 60: e92-e94. doi: 10.1111/ijd.15195.
- ⑤ Ujiie H, Yamagami J, Takahashi H, Izumi K, Iwata H, Wang G, Sawamura D, Amagai M, Zillikens D: The pathogenesis of pemphigus and pemphigoid diseases. *J Dermatol Sci* 46: 154-163, 2021. doi: 10.1016/j.jdermsci.2021.11.003.
- ⑥ Iwamoto Y, Anno T, Koyama K, Kawasaki F, Kaku K, Tomoda K, Sugiyama S, Aoyama Y, Kaneto H: Case Report: Appearance of Various Disease-Specific Antibodies After the Onset of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor-Associated Bullous Pemphigoid. *Front Immunol*. 2022 Mar 3;13:843480. doi: 10.3389/fimmu.2022.843480. eCollection 2022.
- ⑦ Sugiyama S, Yamamoto T, Aoyama Y: Clinical features of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor-associated bullous pemphigoid in Japan: A nationwide retrospective observational study. *J Dermatol*, in press

2. 学会発表

- ① Sugiyama S, Yamamoto T, Aoyama Y: Occurrence of immune

reconstitution inflammatory syndrome can be predicted by cytokine profiles in DPP-4i-associated bullous pemphigoid, 46th annual meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology

～膿疱性乾癬～

1. 論文発表

- ① Yasuno S, Ansai O, Hayashi R, Nakamura S, Shimomura Y. Evidence for a dominant-negative effect of a missense mutation in the SERPING1 gene responsible for hereditary angioedema type I. *J Dermatol*, 48(8):1243-1249, 2021.

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の横断的調査. 第37回日本臨床皮膚科医会総会・臨床学術大会 (2021年4月24～25日, 東京)
- ② 鬼束真美, 須田孝博, 田中由華, 安野秀一郎, 浅野伸幸, 山口道也, 下村 裕. 当科で経験した汎発性膿疱性乾癬の4例. 第73回日本皮膚科学会西部支部学術大会 (2021年10月30日, 宮崎市) .
- ③ 橋本紗和子, 鬼束真美, 下村 裕. 過去3年間に当科で経験した弾性線維性仮性黄色腫患者3例の報告. 第73回日本皮膚科学会西部支部学術大会 (2021年10月30日, 宮崎市) .
- ④ Yasuno S, Ansai O, Nakamura S, Shimomura Y. Evidence for a dominant-negative effect of a missense mutation in the SERPING1 gene responsible for hereditary angioedema type I. 第46回日本研究皮膚科学会年次総会 (2021年12月3日, web開催) .
- ⑤ 久本岳史, 杉本紘子, 下村 裕, 中村好貴. 遺伝性血管性浮腫 (Hereditary angioedema: HAE) I型の1例. 第187回日本皮膚科学会山口地方会 (2022年3月6日, 山口大学) .

～表皮水疱症～

1. 論文発表

- ① 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*. 2021 Apr;48(4):e194-e195. doi: 10.1111/1346-8138.15798. Epub 2021 Feb 20.
- ② Kimura Y, Tanemura A, Hanaoka Y, Kiyohara E, Wataya-Kaneda M, Fujimoto M, Tamai K, Tamari K, Seo Y, Ogawa K. Successful High-Dose Radiation Treatment for Chemo-Resistant Oral Squamous Cell Carcinoma in a Kindler's Syndrome Patient. *Ann Dermatol*. 2021 Aug;33(4):382-384. doi: 10.5021/ad.2021.33.4.382. Epub 2021 Jul 1.
- ③ Li YT, Yamazaki S, Takaki E, Ouchi Y, Kitayama T, Tamai K. PDGFR α lineage origin directs monocytes to trafficking proficiency to support peripheral immunity. *Eur J Immunol*. 2022 Feb;52(2):204-221. doi: 10.1002/eji.202149479. Epub 2021 Nov 15.
- ④ Natsuga K, Shinkuma S, Hsu CK, Fujita Y, Ishiko A, Tamai K, McGrath JA. Current topics in Epidermolysis bullosa: Pathophysiology and therapeutic challenges. *J Dermatol Sci*. 2021 Dec;104(3):164-176. doi: 10.1016/j.jdermsci.2021.11.004.
- ⑤ Takaki S, Shimbo T, Ikegami K, Kitayama T, Yamamoto Y, Yamazaki S, Mori S, Tamai K. Generation of a recessive dystrophic epidermolysis bullosa mouse model with patient-derived compound heterozygous mutations. *Lab Invest*. 2022 Feb 12. doi: 10.1038/s41374-022-00735-5.

Online ahead of print.

2. 学会発表

- ① 玉井克人 表皮水疱症：最新の治療戦略、第120回日本皮膚科学会総会、2021年6月10日、横浜（教育講演）
- ② 玉井克人 血液間葉系細胞の集積による非瘢痕性機能的組織再生メカニズム、第42回日本炎症・再生医学会、2021年7月7日、Web開催（シンポジウム）
- ③ 玉井克人 再生誘導医薬開発のためのエコシステム構築、第39回日本骨代謝学会学術集会、2021年10月8日、Web開催（シンポジウム）
- ④ 玉井克人 表皮水疱症に対する再生誘導医薬開発、日本人類遺伝学会第66回大会、2021年10月14日、横浜&Web開催（シンポジウム）
- ⑤ 玉井克人 表皮水疱症治療の現状と展望、第85回日本皮膚科学会東京支部学術大会、2021年11月13日、東京&Web開催（シンポジウム）
- ⑥ 玉井克人 一般演題 8 「色素異常・遺伝性疾患①」（座長）、第72回日本皮膚科学会中部支部学術大会、2021年11月20日、奈良&Web開催（シンポジウム）
- ⑦ 玉井克人 新規創薬モダリティとしての再生誘導医薬～表皮水疱症治療薬開発を目指して～、第43回水疱症研究会、2022年1月22日、高知（特別講演）
- ⑧ 玉井克人 栄養障害型表皮水疱症を対象とした遺伝子導入自己間葉系幹細胞による高効率かつ低侵襲性遺伝子治療法開発、第21回日本再生医療学会総会、2022年3月17日、Web開催（シンポジウム）
- ⑨ 玉井克人 再生誘導医薬による表皮幹細胞再生メカニズム、第21回日本再生医療学会総会、2022年3月18日、Web開催（シンポジウム）
- ⑩ 黒沢美智子、天谷雅行、山上淳、池田志孝、秋山真志、武藤剛、横山和仁：難病法施行前後の天疱瘡医療受給者疫学像の変化。第32回日本疫学会総会、web開催、2022年1月。
- ⑪ 森 志朋, 外村 香子, 神尾 祥子, 政岡 安秀, 多田 由希夫, 種村 篤, 久

保 亮治, 石河 晃, 藤本 学, 玉井 克人: 栄養障害型表皮水疱症患者を対象としたレダセムチドの第2相臨床試験. 第120回日本皮膚科学会総会. 2021年6月

- ⑫ 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: 自家培養表皮ジェイス®で良好な潰瘍縮小を得た、中等症型劣性栄養障害型表皮水疱症の2例. 第47回皮膚かたち研究学会学術大会. web開催 2021年7月
- ⑬ 石河 晃: 表皮水疱症の最新の分類と診断法. 第120回日本皮膚科学会総会. 2021年6月 横浜 (教育講演)
- ⑭ 石河 晃: 表皮水疱症の診断と治療最前線. 第45回日本小児皮膚科学会学術大会. 2021年7月東京, (教育講演)
- ⑮ 石河 晃: 表皮水疱症 Update. (スポンサーセミナー) 日本皮膚科学会第397回福岡地方会. WEB開催. 2021年. 7月
- ⑯ 石河 晃: 表皮水疱症の分類と診断 Update. 第85回日本皮膚科学会東京支部学術大会. 2021年11月東京 (シンポジウム)

～先天性魚鱗癬～

1. 論文発表

- ① Murase Y, Takeichi T, Tanahashi K, Marumo Y, Suzuki Y, Nakamura S, Akiyama M. Cutaneous extramedullary hematopoiesis in a patient with secondary myelofibrosis due to MPL gene mutation. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021 Apr;35(4):e257-e259.
- ② Murase Y, Takeichi T, Shibata T, Muro Y, Akiyama M. Darier's disease with epilepsy in an elderly patient after surgery for aortic dissection. *J Dermatol*. 2021 Apr;48(4):e169-e170.
- ③ Murase C, Takeichi T, Sugiura K, Akiyama M. Acute generalized exanthematous pustulosis triggered by acetaminophen in an IL36RN variant heterozygote. *J Dermatol*. 2021 Apr;48(4):e186-e187.
- ④ Takeuchi S, Takeichi T, Ito Y, Tanahashi K, Muro Y, Ogi T, Akiyama M. Identification of a novel

causative mutation in KRT1 in diffuse palmoplantar keratoderma, facilitated by whole-exome sequencing. *Eur J Dermatol*. 2021 Apr 1;31(2):264-265.

- ⑤ Ito Y, Takeichi T, Igari S, Mori T, Ono A, Suyama K, Takeuchi S, Muro Y, Ogi T, Hosoya M, Yamamoto T, Akiyama M. MEDNIK-like syndrome due to compound heterozygous mutations in AP1B1. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021 May;35(5):e345-e347.
- ⑥ Murase C, Takeichi T, Taki T, Yoshikawa T, Suzuki A, Ogi T, Suga Y, Akiyama M. Successful dupilumab treatment for ichthyotic and atopic features of Netherton syndrome. *J Dermatol Sci*. 2021 May;102(2):126-129.
- ⑦ Kaibuchi-Ando K, Takeichi T, Ito Y, Takeuchi S, Yamashita Y, Yamada M, Muro Y, Ogi T, Akiyama M. Odontogenic keratocysts are an important clue for diagnosing basal cell nevus syndrome. *Nagoya J Med Sci*. 2021 May;83(2):393-396.
- ⑧ Murase C, Takeichi T, Nomura T, Ogi T, Akiyama M. Hereditary Mucoepithelial Dysplasia and Autosomal-Dominant IFAP Syndrome Is a Clinical Spectrum Due to SREBF1 Variants. *J Invest Dermatol*. 2021 Jun;141(6):1596-1598.
- ⑨ Miyauchi T, Suzuki S, Takeda M, Peh JT, Aiba M, Natsuga K, Fujita Y, Takeichi T, Sakamoto T, Akiyama M, Shimizu H, Nomura T. Altered replication stress response due to CARD14 mutations promotes recombination-induced revertant mosaicism. *Am J Hum Genet*. 2021 Jun 3;108(6):1026-1039.
- ⑩ Ikeya S, Takeichi T, Taki T, Muro Y, Ogi T, Akiyama M. Paradoxical Reaction in a Patient with Hidradenitis Suppurativa Undergoing Adalimumab Treatment. *Acta Derm Venereol*. 2021 Jun 28;101(6):adv00484.
- ⑪ 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 cells in adults with dystrophic epidermolysis bullosa: a phase 1/2 open-label study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021 Aug;35(8):e528-e531.
- ⑫ Yamashita Y, Taki T, Takeichi T, Okumura M, Mori S, Ito Y, Ogi T, Yamada M, Akiyama M. Cutaneous malignant melanoma in an elderly patient with intermediate junctional epidermolysis bullosa. *J Dermatol*. 2021 Aug;48(8):e384-e385.
- ⑬ Ito Y, Takeichi T, Ikeda K, Tanahashi K, Yoshikawa T, Murase Y, Muro Y, Kawakami Y, Nakamura Y, Matsuyama K, Muto J, Oiso N, Morizane S, Sugiura K, Suga Y, Seishima M, Kawada A, Ogi T, Akiyama M. Updated allele frequencies of SERPINB7 founder mutations in Asian patients with Nagashima-type palmoplantar keratosis/keratoderma. *J Dermatol Sci*. 2021 Aug;103(2):116-119.
- ⑭ 村瀬 友哉, 武市 拓也, 棚橋 華奈, 秋山 真志, 川本 明音, 石川 准子, 奥野 友介, 高間 寛之, 清水 映里, 荻 朋男. 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変化, 角化症研究会記録集. 35 巻 Page8-11 (2021.08)
- ⑮ 水谷 陽子, 藤井 建人, 川村 美保, 丹羽 宏文, 清島 真理子, 大西 秀典, 武市 拓也, 秋山 真志. 当院で経験した CARD14 関連乾癬の 3 例, 角化症研究会記録集. 35 巻 Page86-91(2021.08)
- ⑯ 加藤 壘, 木村 有太子, 金子 高英, 高森 建二, 須賀 康, 武市 拓也, 秋山 真志. 露光部を中心に再燃がみられた毛孔性紅色糠疹(V型)の 1 症例, 角化症研究会記録集 35 巻 Page92-96(2021.08)
- ⑰ Midorikawa H, Kiniwa Y, Minagawa A, Osawa K, Shirai T, Sano T, Nakamura K, Ashida A, Ueno KI, Takeichi T, Akiyama M, Okuyama R. Case of annular pustular psoriasis/circinate erythematous psoriasis induced by hydroxychloroquine in a patient with systemic lupus erythematosus: Possible association with CARD-14 mutation. *J Dermatol*. 2021 Sep;48(9):e440-e442.
- ⑱ Takahashi N, Takeichi T, Nishida T, Sato J, Takahashi Y, Yamamura M, Ogi T, Akiyama M. Extensive Multiple Organ Involvement in VEXAS Syndrome. *Arthritis Rheumatol*. 2021 Oct;73(10):1896-1897.
- ⑲ Nozaki H, Iinuma S, Komatsu S, Hashimoto Y, Shibaki H, Takeichi T, Ishii N, Akiyama M, Honma M, Ishida-Yamamoto A. A case of generalised pustular psoriasis with bullous pemphigoid showing spongiform pustule of Kogoj with eosinophils. *Eur J Dermatol*. 2021 Oct 1;31(5):660-662.
- ⑳ Takeichi T, Lee JYW, Okuno Y, Miyasaka Y, Murase Y, Yoshikawa T, Tanahashi K, Nishida E, Okamoto T, Ito K, Muro Y, Sugiura K, Ohno T, McGrath JA, Akiyama M. Autoinflammatory Keratinization Disease With Hepatitis and Autism Reveals Roles for JAK1 Kinase Hyperactivity in Autoinflammation. *Front Immunol*. 2022 Jan 3;12:737747.
- 21 Zimmer SE, Takeichi T, Conway DE, Kubo A, Suga Y, Akiyama M, Kowalczyk AP. Differential Pathomechanisms of Desmoglein 1 Transmembrane Domain Mutations in Skin Disease. *J Invest Dermatol*. 2022 Feb;142(2):323-332.e8.
- 22 Takeuchi S, Takeichi T, Koike Y, Takama H, Tanahashi K, Okuno Y, Ishii N, Muro Y, Ogi T, Suga Y, Akiyama M. Mutations in SAM syndrome and palmoplantar keratoderma patients suggest genotype/phenotype correlations in DSG1 mutations. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022 Mar;36(3):e215-e218.

2. 学会発表

- ① Takeichi T, Hirabayashi T, Miyasaka Y, Kawamoto A, Okuno Y, Taguchi S, Tanahashi K, Murase C, Takama H, Tanaka K, Boeglin WE, Calcutt MW,

- Watanabe D, Kono M, Muro Y, Ishikawa J, Ohno T, Brash AR, Akiyama M. SDR9C7 catalyzes the critical dehydrogenation of acylceramides for skin barrier formation. The 79th Annual Meeting of the Society for Investigative Dermatology, 2021/5/5-8
- ② 鈴木 由以佳, 棚橋 華奈, 武市 拓也, 河野 通浩, 秋山 真志, 小粥 雅明. 遺伝性対側性色素異常症の孤発例. 第120回日本皮膚科学会総会, 2021/6/10-13
- ③ 棚橋 華奈, 武市 拓也, 秋山 真志. 表皮脂質関連遺伝子の異常による先天性魚鱗癬の病態解明と新規治療法の開発. 第120回日本皮膚科学会総会, 2021/6/10-13
- ④ 竹内 想, 武市 拓也, 小池 雄太, 高間 寛之, 棚橋 華奈, 奥野 友介, 石井 文人, 室 慶直, 荻 朋男, 須賀 康, 秋山 真志. DSG1 遺伝子変異による2つの皮膚疾患: その臨床像と形態学. 第47回皮膚かたち研究学会学術大会, 2021/7/10-11
- ⑤ 有沢 友希, 武市 拓也, 伊藤 靖敏, 棚橋 華奈, 室 慶直, 荻 朋男, 秋山 真志. 経過観察中に水疱性類天疱瘡を発症したMVD 遺伝子変異を有する高齢発症の汗孔角化症の2例. 第17回加齢皮膚医学研究会, 2021/8/21-22
- ⑥ Taki T, Tanahashi K, Takeichi T, Yoshikawa T, Murase Y, Sugiura K, Akiyama M. Effect of topical minoxidil on autosomal recessive woolly hair/hypotrichosis caused by LIPH mutations. 第35回表皮細胞研究会, 2021/10/2
- ⑦ 長井 拓哉, 菅沼 睦美, 松本 和彦, 武市 拓也, 秋山 真志, 河野 通浩. KRT1 遺伝子変異による表皮融解性母斑の1例. 第36回角化症研究会, 2021/11/6
- ⑧ 伊藤 靖敏, 武市 拓也, 棚橋 華奈, 吉川 剛典, 村瀬 友哉, 室 慶直, 池田 賢太, 森実 真, 川上 佳夫, 中村 保夫, 清島 真理子, 武藤 潤, 大磯 直毅, 川田 暁, 杉浦 一充, 須賀 康, 荻 朋男, 秋山 真志. 14例の長島型掌蹠角化症における、SERPINB7 創始者変異のアレル頻度の解析. 第36回角化症研究会, 2021/11/6
- ⑨ 鈴木 由以佳, 武市 拓也, 棚橋 華奈, 室 慶直, 須賀 康, 秋山 真志. KRT2 の mutation hotspot に変異を有する、表皮融解性魚鱗癬の1家系. 第36回角化症研究会, 2021/11/6
- ⑩ 藤田 靖幸, 野原 拓馬, 高島 翔太, 夏賀 健, 足立太起, 吉田 憲司, 新熊 悟, 武市 拓也, 中村 秀樹, 和田 理, 秋山 真志, 石河 晃, 清水 宏. 成人栄養障害型表皮水疱症患者を対象とした Muse 細胞製剤 CL2020 の国内 1/2 相試験: 52 週までの安全性の検討. 第72回日本皮膚科学会中部支部学術大会, 2021/11/20-21
- ⑪ 池田 賢太, 森実 真, 伊藤 靖敏, 武市 拓也, 秋山 真志. 点状掌蹠角化症の1例. 第72回日本皮膚科学会中部支部学術大会, 2021/11/20-21
- ⑫ 松本 香奈枝, 金子 栄, 竹内 想, 武市 拓也, 秋山 真志. 遺伝子解析で確定診断に至った Vorner 型掌蹠角化症の親子例. 第72回日本皮膚科学会中部支部学術大会, 2021/11/20-21
- ⑬ 尾崎 雅史, 葉山 惟大, 長野 伸彦, 土方 みどり, 棚橋 華奈, 武市 拓也, 秋山 真志, 藤田 英樹. 表皮融解性魚鱗癬の1例. 第72回日本皮膚科学会中部支部学術大会, 2021/11/20-21
- ⑭ Miyauchi T, Suzuki S, Takeda M, Peh JT, Aiba M, Natsuga K, Fujita Y, Takeichi T, Sakamoto T, Akiyama M, Shimizu H, Ujiie H, Nomura T. Altered replication stress response due to CARD14 mutations induces somatic genetic reversion. The 46th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, 2021/12/3-5
- ⑮ Yoshikawa T, Takeichi T, Ogi T, Akiyama M. Psoriasis-like skin lesions in a patient carrying MEFV variants. The 46th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, 2021/12/3-5
- ⑯ Takeuchi S, Takeichi T, Koike Y, Takama H, Tanahashi K, Okuno Y, Ishii N, Muro Y, Ogi T, Suga Y, Akiyama M. Mutations in SAM syndrome and palmoplantar keratoderma patients suggest genotype/phenotype

correlations in DSG1 mutations. The 46th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, 2021/12/3-5

- ①⑦ Murase C, Takeichi T, Nomura T, Ogi T, Akiyama M. Hereditary mucoepithelial dysplasia/autosomal-dominant IFAP syndrome is a clinical spectrum due to SREBF1 variants. The 46th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, 2021/12/3-5
- ①⑧ Ito Y, Takeichi T, Ikeda K, Tanahashi K, Yoshikawa T, Murase Y, Muro Y, Kawakami Y, Nakamura Y, Matsuyama K, Muto J, Oiso N, Morizane S, Sugiura K, Suga Y, Seishima M, Kawada A, Ogi T, Akiyama M. Updated allele frequencies of SERPINB7 founder mutations in Asian patients with Nagashima-type palmoplantar keratosis/keratoderma. The 46th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, 2021/12/3-5

～弾性線維性仮性黄色腫～

1. 論文発表

- ① Iwanaga A, Utani A, Murota H et al: Clinical guidelines for pseudoxanthoma elasticum (2017), J Dermatol 2022, 49(3): e91-e98
- ② Yamazaki Y, Iwanaga A, Murota H et al: A possible case of pseudoxanthoma elasticum (PXE) with histopathological features of PXE-like papillary dermal elastolysis. J Dermatol 2021, 48(6): e265-e266
- ③ 中島真帆, 岩永 聡, 室田浩之ほか: 弾性線維性仮性黄色腫に合併した蛇行性穿孔性弾力線維症, 西日本皮膚科, 2021, 83(2): 93-94
- ④ 石橋 智, 岩永 聡, 室田浩之ほか: 遺伝子検索でヘテロ接合型変異が確認された弾性線維性仮性黄色腫の1例, 皮膚科の臨床, 2021, 63(5): 656-660
- ⑤ 岩永 聡, 室田浩之: 【フレッシューズ特集: 日常診療のコツとヒント-基本に立ち返って考えよう】(Part2)ベテランも復習したい検査の基本とコツ

(解説 13) 遺伝子診断, Visual Dermatology, 2021, 20(4): 410-413

2. 学会発表

なし

～眼皮膚白皮症～

1. 論文発表

- ① Fernández A, Hayashi M, Garrido G, Montero A, Guardia A, Suzuki T, Montoliu L: Genetics of non-syndromic and syndromic oculocutaneous albinism in human and mouse. Pigment Cell Melanoma Res. 34(4): 786-799, 2021
- ② Saito T, Okamura K, Kosaki R, Wakamatsu K, Ito S, Nakajima O, Yamashita H, Hozumi Y, Suzuki T: Impact of a SLC24A5 variant on the retinal pigment epithelium of a Japanese patient with oculocutaneous albinism type 6. Pigment Cell Melanoma Res. 35(2): 212-219, 2022
- ③ Nagatani K, Okamura K, Katagiri K, Ono R, Nishigori C, Araki Y, Saito T, Hozumi Y, Suzuki T: Report of two Japanese patients with piebaldism including a novel mutation in KIT. J Dermatol. 48(2):e94-e95, 2021
- ④ 鈴木民夫: Hermansky-Pudlak 症候群患者における遺伝カウンセリング. 皮膚病診療. 44(3):205-209, 2022

2. 学会発表

- ① 鈴木民夫, 岡村 賢, 齋藤 亨, 荒木勇太, 穂積 豊: 当科における色素異常症遺伝子スクリーニングについて, 第393回日本皮膚科学会山形地方会, 2021年4月29日
- ② 鈴木民夫: 教育講演 52: 最新の色素異常症遺伝子解析 第120回日本皮膚科学会総会, パシフィコ横浜: 横浜市, 2021年6月10-13日
- ③ 鈴木民夫: 教育講演 2: 眼皮膚白皮症の分子メカニズムと患者指導 第45回日本小児皮膚科学会学術大会, ウェスティンホテル東京, 東京, 2021年7月3・4日
- ④ 鈴木民夫: 教育セミナー: 色素異常症に関わる最近の話題: 色白, 白斑, 色素斑

日本皮膚科学会長崎地方会第 345 回例会、2021 年 7 月 25 日

3. その他
なし

- ⑤ 鈴木民夫、その他：日本人の眼皮膚白皮症 6 型（OCA6）：マウスモデルによる *SLC24A5* 遺伝子の機能解析、日本人類遺伝学会第 66 回大会、2021 年 10 月、web 開催

～遺伝性血管性浮腫～

1. 論文発表

- ① Morioka S, Takahagi S, Reo Kawano, Atsushi Fukunaga, Susumu Harada, Isao Ohsawa, Koji Masuda, Reiko Irifuku, Hitomi Yokobayashi, Yoshikazu Kameyoshi, Akio Tanaka, Saho Tamari, Michihiro Hide:A validation study of the Japanese version of the Angioedema Activity Score (AAS) and the Angioedema Quality of Life Questionnaire (AE-QoL). Allergol Int 70:471-479, 2021.

