

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4年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 秋山真志

令和5(2023)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

### 天疱瘡・類天疱瘡の初期治療効果の評価における臨床症状スコアの有用性 . . . . . 19

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

### 天疱瘡の臨床調査個人票データを用いた疫学像 . . . . . 24

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 山上 淳 東京女子医科大学皮膚科 准教授

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 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

### 薬剤関連類天疱瘡の予後予測因子の探索および免疫チェックポイント阻害薬 関連類天疱瘡の全国調査ならびに診療ガイドラインの作成 . . . . . 30

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

### 膿疱性乾癬に関する研究 . . . . . 47

研究分担者 照井 正 日本大学総合科学研究所 教授 (研究所)

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

**表皮水疱症患者のQOLに関する患者参画型研究・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 50**

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	教授
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
研究協力者	菅生聖子	大阪大学大学院人間科学研究科	人間科学専攻	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

**先天性魚鱗癬の臨床実態調査、病態解明と臨床観察研究・・・・・・・・・・・・・・・・ 53**

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	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・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 61**

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

**本邦における眼皮膚白皮症の診療の均てん化とサブタイプ別頻度に関する研究・63**

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

**遺伝性血管性浮腫の治療実態に関する研究・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 65**

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	教授
研究協力者	森桶 聡	広島大学病院皮膚科		助教
研究協力者	松原大樹	広島大学病院皮膚科		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4年4月1日から令和5年3月31日（3年計画の3年目）)

研究要旨

本研究班は、稀少難治性皮膚疾患を対象として、全国調査などによる科学的根拠を集積し、エビデンスに基づいたガイドラインの作成・改訂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を目的としている。日本皮膚科学会をはじめとした関連学会と強く連携して質の高い診療ガイドラインを作成・改訂するとともに、グローバルな情報発信に努める。あわせて、ガイドラインの最適化のための治療法の検討、診断の正確性の向上などを目的とした臨床研究を施行する。各疾患の疫学動向を統合的に解析し、全国の患者レジストリの基礎を固めるとともに、患者会のサポートなどを通じて、継続的に医療情報提供と社会啓発に貢献することも目標である。

最終年度となる2022年度は、2020～2021年度に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社会啓発をまとめ上げ、稀少難治性皮膚疾患対策に貢献することができた。具体的には、皮膚科稀少難病8疾患で、新規治療法の評価、原因遺伝子研究までを含む成果を報告した。さらに、継続的な疾患啓発活動を行うことで、AMED研究との連携による基礎的研究の成果等を国民や医師へ還元することができた。オールジャパンの専門家で構成された充実した研究体制で、各疾患レジストリ登録を推進するとともに、患者参画型の臨床研究も行うことで難病診療へ貢献できた。次年度以降も、本年度の研究成果をさらに発展させ、難病医療に貢献できるように、各疾患の臨床研究を推し進めていきたい。

A. 研究目的

本研究は、稀少難治性皮膚疾患を対象とし、全国調査等による科学的根拠を集積、エビデンスに基づいたガイドラインの作成と改訂を進め、医療情報提供と社会啓発活動を通して医療の質の向上に寄与し研究成果の国民への還元を目的とする。

最終年度となる2022年度の目標は、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することである。

1. 各疾患群の研究目的

【天疱瘡】

①治療導入期の臨床症状スコアの推移が、初期治療への反応性および追加治療の必要性の評価に利用できるかを検討するため、2012年から2018年に慶應義塾大学病院皮膚科で初期治療を受けた天疱瘡患者67名、

水疱性類天疱瘡患者47名を後方視的に解析した。

【類天疱瘡（後天性表皮水疱症を含む）】

① COVID-19ワクチン接種後に類天疱瘡の発症や悪化がdipeptidyl peptidase 4阻害剤関連水疱性類天疱瘡（DPP-4i-BP）で有意に観察されるかどうか、また免疫再構築炎症症候群（IRIS）の重篤な転帰が特定のサイトカインプロファイルによって予測できるかどうかを検討した。

②また近年、免疫チェックポイント阻害薬（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、今年度は国内12施設を対象に予備調査を開始した。また、近年増加し治験が集積されつつあるICI関連類天疱瘡の現時点での標準的な診療ガイドラインを提案すべく、クリニ

カルクエスチョン (CQ) を設定し、文献検索を実施した。

#### **[膿疱性乾癬]**

①過去2年間の研究で、計12名のGPPの患者の遺伝子解析を行い、計3名の患者に遺伝子変異を同定した。特に1名の患者にはMPO遺伝子にミスセンス変異p.R590Lをホモ接合型で同定した。令和4年度は、このMPO遺伝子変異に着目し、患者皮膚でのMPOの発現パターンと好中球細胞外トラップ (NETs) の形成能を解析することを目的とする。

②本邦では大都市圏と地方において大病院へのアクセスのしやすさが異なる。また、皮膚科医は大都市に偏在する傾向がある。そのためGPPの診療に地域差があることが危惧されるが、今までに地域差に注目した研究はない。本研究の目的はGPP診療の地域差に関しGPPを診療している皮膚科医を対象としたアンケートを行い、問題の有無を明らかにすることである。

#### **[表皮水疱症]**

患者参画型医学研究プラットフォームであるRUDY JAPAN との協働の元、2020年夏季より表皮水疱症患者の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QOL調査 (以下、現行QOL調査) を進めている。しかし調査参加者からはそれら質問票の質問項目が当事者の日常と乖離があるという意見が多く見られ、それら質問票では表皮水疱症特有の多岐に渡る困難を十分に把握しきれていない可能性が考えられた。そのため、表皮水疱症特異的な項目はどのような項目が挙がるのかを別途検討し、患者の日常を正確に反映させた表皮水疱症特異的なQOL質問票開発を検討する必要がある。

そこで我々は、表皮水疱症特異的なQOL質問票開発を見据え、新たな研究を起ち上げた。本研究では、表皮水疱症患者の様々な困難を十分に把握することを大枠として、具体的な研究目的の検討等、全ての研究プロセスにおいて患者視点を反映するために患者が参画し、研究者と患者の協働による患者参画型研究を実施する。

#### **[先天性魚鱗癬]**

本研究の目的は、先天性魚鱗癬の各病型の

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 の啓発を行いつつ、病態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]**

眼皮膚白皮症診療ガイドラインならびにその補遺の啓発・普及を行うことにより、本症に対する医療レベルの均てん化を行う。また、サブタイプにより予後が異なるため、遺伝子診断により眼皮膚白皮症サブタイプを早期に診断し、合併症についての計画的な対策が推奨されることを広報する。

#### **[遺伝性血管性浮腫]**

本研究ではより良い遺伝性血管性浮腫 (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**

#### **[天疱瘡の症例登録と疫学解析]**

天疱瘡は昭和50年に特定疾患となった。難病の医療費自己負担軽減のため申請時に提出される臨床調査個人票は2014年までの特定疾患56疾患については厚労省でデータベース化されていたが、2015年の難病法施行に伴い、新しい指定難病データベースが稼働した。指定難病、天疱瘡は難病法施行時に重症度の改訂が行われ、改定された重症度が認定基準に加えられた。本研究は難病法施行前後の天疱瘡医療受給者の疫学像の

変化を確認することを目的とする。

## 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]

①2012年から2018年にかけて慶應義塾大学において、天疱瘡・類天疱瘡診療ガイドラインに基づいて、初期治療としてPSL 1mg/kg/日内服で治療を開始し、臨床症状スコアである天疱瘡の pemphigus disease area index (PDAI) または類天疱瘡の bullous pemphigoid disease area index (BPDAI) で中等症/重症に分類される尋常性天疱瘡 (PV)、落葉状天疱瘡 (PF)、水疱性類天疱瘡 (BP) の症例に対して後方視的に解析を行った。

天疱瘡の重症度は、PDAIに基づいて、8点以下が軽症、9-24点が中等症、25点以上が重症と定義された。類天疱瘡の重症度は、過去の報告を参考に、皮膚(びらん・水疱)のスコアは、軽症14点以下、中等症15-34点、重症35点以上、皮膚(膨疹・紅斑)のスコアは、軽症19点以下、中等症20-34点、重症35点以上とされた。BP患者の多くは粘膜症状を持たなかったため、BPDAIの粘膜スコアについては検討しなかった。

治療効果は、週ごとのPDAI(天疱瘡)およびBPDAI(類天疱瘡)の変化で評価した。治療開始日をDay0とし、ガイドラインで推奨されているように、新しい病変が形成されなくなり、既存病変が治癒しはじめる時期である”disease control”を達成できない場合、原則として初期治療から14日後 (Day14) にステロイドパルス療法、IVIgやPEなどの追加治療を検討した。急速な病勢の増悪のため、Day14以前に追加治療を受けた症例もあった。治療経過の履歴は医療記録から検索し、患者を以下の2グループに分けて検討した。

A群: 初期治療のみで疾患コントロールが達成され、治療維持期に入りステロイド減量が進められた症例

B群: 初期治療7日目 (Day7) 以降に追加治

療が必要となった症例。

#### [類天疱瘡 (後天性表皮水疱症を含む) ]

①2021年1月1日から2022年7月31日までに川崎医科大学附属病院を受診した類天疱瘡 (DPP-4i-BPを含む) 患者63名を対象に、COVID-19ワクチン接種後の疾患再燃や新規発症の頻度を患者の診療録を基盤に、単施設後向観察研究を実施した。Moderna mRNA-1273ワクチンまたはPfizer BNT162b2ワクチンのいずれかを少なくとも1回投与された患者のみを対象とした。ワクチン接種後の疾患フレアと新規発症の類天疱瘡を正確に評価するため、調査は最後のワクチン投与からおよそ4週間後に聞き取り調査をした。

②ICI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、調査票を作成した。

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?

#### [膿疱性乾癬]

①MPO遺伝子変異を同定したGPPの患者、遺伝子変異を有さないGPPの患者および尋常性乾癬 (PV) の患者の皮膚生検組織を用いて、抗MPO抗体と抗シトルリン化ヒストンH3 (H3Cit) 抗体を用いた免疫組織化学染色を行った。

②日本皮膚科学会臨床研究指定施設にアンケートを送付する。アンケートには病院の所在地、地域区分 (大都市、地方都市、過疎地域)、形態 (大学病院本院、大学病院分院、国公立病院、その他の一般病院)、規模 (20床未満、20~99床、100~199床、200~499床、500床以上)、GPP患者の有無が含まれる。また患者情報は直近受診した3人のGPP患者の情報を記載していただいた。患者情報には診断に至る期間、診断に至るまでに受診した医療機関数、紹介の有無、前医の形態 (総合病院、クリニック、その他、診療科)、前医の診断名、

最終受診時の重症度、生物学的製剤の有無が含まれる。また、地域格差の起こる原因についての質問も設定した。アンケートの結果はweb上のアンケートフォームへの入力または紙のアンケート表に記載し日本大学へ郵送いただいた。

#### **[表皮水疱症]**

RUDY JAPANに参加している患者を対象として本研究への参加者を募り、参加の意思を示した患者に参加してもらう。患者参加者（以下患者パートナー）は研究の立案段階から結果の利用・活用方法までの全ての研究プロセスにおいて参画し、研究者とともに数か月に一度程度のビデオ会議に参加する。このビデオ会議では研究者と患者パートナーが双方向に議論を交わし、内容は録画、会議中のメモとして記録し研究担当者が記録されたデータを分析する。

#### **[先天性魚鱗癬]**

①研究対象は全国の大学附属病院および先天性皮膚疾患の治療に携わる総合病院、合計199施設に通院中の先天性魚鱗癬の患者である。薬剤の治療効果と安全性に焦点をあてた臨床実態調査を主な目的として、各患者の重症度、治療内容、その有効性や副作用、QOL等を郵送法により調査する横断研究を行って来ている。3年目となる今年度は、二次調査票の集計と解析を進める過程にある。

②患者向けの公開講座や、医師向けの教育講演を通じた本疾患についての啓発を目的として、あいちサイエンスフェスティバル2022内のサイエンストークで、一般市民を対象とした公開講座を開催した。また第52回日本皮膚免疫アレルギー学会学術大会では、医師向けのシンポジウムを開催した。

③集積した先天性魚鱗癬症例・家系の中で、追加の遺伝学的解析により新たに病因を解明した家系について、詳細な機能解析と臨床情報の検討を行った。

#### **[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く。

#### **[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・広報を行う。また、患者会と連絡を取り合っ、患者会での正しい知識の普及と個別相談に応じる。また、我々の施設では眼皮膚白皮症を含む遺伝性色素異常症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。

#### **[遺伝性血管性浮腫]**

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。

#### **2. 共通研究課題**

#### **[症例登録と疫学解析]**

2019年9月に指定難病天疱瘡データの利用申請を行い、2020年10月に2015～17年度のデータを入手した。衛生行政報告例で1975年～2019年度の天疱瘡医療受給者証所持者数の推移を確認し、入手した各年のデータ数を確認した。本データで2012、2015～17年度の天疱瘡受給者の性別年齢分布、病型別の割合、治療状況等を比較し難病法施行前後の変化を確認し、重症度については2015～17年度の変化を確認した。

#### **(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31年厚生労働省告示第48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18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)、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：2626, 5508

#### 《慶應義塾大学》

慶應義塾大学医学部倫理委員会で審査され、承認されている。

#### 《順天堂大学》

順天堂大学(順大医倫第2019148号、2019年11月1日)(順大医倫第2020287号、2021年3月4日)(研究課題番号M19-0161、2021年12月2日)の倫理審査委員会の承認を得た。

#### 《山形大学》

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。方法やリスクを説明の上、本人あるいは親権者から同意文書に署名をもらう。個人の特定がなされないように十分な配慮を行なう。

#### 《長崎大学》

1. 多施設患者登録システムによる、弾性線維性仮性黄色腫患者の臨床像、自然経過、予

後、病因、治療の反応性の解析(2019年7月12日～2029年3月31日、承認番号20190701)

2. 弾性線維性仮性黄色腫の皮膚病変に関する研究:HR-pQCTによる石灰化病変の評価(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)

#### 《北海道大学》

北海道大学病院倫理委員会承認番号：生022-0142

#### 《日本大学》

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「汎発性膿疱性乾癬診療における地域差の調査」として承認を得て実行した。(承認日：2022年12月23日、承認番号RK-221213-8)

#### 《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)。

#### 《大阪大学》

web会議の動画データ、ICレコードで録音された音声データを共同研究機関で分析する場合は、これらのデータが厳密には匿名化できないため、使用後速やかに削除することで個人情報の保護に努める。本研究は大阪大学医学部倫理委員会の承認を得ている(承認番号：18340(T1)-8)。

## C. 研究結果

### 1. 各疾患群の研究

#### 【天疱瘡】

①天疱瘡については、合計67名の患者(男性35名、女性32名、平均56.4歳)が対象となり、その内訳はPV44名、PF23名であった。治療開始前の平均PDAIは32.4(範囲9-86)であり、重症39例、中等症28例であった。追加治療を必要としたのは29例

(43.9%、PV17例、PF12例、男性18例、女性11例)で、ステロイドパルス療法が7例、PEが19例、IVIGが20例で、14例ではこれらの治療が併用された。追加治療を必要とした29例のDay0におけるPDAIの平均は38.4で、追加治療を必要としなかった38名のPDAIの平均(27.8)より有意に高かった(P=0.028)。

BPの方は、47名(男性23名、女性24名、

平均年齢72.3歳)について検討された。治療開始前のBPDAIは、びらん・水疱(erosion/blister, E/B)は $36.0 \pm 17.5$ (平均 $\pm$ SD)、膨疹・紅斑(urticaria/erythema, U/E)は $24.0 \pm 17.3$ であった。追加治療を必要としたのは12例(25%、男性8例、女性4例)で、ステロイドパルス療法が9例、PEが10例であり、7例でこれらの追加治療が併用された。

②2003年以降の天疱瘡の医療受給者数は年々増加し、2014年には約6000例となっていた。2015年の難病法施行に伴い、天疱瘡の認定基準に重症度が加わり、受給者数の減少が予想されたが、2017年末まで移行措置が取られていたため2016年度の受給者数は5693例と大きな変化はなかった。しかし、移行措置が終了した2017年度は受給者数3347例と大きく減少した。

入手した臨床調査個人票データの入力率は約6割と思われた。2017年に50歳代の女性がやや減少し80歳以上の男性の割合がやや増加していた。性比(男/女)は2012年0.69、2017年0.75といずれも女性の方が多かったが、2012年と比べて2017年はやや男性が増加していた。それ以外の変化はほとんど認められなかった。

病型別にみると2012年と2017年で尋常性天疱瘡の割合がやや増加していたが大きな変化は認められなかった。

重症度は難病法施行時に改訂されたため、移行措置がとられていた2015年と移行措置が終了した2017年を比較したところ、軽症者の割合に減少傾向が認められた。

大量ガンマグロブリン静注療法は2015年以降に加わった項目である。ステロイド治療実施割合は新規・更新ともに、2012年と比べて2015年にやや減少したが、更新例では2016年以降に増加していた。大量ガンマグロブリン療法の実施割合は更新例で増加していた。血漿交換療法およびステロイドパルス療法の実施割合は更新例で2012年と比べて2015年以降、やや増加していた。免疫抑制剤は2012年と比べて新規・更新とも2015年以降に実施割合は増加し、更新例は2015年以降も増加傾向であった。

治療実施のうち改善した割合は2012年と比べて2015年以降にステロイド治療、血漿交換療法、ステロイドパルス療法、免疫抑制剤の更新例で低下していた。2015年以降の受

給者数の減少は治療による改善例であった可能性も考えられるが引き続き詳細な検討が必要である。

#### 【類天疱瘡(後天性表皮水疱症を含む)】

①ワクチン接種後に類天疱瘡が新規発症または再燃した症例は8例、ワクチン接種後に再燃のない類天疱瘡は33例であった。ワクチン接種後に類天疱瘡の新規発症・再燃があった8名中2名(25%)、ワクチン接種後に再燃がなかった33名中11名(40.7%)が、組み入れ時にプレドニゾロン(PSL)を5mg以上服用していた。ワクチン接種後に類天疱瘡の新規発症・再燃があった8名中6名(75%)、ワクチン接種後に再燃がなかった33名中5名(15%)がDPP-4iを服用していた。DPP-4iを服用していない特発性類天疱瘡患者35名中2名(5.7%)で再燃が確認された。一方、DPP4iを服用していた11名中6名(54.5%)は、再燃または新規のDPP-4i-BPがあった( $P < 0.05$ )。次に、DPP-4iとPSLの内服がワクチン後の再燃発症に影響を及ぼすかどうかを調べるため、多重ロジスティック解析を行った。モデル $\chi^2$ 検定の結果、PSLの投与( $p = 0.5883$ )では有意差は認められなかったが、DPP-4iの投与( $p = 0.0149$ )では、オッズ比18.5となった。したがって、COVID-19ワクチンによる類天疱瘡は、特発性類天疱瘡よりもDPP-4i-BPでより頻繁に発生したことが示唆された。これら8人の患者のうち、ワクチン接種前3ヶ月以内に増悪した患者はおらず、ワクチン接種前に免疫抑制剤を一時的に中止または減量した患者もいない。したがって、COVID-19ワクチンによる類天疱瘡の誘発は、特発性類天疱瘡よりもDPP-4i-BPの方が頻度が高いことがわかった。

1例のみ重度の類天疱瘡を呈し、補助療法を必要とした。2例はサポータティブケア(PSLを使用しない軽微な治療)のみで治癒し、6例はステロイド内服療法を必要とした。オープンレセプトデータに基づく処方日数から推定すると、日本で最も使用されているDPP-4iはsitagliptin(57.6%)、vildagliptin(22.7%)、linagliptin(14.7%)で、DPP-4i使用と類天疱瘡発症リスクの関連は有意で、我々の観察結果と一致した。ワクチン初回投与後に3例、2回目投与後に2例、3回目投与後に4例の類天疱瘡の発現または悪化が認められた。注目

すべきは、1回目のワクチン投与後に類天疱瘡が悪化しても、2回目の投与は施行されていたことで、1例を除き、両方の投与後に疾患の悪化を示した患者はいなかった：1例は、ワクチン2回目と3回目の投与後に類天疱瘡が悪化した。ワクチン接種から発症までの潜伏期間の平均値（範囲、日）は32日（1-74）、中央値（IQR）は18日（5-60）であった。類天疱瘡発症時にDPP4iを服用していた患者は6名であった。平均（範囲）および中央値（IQR）の投薬期間は、それぞれ48（2-103）カ月および48（8.5-87.5）カ月であった。血清サイトカイン値は、4人の患者で異なる時期に測定された。ワクチン接種後の類天疱瘡の悪化または新規発症の発生は、DPP-4iの投与期間が長い類天疱瘡患者において、投与期間が短い患者よりも頻繁に観察された。これらの患者であっても、ワクチン接種時の類天疱瘡が安定していれば、疾患悪化事象は減少していた。

②ICI関連類天疱瘡の全国調査および診療ガイドラインの提案について、2022年度は、予備調査として調査票を全国11施設に送付した。これまでに5施設から計8例の情報を収集した。その他の施設では、現在倫理審査の承認待ちとなっている。ICI関連類天疱瘡診療ガイドラインに関しては、設定した6つのCQに関してPubMedや医学中央雑誌で渉猟した文献をもとに推奨文と解説を作成している。

#### 【膿疱性乾癬】

①MPOは、MPO変異陰性のGPP患者の海綿状膿疱およびPV患者の微小膿瘍内の好中球に豊富に発現が認められた。一方で、MPO変異陽性のGPP患者におけるMPOの発現量は著しく低下していた。H3Citに関しては、PV患者の微小膿瘍内ではびまん性に強く発現が認められたが、GPPの患者では、MPO変異の有無に関わらず、海綿状膿疱内でのH3Citの発現は散在性に認められた

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、295施設（46.0%）から回答を得た。

#### 1) 回答施設の区分

地域区分ごとでは大都市が88施設（29.8%）、地方都市が147施設（49.8%）、過疎地域が60施設（20.3%）であった。このうちGPP患者を

診療している施設は大都市が44施設（73.3%）、中核都市が76施設（51.7%）、過疎地域が56施設（63.6%）であり過疎地域の施設の方がGPP患者を診察している割合が多かった（Chi-squared test,  $p < 0.01$ ）。

#### 2) 患者情報

患者の情報は各地域から計314名分収集できた。地域区分ごとでは大都市が106名（33.8%）、地方都市が160名（51.0%）、過疎地域が48名（15.3%）であった。患者の受診区分（紹介受診または直接来院）で紹介受診患者は大都市においては80名（75.5%）、中核都市においては120名（75.0%）、過疎地域では27名（56.3%）であり、過疎地域において直接受診の割合が多かった（Chi-squared test,  $p < 0.01$ ）。また、診断までに受診した病院数は大都市が平均2.03施設、地方都市が2.01施設、過疎地域が1.72施設であった。これらの平均値は統計学的に有意な差があった（Brown-Forsythe test,  $p = 0.0035$ ）。紹介受診の場合に紹介元が皮膚科医である場合は大都市が23/80名、地方都市が100/120名、過疎地域が4/27名であり統計学的に有意差がなかった（Chi-squared test,  $p = 0.9487$ ）。紹介医の診断がGPPである割合は大都市が34/80名、地方都市が64/120名、過疎地域が23/27名であり統計学的に有意差がなかった（Chi-squared test,  $p = 0.0537$ ）。

#### 3) 地域格差に対する考え

診療に地域差があると考えられる医師は148名中97名であった。内訳は大都市が35/44名、地方都市が41/76名、過疎地域が21/28名であり統計学的に有意差があった（Chi-squared test,  $p = 0.0089$ ）。理由は96名から回答があり、大病院へのアクセスの問題が32名（33.3%）、皮膚科専門医へのアクセスの問題が37名（38.5%）、経済的な問題が5名（5.2%）、地域医療を担う医師におけるGPPの疾患概念の認知度の問題が27名（28.1%）であった。

#### 【表皮水疱症】

【第一回検討会：現行QOL調査の質問票に対する検討】、【第二回検討会：研究テーマの検討と研究成果の利用】、【第三回検討会：研究テーマの検討】と合計3回の検討会を開催した。前述した現行QOL調査で使用している質問票について、WHO-QOL26は疾患種に関わらない全般的な生活の質を、DLQIでは皮膚疾患による日常生活の障害度を測

定することが可能である。DLQIにおいては皮膚疾患を対象としているため、表皮水疱症はその範囲内ではあるが、第一回検討会の議論では、それら現行のQOL質問票への問題点が指摘された。

#### 【先天性魚鱗癬】

①一昨年度より実施している臨床実態調査は一次調査と二次調査を経て、情報収集をすべて完了した。二次調査において返信を得られた全140例について、現在、対象外疾患や重症度スコアの欠測例を除外した患者群に対して、統計学的解析を施行中である。

②オンライン形式の一般市民向けのセミナーでは、参加者から多くの質問があり、反響が大きかった。

③2家系のSelf-healing collodion baby患児にCYP4F22遺伝子の病的バリエーションを複合ヘテロ接合体で同定した。患児の角層を使ったセラミド分析では、健常児と比較して、アシルセラミドや $\omega$ 位が水酸化された脂肪酸を含むセラミド、そして結合型セラミドの低下を示した。酵素活性測定では、患児の有するCYP4F22の酵素活性の低下を確認した。別の7歳の魚鱗癬患児では、過去に報告のあるKLK11遺伝子のミスセンスバリエーションc.149G>A p.(Gly50Glu)をヘテロ接合体で同定した。また魚鱗癬症候群の一型であるConradi-Hünemann-Happle (CHH) 症候群の症例に、IL-4/IL-13経路を阻害するデュピルマブが奏功し、皮膚症状を大きく改善できた。

#### 【弾性線維性仮性黄色腫】

本研究における最終目標である、診療ガイドラインおよびその英訳化は既に終了している。現在はレジストリ登録に向けて再編集を行っている。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4症例目を施行中である。トランスクリプトーム解析では3例のRNAseqを終了し、候補となるタンパクの発現を検証している。

#### 【眼皮膚白皮症】

1. 日本皮膚科学会総会や各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た。また、眼皮膚白皮症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、引き続き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、令和4年度は遺伝子診断できた症例は15例であった。日本各地からコンサルテーションがあり、遺伝子診断を実地した。

#### 【遺伝性血管性浮腫】

RUDY Japan を利用し、2019年1月から2021年3月までに登録されたHAE患者13名を対象とした。Webアンケートにより、発作の詳細やQOL低下の程度を調査した。

合計58件の発作記録が登録され、質問票には24件の自己申告データが蓄積された。発作の時間帯は午前6~7時、午後4~8時頃にピークがあり、58件の発作記録のうち38件(65.5%)でなんらかの治療を受けていた。発作のうち24件(41.4%)が自宅で治療されていた。治療薬は、C1-INH製剤が14回、ブラジキニン拮抗薬が26回使用されていた。発症から回復までの時間は、ブラジキニン拮抗薬を使用した症例では半数が30分以内であったのに対し、C1-INH製剤では30分以上かかるものがほとんどだった。QOLの低下は、特定の質問票であるAE-QoL(血管性浮腫QOL質問票)を用いて評価し、24回の累積発作を評価した。総スコアは $37.1 \pm 22.9$ であり、特に疲労・気分領域と恐怖・羞恥心のスコアが高いことがわかった。HAEは時間帯に関係なく、様々な部位で突然の浮腫を生じ、高いQOL(生活の質)障害を引き起こすことが明らかとなった。

#### 2. 共通研究課題

【症例登録と疫学解析】天疱瘡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】

①天疱瘡・類天疱瘡の治療導入期において、臨床症状スコアであるPDAI/BPDAIを定期的に評価することの有用性を検証した。その結果、ステロイドと免疫抑制薬のみの治療を受けている患者(A群)は、疾患のコントロールに追加治療(PE、ステロイドパルス療法、IVIG)が必要だった患者(B群)に比べて、天疱瘡におけるPDAI、BPにおけるBPDAI(E/B)および

BPDAI (U/E) は、Day7において有意に減少していた。

今回の研究では、初期治療のみで疾患活動をコントロールできた症例と、追加治療を必要とした症例の間には、PDAI (天疱瘡) およびBPDAI (類天疱瘡) の推移に大きな差があることが明らかになった。このことから、天疱瘡・類天疱瘡の治療において客観的な臨床スコアを定期的に評価することの重要性が証明された。

②2015年の難病法施行に伴い、天疱瘡の認定基準に重症度が加わり、移行措置が終了した2017年度以降に医療受給者数が大きく減少した。難病法施行前後の変化を確認するために指定難病天疱瘡のデータを入手し、臨床疫学像を比較した。

#### 【類天疱瘡 (後天性表皮水疱症を含む)】

①ワクチン接種後のDPP-4i BPの発症メカニズムはまだ不明であるが、DPP-4iを内服している患者で類天疱瘡の発症リスクが高い可能性を考慮する必要がある。特発性類天疱瘡患者でワクチン後に類天疱瘡が発症していない報告を考慮すると、COVID-19ワクチンは、サブクリニカルな類天疱瘡(不顕性の状態)が生じている患者や既存のDPP-4i-BPまたは新規発症DPP-4i-BPの再燃を誘発する可能性が考えられる。皮膚科医は、COVID-19ワクチン接種後に新たに発症した類天疱瘡や悪化した類天疱瘡の患者に遭遇した場合、DPP-4iを服用しているか確認する必要がある。本研究のLimitationとして、サンプルサイズが小さいこと、単一施設の後方視的研究デザインであること、また、COVID-19ワクチン接種前のDPP-4iを含む免疫抑制療法の影響など、調整しなかった交絡因子が存在する可能性があることが挙げられる。

DPP-4iを投与されている患者が、DPP-4iを投与されていない患者に比べて、COVID-19ワクチン接種後に類天疱瘡を発症または悪化させる可能性が高い理由は、DPP-4iを投与している類天疱瘡患者とDPP-4iを投与していない類天疱瘡患者の間で、年齢、性別、組み入れ時のBP180値に有意差がないことから、DPP-4iを投与している患者は、免疫抑制能を有するDPP-4iに長期間さらされることにより長期的に免疫抑制状態にあり、それによってCOVID-19ワクチン接種後に容易に一過性

の「活性化」状態を引き起こし、IRISと一致する所見を示したのではないかと考えている。このように、IRISの考え方は、COVID-19ワクチン接種後のDPP-4i-BPの発生に適用することができる。サイトカインの異なるプロファイルとDPP-4i-BPの発症リスクとの関連を考えると、患者が自己限定的なDPP-4i-BPを発症するか、DPP-4iの中止後に重度のIRISを発症するかは、ホストの自己反応性B細胞を標的としうるサイトカインの幅広い組み合わせの中で相互作用によると考えられる。ワクチンは、ヘミデスモソーム成分に対する潜在的な自己反応性を刺激することにより、遺伝的素因のある個体において自己免疫応答を誘発する可能性があることを考えると、類天疱瘡患者、特にDPP-4i-BP患者は、IRISを誘発しないよう、疾患寛解期にワクチンを接種することが望ましいとも考えられる。ICI関連類天疱瘡の全国調査に関しては、2022年度はまず小規模な予備調査を実施している。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。

②ICI関連類天疱瘡診療ガイドラインの作成に関しては、これまでの文献調査により、ICI投与開始から類天疱瘡発症までの期間には1週間～2年と大きな幅があること、類天疱瘡発症時に必ずしもICI中止を要しないこと、ICI関連類天疱瘡では症例によってはステロイド内服を要さないことなどが明らかになってきた。今後、更なる文献検索を行い、ガイドライン策定委員会のコンセンサスを得たうえで近い将来の公開を目指す。

#### 【膿疱性乾癬】

①最近の研究で、MPOがGPPの新たな疾患感受性遺伝子として報告され、特に同遺伝子の両方のアレルに変異を有するとGPPの発症リスクが有意に上昇するとされている。自験例ではMPO遺伝子変異がホモ接合型で同定されたことから、同遺伝子変異がGPP発症の強力な危険因子として関与した可能性が極めて高いと考えられる。MPOの発現は変異陽性の患者で著しく減少していたが、おそらくは変異によって立体構造が不安定になり崩壊した結果と推測

される。一方で、*MPO*遺伝子変異陽性・陰性のGPP患者ともに、海綿状膿疱内におけるNETs形成はPVの患者に比べると乏しい傾向を示した。今後、症例数を増やしてさらに検討する必要があるが、GPPではNETs形成能が低下している可能性が示唆された。また、解析したGPPの患者間で重症度に明らかな差は認められず、遺伝子型と臨床型の相関関係は明らかではなかった。日本人のGPP患者にも、*MPO*遺伝子変異が発症の危険因子として存在することが判明した。今後、他のGPP患者にも*MPO*遺伝子変異が複数同定されれば、重症度との相関関係が認められる可能性がある。

②今回の調査で過疎地域における施設の方がGPP患者を診察している割合が大きく、患者の直接受診が多いことが分かった。このことは地方では病院の選択肢が少ないことを反映している可能性がある。大都市では病院の選択肢が多いことが想定され、実際に診断がつくまでの平均受診施設数は大都市の方が多い傾向にあった。しかしながら受診前の前診断がGPPである確率は統計学的に有意な差がなかった。また、GPPの診療に地域差があると考えられる医師の割合は大都市と過疎地域で多い傾向にあった。アンケート調査の結果からGPPの疾患概念は十分に普及しているが、人口の少ない地域では特定の病院にGPP診療が集中していることが推察される。現時点では大きな地域格差は見出されていないが、今後の人口動態などにより変化が起きる可能性があり、今後も注視すべき問題である。

#### 【表皮水疱症】

現行のQOL質問票では患者の困難を十分に拾い上げることができていないだけでなく、さらにはQOL質問票に回答すること自体が精神的苦痛をもたらしている可能性が示唆された。

またQOL調査の在り方自体も、社会が表皮水疱症患者に対して何を取り組まないといけないかを知る材料としてのQOL調査ではなく、QOL調査への参加によって自己を振り返ることができ自身の行動や精神面をより良い方向へ変えていくきっかけとなるQOL調査という、QOL調査の新しい在り方が見出された。そのようなQOL調査であれば、質問票に回答することが患者自身にポ

ジティブな影響を与える画期的なQOL調査になると考えられる。

#### 【表皮水疱症における患者参画の価値】

表皮水疱症において症状・皮膚の状態は各人各様であり、それに併せて日常の困難、社会参加における困難も多岐に渡る点の特徴的である。本研究では患者と研究者が協働し、患者は研究の上流段階から参画する形で進めてきた。これまでの検討会を通して、研究者視点では認知できていない患者の思いや困難やニーズが見られたことは患者参画の大きな利点であると考えられる。今後さらに色々な側面から患者参画の意義が見出されることが十分に期待でき、本研究を表皮水疱症における患者参画型研究のモデルケースとしてこれからの表皮水疱症研究にも展開できる可能性が考えられる。

#### 【先天性魚鱗癬】

①臨床実態調査では全てのデータの収集が完了し、本邦での先天性魚鱗癬の病型毎の患者数や遺伝型、重症度、治療内容、利用中の福祉サービスや治療意欲、学歴への影響などが明らかとなった。これらの実態や相関等の結果を来年度に公表できるように解析を進めていく。

②オンライン形式での開催となった市民向けのセミナーは、事後アンケートの結果から、とても有意義な公開講座だったと考えられる。次年度も継続して、関連学会、医療従事者、患者及び国民への普及・啓発活動に取り組んでいく。

③Self-healing collodion babyの解析では、遺伝学的解析に加えて侵襲の少ない角層テープストリッピングを併用することにより、迅速に正確な診断を行うことができた。病型が確定されることにより、その疾患に関する症状や患者がどのような経過、予後を辿るか、治療法、療養上の対処方法、遺伝に関する情報など、多くの有用な情報が提供できる。本解析では、self-healing collodion babyと早期に診断できたことで、患児や家族への遺伝カウンセリングに有益となる情報を提供することにもつながった。

本邦では初の報告となる*KLK11*遺伝子の病的バリエーションによる魚鱗癬を発表した。*KLK11*はカリクレイン関連ペプチダーゼファミリーに属し、コルネオデスモソームを分解することで角層の落屑に関与する、角

層の脱落に不可欠な酵素と考えられている。これまでに、世界で1報(3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。結果から得られた知見は、我々の有する患者情報のスペクトラムを拡大することができる大変意義深いものであった。そして、世界で初めてCHH患者にデュピルマブを投与し、アトピー性皮膚炎症状に加えて魚鱗癬の皮疹の改善を報告した。血清学的所見の改善に加えて掻痒も低下し、皮膚症状の改善は外用回数を減らすことにもつながったため、大変喜ばれた。

#### **[弾性線維性仮性黄色腫]**

弾性線維性仮性黄色腫診療ガイドラインを公表したことで、各医療者が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発を続けていく。HR-pQCTおよびトランスクリプトーム解析に関しても、さらなる症例の蓄積を行っていく。

#### **[眼皮膚白皮症]**

1. 広報について: 医療関係者への診療ガイドライン普及は眼皮膚白皮症医療を均てん化させるためにも最も重要で確実な方法である。また、患者に正しい情報を伝えるためには患者会への連携が最も効率的な方法と考える。新型コロナウイルス・パンデミックのために大規模な講演会は難しかったが、小規模な集まりにおける地道なガイドラインの解説・広報を行い、一定の成果が得られた。

2. 患者レジストリについて:

表1に示す様に本年度は、遺伝子診断によって15例に新規患者のサブタイプを明らかにすることができた。軽症のOCA2型が比較的多く認められた。これは、軽症の症例であっても医療関係者が眼皮膚白皮症を疑って我々のところにコンサルテーションをしてきたためと思われる。我々の地道な広報活動の成果の一般と考えられる。

#### **[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、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]** 天疱瘡の欄にまとめて記載。

#### **E. 結論**

最終年度となる2022年度は、2020～2021年度に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社会啓発をまとめ上げ、稀少難治性皮膚疾患対策に貢献することができた。

関連学会、医療従事者、患者及び国民への普及・啓発について、表皮水疱症、先天性魚鱗癬、遺伝性血管性浮腫の3疾患について、事務局主導でオンライン形式の一般市民向けのセミナーを開催した。聴講された一般の方々から頂きたいくつもの質問や事後アンケートの結果から、有意義な公開講座だったと考えられる。

指定難病患者データベース等の各種データベース構築への協力について、先天性魚鱗癬については独自のデータベースを作成しているが、前向きなレジストリは有していないため、次年度難病プラットフォームへの申請を検討している。粘膜類天疱瘡については、稀少難治性皮膚疾患研究班と前眼部難病研究班との共同研究で症例のレジストリを行うことに合意している。

国内外の診断・治療方法の開発状況及び国内の治療成績の改善状況の把握では、天疱瘡について、海外では2002年頃から治療抵抗性および難治性の症例に対する抗CD20抗体療法のリツキシマブ治療が行われてきた。本研究班を中心に計画された医師主導治験の結果をもとに、本邦でも難治性天疱瘡に対するリツキシマブ治療の保険適応が拡大されている。

次年度以降も、本年度の研究成果をさらに発展させられるよう、各疾患の臨床研究をオールジャパン体制で推し進めていく。

#### **F. 健康危険情報**

なし

#### **G. 研究発表 (令和4年度)**

～天疱瘡～

## 1. 論文発表

Tanaka Ryo, Kurihara Y, Egami S, Saito Y, Ouchi T, Funakoshi T, Takahashi H, Umegaki-Arao N, Kubo A, Tanikawa A, Amagai M, Yamagami J.  
Clinical severity scores as a guide for prediction of initial treatment responses in pemphigus and pemphigoid patients. **J Dermatol**. 50: 203-211, 2023.

## 2. 学会発表

田中諒, 高橋勇人, 天谷雅行, 山上淳.  
天疱瘡および類天疱瘡の初期治療効果の評価における臨床症状スコアの有用性.  
第44回水疱症研究会. 令和5年1月14日 東京+Web開催  
(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

～類天疱瘡（後天性表皮水疱症を含む）～

## 1. 論文発表

- 1) Ujiie H, Rosmarin D, Schön MP, Ständer S, Boch K, Metz M, Maurer M, Thaci D, Schmidt E, Cole C, Amber KT, Didona D, Hertl M, Recke A, Graßhoff H, Hackel A, Schumann A, Riemekasten G, Bieber K, Sprow G, Dan J, Zillikens D, Sezin T, Christiano AM, Wolk K, Sabat R, Kridin K, Werth VP, Ludwig RJ:  
Unmet medical needs in chronic, non-communicable inflammatory skin diseases.  
Front Med 2022; 9: 9:875492.
- 2) Mai Y, Izumi K, Mai S, Ujiie H:  
The significance of preclinical anti-BP180 autoantibodies.  
Front Immunol 2022; 8: 13:963401.
- 3) 杉山聖子:  
DPP-4 阻害薬関連水疱性類天疱瘡における好中球/リンパ球比率 (NLR) の有用性  
皮膚科 2022; 2, 261-266.
- 4) Papara C, Karsten CM, Ujiie H, Schmidt E, Schmidt-Jiménez LF, Baican A, Freire PC, Izumi K, Bieber K, Peipp M, Verschoor A, Ludwig RJ, Köhl J, Zillikens D, Hammers CM:  
The relevance of complement in pemphigoid diseases: A critical appraisal.  
Front Immunol 2022; 16: 13:973702.

5) Hirano Y, Iwata H, Tsujuwaki M, Mai S, Mai Y, Imafuku K, Izumi K, Koga H, Ujiie H:  
Super-resolution imaging detects BP180 autoantigen in immunoglobulin M pemphigoid.  
J Dermatol 2022; 49: 374-378.

5) Ujiie H:  
What's new in the pathogenesis and triggering factors of bullous pemphigoid.  
J Dermatol 2023; 50: 140-149.

6) 青山裕美, 杉山聖子, 山上淳, 高橋勇人, 岩田浩明, 名嘉眞武國, 池田志孝, 石井文人, 黒沢美智子, 澤村大輔, 鶴田大輔, 天谷雅行, 氏家英之:  
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  
日皮会誌 2023; 133: 189-193.  
(別添、関連資料1)

7) Nakahara Y, Yamane M, Sunada M, Aoyama Y: SARS - CoV - 2 vaccine - triggered conversion from systemic lupus erythematosus (SLE) to bullous SLE and dipeptidyl peptidase 4 inhibitors - associated bullous pemphigoid.  
J Dermatology 2023; 50: 162-165.

8) Sunada M, Sugiyama S, Nakahara Y, Yamane M, Mashiko R, Yamamoto T, Aoyama Y:  
Dramatic deterioration or new-onset dipeptidyl peptidase-4 inhibitor-associated bullous pemphigoid after COVID-19 vaccination: a possible manifestation of immune reconstitution inflammatory syndrome.  
JEADV Clinical Practice, in press.

## 2. 学会発表

- 1) 氏家英之:  
類天疱瘡群の診断と治療戦略（特別講演）  
日本皮膚科学会新潟地方会第404回例会  
新潟, 2022. 3. 6
- 2) 杉山聖子, 山本剛伸, 青山裕美:  
DPP-4 阻害薬関連類天疱瘡 (DPP-4iBP) 治療における DPP-4i 中止後の臨床経過  
第286回日本皮膚科学会岡山地方会 岡山  
2022. 5. 14
- 3) 氏家英之:



口腔粘膜疾患の診断と治療～粘膜類天疱瘡を中心に～

第 60 回日本口腔科学会北日本地方部会/第 48 回日本口腔外科学会北日本支部学術集会 札幌, 2022. 7. 10

4) 氏家英之 :

自己免疫性水疱症の治療戦略

第 111 回日本皮膚科学会群馬地方会 高崎, 2022. 11. 5

5) 杉山 聖子、青山 裕美 :

免疫再構築症候群として考える

Dipeptidyl peptidase (DPP)-4 阻害薬関連水疱性類天疱瘡

第 52 回日本皮膚免疫アレルギー学会学術大会 名古屋 2022. 12. 18

6) 氏家英之 :

自己免疫性水疱症～知っておきたい基本知識と最新知見～

第 152 回 日本皮膚科学会広島地方会 広島, 2023. 3. 5

～膿疱性乾癬～

## 1. 論文発表

1. Manome-Zenke Y, Denda-Nagai K, Murakami R, Noji M, Tsuneda N, Ishii-Schrade KB, Kanomata N, Arai S, Irimura T, Ikeda S. Possible Involvement of Antigen-Presenting Cells Expressing the Macrophage Galactose-type C-type Lectin in Inflammatory Skin Diseases. *J Invest Dermatol*, in press

2. Onitsuka M, Farooq M, Iqbal MN, Yasuno S, Shimomura Y. A homozygous loss-of-function variant in the MPO gene is associated with generalized pustular psoriasis. *J Dermatol*, in press.

3. Hayama K, Fujita H, Terui T. Current trend in the treatment of generalized pustular psoriasis in Japan: Results from a questionnaire-based epidemiological study. *J Dermatol*. 2022;49(12):e439-e440.

4. Manome-Zenke Y, Ohara Y, Fukui S, Kobayashi D, Sugiura K, Ikeda S, Arai S. Characteristics of Patients with Generalized Pustular Psoriasis and Psoriatic Arthritis: A

Retrospective Cohort Study. *Acta Derm Venereol*. 2022;102:adv00685.

## 2. 学会発表

1. 鬼束真美, 安野秀一郎, 下村 裕, Muhammad Farooq, Muhammad Nasir Iqbal. MPO 遺伝子のホモ接合型機能喪失型変異は汎発性膿疱性乾癬の発症に関連している. 第 190 回日本皮膚科学会山口地方会 (2023 年 3 月 5 日) .

2. Hayama K, Iwasaki R, Tian Y, Fujita H. Risk factors for the development of generalized pustular psoriasis (GPP) among patients with psoriasis vulgaris (PsV) in Japan. 47th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology (2022 年 12 月 4 日)

3. 葉山惟大, 藤田英樹, 照井 正. 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横断的調査. 第 37 回日本乾癬学会学術大会 (2022 年 9 月 10 日)

4. 葉山惟大, ヤフイ ティアン, 岩崎良子, 藤田英樹. 膿疱性乾癬 (汎発型) (GPP) の前診断歴の解析. 第 37 回日本乾癬学会学術大会 (2022 年 9 月 10 日)

～表皮水疱症～

## 1. 論文発表

1. Tanemura A, Mori S, Tonomura K, Yokoi K, Tanaka T, Inoie M, Takaki S, Shimbo T, Tamai K, Fujimoto M. Tanemura A, Mori S, Tonomura K, Yokoi K, Tanaka T, Inoie M, Takaki S, Shimbo T, Tamai K, Fujimoto M. Tanemura A, Mori S, Tonomura K, Yokoi K, Tanaka T, Inoie M, Takaki S, Shimbo T, Tamai K, Fujimoto M. Successful hybrid grafting of autologous cultured epidermis carrying a revertant mutation and split mesh skin in a patient with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Eur J Dermatol*. 2022 May 1;32(3):417-419.

## 2. 学会発表

1. 玉井克人 表皮水疱症における創傷管理と

治療、第36回日本小児ストーマ・排泄・創傷管理研究会、2022年6月11日、吹田（特別講演）

2. 玉井克人 栄養障害型表皮水疱症に対する再生誘導医薬開発、第28回日本遺伝子細胞治療学会、2022年7月16日、福岡（シンポジウム）

3. 新規モダリティの再生誘導医薬レダセムチドによる表皮水疱症治療、第25回小児分子内分泌研究会、2022年8月6日、大沼（北海道）（特別講演）

4. 玉井克人 栄養障害型表皮水疱症の新規治療法開発、第74回日本皮膚科学会西部支部学術大会、2022年10月22日、久留米（教育講演）

5. 玉井克人 表皮水疱症の治療：現状と展望、第86回日本皮膚科学会東京支部学術大会、2022年11月20日、東京（特別講演）

### ～先天性魚鱗癬～

#### 1. 論文発表

1. Miyazaki M, Ohkawa N, Miyabayashi K, Shoji H, Takeichi T, Kantake M, Akiyama M, Shimizu T. Case of harlequin ichthyosis in preterm infant with a compound heterozygous ABCA12 missense mutation. *J Dermatol* 49(4): 137-139, 2022. Apr doi: 10.1111/1346-8138.16277.

2. Akiyama M. Ichthyosis Scoring System (ISS)-A powerful tool in the era of immune pathway-targeted therapies for ichthyosis. *JAMA Dermatol* 158 (4): 354-356, 2022. Apr doi: 10.1001/jamadermatol.2021.5342.

3. Akiyama M. Understanding immune profiles in ichthyosis may lead to novel therapeutic targets. *J Allergy Clin Immunol* 149 (4): 1210-1212, 2022. Apr doi: 10.1016/j.jaci.2022.02.010.

4. Takeichi T, Ikeda K, Muro Y, Ogi T, Morizane S, Akiyama M. Epithelioid cell granuloma formation in CARD14-associated papulosquamous eruptions. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 36 (5): e369-e371, 2022. May doi: 10.1111/jdv.17890.

5. Murase Y, Takeichi T, Koseki J, Miyasaka Y, Muro Y, Tamio O,

Shimamura T, Akiyama M. UVB-induced skin autoinflammation due to Nlrplb mutation and its inhibition by anti-IL-1 $\beta$  antibody. *Front Immunol* 13:876390, 2022. June doi: 10.3389/fimmu.2022.876390. PMID: 35784371

6. Ito Y, Takeichi T, Nakagawa K, Tanahashi K, Muro Y, Ogi T, Akiyama M. Case of ichthyosis with confetti caused by KRT10 mutation, complicated with multiple malignant melanomas. *J Dermatol* 49 (7): e228-e229, 2022. July doi: 10.1111/1346-8138.16348. PMID: 35253938

7. Suzuki Y, Takeichi T, Tanahashi K, Muro Y, Suga Y, Ogi T, Akiyama M. Deep phenotyping of superficial epidermolytic ichthyosis due to a recurrent mutation in KRT2. *Int J Mol Sci* 23: 7791, 2022. July <https://doi.org/10.3390/ijms23147791>

8. Miyazaki A, Taki T, Takeichi T, Kono M, Yagi H, Akiyama M. Darier disease successfully treated with a topical agent containing vitamin A (retinyl palmitate), vitamin E and urea. *J Dermatol* 49 (8): 779-782, 2022. Aug doi: 10.1111/1346-8138.16395. PMID: 35437850

9. Miyazaki A, Takeichi T, Takeuchi S, Taki T, Muro Y, Akiyama M. Extremely mild dominant dystrophic epidermolysis bullosa: genotype information from whole-exome sequencing of salivary gDNA predicts disease severity. *J Dermatol* 49 (8): e276-e277, 2022. Aug doi: 10.1111/1346-8138.16402. PMID: 35451103

10. Arai A, Takeichi T, Wakamoto H, Sassa T, Ito Y, Murase Y, Ogi T, Akiyama M, Kihara A. Ceramide profiling of stratum corneum in Sjögren-Larsson syndrome. *J Dermatol Sci* 107(3): 114-122, 2022. Sep doi: 10.1016/j.jdermsci.2022.08.003. PMID: 35973883

11. Lin Y-C, Chang Y-H, Chiu FP-C,

- Akiyama M, Hsu C-K. Application of nanopore sequencing in identifying null mutations and intragenic copy number variations (CNVs) in FLG. *J Dermatol Sci* 108(1):48-50. 2022. Oct doi: 10.1016/j.jdermsci.2022.09.004. PMID: 36210233
12. Takeichi T, Ohno Y, Tanahashi K, Ito Y, Shiraishi K, Utsunomiya R, Yoshida S, Ikeda K, Nomura H, Morizane S, Sayama K, Ogi T, Muro Y, Kihara A, Akiyama M. Ceramide analysis in combination with genetic testing may provide a precise diagnosis for self-healing collodion babies. *J Lipid Res* 63(12):100308, 2022. Dec doi: 10.1016/j.jlr.2022.100308. PMID: 36332686
13. Gutierrez-Cerrajero C, Sprecher E, Paller A, Akiyama M, Mazereeuw-Hautier J, Hernández-Martín Á, González-Sarmiento R. Ichthyosis. *Nat Rev Dis Primers* 9: 3, 2023. Jan doi.org/10.1038/s41572-023-00419-4
14. Mae K, Kawakami Y, Kajita A, Takeichi T, Noda T, Hirai Y, Akiyama M, Morizane S. Novel homozygous missense mutation c.1654G>T in the ALOX12B gene causing congenital ichthyosiform erythroderma. *J Dermatol* 50 (1): e37-e38, 2023. Jan doi: 10.1111/1346-8138.16601. PMID: 36258281
15. Miyazaki A, Takeichi T, Tanahashi K, Taki T, Muro Y, Akiyama M. Whole-exome sequencing reveals a retinitis pigmentosa-causative PRPH2 variant as a secondary finding in a patient with pseudoxanthoma elasticum. *J Dermatol* 50 (2): e85-e86, 2023. Feb doi: 10.1111/1346-8138.16618. PMID: 36285378
16. Teshima H, Endo M, Furuyama Y, Takama H, Akiyama M, Tsuji T, Tatsukawa H, Hitomi K. Involvement of hypoxia-inducible factor activity in inevitable air-exposure treatment upon differentiation in a three-dimensional keratinocyte culture. *FEBS J* (in press)
17. Fukaura R, Takeichi T, Ebata A, Muro Y, Akiyama M. COVID-19 infection- and vaccination-related exacerbation of Darier's disease in a single patient. *J Dermatol* (in press)
18. Fukaura R, Takeichi T, Ebata A, Murase C, Muro Y, Akiyama M. Ichthyotic skin lesions of Conradi-Hünemann-Happle syndrome successfully treated with dupilumab. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (in press)
19. Takeichi T, Ito Y, Lee JYW, Murase C, Okuno Y, Muro Y, McGrath JA, Akiyama M. KLK11 ichthyosis: large truncal hyperkeratotic pigmented plaques underscore a distinct autosomal dominant disorder of cornification. *Br J Dermatol* (in press)
20. Sawa M, Murase C, Yamada N, Fukaura R, Tetsuka N, Sato Y, Takeichi T, Akiyama M. Giant condyloma of Buschke-Löwenstein in a Netherton syndrome patient, successfully treated with cryotherapy and intravenous immunoglobulin. *J Dermatol* (in press)
21. 伊藤 靖敏, 武市 拓也, 棚橋 華奈, 吉川 剛典, 村瀬 友哉, 室 慶直, 秋山 真志, 池田 賢太, 森実 真, 川上 佳夫, 中村 保夫, 武藤 潤, 大磯 直毅, 清島 真理子, 川田 暁, 杉浦 一充, 須賀 康, 荻 朋男. 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, 角化症研究会記録集. 36 巻 Page45-48 (2022. 06)
22. 鈴木 由以佳, 武市 拓也, 棚橋 華奈, 室 慶直, 秋山 真志, 須賀 康. 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, 角化症研究会記録集. 36 巻 Page83-85 (2022. 06)
23. 垣生 美奈子, 武藤 潤, 吉川 剛典, 武市 拓也, 秋山 真志, 佐山 浩二. 【手足の皮膚病】長島型掌蹠角化症とアトピー性皮膚炎の併存, 皮膚病診療. 44 巻 7 号 Page618-621 (2022. 07)
24. 江畑 葵, 武市 拓也, 秋山 真志. 【皮膚科学研究に応用できる最新テクニッ