2. 学会発表

- ① 田中暁生：遺伝性血管性浮腫（HAE）の診断と治療の進化。第 70 回日本アレルギー学会学術大会（横浜）。2021. 10. 10
- ② 森桶 聡、田中暁生、齋藤怜、松原大樹、秀道広、加藤和人、山崎千里、古結敦士、濱川菜桜、磯野萌子、相京辰樹、山本バーバリアン、松村泰志、武田理宏、真鍋史朗：遺伝性血管性浮腫の患者参加型臨床研究 (RUDY Japan) の構築。第 70 回日本アレルギー学会学術大会（横浜）。2021. 10. 10

～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

令和3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

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	高橋 勇人	慶應義塾大学医学部皮膚科学教室	准教授
研究分担者	山上 淳	東京女子医科大学皮膚科	准教授

研究要旨

患者血清中のデスモグレイン (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、病変が見られない寛解になった症例でも、一部において血清から抗 Dsg 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および血清学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 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 ($p=0.004$)。PG で病勢の強い活動期と寛解期が比較できた 33 例では、全例で寛解期の血清抗 Dsg 抗体価が活動期より低下していた。また、Dsg/デスモコリン (Dsc) ビーズ凝集解析を用いた病原性評価で、活動期に比べて寛解期の血清では有意にビーズ凝集阻害効率が低下していた ($p<0.001$)。ただし、寛解期の血清でも 9 例中 7 例で依然として病原性を有しており、抗 Dsg 抗体の抗体価をそろえて病原性を評価すると、活動期と寛解期ではほぼ同等であることがわかった。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。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、血清抗体価に応じて水疱形成能力も低下していることなどが示唆され、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、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のか、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用と考えられる。

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。

また、Dsg3 および Dsc3 組み換え蛋白で表面をコーティングした磁気ビーズを用いて、その凝集を阻害する効率を評価することにより、尋常性天疱瘡患者の活動期と寛解期の血清中に含まれる自己抗体の水疱作成能力 (病原性) の比較を行った。

(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にて審査され、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 $\pm$ 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 219.1 ± 881.1 、 667.3 ± 339.0 、 $p=0.009$)、ELISA では有意な差はなかった (それぞれ 206.9 ± 133.8 、 497.2 ± 856.2 、 $p=0.163$)。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。

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。しかし臨床の現場では、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%) で実施されており、PG では 72 例中 68 例 (94.4%)、NG では 60 例中 59 例 (98.3%) となっていた。患者は、寛解後 70.1 ± 46.4 ヶ月 (平均 $\pm$ 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、ステロイドが中止できているかに注目すると、PG では 11/68 例 (16.2%) と、NG での 23/59 例 (39.0%) に比べて有意に少なかった ($p=0.004$)。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 23.5% [16/68 例]、30.5% [18/59 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 $\pm$ 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 $\pm$ SD : 418.7 ± 310.8 、 297.2 ± 262.6 、 $p=0.453$)。

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下し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、活動期と寛解期の血清が比較できた PG 群の 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 $\pm$ 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。

PG 群の症例において検出された抗 Dsg 抗体に病原性があるかどうかを検証するため、Dsg3 および Dsc3 組み換え蛋白でコーティングしたビー

ズ凝集解析を実施した。活動期と寛解期の両方の血清から抗 Dsg3 抗体が検出された症例が 9 例 (MDPV 4 例、MCPV 5 例) あり、いずれも抗 Dsg3 抗体価が高い活動期では、Dsg3/Dsc3 ビーズの凝集を阻害する効率 (病原性) が高かった。一方で、寛解期においても 7/9 例

(77.8%) の血清が Dsg3/Dsc3 ビーズ凝集の阻害能力を示した。ただし同量の血清を比較すると、寛解期における凝集阻害効率 (病原性) は活動期に比べて有意に減少していた (平均±SD: 79.9±12.4, 34.5±28.0, $p<0.001$)。

上記 9 例のすべてで活動期における抗 Dsg3 抗体価は寛解期よりも高いので、抗体の量による差と考えることができる。次に、ほぼ等量の抗 Dsg3 抗体の病原性を比較するために、ELISA 法で抗体価が 15%以内の差になるように活動期の血清を希釈した。ほぼ同等の抗 Dsg3 抗体価に調整された活動期と寛解期の血清を比較すると、9 例すべてでほぼ同水準の Dsg3/Dsc3 ビーズ凝集阻害効率を示した (平均±SD: 26.2±34.4, 34.5±28.0, $p = 0.081$)。この結果は、等量の抗 Dsg3 抗体の病原性は、活動期と寛解期で差が見られないことを示唆している。

D. 考察

本研究から、寛解期に血清自己抗体価が陽性となった天疱瘡患者の特徴と予後など、多くの重要な知見が得られた。

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わかる。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瘡患者が、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 ($p=0.065$)。

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。一方で、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。

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 Dsg 抗体価は、すべての症例で活動期よりも低下していたことは、ELISA 法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。

寛解期に血清抗 Dsg 抗体が検出された際の最も重要な問題の 1 つは、それらに水疱を起こす能力があるか、という点である。今回、血清の病原性を評価するために Dsg/Dsc の相互作用の阻害効果を検出するビーズ凝集アッセイを行った。その結果、寛解期の血清の 77.8% (7/9 例) は、病原性を維持していることが示された。ただし、ビーズ凝集阻害効率 (病原性) は、活動期よりも有意に低下していた。興味深かったのは、ほぼ等量の抗 Dsg 抗体を含むように活動期の血清を調整して、寛解期の血清と比較したところ、ビーズ凝集阻害効率 (病原性) に差が見られなかった点である。寛解期では、血清抗 Dsg 抗体価が活動期に比べて低下している、という結果と総合すると、天疱瘡血清の水疱形成能力において、抗 Dsg 抗体の量 (抗体価) はきわめて重要な要素であると言ってよいだろう。

E. 結論

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、以前の報告を裏づけるものであった。症例の予後調査から、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と考えられること、寛解期では血清抗体価に応じて水疱形成能力も低下していることなどが示唆され、寛解期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。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Zhao WL, Ishii K, Egami S, Xu Z, Funakoshi T, Takahashi H, Tanikawa A, Ishiko A, Amagai M, Yamagami J.
Analysis of clinical characteristics, prognosis and antibody pathogenicity of pemphigus patients positive for anti-desmoglein IgG autoantibodies in remission: a retrospective cohort study.
J Eur Acad Derm Venereol. 36: 271-278, 2022.

2. 学会発表

八代聖, 船越建, 高橋勇人, 富田亮, 齋藤泰子, 山上淳, 天谷雅行.
難治性天疱瘡に対するリツキシマブ治療の長期的な効果に関する検討.
第 43 回水疱症研究会. 令和 4 年 1 月 21 日 高知+Web 開催
(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

令和3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

DPP-4 阻害薬関連水疱性類天疱瘡の治療ガイドラインの提案と
免疫チェックポイント阻害薬関連類天疱瘡の全国調査

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

類天疱瘡（後天性表皮水疱症を含む）診療ガイドラインの作成以後、DPP-4 阻害薬関連水疱性類天疱瘡（DPP-4iBP）の報告が相次ぎ、疫学的には DPP-4 阻害薬は水疱性類天疱瘡（BP）発症のリスク因子である。しかし発症病態は不明な点が多く、実態調査に基づいたマネジメント法の提案が実臨床の場で必要とされている。難治性疾患政策研究事業の一環として行った BP を対象とした全国調査結果を勘案し、DPP-4iBP の診断および標準的治療法を示すためのガイドライン補遺版（案）を作成した。今後正式なガイドライン補遺版としての発表を目標とする。また近年、免疫チェックポイント阻害剤投与に伴う類天疱瘡の報告が増えてきているが、国内での実態は未調査である。今後、本症の実態把握および診療ガイドラインの最適化に資するデータを収集するため、全国実態調査を計画しており、調査票を作成した。

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広く使用されている薬剤である。2011年に初めて DPP4i 使用中に発症した水疱性類天疱瘡（DPP-4iBP）が報告されて以来、2016年に DPP-4i と BP 発症の関連性は疫学的に証明され、同様の報告が各国からなされた。しかし発症機序は不明な点が多い。また、発症後内服を中止して軽快する群と、悪化して合併症を発症するなど、予後に多様性がある。

我々は、厚生労働省難治性皮膚疾患克服研究事業として、2017年に「類天疱瘡（後天性表皮水疱症を含む）診療ガイドライン」を作成した。それ以後、DPP-4iBP の報告は増加し知見が集積されつつあることから、DPP-4iBP の現時点での標準的な診断と治療ガイドラインを提示することを目的とした。

また、類天疱瘡の新たなリスク因子として、免疫チェックポイント阻害薬（ICI）が注目されている。ICI は、様々な免疫細胞の働きを抑制する PD-1 や PD-L1、CTLA-4 を阻害することで、がん細胞に対する免疫を活性化・持続させる薬剤である。大きな効果が得られる一方、多くの症例で副作用として免疫関連副作用（irAE）が生じる。irAE は多くの臓器がターゲットとなるが、皮膚にも紅斑や白斑な様々な症状を来とし得る。近年、ICI 投与後に生じた類天疱瘡（ICI 関連類天疱瘡）の報告が増加しており発症頻度は ICI 投与患者の約 0.4~1%との報告もあり、その病態や発症リスク因子、適切な対処方法を明らかにすることが喫緊の課題となっている。そのため、国内での状況を把握すべく全国調査を行う予定で、今年度は調査票を作成した。

B. 研究方法

【DPP-4iBP の治療ガイドラインの提案】

1) 対象：日本皮膚科学会専門医主研修施設および専門医研修施設において、2016年1月1日から同年12月31日までの間に BP と診断された患者である。DPP4 阻害薬（グラクティブ、ジャヌビア、エクア、ネシーナ、トラゼンタ、テネリア、スイニー、オングリザ、ザファテック、マリゼブ、リオベル、エクメット）内服歴のある BP 患者（DPP4iBP と定義）とない BP 患者（non-DPP4iBP と定義）の両者が対象で、質問紙法（郵送）を用いて既存情報を収集した。調査票の項目としては、BP 診断時の DPP-4 阻害薬内服の有無と種類、BP 発症年齢、性別、体重、BPDAI、発疹型（炎症型、非炎症型）、抗 BP180NC16a 抗体価、抗 BP180 全長抗体価、抗 BP230 抗体価、治療内容、治療への反応、BP 以外の自己免疫性疾患の合併の有無、経過中の有害事象の有無、BP 診断後の DPP4 阻害剤中止の有無、DPP4 阻害剤中止後の経過、DPP4 阻害剤についての DLST 検査結果、ほか自由記載とした（論文 7）。

2) 全国調査の結果及びこれまでに報告された DPP-4iBP の報告の review を行い、稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班班員である東京女子医科大学皮膚科山上淳医師、慶應義塾大学皮膚科高橋勇人医師の協力を得て、エキスパートによるブラッシュアップ作業を行った。

（倫理面への配慮）

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

【ICI 関連類天疱瘡の全国調査】

ICI 関連類天疱瘡の実態を把握し診療ガイドラインの最適化に資するデータを得るために、以下の Clinical question（CQ）を設定した。

CQ1 どういう患者に ICI 類天疱瘡が生じやすいのか
(患者背景、癌種など) ?
CQ2 ICI を中止すると類天疱瘡は改善するか?
CQ3 ICI を中止すると癌の予後はどうなるか?
CQ4 ICI を使用しながら類天疱瘡を治療した場合、
類天疱瘡は改善するか?
CQ5 ステロイド内服治療を行った場合、癌の予後は
どうか?

これらの CQ の回答が得られるよう考慮して、調査票を作成した。

(倫理面への配慮)

現在、北海道大学病院の IRB 審査に向けて書類作成中である。

【DPP-4iBP の治療ガイドラインの提案】

1) 全国調査

結果①

2016 年において DPP4iBP は BP 全体の 34.1%あり、non-DPP4iBP より男性に多く、非炎症型皮疹の割合が高いことが示された。また治療において 17.6%の DPP4iBP は、DPP-4i の摂取を中止した後、全身性コルチコステロイドおよび/または補助療法を必要とせずに、自然寛解を達成した。自然寛解に要した期間は、平均±SD2.87±2.9 month であった。DPP4iBP はステロイド内服を選択されない傾向にあったが、一方で、DPP4 阻害薬内服の有無は BPD AI と抗 BP180 抗体価に関与せず、DPP4iBP は軽症というわけではなかった (Table1)。

C. 研究結果

Table 1. Characteristics of patient with BP with or without DPP4i use

	Non-DPP-4i-BP (n = 461, 64.7%)	DPP-4i-BP (n = 243, 34.1%)	P-value
Age at diagnosis, years[†]			
Mean	76.6	76.7	0.91
SD, 95% CI	13.9, 75.3–77.8	9.4, 75.5–77.8	
Sex, M:F[‡]	0.84:1	1.9:1	<0.01*
Male, n (%)	210 (45.6)	159 (65.7)	
Female, n (%)	251 (54.4)	83 (34.2)	
BPD AI, mean, SE[†]			
Skin erosions/blisters	23.4, 1.2	27.4, 1.8	0.10
Skin erythema/urticaria	20.7, 1.2	19.1, 1.6	0.17
Mucosal erosions/blisters	1.17, 0.24	0.98, 0.22	0.08
Phenotype of blisters, n (%)[‡]			
Inflammatory	322 (74.5)	141 (59.5)	
Non-inflammatory	63 (14.6)	79 (33.3)	<0.01*
Indeterminate	47 (10.9)	17 (7.2)	
Serum antibody levels			
Anti-BP180 NC16a, n, mean, SE [†]	452, 1,306.6, 277.4	242, 1,245.6, 282.7	0.69
Positive rate (positive ≥9.0, n, %) [‡]	403, 87.4	202, 83.1	0.12
Anti-BP230, n, mean, SE [†]	34, 51.1, 9.6	25, 8.7, 4.2	<0.01*
Treatment, n (%)[‡]			
Systemic corticosteroids	385 (83.5)	188 (77.4)	0.05*
Antibiotics, minocycline	164 (35.6)	100 (41.2)	0.15
Nicotinic acid	139 (30.2)	91 (37.5)	0.05
Immunosuppressants	45 (9.8)	24 (9.9)	0.96
Intravenous immunoglobulin	40 (8.7)	23 (9.5)	0.73
Steroid pulse therapy	25 (5.4)	19 (7.8)	0.21
Dapsone	17 (3.7)	13 (5.3)	0.30
Plasmapheresis	17 (3.7)	10 (4.1)	0.78
Topical steroid therapy	243 (52.7)	145 (59.7)	0.08

[†]Wilcoxon rank sum test, [‡]Pearson's chi-square test, *Statistically significant difference

DPP4i, dipeptidyl peptidase-4 inhibitor; BP, bullous pemphigoid; BPD AI, bullous pemphigoid disease area index; CI, confidence interval; DPP-4i, dipeptidyl peptidase-4 inhibitor; SD, standard deviation; SE, standard error

Table 2. Factors strongly associated with the decision to use systemic corticosteroid and/or adjuvant therapy

	OR	$P > z $	95% CI	
Non DPP-4i BP and DPP-4i BP				
DPP-4i intake				
Yes	1			
No	1.24	0.33	0.8	1.91
BP onset age	1	0.98	0.98	1.02
Sex				
Male	1			
Female	0.88	0.56	0.58	1.34
Serum anti-BP180 NC16a antibodies				
<9.0, negative	1			
≥9.0, positive	2.98	<0.001	1.83	4.87
Phenotype of blisters				
Inflammatory	1.81	<0.05	1.02	3.22
Non-inflammatory	0.55	<0.05	0.31	0.98
Non-DPP4i-BP				
Serum anti-BP180 NC16a antibodies				
<9.0, negative	0.35	<0.01	0.17	0.71
≥9.0, positive	2.87	<0.01	1.41	5.84
Phenotype of blisters				
Inflammatory	2.04	<0.05	1.05	3.97
Non-inflammatory	0.49	<0.05	0.25	0.95
DPP4i BP				
Serum anti-BP180 NC16a antibodies				
<9.0, negative	1			
≥9.0, positive	1			
Phenotype of blisters				
Inflammatory	3.82	<0.001	1.86	7.84
Non-inflammatory	0.26	<0.001	0.13	0.54

結果②

次に、DPP-4i の使用、年齢、性別、血清中の抗 BP180 抗体価、BP の表現型の中から、全身性副腎皮質ホルモンおよび/またはアジュバント療法の選択と強く関連する要因を多変量解析により検討した。治療法をサポーターケア（ステロイド内服を使用しない治療）を選択した群と全身性副腎皮質ホルモン

および/または補助療法を選択した群間で多変量解析したところ、抗 BP180 NC16a 抗体陽性は全身性副腎皮質ホルモンおよび/または補助療法を必要とするオッズ比は高 2.2 であった。一方、DPP4i-BP 以外の非炎症性 BP では、副腎皮質ステロイドやアジュバント療法を必要とするオッズ比は、非 DPP4i-BP、DPP4i-BP とともに 0.49 と 0.26 と低かった（Table 2）。

結果③

DPP-4i として最も多く使用されたのはビルダグリブチン (37.2%)、次いでリナグリブチン (23.8%)、シタグリブチン (13.8%)、テネリグリブチン (12.3%) であった。ビルダグリブチンやリナグリブチンの使用に伴う BP の症例は、同時期の日本での処方頻度を考慮しても頻度が高い結果であった (Table 3)。

Table 3. DPP-4i prescriptions in Japan overall and in this study		
DPP-4i	Tablets prescribed in Japan [†]	Cases with prescriptions in the present study [‡]
	n (%)	n (%)
Sitagliptin	532,801,358 (35.4)	36 (13.8)
Vildagliptin	418,386,614 (27.8)	97 (37.2)
Alogliptin	161,795,141 (10.8)	24 (9.2)
Linagliptin	160,305,844 (10.7)	62 (23.8)
Teneligliptin	119,180,305 (7.9)	32 (12.3)
Anagliptin	68,268,782 (4.5)	5 (1.9)
Saxagliptin	43,604,760 (2.9)	2 (0.8)
Total	1,504,342,804 (100)	261 (100)

DPP-4i, dipeptidyl peptidase-4 inhibitor
[†]Data represent the number of DPP-4i tablets prescribed to Japanese outpatients in 2015, as calculated from receipt data.¹³ [‡]Data represent the number of cases with a DPP-4i prescription (not the number of tablets) in the present study.

2) 類天疱瘡 (後天性表皮水疱症を含む) 診療ガイドライン補遺版 (別添、[関連資料 1](#))

実態調査の結果とこれまでに報告されている論文をレビューして、診療ガイドライン補遺版を作成した。

CQ1. DPP(dipeptidyl peptidase) -4 阻害薬関連水疱性類天疱瘡の臨床像は通常の類天疱瘡と異なるか？

CQ2. 抗 BP180NC16a 抗体が陰性の場合、診断はどうすればよいか？

CQ3. DPP-4 阻害薬の種類によって類天疱瘡の発症頻度は異なるか？

CQ4. DPP-4 阻害薬関連水疱性類天疱瘡を疑ったら、薬剤を中止すべきか？

CQ5. DPP-4 阻害薬関連類天疱瘡は、ステロイド内服が必要か？

各項目に推奨文と解説を加えた。

【ICI 関連類天疱瘡の全国調査】

別添の[関連資料 2](#)のとおり、調査票を作成した。①患者の基本情報、②自己免疫性水疱症と悪性腫瘍に関して、③水疱症治療/経過に関して、④皮疹について、⑤検査結果、⑥病理検査結果、⑦免疫学的検査結果、⑧irAE についての各項目で構成されている。

D. 考察

全国調査の結果より示された DPP-4iBP の特徴としては、男性に多く、全体としては炎症型の病型を示すことが多いが非炎症型皮疹の比率は有意に通常の BP と比較して多かった。しかし、DPP-4 阻害薬内服

の有無は皮疹の重症度に関連しないことも明らかになった。DPP4iBP のマネージメントは、まず DPP4i を中止し、次に BP の重症度に応じてサポーターケアを行うことで自然寛解に至るか判断する必要がある。炎症性皮疹と抗 BP180NC16a 抗体陽性は、ステロイド内服および/または補助療法を必要としたオッズ比が高く、非炎症性 BP はステロイド内服および/または補助療法を必要としたことに対するオッズ比は低かったため、DPP4 阻害薬の経口投与の有無にかかわらず、非炎症性表現型の BP 患者では支持療法で寛解に至る可能性があることが示唆された。DPP4iBP 患者はステロイドによる耐糖能異常のリスクが高いことを考慮しステロイド内服治療や補助療法を開始前に DPP-4i 中止と支持療法を試みることを提案した。全国実態調査の結果は Clinical features of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor-associated bullous pemphigoid in Japan: A nationwide retrospective observational study. として J Dermatol に受理され本邦における実態調査結果と推奨されるマネージメントのスタンスを国際的に発信した。

調査の結果、DPP-4iBP は、症状や重症度が多様であることが明らかにされたこと、合併症の報告があることを考慮して、過去の文献レビューを行い、ガイドライン補遺版を作成した。非炎症型皮疹を示す割合が多いこと、抗 BP180NC16a 抗体が陰性の場合に診断をどうするのか、DPP-4iBP と診断したときに治療をどのようにくみたてるのか、標準的な指針を発表した。

ICI 関連類天疱瘡の調査票を作成したので、今後は本調査票を用いてまずは小規模な予備調査を実施する。得られたデータを見て必要に応じて調査票をブラッシュアップし、改訂した調査票を用いて日本皮膚科学会専門医主研修施設および専門医研修施設を対象とした全国調査を行う予定である。

E. 結論

全国調査や文献レビューの結果より、類天疱瘡 (後天性表皮水疱症を含む) 診療ガイドライン補遺版 (案) を作成した。今後、日本皮膚科学会ガイドライン委員会の審査をうけ、ブラッシュアップを行い完成し、広く公開する予定である。

ICI 関連類天疱瘡の質問票を作成した。今後予備調査および全国調査を行い、類天疱瘡発症時の ICI 投与延期や中止の必要性、類天疱瘡の治療方針や予後について明らかにしていく。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Sugiyama S, Yamamoto T, Aoyama Y: Neutrophil to lymphocyte ratio is predictive of severe

complications and mortality in patients with dipeptidyl peptidase-4 inhibitor-associated bullous pemphigoid: A retrospective longitudinal observational study. J Am Acad Dermatol. 2021 May 29;S0190-9622(21)01037-9. doi: 10.1016/j.jaad.2021.05.043.

2) Aoyama Y, Sugiyama S, Katayama C, Kamiya K: Risk factors for cytomegalovirus reactivation in autoimmune bullous disease patients on immunosuppressive therapy. Australas J Dermatol. 2021 May;62(2):e343-e344. doi: 10.1111/ajd.13528. Epub 2021 Jan 13

3) Yoshimoto N, Takashima S, Kawamura T, Inamura E, Sugai T, Ujiie I, Natsuga K, Nishie W, Shimizu H, Ujiie H: A case of nonbullous pemphigoid induced by IgG4 autoantibodies targeting BP230. J Eur Acad Dermatol Venereol 2021; 35: e282-e285. doi: 10.1111/jdv.17044.

4) Yoshimoto N, Ujiie I, Inamura E, Natsuga K, Nishie W, Shimizu H, Ujiie H: A case of mucous membrane pemphigoid with anti-BP230 autoantibodies alone. Int J Dermatol 2021; 60: e92-e94. doi: 10.1111/ijd.15195.

5) Ujiie H, Yamagami J, Takahashi H, Izumi K, Iwata H, Wang G, Sawamura D, Amagai M, Zillikens D: The pathogenesis of pemphigus and pemphigoid diseases. J Dermatol Sci 46: 154-163, 2021. doi: 10.1016/j.jdermsci.2021.11.003.

6) Iwamoto Y, Anno T, Koyama K, Kawasaki F, Kaku K, Tomoda K, Sugiyama S, Aoyama Y, Kaneto H: Case Report: Appearance of Various Disease-Specific Antibodies After the Onset of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor-Associated Bullous Pemphigoid. Front Immunol. 2022 Mar 3;13:843480. doi: 10.3389/fimmu.2022.843480. eCollection 2022.

7) Sugiyama S, Yamamoto T, Aoyama Y: Clinical features of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor-associated bullous pemphigoid in Japan: A nationwide retrospective observational study. J Dermatol, in press

2. 学会発表

1) Sugiyama S, Yamamoto T, Aoyama Y: Occurrence of immune reconstitution inflammatory syndrome can be predicted by cytokine profiles in DPP-4i-associated bullous

pemphigoid, 46th annual meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology

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3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

膿疱性乾癬の遺伝的背景に関する研究

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学講座	教授
研究分担者	下村 裕	山口大学大学院医学系研究科皮膚科学講座	教授
研究協力者	葉山惟大	日本大学医学部皮膚科学系皮膚科学分野	助教

研究要旨

①膿疱性乾癬は遺伝学的に heterogeneous な疾患であり、現在までに計5個の疾患原因遺伝子または関連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3年度は、膿疱性乾癬の患者5名について遺伝子解析を行った結果、2名の患者に変異が同定された。特に、1名の患者は *MPO* 遺伝子に新規のミスセンス変異をホモ接合型で保有していた。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遺伝子検査および病態解明に向けた解析を実施し報告した。

②汎発性膿疱性乾癬診療の実態とガイドラインの普及に関する調査をアンケート形式で行った。日本皮膚科学会の臨床研修指定施設(641施設)アンケートを送付し、349施設(54.4%)から回答を得た。重症度の回答のあった施設での重症度別の患者数は軽症が78.2%(427/546名)であった。また、生物学的製剤を使用している患者は590名であり65.7%に及んだ。これらのことから本邦では生物学的製剤が積極的に使用されており、疾患コントロールが良好であることを示している。また、ガイドラインは94.2%の施設で使用されており、十分に普及していると考えられた

A. 研究目的

①汎発性膿疱性乾癬の遺伝的背景の研究

汎発性膿疱性乾癬 (generalized pustular psoriasis: GPP) 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乾癬の最重症型で、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、近年徐々に明らかになっている。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、*APIS3* 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。さらに近年、新規の疾患原因(関連)遺伝子として *SERPINA3* 遺伝子と *MPO* 遺伝子が報告された。すなわち、現在までに計5つの遺伝子が GPP の発症に深く関与することが判明している。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等を実施することで、疾患横断的に貢献することも目指す。

②汎発性膿疱性乾癬の治療の実態とガイドラインの普及率の調査

GPP のガイドラインが2014年に出版され、さらに2018年に英訳版が作成された。次期ガイドライン作成準備のため、現在の治療実態とガイドラインの普及率を調べるためにアンケート調査を行った。

B. 研究方法

①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 型および弾性線維性仮性黄色腫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。GPP と遺伝性血管性浮腫 I 型の患者で同定された遺伝子変異については、発症機構に関する解析も追加で行った。

②日本皮膚科学会の定める臨床研修施設(641施設)に汎発性膿疱性乾癬の診療状況、ガイドラインに追加して欲しい項目に関するアンケートを送付する。アンケートは紙ベースで回答し日本大学医学部に返送、または web (Survey Monkey) 経由で回答いただく。

アンケートは施設形態、施設規模、過去一年で GPP 患者を診察しているか、GPP 患者の数、GPP の病型、ガイドラインを使用しているか、重症度分類は何を使用しているか、本邦ガイドラインに基づいた重症度分類による重症別患者の数、治療法、次期ガイドラインに追加すべき項目が含まれる。

(倫理面への配慮)

①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。

②日本大学医学部附属板橋病院倫理委員会において研究課題名「汎発性膿疱性乾癬の診療状況のアンケート調査」として承認を得て実行した。(承認日:2021年9月27日、承認番号 RK-210927-1)

C. 研究結果

①汎発性膿疱性乾癬の遺伝的背景

1. GPP の解析結果

令和3年度は、GPP の患者計5名の解析を行った。5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、疱疹状膿疱疹(妊娠を契機に発症した GPP) の患者1名の *CARD14* 遺伝子に、既知のミスセンスバリエーション p.D176H がヘテロ接合型で同定された(表1)。さらに、1名の高齢発症の GPP の患者では、*MPO* 遺伝子に新規のミスセンスバリエーション p.R590L がホモ接合型で同定された(表1)。一方、他の3名には、解析した5つの遺伝子のいずれにも変異が同定されなかった。

症例	年齢	性別	乾癬の既往	備考	variant	治療
1	43	女	あり	アプレミラスト内服中に発症	なし	セクキヌマブ投与中
2	26	女	なし	妊娠31週 疱疹状膿疱疹	<i>CARD14</i> (p.D176H hetero)	ステロイド外用で軽快 →現在経過観察のみ
3	83	男	なし	テルビナフィン内服中に発症	<i>MPO</i> (p.R590L homo)	エトレチナート内服
4	58	男	あり		なし	エトレチナート内服 →ネオオラル内服 →セクキヌマブ53回投与 →プロダルマブにSwitch
5	59	男	なし	慢性痒疹に対して デュピルマブ投与中に発症	なし	エトレチナート内服 →シクロスポリン追加 →グゼルクマブ投与追加

表1. 解析を行った GPP 患者の情報

本解析で同定された *MPO* 遺伝子のバリエーション p.R590L に関しては、過去に GPP の患者において、同じコドンに別のミスセンス変異 p.R590C が同定されていることから (Haskamp S. et al., Am J Hum Genet, 2020)、病的変異の可能性が極めて高いと推測された。そこで、培養細胞を用いた過剰発現系で *MPO* 活性を測定した結果、p.R590C と同様に p.R590L を有する *MPO* は完全に機能を喪失していることが確認された(図1)。以上より、自験例で同定された *MPO* 遺伝子のバリエーション

p.R590L は GPP の発症に関与する病的変異と結論付け、学会および班会議で報告した(論文投稿準備中)。

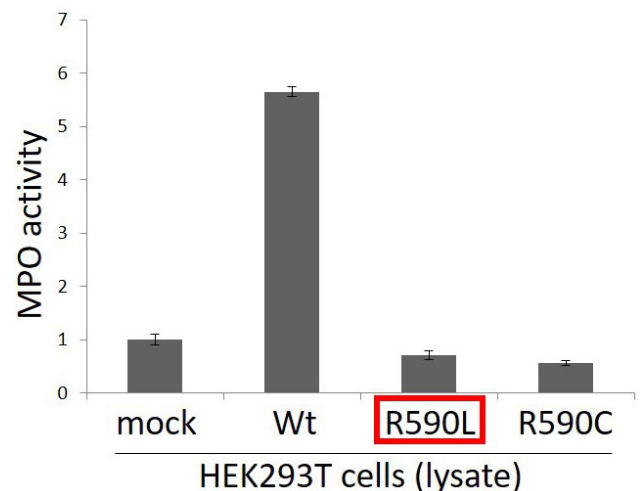


図1. *MPO* activity assay の結果

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40代男性について遺伝子検査を実施した結果、患者の *SERPINC1* 遺伝子に既知の欠失変異がヘテロ接合型で同定されたので、学会で報告した。さらに、過去に我々が報告した *SERPINC1* のミスセンス変異について、変異による発症機構を解明し、学会および学術誌で報告した。

3. 弾性線維性仮性黄色腫 (PXE) の解析結果

過去3年間に山口大学医学部附属病院を受診した計3名の PXE の患者について遺伝子解析を施行した結果、全員の *ABCC6* 遺伝子に既知の病的変異がホモ接合型または複合ヘテロ接合型で同定されたので、結果を学会で報告した。

なお、本研究で行った発現・機能解析に本研究班の研究費は使用していない。

②汎発性膿疱性乾癬の治療の実態とガイドラインの普及率の調査

日本皮膚科学会の定める臨床研修指定施設(641施設)アンケートを送付し、349施設(54.4%)から回答を得た。

回答を得た施設数のうち病床数500床以上の施設が154施設、200~499床が170施設、100~199床が22施設、20~99床が3施設であった。

349施設のうち1年以内に GPP 患者の診察したことがある施設は201床(57.6%)であった。病床別に分類した表を次に示す。

	はい	いいえ	総計
500床以上	120	34	154
200~499床	78	92	170
100~199床	3	19	22
20~99床		3	3
総計	201	148	349

患者の数は計 874 名であり、男性 406 名、女性 332 名、不明 35 名であった。病床別に分類した表を次に示す。

	男性	女性	不明	総計
500床以上	311	332	35	678
200～499床	93	96	0	189
100～199床	2	5	0	7
総計	406	433	35	874

病型分類では急性型(von Zumbusch)が 736 名、疱疹状膿痂疹が 31 名、稽留性肢端皮膚炎の汎発化が 15 名、小児膿疱性乾癬が 40 名、不明が 44 名であった。病床別に分類した表を次に示す。

	急性型	疱疹状膿痂疹	稽留性肢端皮膚炎の汎発化	小児膿疱性乾癬	不明	総計
500床以上	573	28	12	34	24	671
200～499床	158	2	3	6	19	188
100～199床	5	1	0	0	1	7
総計	736	31	15	40	44	866

診療に際しガイドラインを参考にしているかとの問いに対し（GPP 患者を診察している施設のみが回答）、「はい」が 183 施設、「いいえ」が 11 施設であった。

GPP の重症度判定に使用している基準は本邦のガイドラインによる基準が 120 施設、GPPGA スコアが 19 施設、GPPASI が 11 施設、PASI が 64 施設、いずれも使用していないが 29 施設であった。（複数回答可）

本邦のガイドラインに戻る重症度分類では軽症は 397 名、中等症は 59 名、重症は 37 名、不明（本邦の重症度を使用していない含む）は 53 名であった。

使用した薬剤、治療法については複数回答可とした。

外用薬を使用した患者数はステロイド外用薬が 427 名（48.9%）、活性型ビタミン D3 外用薬が 188 名（21.5%）、ステロイド/活性型ビタミン D3 混合外用剤が 279 名（31.9%）であった。

内服薬を使用した患者数は経口ステロイドが 52 名（5.9%）、エトレチネートが 167 名（19.1%）、シクロスポリンが 89 名（10.2%）、メトトレキサートが 27 名（3.1%）、アプレミラストが 46 名（5.3%）、ウパタシチニブが 0 名、その他が 3 名であった。

生物学的製剤を使用した患者数を種別に示す。TNF 阻害薬使用患者が 158 名/874 名（18.1%）（インフリキシマブが 86 名、アダリムマブが 44 名、セルトリズマブペゴルが 28 名。IL-17 阻害薬使用患者は 291 名/874 名（33.3%）（セクキヌマブが 129 名、プロダルマブが 60 名、イキセキズマブが 102 名）。IL-12/23p40 阻害薬ウスエキヌマブ使用患者が 8 名/874 名（0.9%）。IL-23p19 阻害薬使用患者は 127 名/874 名（14.5%）（グセルクマブが 79 名、リサンキズマブが 48 名、チルドラキズマブが 0 名）。その他が 6 名/874 名（0.7%）であった。

光線療法は 39 名（4.7%）、顆粒球/単球吸着除去療法は 25 名（2.5%）であった。

D. 考察

①GPP については、解析した 5 名中 2 名に遺伝子変異またはバリエントが同定された。*CARD14* 遺伝子にバリエント p. D176H が同定された患者は、尋常性乾癬の既往なしに軽症型の疱疹状膿痂疹を発症していた。過去の研究では疱疹状膿痂疹と *IL36RN* 遺伝子変異については報告されていたが（Sugiura K et al., J Invest Dermatol, 2014）、*CARD14* のバリエントと疱疹状膿痂疹との関連性についての知見は乏しかった。本研究の結果は、尋常性乾癬を先行しない疱疹状膿痂疹においても *CARD14* の機能獲得型バリエントが発症のリスク因子になりうることや、症状は比較的軽症になることなどを示唆している。*MPO* 遺伝子の変異については、我々が調べた限りでは過去に日本人の GPP 患者での報告はなく、新規性の高い発見といえる。興味深いことに、同遺伝子変異が同定された患者は、過去に何らかの免疫異常を疑わせる既往歴がなく、83 歳という高齢で GPP を発症していた。培養細胞での解析上は、変異 p. R590L は完全な機能喪失型であり、過去の知見を踏まえると、もっと若い時期に GPP を発症したり他の免疫異常を来していてもおかしくなかったと思われる。今後、同遺伝子変異の機能に関してのさらなる解析や、患者の皮膚組織における好中球細胞外トラップ (NETs) 形成の程度の検討などを行う必要がある。

遺伝性血管性浮腫 I 型と PXE に関しては、各患者の早期診断確定と難病申請に役立ただけでなく、本邦における両疾患の疫学データの構築のためにも意義のある解析だったと考えられる。②GPP 患者を治療している施設は回答のあった施設のうち 201 施設（57.6%）であった。重症度の回答のあった施設での重症度別の患者数では軽症が 78.2%(427/546 名)であった。また、何らかの生物学的製剤を使用している患者は 590 名であり 65.7%に及んだ。これらのことから本邦では生物学的製剤が積極的に使用されており、疾患コントロールが良好であることを示している。さらに 349 施設のうち 500 床以上の大規模な施設は 154 施設と 44.1%であったが、患者の 77.6%（678/874 名）は 500 床以上の施設からの報告であった。このことは生物学的製剤を使用できる施設に患者が集まっていることを示唆している。

生物学的製剤の種別では IL-17 阻害薬の割合が最も多かった。今までの疫学調査結果では、TNF 阻害薬を使用した患者が多く、近年の研究では TNF 阻害薬の使用患者の割合が減ってきている。我々が 2016～2019 年に行った調査では TNF 阻害薬が 30.1%に対し、IL-17 阻害薬は 16.9%であ

った。今回の調査で初めて IL-17 阻害薬使用患者数が TNF 阻害薬使用患者数を超過しており、二次無効に伴う薬剤の変更などが原因と考えられる。

ガイドラインは GPP 患者を診察している施設の 94.2% で使用されており、十分に普及していると考えられた。しかしながら本邦のガイドラインによる重症度分類は 61.9% の施設でしか使用されておらず普及は不十分であった。

E. 結論

①日本人における GPP の患者にも、近年新たに報告された原因遺伝子に変異が同定されうることが判明した。今後も解析を進めていくことで、本疾患の遺伝的背景がさらに明らかになると期待される。

②本邦では多くの患者が生物学的製剤を導入しており、コントロール良好であることが示唆された。また、ガイドラインの普及率は十分高いものであった。これらを次年度より開始するガイドラインの改定に活かしたい。

F. 健康危険情報

①なし

②アンケート調査のためなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Yasuno S, Ansai O, Hayashi R, Nakamura S, Shimomura Y. Evidence for a dominant-negative effect of a missense mutation in the SERPING1 gene responsible for hereditary angioedema type I. J Dermatol, 48(8):1243-1249, 2021.

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 の横断的調査. 第 37 回日本臨床皮膚科医会総会・臨床学術大会 (2021 年 4 月 24~25 日, 東京)
2. 鬼束真美, 須田孝博, 田中由華, 安野秀一郎, 浅野伸幸, 山口道也, 下村 裕. 当科で経験した汎発性膿疱性乾癬の 4 例. 第 73 回日本皮膚科学会西部支部学術大会 (2021 年 10 月 30 日, 宮崎市) .
3. 橋本紗和子, 鬼束真美, 下村 裕. 過去 3 年間に当科で経験した弾性線維性仮性黄色腫患者 3 例の報告. 第 73 回日本皮膚科学会西部支部学術大会 (2021 年 10 月 30 日, 宮崎市) .

4. Yasuno S, Ansai O, Nakamura S, Shimomura Y. Evidence for a dominant-negative effect of a missense mutation in the SERPING1 gene responsible for hereditary angioedema type I. 第 46 回日本研究皮膚科学会年次総会 (2021 年 12 月 3 日, web 開催).
5. 久本岳史, 杉本紘子, 下村 裕, 中村好貴. 遺伝性血管性浮腫 (Hereditary angioedema: HAE) I 型の 1 例. 第 187 回日本皮膚科学会山口地方会 (2022 年 3 月 6 日, 山口大学) .