クとアプローチ】稀少疾患の遺伝子解析，皮膚科．2巻4号 Page496-503(2022.10) 25. 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，加齢皮膚医学セミナー．17巻2号 Page65-66(2022.12)

## 2. 学会発表

1. 片岡 晃希，岩田 昌史，江畑 葵，加来 洋，武市 拓也，秋山 真志，大日 輝記．IL36RN 遺伝子に複合ヘテロ接合変異を有する小児汎発性膿疱性乾癬 (GPP) の1例．第121回日本皮膚科学会総会，2022/6/2-5
2. 滝 奉樹，武市 拓也，秋山 真志．Dorfman-Chanarin 症候群の病態解明と新規治療薬の開発．第121回日本皮膚科学会総会，2022/6/2-5
3. 若本 裕之，武市 拓也，牧野 景，水本 真奈美，伊藤 靖敏，秋山 真志．軽症型シェーグレン・ラルソン症候群の女兒例．第64回日本小児神経学会学術集会，2022/6/2-5
4. 松井 響子，吉川 剛典，武市 拓也，大河内 智子，早川 昌弘，秋山 真志．道化師様魚鱗癬の1例．第300回日本皮膚科学会東海地方会，2022/6/19
5. 伊藤 靖敏，武市 拓也，竹内 想，室 慶直，猪狩 翔平，森 龍彦，山本 俊幸，小野 敦史，陶山 和秀，細矢 光亮，荻 朋男，秋山 真志．AP1B1 の複合ヘテロ接合性変異による MEDNIK-like syndrome．第37回角化症研究会，2022/7/30
6. 長井 拓哉，河野 通浩，菅沼 睦美，武市 拓也，秋山 真志，松本 和彦．表皮融解性母斑の1例．第37回角化症研究会，2022/7/30
7. Yuika Suzuki, Takuya Takeichi, Kana Tanahashi, Yoshinao Muro, Yasushi Suga, Masashi Akiyama. A Family with Superficial Epidermolytic Ichthyosis due to a Hotspot Mutation in KRT2. The 12th Asian Dermatological Congress, 2022/8/5
8. 前 琴絵，梶田 藍，野田 達宏，武市 拓也，川上 佳夫，秋山 真志，森実 真．新規 ALOX12B 遺伝子病的バリエーション

認めた先天性魚鱗癬様紅皮症の1例．第86回日本皮膚科学会東部支部学術大会，2022/8/27

9. 浅川 理子，岡本 崇，木下 真直，福島 有貴，小川 陽一，島田 眞路，川村 龍吉，武市 拓也，秋山 真志，杉浦 一充，塚本 克彦．セクキヌマブが著効した汎発性膿疱性乾癬の3例．第37回日本乾癬学会学術大会，2022/9/9-10
10. Takuya Takeichi, John Y.W.Lee, Yusuke Okuno, Yuki Miyasaka, Yuya Murase, Takenori Yoshikawa, Kana Tanahashi, Emi Nishida, Tatsuya Okamoto, Komei Ito, Yoshinao Muro, Kazumitsu Sugiura, Tamio Ohno, John A. McGrath, Masashi Akiyama. Autoinflammatory keratinization disease with hepatitis/autism reveals roles for JAK1 hyperactivity. The 47th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, 2022/12/2-4
11. Chiaki Murase, Takuya Takeichi, Tomoki Taki, So Takeuchi, Aoi Ebata, Yukako Muramatsu, Tomoo Ogi, Masashi Akiyama. Intrafamilial/interfamilial heterogeneity in hereditary hemorrhagic telangiectasia phenotype due to ACVRL1 variants. The 47th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, 2022/12/2-4
12. Takenori Yoshikawa, Yoshimasa Nakane, Takuya Takeichi, Michihiro Kono, Masashi Akiyama. A combined ichthyosis vulgaris/X-linked recessive ichthyosis/atopic dermatitis patient controlled well with heparinoid-containing ointment. The 47th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, 2022/12/2-4
13. Tomoki Taki, Akira Miyazaki, Takuya Takeichi, Michihiro Kono, Hiroaki Yagi, Masashi Akiyama. Darier disease successfully treated with a topical agent containing vitamin A (retinyl palmitate), vitamin E and urea. The 47th Annual Meeting of the

Japanese Society for Investigative Dermatology, 2022/12/2-4

14. 宿院 梨衣, 小泉 遼, 江畑 葵, 鈴木 由以佳, 山下 雄太, 桃原 真理子, 武市 拓也, 室 慶直, 高見 徳人, 秋山 真志. 顆粒球単球吸着除去療法とビメキズマブの併用で救命し得た汎発性膿疱性乾癬の1例. 第302回日本皮膚科学会東海地方会, 2022/12/11

15. 鈴木 須真子, 武市 拓也, 久馬 大昇, 上嶋 伸知, 佐世 暁, 石井 文人, 古賀 浩嗣, 室 慶直, 秋山 真志. 抗ラミニン332型粘膜類天疱瘡の1例. 第52回日本皮膚免疫アレルギー学会総会学術大会, 2022/12/16-18

16. 横山 多可志, 武市 拓也, 野田 達宏, 石原 麻衣子, 満間 照之, 室 慶直, 秋山 真志. 両側脛骨遠位内弯、右拇趾欠損を伴った単純型表皮水疱症(重症型)の一例. 第303回日本皮膚科学会東海地方会, 2023/3/19

#### ～弾性線維性仮性黄色腫～

##### 1. 論文発表

1. Iwanaga A, Murota H: Author reply to comment on “Clinical practice guidelines for pseudoxanthoma elasticum (2017)”: the importance of mutation analysis. *J Dermatol* 2022, Jul; 49(7): e250

2. Uemura M, Iwanaga A, Murota H et al: High frequency of HTRA1 AND ABCC6 mutations in Japanese patients with adult-onset cerebral small vessels disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2023, Jan; 94(1): 74-81

##### 2. 学会発表

1. 岩永 聡, 室田浩之: 弾性線維性仮性黄色腫の遺伝子解析結果と現状について. 日本皮膚科学会第403回福岡地方会(2022/11/26～11/27, 福岡市)

#### ～眼皮膚白皮症～

##### 1. 論文発表

① Abe Y, et al.: The effect of a topical vitamin D3 analog on repigmentation in mice with rhododendrol-induced leukoderma. *J*

*Dermatol Sci.* 2022 106(2): 127-129.

② Matsuyuki K, et al.: Novel AP3B1 mutations in a Hermansky-Pudlak syndrome type2 with neonatal interstitial lung disease. *Pediatr Allergy Immunol.* 2022. Feb;33(2):e13748.

③ Tokito T, et al.: Pulmonary and Intestinal Involvement in a Patient with Myeloperoxidase-specific Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-positive Hermansky-Pudlak Syndrome. *Intern Med.* 2023. Jan 1;62(1):103-106

④ 鈴木民夫. 白斑の診療ガイドライン美容皮膚医学 BEAUTY2022, 42(5):6-13

⑤ 鈴木民夫、中野祥子. 炎症後色素沈着: モデル動物の解析 *Monthly Book Derma.* 2023, 330: 65-73

##### 2. 学会発表

① Animal models of vitiligo: Study of Rhododendrol (RD)-induced leukoderma. Tamio Suzuki: The 12th Asia Dermatology Conference in Tokyo, Aug. 4-5, 2022

② 鈴木民夫、岡村賢、齋藤亨、阿部優子、紺野隆之: 眼皮膚白皮症(OCA)における遺伝カウンセリングについて、第78回日本皮膚科学会高知地方会(佐野栄紀教授退任記念)、ザクラウンパレス新阪急高知and web学会、2022年4月2・3日

③ 鈴木民夫、齋藤亨、岡村賢: 遺伝カウンセリングにおける眼皮膚白皮症2型(OCA2)に再発率について、第111回日本皮膚科学会群馬地方会(茂木精一郎教授就任記念大会)、エテルナ高崎、高崎市、2022年11月5・6日

#### ～遺伝性血管性浮腫～

##### 1. 論文発表

① 秀 道広、岩本和真、大澤 勲、福永 淳、山下浩平、田中 彰、鈴木大士、本田大介、田中暁生、パワンカール

ルビー. WAO/EAACI 遺伝性血管性浮腫 治療ガイドライン-2017年改定版 アレルギー 72(2), 158- 183, 2023	なし
2. 学会発表 なし	<b>H. 知的所有権の出願・登録状況（予定を 含む）</b>
	1. 特許取得 なし
	2. 実用新案登録 なし
	3. その他 なし
<b>～疫学解析～</b>	
1. 論文発表 なし	
2. 学会発表	

## 天疱瘡・類天疱瘡の初期治療効果の評価における臨床症状スコアの有用性

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

天疱瘡および類天疱瘡の診療ガイドラインでは、治療導入期においては病勢を臨床症状スコアで評価し、初期治療のみで疾患コントロールが不十分の場合には、血漿交換療法やステロイドパルス療法などの追加治療を検討することが推奨されている。本研究では、治療導入期の臨床症状スコアの推移が、初期治療への反応性および追加治療の必要性の評価に利用できるかを検討するため、2012年から2018年に慶應義塾大学病院皮膚科で初期治療を受けた天疱瘡患者67名、水疱性類天疱瘡患者47名を後方視的に解析した。臨床症状は、天疱瘡患者ではPDAI (pemphigus disease area index)、水疱性類天疱瘡患者ではBPDAI (bullous pemphigoid disease area index) を用いて毎週評価した。研究対象となった症例は、初期治療のステロイドおよび免疫抑制薬内服のみで病勢をコントロールできたA群と、初期治療の効果が不十分だったため追加治療が必要となったB群に分けられた。天疱瘡では、治療開始7日後のPDAIの治療開始前との比 (Day7/Day0のPDAI比) の平均が、B群 (0.761) に比べてA群 (0.548) では有意に低かった ( $p<0.01$ )。同様に水疱性類天疱瘡でも、BPDAI (びらん・水疱) およびBPDAI (膨疹・紅斑) のDay7/Day0の比が、B群 (0.901 および 0.760) に比較してA群 (0.565 および 0.350) で有意に低かった ( $p<0.05$ )。Receiver operating characteristic (ROC) 解析で得られたDay7/Day0の比におけるカットオフ値は、PDAIで0.762、BPDAI (びらん・水疱) で0.675、BPDAI (膨疹・紅斑) で0.568となっていた。本研究から、治療導入期におけるPDAIおよびBPDAIの推移が、初期治療の効果や追加治療の必要性を評価するツールとして有用であることが示された。

### A. 研究目的

天疱瘡および類天疱瘡の診療ガイドラインでは、重症度に応じた治療計画を立てることが推奨されている。中等症・重症では、初期治療としてステロイド内服 (通常プレドニゾロン PSL 1mg/kg/日) および免疫抑制薬の併用が行われるが、ときに初期治療の効果が不十分な症例を経験する。高用量のステロイド内服や免疫抑制薬は、深刻な副作用を生じるリスクがあるため、初期治療で病勢のコントロールが不十分な場合、ガイドラインではステロイドパルス療法、免疫グロブリン大量療法

(intravascular immunoglobulin; IVIG)、血漿交換療法 (plasma exchange; PE) などの追加治療を検討すべきとしている。

その際に、客観的な臨床症状スコアを、用いて初期治療の効果を評価し、追加治療が必要かどうかを判断することが推奨されている。しかし、治療開始から1~2週間後に、どの程度臨床症状スコアが改善されるべきかという基準がないのが実状であった。そこで、天疱瘡および類天疱瘡の治療導入期において、初期治療の効果を評価し、追加治療が必要かを判断するための臨床症状スコアの変化の基準を検討するために本研究を計画した。

### B. 研究方法

2012年から2018年にかけて慶應義塾大学において、天疱瘡・類天疱瘡診療ガイドラインに基づいて、初期治療としてPSL 1mg/kg/日内服で治療を開始し、臨床症状スコアである天疱瘡の pemphigus disease

area index (PDAI) または類天疱瘡の bullous pemphigoid disease area index (BPDAI) で中等症/重症に分類される尋常性天疱瘡 (PV)、落葉状天疱瘡 (PF)、水疱性類天疱瘡 (BP) の症例に対して後方視的に解析を行った。以下に当てはまる症例は除外された。A) 初回治療から 7 日以内に追加治療を受けた患者、b) それ以前に全身性ステロイドによる治療歴がある患者、c) 臨床試験に参加した患者、d) 疾患がコントロールされる前に追跡不能となった患者。

天疱瘡の重症度は、PDAI に基づいて、8 点以下が軽症、9-24 点が中等症、25 点以上が重症と定義された。類天疱瘡の重症度は、過去の報告を参考に、皮膚 (びらん・水疱) のスコアは、軽症 14 点以下、中等症 15-34 点、重症 35 点以上、皮膚 (膨疹・紅斑) のスコアは、軽症 19 点以下、中等症 20-34 点、重症 35 点以上とされた。BP 患者の多くは粘膜症状を持たなかったため、BPDAI の粘膜スコアについては検討しなかった。

治療効果は、週ごとの PDAI (天疱瘡) および BPDAI (類天疱瘡) の変化で評価した。治療開始日を Day0 とし、ガイドラインで推奨されているように、新しい病変が形成されなくなり、既存病変が治癒しはじめる時期である "disease control" を達成できない場合、原則として初期治療から 14 日後 (Day14) にステロイドパルス療法、IVIG や PE などの追加治療を検討した。急速な病勢の増悪のため、Day14 以前に追加治療を受けた症例もあった。治療経過の履歴は医療記録から検索し、患者を以下の 2 グループに分けて検討した。

A 群: 初期治療のみで疾患コントロールが達成され、治療維持期に入りステロイド減量が進められた症例

B 群: 初期治療 7 日目 (Day7) 以降に追加治療が必要となった症例。

(倫理面への配慮)

本研究は、慶應義塾大学医学部倫理委員会 で審査され、承認されている。

### C. 研究結果

天疱瘡については、合計 67 名の患者 (男性 35 名、女性 32 名、平均 56.4 歳) が対象

となり、その内訳は PV44 名、PF23 名であった。治療開始前の平均 PDAI は 32.4 (範囲 9-86) であり、重症 39 例、中等症 28 例であった。追加治療を必要としたのは 29 例 (43.9%、PV17 例、PF12 例、男性 18 例、女性 11 例) で、ステロイドパルス療法が 7 例、PE が 19 例、IVIG が 20 例で、14 例ではこれらの治療が併用された。追加治療を必要とした 29 例の Day0 における PDAI の平均は 38.4 で、追加治療を必要としなかった 38 名の PDAI の平均 (27.8) より有意に高かった ( $P=0.028$ )。追加治療を必要とした B 群と必要としなかった A 群の間には、天疱瘡の臨床型、年齢、性別には有意な関連は見られなかった。

組み入れられたすべての天疱瘡患者において、PDAI の平均値は Day0 の  $32.4 \pm 19.6$  に対し、Day7 に  $21.7 \pm 17.0$ 、Day14 に  $14.1 \pm 15.2$  へと減少していることが示された。Day0 に対する比率は、Day7 が  $0.640 \pm 0.284$ 、Day14 が  $0.411 \pm 0.330$  だった。追加治療が必要だった B 群では、Day0 の PDAI の分布  $38.4 \pm 20.1$  (平均  $\pm$  SD) は、A 群 ( $27.8 \pm 17.8$ ) よりも有意に高かった ( $p < 0.05$ )。Day7 での PDAI は A 群で  $14.9 \pm 11.7$ 、B 群で  $30.9 \pm 18.8$  に低下していた。Day14 の PDAI は、A 群で  $6.34 \pm 6.36$ 、B 群で  $24.2 \pm 17.4$  となっていた。A 群では、Day7/Day0 の PDAI 比は  $0.548 \pm 0.281$  で、Day14/Day0 の PDAI 比は  $0.250 \pm 0.210$  であった。B 群では、Day7/Day0 の PDAI 比は  $0.761 \pm 0.242$ 、Day14/Day0 の PDAI 比は  $0.621 \pm 0.343$  で、A 群に比べて有意に高かった ( $p < 0.01$ )。

次に治療前の重症度の違いによる影響を排除するため、重症例 (PDAI  $\geq 25$ ) に絞って、A 群 17 例、B 群 22 例で解析した。Day0 の PDAI は、A 群  $42.3 \pm 17.4$ 、B 群  $44.5 \pm 19.8$  で有意差はなかった。Day7 の B 群の PDAI は  $36.0 \pm 19.0$  で、A 群 ( $22.8 \pm 13.0$ ) より有意に高く ( $p < 0.05$ )、Day14 の B 群の PDAI ( $28.3 \pm 17.7$ ) も A 群 ( $9.00 \pm 7.92$ ) より有意に高かった ( $p < 0.001$ )。また、Day7/Day0 および Day14/Day0 の PDAI の比でも A 群が 0.556、0.222 だった



のに対して、B群は0.781、0.641であり有意差が見られた。

さらに、A群とB群で有意差が見られたDay7/Day0とDay14/Day0のPDAI比についてROC解析を行い、追加治療の必要性を示すカットオフ値を検討した。

Day7/Day0、Day14/Day0ともに高いAUC (area of under curve) を示し (>0.7)、カットオフ値はそれぞれ0.762と0.433となった。以上の結果から、Day7/Day0およびDay14/Day0のPDAI比から、治療導入期における追加治療の必要性を評価できると考えられた。重症例では、Day7/Day0、Day14/Day0ともにPDAI比のROC解析で高いAUC面積 (>0.7) を示し、カットオフ値はそれぞれ0.762、0.433となった。重症例でも、Day7/Day0とDay14/Day0のPDAI比によって初期治療の効果を評価し、追加治療の必要性を評価する因子になりうることを示された。

BPの方は、47名(男性23名、女性24名、平均年齢72.3歳)について検討された。治療開始前のBPDAIは、びらん・水疱(erosion/blister, E/B)は $36.0 \pm 17.5$  (平均 $\pm$ SD)、膨疹・紅斑

(urticaria/erythema, U/E)は $24.0 \pm 17.3$ であった。追加治療を必要としたのは12例(25%、男性8例、女性4例)で、ステロイドパルス療法が9例、PEが10例であり、7例でこれらの追加治療が併用された。追加治療を必要とした12例(B群)のBPDAI (E/B)とBPDAI (U/E)の平均値は、それぞれ $44.2 \pm 11.8$ 、 $30.7 \pm 13.4$ だった。追加治療を必要としなかった35例(A群)のBPDAI (E/B)とBPDAI (U/E)の平均値は、それぞれ $33.1 \pm 18.3$ 、 $21.6 \pm 18.0$ だった。A群とB群の間に、性別、年齢による差は見られなかった。検討されたBP患者47名のBPDAI (E/B)の平均値は、Day0の $36.0 \pm 17.5$ に対して、Day7では $24.2 \pm 18.7$ 、Day14は $12.3 \pm 16.4$ と減少していた。Day7/Day0の比は $0.640 \pm 0.426$ 、Day14/Day0の比は $0.280 \pm 0.312$ であった。BPDAI (U/E)は、Day0の $24.0 \pm 17.3$ に対して、Day7では $12.5 \pm 14.0$ 、Day14では $6.0 \pm 9.8$ に減少してい

た。Day7/Day0比は $0.457 \pm 0.544$ 、Day14/Day0比は $0.274 \pm 0.561$ となっていた。Day0のBPDAI (E/B)およびBPDAI (U/E)は、B群( $44.2 \pm 11.8$ 、 $30.7 \pm 13.4$ )よりもA群( $33.1 \pm 18.3$ 、 $21.6 \pm 18.0$ )の方が低かったが、有意差はなかった。Day7のBPDAI (E/B)およびBPDAI (U/E)は、A群で $18.7 \pm 17.0$ および $6.1 \pm 8.6$ 、B群で $39.8 \pm 14.1$ および $22.8 \pm 17.4$  ( $p < 0.001$ )であった。Day14のBPDAI (E/B)およびBPDAI (U/E)は、A群で $12.3 \pm 16.4$ および $2.38 \pm 4.57$ 、B群で $25.9 \pm 12.9$ および $12.3 \pm 14.3$ に低下していた ( $p < 0.001$ )。Day7/Day0とDay14/Day0のBPDAI (E/B)比は、B群で $0.901 \pm 0.190$ 、 $0.607 \pm 0.301$ となり、A群( $0.565 \pm 0.444$ 、 $0.172 \pm 0.228$ )に比べて有意に高かった ( $p < 0.05$ )。Day7/Day0とDay14/Day0のBPDAI (U/E)比は、B群では $0.760 \pm 0.532$ 、 $0.401 \pm 0.495$ で、A群( $0.350 \pm 0.515$ 、 $0.223 \pm 0.586$ )と比較して有意に高かった ( $p < 0.05$ )。

次に治療前の重症度(BPDAI)の違いの影響を取り除くため、BPDAI (E/B)またはBPDAI (U/E)が35以上の重症例(A群15例、B群10例)に絞って解析した。BPDAI (E/B)およびBPDAI (U/E)は、Day0ではA群で $47.6 \pm 18.6$ および $32.5 \pm 19.1$ 、B群では $47.6 \pm 9.17$ および $30.6 \pm 14.7$ と有意差はなかった。重症BP患者では、Day7/Day0およびDay14/Day0のBPDAI (E/B)比は、B群で $0.907$ および $0.642$ となっており、 $0.661$ および $0.256$ だったA群と比較して有意に高かった。同様に、Day7/Day0のBPDAI (U/E)比はB群で $0.820$ と、 $0.268$ のA群よりも有意に高かった。Day7とDay14のBPDAI (E/B)、Day7/Day0のBPDAI (E/B)比、Day7/Day0およびDay14/Day0のBPDAI (U/E)比のROC解析は、高いAUC面積 (>0.7) を示し、カットオフ値はそれぞれ21、14、 $0.675$ 、 $0.568$ 、 $0.713$ となった。これらの結果から、BPDAIが治療導入期における追加治療の必要性を評価する有力な因子になりうることを示唆された。重症例では、Day7/Day0とDay14/Day0の

BPDAI (E/B) 比、Day7/Day0 の BPDAI (U/E) 比の ROC 解析は高い AUC 面積 (>0.7) を示し、カットオフ値はそれぞれ 0.664、0.305、0.543 となった。その結果、Day7/Day0 の BPDAI (E/B) と BPDAI (U/E) 比は、重症例を含む BP 治療において追加治療の必要性を判断する因子になりえると考えられた。

#### D. 考察

本研究では、天疱瘡・類天疱瘡の治療導入期において、臨床症状スコアである PDAI/BPDAI を定期的に評価することの有用性を検証した。その結果、ステロイドと免疫抑制薬のみの治療を受けている患者 (A 群) は、疾患のコントロールに追加治療 (PE、ステロイドパルス療法、IVIG) が必要だった患者 (B 群) に比べて、天疱瘡における PDAI、BP における BPDAI (E/B) および BPDAI (U/E) は、Day7 において有意に減少していた。PDAI、BPDAI (E/B)、BPDAI (U/E) の Day7/Day0 比のカットオフ値は 0.762、0.675、0.568 で、この値より高い場合には、追加治療を検討すべきであることを示している。ROC 解析の結果からは、BP では Day7/Day0 の BPDAI (E/B) 比がより重要と考えられた。また、Day14/Day0 の PDAI と EBD AI (E/B) の比は、B 群に比べて A 群では有意に低下していたが、Day14/Day0 の BPDAI (U/E) 比は低下していなかった。これらの結果は、天疱瘡・類天疱瘡の治療導入期において、追加治療の必要性を判断する要素として、PDAI および BPDAI を定期的に評価することの重要性を示唆している。治療のゴールである寛解をめざす上で、ステロイド減量中の再発・再燃を防ぐために、適切に初期治療が行われることが不可欠で、その点で本研究は非常に有意義と考えられた。

ただ追加治療に対する考え方は、施設によって大きく異なる可能性がある。以前、378 名の天疱瘡患者を含む 6 つのメタアナリシスでは、ステロイドのみの治療で 144 例 (38.1%)、追加治療を含む併用療法で 234 例 (61.9%) が寛解を達成したと報告さ

れている。本研究では、疾患活動性をコントロールするために追加治療を必要とした天疱瘡の割合が 43.4% と低かったが、これは免疫抑制薬を追加療法の定義から除外しているためと考えられる。類天疱瘡に目を向けると、追加治療が必要な症例の割合はさらに低い (25.5%)。以前の研究では、ステロイドの全身療法で治療した BP 患者 49 例のうち、18 例 (36.7%) が補助療法を必要としたと報告されている。本研究では、初期治療として PSL を 1mg/kg/日、ステロイドに加えて免疫抑制薬を併用した患者が多いことが、結果に影響を与えた可能性がある。

近年、いくつかの優れた比較研究により、CD20 に対するモノクローナル抗体であるリツキシマブの天疱瘡への有効性が確認されている。海外のガイドラインでは、治療抵抗性の症例だけでなく、初期治療としての使用を推奨する方向も進んでいる。類天疱瘡も、インターロイキン-4 受容体拮抗薬であるデュピルマブのように、現在行われている治療よりも効果の高い新規治療法が今後開発される可能性が高い。これらの新しい治療法の影響により、初期の治療戦略が変更された場合、この研究で得られた追加治療の必要性を示すカットオフ値を再検討する必要があるだろう。

#### E. 結論

今回の研究では、初期治療のみで疾患活動性をコントロールできた症例と、追加治療を必要とした症例の間には、PDAI (天疱瘡) および BPDAI (類天疱瘡) の推移に大きな差があることが明らかになった。このことから、天疱瘡・類天疱瘡の治療において客観的な臨床スコアを定期的に評価することの重要性が証明された。ただし、単一施設での後方視的な研究で、日本人患者のみを対象にしている点が、この研究の限界と考えられる。

#### F. 健康危険情報

特になし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Tanaka Ryo, Kurihara Y, Egami S, Saito Y,  
Ouchi T, Funakoshi T, Takahashi H,  
Umegaki-Arao N, Kubo A, Tanikawa A,  
Amagai M, Yamagami J.