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

令和3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)

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	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	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	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
共同研究者	澤村大輔	弘前大学医学部皮膚科学講座	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1994年に実施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、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。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、411例を分析対象とした。一次調査結果と二次調査の基本属性については昨年度報告済みである。本報では主に重症度合計スコア分布、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内容についての結果を報告する。表皮水疱症重症度合計スコアは2~3点の軽症の頻度が多かったが、8点以上の重症はスコアの幅が広く、30点以上の症例也多かった。表皮水疱症の重症度構成項目別スコア(皮膚症状)で3点(重症)の割合が多かったのは皮膚水疱の新生「連日」32.4%、潰瘍・びらんの面積「2%」27.5%、爪甲変形・脱落「全指趾」26.3%、掻破による症状悪化「連日」25.8%、半年以上続く潰瘍「2つ以上あり」20.0%、瘢痕形成「関節拘縮を伴う」17.8%、粘膜水疱の新生「連日」10.2%、手指や足趾の癒着「棍棒状」10.2%、等であった。合併症項目スコア2点(中等度)以上が10%以上であった項目は歩行障害「歩行が困難+車椅子使用」11.7%、貧血「Hb 10g/dl未満」13.1%、低栄養「Alb 3g/dl未満」12.4%、等であった。重症スコアの分布は病型別に異なっていた。皮膚症状・合併症の出現年齢の幅は広く、引き続き詳細な分析が必要である。遺伝子診断は全体で53.0%が実施されており、接合部型(76.9%)と劣性栄養障害型(65.7%)、キンドラー症候群(75.0%)での実施割合が高かった。在宅医療に関する情報として、在宅難治性皮膚疾患指導管理料算定医療材料(衛生材料、注射針)支給は全体の3割で、重症者(8点以上)への支給割合は37.3%と高かった。支給内容はガーゼ、包帯、注射針、テープ、保護材、等が多かった。在宅医療の特定保険医療材料(創傷被覆材)支給、保険請求の割合は全体で46.3%、重症者(8点以上)で53.5%であった。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。

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1994年に実施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、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。

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、診断基準(資料1)、二次調査票(資料2)、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。

全国調査一次調査の結果と二次調査の基本属性については昨年度研究班報告書に掲載済みである。

今年度は主に重症度合計スコア分布、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内容についての結果を報告する。また、昨年報告した病型別症例数と重症度に若干の修正が生じたので本報に再掲した。

(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、慶應義塾大学医学部、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、昨年度報告した。

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。

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 19.2%、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 7.1%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 32.1%で、本調査の 28.0%はそれより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 に表皮水疱症二次調査票の重症度項目を示す。表皮水疱症の重症度は皮膚症状と合併症の各 11 項目が 0 点～3 点にスコア化されており、計 22 項目の合計点の 3 点以下が軽症、4～7 点が中等症、8 点以上が重症となっている(資料 2)。

表 3 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 40.5%、中等症が 36.7%であった。単純型は軽症の割合が 45.1%と多かったが、重症の割合も 22.1%に認められた。

図 1 に表皮水疱症重症度合計スコアの分布を示す。頻度としては合計スコア 2～3 点の軽症が多かったが、重症(8 点以上)はスコアの幅が広く、30 点以上の症例も多かった。

表 4、表 5 に表皮水疱症の重症度構成項目別スコアの分布を示す。皮膚症状で 3 点(重症)の割合が多かった項目は皮膚水疱の新生「連日」32.4%、潰瘍・びらん面積「2%」27.5%、爪甲変形・脱落「全指趾」26.3%、掻破による症状悪化「連日」25.8%、

半年以上続く潰瘍「2 つ以上あり」20.0%、瘢痕形成「関節拘縮を伴う」17.8%、粘膜水疱の新生「連日」10.2%、手指や足趾の癒着「棍棒状」10.2%、等であった。合併症項目スコアが 3 点(重症)の割合は多くなかったものの、2 点(中等度)以上が 10%以上であった項目は歩行障害「歩行が困難+車椅子使用」11.7%、貧血「Hb 10g/dl 未満」13.1%、低栄養「Alb 3g/dl 未満」12.4%、等であった。表に示していないが、重症スコアの分布は病型別に異なっており、接合部型と劣性栄養障害型では皮膚水疱の新生「連日」が約 6 割、潰瘍・びらん面積「2%」と爪甲変形・脱落「全指趾」は 5 割以上に認められた。同様に合併症の項目は劣性栄養障害型で歩行障害「車椅子使用」12.7%、貧血「Hb 5.0～9.9g/dl」32.1%、低栄養「Alb 3g/dl 未満」30.6%、食堂狭窄「固形物摂取困難+水分摂取困難」26.1%に認められた。また、歯牙形成不全「すべて」(3 点)は接合部型の 23.1%、キンドラー症候群の 25.0%に認められた。

表 6 に皮膚症状・合併症の有無と出現年齢を示す。出現年齢の幅は広く、さらに詳細な分析が必要であると考え。表には示していないが、有症状割合は病型別に異なり、劣性栄養障害型では手指の癒着は 56.7%、頭部脱毛 41.8%、爪甲変形・脱落 80%以上、食道狭窄 46.3%、心不全 10.4%、貧血 47.0%、低栄養 41.8%、尿蛋白 13.4%に認められ、キンドラー症候群では手指の癒着は 100%、頭部脱毛 50%、食道狭窄 50%。貧血 50%に認められ、接合部型では頭部脱毛は 57.7%に認められた。有棘細胞癌は全体の有症状割合が 5.1%であったが、劣性栄養障害型では 11.9%、キンドラー症候群では 50%に認められた。

図 2 に表皮水疱症の病型別遺伝子診断実施割合を示す。全体では 53.0%が実施しており、接合部型(76.9%)と劣性栄養障害型(65.7%)、キンドラー症候群(75.0%)で実施の割合が高かった。病型別に遺伝子検査実施数を分母として変異遺伝子の割合を見たところ、COL7A1 は優性栄養障害型、劣性栄養障害型の 9 割以上、孤発性栄養障害型の 8 割以上に認められた。その他、単純型(亜型を含む)に多い変異遺伝子はセラチン 1 4 (44.9%)、セラチン 5 (32.7%)等、接合部型に多かったのは COL17A1 (45%)、インテグリン β 4 (15%)、キンドラー症候群ではキンドリリン 1 (75%)、等であった。

在宅医療に関する情報として、在宅難治性皮膚疾患指導管理料を算定し、1. ガーゼ等の衛生材料や注射針などの医療材料を支給しているか、2. 特定保険医療材料(創傷被覆材)を支給し保険請求をしているか、確認した。図 3 に重症度別にみた在宅難治性皮膚疾患指導管理料算定医療材料(衛生材料、注射針)支給の割合を示す。全体の 3 割に衛生材料の支給があり、重症者(8 点以上)への支給割合は 37.3%と高かった。特に水疱新生、粘膜水

疱、潰瘍面積、爪甲変形・脱落、半年以上続く潰瘍、掻破等の重症度が高いと支給の割合が高かった。病型別には接合部型と劣性栄養障害型で支給の割合が高かった。支給内容はガーゼ、包帯、注射針、テープ、保護材、等が多かった。

図4に重症度別にみた在宅医療の特定保険医療材料(創傷被覆材)支給、保険請求の割合を示す。全体では46.3%、重症者(8点以上)では53.5%に当該医療材料が支給され保険請求がされていた。特に水疱新生、粘膜水疱、潰瘍面積、爪甲変形・脱落、半年以上の潰瘍、掻破、頭部脱毛、手指癒着等の重症度が高いと支給・保険請求割合は高かった。重症度40点以上では全例(全て劣性栄養障害型)に支給・保険請求がされていた。

本報では主に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結果を報告した。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、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。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、411例を分析対象とした。一次調査結果と二次調査の基本属性については昨年度報告した。今年度は主に重症度合計スコア分布、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内容についての結果を報告した。

表皮水疱症重症度合計スコアは2~3点の軽症の頻度が多かったが、8点以上の重症はスコアの幅が広く、30点以上の症例也多かった。表皮水疱症の重症度構成項目別スコア(皮膚症状)で3点(重症)の割合が多かったのは皮膚水疱の新生「連日」32.4%、潰瘍・びらん「面積」27.5%、爪甲変形・脱落「全指趾」26.3%、掻破による症状悪化「連日」25.8%、半年以上続く潰瘍「2つ以上あり」20.0%、癒痕形成「関節拘縮を伴う」17.8%、粘膜水疱の新生「連日」10.2%、手指や足趾の癒着「棍棒状」10.2%、等であった。合併症項目スコア2点(中等度)以上が10%以上であった項目は歩行障害「歩行が困難+車椅子使用」11.7%、貧血「Hb 10g/dl未満」13.1%、低栄養「Alb 3g/dl未満」12.4%、等であった。重症スコアの分布は病型別に異なっていた。

皮膚症状・合併症の出現年齢の幅は広く、引き続き詳細な分析が必要である。

遺伝子診断は全体で53.0%が実施されており、接合部型(76.9%)と劣性栄養障害型(65.7%)、キンドラー症候群(75.0%)で実施割合が高かった。

在宅医療に関する情報として、在宅難治性皮膚疾患指導管理料算定医療材料(衛生材料、注射針)支給は全体の3割で、重症者(8点以上)への支給割合が37.3%と高かった。支給内容はガーゼ、包帯、注射針、テープ、保護材、等が多かった。

在宅医療の特定保険医療材料(創傷被覆材)支給、保険請求の割合は全体で46.3%、重症者(8点以上)で53.5%であった。特に水疱新生、粘膜水疱、潰瘍面積、爪甲変形・脱落、半年以上の潰瘍、掻破、頭部脱毛、手指癒着等の重症度が高いと支給・保険請求割合は高かった。

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。

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)

. 研究発表

1. 論文発表

1. 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 35(8):e528-e531, 2021
2. 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 33(4):324-332, 2021.
3. Natsuga K, Shinkuma S, Hsu CK, Fujita Y,

- Ishiko A, Tamai K, McGrath JA. Current topics in Epidermolysis bullosa: Pathophysiology and therapeutic challenges. J Dermatol Sci. 2021 Dec;104(3):164-176
4. 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. 2021 Apr;48(4):e194-e195. doi: 10.1111/1346-8138.15798. Epub 2021 Feb 20.
 5. Kimura Y, Tanemura A, Hanaoka Y, Kiyohara E, Wataya-Kaneda M, Fujimoto M, Tamai K, Tamari K, Seo Y, Ogawa K. Successful High-Dose Radiation Treatment for Chemo-Resistant Oral Squamous Cell Carcinoma in a Kindler's Syndrome Patient. Ann Dermatol. 2021 Aug;33(4):382-384. doi: 10.5021/ad.2021.33.4.382. Epub 2021 Jul 1.
 6. Li YT, Yamazaki S, Takaki E, Ouchi Y, Kitayama T, Tamai K. PDGFR α lineage origin directs monocytes to trafficking proficiency to support peripheral immunity. Eur J Immunol. 2021 Oct 28. doi: 10.1002/eji.202149479. Online ahead of print.
 7. Takaki S, Shimbo T, Ikegami K, Kitayama T, Yamamoto Y, Yamazaki S, Mori S, Tamai K. Generation of a recessive dystrophic epidermolysis bullosa mouse model with patient-derived compound heterozygous mutations. Lab Invest. 2022 Feb 12. doi: 10.1038/s41374-022-00735-5. Online ahead of print.
 4. 玉井克人 表皮水疱症:最新の治療戦略,第120回日本皮膚科学会総会、2021年6月10日、横浜(教育講演)
 5. 玉井克人 血液間葉系細胞の集積による非瘢痕性機能的組織再生メカニズム、第42回日本炎症・再生医学会、2021年7月7日、Web開催(シンポジウム)
 6. 玉井克人 再生誘導医薬開発のためのエコシステム構築,第39回日本骨代謝学会学術集会、2021年10月8日、Web開催(シンポジウム)
 7. 玉井克人 表皮水疱症に対する再生誘導医薬開発、日本人類遺伝学会第66回大会、2021年10月14日、横浜&Web開催(シンポジウム)
 8. 玉井克人 表皮水疱症治療の現状と展望,第85回日本皮膚科学会東京支部学術大会、2021年11月13日、東京&Web開催(シンポジウム)
 9. 玉井克人 一般演題 8「色素異常・遺伝性疾患①」(座長)、第72回日本皮膚科学会中部支部学術大会、2021年11月20日、奈良&Web開催(シンポジウム)
 10. 玉井克人 新規創薬モダリティとしての再生誘導医薬～表皮水疱症治療薬開発を目指して～、第43回水疱症研究会、2022年1月22日、高知(特別講演)
 11. 玉井克人 栄養障害型表皮水疱症を対象とした遺伝子導入自己間葉系幹細胞による高効率かつ低侵襲性遺伝子治療法開発、第21回日本再生医療学会総会、2022年3月17日、Web開催(シンポジウム)
 12. 玉井克人 再生誘導医薬による表皮幹細胞再生メカニズム、第21回日本再生医療学会総会、2022年3月18日、Web開催(シンポジウム)

2. 学会発表

1. 黒沢美智子、天谷雅行、山上淳、池田志孝、秋山真志、武藤剛、横山和仁：難病法施行前後の天疱瘡医療受給者疫学像の変化。第32回日本疫学会総会，web開催，2022年1月。
2. 森 志朋，外村 香子，神尾 祥子，政岡 安秀，多田 由希夫，種村 篤，久保 亮治，石河 晃，藤本 学，玉井 克人：栄養障害型表皮水疱症患者を対象としたレダセムチドの第2相臨床試験。第120回日本皮膚科学会総会。2021年6月
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：自家培養表皮ジェイス®で良好な潰瘍縮小を得た、中等症型劣性栄養障害型表皮水疱症の2例。第47回皮膚かたち研究学会学術大会。web開催2021年7月

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 表皮水疱症の性別病型別症例数と割合

病 型	男	女	計
単純型(亜型を含む)	55 (28.4 %)	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	34 (17.5 %)	45 (20.8 %)	79 (19.2 %)
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	13 (6.7 %)	16 (7.5 %)	29 (7.1 %)
計	194 (100.0 %)	216 (100.0 %)	410 (100.0 %)

性別不明を除く

表 2 表皮水疱症二次調査票の重症度項目

病状・状態	3 点	2 点	1 点	0 点
皮膚症状				
皮膚水疱の新生	☐ 連日	☐ 1 週間に数個	☐ 1 か月に数個以下	☐ なし
粘膜水疱の新生	☐ 連日	☐ 1 週間に数個	☐ 1 か月に数個以下	☐ なし
潰瘍・びらん面積	☐ 2%以上	☐ 0.5~2%	☐ 0.5%以下	☐ なし
哺乳障害(乳児)	☐ 常時困難	☐ 頻回困難	☐ まれに困難	☐ なし
爪甲変形・脱落	☐ 全指趾	☐ 10 指趾以上	☐ 10 指趾未満	☐ なし
半年以上続く潰瘍	☐ 2 つ以上あり	☐ 1 つあり	☐ 過去にあり	☐ なし
掻破による症状悪化	☐ 連日	☐ 1 週間に数日	☐ 1 か月に数日以下	☐ なし
頭部脱毛	☐ 全体	☐ 広範囲	☐ 部分的	☐ なし
掌蹠の角化	☐ 全体	☐ 広範囲	☐ 部分的	☐ なし
瘢痕形成	☐ 関節拘縮を伴う	☐ 肥厚性瘢痕	☐ 萎縮性瘢痕	☐ なし
手指や足趾の癒着	☐ 棍棒状	☐ DIP(遠位指節間関節) *まで	☐ PIP(近位指節間関節) **まで	☐ なし
	*DIP: distal interphalangeal joint (遠位指節間関節) **PIP: proximal interphalangeal joint (近位指節間関節)			
合併症				
歩行障害	☐ 車椅子使用	☐ 歩行が困難	☐ 走行が困難	☐ なし
開口障害(開口時の切歯間距離)	☐ 10mm 未満	☐ 10~19mm	☐ 20~30mm	☐ なし
歯牙形成不全	☐ すべて	☐ 半分以上	☐ 数本	☐ なし
眼瞼癒着	☐ 開眼時疼痛あり	☐ 開眼制限あり	☐ 開眼制限なし	☐ なし
眼瞼外反	☐ 閉眼不能	☐ 閉眼障害あり	☐ 閉眼障害なし	☐ なし
角膜混濁・翼状片	☐ 本が読めない	☐ 視力障害あり	☐ 視力障害なし	☐ なし
食道狭窄	☐ 水分摂取困難	☐ 固形物摂取困難	☐ 軽度嚥下障害	☐ なし
心不全	☐ 安静時動悸 息切れ	☐ 歩行時動悸 息切れ	☐ 運動時動悸 息切れ	☐ なし
貧血(Hb g/dl)	☐ 5.0 未満	☐ 5.0~9.9	☐ 10 以上	☐ なし
低栄養(Alb g/dl)	☐ 2.0 未満	☐ 2.0~2.9	☐ 3.0 以上	☐ なし
蛋白尿	☐ 尿蛋白 4+以上	☐ 尿蛋白 3+	☐ 尿蛋白 2+以下	☐ なし

表 3 表皮水疱症の病型別重症度(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)	51 (45.1%)	37 (32.7%)	25 (22.1%)	113 (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%)	29 (36.7%)	32 (40.5%)	79 (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	10 (34.5%)	10 (34.5%)	9 (31.0%)	29 (100.0%)
計	83 (20.4%)	95 (23.4%)	228 (56.2%)	406 (100.0%)

注) スコア不明を除く

表 4 表皮水疱症の重症度(皮膚症状)構成項目別スコアの分布

病状・状態	0 点	1 点	2 点	3 点	不明	計
皮膚水疱の新生	25(6.1%)	139(33.8%)	110(26.8%)	113(32.4%)	4(1.0%)	411
粘膜水疱の新生	243(59.1%)	72(17.5%)	49(11.9%)	42(10.2%)	5(1.2%)	411
潰瘍・びらの面積	40(9.7%)	166(40.4%)	86(20.9%)	113(27.5%)	6(1.5%)	411
哺乳障害 (乳児)	262(63.7%)	6(1.5%)	1(0.2%)	2(0.5%)	140(34.1%)	411
爪甲変形・脱落	135(32.8%)	88(21.4%)	71(17.3%)	108(26.3%)	9(2.2%)	411
半年以上続く潰瘍	275(66.9%)	36(8.8%)	12(2.9%)	82(20.0%)	6(1.5%)	411
掻破による症状悪化	138(33.6%)	69(16.8%)	94(22.9%)	106(25.8%)	4(1.0%)	411
頭部脱毛	317(77.1%)	48(11.7%)	22(5.4%)	18(4.4%)	6(1.5%)	411
掌蹠の角化	293(71.3%)	70(18.5%)	19(4.6%)	25(6.1%)	4(1.0%)	411
瘢痕形成	171(41.6%)	76(18.5%)	85(20.7%)	73(17.8%)	6(1.5%)	411
手指や足趾の癒着	310(75.4%)	40(9.7%)	14(3.4%)	42(10.2%)	5(1.2%)	411

表 5 表皮水疱症の重症度(合併症)構成項目別スコアの分布

病状・状態	0 点	1 点	2 点	3 点	不明	計
歩行障害	305(74.2%)	54(13.1%)	25(6.1%)	23(5.6%)	4(1.0%)	411
開口障害	333(81.0%)	44(10.7%)	17(4.1%)	8(1.9%)	9(2.2%)	411
歯牙形成不全	339(82.5%)	31(7.5%)	18(4.4%)	15(3.6%)	8(1.9%)	411
眼瞼癒着	371(90.3%)	22(5.4%)	8(1.9%)	5(1.2%)	5(1.2%)	411
眼瞼外反	375(91.2%)	20(4.9%)	9(2.2%)	3(0.7%)	4(1.0%)	411
角膜混濁・翼状片	363(88.3%)	28(6.8%)	14(3.4%)	1(0.2%)	5(1.2%)	411
食道狭窄	334(81.3%)	37(9.0%)	35(8.5%)	2(0.5%)	3(0.7%)	411
心不全	374(91.0%)	18(4.4%)	11(2.7%)	2(0.5%)	6(1.5%)	411
貧血(Hb g/dl)	273(66.4%)	43(10.5%)	53(12.9%)	1(0.2%)	41(10.0%)	411
低栄養 (Alb g/dl)	287(69.8%)	24(5.8%)	39(9.5%)	12(2.9%)	49(11.9%)	411
蛋白尿	329(80.0%)	19(4.6%)	2(0.5%)	2(0.5%)	59(14.4%)	411

表 6 皮膚症状・合併症の有無と出現年齢

合併症	あり	なし	不明	計	出現年齢
手指の癒着	94 (22.9%)	309(75.2%)	8(1.9%)	411	0～33 歳
掌蹠の角化	114 (27.7%)	286(69.6%)	11(2.7%)	411	0～33 歳
頭部脱毛	85 (20.7%)	315(76.6%)	11(2.7%)	411	0～33 歳
爪甲変形・脱落	252 (61.3%)	148(36.0%)	11(2.7%)	411	0～33 歳
食道狭窄	71 (17.3%)	329(80.0%)	11(2.7%)	411	0～41 歳
心不全	18 (4.4%)	382(92.9%)	11(2.7%)	411	0～67 歳
貧血	84 (20.4%)	288(70.1%)	39(9.5%)	411	0～75 歳
低栄養	76 (18.5%)	292(71.0%)	43(10.5%)	411	0～50 歳
蛋白尿	25 (6.1%)	336(81.8%)	50(12.2%)	411	1～42 歳
有棘細胞癌	21 (5.1%)	386(93.9%)	4(1.0%)	411	17～58 歳

図 1 表皮水疱症重症度合計スコアの分布

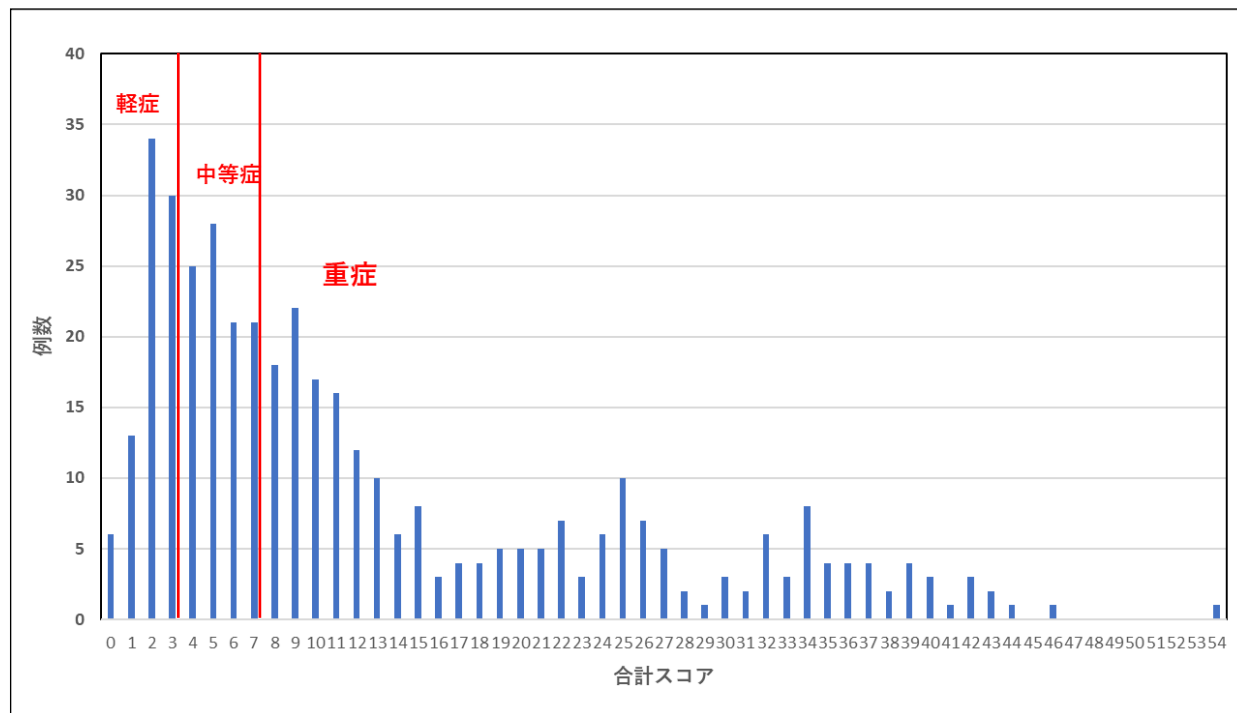


図 2 表皮水疱症の病型別遺伝子診断実施割合

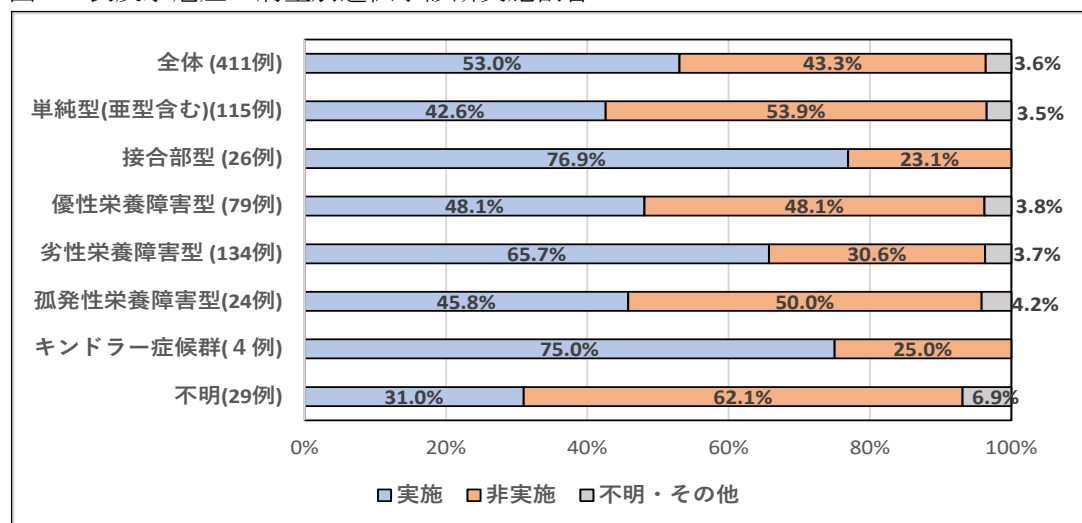


図 3 重症度別にみた在宅難治性皮膚疾患指導管理料算定医療材料(衛生材料、注射針)支給の割合

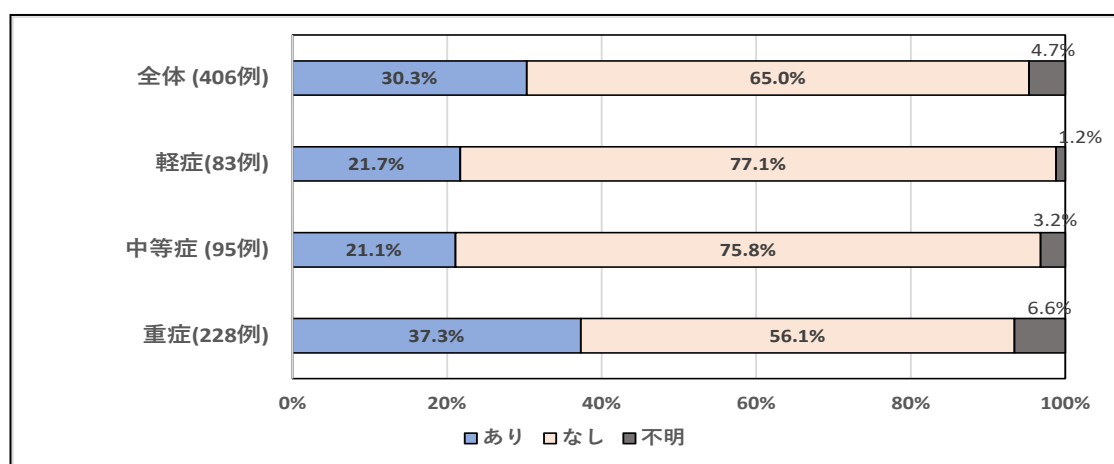
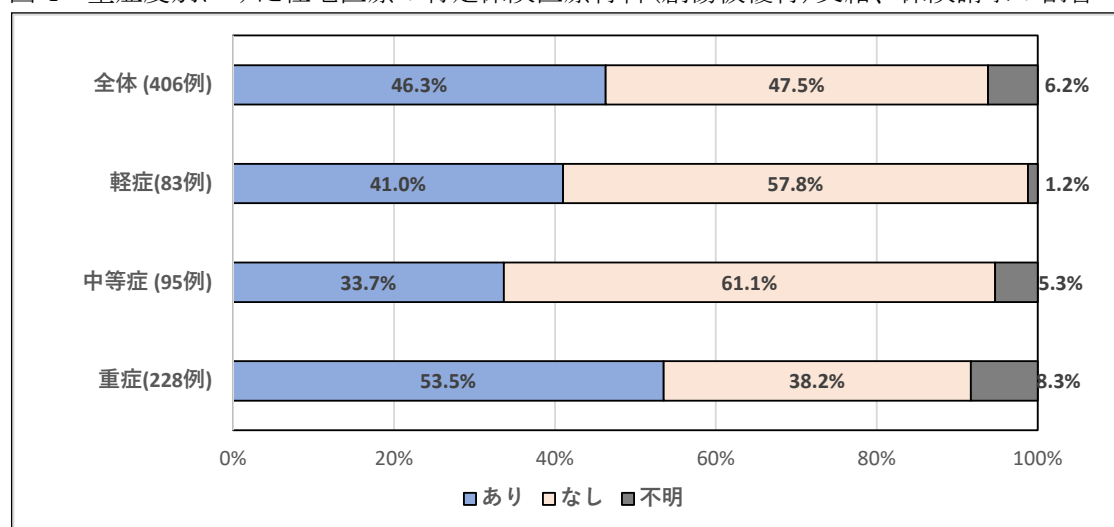


図 4 重症度別にみた在宅医療の特定保険医療材料(創傷被覆材)支給、保険請求の割合



令和3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

表皮水疱症患者のQOLに関する研究

研究分担者	五島 大	大阪大学大学院医学系研究科 再生誘導医学寄附講座 特任研究員
研究協力者	藤井 誠	大阪大学医学系研究科 保健学専攻総合ヘルスプロモーション科学講座 特任准教授
研究分担者	玉井克人	大阪大学大学院医学系研究科 再生誘導医学寄附講座 教授
研究分担者	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	黒澤美智子	順天堂大学医学部 衛生学講座 准教授
研究協力者	森 志朋	大阪大学大学院医学系研究科 再生誘導医学寄附講座 特任研究員
研究協力者	澤村大輔	弘前大学大学院医学研究科 皮膚科学講座 教授
研究協力者	久保亮治	神戸大学大学院医学研究科 内科系講座皮膚科学分野 教授
研究協力者	夏賀 健	北海道大学医学研究院 皮膚科学教室 准教授
研究協力者	加藤和人	大阪大学大学院医学系研究科 医の倫理と公共政策学 教授
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

研究要旨

表皮水疱症患者は、熱傷様の重篤な皮膚症状に起因する困難に加えて、日常生活、学校生活、職場生活、社会活動の中で、周囲の理解不足、社会環境や社会制度の不備による多くの困難に直面しており、QOL への影響は容易に想像される。表皮水疱症は病型によって気温や湿度などの外界要因により臨床症状が変化する可能性があるため、どの時期に QOL 調査をするかによって結果が異なる可能性がある。本研究では表皮水疱症患者の QOL の程度や季節変動要因による QOL への影響を把握するために Web 上で同意を得た 18 歳以上の表皮水疱症患者を対象に、春、夏、秋、冬の年 4 回、疾患横断的 QOL 評価法 (WHO-QOL26) および皮膚疾患特異的 QOL 評価法 (DLQI) を利用して 2020 年夏季より QOL 調査を進めている。2021 年夏季までに 43 名が参加しており、暫定的にその回答結果を分析した。分析結果として 2 つの評価尺度の計測する領域が異なること、季節変動は大きくないことが示された。本研究の調査は 2023 年 2 月に終了予定であり、引き続き調査を進めていく。

A. 研究目的

表皮水疱症は、皮膚基底膜領域における接着構造蛋白の遺伝的欠損ないし機能破綻により、日常生活の軽微な外力で皮膚および口腔・食道粘膜に水疱・びらん・潰瘍を形成し、全身の熱傷様皮膚症状が生涯続く重篤な遺伝性水疱性皮膚疾患である。また表皮水疱症では気温や湿度などの季節変動要因が衣服と皮膚の摩擦程度を変化させており、春や秋は花粉症による皮膚の掻痒が掻破行動を誘発し、症状悪化の原因となり得る。特に単純型の場合、臨床症状は夏に憎悪し冬に軽快する傾向にある。

そのような症状の中、表皮水疱症患者は皮膚症状や治療、日常生活に伴う多くの困難により、生活の質 (quality of life, QOL) への影響が容易に想像される。本研究では皮膚疾患特異的 QOL 評価法と疾患横断的 QOL 評価法の両者を聴取し、その相関関係を統計学的に明らかにするとともに、表皮水疱症患者における QOL の程度や季節変動を評価することを目的とする。本研究は表皮水疱症患者が抱えている日常生活上の困難に関する理解を深め、その研究成果を基にして必要な対策を立案し、行政へとつなぐことを最終的な目標としている。

B. 研究方法

対象者：表皮水疱症の診断が確定している 18 歳以上の患者

調査方法：調査には大阪大学医の倫理と公共政策学教室にて運営している RUDY JAPAN システム (難病・稀少の患者の病気や日常生活に関する情報を収集し、研究を進めるためのオンライン研究プラットフォーム) を利用し、参加者はそのシステム上で質問票に回答を行う。

使用した質問票：普遍的 QOL の評価指標として WHO-QOL26、皮膚疾患特異的 QOL の評価指標として Dermatology Life Quality Index (DLQI) の 2 つを用いた。

WHO-QOL26 は表皮水疱症において疾患横断的な QOL 評価の可能性を検討する目的で使用した。この質問票は 6 つの下位尺度 (身体的領域・心理的領域・社会的関係・環境・全体平均・全体項目) で構成されており、点数が高いほど QOL は良好であることを意味する。

また、DLQI は皮膚疾患の種類を問わずに臨床現場で汎用的に用いられている。表皮水疱症は皮膚疾患であり、表皮水疱症の季節変動を評価するために本邦で信頼性、妥当性が確認されている DLQI を使用した。DLQI も 6 つの下位尺度 (症状・感情、日常生活、レジャー、仕事・学校、人間関係、治療) で構成されており、点数の捉え方は WHO-QOL26 と異なり点数が高いほど QOL は不良であることを意味する。

回答回数：参加者はこれら 2 つの質問票に春 (4-5 月)、夏 (7-8 月)、秋 (10-11 月)、冬 (1-2 月) の 4 回答答する。

調査期間：2020年7月～2023年2月

分析方法：各回答時期および季節の比較は、一元配置分散分析（繰り返しあり、なし）及びTukey-KramerのHSD検定を行い全ての組み合わせで対比較を行った。また、各回答時期におけるWHO-QOL26、DLQIの各項目間についてピアソンの積率相関係数およびスピアマンの順位相関係数を算出し項目間の関連について検討した。表皮水疱症患者と一般日本人の比較では、要約集計値である平均値および標準偏差、人数の情報からt統計量を算出しStudentのt検定を実施した。全ての統計解析はJMP® 16.2.0 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)を用いて実施した。有意水準は0.05とした。

（倫理面への配慮）

研究参加者は本研究に関して十分な説明を受け、自由意思により参加同意を得る。個人情報等インターネット上でのデータのやり取りは暗号化されたSSL通信で行われ、登録データは高いセキュリティ体制の下保管し、情報を保護し、情報の漏えいや流出を防ぐ。

C. 研究結果

2021年夏季までの回答者は43名（女性25名、男性18名）で、女性では30歳代が6名（24.00%）、40歳代が7名（28.00%）、50歳代が4名（14.00%）、男性では、50歳代が7名（38.89%）、30歳代が4名（22.22%）であった。

病型では単純型が6名（14.95%）、栄養障害型（優性型）が9名（20.93%）、栄養障害型（劣性型）が20名（46.51%）、栄養障害型（遺伝型不明）が4名（9.3%）、接合部型が4名（9.40%）であった。

季節によるQOL変動

WHO-QOL26の4つの回答時期における平均値の比較を図1に示す。冬季の平均値が低く、夏季や秋季の平均値が高い変化を示す領域が多いが、いずれにおいても有意な関係性は認められなかった。

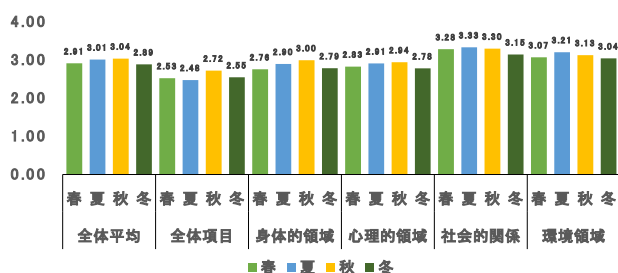


図1. WHO-QOL26の評価スコアの季節による変動

DLQIの4つの回答時期における平均値の比較を図2に示す。夏季の平均値が高く、冬季の平均値が低い変化を示す領域が多いが、いずれにおいても有意な関係性は認められなかった。

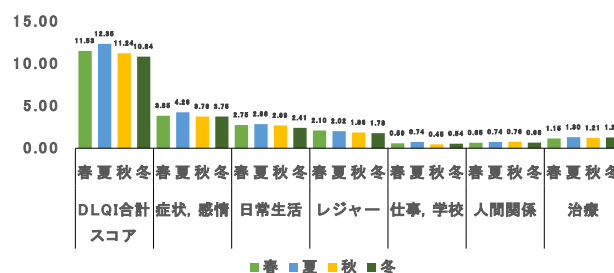


図2. DLQIの評価スコアの季節による変動
DLQIとWHO-QOL26の相関関係

WHO-QOL26とDLQIの項目間の相関を図3に示す。項目間の相関は、身体的な症状による活動制限といった、似ている文言の設問間において中程度の相関（相関係数0.6～0.7）がみられているが、全体的に強い相関関係は認められなかった。

一方、図4で示すWHO-QOL26、DLQIで定義されている評価に用いる領域ごとの合計スコアにおいては、尺度内では0.5～0.9の強い相関関係がみられ、尺度間においても0.5程度の相関関係はみられている。中でも特徴的なものは、WHO-QOL26の身体的領域とDLQIの各スコアの相関関係は0.06～0.29と関連が認められなかった。

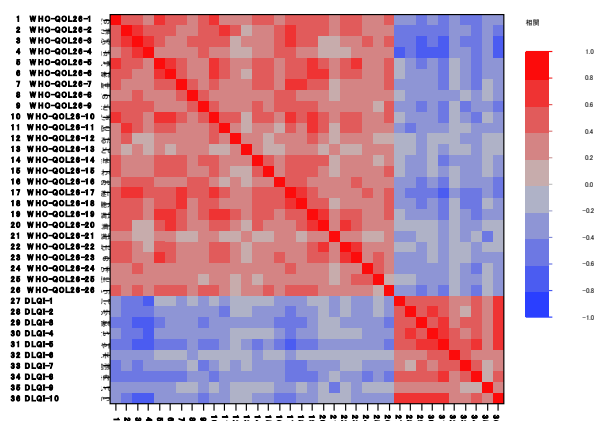


図3. WHO-QOL26とDLQIの項目間の相関

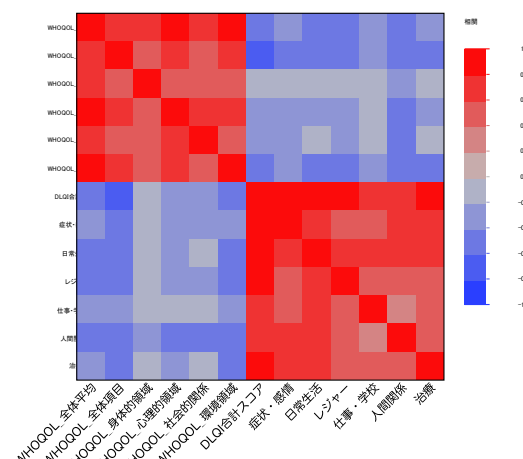


図4. 各尺度の領域別合計スコアにおける相関

表皮水疱症患者のQOL

一般日本人のWHO-QOL26として、WHO-QOLプロジェクトで公開されている公知データと表皮水疱症患者

の比較では、全体平均、全体的な QOL、全体的な健康状態、身体的領域、心理的領域、環境領域ではいずれの場合においても表皮水疱症患者の平均値が低い結果であった。比較的 WHO-QOL26 の平均スコアが高

く算出される夏季や秋季では統計的な有意差が全体的な QOL や環境要因ではみられない場合があるものの、全体として表皮水疱症患者は一般日本人と比較すると有意に QOL が低いという結果がみられた。

表 1. 表皮水疱症患者と一般日本人の WHO-QOL26 の比較

	一般日本人			表皮水疱症患者															
	東京,大阪,長崎			春				夏				秋				冬			
	n	平均	SD	n	平均	SD	p 値	n	平均	SD	p 値	n	平均	SD	p 値	n	平均	SD	p 値
全体平均	1399	3.29	0.46	40	2.24	0.62	<0.01	43	2.33	0.61	<0.01	29	2.34	0.75	<0.01	32	2.19	0.64	<0.01
全体的なQOL	1399	3.18	0.72	40	2.73	0.85	<0.01	43	2.77	0.78	<0.01	29	2.97	0.94	0.23	32	2.78	0.91	0.02
全体的な健康状態	1399	3.03	0.87	40	2.33	0.94	<0.01	43	2.19	0.88	<0.01	29	2.48	1.02	<0.01	32	2.31	0.97	<0.01
身体的領域	1399	3.44	0.55	40	1.04	0.81	<0.01	43	1.14	0.82	<0.01	29	1.2	0.97	<0.01	32	1.04	0.86	<0.01
心理的領域	1399	3.28	0.60	40	1.91	0.8	<0.01	43	2.01	0.76	<0.01	29	1.99	0.91	<0.01	32	1.8	0.76	<0.01
社会的関係	1399	3.19	0.65	40	3.28	0.79	0.47	43	3.33	0.61	0.14	29	3.3	0.64	0.38	32	3.15	0.75	0.74
環境領域	1399	3.31	0.59	40	3.07	0.55	0.01	43	3.21	0.57	0.27	29	3.13	0.65	0.16	32	3.04	0.64	0.03

*SD: 標準偏差

一方、社会的関係においては、表皮水疱症患者の平均点が一般日本人より高かったが、統計的な有意差は認められなかった。

D. 考察

季節による QOL 変動

今回途中解析の結果からは季節による QOL の変動に有意な関係は認められなかった。臨床所見と異なる結果となったことについては、個人で見ると変動が見られるが全体に置き換わるとその差が相殺されて差がないように見えてしまう可能性や質問項目自体が季節性に関わる項目が少なかった可能性が考えられる。

また、病型毎の季節変動は母数の関係上分析が困難であった。表皮水疱症自体が稀少難病で患者数も少ないため登録者は今回の分析時点で 43 人と少数であり、病型毎での統計的解析が困難な病型もある。そのため今後各病型でより多くの参加者が望まれる。

DLQI と WHO-QOL26 の関連関係

各質問票の項目間については強い相関関係は見られなかったが、領域毎に合計した点に関しては強い相関関係が見られ、QOL の良し悪しという全体評価に関しては大きく違いがないことが示唆された。表皮水疱症患者に対して、2 つの指標が測定する領域の QOL であれば 9 項目の質問票である DLQI で簡易的に測ることが可能であり、社会的関係・環境の側面も測る場合は WHO-QOL26 が利用可能であると考えられる。ただし実際表皮水疱症患者の困難は幅広く病型によって異なる部分もあるため、これら 2 つの質問票では測れない部分に表皮水疱症の困難がある可能性も十分考えられる。そのため、今後表皮水疱症特異的な QOL 質問票の作成も視野に入れる必要がある。

表皮水疱症患者の QOL

一般日本人との比較において表皮水疱症患者の方が有意に低いことが示された。表皮水疱症がもたらす幅広い困難が如実に反映された結果だと考えられる。症状によるストレスは抑うつ症状等心理面へ影響し、症状や日常生活からくる心理的ストレスは掻痒感を引き起こす等身体面へ影響するといった心身

相関により身体・心理領域の QOL 低下を招いていると考えられる。

また【社会的関係】の項目が一般日本人よりも高値であった点に関して、有意差は認められなかったが母数によっては有意差が認められる可能性を含んでおり、本研究において表皮水疱症患者のポジティブな側面が垣間見えたことは特筆すべき点である。実際表皮水疱症患者において人との関りがオープンな患者もいるため、他疾患との比較を行い、この点が表皮水疱症特異的な現象と分かれれば今後の研究のひとつになる可能性がある。

E. 結論

本研究は調査途中であり、2022 年秋季まで調査を継続し、結果をまとめていく。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 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. 2021 Apr;48(4):e194-e195. doi: 10.1111/1346-8138.15798. Epub 2021 Feb 20.
- Kimura Y, Tanemura A, Hanaoka Y, Kiyohara E, Wataya-Kaneda M, Fujimoto M, Tamai K, Tamari K, Seo Y, Ogawa K. Successful High-Dose Radiation Treatment for Chemo-Resistant Oral Squamous Cell Carcinoma in a Kindler's Syndrome Patient. Ann Dermatol. 2021 Aug;33(4):382-384. doi: 10.5021/ad.2021.33.4.382. Epub 2021 Jul 1.
- Li YT, Yamazaki S, Takaki E, Ouchi Y, Kitayama T, Tamai K. PDGFR α lineage origin directs monocytes to trafficking proficiency to support peripheral immunity. Eur J Immunol.

2022 Feb;52(2):204-221. doi:
10.1002/eji.202149479. Epub 2021 Nov 15.

4. Natsuga K, Shinkuma S, Hsu CK, Fujita Y, Ishiko A, Tamai K, McGrath JA. Current topics in Epidermolysis bullosa: Pathophysiology and therapeutic challenges. J Dermatol Sci. 2021 Dec;104(3):164-176. doi:
10.1016/j.jdermsci.2021.11.004.

5. Takaki S, Shimbo T, Ikegami K, Kitayama T, Yamamoto Y, Yamazaki S, Mori S, Tamai K. Generation of a recessive dystrophic epidermolysis bullosa mouse model with patient-derived compound heterozygous mutations. Lab Invest. 2022 Feb 12. doi: 10.1038/s41374-022-00735-5. Online ahead of print.