Clinical severity scores as a guide for  
prediction of initial treatment responses in  
pemphigus and pemphigoid patients.

**J Dermatol.** 50: 203-211, 2023.

### 2. 学会発表

田中諒, 高橋勇人, 天谷雅行, 山上淳.

天疱瘡および類天疱瘡の初期治療効果の評  
価における臨床症状スコアの有用性.

第44回水疱症研究会. 令和5年1月14日  
東京+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

## 天疱瘡の臨床調査個人票データを用いた疫学像

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	山上 淳	東京女子医科大学皮膚科	准教授
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	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

天疱瘡は皮膚・粘膜に病変が見られる自己免疫性水疱性疾患で、昭和50年に特定疾患となった。難病の医療費自己負担軽減のため申請時に提出される臨床調査個人票は2014年までの特定疾患56疾患については厚労省でデータベース化されていたが、2015年の難病法施行に伴い、新しい指定難病データベースが稼働した。指定難病天疱瘡は難病法施行時に重症度の改訂が行われ、改定された重症度が認定基準に加えられた。本研究は難病法施行前後の天疱瘡医療受給者の疫学像の変化を確認することを目的とする。2019年9月に指定難病天疱瘡データの利用申請を行い、2020年10月に2015～17年度のデータを入手した。衛生行政報告例で1975年～2019年度の天疱瘡医療受給者証所持者数の推移を確認し、入手した各年のデータ数を確認した。本データで2012、2015～17年度の天疱瘡受給者の性別年齢分布、病型別の割合等を比較し難病法施行前後の変化を確認し、重症度と治療状況については2015～17年度の変化を確認した。2003年以降の天疱瘡の医療受給者数は年々増加し、2014年は約6000例であった。2015年の難病法施行に伴い、天疱瘡の認定基準に重症度が加わり、受給者数の減少が予想されたが、2017年末まで移行措置が取られていたため2016年度の受給者数は5693例と大きな変化はなかった。しかし、移行措置が終了した2017年度は受給者数3347例と大きく減少した。2015～17年の臨床調査個人票データで難病法施行前後の性年齢分布の確認をした。2017年に50歳代の女性がやや減少し80歳以上の男性の割合がやや増加していた。性比(男/女)は2012年0.69、2017年0.75といずれも女性の方が多かったが、2012年と比べて2017年はやや男性が増加していた。それ以外の変化認められなかった。病型別にみると2012年の尋常性天疱瘡の割合が2017年にやや増加していたが大きな変化は認められなかった。重症度は難病法施行時に改訂されたため、2015年と2017年を比較したところ、軽症者の割合に減少傾向が認められた。減少傾向は更新データの方が大きかった。治療についてはステロイド治療実施割合は新規・更新ともに、2012年と比べて2015年にやや減少したが、更新例では2016年以降に増加していた。大量ガンマグロブリン療法の実施割合は2015年以降更新例で増加傾向であった。血漿交換療法とステロイドパルス療法の実施割合は2012年と比べて更新例で2015年以降、やや増加していた。免疫抑制剤は2012年と比べて新規・更新とも2015年以降に実施割合は増加し、更新例は2015年以降も増加傾向であった。

### A. 研究目的

天疱瘡は皮膚・粘膜に病変が見られる自己免疫性水疱性疾患で、昭和50年に特定疾患となった。難病の医療費自己負担軽減のため申請時に提出される臨床調査個人票は2014年までの特定疾患56疾患については厚労省でデータベース化されていたが、2015年の難病法施行に伴い、新しい指定難病データベースが稼働した。指定難病天疱瘡は難病法施行時に重症度の改訂が行われ、改定された重症度が認定基準に加えられた。本研究は難病法施行前後の天疱瘡医療受給者の疫学像の変化を確認することを目的とする。

### B. 研究方法

2019年9月に指定難病天疱瘡データの利用申請を行い、2020年10月に2015～17年度のデータを

入手した。衛生行政報告例<sup>1)</sup>で1975年～2019年度の天疱瘡医療受給者証所持者数の推移を確認し、入手した各年のデータ数を確認した。本データで2012、2015～17年度の天疱瘡受給者の性別年齢分布、病型別の割合、治療状況等を比較し難病法施行前後の変化を確認し、重症度については2015～17年度の変化を確認した。

(倫理面への配慮)

個人を識別できる情報(氏名、住所、電話番号など)については利用申請していない。本研究の実施計画は順天堂大学(順大医倫第2019148号、2019年11月1日)(順大医倫第2020287号、2021年3月4日)(研究課題番号M19-0161、2021年12月2日)の倫理審査委員会の承認を得た。

### C. 研究結果と D. 考察

図1に示すように2003年以降の天疱瘡の医療受

給者数は年々増加し、2014年には約6000例となっていた。2015年の難病法施行に伴い、天疱瘡の認定基準に重症度が加わり、受給者数の減少が予想されたが、2017年末まで移行措置が取られていたため2016年度の受給者数は5693例と大きな変化はなかった。しかし、移行措置が終了した2017年度は受給者数3347例と大きく減少した。

入手した臨床調査個人票データの入力率は約6割と思われた。難病法施行前後の性別年齢分布を図2、図3に示す。2017年に50歳代の女性がやや減少し80歳以上の男性の割合がやや増加していた。性比(男/女)は2012年0.69、2017年0.75といずれも女性の方が多かったが、2012年と比べて2017年はやや男性が増加していた。それ以外の変化はほとんど認められなかった。

病型別にみると2012年と2017年で尋常性天疱瘡の割合がやや増加していたが大きな変化は認められなかった(図4)。

重症度は難病法施行時に改訂されたため、移行措置がとられていた2015年と移行措置が終了した2017年を比較したところ、軽症者の割合に減少傾向が認められた(図5)。図には示していないが、減少傾向は更新データの方が大きかった。

表1～5に2012年、2015～17年のステロイド治療、大量ガンマグロブリン静注療法、血漿交換療法、ステロイドパルス療法、免疫抑制剤の各治療実施割合と実施のうち改善した割合を示す。大量ガンマグロブリン静注療法は2015年以降に加わった項目である。ステロイド治療実施割合は新規・更新ともに、2012年と比べて2015年にやや減少したが、更新例では2016年以降に増加していた。大量ガンマグロブリン療法の実施割合は更新例で増加していた。血漿交換療法およびステロイドパルス療法の実施割合は更新例で2012年と比べて2015年以降、やや増加していた。免疫抑制剤は2012年と比べて新規・更新とも2015年以降に実施割合は増加し、更新例は2015年以降も増加傾向であった。

治療実施のうち改善した割合は2012年と比べて2015年以降にステロイド治療、血漿交換療法、ス

テロイドパルス療法、免疫抑制剤の更新例で低下していた。2015年以降の受給者数の減少は治療による改善例であった可能性も考えられるが引き続き詳細な検討が必要である。

2017年度データについては申請時点で入力中であった可能性があり、継続して確認する。

ここに示した結果は厚生労働省が作成・公表している統計等とは異なる。

## E. 結論

2015年の難病法施行に伴い、天疱瘡の認定基準に重症度が加わり、移行措置が終了した2017年度以降に医療受給者数が大きく減少した。難病法施行前後の変化を確認するために指定難病天疱瘡のデータを入手し、臨床疫学像を比較した。

## 参考文献

1) e-Stat: 衛生行政報告例 (<https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&toukei=00450027&tstat=000001031469>)

## 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

### 2. 学会発表

## H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

図1 天疱瘡医療受給者数の推移

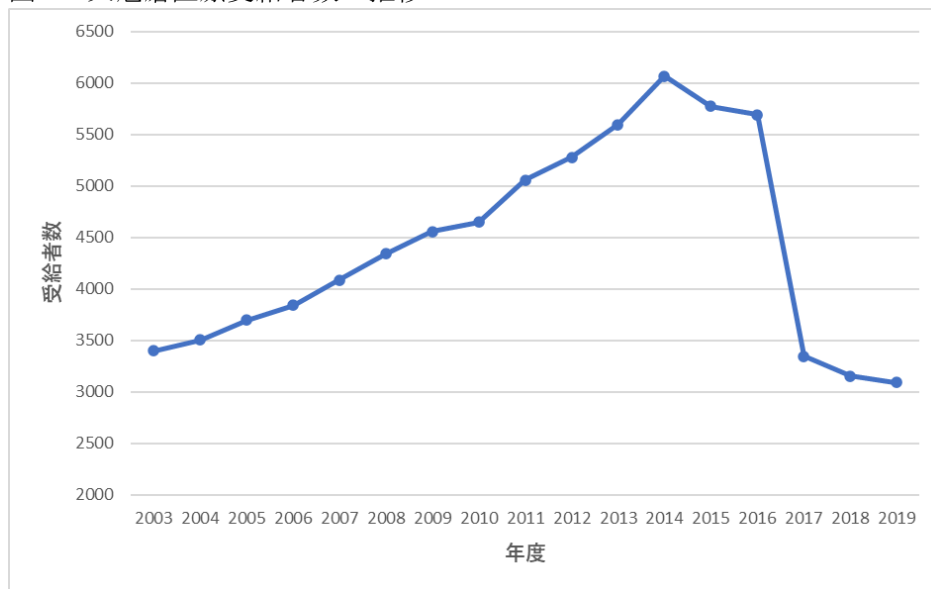


図2. 天疱瘡臨床調査個人票性別年齢分布(新・更)2012年

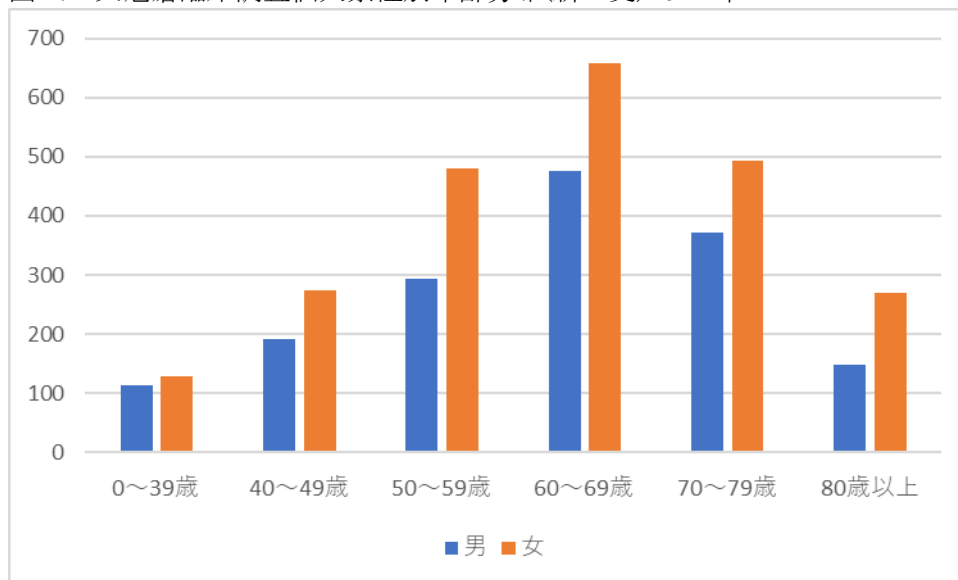


図3 天疱瘡臨床調査個人票性別年齢分布(新・更)2017年

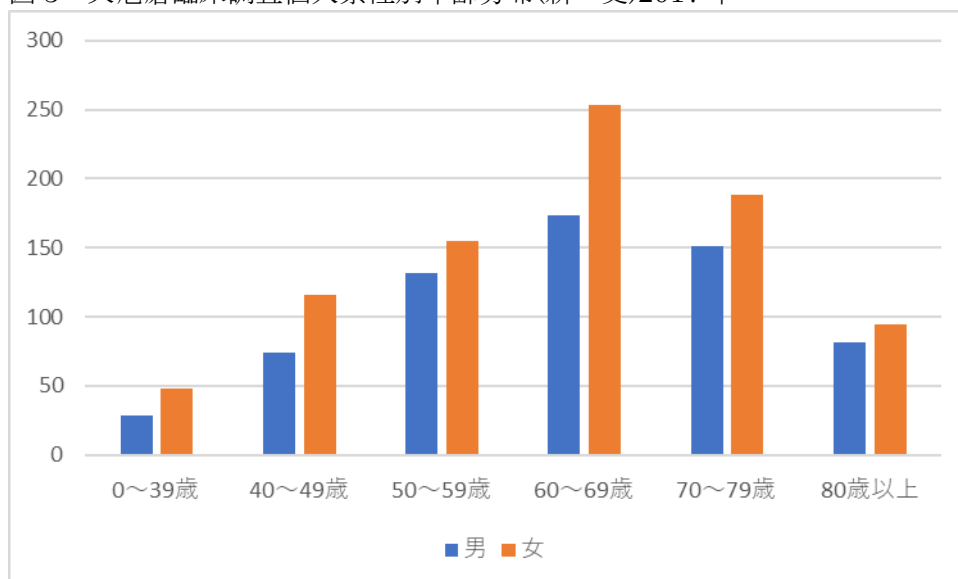


図 4 臨床調査個人票(新規・更新)の申請年別病型分布

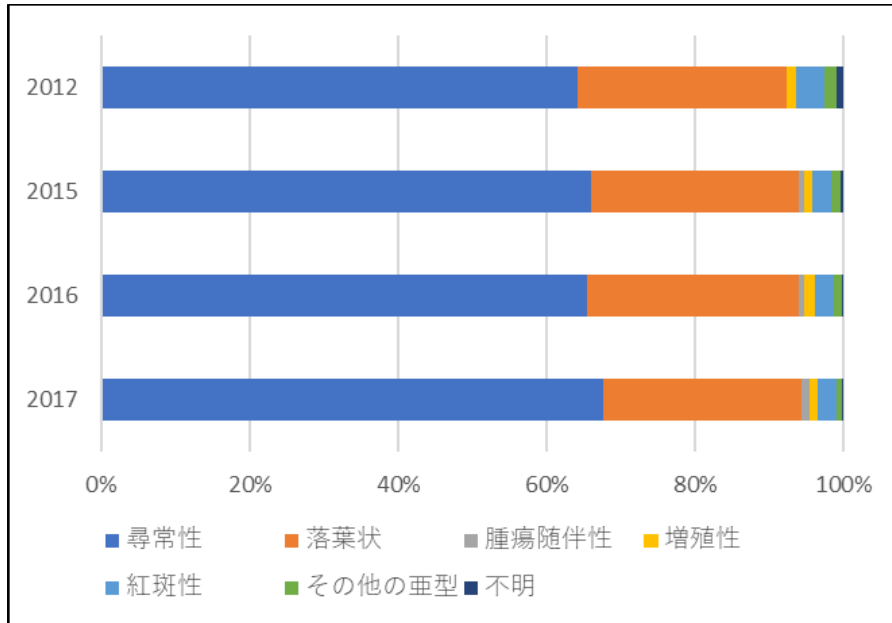


図 5 臨床調査個人票(新規・更新)の申請年別重症度分布

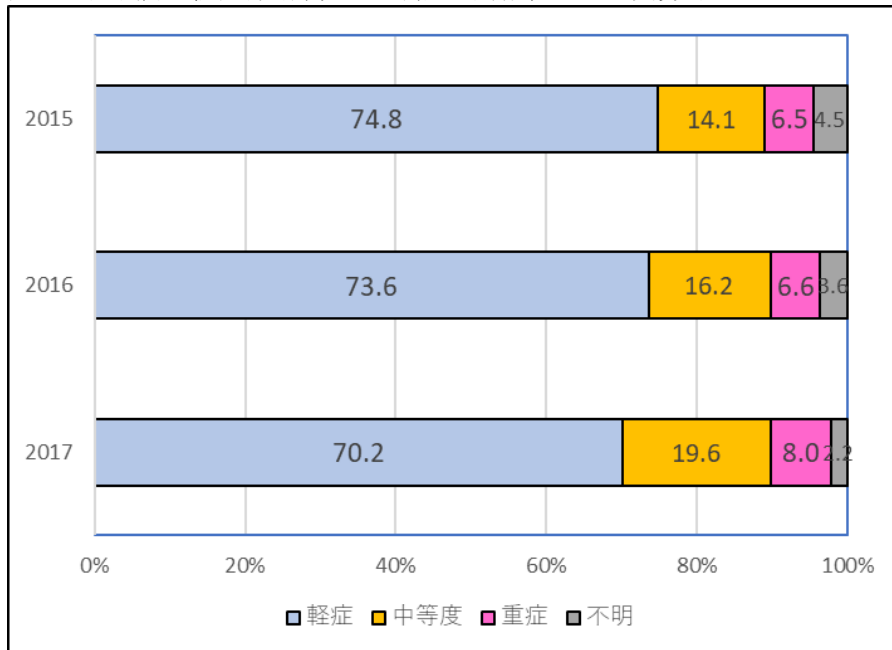


表 1. ステロイド治療実施割合と改善割合

年		実施 (%)	実施のうち改善した割合(%)
2012	新規	491/ 561 (87.5)	321/ 491 (65.4)
	更新	2952/3331 (88.6)	2761/2952 (93.5)
2015	新規	307/ 369 (83.2)	192/ 307 (62.5)
	更新	2413/2779 (86.8)	1757/2413 (72.8)
2016	新規	331/ 392 (84.4)	213/ 331 (64.4)
	更新	2857/3212 (88.9)	2129/2857 (74.5)
2017	新規	174/ 203 (83.7)	106/ 174 (60.9)
	更新	1192/1305 (91.3)	852/1192 (71.5)

表 2. 大量ガンマグロブリン静注療法実施割合と改善割合

年		実施割合(%)	実施のうち改善した割合(%)
2015	新規	30/ 369 ( 8.1)	21/ 30 (70.0)
	更新	270/2779 ( 9.7)	189/270(70.0)
2016	新規	40/ 392 (10.2)	26/ 40 (65.0)
	更新	379/3212 (11.8)	276/379 (72.8)
2017	新規	20 / 203 ( 9.9)	18/ 20 (90.0)
	更新	165/1305 (12.6)	119/165 (72.1)

表 3. 血漿交換療法実施割合と改善割合

年		実施割合(%)	実施のうち改善した割合(%)
2012	新規	14/ 561 ( 2.5)	-
	更新	42/3331 (1.3)	31/42(73.8)
2015～ 2017	新規	20/ 966 ( 2.1)	17/20 (85.0)
2015	更新	80/2779 ( 2.9)	54/80 (67.5)
2016	更新	85/3212 ( 2.6)	55/85 (64.7)
2017	更新	48/1305 ( 3.7)	32/48( 66.7)

表 4. ステロイドパルス療法実施割合と改善割合

年		実施割合(%)	実施のうち改善した割合(%)
2012	新規	41/ 561 ( 7.3)	23/ 41 (56.1)
	更新	69/ 3331 ( 2.1)	64/ 69 (92.8)
2015	新規	27/ 369 ( 7.3)	18/ 27 (66.7)
	更新	120/2779 ( 4.3)	81/120 (67.5)
2016	新規	34/ 392 ( 9.6)	22/ 34 (64.7)
	更新	158/3212 ( 4.9)	112/158 (70.9)
2017	新規	13/ 203 ( 6.4)	10/ 13 (76.9)
	更新	61/1305 ( 4.7)	43/ 61 (70.5)



表 5. 免疫抑制剤実施割合と改善割合

年		実施割合(%)	実施のうち改善した割合(%)
2012	新規	37/ 561 ( 6.6)	17/ 37 (45.9)
	更新	609/3331 (18.3)	543/609 (89.2)
2015	新規	45/ 369 (12.2)	26/ 45 (57.8)
	更新	646/2779 (23.2)	501/646 (77.6)
2016	新規	46/392 (11.7)	24/ 46 (52.2)
	更新	784/3212 (24.4)	593/784 (75.6)
2017	新規	24/ 203 (11.8)	16/ 24 (66.7)
	更新	385/1305 (29.5)	281/385 (73.0)

## 薬剤関連類天疱瘡の予後予測因子の探索および 免疫チェックポイント阻害薬関連類天疱瘡の全国調査ならびに診療ガイドラインの作成

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

類天疱瘡群は表皮基底膜部に自己抗体が線状に沈着する表皮下水疱症である。近年2型糖尿病の治療薬である dipeptidyl peptidase (DPP)-4 阻害薬内服中や、COVID19 ワクチン使用後に水疱性類天疱瘡が発症し、あたらしい薬剤性類天疱瘡として注目を集めている。本研究班で行った全国調査の結果と文献調査を基盤に、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を作成し公開した。また、類天疱瘡患者では COVID19 ワクチン使用後に類天疱瘡の発症や悪化があり、DPP-4i の内服がリスク因子になる可能性を見いだした。

近年、免疫チェックポイント阻害薬（ICI）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。現在、全国 11 施設を対象とした、全国実態調査の予備調査を実施している。また、ICI 関連類天疱瘡診療ガイドラインを作成するために、クリニカルクエスチョン（CQ）を設定して文献検索を行った。

### A. 研究目的

COVID-19 ワクチン接種後に類天疱瘡が発症したとの報告が多数ある。dipeptidyl peptidase 4 阻害薬関連水疱性類天疱瘡（DPP-4i-BP）では、DPP-4i の中止が類天疱瘡の臨床経過に逆説的な影響を及ぼす症例をしばしば経験する。この現象は DPP-4i-BP が免疫再構築炎症症候群（IRIS）として発症していると考えられることもできる。IRIS の発症は、ワクチン接種など、様々な刺激によって引き起こされる可能性がある。われわれは COVID-19 ワクチン後に類天疱瘡の発症や悪化が DPP-4i-BP で有意に観察されるかどうか、また IRIS の重篤な転帰が特定のサイトカインプロファイルによって予測できるかどうかを検討した。

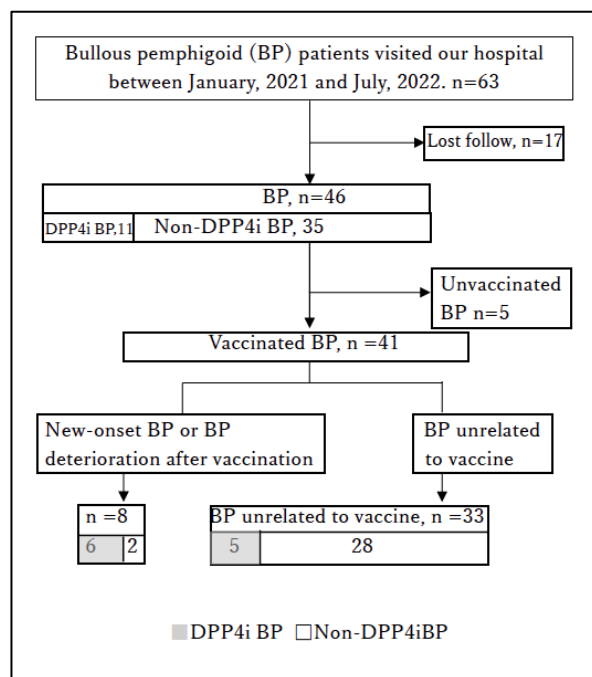
また、類天疱瘡の新たなリスク因子として、免疫チェックポイント阻害薬（ICI）が注目されている。ICI は、様々な免疫細胞の働きを抑制する PD-1 や PD-L1、CTLA-4 を阻害することで、がん細胞に対する免疫を活性化・持続させる薬剤である。大きな効果が得られる一方、多くの症例で副作用として免疫関連副作用（irAE）が生じる。irAE は多くの臓器がターゲットとなるが、皮膚にも紅斑や白斑な様々な症状を来し得る。近年、ICI 投与後に生じた類天疱瘡（ICI 関連類天疱瘡）の報告が増加しており発症頻度は ICI 投与患者の約 0.4~1%との報告もあり、その病態や発症リスク因子、適切な対処方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、今年度は国内 12 施設を対象に予備調査を開始した。また、近年増加し治験が集積されつつある ICI 関連類天疱瘡の現時点での標準的な診療ガイドラインを提案すべく、クリニカルクエスチョン（CQ）を設定し、文献検索を実施した。

### B. 研究方法

#### 【COVID-19 ワクチン接種後の BP の発症および悪化の検討】

2021 年 1 月 1 日から 2022 年 7 月 31 日までに川崎医科大学附属病院を受診した類天疱瘡（DPP-4i-BP を含む）患者 63 名を対象に、COVID-19 ワクチン接種後の疾患再燃や新規発症の頻度を患者の診療録を基盤に、単施設後向観察研究を実施した（図 1）。Moderna mRNA-1273 ワクチンまたは Pfizer BNT162b2 ワクチンのいずれかを少なくとも 1 回投与された患者のみを対象とした。ワクチン接種後の疾患フレアと新規発症の類天疱瘡を正確に評価するため、調査は最後のワクチン投与からおおよそ 4 週間後に聞き取り調査をした。

図 1 患者フローチャート



以下の除外基準を適用した：1) 電話で連絡が取れない患者、2) この研究の内容を理解できない患者、3) 死亡した患者。組み入れ基準は以下の通りであった：1) 20歳以上の患者、2) 類天疱瘡の診断基準を満たした患者。合計63名の患者が調査に参加した。悪化または新規発症類天疱瘡は、医学的治療の強化を必要とする劇的な類天疱瘡の悪化、またはワクチンのいずれかの投与（1回目、2回目、3回目）後60日以内の新規発症の類天疱瘡と定義した。

（倫理面への配慮）

川崎医科大学・同附属病院倫理委員会承認番号：2626, 5508

## 【ICI 関連類天疱瘡の全国調査および診療ガイドラインの提案】

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、調査票を作成した。

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？

全国調査を実施する前に、まずは全国11施設を対象に予備調査を実施することとした。質問紙法（郵送）を用いて既存情報を収集している。調査票の項目としては、性別、年齢、身長、体重、既往症、併用薬、水疱瘡の種類、ICI 開始日、水疱瘡発症日、水疱瘡診断日、悪性腫瘍の種類と Stage、ICI の種類と投与量、併用した抗がん剤、放射線治療の有無、悪性腫瘍の経過、水疱瘡の治療内容および経過、BPDAI、皮疹の詳細、採血検査結果、病理検査結果、免疫学的検査結果、免疫関連副作用（irAE）の有無とした。

次に、ICI 関連類天疱瘡の診療ガイドライン作製に関して、まず以下の CQ を設定した。

CQ1. 免疫チェックポイント阻害薬(ICI)開始から類天疱瘡発症までの期間はどのくらいか？

CQ2. ICI の種類によって類天疱瘡の発症頻度は異なるか？

CQ3. ICI 関連類天疱瘡の臨床像と免疫学的特徴は通常の水疱性類天疱瘡と異なるか？

CQ4. ICI の中止は必要か？

CQ5. ICI 関連類天疱瘡の治療にステロイド内服は必要か？

CQ6. ICI 関連類天疱瘡の予後は良好か？

以上の CQ に関して推奨文と解説を作成するために、PubMed と医学中央雑誌を用いて国内外の文献を渉猟した。

（倫理面への配慮）

北海道大学病院倫理委員会承認番号：生 022-0142

## C. 研究結果

### 【COVID-19 ワクチン接種後の類天疱瘡の発症および悪化の検討】

#### ① 後向研究の結果

ワクチン接種後に類天疱瘡が新規発症または再燃した症例は8例、ワクチン接種後に再燃のない類天疱瘡は33例であった（Table 1）。ワクチン接種後に類天疱瘡を新規発症または再燃した8例の男性比率は87.5%、組み入れ時の年齢中央値は80歳〔四分位範囲（IQR）73.5-80.8〕であった。年齢、男性比率、BP180Ab の平均値は、ワクチン接種後に類天疱瘡の新規発症・再燃があった群となかった群間で統計的な差はなかった。2群間でBP180抗体価は有意な差はなかった。ワクチン接種後に類天疱瘡の新規発症・再燃があった8名中2名（25%）、ワクチン接種後に再燃がなかった33名中11名（40.7%）が、組み入れ時にプレドニゾロン(PSL)を5mg以上服用していた。ワクチン接種後に類天疱瘡の新規発症・再燃があった8名中6名（75%）、ワクチン接種後に再燃がなかった33名中5名（15%）がDPP-4iを服用していた。DPP-4iを服用していない特発性類天疱瘡患者35名中2名（5.7%）で再燃が確認された（図1、Non-DPP-4i BPに該当）。一方、DPP-4iを服用していた11名中6名（54.5%）は、再燃または新規のDPP-4i-BPがあった（ $P < 0.05$ ）。次に、DPP-4iとPSLの内服がワクチン後の再燃発症に影響を及ぼすかどうかを調べるため、多重ロジスティック解析を行った。モデル  $\chi^2$  検定の結果、PSLの投与（ $p = 0.5883$ ）では有意差は認められなかったが、DPP-4iの投薬

（ $p = 0.0149$ ）では、オッズ比18.5となった（Table 1）。したがって、COVID-19 ワクチンによる類天疱瘡は、特発性類天疱瘡よりもDPP-4i-BPでより頻繁に発生したことが示唆された。これら8人の患者のうち、ワクチン接種前3ヶ月以内に増悪した患者はならず、ワクチン接種前に免疫抑制剤を一時的に中止または減量した患者もいない。したがって、COVID-19 ワクチンによる類天疱瘡の誘発は、特発性類天疱瘡よりもDPP-4i-BPの方が頻度が高いことがわかった。

#### ② COVID-19 ワクチンによる類天疱瘡を発症した8症例の臨床的特徴（Table2）

症例1のみ重度の類天疱瘡を呈し、補助療法を必要とした。2例（症例2、4）はサポーティブケア（PSLを使用しない軽微な治療）のみで治癒し、6例（症例1、3、5-8）はステロイド内服療法を必要とした。オープンレセプトデータに基づく処方日数から推定すると、日本で最も使用されているDPP-4iはsitagliptin（57.6%）、vildagliptin（22.7%）、linagliptin（14.7%）で、DPP-4i使用と類天疱瘡発症リスクの関連は有意で、我々の観察結果と一致した。ワクチン初回投与後に3例、2回目投与後に2例、3回目投与後に4例の類天疱瘡の発現または悪化が認められた。注目すべきは、1回目のワクチン投与後に類天疱瘡が悪化しても、2回目の投与は施行されていたことで、1例（症例4）を除き、両方の投与後に疾患の悪化を示した患者はいなかった：症例4は、ワクチン2回目と3回目の投与後に類天疱瘡が悪化した。ワクチン接種から発症までの潜伏期間の平均値（範囲、日）は32日（1-74）、中央値（IQR）

は18日(5-60)であった。類天疱瘡発症時にDPP4iを服用していた患者は6名であった。平均(範囲)および中央値(IQR)の投薬期間は、それぞれ48(2-103)カ月および48(8.5-87.5)カ月であった。血清サイトカイン値は、4人の患者で異なる時期に測定された(Table 2)。ワクチン接種後の類天疱瘡の悪化または新規発症の発生は、DPP-4iの投与期間が長い類天疱瘡患者において、投与期間が短い患者よりも頻繁に観察された。これらの患者であっても、ワク

チン接種時の類天疱瘡が安定していれば、疾患悪化事象は減少していた。

### 【ICI関連類天疱瘡の全国調査および診療ガイドラインの提案】

2022年度は、予備調査として調査票を以下に示す全国11施設に送付した。

大阪公立大学皮膚病態学  
川崎医科大学附属病院皮膚科  
川崎医科大学総合医療センター皮膚科  
近畿大学皮膚科

Table 1. Clinical characteristics of BP patients with or without flare after vaccination

	New onset or flare of BP after vaccination, N=8	BP without flare after vaccination, N=33	P-value or OR
Age at inclusion, years			
mean (SD)	78.8, 5.4	73.4, 13.0	NS
median (IQR)	80 (73.5-80.8)	74 (67.5-83.5)	
Sex, n (%)			
Male	7(87.5)	21(63.6)	NS
Serum anti BP180 Ab levels at inclusion, IU/ml			
mean (SD)	278.7 (680.1)	279.2 (608.6)	NS
median (IQR)	11(0-182.4)	24.6(1.2-122.2)	
Number of cases who were on DPP-4i, N, (%)	6, (75)	5, (15)	OR (95%CI) 18.5 (1.8-193.0)
Dose of PSL at inclusion, mg			
mean (range)	0.6, (0-17.5)	4.3, (0-17.5)	NS
Number of cases who were on more than 5mg of PSL, N, (%)	2, (25.0)	11, (40.7)	OR (95%CI) 1.99 (0.1-24.3)

BP, Bullous pemphigoid; CI, Confidence interval; IQR, Interquartile range; NS, Not significant; OR, Odds ratio; PSL, prednisone; SD, Standard deviation.

Table 2

Clinical characteristics of patients with BP triggered by COVID-19 vaccination at our institution

Case	Age, y/sex	Type and number of vaccines that triggered	First or recurrence	Latency* (days)	DPP4 inhibitors (month)	G-CSF	IL-10	IL-1ra	IL-5	IL-6	IP-10	TNF- $\alpha$	Treatment for BP
1	78/M	Pfizer, first	First	5	Linagliptin (48)	83.4	22.4	45.5	42.4	54.6	218.3	23.3	PSL, 45mg, IVIG, steroid pulse, DFPP,
2	80/M	Pfizer, first	First	1	Vildagliptin (72)	0.0	7.3	21.9	1.2	5.1	100.3	26.9	Topical corticosteroid
3	72/M	Pfizer, second	First	60	Teneligliptin (15)	0.0	3.3	41.4	0.5	2.7	227.8	18.0	PSL, 20mg
4	80/M	Pfizer, second and third	Recurrence	74, 18	Sitagliptin (103)	28.1	14.7	15.2	0.3	0.9	337.4	9.0	Topical corticosteroid
5	71/M	Pfizer, third	First	54	Linagliptin (2)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	PSL, 40 mg
6	80/M	Pfizer, third	First	14	Teneligliptin (Unidentified)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	PSL, 25 mg
7	88/M	Pfizer, third	Recurrence	60	No	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	PSL, 15 mg
8	81/F	Pfizer, first	First	5	No	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	PSL, 40 mg

\*Days after the vaccine dose that triggered new onset or deterioration of BP.

BP, bullous pemphigoid; DPP4, Dipeptidyl peptidase 4; F, Female; M, Male; y, years.

久留米大学医学部皮膚科  
九州大学病院油症ダイオキシン研究診療センター  
熊本大学病院皮膚科  
群馬大学大学院医学系研究科皮膚科  
東京女子医科大学皮膚科  
名古屋大学医学部附属病院皮膚科  
横浜市立大学大学院医学研究科環境免疫病態皮膚科学

これまでに5施設から計8例の情報を収集した。その他の施設では、現在倫理審査の承認待ちとなっている。

ICI 関連類天疱瘡診療ガイドラインに関しては、設定した6つのCQに関してPubMedや医学中央雑誌で渉猟した文献をもとに推奨文と解説を作成している(別添、関連資料2)。現時点での各CQの推奨文(案)を以下に示す。

CQ1. 免疫チェックポイント阻害薬(ICI)開始から類天疱瘡発症までの期間はどのくらいか?

推奨文: ICI投与からICI関連類天疱瘡の発症までの中央値は22-40週で多くは20週台であり、範囲は1週間から2年ほどである。

CQ2. ICIの種類によって類天疱瘡の発症頻度は異なるか?

推奨文: Nivolumab、pembrolizumab、atezolizumab、avelumabは1%前後の頻度である。Durvalumabは0%と3.44%だが、治験では報告がなかった。複数種類投与の場合、数%まで増加する可能性がある。Ipilimumabに関しては発生頻度のデータが不足している。

CQ3. ICI関連類天疱瘡の臨床像と免疫学的特徴は通常の水疱性類天疱瘡と異なるか?

推奨文: 両者を直接比較した報告によると、ICI関連類天疱瘡では臨床的な緊満性水疱や組織学的な表皮下水疱の形成が有意に少なかった。血中自己抗体や蛍光抗体直接法などの陽性率に有意差はみられていない。ただし、検討された症例数が少ないため、今後更なるエビデンスの集積が必要である。

CQ4. ICIの中止は必要か?

推奨文: 後向きの症例集積研究では、30-50%程度の症例でICIを中止せずに類天疱瘡がコントロールされている。重症度に応じての検証は必要だが、症例によってはICIを中止せずに類天疱瘡を治療することが可能である。

CQ5. ICI関連類天疱瘡の治療にステロイド内服は必要か?

推奨文: ステロイドを内服せずにコントロールできる症例も多く、必ずしもステロイド内服は必要ではない。どの程度の重症度でステロイド内服が必要かについては今後検討が必要である。

CQ6. ICI関連類天疱瘡の予後は良好か?

推奨文: ICI関連類天疱瘡は比較的予後良好な可能性がある

先行研究において、DPP-4i中止後のDPP-4i-BPの複数の転帰を評価したところ<sup>1</sup>、DPP-4i停止後にも全身感染症を発症し、一部の患者では長引き、最終的に致命的となるが、他の患者では後遺症なく自然に治癒する可能性があることがわかった。この所見は、DPP-4iの投与中止後に起こる免疫反応の回復(免疫のゆらぎ)の大きさが臨床像の不均一性を示している。NLRを用いることで、重症感染性合併症(感染性IRIS)の発生や自己免疫性後遺症(自己免疫性IRIS)への移行を予測することができることを報告した。これらの知見からは、症例1は当初、DPP-4iの投与中止後に自然治癒するか、最悪自己免疫性の後遺症を発症すると予想されていた。実際、ワクチン接種前は比較的安定した疾患活動性を示していた。しかし、COVID-19ワクチン接種後、高用量PSLに不応となり、BP180Ab力価は劇的に上昇した。患者は感染性IRISとして感染症による合併症を発症した。これを裏付けるように、NLR値は重篤な感染性合併症の発症前に3.5から23.3まで顕著に上昇した。これまでの症例では、自己免疫性IRISから感染性IRISへの移行は確認されていない。このことから、COVID-19のワクチン接種が感染性IRISへの移行を誘発する可能性が示唆された。ワクチン接種後のG-CSF、IL-10、IL-1ra、IL-6の劇的な上昇と、G-CSF、IL-10、IL-1ra、IL-6の上昇とその後の感染性IRISの発症との関連が報告されていることを考慮すると<sup>2</sup>、これらのサイトカインのレベルの上昇は、その後の感染性IRISの発症に関連していると考えられる。ワクチン接種後のDPP-4i BPの発症メカニズムはまだ不明であるが、DPP-4iを内服している患者で類天疱瘡の発症リスクが高い可能性を考慮する必要がある。特発性類天疱瘡患者でワクチン後に類天疱瘡が発症していない報告を考慮すると、COVID-19ワクチンは、サブクリニカルな類天疱瘡(不顕性の状態)が生じている患者や既存のDPP-4i-BPまたは新規発症DPP-4i-BPの再燃を誘発する可能性が考えられる。皮膚科医は、COVID-19ワクチン接種後に新たに発症した類天疱瘡や悪化した類天疱瘡の患者に遭遇した場合、DPP-4iを服用しているか確認する必要がある。本研究のLimitationとして、サンプルサイズが小さいこと、単一施設の後方視的研究デザインであること、また、COVID-19ワクチン接種前のDPP-4iを含む免疫抑制療法の影響など、調整しなかった交絡因子が存在する可能性があることが挙げられる。

フランスで行われた108例のDPP-4iによる類天疱瘡の先行研究では、DPP-4i導入から類天疱瘡診断までの期間の中央値は14.8ヶ月(IQR, 6-26.7)であった<sup>3</sup>。DPP-4iによるワクチン接種後に類天疱瘡を発症した我々の症例は、その報告と比較して、曝露期間が48(8.5-87.5)ヶ月と長くなっている。これと同様に、Thewjitcharoen Yらは、DPP-4iの導入から類天疱瘡発症までの期間は20~128ヶ月であったと報告している<sup>4</sup>。全体として、最初のワクチン接種から類天疱瘡の発症または増悪までの潜伏期間の中央値は18日であり、文献で報告されている8.6日より長い9日、別の研究では27日であった<sup>5</sup>。類天疱瘡

## D. 考察

発症までの潜伏期間が比較的長いことから、COVID-19 ワクチンによる DPP-4i-BP は、Toll 様受容体を介した自然免疫反応による基底膜抗原に対する不顕性自己免疫反応がワクチンを契機に活性化した結果であるかもしれない。われわれのこれまでの観察とあわせてサイトカインのプロファイルと IRIS の発症リスクとの間に関連性がみられるので、COVID-19 ワクチン接種前後にこれらのサイトカインレベルをモニタリングすることで、IRIS 発症リスクのある患者を特定し、IRIS 関連の罹患率や死亡率を予防することができる可能性がある。

DPP-4i を投与されている患者が、DPP-4i を投与されていない患者に比べて、COVID-19 ワクチン接種後に類天疱瘡を発症または悪化させる可能性が高い理由は、DPP-4i を投与している類天疱瘡患者と DPP-4i を投与していない類天疱瘡患者の間で、年齢、性別、組み入れ時の BP180 価に有意差がないことから、DPP-4i を投与している患者は、免疫抑制能を有する DPP-4i に長期間さらされることにより長期的に免疫抑制状態にあり、それによって COVID-19 ワクチン接種後に容易に一過性の「活性化」状態を引き起こし、IRIS と一致する所見を示したのではないかと考えている。このように、IRIS の考え方は、COVID-19 ワクチン接種後の DPP-4i-BP の発症に適用することができる。サイトカインの異なるプロファイルと DPP-4i-BP の発症リスクとの関連を考えると、患者が自己限定的な DPP-4i-BP を発症するか、DPP-4i の中止後に重度の IRIS を発症するかは、ホストの自己反応性 B 細胞を標的としうるサイトカインの幅広い組み合わせの中で相互作用によると考えられる。ワクチンは、ヘミデスモソーム成分に対する潜在的な自己反応性を刺激することにより、遺伝的素因のある個体において自己免疫応答を誘発する可能性があることを考えると<sup>6</sup>、類天疱瘡患者、特に DPP-4i-BP 患者は、IRIS を誘発しないよう、疾患寛解期にワクチンを接種することが望ましいとも考えられる。

ICI 関連類天疱瘡の全国調査に関しては、2022 年度はまず小規模な予備調査を実施している。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。

ICI 関連類天疱瘡診療ガイドラインの作成に関しては、これまでの文献調査により、①ICI 投与開始から類天疱瘡発症までの期間には 1 週間～2 年と大きな幅があること、②類天疱瘡発症時に必ずしも ICI 中止を要しないこと、③ICI 関連類天疱瘡では症例によってはステロイド内服を要さないことなどが明らかになってきた。今後、更なる文献検索を行い、ガイドライン策定委員会のコンセンサスを得たうえで近い将来の公開を目指す。

#### 参考文献

1. Sugiyama S, Yamamoto T, Aoyama Y. peptidase-4 inhibitor-associated bullous pemphigoid: a

retrospective J Am Acad Dermatol 2021;86:1387-90.

2. Mizukawa Y, Kimishima M, Aoyama Y, Shiohara T. Int J Infect Dis Ijid Official Publ Int Soc Infect Dis 2020;100:239-46.

3. Plaquevent M, Tétart F, Fardet L, et al. J Invest Dermatol 2019;139:835-41.

4. Thewjitcharoen Y, Wanothayaroj E, Thammawiwat C, et al. Case Reports Endocrinol 2020;2020:8832643.

5. Maronese CA, Caproni M, Moltrasio C, et al. Frontiers Medicine 2022;9:841506.

6. Pira A, Sinagra JLM, Moro F, Mariotti F, Zenzo GD. Frontiers Medicine 2023;10:1112823.

## E. 結論

ワクチン接種後の DPP-4i BP のリスクが高まるため、DPP-4i を投与されている患者は、COVID-19 ワクチン接種後および COVID-19 感染後にフォローアップが必要と考えられる。BP 患者をみた COVID-19 ワクチン接種、COVID-19 感染既往、および DPP-4i 内服の間診が必要である。

ICI 関連類天疱瘡の予備調査を開始した。今後予備調査結果を踏まえて調査票をブラッシュアップして全国調査を行い、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。また、ICI 関連類天疱瘡の診療ガイドライン策定に向けて文献検索作業を進めていく。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Ujiiie H, Rosmarin D, Schön MP, Ständer S, Boch K, Metz M, Maurer M, Thaci D, Schmidt E, Cole C, Amber KT, Didona D, Hertl M, Recke A, Grabhoff H, Hackel A, Schumann A, Riemekasten G, Bieber K, Sprow G, Dan J, Zillikens D, Sezin T, Christiano AM, Wolk K, Sabat R, Kridin K, Werth VP, Ludwig RJ:

Unmet medical needs in chronic, non-communicable inflammatory skin diseases. Front Med 2022; 9: 9:875492.

2) Mai Y, Izumi K, Mai S, Ujiiie H: The significance of preclinical anti-BP180 autoantibodies. Front Immunol 2022; 8: 13:963401.

3) 杉山聖子:

DPP-4 阻害薬関連水疱性類天疱瘡における好中球/リンパ球比率 (NLR) の有用性 皮膚科 2022; 2, 261-266.

4) Papara C, Karsten CM, Ujiiie H, Schmidt E, Schmidt-Jiménez LF, Baican A, Freire PC, Izumi

K, Bieber K, Peipp M, Verschoor A, Ludwig RJ, Köhl J, Zillikens D, Hammers CM:

The relevance of complement in pemphigoid diseases: A critical appraisal.

Front Immunol 2022; 16: 13:973702.

5) Hirano Y, Iwata H, Tsujuwaki M, Mai S, Mai Y, Imafuku K, Izumi K, Koga H, Ujiie H:

Super-resolution imaging detects BP180 autoantigen in immunoglobulin M pemphigoid.

J Dermatol 2022; 49: 374-378.

5) Ujiie H:

What's new in the pathogenesis and triggering factors of bullous pemphigoid.

J Dermatol 2023; 50: 140-149.

6) 青山裕美、杉山聖子、山上淳、高橋勇人、岩田浩明、名嘉眞武國、池田志孝、石井文人、墨沢美智子、澤村大輔、鶴田大輔、天谷雅行、氏家英之: 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

日皮会誌 2023; 133: 189-193.

(別添、関連資料1)

7) Nakahara Y, Yamane M, Sunada M, Aoyama Y: SARS - CoV - 2 vaccine - triggered conversion from systemic lupus erythematosus (SLE) to bullous SLE and dipeptidyl peptidase 4 inhibitors - associated bullous pemphigoid.

J Dermatology 2023; 50: 162-165.

8) Sunada M, Sugiyama S, Nakahara Y, Yamane M, Mashiko R, Yamamoto T, Aoyama Y:

Dramatic deterioration or new-onset dipeptidyl peptidase-4 inhibitor-associated bullous pemphigoid after COVID-19 vaccination: a possible manifestation of immune reconstitution inflammatory syndrome.

JEADV Clinical Practice, in press.

## 2. 学会発表

1) 氏家英之:

類天疱瘡群の診断と治療戦略 (特別講演)

日本皮膚科学会新潟地方会第 404 回例会 新潟, 2022. 3. 6

2) 杉山聖子、山本剛伸、青山裕美:

DPP-4 阻害薬関連類天疱瘡 (DPP-4iBP) 治療における DPP-4i 中止後の臨床経過

第 286 回日本皮膚科学会岡山地方会 岡山 2022. 5. 14

3) 氏家英之:

口腔粘膜疾患の診断と治療～粘膜類天疱瘡を中心に～

第 60 回日本口腔科学会北日本地方部会/第 48 回日本口腔外科学会北日本支部学術集会 札幌, 2022. 7. 10

4) 氏家英之:

自己免疫性水疱症の治療戦略

第 111 回日本皮膚科学会群馬地方会 高崎, 2022. 11. 5

5) 杉山 聖子、青山 裕美:

免疫再構築症候群として考える Dipeptidyl peptidase (DPP)-4 阻害薬関連水疱性類天疱瘡

第 52 回日本皮膚免疫アレルギー学会学術大会 名古屋 2022. 12. 18

6) 氏家英之:

自己免疫性水疱症～知っておきたい基本知識と最新知見～

第 152 回 日本皮膚科学会広島地方会 広島, 2023. 3. 5

## 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4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

膿疱性乾癬に関する研究

研究分担者	照井 正	日本大学総合科学研究所	教授（研究所）
	池田志孝	順天堂大学医学部皮膚科学講座	教授
	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 令和3年度に1名の患者のMPO遺伝子にミスセンス変異をホモ接合型で同定した。令和4年度は、同変異を有する患者および変異を有さない患者の皮膚組織を用いてMPOの発現と好中球細胞外トラップの形成能について検討を行った。その結果、MPO遺伝子変異陽性の患者ではMPOの発現量が著しく低下していたが、好中球細胞外トラップの形成能については変異陽性・陰性の患者間で差異は認められなかった。
- ② 昨年度の研究で汎発性膿疱性乾癬(GPP)の診療ガイドラインは十分に普及していることが分かった。今年度はGPPの診療に地域差がないかを調べた。

A. 研究目的

① 汎発性膿疱性乾癬(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おり、現在までに計5つの疾患原因遺伝子または疾患感受性遺伝子が報告されている。過去2年間の研究で、計12名のGPPの患者の遺伝子解析を行い、計3名の患者に遺伝子変異を同定した。特に1名の患者にはMPO遺伝子にミスセンス変異 p. R590L をホモ接合型で同定した。令和4年度は、このMPO遺伝子変異に着目し、患者皮膚でのMPOの発現パターンと好中球細胞外トラップ(NETs)の形成能を解析することを目的とする。

② 昨年度の研究でGPPのガイドラインは十分に普及していることが分かった。しかしながらGPPは診断に皮膚生検が必須であり、また治療には生物学的製剤を使用することが多く大病院での治療を要することが多い。本邦では大都市圏と地方において大病院へのアクセスのしやすさが異なる。また、皮膚科医は大都市に偏在する傾向がある。そのためGPPの診療に地域差があることが危惧されるが、今までに地域差に注目した研究はない。本研究の目的はGPP診療の地域差に関しGPPを診療している皮膚科医を対象としたアンケートを行い、問題の有無を明らかにすることである。

B. 研究方法

① MPO遺伝子変異を同定したGPPの患者、遺伝子変異を有さないGPPの患者および尋常性乾癬(PV)の患者の皮膚生検組織を用いて、抗MPO抗体と抗シトルリン化ヒストンH3(H3Cit)抗体を用いた免疫組織化学染色を行った。

② 日本皮膚科学会臨床研究指定施設(皮膚科専門医取得のための研修ができる施設)にアンケートを送付する。アンケートには病院の所在地、地域区分(大都市、地方都市、過疎地域)、形態(大学病院本院、大学病院分院、国公立病院、その他の一般病院)、規模(20床未満、20~99床、100~199床、200~499床、500床以上)、GPP患者の有無が含まれる。また患者情報は直近受診した3人のGPP患者の情報を記載していただいた。患者情報には診断に至る期間、診断に至るまでに受診した医療機関数、紹介の有無、前医の形態(総合病院、クリニック、その他、診療科)、前医の診断名、最終受診時の重症度、生物学的製剤の有無が含まれる。また、地域格差の起こる原因についての質問も設定した。アンケートの結果はweb上のアンケートフォームへの入力または紙のアンケート表に記載し日本大学へ郵送いただいた。紙のアンケートは日本大学にてweb上のフォームへと入力する。これらの結果を統計学的に解析する。

(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)。
- 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「汎発性膿疱性乾癬診療における地域差の調査」として承認を得て実行した。(承認日: 2022年12月23日、承認番号 RK-221213-8)

C. 研究結果

① MPOは、MPO変異陰性のGPP患者の海綿状膿疱およびPV患者の微小膿瘍内の好中球に豊富に発現が認められた(図1)。一方で、MPO変異陽性のGPP患者におけるMPOの発現量は著しく低下していた(図1)。H3Citに関しては、PV患者の微小膿瘍内ではびまん性に強く発現が認められたが、GPPの患者では、MPO