2. 学会発表

1. 玉井克人 表皮水疱症：最新の治療戦略、第120回日本皮膚科学会総会、2021年6月10日、横浜（教育講演）
2. 玉井克人 血液間葉系細胞の集積による非瘢痕性機能的組織再生メカニズム、第42回日本炎症・再生医学会、2021年7月7日、Web開催（シンポジウム）
3. 玉井克人 再生誘導医薬開発のためのエコシステム構築、第39回日本骨代謝学会学術集会、2021年10月8日、Web開催（シンポジウム）
4. 玉井克人 表皮水疱症に対する再生誘導医薬開発、日本人類遺伝学会第66回大会、2021年10月14日、横浜&Web開催（シンポジウム）
5. 玉井克人 表皮水疱症治療の現状と展望、第85回日本皮膚科学会東京支部学術大会、2021年11月13日、東京&Web開催（シンポジウム）
6. 玉井克人 一般演題 8 「色素異常・遺伝性疾患①」（座長）、第72回日本皮膚科学会中部支部学術大会、2021年11月20日、奈良&Web開催（シンポジウム）
7. 玉井克人 新規創薬モダリティとしての再生誘導医薬～表皮水疱症治療薬開発を目指して～、第43回水疱症研究会、2022年1月22日、高知（特別講演）
8. 玉井克人 栄養障害型表皮水疱症を対象とした遺伝子導入自己間葉系幹細胞による高効率かつ低侵襲性遺伝子治療法開発、第21回日本再生医療学会総会、2022年3月17日、Web開催（シンポジウム）
9. 玉井克人 再生誘導医薬による表皮幹細胞再生メカニズム、第21回日本再生医療学会総会、2022年3月18日、Web開催（シンポジウム）
10. 黒沢美智子、天谷雅行、山上淳、池田志孝、秋山真志、武藤剛、横山和仁：難病法施行前後の天疱瘡医療受給者疫学像の変化。第32回日本疫学会総会、web開催、2022年1月。
11. 森 志朋、外村 香子、神尾 祥子、政岡 安秀、多田 由希夫、種村 篤、久保 亮治、石河 晃、藤本 学、玉井 克人：栄養障害型表皮水疱症患者を対象と

- したレダセムチドの第2相臨床試験。第120回日本皮膚科学会総会。2021年6月
12. 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：自家培養表皮ジェイス®で良好な潰瘍縮小を得た、中等症型劣性栄養障害型表皮水疱症の2例。第47回皮膚かたち研究学会学術大会。web開催2021年7月
 13. 石河 晃：表皮水疱症の最新の分類と診断法。第120回日本皮膚科学会総会。2021年6月 横浜（教育講演）
 14. 石河 晃：表皮水疱症の診断と治療最前線。第45回日本小児皮膚科学会学術大会。2021年7月東京、（教育講演）
 15. 石河 晃：表皮水疱症 Update.（スポンサードセミナー）日本皮膚科学会第397回福岡地方会。WEB開催。2021年。7月
 16. 石河 晃：表皮水疱症の分類と診断 Update. 第85回日本皮膚科学会東京支部学術大会。2021年11月東京（シンポジウム）

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

た。薬効については、デュピルマブ投与による皮膚症状の経時的変化の観察に加えて、毛髪の変化についても経時的観察を行い、解析した。デュピルマブ投与中の血清学的データや、掻痒に関する Visual Analogue Scale (VAS) の変化についても記録し、評価した。

(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。さらに、必要に応じて、各施設での個別審査を行っている。また、小児例への配慮として、インフォームドアセントド文書を作成している。

C. 研究結果

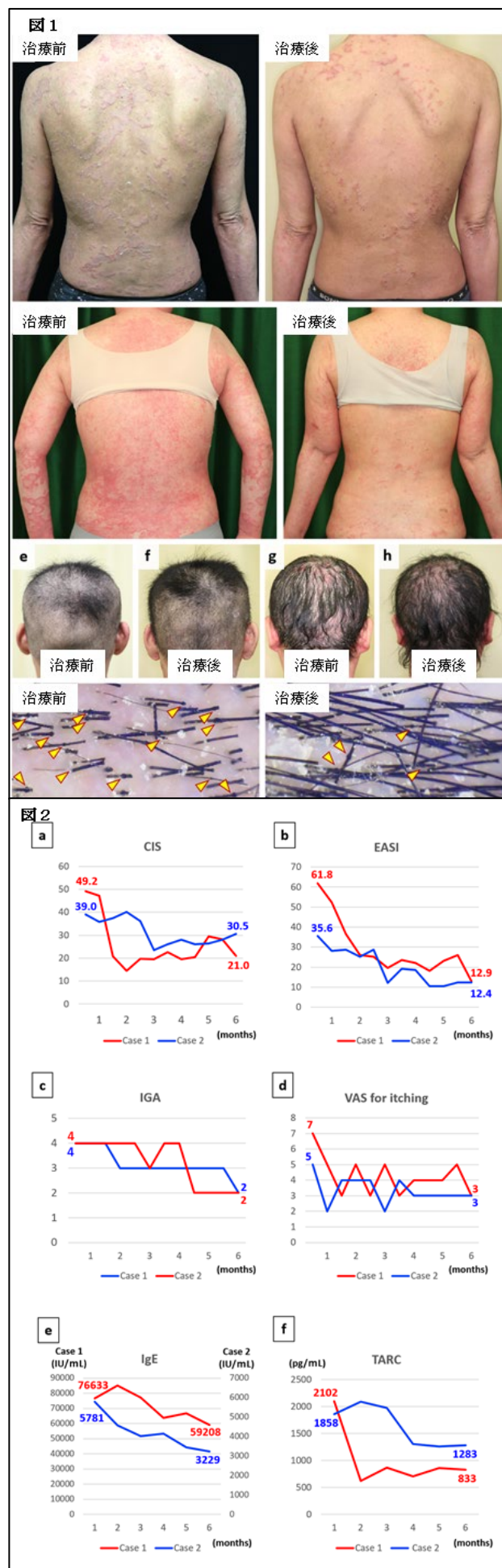
いくつかの魚鱗癬家系では既知の病因遺伝子変異が同定され、その他にも、新規の病因遺伝子の変異が疑われる魚鱗癬の家系があった。以下に、集積した症例の中から、1) 本邦で初めての報告となった MEDNIK (mental retardation, enteropathy, deafness, peripheral neuropathy, ichthyosis and keratoderma)-like 症候群と、2) ネザートン症候群患者における臨床症状の経時的観察研究の結果を示す。

1) MEDNIK-like 症候群とは、精神遅滞、腸疾患、難聴、末梢神経障害、魚鱗癬、角皮症を特徴とする症候群で、*AP1S1* 遺伝子変異により引き起こされる MEDNIK 症候群に類似する症状を呈する疾患である。魚鱗癬症候群の患児に行った whole-exome sequence 解析の結果、未報告の *APIBI* 遺伝子のナンセンス変異を、複合ヘテロ接合体で同定した。これまでに、世界で 2 報 (4 家系) の論文報告があるだけで、我々の報告が本邦では初めてとなった。

2) 本研究では、ネザートン症候群の 2 症例に、IL-4/IL-13 経路を阻害するデュピルマブを投与する臨床研究を行い、デュピルマブが奏功し、毛髪症状や皮膚症状を大きく改善できた (図 1)。また、血清学的データや、掻痒に関する VAS についても著明な改善を認めた (図 2)。デュピルマブ投与に伴う副作用は認めなかった。患者満足度は高かったが、本研究に参加した 2 症例の患者はともに、デュピルマブ投与後 1 週目は奏功している実感があるものの、2 週目になるとやや効果が薄れるという感想を述べた。

D. 考察

1) 本邦では初の報告となる *APIBI* 変異による魚鱗癬症候群、MEDNIK-like 症候群を発表した。MEDNIK-like 症候群の全ての症状が早期から出現するとは限らないため、MEDNIK-like 症候群を疑った場合は、積極的に遺伝学的検査を施行する必要があると考えら



れた。この結果は、我々の有する遺伝型／表現型相関を拡大するものであり、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を進めていく計画である。

2) 本邦で初めてネザートン症候群患者にデュピルマブを投与し、皮膚症状および毛髪の変化を報告した。デュピルマブ投与2週目に軽度の効果減弱がみられたことに関しては、重症アトピー性皮膚炎を合併するネザートン症候群患者においては、デュピルマブの投与頻度や投与量を規定より増加させることが有効である可能性が示唆された。短期間の観察研究期間において、2症例とも著明な毛髪の伸長を認めた。走査型電子顕微鏡で毛幹の観察を行った結果、観察研究期間終了後の毛幹においても小範囲に多数の陥入性裂毛を認めた。陥入性裂毛が消失しないにも関わらず毛髪が著明に伸長した理由として、デュピルマブによりTh-2型炎症が抑えられている期間は、頭皮の搔破が減ることにより、陥入性裂毛部において物理的に毛幹が折れる頻度が減る可能性が考えられた。被検者が女性であったこともあり、皮膚症状の改善に加えた毛髪の伸長は大変喜ばれた。今後は、ネザートン症候群患者における長期的なデュピルマブ投与による影響や、他の治療法についての検討を行っていく計画である。

E. 結論

本研究成果により、本邦にもMEDNIK-like症候群の患者が存在することが明らかになり、我々の有する先天性魚鱗癬の遺伝型／表現型相関を拡大することができた。また、先天性魚鱗癬の皮膚バリア機能障害が皮膚炎症と密接に結びついており、その炎症経路を制御することによって、皮膚バリア形成過程の分子に遺伝学的変異を有する魚鱗癬患者の疾患コントロールが可能であることを強く示唆するものであった。ネザートン症候群患者におけるデュピルマブ投与の観察研究にて得られた毛髪の伸長は、皮膚症状の改善に加えて、長年の外見上の悩みを軽減し得る大きな発見であった。先天性魚鱗癬患者の皮膚炎症を制御することで、患者QOLが大きく向上することが期待できる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Murase Y, Takeichi T, Tanahashi K, Marumo Y, Suzuki Y, Nakamura S, Akiyama M. Cutaneous extramedullary hematopoiesis in a patient with secondary myelofibrosis due to

- MPL gene mutation. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021 Apr;35(4):e257-e259.
2. Murase Y, Takeichi T, Shibata T, Muro Y, Akiyama M. Darier's disease with epilepsy in an elderly patient after surgery for aortic dissection. *J Dermatol*. 2021 Apr;48(4):e169-e170.
3. Murase C, Takeichi T, Sugiura K, Akiyama M. Acute generalized exanthematous pustulosis triggered by acetaminophen in an IL36RN variant heterozygote. *J Dermatol*. 2021 Apr;48(4):e186-e187.
4. Takeuchi S, Takeichi T, Ito Y, Tanahashi K, Muro Y, Ogi T, Akiyama M. Identification of a novel causative mutation in KRT1 in diffuse palmoplantar keratoderma, facilitated by whole-exome sequencing. *Eur J Dermatol*. 2021 Apr 1;31(2):264-265.
5. Ito Y, Takeichi T, Igari S, Mori T, Ono A, Suyama K, Takeuchi S, Muro Y, Ogi T, Hosoya M, Yamamoto T, Akiyama M. MEDNIK-like syndrome due to compound heterozygous mutations in AP1B1. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021 May;35(5):e345-e347.
6. Murase C, Takeichi T, Taki T, Yoshikawa T, Suzuki A, Ogi T, Suga Y, Akiyama M. Successful dupilumab treatment for ichthyotic and atopic features of Netherton syndrome. *J Dermatol Sci*. 2021 May;102(2):126-129.
7. Kaibuchi-Ando K, Takeichi T, Ito Y, Takeuchi S, Yamashita Y, Yamada M, Muro Y, Ogi T, Akiyama M. Odontogenic keratocysts are an important clue for diagnosing basal cell nevus syndrome. *Nagoya J Med Sci*. 2021 May;83(2):393-396.
8. Murase C, Takeichi T, Nomura T, Ogi T, Akiyama M. Hereditary Mucoepithelial Dysplasia and Autosomal-Dominant IFAP Syndrome Is a Clinical Spectrum Due to SREBF1 Variants. *J Invest Dermatol*. 2021 Jun;141(6):1596-1598.
9. Miyauchi T, Suzuki S, Takeda M, Peh JT, Aiba M, Natsuga K, Fujita Y, Takeichi T, Sakamoto T, Akiyama M, Shimizu H, Nomura T. Altered replication stress response due to CARD14 mutations promotes recombination-induced revertant mosaicism. *Am J Hum Genet*. 2021 Jun 3;108(6):1026-1039.
10. Ikeya S, Takeichi T, Taki T, Muro Y, Ogi T, Akiyama M. Paradoxical Reaction in a Patient with Hidradenitis Suppurativa Undergoing Adalimumab Treatment. *Acta Derm Venereol*. 2021 Jun 28;101(6):adv00484.
11. 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 cells in adults with dystrophic epidermolysis bullosa: a phase 1/2 open-label study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021 Aug;35(8):e528-e531.
12. Yamashita Y, Taki T, Takeichi T, Okumura M, Mori S, Ito Y, Ogi T, Yamada M, Akiyama M. Cutaneous malignant melanoma in an elderly patient with intermediate junctional epidermolysis bullosa. *J Dermatol*. 2021 Aug;48(8):e384-e385.
 13. Ito Y, Takeichi T, Ikeda K, Tanahashi K, Yoshikawa T, Murase Y, Muro Y, Kawakami Y, Nakamura Y, Matsuyama K, Muto J, Oiso N, Morizane S, Sugiura K, Suga Y, Seishima M, Kawada A, Ogi T, Akiyama M. Updated allele frequencies of SERPINB7 founder mutations in Asian patients with Nagashima-type palmoplantar keratosis/keratoderma. *J Dermatol Sci*. 2021 Aug;103(2):116-119.
 14. 村瀬 友哉, 武市 拓也, 棚橋 華奈, 秋山 真志, 川本 明音, 石川 准子, 奥野 友介, 高間 寛之, 清水 映里, 荻 朋男. 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変化, 角化症研究会記録集. 35 巻 Page8-11 (2021.08)
 15. 水谷 陽子, 藤井 建人, 川村 美保, 丹羽 宏文, 清島 真理子, 大西 秀典, 武市 拓也, 秋山 真志. 当院で経験した CARD14 関連乾癬の 3 例, 角化症研究会記録集. 35 巻 Page86-91(2021.08)
 16. 加藤 塁, 木村 有太子, 金子 高英, 高森 建二, 須賀 康, 武市 拓也, 秋山 真志. 露光部を中心に再燃がみられた毛孔性紅色粒糠疹(V 型)の 1 症例, 角化症研究会記録集. 35 巻 Page92-96(2021.08)
 17. Midorikawa H, Kiniwa Y, Minagawa A, Osawa K, Shirai T, Sano T, Nakamura K, Ashida A, Ueno KI, Takeichi T, Akiyama M, Okuyama R. Case of annular pustular psoriasis/circinate erythematous psoriasis induced by hydroxychloroquine in a patient with systemic lupus erythematosus: Possible association with CARD-14 mutation. *J Dermatol*. 2021 Sep;48(9):e440-e442.
 18. Takahashi N, Takeichi T, Nishida T, Sato J, Takahashi Y, Yamamura M, Ogi T, Akiyama M. Extensive Multiple Organ Involvement in VEXAS Syndrome. *Arthritis Rheumatol*. 2021 Oct;73(10):1896-1897.
 19. Nozaki H, Iinuma S, Komatsu S, Hashimoto Y, Shibaki H, Takeichi T, Ishii N, Akiyama M, Honma M, Ishida-Yamamoto A. A case of generalised pustular psoriasis with bullous pemphigoid showing spongiform pustule of Kogoj with eosinophils. *Eur J Dermatol*. 2021 Oct 1;31(5):660-662.
 20. Takeichi T, Lee JYW, Okuno Y, Miyasaka Y, Murase Y, Yoshikawa T, Tanahashi K, Nishida E, Okamoto T, Ito K, Muro Y, Sugiura K, Ohno T, McGrath JA, Akiyama M. Autoinflammatory Keratinization Disease With Hepatitis and Autism Reveals Roles for JAK1 Kinase Hyperactivity in Autoinflammation. *Front Immunol*. 2022 Jan 3;12:737747.
 21. Zimmer SE, Takeichi T, Conway DE, Kubo A, Suga Y, Akiyama M, Kowalczyk AP. Differential Pathomechanisms of Desmoglein 1 Transmembrane Domain Mutations in Skin Disease. *J Invest Dermatol*. 2022 Feb;142(2):323-332. e8.
 22. Takeuchi S, Takeichi T, Koike Y, Takama H, Tanahashi K, Okuno Y, Ishii N, Muro Y, Ogi T, Suga Y, Akiyama M. Mutations in SAM syndrome and palmoplantar keratoderma patients suggest genotype/phenotype correlations in DSG1 mutations. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022 Mar;36(3):e215-e218.

2. 学会発表

1. Takeichi T, Hirabayashi T, Miyasaka Y, Kawamoto A, Okuno Y, Taguchi S, Tanahashi K, Murase C, Takama H, Tanaka K, Boeglin WE, Calcutt MW, Watanabe D, Kono M, Muro Y, Ishikawa J, Ohno T, Brash AR, Akiyama M. SDR9C7 catalyzes the critical dehydrogenation of acylceramides for skin barrier formation. The 79th Annual Meeting of the Society for Investigative Dermatology, 2021/5/5-8
2. 鈴木 由以佳, 棚橋 華奈, 武市 拓也, 河野 通浩, 秋山 真志, 小粥 雅明. 遺伝性対側性色素異常症の孤発例. 第 120 回日本皮膚科学会総会, 2021/6/10-13
3. 棚橋 華奈, 武市 拓也, 秋山 真志. 表皮脂質関連遺伝子の異常による先天性魚鱗癬の病態解明と新規治療法の開発. 第 120 回日本皮膚科学会総会, 2021/6/10-13
4. 竹内 想, 武市 拓也, 小池 雄太, 高間 寛之, 棚橋 華奈, 奥野 友介, 石井 文人, 室 慶直, 荻 朋男, 須賀 康, 秋山 真志. DSG1 遺伝子変異による 2 つの皮膚疾患: その臨床像と形態学. 第 47 回皮膚かたち研究学会学術大会, 2021/7/10-11
5. 有沢 友希, 武市 拓也, 伊藤 靖敏, 棚橋 華奈, 室 慶直, 荻 朋男, 秋山 真志. 経過観察中に水疱性類天疱瘡を発症した MVD 遺伝子変異を有する高齢発症の汗孔角化症の 2 例. 第 17 回加齢皮膚医学研究会, 2021/8/21-22

6. Taki T, Tanahashi K, Takeichi T, Yoshikawa T, Murase Y, Sugiura K, Akiyama M. Effect of topical minoxidil on autosomal recessive woolly hair/hypotrichosis caused by LIPH mutations. 第35回表皮細胞研究会, 2021/10/2
7. 長井 拓哉, 菅沼 睦美, 松本 和彦, 武市 拓也, 秋山 真志, 河野 通浩. KRT1 遺伝子変異による表皮融解性母斑の1例. 第36回角化症研究会, 2021/11/6
8. 伊藤 靖敏, 武市 拓也, 棚橋 華奈, 吉川 剛典, 村瀬 友哉, 室 慶直, 池田 賢太, 森実 真, 川上 佳夫, 中村 保夫, 清島 真理子, 武藤 潤, 大磯 直毅, 川田 暁, 杉浦 一充, 須賀 康, 荻朋男, 秋山 真志. 14例の長島型掌蹠角化症における、SERPINB7 創始者変異のアレル頻度の解析. 第36回角化症研究会, 2021/11/6
9. 鈴木 由以佳, 武市 拓也, 棚橋 華奈, 室 慶直, 須賀 康, 秋山 真志. KRT2 の mutation hotspot に変異を有する、表在性表皮融解性魚鱗癬の1家系. 第36回角化症研究会, 2021/11/6
10. 藤田 靖幸, 野原 拓馬, 高島 翔太, 夏賀 健, 足立太起, 吉田 憲司, 新熊 悟, 武市 拓也, 中村 秀樹, 和田 理, 秋山 真志, 石河 晃, 清水 宏. 成人栄養障害型表皮水疱症患者を対象とした Muse 細胞製剤 CL2020 の国内 1/2 相試験: 52 週までの安全性の検討. 第72回日本皮膚科学会中部支部学術大会, 2021/11/20-21
11. 池田 賢太, 森実 真, 伊藤 靖敏, 武市 拓也, 秋山 真志. 点状掌蹠角化症の1例. 第72回日本皮膚科学会中部支部学術大会, 2021/11/20-21
12. 松本 香奈枝, 金子 栄, 竹内 想, 武市 拓也, 秋山 真志. 遺伝子解析で確定診断に至った Vorner 型掌蹠角化症の親子例. 第72回日本皮膚科学会中部支部学術大会, 2021/11/20-21
13. 尾崎 雅史, 葉山 惟大, 長野 伸彦, 土方 みどり, 棚橋 華奈, 武市 拓也, 秋山 真志, 藤田 英樹. 表皮融解性魚鱗癬の1例. 第72回日本皮膚科学会中部支部学術大会, 2021/11/20-21
14. Miyauchi T, Suzuki S, Takeda M, Peh JT, Aiba M, Natsuga K, Fujita Y, Takeichi T, Sakamoto T, Akiyama M, Shimizu H, Ujiie H, Nomura T. Altered replication stress response due to CARD14 mutations induces somatic genetic reversion. The 46th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, 2021/12/3-5
15. Yoshikawa T, Takeichi T, Ogi T, Akiyama M. Psoriasis-like skin lesions in a patient carrying MEFV variants. The 46th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, 2021/12/3-5
16. Takeuchi S, Takeichi T, Koike Y, Takama H, Tanahashi K, Okuno Y, Ishii N, Muro Y, Ogi T, Suga Y, Akiyama M. Mutations in SAM syndrome and palmoplantar keratoderma patients suggest genotype/phenotype correlations in DSG1 mutations. The 46th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, 2021/12/3-5
17. Murase C, Takeichi T, Nomura T, Ogi T, Akiyama M. Hereditary mucoepithelial dysplasia/autosomal-dominant IFAP syndrome is a clinical spectrum due to SREBF1 variants. The 46th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, 2021/12/3-5
18. Ito Y, Takeichi T, Ikeda K, Tanahashi K, Yoshikawa T, Murase Y, Muro Y, Kawakami Y, Nakamura Y, Matsuyama K, Muto J, Oiso N, Morizane S, Sugiura K, Suga Y, Seishima M, Kawada A, Ogi T, Akiyama M. Updated allele frequencies of SERPINB7 founder mutations in Asian patients with Nagashima-type palmoplantar keratosis/keratoderma. The 46th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, 2021/12/3-5

(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

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こし、皮膚症状、視力障害、虚血性の心・脳・消化管障害などをもたらす。本疾患は重症度が個人で大きく異なり、予後の正確な予測は困難である。そのため、全国の実態調査、さらにそれに基づいた診断基準、重症度判定基準を作成し、本邦患者の重症度の解析と国外の弾性線維性仮性黄色腫患者との重症度、遺伝子変異を比較検討し、その結果を基に2017年に診療ガイドラインを作成した。今後は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たほか、ガイドラインの

英訳化を行い、レジストリの再編集、抗石灰化タンパクの解析を行っている。HR-pQCT については、皮内の石灰化の程度を定量化することで重症度の客観的評価を行うべく、現在3症例の撮影を終了した。トランスクリプトーム解析では3例のRNAseqを終了しているが、リード数が少なくGO解析には至っていない。

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。今後も皮膚科医だけでなく、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続けていく必要がある。HR-pQCT およびトランスクリプトーム解析に関しては、客観的評価のためにさらなる症例の蓄積が必要であり、後者においては培養細胞を用いたシングルセル RNAseq を実施する必要があると考える。

E. 結論

診療ガイドラインを作成、英訳化した。
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

1. Iwanaga A, Utani A, Murota H et al: Clinical guidelines for pseudoxanthoma elasticum (2017), J Dermatol 2022, 49(3): e91-e98
2. Yamazaki Y, Iwanaga A, Murota H et al: A possible case of pseudoxanthoma elasticum (PXE) with histopathological features of PXE-like papillary dermal elastolysis. J Dermatol 2021, 48(6): e265-e266
3. 中島真帆, 岩永 聡, 室田浩之ほか: 弾性線維性仮性黄色腫に合併した蛇行性穿孔性

弾性線維症, 西日本皮膚科, 2021, 83(2): 93-94

4. 石橋 智, 岩永 聡, 室田浩之ほか: 遺伝子検索でヘテロ接合型変異が確認された弾性線維性仮性黄色腫の1例, 皮膚科の臨床, 2021, 63(5): 656-660
5. 岩永 聡, 室田浩之: 【フレッシューズ特集: 日常診療のコツとヒント-基本に立ち返って考えよう】(Part2)ベテランも復習したい検査の基本とコツ(解説13)遺伝子診断, Visual Dermatology, 2021, 20(4): 410-413

2. 学会発表

なし

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

研究分担者	鈴木民夫	山形大学医学部皮膚科	教授
研究協力者	岡村 賢	山形大学医学部皮膚科	助教
研究協力者	齋藤 亨	山形大学医学部皮膚科	助教

研究要旨

希少疾患である眼皮膚白皮症患者に対する診療・指導を適切に行うためには、診療ガイドラインの有効活用が重要である。そのためには、医療従事者への広報、ならびに患者に対して正しい知識の普及が重要である。一方で、患者情報を集積してレジストリを拡充することを目的として、国内施設からの遺伝子診断の依頼を引き受け、その結果を集積した。

A. 研究目的

日本人における眼皮膚白皮症の頻度は、数万人に1人といわれている。そのために日常診療で遭遇することは比較的稀であり、十分な知識と経験を持っている医療関係者は少ない。しかし、患者に遭遇した時には、診療ガイドラインを参考にすることにより、診断・診療、患者への生活指導を適切に行うことが可能となる。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、遺伝子診断の推奨とその結果を用いた患者レジストリの充実・症例の追加を行う。

B. 研究方法

眼皮膚白皮症診療ガイドラインおよび同補遺を主に医療従事者に学会や研究会の講演を通じて解説・広報を行う。また、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、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

1. 日本皮膚科学会総会、同地方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。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メールにて連絡を取り合い、コロナ禍収束後に具体的なサポートについて相談することとした。

2. 患者レジストリについては、遺伝子診断を実施した症例が24名増え、合計250症例になった。詳細は表1に示す通りである。

D. 考察

1. 広報について：診療ガイドライン普及のためには、患者および医療関係者への地道な広報が重要であり、そして、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。今後も継続的な活動が必要と考える。

2. 患者レジストリについて：①以前から、日本人では、OCA4型が多いと我々のグループは報告してきたが、症例数が増えるにしたがってその傾向はさらに明らかになっている。海外では、アフリカ系の民族ではOCA2型、その他の多くの民族ではOCA1型が最も頻度が高いとの報告があるが、それに対して、4型が多いというのは日本人のユニークな特徴の1つである。その原因については明らかではないが、4型原因遺伝子である *SLC45A2* の主な変異については創始者効果があることが報告されており、それが原因の1つである可能性はある。

②HPSが眼皮膚白皮症疑いの患者の中の20.8%を占め、そのうち、HPS1が12.8%であった。一般にHPSは世界的にも稀な疾患と言われているが、日本人の眼皮膚白皮症患者の中では、5人い1人はHPSであることが判明した。つまり、日本ではHPSはさほど稀なタイプではないことが明らかになった。

③臨床的に眼皮膚白皮症を疑われ、我々のところで遺伝子診断を施行した患者のうち、実は眼皮膚白皮症ではなく、まだら症であった症例が2名(0.8%)、ワールデンブルグ症候群が4例(1.6%)、そして、健常人の範疇に入る“色白”と判明した症例が40例(16%)いることが分かった。これらのことは、眼皮膚白皮症は重症例や典型例においては診断が比較的容易な疾患ではあると思われるが、必ずしも診断が容易とは限らないことを示している。また一方で、過剰診断された症例が16%いたことも明らかとなり、正確な診断には遺伝子診断が必要であることが、改めて明らかとなった。

E. 結論

診療ガイドラインの啓蒙・普及が重要である。また、遺伝子診断は正確な診断、正確な患者レジストリ体制の構築のために必要である。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- ① Fernández A, et al.: Genetics of non-syndromic and syndromic oculocutaneous albinism in human and mouse. *Pigment Cell Melanoma Res.* 34(4): 786-799, 2021
- ② Saito T, et al.: Impact of a SLC24A5 variant on the retinal pigment epithelium of a Japanese patient with oculocutaneous albinism type 6. *Pigment Cell Melanoma Res.* 35(2): 212-219, 2022
- ③ Nagatani K, et al.: Report of two Japanese patients with piebaldism including a novel mutation in KIT. *J Dermatol.* 48(2):e94-e95, 2021
- ④ 鈴木民夫：Hermansky-Pudlak 症候群患者における遺伝カウンセリング。皮膚病診療。44(3):205-209, 2022

2. 学会発表

- ① 鈴木民夫、岡村 賢、齋藤 亨、荒木勇太、穂積 豊：当科における色素異常症遺伝子スクリーニングについて、第393回日本皮膚科学会山形地方会、2021年4月29日
- ② 鈴木民夫：教育講演52：最新の色素異常症遺伝子解析 第120回日本皮膚科学会総会、パシフィコ横浜：横浜市、2021年6月10-13日
- ③ 鈴木民夫：教育講演2：眼皮膚白皮症の分子メカニズムと患者指導 第45回日本小児皮膚科学会学術大会、ウエスティンホテル東京、東京、2021年7月3・4日

- ④ 鈴木民夫：教育セミナー：色素異常症に関わる最近の話題：色白、白斑、色素斑日本皮膚科学会長崎地方会第345回例会、2021年7月25日
- ⑤ 鈴木民夫、その他：日本人の眼皮膚白皮症6型(OCA6)：マウスモデルによる *SLC24A5* 遺

表 1

眼皮膚白皮症サブタイプ	2021年度に新しく診断された患者数(人)	2007年からの累積患者数(人)	比率(%)
OCA1	3	49	19.6
OCA2	1	19	7.6
OCA3	0	2	0.8
OCA4	7	62	24.8
OCA5	0	0	0
OCA6	0	1	0.4
OCA7	0	0	0
OCA8	0	0	0
HPS1	1	32	12.8
HPS2	0	2	0.8
HPS3	1	4	1.6
HPS4	1	6	2.4
HPS5	0	1	0.4
HPS6	1	6	2.4
HPS7	0	0	0
HPS8	0	0	0
HPS9	0	1	0.4
HPS10	0	0	0
HPS11	0	0	0
OA1	1	1	0.4
まだら症	0	2	0.8
WS	0	4	1.6
正常範囲(色白)	4	40	16
サブタイプ不明	4	18	7.2
計	24	250	100

OCA:眼皮膚白皮症、HPS：ヘルマンズキー・パドブラック症候群、OA:眼白皮症、WS：ワールデンブルグ症候群

伝子の機能解析、日本人類遺伝学会第 66 回

大会、2021 年 10 月、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

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 田中暁生 広島大学大学院医系科学研究科 皮膚科学 准教授
研究協力者 森桶 聡 広島大学大学院医系科学研究科 皮膚科学 診療講師
研究協力者 松原大樹 広島大学大学院医系科学研究科 皮膚科学 医科診療医

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。
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。調査項目として発作・受診動態および、AE-QoL を設けている。
2021 年 3 月までで、24 名の登録申し込みがあり、13 名の本登録を行った。発作の回数は 58 回分、発作の状況について解析したところ、イカチバントの登場により自宅での治療が容易になり、早期介入が功を奏している可能性がわかった。Rudy Japan の登録者患者は徐々に増えてきたものの、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。登録患者の増加を目指し、引き続き本活動の啓蒙活動を行っていく必要がある。

A. 研究目的

遺伝性血管性浮腫（HAE：Hereditary angioedema）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。浮腫は顔面、四肢のみならず消化管や気道にも生じる場合があり、特に気道に重篤な浮腫をきたした場合は窒息により死に至ることもある。患者の生活の質（quality of life：QOL）を大きく損なう疾患だが、診察時に浮腫が生じているとは限らないため、症状や病勢、自己注射薬を用いた治療の実情を詳細に把握し、医療や政策に対しての要望を十分に汲み上げることは容易ではない。
本研究ではより良い HAE 治療体制の構築のため、情報通信技術（ICT：Information and Communication Technology）を利用して患者参加型のレジストリを構築し、我が国における HAE 診療の実情を正確に把握し、課題を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

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（AE-QoL：angioedema quality of life questionnaire）票（日本語版）を作成した。すでに日本版 Rudy を用いて大阪大学で研究している他の希少疾患のレジストリシステムを元に、2018 年 11 月より HAE での運用を開始した。

本疾患では「発作の記録」と「患者 QOL 調査」の 2 つを調査項目として設けている。「発作の記録」は発作を生じた部位、治療の状況、薬剤、経過などに関する質問である。「患者 QOL 調査」は AE-QOL という質問票に沿って QOL 障害に関するアンケートに解答してもらう。なお、患者の QOL 調査として使用している AE-QOL の日本語版は原語版（ドイツ語）と同様に良好な信頼性と妥当性を持つことについて論文発表を行っている（G. 研究発表を参照）。

（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月まででは、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12名から58回分登録されている。

発作を時間帯ごとにまとめた（図1）。どの時間帯にも生じることがあるが、今回の調査では夕刻や明け方に発作が多い傾向があった。

症状出現部位は軀幹に多い傾向があった（図2）。消化器症状を伴う症例は約6割みられ、これらの患者は全例腹部の腫脹も自覚していた。

発作のうち、38/58回（65.5%）が治療されていた。治療した場所は自宅が24回（41.4%）を占めた。入院にまでいたった症例はなかった。治療しなかった理由としては、症状が軽いから、医療機関が開いていないから、仕事や学校が休めないからといったものがあつた。

使用した薬剤はフィラジル[®]とベリナート[®]Pだった。自宅でのフィラジル[®]自己注射のみで治療が完結した発作は22回（37.9%）だった。治療開始までの時間はフィラジル[®]で早い傾向にあつた（図3）。完全に回復するまでに要した時間も同様に自宅でフィラジル[®]を使用した症例で短い傾向にあつた（図4）。

本解析結果をもとに学会発表（G. 研究発表を参照）を行った。

D. 考察

自己注射による在宅治療が導入され、HAE発作の治療は在宅ヘシフトし始めている。HAEのレジストリシステムを用いて疾病の実情を患者自身の記録により正確に評価し、新たな治療薬導入に伴う発作時の治療環境変化を確認できた。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。

E. 結論

今後もデータを適宜解析し、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。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- ① Morioke S, Takahagi S, Reo Kawano, Atsushi Fukunaga, Susumu Harada, Isao Ohsawa, Koji Masuda, Reiko Irifuku, Hitomi Yokobayashi, Yoshikazu Kameyoshi, Akio Tanaka, Saho Tamari, Michihiro Hide: A validation study of the Japanese version of the Angioedema Activity Score (AAS) and the Angioedema Quality of Life Questionnaire (AE-QoL). Allergol Int 70:471-479, 2021.

1. 学会発表

- ① 田中暁生：遺伝性血管性浮腫（HAE）の診断と治療の進化. 第70回日本アレルギー学会学術大会（横浜）. 2021. 10. 10
- ② 森桶 聡、田中暁生、齋藤怜、松原大樹、秀道広、加藤和人、山崎千里、古結敦士、濱川菜桜、磯野萌子、相京辰樹、山本バーバリアン、松村泰志、武田理宏、真鍋史朗：遺伝性血管性浮腫の患者参加型臨床研究(RUDY Japan)の構築. 第70回日本アレルギー学会学術大会（横浜）. 2021. 10. 10

H. 知的所有権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

図 1

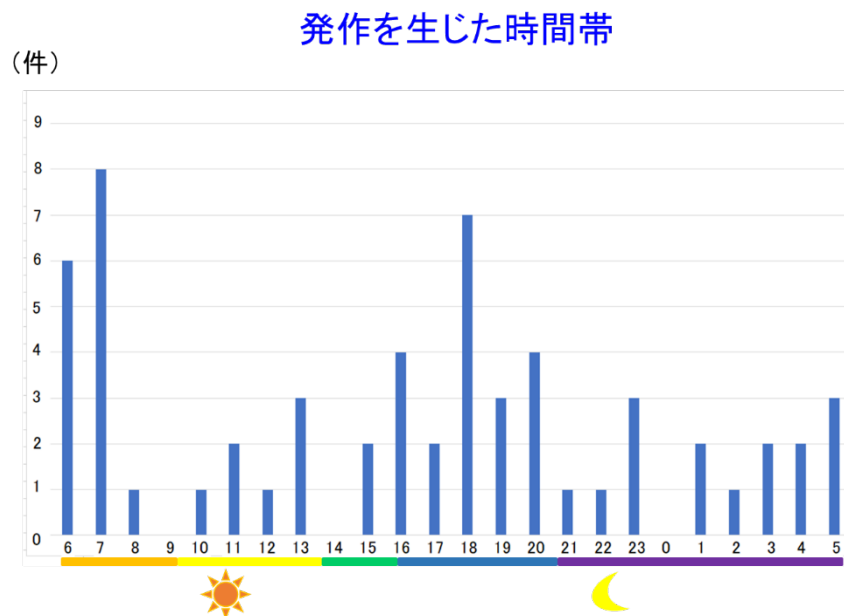


図 2

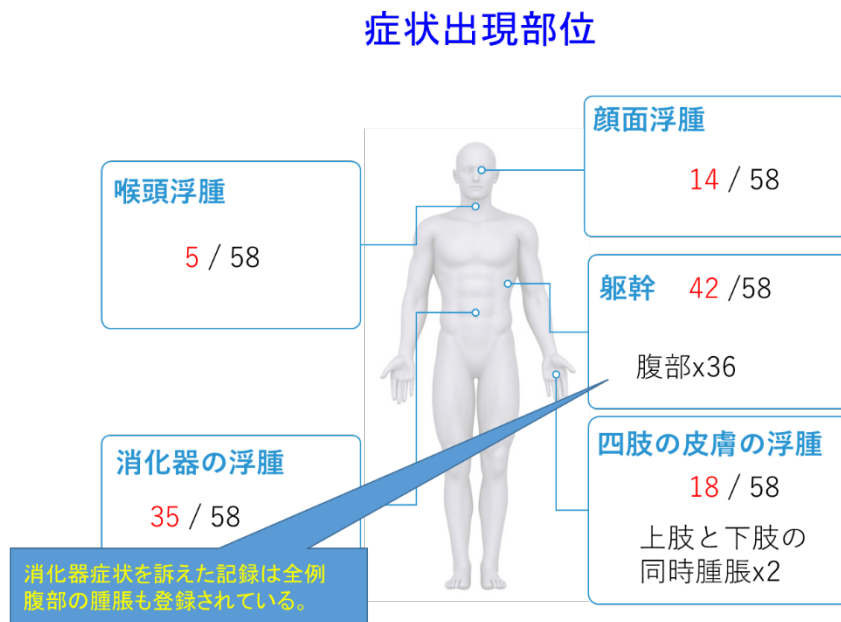


図 3

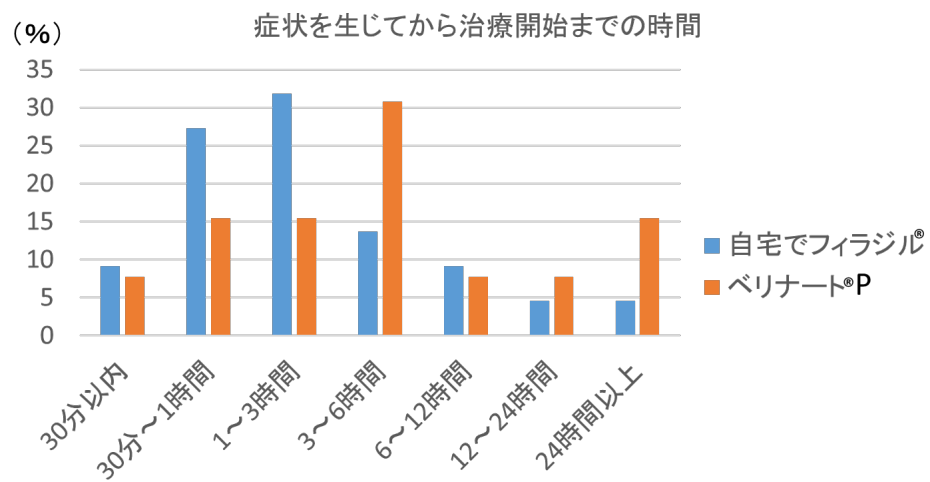
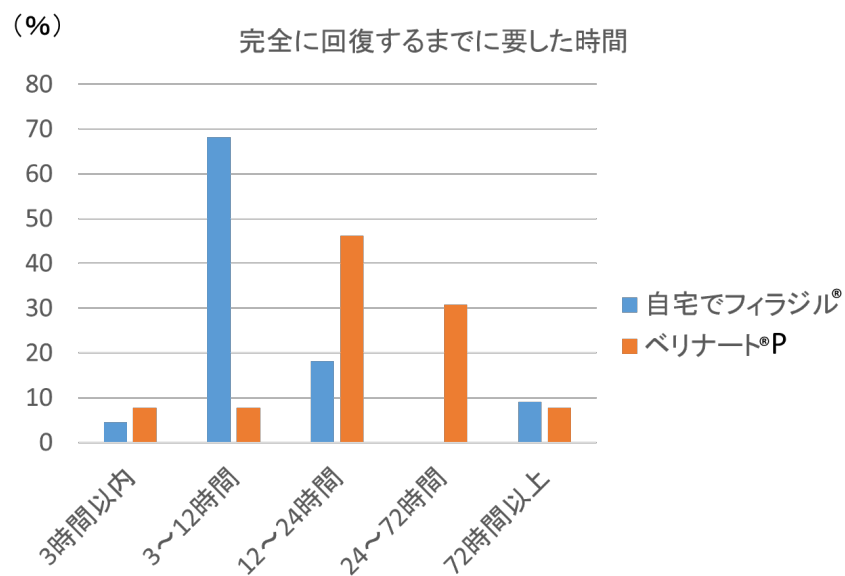


図 4



令和3年度 研究業績

書籍

和文

[illegible]

令和3年度 研究業績

雑誌

和文

筆者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
池田有里、込山悦子、曾遥、木蜜徹、金宗訓、 <u>池田志孝</u>	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
高田佳子、吉原渚、込山悦子、 <u>池田志孝</u>	顔面に生じたリンパ組織節外性辺縁帯リンパ腫 (extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue) の1例	日本臨床皮膚科医会雑誌	38(4)	624-628	2021
中原とも子、込山悦子、 <u>池田志孝</u>	抗デスモグレイン抗体陽性天疱瘡患者における蛍光抗体間接法の反応性についての検討	日本皮膚科学会誌	131(13)	2799-2806	2021
扇谷咲子、 <u>池田志孝</u>	自己炎症性角化症としての汎発性膿疱性乾癬に対する顆粒球単球吸着除去療法	Visual Dermatology	20	723-726	2021
千田香織、扇谷咲子、 <u>池田志孝</u>	生物学的製剤の効果減弱時にGMA(顆粒球単球吸着除去療法)を併用し同剤を継続使用できた汎発性膿疱性乾癬(GPP)の2例	日本皮膚科学会雑誌	131(11)	2405-2410	2021
<u>鈴木民夫</u>	Hermansky-Pudlak 症候群患者における遺伝カウンセリング	皮膚病診療	44 (3)	205-209	2022
中島真帆, 石川博士, 三浦史郎, 伊東正博, 岩永聰, <u>室田浩之</u>	弾性線維性仮性黄色腫に合併した蛇行性穿孔性弾力線維症.	西日本皮膚科	83(2):	93-94	2021

令和3年度 研究業績

雑誌

欧文

筆者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sugiyama S, Yamamoto T, <u>Aoyama Y.</u>	Neutrophil to lymphocyte ratio is predictive of severe complications and mortality in patients with dipeptidyl peptidase-4 inhibitor-associated bullous pemphigoid: A retrospective longitudinal observational study.	J Am Acad Dermatol.	S0190-9622(21)	01037-9	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 Dermatol.	62(2)	e343-e344	2021
Iwamoto Y, Anno T, Koyama K, Kawasaki F, Kaku K, Tomoda K, Sugiyama S, <u>Aoyama Y</u> , Kaneto H.	Case Report: Appearance of Various Disease-Specific Antibodies After the Onset of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor-Associated Bullous Pemphigoid.	Front Immunol.	13	843480	2022

Sugiyama S, Yamamoto T, <u>Aoyama Y.</u>	Clinical features of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor-associated bullous pemphigoid in Japan: A nationwide retrospective observational study	J Dermatol	in press	in press	2022
Murase Y, Takeichi T, Tanahashi K, Marumo Y, Suzuki Y, Nakamura S, <u>Akiyama M.</u>	Cutaneous extramedullary hematopoiesis in a patient with secondary myelofibrosis due to MPL gene mutation.	J Eur Acad Dermatol Venereol.	Apr;35(4)	e257-e259.	2021
Murase Y, Takeichi T, Shibata T, Muro Y, <u>Akiyama M.</u>	Darier's disease with epilepsy in an elderly patient after surgery for aortic dissection.	J Dermatol.	Apr;48(4)	e169-e170.	2021
Murase C, Takeichi T, Sugiura K, <u>Akiyama M.</u>	Acute generalized exanthematous pustulosis triggered by acetaminophen in an IL36RN variant heterozygote.	J Dermatol	Apr;48(4)	e186-e187	2021
Takeuchi S, Takeichi T, Ito Y, Tanahashi K, Muro Y, Ogi T, <u>Akiyama M.</u>	Identification of a novel causative mutation in KRT1 in diffuse palmoplantar keratoderma, facilitated by whole-exome sequencing.	Eur J Dermatol	Apr 1;31(2)	264-265	2021
Ito Y, Takeichi T, Igari S, Mori T, Ono A, Suyama K, Takeuchi S, Muro Y, Ogi T, Hosoya M, Yamamoto T, <u>Akiyama M.</u>	MEDNIK-like syndrome due to compound heterozygous mutations in AP1B1.	J Eur Acad Dermatol Venereol.	May;35(5)	e345-e347	2021
Murase C, Takeichi T, Taki T, Yoshikawa T, Suzuki A, Ogi T, Suga Y, <u>Akiyama M.</u>	Successful dupilumab treatment for ichthyotic and atopic features of Netherton syndrome.	J Dermatol Sci.	May;102(2)	126-129.	2021