変異の有無に関わらず、海綿状膿疱内での H3Cit の発現は散在性に認められた (図 1)。

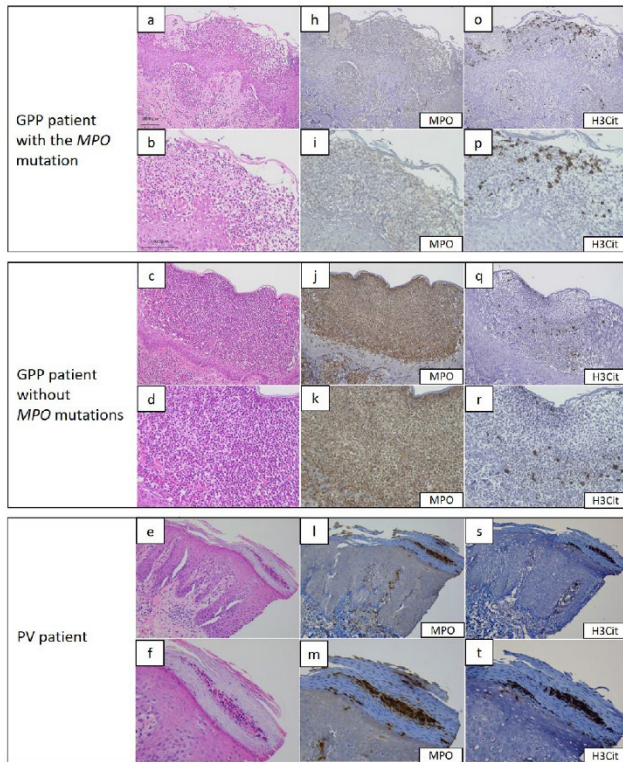


図 1. 免疫組織化学染色の結果

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、295 施設 (46.0%) から回答を得た。

#### 1) 回答施設の区分

地域区分ごとでは大都市が 88 施設 (29.8%)、地方都市が 147 施設 (49.8%)、過疎地域が 60 施設 (20.3%) であった。このうち GPP 患者を診療している施設は大都市が 44 施設 (73.3%)、中核都市が 76 施設 (51.7%)、過疎地域が 56 施設 (63.6%) であり過疎地域の施設の方が GPP 患者を診察している割合が多かった (Chi-squared test,  $p < 0.01$ )。

#### 2) 患者情報

患者の情報は各地域から計 314 名分収集できた。地域区分ごとでは大都市が 106 名 (33.8%)、地方都市が 160 名 (51.0%)、過疎地域が 48 名 (15.3%) であった。患者の受診区分 (紹介受診または直接来院) で紹介受診患者は大都市においては 80 名 (75.5%)、中核都市においては 120 名 (75.0%)、過疎地域では 27 名 (56.3%) であり、過疎地域において直接受診の割合が多かった (Chi-squared test,  $p < 0.01$ )。また、診断までに受診した病院数は大都市が平均 2.03 施設、地方都市が 2.01 施設、過疎地域が 1.72 施設であった。これらの平均値は統計学的に有意な差があった (Brown-Forsythe test,  $p = 0.0035$ )。

紹介受診の場合に紹介元が皮膚科医である場合は大都市が 23/80 名、地方都市が 100/120 名、過疎地域が 4/27 名であり統計学的に有意差がなかった (Chi-squared test,  $p = 0.9487$ )。

紹介医の診断が GPP である割合は大都市が 34/80 名、地方都市が 64/120 名、過疎地域が 23/27 名であり統計学的に有意差がなかった (Chi-squared test,  $p = 0.0537$ )。

#### 3) 地域格差に対する考え

診療に地域差があると考える医師は 148 名中 97 名であった。内訳は大都市が 35/44 名、地方都市が 41/76 名、過疎地域が 21/28 名であり統計学的に有意差があった (Chi-squared test,  $p = 0.0089$ )。

理由は 96 名から回答があり、大病院へのアクセスの問題が 32 名 (33.3%)、皮膚科専門医へのアクセスの問題が 37 名 (38.5%)、経済的な問題が 5 名 (5.2%)、地域医療を担う医師における GPP の疾患概念の認知度の問題が 27 名 (28.1%) であった。

## D. 考察

① 最近の研究で、*MPO* が GPP の新たな疾患感受性遺伝子として報告され、特に同遺伝子の両方のアレルに変異を有すると GPP の発症リスクが有意に上昇するとされている。自験例では *MPO* 遺伝子変異がホモ接合型で同定されたことから、同遺伝子変異が GPP 発症の強力な危険因子として関与した可能性が極めて高いと考えられる。*MPO* の発現は変異陽性の患者で著しく減少していたが、おそらくは変異によって立体構造が不安定になり崩壊した結果と推測される。一方で、*MPO* 遺伝子変異陽性・陰性の GPP 患者ともに、海綿状膿疱内における NETs 形成は PV の患者に比べると乏しい傾向を示した。今後、症例数を増やしてさらに検討する必要があるが、GPP では NETs 形成能が低下している可能性が示唆された。また、解析した GPP の患者間で重症度に明らかな差は認められず、遺伝子型と臨床型の相関関係は明らかではなかった。

② 今回の調査で過疎地域における施設の方が GPP 患者を診察している割合が大きく、患者の直接受診が多いことが分かった。このことは地方では病院の選択肢が少ないことを反映している可能性がある。大都市では病院の選択肢が多いことが想定され、実際に診断がつくまでの平均受診施設数は大都市の方が多い傾向にあった。しかしながら受診前の前診断が GPP である確率は統計学的に有意な差がなかった。また、GPP の診療に地域差があると考える医師の割合は大都市と過疎地域で多い傾向にあった。

## E. 結論

① 日本人の GPP 患者にも、*MPO* 遺伝子変異が発症の危険因子として存在することが判明した。今後、他の GPP 患者にも *MPO* 遺伝子変異が複数同定されれば、重症度との相関関係が認められる可能性がある。

② アンケート調査の結果から GPP の疾患概念は十分に普及しているが、人口の少ない地域では特定の病院に GPP 診療が集中していることが推察される。現時点では大きな地域格差は見出されていないが、今

後の人口動態などにより変化が起きる可能性があり、今後も注視すべき問題である。

(予定を含む)

## F. 健康危険情報

なし

## 1. 特許取得

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Manome-Zenke Y, Denda-Nagai K, Murakami R, Noji M, Tsuneda N, Ishii-Schrade KB, Kanomata N, Arai S, Irimura T, Ikeda S. Possible Involvement of Antigen-Presenting Cells Expressing the Macrophage Galactose-type C-type Lectin in Inflammatory Skin Diseases. J Invest Dermatol, in press
2. Onitsuka M, Farooq M, Iqbal MN, Yasuno S, Shimomura Y. A homozygous loss-of-function variant in the MPO gene is associated with generalized pustular psoriasis. J Dermatol, in press.
3. Hayama K, Fujita H, Terui T. Current trend in the treatment of generalized pustular psoriasis in Japan: Results from a questionnaire-based epidemiological study. J Dermatol. 2022;49(12):e439-e440.
4. Manome-Zenke Y, Ohara Y, Fukui S, Kobayashi D, Sugiura K, Ikeda S, Arai S. Characteristics of Patients with Generalized Pustular Psoriasis and Psoriatic Arthritis: A Retrospective Cohort Study. Acta Derm Venereol. 2022;102:adv00685.

## 2. 実用新案登録

なし

## 3. その他

なし

### 2. 学会発表

1. 鬼東真美, 安野秀一郎, 下村 裕, Muhammad Farooq, Muhammad Nasir Iqbal. MPO 遺伝子のホモ接合型機能喪失型変異は汎発性膿疱性乾癬の発症に関連している. 第 190 回日本皮膚科学会山口地方会 (2023 年 3 月 5 日) .
2. Hayama K, Iwasaki R, Tian Y, Fujita H. Risk factors for the development of generalized pustular psoriasis (GPP) among patients with psoriasis vulgaris (PsV) in Japan. 47th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology(2022 年 12 月 4 日)
3. 葉山惟大, 藤田英樹, 照井 正. 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横断的調査. 第 37 回日本乾癬学会学術大会 (2022 年 9 月 10 日)
4. 葉山惟大, ヤフイ ティアン, 岩崎良子, 藤田英樹. 膿疱性乾癬 (汎発型) (GPP) の前診断歴の解析. 第 37 回日本乾癬学会学術大会 (2022 年 9 月 10 日)

## H. 知的財産権の出願・登録状況

令和4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に関する患者参画型研究

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	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
研究協力者	菅生聖子	大阪大学大学院人間科学研究科 人間科学専攻	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。我々は2020年夏季より表皮水疱症患者の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QOL調査を進めている。一方で調査に参加した患者からは、それら質問票の質問項目が当事者の日常と乖離があるという意見が多く見られた。そこで我々は患者の日常を正確に反映させた表皮水疱症特異的なQOL質問票開発を見据え、患者参画型医学研究プラットフォームであるRUDY JAPAN及び、患者視点を反映するために患者とも協働し患者参画型の研究を進めていくこととした。本研究は研究目的や研究意義及び質問票開発の全てのプロセスに患者が参画するという形で行い、現在までに研究検討会を3回開催している。その内容及び今後の展望について報告する。

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。

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。我々は患者参画型医学研究プラットフォームであるRUDY JAPANとの協働の元、2020年夏季より表皮水疱症患者の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QOL調査（以下、現行QOL調査）を進めている。

しかし調査参加者からはそれら質問票の質問項目が当事者の日常と乖離があるという意見が多く見られ、それら質問票では表皮水疱症特有の多岐に渡る困難を十分に把握しきれていない可能性が考えられた。そのため、表皮水疱症特異的な項目はどのような項目が挙がるのかを別途検討し、患者の日常を正

確に反映させた表皮水疱症特異的なQOL質問票開発を検討する必要がある。

そこで我々は、表皮水疱症特異的なQOL質問票開発を見据え、新たな研究を起ち上げた。本研究では、表皮水疱症患者の様々な困難を十分に把握することを大枠として、具体的な研究目的の検討等全ての研究プロセスにおいて患者視点を反映するために患者が参画し、研究者と患者の協働による患者参画型研究を実施する。

患者参画については我々が協働しているRUDY JAPANが“患者と研究者、医療者が協働して医学研究を進める”という理念を掲げ、より対等なパートナーシップを築き、協働をより強く意識した患者参画の実践を既に行っており、十分な効果をもたらしている。またAMEDにおいても2018年より患者参画の取り組みを推進し医学研究における患者参画の意義を大きく評価している。

本研究においても、表皮水疱症患者が抱える様々な困難を研究者側だけで把握するには限界があるため、患者自身の経験や意見を取り入れ共に検討していくことで、研究自体及び研究者や患者にとって多くの意義が見出されることが期待される。

## B. 研究方法

RUDY JAPANに参加している患者を対象として本研究への参加者を募り、参加の意思を示した患者に参加してもらう。患者参加者（以下患者パートナー）は研究の立案段階から結果の利用・活用方法までの全ての研究プロセスにおいて参画し、研究者とともに数か月に一度程度のビデオ会議に参加する。このビデオ会議では研究者と患者パートナーが双方向に議論を交わし、内容は録画、会議中のメモとして記録し研究担当者が記録されたデータを分析する。

### （倫理面への配慮）

web 会議の動画データ、IC レコードで録音された音声データを共同研究機関で分析する場合は、これらのデータが厳密には匿名化できないため、使用後速やかに削除することで個人情報の保護に努める。本研究は大阪大学医学部倫理委員会の承認を得ている（承認番号：18340(T1)-8）。

## C. 研究結果

【第一回検討会：現行 QOL 調査の質問票に対する検討】

患者パートナー4名、研究者6名が参加した。参加した患者パートナーは前述の現行 QOL 調査を終えた方々である。前述したように、研究者側としては現行 QOL 調査で使用した質問票では表皮水疱症特有の多岐に渡る困難を十分に把握しきれていない可能性が考えられたため、実際に調査を終えた患者パートナーの実感を訊くために、検討会のテーマを“現行の質問票(WHO-QOL26、DLQI)について、どの程度日々の QOL を測ったり、困難を拾い上げたりすることができているか”とし、率直な意見を出してもらった。

その結果、患者パートナーから「皮膚以外の困り事があるので質問の範囲を広げてほしい」「回答の背景を伝えられないため切なくなる」「生活のスタイルをわかってほしいのに答えられないのが悩ましい」等の意見が挙がり、研究者からもそれに同意する意見が出された。また、QOL 調査自体についても患者パートナーから「前向きになれる質問や答えていて希望が持てる終わり方であれば、この調査もまたやりたいと思える」と意見が挙がった。

これらディスカッションから、患者パートナーの実感としても二つの質問票が表皮水疱症の困難を拾い上げるには不十分であることがわかった。

【第二回検討会：研究テーマの検討と研究成果の利用】

患者パートナー4名、研究者6名が参加した。患者パートナーとの協働の主旨は患者視点を反映させた“研究”を進めていくことであるため、まずは研究者からどのような種類の研究があるかの概要、利点欠点を説明した。患者の思いをどのような研究として実現するのが患者の望む形なのかを検討するために、第二回では“本取り組みで何を目的としたどう

いう研究をするか？その成果をどのように使うか？”をテーマにし、患者パートナーと検討した。

その結果、患者パートナーからは「病気のことを知ってもらいたいが、具体的にどのような研究にするかは難しい」「新しい福祉サービスや社会保障等福祉面のサービスを受けるために、日常生活の困り事を吸い上げるのはどうか」「社会生活上様々な問題があるため生きやすい社会に変えたい」等の意見が出された。

研究者からも『行政に何を求めるかの理想と現実を知る必要があり行政が不足している部分を示していくのはどうか』という意見が挙げられた。

第二回検討会では研究に焦点を当てたテーマ設定であったため、研究に馴染みのない患者パートナーには意見の捻出が困難な面が見られた。また患者パートナーから現行 QOL 調査の暫定結果を吟味し議論をしたいという提案があり、研究者側もそれに同意した。研究の目的等については次回以降に持ち越すこととなった。

【第三回検討会：研究テーマの検討】

患者パートナー3名（内オブザーバー1名）、研究者7名が参加した。第二回で患者パートナーから提案された表皮水疱症 QOL 調査の暫定結果及び調査後アンケートも共有し、それに関する意見を聞いた。意見の中には、「身体的な不便さや大変さが必ずしも QOL と結びつかないのでは」という QOL をいかに評価するかを改めて検討する必要性も垣間見えた。また第二回検討会のテーマを継続し、今後実施する研究の目的を検討した。検討にあたって、今回は研究の目的を研究者側から提案し、患者パートナーに合意をもらう形で検討会を進めた。

研究目的について研究者側から、患者パートナーが望む社会生活をよりよくしたいという点は患者の QOL に関わる部分であることや、QOL がどれほど改善されたかを測る指標については現状表皮水疱症の困難を拾い上げるのに十分な指標がないことを踏まえ、“表皮水疱症の現実（位置づけ）を明確にするために、表皮水疱症の日常にそった表皮水疱症独自の QOL 質問票を作成し、QOL 調査を行う”という目的を提案した。それに対して患者パートナーから合意が得られ、今後その目的で進めていくこととした。

## D. 考察

【現行の質問票に関して】

前述した現行 QOL 調査で使用している質問票について、WHO-QOL26 は疾患種に関わらない全般的な生活の質を、DLQI では皮膚疾患による日常生活の障害度を測定することが可能である。DLQI においては皮膚疾患を対象としているため、表皮水疱症はその範囲内ではあるが、第一回検討会の議論では、それら現行の QOL 質問票への問題点が指摘された。

現行の QOL 質問票では患者の困難を十分に拾い上げることができていないだけでなく、さらには QOL

質問票に回答すること自体が精神的苦痛をもたらしている可能性が示唆された。

また QOL 調査の在り方自体も、社会が表皮水疱症患者に対して何を取り組まないといけないかを知る材料としての QOL 調査ではなく、QOL 調査への参加によって自己を振り返ることができ自身の行動や精神面をより良い方向へ変えていくきっかけとなる QOL 調査という、QOL 調査の新しい在り方が見出された。そのような QOL 調査であれば、質問票に回答することが患者自身にポジティブな影響を与える画期的な QOL 調査になると考えられる。

#### 【表皮水疱症における患者参画の価値】

表皮水疱症において症状・皮膚の状態は各人各様であり、それに併せて日常の困難、社会参加における困難も多岐に渡る点は特徴的である。本研究では患者と研究者が協働し、患者は研究の上流段階から参画する形で進めてきた。

これまでの検討会を通して、研究者視点では認知できていない患者の思いや困難やニーズが見られたことは患者参画の大きな利点であると考えられる。今後さらに色々な側面から患者参画の意義が見出されることが十分に期待でき、本研究を表皮水疱症における患者参画型研究のモデルケースとしてこれからの表皮水疱症研究にも展開できる可能性が考えられる。

## E. 結論

本研究はこれから調査デザインを検討し、今年度中に質問票草案を完成させ、調査を開始することを目標とする。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Tanemura A, Mori S, Tonomura K, Yokoi K, Tanaka T, Inoie M, Takaki S, Shimbo T, **Tamai K**, Fujimoto M. Successful hybrid grafting of autologous cultured epidermis carrying a revertant mutation and split mesh skin in a patient with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. Eur J Dermatol. 2022 May 1;32(3):417-419.

## 2. 学会発表

1. **玉井克人** 表皮水疱症における創傷管理と治療、第 36 回日本小児ストーマ・排泄・創傷管理研究会、2022 年 6 月 11 日、吹田（特別講演）
11. **玉井克人** 栄養障害型表皮水疱症に対する再生誘導医薬開発、第 28 回日本遺伝子細胞治療学会、2022 年 7 月 16 日、福岡（シンポジウム）
12. 新規モダリティの再生誘導医薬レダセムチドによる表皮水疱症治療、第 25 回小児分子内分泌研究会、2022 年 8 月 6 日、大沼（北海道）（特別講演）
13. **玉井克人** 栄養障害型表皮水疱症の新規治療法開発、第 74 回日本皮膚科学会西部支部学術大会、2022 年 10 月 22 日、久留米（教育講演）
14. **玉井克人** 表皮水疱症の治療：現状と展望、第 86 回日本皮膚科学会東京支部学術大会、2022 年 11 月 20 日、東京（特別講演）

## 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

## 先天性魚鱗癬の臨床実態調査、病態解明と臨床観察研究

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	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

### 研究要旨

分担研究として、これまで継続的に、本邦における先天性魚鱗癬の疫学調査を実施してきた。令和元年度（天谷班）までに、皮疹と他臓器症状の重症度および、患者 QOL 調査を報告した。一昨年度より、先天性魚鱗癬診療ガイドラインの策定を見据えた、また、薬剤の治療効果と安全性に焦点をあてた新たな臨床実態調査を開始しており、今年度も計画通りに遂行した。関連学会、医療従事者、患者及び国民への普及・啓発活動として、一般市民を対象とした公開講座と、医師向けのシンポジウムを開催した。これらの作業と並行して、本邦における先天性魚鱗癬の患者の収集と各家系における病因、病態の解明を目指し、臨床研究を行った。

臨床実態調査については、二次調査票の集計が終了し、現在、統計学的に解析中である。啓発活動では、大変有意義な市民向けの公開講座を開催することができた。患者の収集の成果として、本邦で初めてとなる、*KLK11* 遺伝子バリエーションによる魚鱗癬症例を同定し、報告した。さらに、魚鱗癬症候群の一型である Conradi-Hünemann-Happle 症候群の症例に、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、皮膚症状を改善できたことを報告した。また、グローバルスタンダードとしての新規診断基準、病型分類の確立と国際的診療レベルの向上につながる総説を作成した。

本研究により、我が国における魚鱗癬の診療実態が明らかになるとともに、他の日本人の魚鱗癬患者の中にも、*KLK11* 遺伝子の異常で引き起こされている患者が存在することが示唆された。市民や医師向けのセミナーを通じて、我々の最近の研究成果を還元することができた。グローバルスタンダードとしての総説の執筆により、我が国における先天性魚鱗癬の診療水準が向上すると同時に、先天性魚鱗癬研究におけるプレゼンスを世界に示すことができた。

### A. 研究目的

本研究の目的は、先天性魚鱗癬の各病型の症例・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。並行して、医療情報提供と社会啓発活動を通して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を目標としている。

### B. 研究方法

1) 研究対象は全国の大学附属病院および先天性皮膚疾患の治療に携わる総合病院、

合計 199 施設に通院中の先天性魚鱗癬の患者である。薬剤の治療効果と安全性に焦点をあてた臨床実態調査を主な目的として、各患者の重症度、治療内容、その有効性や副作用、QOL 等を郵送法により調査する横断研究を行って来ている。3 年目となる今年度は、二次調査票の集計と解析を進める過程にある。

2) 患者向けの公開講座や、医師向けの教育講演を通じた本疾患についての啓発を目的として、あいちサイエンスフェスティバル 2022 内のサイエンストークで、一般市民を対象とした公開講座を開催した。また第 52 回日本皮膚免疫アレルギー学会学術大会では、医師向けのシンポジウムを開催した。

3) 集積した先天性魚鱗癬症例・家系の中で、追加の遺伝学的解析により新たに病因を解明した家系について、詳細な機能解析と臨床情報の検討を行った。

4) グローバルスタンダードとしての新規診断基準、病型分類の確立と国際的診療レベルの向上につながる総説を作成した。

(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)、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。そして、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

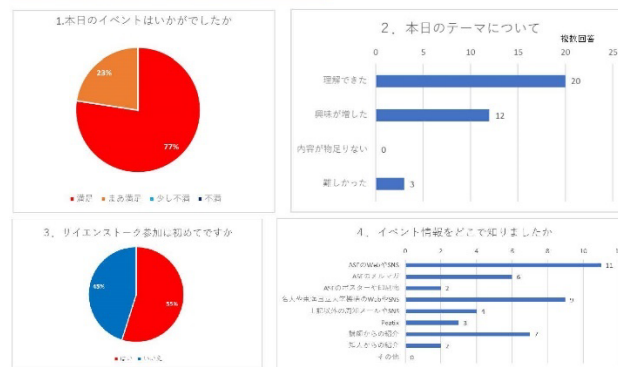
1) 一昨年度より実施している臨床実態調査は一次調査と二次調査を経て、情報収集をすべて完了した。二次調査において返信を得られた全 140 例を示す (下表)。現在、対象外疾患や重症度スコアの欠測例を除外した患者群に対して、統計学的解析を施行中である。

病型・疾患名	症例数
表皮融解性魚鱗癬	29
表在性表皮融解性魚鱗癬	2
ichthyosis with confetti	3
道化師様魚鱗癬	11
先天性魚鱗癬様紅皮症	24
葉状魚鱗癬	9
Self-improving collodion ichthyosis	3
ネザートン症候群	13
シェーグレン・ラルソン症候群	1
KID 症候群	1
MEDNIC 症候群	1
ドルフマン・シャナリン症候群	2
CDPX2	3
IFAP 症候群	2
中性脂肪蓄積症	0
多発性スルファターゼ欠損症	0

X連鎖性劣性魚鱗癬症候群	0
TTD	0
毛包性魚鱗癬	0
IBID	0
CHILD	0
病型分類が困難な non-syndromic ichthyosis	5
病型分類が困難な ichthyosis syndromes	1
尋常性魚鱗癬	2
X連鎖性魚鱗癬	23
peeling skin disease	1
SAM 症候群	1
家族性黒色表皮腫	2
毛孔性紅色皰糠疹の疑い	1
合計	140

2) オンライン形式の一般市民向けのセミナーでは、聴講された一般の方々から、たくさんの質問をいただいた。アンケート結果 (下図)。

2022年10月17日 (月) 19:00~20:00 オンラインイベント「先天性魚鱗癬の最新研究をめぐって」 秋山真志教授、玉井克人教授、田中晩生准教授	申込者数	参加者数	アンケート回答数
	63	47	31



感想

参加メールを見て、予定が空いたため、急遽申込をしました。内容は、面白かったです。このような事があるのかという驚きでした。有難さを感じました。このように、興味がある内容は、知らない知識を得たいです。

大変勉強になりました。

貴重なお話をいただき、お生芳の思い(思いがたか)も聞けたのがよかったです。

治療のお話など非常に勉強の得るお話しもあり、とても有意義な講義でした。ありがとうございました。

今回の前夜でありませんが随分お辛いです。先生方のご活躍を応援しています。そして皆さんのQOLがよくなりますように。

思いがたかになったお話しも聞けました。どうせこれから研究が広がりますことを願っています。

先生方も素晴らしいお話しが聞けました。貴重なお話をありがとうございました。ありがとうございました。

先天性魚鱗癬の最新研究が聞けることができ、とても有意義でした。ありがとうございました。新薬や治療法の確立を待ち望んでいる者としては、一日でも早く成果がもたらされることを願っています！

私が罹りは豊田と関係が遠いので少し残念です。

形式的な講義ということで、勉強意欲が低くお話しも聞けず残念でした。ありがとうございました。

最新の研究の進歩を知ることができ、とても勉強になりました。ありがとうございました。

はじめに参加しましたが、最新の研究内容にも関わることができ、とても勉強になりました。ありがとうございました。

様々な患者があること、そしてその治療法をどのようにして見つけ出すのか、新しい治療法の中で最も早く治る薬を探ることができると。

3) いくつかの魚鱗癬家系では既知の病因遺伝子バリエーションが同定され、その他に

も、新規の病因遺伝子のバリエーション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、A) *CYP4F22* 遺伝子の病的バリエーション（潜性遺伝形式）を有する self-healing collodion baby、B) 本邦で初めての報告となる *KLK11* 遺伝子バリエーションによる魚鱗癬症例、C) Conradi-Hünermann-Happle (CHH) 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。

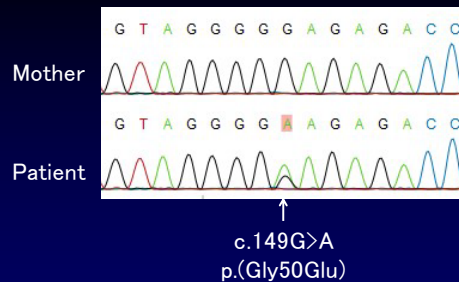
A) Self-healing collodion baby とは、コロジオン児として出生するが、生後数週間～1歳までにはほぼ症状が軽快する先天性魚鱗癬の稀な病型で、症例が自然治癒するかどうかは患児の原因遺伝子に因ることが知られている。2家系の先天性魚鱗癬患児に行った whole-exome sequencing 解析の結果、*CYP4F22* 遺伝子の病的バリエーションを複合ヘテロ接合体で同定した（下図）。



患児の角層を使ったセラミド分析では、健常児と比較して、アシルセラミドや $\omega$ 位が水酸化された脂肪酸を含むセラミド、そして結合型セラミドの低下を示した。酵素活性測定では、患児の有する *CYP4F22* の酵素活性の低下を確認した。

B) 原因遺伝子が同定されていない7歳の魚鱗癬患児の末梢血 DNA を用いた whole-exome sequencing 解析により、過去に報告のある *KLK11* 遺伝子のミスセンスバリエーション c.149G>A p.(Gly50Glu) をヘテロ接合体で同定した。両親の同部位は野生型であった（下図）。

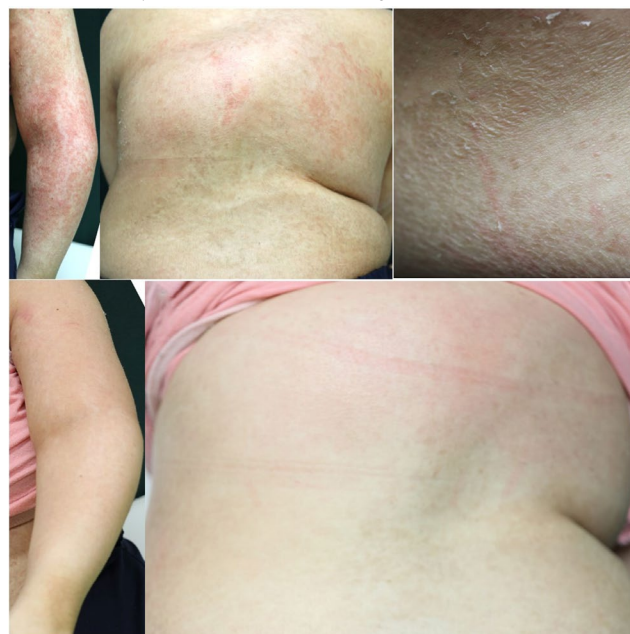
### 全エクソーム、サンガーシーケンス解析結果



患者末梢血から抽出したDNAに、先行論文と同じ *KLK11* 遺伝子のミスセンスバリエーション c.149G>A p.(Gly50Glu) をヘテロ接合体で同定した。両親の同部位は野生型。

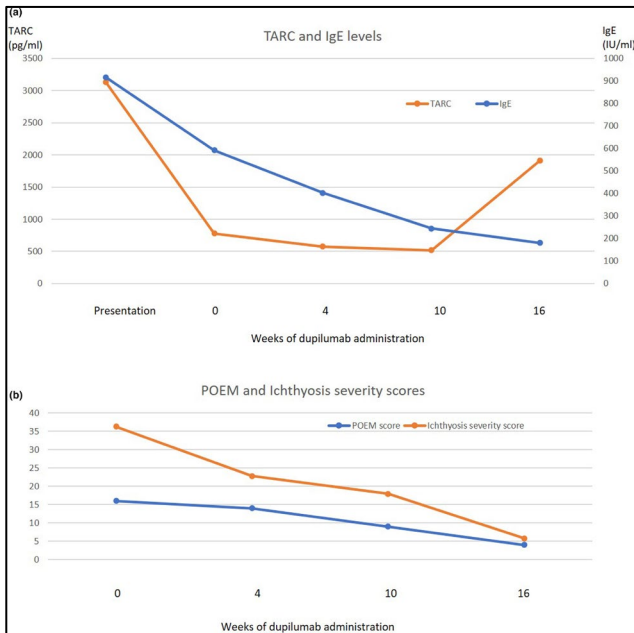
このバリエーションは *KLK11* 遺伝子がコードするカリクレイン 11 (KLK11) のシグナルペプチドドメインの最後の塩基に位置するため、KLK11 のシグナルペプチド切断に影響を及ぼすことが示唆された。

C) CHH は、先天性魚鱗癬、軟骨形成異常、低身長、脚の非対称性短縮、脊柱後側弯症、股関節形成異常を特徴とする、まれな X 連鎖優性（顕性）疾患である。本研究では、CHH の症例に、IL-4/IL-13 経路を阻害するデュピルマブが奏功し、皮膚症状を大きく改善できた（下図）。



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（下図）。





デュピルマブ投与に伴う副作用は認めなかった。患者満足度はとても高かった。

4) 国際規模での魚鱗癬の再分類、診断基準、最新の治療法についての総説を Nature Reviews Disease Primers 誌に発表した。

#### D. 考察

1) 臨床実態調査では全てのデータの収集が完了し、本邦での先天性魚鱗癬の病型毎の患者数や遺伝型、重症度、治療内容、利用中の福祉サービスや治療意欲、学歴への影響などが明らかとなった。これらの実態や相関等の結果を来年度に公表できるように解析を進めていく。

2) オンライン形式での開催となった市民向けのセミナーは、事後アンケートの結果から、とても有意義な公開講座だったと考えられる。次年度も継続して、関連学会、医療従事者、患者及び国民への普及・啓発活動に取り組んでいく。

3) A) Self-healing collodion baby の解析では、遺伝学的解析に加えて侵襲の少ない角層テープストリッピングを併用することにより、迅速に正確な診断を行うことができた。病型が確定されることにより、その疾患に関する症状や患者がどのような経過、予後を辿るか、治療法、療養上の対処方法、遺伝に関する情報など、多くの有用な情報が提供できる。本解析では、self-healing collodion baby と早期に診断でき

たことで、患児や家族への遺伝カウンセリングに有益となる情報を提供することにもつながった。

B) 本邦では初の報告となる *KLK11* 遺伝子の病的バリエーションによる魚鱗癬を発表した。*KLK11* はカリクレイン関連ペプチダーゼファミリーに属し、コルネオデスモソームを分解することで角層の落屑に関与する、角層の脱落に不可欠な酵素と考えられている。これまでに、世界で1報 (3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。結果から得られた知見は、我々の有する患者情報のスペクトラムを拡大することができる大変意義深いものであった。

C) 世界で初めて CHH 患者にデュピルマブを投与し、アトピー性皮膚炎症状に加えて魚鱗癬の皮疹の改善を報告した。血清学的所見の改善に加えて掻痒も低下し、皮膚症状の改善は外用回数を減らすことにもつながったため、大変喜ばれた。

#### E. 結論

本研究成果により、本邦にも *KLK11* 遺伝子の病的バリエーションを有する魚鱗癬患者が存在することが明らかになり、我々の有する魚鱗癬の遺伝型/表現型相関を拡大することができた。

今後は、引き続き全国から先天性魚鱗癬 (表皮融解性魚鱗癬、常染色体潜性先天性魚鱗癬、道化師様魚鱗癬、魚鱗癬症候群) の症例を集積し、診療実態、治療の効果と安全性等の患者情報を解析することで、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。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- Miyazaki M, Ohkawa N, Miyabayashi K, Shoji H, Takeichi T, Kantake M, **Akiyama M**, Shimizu T. Case of harlequin ichthyosis in preterm infant with a compound heterozygous

- ABCA12* missense mutation. **J Dermatol** 49(4): 137–139, 2022. Apr doi: 10.1111/1346-8138.16277.
2. **Akiyama M.** Ichthyosis Scoring System (ISS)—A powerful tool in the era of immune pathway-targeted therapies for ichthyosis. **JAMA Dermatol** 158(4): 354–356, 2022. Apr doi: 10.1001/jamadermatol.2021.5342.
  3. **Akiyama M.** Understanding immune profiles in ichthyosis may lead to novel therapeutic targets. **J Allergy Clin Immunol** 149(4): 1210–1212, 2022. Apr doi: 10.1016/j.jaci.2022.02.010.
  4. Takeichi T, Ikeda K, Muro Y, Ogi T, Morizane S, **Akiyama M.** Epithelioid cell granuloma formation in *CARD14*-associated papulosquamous eruptions. **J Eur Acad Dermatol Venereol** 36(5): e369–e371, 2022. May doi: 10.1111/jdv.17890.
  5. Murase Y, Takeichi T, Koseki J, Miyasaka Y, Muro Y, Tamio O, Shimamura T, **Akiyama M.** UVB-induced skin autoinflammation due to *Nlrp1b* mutation and its inhibition by anti-IL-1 $\beta$  antibody. **Front Immunol** 13:876390, 2022. June doi: 10.3389/fimmu.2022.876390. PMID: 35784371
  6. Ito Y, Takeichi T, Nakagawa K, Tanahashi K, Muro Y, Ogi T, **Akiyama M.** Case of ichthyosis with confetti caused by *KRT10* mutation, complicated with multiple malignant melanomas. **J Dermatol** 49(7): e228–e229, 2022. July doi: 10.1111/1346-8138.16348. PMID: 35253938
  7. Suzuki Y, Takeichi T, Tanahashi K, Muro Y, Suga Y, Ogi T, **Akiyama M.** Deep phenotyping of superficial epidermolytic ichthyosis due to a recurrent mutation in *KRT2*. **Int J Mol Sci** 23: 7791, 2022. July <https://doi.org/10.3390/ijms23147791>
  8. Miyazaki A, Taki T, Takeichi T, Kono M, Yagi H, **Akiyama M.** Darier disease successfully treated with a topical agent containing vitamin A (retinyl palmitate), vitamin E and urea. **J Dermatol** 49(8): 779–782, 2022. Aug doi: 10.1111/1346-8138.16395. PMID: 35437850
  9. Miyazaki A, Takeichi T, Takeuchi S, Taki T, Muro Y, **Akiyama M.** Extremely mild dominant dystrophic epidermolysis bullosa: genotype information from whole-exome sequencing of salivary gDNA predicts disease severity. **J Dermatol** 49(8): e276–e277, 2022. Aug doi: 10.1111/1346-8138.16402. PMID: 35451103
  10. Arai A, Takeichi T, Wakamoto H, Sassa T, Ito Y, Murase Y, Ogi T, **Akiyama M,** Kihara A. Ceramide profiling of stratum corneum in Sjögren-Larsson syndrome. **J Dermatol Sci** 107(3): 114–122, 2022. Sep doi: 10.1016/j.jdermsci.2022.08.003. PMID: 35973883
  11. Lin Y-C, Chang Y-H, Chiu FP-C, **Akiyama M,** Hsu C-K. Application of nanopore sequencing in identifying null mutations and intragenic copy number variations (CNVs) in *FLG*. **J Dermatol Sci** 108(1):48–50. 2022. Oct doi: 10.1016/j.jdermsci.2022.09.004. PMID: 36210233
  12. Takeichi T, Ohno Y, Tanahashi K, Ito Y, Shiraishi K, Utsunomiya R, Yoshida S, Ikeda K, Nomura H, Morizane S, Sayama K, Ogi T, Muro Y, Kihara A, **Akiyama M.** Ceramide analysis in combination with genetic testing may provide a precise diagnosis for self-healing collodion babies. **J Lipid Res** 63(12):100308, 2022. Dec doi: 10.1016/j.jlr.2022.100308. PMID: 36332686

13. Gutierrez-Cerrajero C, Sprecher E, Paller A, Akiyama M, Mazereeuw-Hautier J, Hernández-Martín Á, González-Sarmiento R. Ichthyosis. *Nat Rev Dis Primers* 9: 3, 2023. Jan doi.org/10.1038/s41572-023-00419-4
14. Mae K, Kawakami Y, Kajita A, Takeichi T, Noda T, Hirai Y, Akiyama M, Morizane S. Novel homozygous missense mutation c.1654G>T in the ALOX12B gene causing congenital ichthyosiform erythroderma. *J Dermatol* 50 (1): e37-e38, 2023. Jan doi: 10.1111/1346-8138.16601. PMID: 36258281
15. Miyazaki A, Takeichi T, Tanahashi K, Taki T, Muro Y, Akiyama M. Whole-exome sequencing reveals a retinitis pigmentosa-causative *PRPH2* variant as a secondary finding in a patient with pseudoxanthoma elasticum. *J Dermatol* 50 (2): e85-e86, 2023. Feb doi: 10.1111/1346-8138.16618. PMID: 36285378
16. Teshima H, Endo M, Furuyama Y, Takama H, Akiyama M, Tsuji T, Tatsukawa H, Hitomi K. Involvement of hypoxia-inducible factor activity in inevitable air-exposure treatment upon differentiation in a three-dimensional keratinocyte culture. *FEBS J* (in press)
17. Fukaura R, Takeichi T, Ebata A, Muro Y, Akiyama M. COVID-19 infection- and vaccination-related exacerbation of Darier's disease in a single patient. *J Dermatol* (in press)
18. Fukaura R, Takeichi T, Ebata A, Murase C, Muro Y, Akiyama M. Ichthyotic skin lesions of Conradi-Hünemann-Happle syndrome successfully treated with dupilumab. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (in press)
19. Takeichi T, Ito Y, Lee JYW, Murase C, Okuno Y, Muro Y, McGrath JA, Akiyama M. *KLK11* ichthyosis: large truncal hyperkeratotic pigmented plaques underscore a distinct autosomal dominant disorder of cornification. *Br J Dermatol* (in press)
20. Sawa M, Murase C, Yamada N, Fukaura R, Tetsuka N, Sato Y, Takeichi T, Akiyama M. Giant condyloma of Buschke-Löwenstein in a Netherton syndrome patient, successfully treated with cryotherapy and intravenous immunoglobulin. *J Dermatol* (in press)
21. 伊藤 靖敏, 武市 拓也, 棚橋 華奈, 吉川 剛典, 村瀬 友哉, 室 慶直, 秋山 真志, 池田 賢太, 森実 真, 川上 佳夫, 中村 保夫, 武藤 潤, 大磯 直毅, 清島 真理子, 川田 暁, 杉浦 一充, 須賀 康, 荻 朋男. 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, 角化症研究会記録集. 36巻 Page45-48 (2022.06)
22. 鈴木 由以佳, 武市 拓也, 棚橋 華奈, 室 慶直, 秋山 真志, 須賀 康. *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, 角化症研究会記録集. 36巻 Page83-85(2022.06)
23. 垣生 美奈子, 武藤 潤, 吉川 剛典, 武市 拓也, 秋山 真志, 佐山 浩二. 【手足の皮膚病】長島型掌蹠角化症とアトピー性皮膚炎の併存, 皮膚病診療. 44巻7号 Page618-621(2022.07)
24. 江畑 葵, 武市 拓也, 秋山 真志. 【皮膚科学研究に応用できる最新テクニックとアプローチ】稀少疾患の遺伝子解析, 皮膚科. 2巻4号 Page496-503(2022.10)
25. 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、MV 遺伝子変異を有する高齢発症の汗孔角化症の2例, 加齢皮膚医学セミナー. 17巻2号 Page65-66(2022.12)

## 2. 学会発表

1. 片岡 晃希, 岩田 昌史, 江畑 葵, 加来 洋, 武市 拓也, 秋山 真志, 大日 輝記. *IL36RN* 遺伝子に複合ヘテロ接合変異を有する小児汎発性膿疱性乾癬 (GPP) の 1 例. 第 121 回日本皮膚科学会総会, 2022/6/2-5
2. 滝 奉樹, 武市 拓也, 秋山 真志. Dorfman-Chanarin 症候群の病態解明と新規治療薬の開発. 第 121 回日本皮膚科学会総会, 2022/6/2-5
3. 若本 裕之, 武市 拓也, 牧野 景, 水本 真奈美, 伊藤 靖敏, 秋山 真志. 軽症型シェーグレン・ラルソン症候群の女児例. 第 64 回日本小児神経学会学術集会, 2022/6/2-5
4. 松井 響子, 吉川 剛典, 武市 拓也, 大河内 智子, 早川 昌弘, 秋山 真志. 道化師様魚鱗癬の 1 例. 第 300 回日本皮膚科学会東海地方会, 2022/6/19
5. 伊藤 靖敏, 武市 拓也, 竹内 想, 室 慶直, 猪狩 翔平, 森 龍彦, 山本 俊幸, 小野 敦史, 陶山 和秀, 細矢 光亮, 荻 朋男, 秋山 真志. *AP1B1* の複合ヘテロ接合性変異による MEDNIK-like syndrome. 第 37 回角化症研究会, 2022/7/30
6. 長井 拓哉, 河野 通浩, 菅沼 睦美, 武市 拓也, 秋山 真志, 松本 和彦. 表皮融解性母斑の 1 例. 第 37 回角化症研究会, 2022/7/30
7. Yuika Suzuki, Takuya Takeichi, Kana Tanahashi, Yoshinao Muro, Yasushi Suga, Masashi Akiyama. A Family with Superficial Epidermolytic Ichthyosis due to a Hotspot Mutation in *KRT2*. The 12th Asian Dermatological Congress, 2022/8/5
8. 前 琴絵, 梶田 藍, 野田 達宏, 武市 拓也, 川上 佳夫, 秋山 真志, 森実 真. 新規 *ALOX12B* 遺伝子病的バリエーションを認めた先天性魚鱗癬様紅皮症の 1 例. 第 86 回日本皮膚科学会東部支部学術大会, 2022/8/27
9. 浅川 理子, 岡本 崇, 木下 真直, 福島 有貴, 小川 陽一, 島田 眞路, 川村 龍吉, 武市 拓也, 秋山 真志, 杉浦 一充, 塚本 克彦. セクキヌマブが著効した汎発性膿疱性乾癬の 3 例. 第 37 回日本乾癬学会学術大会, 2022/9/9-10
10. Takuya Takeichi, John Y. W. Lee, Yusuke Okuno, Yuki Miyasaka, Yuya Murase, Takenori Yoshikawa, Kana Tanahashi, Emi Nishida, Tatsuya Okamoto, Komei Ito, Yoshinao Muro, Kazumitsu Sugiura, Tamio Ohno, John A. McGrath, Masashi Akiyama. Autoinflammatory keratinization disease with hepatitis/autism reveals roles for JAK1 hyperactivity. The 47th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, 2022/12/2-4
11. Chiaki Murase, Takuya Takeichi, Tomoki Taki, So Takeuchi, Aoi Ebata, Yukako Muramatsu, Tomoo Ogi, Masashi Akiyama. Intrafamilial/interfamilial heterogeneity in hereditary hemorrhagic telangiectasia phenotype due to *ACVRL1* variants. The 47th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, 2022/12/2-4
12. Takenori Yoshikawa, Yoshimasa Nakane, Takuya Takeichi, Michihiro Kono, Masashi Akiyama. A combined ichthyosis vulgaris/X-linked recessive ichthyosis/atopic dermatitis patient controlled well with heparinoid-containing ointment. The 47th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, 2022/12/2-4
13. Tomoki Taki, Akira Miyazaki, Takuya Takeichi, Michihiro Kono, Hiroaki Yagi, Masashi Akiyama. Darier disease successfully treated with a topical agent containing vitamin A (retinyl palmitate), vitamin E and urea. The 47th Annual Meeting of the

Japanese Society for Investigative  
Dermatology, 2022/12/2-4

14. 宿院 梨衣, 小泉 遼, 江畑 葵, 鈴木 由  
以佳, 山下 雄太, 桃原 真理子, 武市  
拓也, 室 慶直, 高見 徳人, 秋山 真志.  
顆粒球単球吸着除去療法とビメキズマブ  
の併用で救命し得た汎発性膿疱性乾癬の  
1例. 第302回日本皮膚科学会東海地方  
会, 2022/12/11
15. 鈴木 須真子, 武市 拓也, 久馬 大昇,  
上嶋 伸知, 佐世 暁, 石井 文人, 古賀  
浩嗣, 室 慶直, 秋山 真志. 抗ラミニン  
332型粘膜類天疱瘡の1例. 第52回日  
本皮膚免疫アレルギー学会総会学術大  
会, 2022/12/16-18
16. 横山 多可志, 武市 拓也, 野田 達宏,  
石原 麻衣子, 満間 照之, 室 慶直, 秋  
山 真志. 両側脛骨遠位内弯、右拇趾欠  
損を伴った単純型表皮水疱症（重症型）  
の一例. 第303回日本皮膚科学会東海地  
方会, 2023/3/19

(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受け、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)

(2022/11/26～11/27, 福岡市)

## C. 研究結果

本研究における最終目標である、診療ガイドラインおよびその英訳化は既に終了している。現在はレジストリ登録に向けて再編集を行っている。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4症例目を施行中である。トランスクリプトーム解析では3例のRNAseqを終了し、候補となるタンパクの発現を検証している。

## D. 考察

弾性線維性仮性黄色腫診療ガイドラインを公表したことで、各医療者が PXE 患者に対して質の高い診療を行うことが可能になっていると考える。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発を続けていく。HR-pQCT およびトランスクリプトーム解析に関しても、さらなる症例の蓄積を行っていく。

## 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。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Iwanaga A, Murota H: Author reply to comment on “Clinical practice guidelines for pseudoxanthoma elasticum (2017)”: the importance of mutation analysis. J Dermatol 2022, Jul; 49(7): e250
2. Uemura M, Iwanaga A, Murota H et al: High frequency of HTRA1 AND ABCC6 mutations in Japanese patients with adult-onset cerebral small vessels disease. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry 2023, Jan; 94(1): 74-81

### 2. 学会発表

1. 岩永 聡、室田浩之: 弾性線維性仮性黄色腫の遺伝子解析結果と現状について。日本皮膚科学会第 403 回福岡地方会

## H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

## 本邦における眼皮膚白皮症の診療の均てん化とサブタイプ別頻度に関する研究

研究分担者 鈴木民夫  
研究協力者 岡村 賢  
研究協力者 齋藤 亨

山形大学医学部皮膚科 教授  
山形大学医学部皮膚科 助教  
山形大学医学部皮膚科 助教

### 研究要旨

稀な遺伝性疾患である眼皮膚白皮症患者に対する診療の均てん化を目的に診療ガイドラインの有効活用について普及を行った。一方で、レジストリの拡充を目的として、国内施設からの紹介患者について遺伝子診断を行い、15例の症例情報を集積した。

### A. 研究目的

常染色体潜性（劣性）遺伝性疾患である眼皮膚白皮症は本邦のみならず、世界的にも稀であり、日本人では数万人に1人といわれている。そのため、診療経験のある医療関係者は少なく、患者にとっては信頼できる情報も限られている。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・普及を行うことにより、本症に対する医療レベルの均てん化を行う。また、サブタイプにより予後が異なるため、遺伝子診断による眼皮膚白皮症サブタイプを早期に診断し、合併症についての計画的な対策が推奨されることを広報する。

### 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、患者会での正しい知識の普及と個別相談に応じる。また、我々の施設では眼皮膚白皮症を含む遺伝性色素異常症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。方法やリスクを説明の上、本人あるいは親権者から同意文書に署名をもらう。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や各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た。また、眼皮膚白皮症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、引き続き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、令和4年度は遺伝子診断できた症例は15例であった。日本各地からコンサルテーションがあり、遺伝子診断を実地した。詳細は表1に示す通りである。

### D. 考察

1. 広報について：医療関係者への診療ガイドライン普及は眼皮膚白皮症医療を均てん化させるためにも最も重要で確実な方法である。また、患者に正しい情報を伝えるためには患者会への連携が最も効率的な方法と考える。新型コロナウイルス・パンデミックのために大規模な講演会は難しかったが、小規模な集まりにおける地道なガイドラインの解説・広報を行い、一定の成果が得られた。

2. 患者レジストリについて：

表1に示す様に本年度は、遺伝子診断によって15例に新規患者のサブタイプを明らかにすることができた。軽症のOCA2型が比較的多く認められた。これは、軽症の症例であっても医療関係者が眼皮膚白皮症を疑って我々のところにコンサルテーションをしてきたためと思われる。我々の地道な広報活動の成果の一般と考えられる。

### E. 結論

診療ガイドラインの啓蒙・普及が重要である。また、遺伝子診断は正確な診断、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 Abe Y, et al.: The effect of a topical vitamin D3 analog on repigmentation in mice with rhododendrol-induced leukoderma. *J Dermatol Sci.* 2022 106(2): 127-129.
- ② Matsuyuki K, et al.: Novel AP3B1 mutations in a Hermansky-Pudlak syndrome type2 with neonatal interstitial lung disease. *Pediatr Allergy Immunol.* 2022. Feb;33(2):e13748.
- ③ Tokito T, et al.: Pulmonary and Intestinal Involvement in a Patient with Myeloperoxidase-specific Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-positive Hermansky-Pudlak Syndrome. *Intern Med.* 2023. Jan 1;62(1):103-106
- ④ 鈴木民夫. 白斑の診療ガイドライン 美容皮膚医学 BEAUTY2022, 42(5):6-13
- ⑤ 鈴木民夫、中野祥子. 炎症後色素沈着：モデル動物の解析 Monthly Book Derma. 2023, 330: 65-73
- ⑥ 学会発表
- ① Animal models of vitiligo: Study of Rhododendrol (RD)-induced leukoderma. **Tamio Suzuki**: The 12th Asia Dermatology Conference in Tokyo, Aug. 4-5, 2022
- ② 鈴木民夫、岡村賢、齋藤亨、阿部優子、紺野隆之：眼皮膚白皮症（OCA）における遺伝カウンセリングについて、第78回日本皮膚科学会高知地方会（佐野栄紀教授退任記念）、ザクラウンパレス新阪急高知 and web学会、2022年4月2・3日
- ③ 鈴木民夫、齋藤亨、岡村賢：遺伝カウンセリングにおける眼皮膚白皮症2型（OCA 2）に再発率について、第111回日本皮膚科学会群馬地方会（茂木精一郎教授就任記念大会）、エテルナ高崎、高崎市、2022年11月5・6日

表 1. 2022 年に遺伝子診断でサブタイプが明らかになった症例

subtype	症例数
OCA1	4 例
OCA2	5 例
OCA3	1 例
OCA4	2 例
OCA6	1 例
HPS1	1 例
HPS5	1 例
計	15 例

## 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

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  
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 教授  
研究協力者 森桶 聡 広島大学病院 皮膚科 助教  
研究協力者 松原大樹 広島大学病院 皮膚科 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。治療には既存のC1-INH製剤に加え、自己注射可能なブラジキニン拮抗薬や、長期予防として用いられる血漿カリクレイン阻害剤が、経口薬、注射製剤ともに発売され、HAE患者を取り巻く環境はここ数年で大きく変化している。

これまで十分に把握されていなかったHAE患者の発作の内容や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。2023年2月までで、16名の本登録を行うことができた。本調査により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。

ただし、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）。

### C. 研究結果

RUDY Japan を利用し、2019 年 1 月から 2021 年 3 月までに登録された HAE 患者 13 名を対象とした。Web アンケート（図 1）により、発作の詳細や QOL 低下の程度を調査した。

合計 58 件の発作記録が登録され、質問票には 24 件の自己申告データが蓄積された。

発作の時間帯は午前 6～7 時、午後 4～8 時頃にピークがあり、58 件の発作記録のうち 38 件（65.5%）でなんらかの治療を受けていた。発作のうち 24 件（41.4%）が自宅で治療されていた。治療薬は、C1-INH 製剤が 14 回、ブラジキニン拮抗薬が 26 回使用されていた。発症から回復までの時間は、ブラジキニン拮抗薬を使用した症例では半数が 30 分以内であったのに対し、C1-INH 製剤では 30 分以上かかるものがほとんどだった。

QOL の低下は、特定の質問票である AE-QoL（血管性浮腫 QOL 質問票；図 2）を用いて評価し、24 回の累積発作を評価した（図 3）。総スコアは  $37.1 \pm 22.9$  であり、特に疲労・気分領域と恐怖・羞恥心のスコアが高いことがわかった。HAE は時間帯に関係なく、様々な部位で突然の浮腫を生じ、高い QOL（生活の質）障害を引き起こすことが明らかとなった。

### 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、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、患者の研究参加への意義の認識、医療者の認知度の向上を図る。

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表など

啓蒙活動：医療技術等国際展開推進事業：厚労省より委託を受けて国立国際医療研究センター（NCGM：National Center for Global Health and Medicine）が主体となって実施する事業の一環、『ベトナムにおける遺伝性血管性浮腫（HAE）の診断方法の確立・治療の強化、ガイドライン策定の支援事業』として、2022 年 10 月 27-28 日の 2 日間で、HAE 及びその関連領域に携わるベトナム医師の育成のために、ベトナム人医師 6 名が当院を見学、意見交換を行った。

秀道広、岩本和真、大澤 勲、福永淳、山下浩平、田中 彰、鈴木大士、本田大介、田中暁生、パワーカールルビー. WAO/EAACI 遺伝性血管性浮腫治療ガイドライン-2017 年改定版 アレルギー 72(2), 158-183, 2023

### 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

RUDY JARON  
ダッシュボード 参加者 管理者 詳しい情報 ログアウト

To Do 発作の記録(HAE)

### 発作の記録(HAE)

このアンケートは、遺伝性血管性浮腫(HAE)の発作に関するものです。本アンケートは回復後にご回答ください。  
質問は最大で20問です。(所要時間5分~10分)  
なお、より正確に症状を把握するために、回復後速やかにご回答をお願いします。

Page 1 Page 2 Page 3 Page 4 Page 5 Page 6 Page 7 Page 8 Page 9 Page 10 Page 11  
Page 12 Page 13

1. 発作が生じたのはいつですか?