Kaibuchi-Ando K, Takeichi T, Ito Y, Takeuchi S, Yamashita Y, Yamada M, Muro Y, Ogi T, <u>Akiyama M.</u>	Odontogenic keratocysts are an important clue for diagnosing basal cell nevus syndrome.	<i>Nagoya J. Med Sci.</i>	May;83(2)	393-396	2021
Murase C, Takeichi T, Nomura T, Ogi T, <u>Akiyama M.</u>	Hereditary Mucoepithelial Dysplasia and Autosomal-Dominant IFAP Syndrome Is a Clinical Spectrum Due to SREBF1 Variants.	<i>J Invest Dermatol</i>	Jun;141(6)	1596-1598	2021
Miyauchi T, Suzuki S, Takeda M, Peh JT, Aiba M, Natsuga K, Fujita Y, Takeichi T, Sakamoto T, <u>Akiyama M</u> , Shimizu H, Nomura T.	Altered replication stress response due to CARD14 mutations promotes recombination-induced revertant mosaicism.	<i>Am J Hum Genet.</i>	Jun 3;108(6):	1026-1039	2021
Ikeya S, Takeichi T, Taki T, Muro Y, Ogi T, <u>Akiyama M.</u>	Paradoxical Reaction in a Patient with Hidradenitis Suppurativa Undergoing Adalimumab Treatment.	<i>Acta Derm Venereol.</i>	Jun 28;101(6)	adv00484	2021
Fujita Y, Nohara T, Takashima S, Natsuga K, Adachi M, Yoshida K, Shinkuma S, Takeichi T, Nakamura H, Wada O, <u>Akiyama M</u> , Ishiko A, Shimizu H.	Intravenous allogeneic multilineage-differentiating stress-inducing cells in adults with dys-trophic epidermolysis bullosa: a phase 1/2 open-label study.	<i>J Eur Acad Dermatol Venereol.</i>	Aug;35(8)	e528-e531	2021
Yamashita Y, Taki T, Takeichi T, Okumura M, Mori S, Ito Y, Ogi T, Yamada M, <u>Akiyama M.</u>	Cutaneous malignant melanoma in an elderly patient with intermediate junctional epidermolysis bullosa.	<i>J Dermatol.</i>	Aug;48(8)	e384-e385	2021

Ito Y, Takeichi T, Ikeda K, Tanahashi K, Yoshikawa T, Murase Y, Muro Y, Kawakami Y, Nakamura Y, Matsuyama K, Muto J, Oiso N, Morizane S, Sugiura K, Suga Y, Seishima M, Kawada A, Ogi T, <u>Akiyama M.</u>	Updated allele frequencies of SERPINB7 founder mutations in Asian patients with Nagashima-type palmoplantar keratosis/keratoderma.	<i>J Dermatol Sci.</i>	Aug;103(2)	116-119.	2021
Midorikawa H, Kiniwa Y, Minagawa A, Osawa K, Shirai T, Sano T, Nakamura K, Ashida A, Ueno KI, Takeichi T, <u>Akiyama M</u> , Okuyama R.	Case of annular pustular psoriasis/circinate erythematous psoriasis induced by hydroxychloroquine in a patient with systemic lupus erythematosus: Possible association with CARD-14 mutation.	<i>J Dermatol.</i>	Sep;48(9)	e440-e442	2021
Takahashi N, Takeichi T, Nishida T, Sato J, Takahashi Y, Yamamura M, Ogi T, <u>Akiyama M.</u>	Extensive Multiple Organ Involvement in VEXAS Syndrome.	<i>Arthritis Rheumatol.</i>	Oct;73(10)	1896-1897	2021
Nozaki H, Iinuma S, Komatsu S, Hashimoto Y, Shibaki H, Takeichi T, Ishii N, <u>Akiyama M</u> , Honma M, Ishida-Yamamoto A.	A case of generalised pustular psoriasis with bullous pemphigoid showing spongiform pustule of Kogoj with eosinophils.	<i>Eur J Dermatol.</i>	Oct 1;31(5)	660-662	2021
Takeichi T, Lee JYW, Okuno Y, Miyasaka Y, Murase Y, Yoshikawa T, Tanahashi K, Nishida E, Okamoto T, Ito K, Muro Y, Sugiura K, Ohno T, McGrath JA, <u>Akiyama M.</u>	Autoinflammatory Keratinization Disease With Hepatitis and Autism Reveals Roles for JAK1 Kinase Hyperactivity in Autoinflammation.	<i>Front Immunol.</i>	Jan 3;12	737747	2022

Zimmer SE, Takeichi T, Conway DE, Kubo A, Suga Y, <u>Akiyama M</u> , Kowalczyk AP	Differential Pathomechanisms of Desmoglein 1 Transmembrane Domain Mutations in Skin Disease.	<i>J Invest Dermatol.</i>	Feb;142 (2)	323-332. e8	2022
Takeuchi S, Takeichi T, Koike Y, Takama H, Tanahashi K, Okuno Y, Ishii N, Muro Y, Ogi T, Suga Y, <u>Akiyama M</u> .	Mutations in SAM syndrome and palmoplantar keratoderma patients suggest genotype/phenotype correlations in DSG1 mutations.	<i>J Eur Acad Dermatol Venerol.</i>	Mar;36 (3)	e215-e218	2022
Yamagami J, Ujiie H, Aoyama Y, Ishii N, Tateishi C, Ishiko A, Ichijima T, Hagihara S, Hashimoto K, <u>Amagai M</u> .	A multicenter, open-label, uncontrolled, single-arm phase 2 study of tirabrutinib, an oral Bruton's tyrosine kinase inhibitor, in pemphigus.	<i>J Dermatol Sci</i>	103 (3)	135-142	2021
Ujiie H, Yamagami J, <u>Takahashi H</u> , Izumi K, Iwata H, Wang G, Sawamura D, <u>Amagai M</u> , Zillikens D.	The pathogeneses of pemphigus and pemphigoid diseases.	<i>J Dermatol Sci</i>	104 (3)	154-163	2021
Kasperkiewicz M, Schmidt E, <u>Amagai M</u> , Fairley JA, Joly P, Murrell DF, Payne AS, Yale ML, Zillikens D, Woodley DT.	Updated international expert recommendations for the management of autoimmune bullous diseases during the COVID-19 pandemic.	<i>J Eur Acad Dermatol Venerol</i>	35 (7)	e412-e414	2021
Zhao WL, Ishii K, Egami S, Xu Z, Funakoshi T, Takahashi H, Tanikawa A, Ishiko A, Amagai M, Yamagami J.	Analysis of clinical characteristics, prognosis and antibody pathogenicity of pemphigus patients positive for anti-desmoglein IgG autoantibodies in remission: a retrospective cohort study.	<i>J Eur Acad Dermatol Venerol</i>	36 (2)	271-278	2022

Sayama K, Yuki K, Sugata K, Fukagawa S, Yamamoto T, Ikeda S, Murase T	Carbon dioxide inhibits UVB-induced inflammatory response by activating the proton-sensing receptor, GPR65, in human keratinocytes	Scientific reports	11	379	2021
Ikeda Y, Kaga M, Koide H, Ikeda S	A novel deletion mutation in the ATP2C1 gene in a case of generalized Hailey-Hailey disease possibly aggravated by scabies infection	Journal of Dermatology	48	e-178-2179	2021
Damrongpakkaphan J, Misawa S, Chonan M, Tabe Y, Ogawa T, Chantrat A, Hirayama S, Miida T, Ogawa H, Ikeda S	Identification of Fungi by Conventional Microscopy Combined with Novel MALDI-TOF MS Mass Spectrometry	Juntendo Medical Journal	67(2)	181-195	2021
Mai Hasegawa, Takasuke Ogawa, Tatsuo Fukai, Rie Ueki, Shigaku Ikeda	A case of Progestogen hypersensitivity	Dermatology Open Journal	6(1)	15-17	2021
Qiaofeng Zhao, Satoshi Koyama, Nagisa Yoshihara, Atsushi Takagi, Etsuko Komiya, Akino Wada, Akira Oka and Shigaku Ikeda	The Alopecia Areata Phenotype Is Induced by the Water Avoidance Stress Test In cchcr1 - Deficient Mice. Biomedicines	Biomedicines	9	840	2021
Jonghun Kim, Toshio Hasegawa, Akino Wada, Yuichiro Maeda, Shigaku Ikeda	Keratinocyte-Like Cells Trans-Differentiated from Human Adipose-Derived Stem Cells, Facilitate Skin Wound Healing in Mice	Ann Dermatol	4	33	2021

Yuri Ikeda , Akino Wada , Toshio Hasegawa , Mutsumi Yokota , Masato Koike , <u>Shigaku Ikeda</u>	Melanocyte progenitor cells reside in human subcutaneous adipose tissue	PLoS One	16(8)	e0256622	2021
G Peng, Y Umehara, M Komatsu, K Okumura, <u>S Ikeda</u> , F Niyonsaba	Autophagy activations is required for the maintenance of skin tight junction	Journal of Investigative Dermatology	141	S166	2021
Fujita Y, Nohara T, Takashima S, Natsuga K, Adachi M, Yoshida K, Shinkuma S, Takeichi T, Nakamura H, Wada O, <u>Akiyama M</u> , <u>Ishiko A</u> , Shimizu H:	Intravenous allogeneic multi-lineage-differentiating stress-enduring (Muse) cells in adults with dystrophic epidermolysis bullosa: A phase 1/2 open-label study.	J Eur Acad Dermatol Venereol	35(8)	e528-531	2021
Natsuga K, Shinkuma S, Hsueh CK, Fujita Y, <u>Ishiko A</u> , Tamai K, McGrath JA	Current topics in Epidermolysis bullosa: Pathophysiology and therapeutic challenges.	J Dermatol Sci	104(3)	164-176	2021
Yoshida K, Yoshihama E, Mori K, <u>Ishiko A</u>	Blister fluid is a useful diagnostic tool for diagnosis of vancomycin-induced linear IgA bullous dermatosis	J Dermatol	48(11)	e543-e544	2021
<u>Yamagami J</u> , <u>Ujiie H</u> , <u>Aoyama Y</u> , Ishii N, Tateishi C, <u>Ishiko A</u> , Ichijima T, Hagi-hara S, Hashimoto K, <u>Amagai M</u> .	A multicenter, open-label, uncontrolled, single-arm phase 2 study of tirabrutinib, an oral Bruton's tyrosine kinase inhibitor, in pemphigus.	J Dermatol Sci	103(3)	135-142	2021
Yoshimoto N, Takashima S, Kawamura T, Inamura E, Sugai T, Ujiie I, Natsuga K, Nishie W, Shimizu H, <u>Ujiie H</u>	A case of nonbullous pemphigoid induced by IgG4 autoantibodies targeting BP230.	J Eur Acad Dermatol Venereol	35	e282-e285	2021

Yoshimoto N, Ujiie I, In- amura E, Natsuga K, Nishie W, Shimizu H, <u>Ujiie H</u>	A case of mucous membrane pemphigoid with anti-BP230 autoantibodies alone.	Int J Derma- tol	60	e92-e94	2021
<u>Ujiie H</u> , <u>Yamagami J</u> , Takahashi H, Izumi K, Iwata H, Wang G, Sawamura D, <u>Amagai M</u> , Zillikens D:	The pathogenesis of pemphi- gus and pemphigoid diseases.	J Dermatol Sci	46	154-163	2021
Shuichiro Yasuno, Osamu An- sai, Ryota Hayashi, Sawako Nakamura, <u>Yutaka</u> <u>Shimomura</u>	Evidence for a dominant-neg- ative effect of a missense mu- tation in the SERPING1 gene responsible for hereditary an- gioedema type I	Journal of Dermatology	48 卷 8 号	1243- 1249	2021
Fernández A, Hayashi M, Garrido G, Montero A, Guar- dia A, <u>Suzuki T</u> , Montoliu L	Genetics of non-syndromic and syndromic oculocutane- ous albinism in human and mouse.	Pigment Cell Melanoma Res.	34 (4)	786-799	2021
Saito T, Okamura K, Kosaki R, Wakamatsu K, Ito S, Nakajima O, Yamashita H, Hozumi Y, <u>Suzuki T</u>	Impact of a SLC24A5 variant on the retinal pigment epithe- lium of a Japanese patient with oculocutaneous albinism type 6.	Pigment Cell Melanoma Res.	35 (2)	212-219	2022
Nagatani K, Okamura K, Ka- tagiri K, Ono R, Nishigori C, Araki Y, Saito T, Hozumi Y, <u>Suzuki T</u>	Report of two Japanese pa- tients with piebaldism includ- ing a novel mutation in KIT.	J Dermatol.	48 (2)	e94-e95	2021

Morioke S, Takahagi S, Reo Kawano, Atsushi Fukunaga, Susumu Harada, Isao Ohisawa, Koji Masuda, Reiko Iwafuku, Hitomi Yokobayashi, Yoshikazu Kameyoshi, <u>Akio Tanaka</u> , Saho Tamari, Michihiro Hide	A validation study of the Japanese version of the Angioedema Activity Score (AAS) and the Angioedema Quality of Life Questionnaire (AE-QoL).	Allergol Int	70	471-479	2021
Mori S, Shimbo T, Kimura Y, Hayashi M, Kiyohara E, Fujikui 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	48(4)	e194-e195	2021
Kimura Y, Tanemura A, Hanaka Y, Kiyohara E, Wataya Kaneda M, Fujimoto M, <u>Tamai K</u> , Tamari K, Seo Y, Ogawa K.	Successful High-Dose Radiation Treatment for Chemorecistant Oral Squamous Cell Carcinoma in a Kindler's Syndrome Patient.	Ann Dermatol	33(4)	382-384	2021
Li YT, Yamazaki S, Takaki E, Ouchi Y, Kitayama T, <u>Tamai K</u>	PDGFR α lineage origin directs monocytes to trafficking proficiency to support peripheral immunity.	Eur J Immunol	52(2)	204-221	2021
Natsuga K, Shinkuma S, Hsu CK, Fujita Y, Ishiko A, <u>Tamai K</u> , McGrath JA	Current topics in Epidermolysis bullosa: Pathophysiology and therapeutic challenges.	J Dermatol Sci	104(3)	164-176	2021

Takaki S, Shimbo T, Ikegami K, Kitayama T, Yamamoto Y, Yamazaki S, Mori S, <u>Tamai K</u>	Generation of a recessive dystrophic epidermolysis bullosa mouse model with patient-derived compound heterozygous mutations.	Lab Invest	Online ahead of print		2021
Iwanaga A, Utani A, Koike Y, Okubo Y, Kuwatsuka Y, Endo Y, Tanizaki H, Wataya-Kaneda M, Hatamochi A, Minaga K, Ogi T, Yamamoto Y, Ikeda S, Tsuiki E, Tamura H, Maemura K, Kitaoaka T, <u>Murota H</u>	Clinical practice guidelines for or pseudoxanthoma elasticum (2017).	J Dermatol	49(3):	e91-e98,	2022
Yamazaki Y, Iwanaga A, Koike Y, Sato T, <u>Murota H</u> , Takeuchi M, Satoh T	A possible case of pseudoxanthoma elasticum (PXE) with histopathological features of PXE-like papillary dermal elastolysis.	J Dermatol	48(6):	e265-e266	2021
Egami S, Suzuki C, Kurihara Y, <u>Yamagami J</u> , Kubo A, Funakoshi T, Nishie W, Matsumura K, Matsushima T, Kawaida M, Sakamoto M, <u>Amagai M</u>	Neonatal linear IgA bullous dermatosis mediated by breast milk-borne maternal IgA	JAMA Dermatol.	157 (9)	1107-1111	2021
Yamagami J, Ujiie H, Aoyama Y, Ishii N, Takeishi C, Ishiko A, Ichijima T, Hagihara S, Hashimoto K, <u>Amagai M</u>	A multicenter, open-label, uncontrolled, single-arm phase 2 study of tirabrutinib, an oral Bruton's tyrosine kinase inhibitor, in pemphigus	J Dermatol Sci.	103 (3)	135-142	2021

Zhao WL, Ishii K, Egami S, Xu Z, Funakoshi T, Takahashi H, Tanikawa A, <u>Ishiko A, Amagai M.</u> <u>Yamagami J</u>	Analysis of clinical character- istics, prognosis and antibody pathogenicity of pemphigus patients positive for anti- desmoglein IgG autoantibod-	J Eur Acad Dermatol Ve- nereol	36 (2)	271-278	2022
---	---	--------------------------------------	--------	---------	------

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	川崎医科大学医学部	類天疱瘡
	天谷 雅行	教授	慶應義塾大学 医学部	天疱瘡
	池田 志孝	教授	順天堂大学大学院医学研究科	膿疱性乾癬、表皮水疱症
	石河 晃	教授	東邦大学医学部	表皮水疱症
	氏家 英之	教授	北海道大学大学院医学研究院	類天疱瘡
	黒澤 美智子	准教授	順天堂大学医学部	疫学解析（全般）
	下村 裕	教授	山口大学大学院医学系研究科	膿疱性乾癬
	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
	高橋 勇人	准教授	慶應義塾大学 医学部	天疱瘡
	田中 暁生	准教授	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
	玉井 克人	寄附講座教授	大阪大学大学院医学系研究科	表皮水疱症
	照井 正	研究所教授	日本大学医学部	膿疱性乾癬
	室田 浩之	教授	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科	弾性線維性仮性黄色腫
	山上 淳	准教授	東京女子医科大学 皮膚科	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 4 年 5 月 25 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 木 村 宏

次の職員の令和3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 (所属部署・職名) 名古屋大学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 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☐ 有 ☒ 無	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐ 有 ☒ 無	☐		☐
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	☐ 有 ☒ 無	☐		☐
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:)	☐ 有 ☒ 無	☐		☐

(※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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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3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 (所属部署・職名) 医学部 皮膚科・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 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☒ ☐	☒	川崎医科大学	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐ ☒	☐		☐
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	☐ ☒	☐		☐
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:)	☐ ☒	☐		☐

(※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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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4年3月31日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 慶應義塾大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 伊藤 公平

次の職員の令和3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 (所属部署・職名) 医学部皮膚科学教室・教授

(氏名・フリガナ) 天谷 雅行・アマダイ マサユキ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☒ ☐	☒	慶應義塾大学医学部	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐ ☒	☐		☐
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	☐ ☒	☐		☐
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:)	☐ ☒	☐		☐

(※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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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4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3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 (所属部署・職名) 大学院医学研究科 教授
- (氏名・フリガナ) 池田 志幸 (イケダ シガク)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☒	☐	☒	弘前大学 (遺伝子解析)	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
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	☒	☐	☒	順天堂大学	☐
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:)	☐	☒	☐		☐

(※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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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4年 3 月 31 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東 邦 大 学

所属研究機関長 職 名 学 長

氏 名 高 松 研

次の職員の令和3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 (所属部署・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)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☐	☒	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
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	☐	☒	☐		☐
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:)	☐	☒	☐		☐

(※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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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4年3月1日

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3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 (所属部署・職名) 大学院医学研究院皮膚科学教室・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)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☒	☐	☒	北海道大学	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
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	☐	☒	☐		☐
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:)	☐	☒	☐		☐

(※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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (有の場合はその内容:)

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

機関名 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3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 (所属部署・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 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☒ ☐	☒	順天堂大学	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐ ☒	☐		☐
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	☐ ☒	☐		☐
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:)	☐ ☒	☐		☐

(※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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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4年 2 月 24 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 山口大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 岡 正朗

次の職員の令和3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 (所属部署・職名) 大学院医学系研究科 教授

(氏名・フリガナ) 下村 裕 ・ シモムラ ユタカ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☒ ☐	☒	山口大学	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐ ☒	☐		☐
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	☐ ☒	☐		☐
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:)	☐ ☒	☐		☐

(※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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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

次の職員の令和3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 (所属部署・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 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☒ ☐	☒	山形大学	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐ ☒	☐		☐
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	☐ ☒	☐		☐
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:)	☐ ☒	☐		☐

(※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)

「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に準拠。

(※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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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4年3月31日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 慶應義塾大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 伊藤 公平

次の職員の令和3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 (所属部署・職名) 医学部皮膚科学教室・専任講師

(氏名・フリガナ) 高橋 勇人・カハシ ハヤト

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☒ ☐	☒	慶應義塾大学医学部	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐ ☒	☐		☐
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	☐ ☒	☐		☐
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:)	☐ ☒	☐		☐

(※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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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4年 3月 4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3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 (所属部署・職名) 広島大学大学院医系科学研究科皮膚科学・准教授
(氏名・フリガナ) 田中 暁生・タナカ アキオ

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)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☒	☐	☒	広島大学 (E-1341、E-1570)	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
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	☐	☒	☐		☐
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:)	☐	☒	☐		☐

(※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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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4年2月14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 熊ノ郷 淳

次の職員の令和3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 (所属部署・職名) 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
(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)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☐	☒	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
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	☐	☒	☐		☐
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:)	☐	☒	☐		☐

(※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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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 4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3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 (所属部署・職名) 医学部皮膚科学系皮膚科学分野・教授 (研究所)

(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 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☒ ☐	☒	日本大学医学部附属板橋病院 臨床研究倫理審査委員会	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐ ☒	☐		☐
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	☐ ☒	☐		☐
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:)	☐ ☒	☐		☐

(※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)

倫理審査委員会承認番号: RK151110-3、RK-210927-1

(※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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

機関名 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3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皮膚病態学分野・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 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☒ ☐	☒	長崎大学	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐ ☒	☐		☐
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	☐ ☒	☐		☐
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:)	☐ ☒	☐		☐

(※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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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 東京女子医科大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 丸 義朗

次の職員の令和3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) 皮膚科・准教授

(氏名・フリガナ) 山上 淳・ヤマガミ ジュン

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査(※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針(※3)	☒	☐	☐		☒
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
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	☐	☒	☐		☐
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:)	☐	☒	☐		☐

(※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)

現在倫理審査中

(※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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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。