日付を入力してください。  
い。

時刻を入力してください。  
い。

保存する 次へ

2. 発作の部位について伺います。前に発作はありましたか? はい いいえ

「はい」と答えられた方におたずねします。  
当てはまるものを全てお選び下さい。※部位は隣つてもお選び頂けます。

おでこ  
まぶた  
鼻  
頬  
唇  
歯  
舌・口腔内

(一部を抜粋)

図 2

## あなたの健康状態について教えてください

アンケート

以下のアンケートにお答えいただけます。アンケートを通じてあなたの健康状態を継続的に確認することで、あなたの健康をよく理解することができ、研究に必要なさまざまな知見も得られます。

発作の記録  
(HAE)

▶

未回答

生活の質の  
記録(AE-QoL)

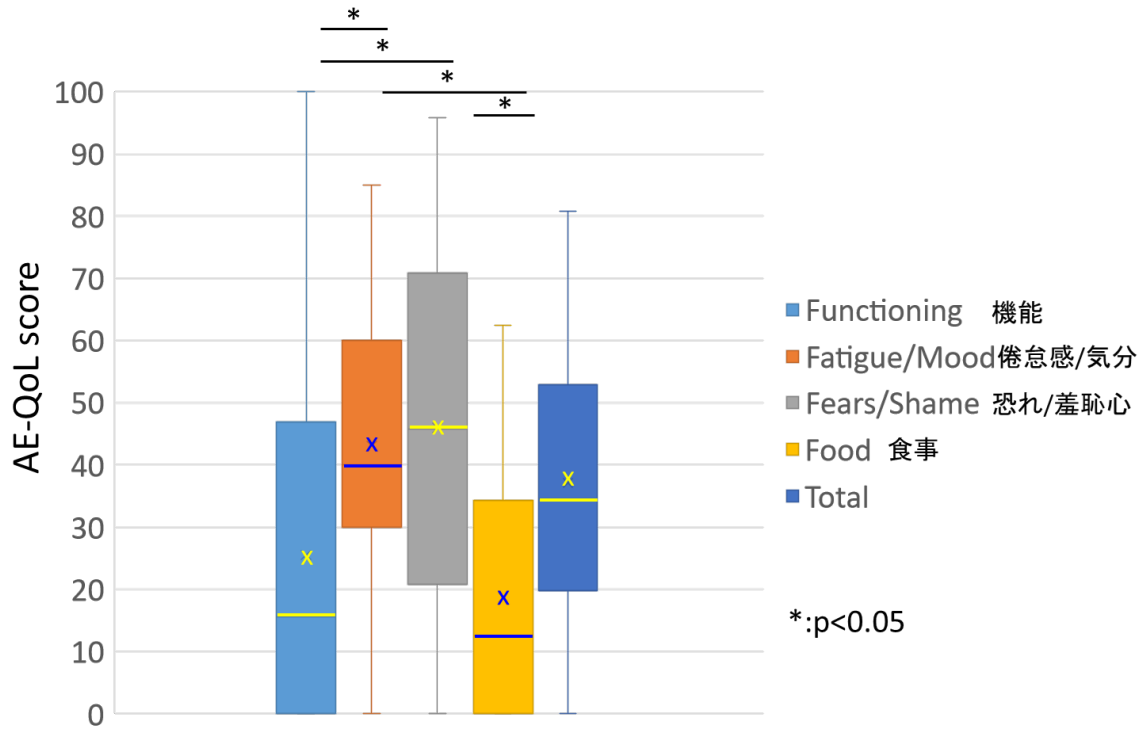
▶

未回答

(一部を抜粋)

図 3

Angioedema quality of life questionnaire (AE-QoL)



AE-QoL では、過去 4 週間に発生した浮腫の発作に関連する QoL について患者に 17 の質問に回答してもらう。スコアが高いほど QoL の障害の程度が高いことを示す。

令和4年度 研究業績

書籍

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
<u>氏家英之</u> 、神人正寿、 常深祐一郎	水疱症	皮膚科診療秘伝の書 南江堂	99-103:2022
<u>氏家英之</u> 、坂根直樹	気になる糖尿病薬による皮膚疾患は？	シリーズGノート 患者さんに合わせた糖尿病治療ができる：羊土社	95-99：2022
<u>鈴木民夫</u> 、佐藤伸一 藤本学、門野岳史、 椛島健治	脱色素性母斑	今日の皮膚疾患治療指 針第5版	医学書院：686：2022
<u>鈴木民夫</u> 、佐藤伸一、 藤本学門野岳史、椛島 健治	老人性色素斑	今日の皮膚疾患治療指 針第5版	医学書院：690：2022
<u>鈴木民夫</u> 、尾見徳弥、 宮田成章、宮地良樹、 森脇真一	美容皮膚科学を学ぶために 知るべきメラニン学	新しい美容皮膚科学	南山堂：41-46：2022
<u>鈴木民夫</u> 、高橋健造、 佐伯秀久	扁平母斑、カフェオレ斑	皮膚疾患最新の治療202 3-2024	南江堂：272：2023

令和4年度 研究業績

書籍

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

なし

令和4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
青山裕美、杉山聖子、 山上淳、高橋勇人、 岩田浩明、名嘉眞武國 池田志孝、石井文人、 黒沢美智子、澤村大輔 鶴田大輔、天谷雅行、 氏家英之	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	日皮会誌	133（2）：189-193：2023
伊藤 靖敏, 武市 拓也, 棚橋 華奈, 吉川 剛 典, 村瀬 友哉, 室 慶 直, 秋山 真志, 池田 賢太, 森実 真, 川上 佳夫, 中村 保夫, 武藤 潤, 大磯 直毅, 清島 真理子, 川田 暁, 杉浦 一充, 須賀 康, 荻 朋 男.	14例の長島型掌蹠角化症に おける、SERPINC7創始者変 異のアレル頻度の解析	角化症研究会記 録集	36 巻, 45-48, 2022
鈴木 由以佳, 武市 拓 也, 棚橋 華奈, 室 慶 直, 秋山 真志, 須賀 康.	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	角化症研究会記 録集.	36巻, 83-85, 2022.
垣生 美奈子, 武藤 潤, 吉川 剛典, 武市 拓也, 秋山 真志, 佐山 浩二.	手足の皮膚病】長島型掌蹠角 化症とアトピー性皮膚炎の併 存	皮膚病診療.	44 巻 7 号, 618-621, 2022.
江畑 葵, 武市 拓也, 秋 山 真志	皮膚科学研究に応用できる最 新テクニックとアプローチ】 稀少疾患の遺伝子解析	皮膚科	2巻4号, 496-503, 2022.
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、MV遺伝子変異を 有する高齢発症の汗孔角化症 の2例	加齢皮膚医学セ ミナー	17巻2号, 65-66, 2022.
石河 晃	新生児にみられる遺伝性水疱 症疾患周産期医学		52巻5号, 725-728, 2022



竹崎 大輝、竹原 彩、近藤 朱音、久保 亮治、石河 晃、濱田 利久	提供卵子による出生児に発症 した筋ジストロフィー合併型 単純型表皮水疱症	皮膚病診療	44 巻 3 号, 240-243, 2022
杉山 聖子	DPP-4阻害薬関連水疱性類天 疱瘡における好中球/リンパ球 比率 (NLR) の有用性	皮膚科	2(2): 261-266: 2022
秀 道広、岩本和真 大澤 勲、福永 淳、 山下浩平、田中 彰 鈴木大士、本田大介、 田中暁生、パワンカール ルビー	WAO/EAACI遺伝性血管性浮腫 治療ガイドライン-2017年改 定版	アレルギー	72 巻 2 号, 158-183:2023

令和4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
Miyazaki M, Ohkawa N, Miyabayashi K, Shoji H, Takeichi T, Kantake M, <b>Akiyama M</b> , Shimizu T.	Case of harlequin ichthyosis in preterm infant with a compound heterozygous <i>ABCA12</i> missense mutation.	<b>J Dermatol</b>	49(4),137-139, 2022.
<b>Akiyama M.</b>	Ichthyosis Scoring System (ISS)-A powerful tool in the era of immune pathway-targeted therapies for ichthyosis.	<b>JAMA Dermatol</b>	158(4),354-356, 2022.
<b>Akiyama M.</b>	Understanding immune profiles in ichthyosis may lead to novel therapeutic targets.	<b>J Allergy Clin Immunol</b>	149(4),1210-1212, 2022.
Takeichi T, Ikeda K, Muro Y, Ogi T, Morizane S, <b>Akiyama M.</b>	Epithelioid cell granuloma formation in <i>CARD14</i> -associated papulosquamous eruptions.	<b>J Eur Acad Dermatol Venerol</b>	36(5),e369-e371, 2022.
Murase Y, Takeichi T, Koseki J, Miyasaka Y, Muro Y, Tamio O, Shimamura T, <b>Akiyama M.</b>	UVB-induced skin autoinflammation due to <i>Nlrp1b</i> mutation and its inhibition by anti-IL-1 $\beta$ antibody.	<b>Front Immunol</b>	13,876390,2022.
Ito Y, Takeichi T, Nakagawa K, Tanahashi K, Muro Y, Ogi T, <b>Akiyama M.</b>	Case of ichthyosis with confetti caused by <i>KRT10</i> mutation, complicated with multiple malignant melanomas.	<b>J Dermatol</b>	49(7),e228-e229, 2022.
Suzuki Y, Takeichi T, Tanahashi K, Muro Y, Suga Y, Ogi T, <b>Akiyama M.</b>	Deep phenotyping of superficial epidermolytic ichthyosis due to a recurrent mutation in <i>KRT2</i> .	<b>Int J Mol Sci</b>	23,7791,2022.

Miyazaki A, Taki T, Takeichi T, Kono M, Yagi H, <u>Akiyama M.</u>	Darier disease successfully treated with a topical agent containing vitamin A (retinyl palmitate), vitamin E and urea.	<b>J Dermatol</b>	49(8),779-782, 2022.
Miyazaki A, Takeichi T, Takeuchi S, Taki T, Muro Y, <u>Akiyama M.</u>	Extremely mild dominant dystrophic epidermolysis bullosa: genotype information from whole-exome sequencing of salivary gDNA predicts disease severity.	<b>J Dermatol</b>	49,(8),276-277, 2022.
Arai A, Takeichi T, Wakamoto H, Sassa T, Ito Y, Murase Y, Ogi T, <u>Akiyama M.</u> , Kihara A.	Ceramide profiling of stratum corneum in Sjögren–Larsson syndrome.	<b>J Dermatol Sci</b>	107(3),114-122,2022.
Lin Y-C, Chang Y-H, Chiu FP-C, <u>Akiyama M.</u> , Hsu C-K.	Application of nanopore sequencing in identifying null mutations and intragenic copy number variations (CNVs) in <i>FLG</i> .	<b>J Dermatol Sci</b>	108(1),48-50, 2022.
Takeichi T, Ohno Y, Tanahashi K, Ito Y, Shiraishi K, Utsunomiya R, Yoshida S, Ikeda K, Nomura H, Morizane S, Sayama K, Ogi T, Muro Y, Kihara A, <u>Akiyama M.</u>	Ceramide analysis in combination with genetic testing may provide a precise diagnosis for self-healing collodion babies.	<b>J Lipid Res</b>	63(12),100308, 2022.
Gutierrez-Cerrajero C, Sprecher E, Paller A, <u>Akiyama M.</u> , Mazereeuw-Hautier J, Hernández-Martín Á, González-Sarmiento R.	Ichthyosis.	<b>Nat Rev Dis Primers 9</b>	3, 2023.
Mae K, Kawakami Y, Kajita A, Takeichi T, Noda T, Hirai Y, <u>Akiyama M.</u> , Morizane S.	Novel homozygous missense mutation c.1654G>T in the ALOX12B gene causing congenital ichthyosiform erythroderma.	<b>J Dermatol</b>	50(1),e37-e38, 2023.

Miyazaki A, Takeichi T, Tanahashi K, Taki T, Muro Y, <b><u>Akiyama M.</u></b>	Whole-exome sequencing reveals a retinitis pigmentosa-causative <i>PRPH2</i> variant as a secondary finding in a patient with pseudoxanthoma elasticum.	<b>J Dermatol</b>	50(2),e85-e86, 2023.
Teshima H, Endo M, Furuyama Y, Takama H, <b><u>Akiyama M.</u></b> , Tsuji T, Tatsukawa H, Hitomi K.	Involvement of hypoxia-inducible factor activity in inevitable air-exposure treatment upon differentiation in a three-dimensional keratinocyte culture.	<b>FEBS J</b>	in press
Fukaura R, Takeichi T, Ebata A, Muro Y, <b><u>Akiyama M.</u></b>	COVID-19 infection- and vaccination-related exacerbation of Darier's disease in a single patient.	<b>J Dermatol</b>	in press
Fukaura R, Takeichi T, Ebata A, Murase C, Muro Y, <b><u>Akiyama M.</u></b>	Ichthyotic skin lesions of Cornardi-Hünemann-Happle syndrome successfully treated with dupilumab.	<b>J Eur Acad Dermatol Venereol</b>	in press
Takeichi T, Ito Y, Lee JYW, Murase C, Okuno Y, Muro Y, McGrath JA, <b><u>Akiyama M.</u></b>	<i>KLK11</i> ichthyosis: large truncal hyperkeratotic pigmented plaques underscore a distinct autosomal dominant disorder of cornification.	<b>Br J Dermatol</b>	in press
Sawa M, Murase C, Yamada N, Fukaura R, Tetsuka N, Sato Y, Takeichi T, <b><u>Akiyama M.</u></b>	Giant condyloma of Buschke-Löwenstein in a Netherton syndrome patient, successfully treated with cryotherapy and intravenous immunoglobulin.	<b>J Dermatol</b>	in press
M. Sunada, S. Sugiyama, Y. Nakahara, M. Yamane, R. Masahiko, T. Yamamoto and <b><u>Y. Aoyama</u></b>	Dramatic deterioration or new-onset dipeptidyl peptidase-4 inhibitor-associated bullous pemphigoid after COVID-19 vaccination: a possible manifestation of immune reconstitution inflammatory syndrome	<b>JEADV Clinical Practice</b>	in press
Nakahara, Y., Yamane, M., Sunada, M. & <b><u>Aoyama, Y.</u></b>	SARS - CoV - 2 vaccine - triggered conversion from systemic lupus erythematosus (SLE) to bullous SLE and dipeptidyl peptidase 4 inhibitor s - associated bullous pemphigoid.	<b>J Dermatology</b>	50,162-165,2023

Egami S, Watanabe T, Fukushima-Nomura A, Nomura H, Takahashi H, Yamagami J, Ohara O, <b><u>Amagai M.</u></b>	Desmoglein-specific B-cell-targeted single-cell analysis revealing unique gene regulation in pemphigus patients	<b>J Invest Dermatol</b>	in press
Tanaka R, Kurihara Y, Egami S, Saito Y, Ouchi T, Funakoshi T, Takahashi H, Umegaki-Arao N, Kubo A, Tanikawa A, <b><u>Amagai M, Yamagami J.</u></b>	Clinical severity scores as a guide for prediction of initial treatment responses in pemphigus and pemphigoid patients.	<b>J Dermatol</b>	50 (2),203-211, 2023
<b><u>Yamagami J,</u></b> Kurihara Y, Funakoshi T, Saito Y, Tanaka R, Takahashi H, <b><u>Ujiie H,</u></b> Iwata H, Hirai Y, Iwatsuki K, Ishii N, Sakurai J, Abe T, Takemura R, Masahino N, Abe M, <b><u>Amagai M.</u></b>	Rituximab therapy for intractable pemphigus: A multicenter, open-label, single-arm, prospective study of 20 Japanese patients.	<b>J Dermatol</b>	50(2),175-182, 2022
Kase Y, Takahashi H, Ito H, Kamata A, <b><u>Amagai M,</u></b> Yamagami J.	Intravenous IgG Regulates Anti-Desmoglein 3 IgG Production in B220(-) Antibody-Producing Cells in Mice with Pemphigus Vulgaris.	<b>J Invest Dermatol</b>	142(7),1786-1792,2022
Peng G, Okumura K, Ogawa H, <b><u>Ikeda S,</u></b> Niyonsaba F.	Psoriatic lesional expression of SARS-CoV-2 receptor ACE2 is reduced by blockade of IL-17 signaling but not by other biologic treatments.	<b>Journal of the American Academy of Dermatology</b>	87(3),714-715,2022
Zenke Y, Ohara Y, Fukui S, Kobayashi D, Sugiura K, <b><u>Ikeda S,</u></b> Arai S.	Characteristics of Patients with Generalized Pustular Psoriasis and Psoriatic Arthritis: A Retrospective Cohort Study	<b>Acta Derm Venereol</b>	102, DOI, 10.2340/actadv.v102.226,2022

<p><b>Ujije H</b>, Rosmarin D, Schön MP, Ständer S, Boch K, Metz M, Maurer M, Thaci D, Schmidt E, Cole C, Amber KT, Didona D, Hertl M, Recke A, Graßhoff H, Hackel A, Schumann A, Riemekasten G, Bieber K, Sprow G, Dan J, Zillikens D, Sezin T, Christiano AM, Wolck K, Sabat R, Kridin K, Werth VP, Ludwig RJ</p>	<p>Unmet medical needs in chronic, non-communicable inflammatory skin diseases.</p>	<p><b>Front Med</b></p>	<p>9(9),875492,2022</p>
<p>Mai Y, Izumi K, Mai S, <b>Ujije H</b></p>	<p>The significance of preclinical anti-BP180 autoantibodies.</p>	<p><b>Front Immunol</b></p>	<p>8(13),963401,2022</p>
<p>Papara C, Karsten CM, <b>Ujije H</b>, Schmidt E, Schmidt-Jiménez LF, Baican A, Freire PC, Izumi K, Bieber K, Peipp M, Verschoor A, Ludwig RJ, Köhl J, Zillikens D, Hammers CM</p>	<p>The relevance of complement in pemphigoid diseases: A critical appraisal.</p>	<p><b>Front Immunol</b></p>	<p>16(13),973702, 2022</p>
<p>Hirano Y, Iwata H, Tsujuwaki M, Mai S, Maizumi Y, Imafuku K, Izumi K, Koga H, <b>Ujije H</b></p>	<p>Super-resolution imaging detects BP180 autoantigen in immunoglobulin M pemphigoid.</p>	<p><b>J Dermatol</b></p>	<p>49,374-378,2022</p>
<p><b>Ujije H</b></p>	<p>What's new in the pathogenesis and triggering factors of bullous pemphigoid.</p>	<p><b>J Dermatol</b></p>	<p>50,140-149,2022</p>
<p>Onitsuka M, Farooq M, Iqbal MN, Yasuno S, <b>Shimomura Y</b>.</p>	<p>A homozygous loss-of-function variant in the MPO gene is associated with generalized pustular psoriasis.</p>	<p><b>J Dermatol,</b></p>	<p>in press</p>
<p>Abe Y, Okamura K, Itano S, Hozumi Y, <b>Suzuki T</b></p>	<p>The effect of a topical vitamin D3 analog on repigmentation in mice with rhododendrol-induced leukoderma.</p>	<p><b>J Dermatol Sci.</b></p>	<p>106 (2) ,127-129 2022</p>

Matsuyuki K, Ide M, Houjou K, Shima S, Tanaka S, Watanabe Y, Tomino H, Egashira T, Takayanagi T, Tashiro K, Okamura K, <b>Suzuki T</b> , Miyamoto T, Shibata H, Yasumi T, Nishikomori R	Novel AP3B1 mutations in a Hermansky-Pudlak syndrome type 2 with neonatal interstitial lung disease.	<b>Pediatr Allergy Immunol.</b>	33(2),e13748,2022
Tokito T, Sakamoto N, Ishimoto H, Okuno D, Miyamura T, Hara A, Kido T, Yamamoto K, Yamaguchi H, Obase Y, Akazawa Y, Okamura K, <b>Suzuki T</b> , Ishimatsu Y, Mukae H	Pulmonary and Intestinal Involvement in a Patient with Myeloperoxidase-specific Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-positive Hermansky-Pudlak Syndrome.	<b>Intern Med.</b>	62(1),103-106,2023
Tanemura A, Mori S, Tonomura K, Yokoi K, Tanaka T, Inoie M, Takaki S, Shimbo T, Tamai K, Fujimoto M. Tanemura A, Mori S, Tonomura K, Yokoi K, Tanaka T, Inoie M, Takaki S, Shimbo T, Tamai K, Fujimoto M. Tanemura A, Mori S, Tonomura K, Yokoi K, Tanaka T, Inoie M, Takaki S, Shimbo T, <b>Tamai K</b> , Fujimoto M.	Successful hybrid grafting of autologous cultured epidermis carrying a revertant mutation and split mesh skin in a patient with recessive dystrophic epidermolysis bullosa.	<b>Eur J Dermatol</b>	32(3),417-419,2022
Hayama K, Fujita H, <b>Terui T.</b>	Current trend in the treatment of generalized pustular psoriasis in Japan: Results from a questionnaire-based epidemiological study.	<b>The Journal of Dermatology</b>	e439-e440,2022
Iwanaga A, <b>Murota H</b>	Author reply to comment on “Clinical practice guidelines for pseudoxanthoma elasticum (2017)”: the importance of mutation analysis.	<b>Journal of Dermatology</b>	49(7),e250,2022
Uemura M, Iwanaga A, <b>Murota H</b> et al	High frequency of HTRA1 AND ABCC6 mutations in Japanese patients with adult-onset cerebral small vessels disease	<b>Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry</b>	94(1),74-81,2023

<p>Tanaka R, Kurihara Y, Egami S, Saito Y, Ouchi T, Funakoshi T, Takahashi H, Uemegaki-Arao N, Kubo A, Tanikawa A, <b><u>Amagai M, Yamagami J</u></b></p>	<p>Clinical Severity scores as a guide for prediction of initial treatment responses in pemphigus and pemphigoid patients.</p>	<p><b>J Dermatol</b></p>	<p>50 (2),203-211,2023</p>
<p><b><u>Yamagami J</u></b>, Kurihara Y, Funakoshi T, Saito Y, Tanaka R, <b><u>Ujiiie H</u></b>, Iwata H, Hirai Y, Iwatsuki K, Ishii N, Sakurai J, Abe T, Takemura R, Mashino N, Abe M, <b><u>Amagai M</u></b></p>	<p>Rituximab therapy for intracutaneous pemphigus: A multicenter, open-label, single-arm, prospective study of 20 Japanese patients.</p>	<p><b>J Dermatol</b></p>	<p>50 (2),175-182,2023</p>
<p><b><u>Yamagami J</u></b></p>	<p>B-cell targeted therapy of pemphigus</p>	<p><b>J Dermatol</b></p>	<p>50 (2),124-131,2023</p>



令和4年度 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	総括・魚鱗癬
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	表皮水疱症 膿疱性乾癬
	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	教授	広島大学大学院 医系科学研究科	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

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4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		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)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「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 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

## 6. 利益相反の管理

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

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

国立保健医療科学院長 殿

機関名 川崎医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 福永 仁夫

次の職員の令和4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・教授

(氏名・フリガナ) 青山 裕美・アオヤマ ユミ

## 4. 倫理審査の状況

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

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

## その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「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 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

## 6. 利益相反の管理

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

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

国立保健医療科学院長 殿

機関名 慶應義塾大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 伊藤 公平

次の職員の令和4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・教授

(氏名・フリガナ) 天谷 雅行・アマガイ マサユキ

## 4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「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 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

## 6. 利益相反の管理

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

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

国立保健医療科学院長 殿

機関名 順天堂大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 新井 一

次の職員の令和4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 志孝 (イケダ シガク)

## 4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「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 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

## 6. 利益相反の管理

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

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

機関名 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4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・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)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「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 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

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

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

国立保健医療科学院長 殿

機関名 北海道大学

所属研究機関長 職名 総長

氏名 寶金 清博

次の職員の令和4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・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)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	北海道大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「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 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

## 6. 利益相反の管理

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

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

国立保健医療科学院長 殿

機関名 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4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		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)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	順天堂大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「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 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

## 6. 利益相反の管理

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

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



令和 5年 3月 15日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人山口大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 谷澤 幸生

次の職員の令和4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) 大学院医学系研究科・教授  
(氏名・フリガナ) 下村 裕・シモムラ ユタカ

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「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 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

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

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

令和5年 3月 6日

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4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		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)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	山形大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「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 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

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

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

国立保健医療科学院長 殿

機関名 慶應義塾大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 伊藤 公平

次の職員の令和4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) 高橋 勇人・タカハシ ハヤト

## 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)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	慶應義塾大学医学部	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「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 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

## 6. 利益相反の管理

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

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

令和5年 3月 10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4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) 広島大学・大学院医系科学研究科皮膚科学・教授  
(氏名・フリガナ) 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)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	広島大学 E-1341, E-1570	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。  
(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「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 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

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

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

令和5年1月12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4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・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)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「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 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

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

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

国立保健医療科学院長 殿

機関名 日本大学医学部

所属研究機関長 職 名 医学部長

氏 名 木下 浩作

次の職員の令和4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・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		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)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	日本大学医学部附属板橋病院 臨床研究倫理審査委員会	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

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

その他 (特記事項)

倫理審査委員会承認番号: RK1511103-3、RK-210927-1、RK-221213-8

(※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 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

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

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

国立保健医療科学院長 殿

機関名 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4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) 大学院医歯薬学総合研究科・教授  
(氏名・フリガナ) 室田 浩之・ムロタ ヒロユキ

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「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 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

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

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 5 年 2 月 27 日

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 4 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)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東京女子医科大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称： )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

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

#### その他(特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「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 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

#### 6. 利益相反の管理

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

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