

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
令和2年度 総括研究報告書

皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究

研究分代表者：橋本 隆 大阪市立大学大学院医学研究科皮膚病態学 特任教授

研究要旨

令和2年度は、本研究班で研究する皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患、8疾患群（22疾患）について、厚生労働省政策研究を中心にさまざまな臨床研究を進めた結果、多くの研究結果と研究成果が得られた。

まず、指定難病のコケイン症候群と家族性良性慢性天疱瘡を中心とした多くの疾患について、厚生労働省担当者、医療関係者、患者への医療情報提供などで厚生労働省政策に貢献した。前年度までに作成した全疾患の診断基準と重症度分類について、令和2年度は、日本皮膚科学会などと連携して再検討し、一部の疾患の診断基準と重症度分類を改定・更新した。さらに、一部の疾患において全国疫学調査のため、二次調査あるいは再調査を行った。

多くの疾患について診療ガイドラインの作成を開始した。そのうち、化膿性汗腺炎、掌蹠角化症、穿孔性皮膚症については、診療ガイドライン作成委員会を立ち上げて診療ガイドラインを作成した。そして日本皮膚科学会と連携して診療ガイドラインのブラッシュアップ作業を行い、和文ついで英文論文として刊行した。さらに、この化膿性汗腺炎、掌蹠角化症、穿孔性皮膚症の3疾患について指定難病疾病追加の作業を進め申請が終了した。

これらの研究から得られた情報をもとに、指定難病のコケイン症候群と家族性良性慢性天疱瘡、およびゴーリン症候群とカウデン症候群について、医療統計学を専門とする研究分担者の新谷歩先生および研究協力者の太田恵子先生の指導のもと、REDCapシステムを用いたレジストリを作成・拡充した。さらに、この4疾患以外の複数の疾患についてもREDCapシステムを用いたレジストリ作成の準備を行った。同時に、診断のための検討を行った疾患を中心に、生体資料などのレポジトリの作成・拡充も進めた

研究分担者

森脇 真一	大阪医科薬科大学・教授
古村 南夫	福岡歯科大学・教授
葉山 惟大	日本大学・助教
金澤 伸雄	兵庫医科大学・主任教授
川上 民裕	東北医科薬科大学・教授
米田 耕造	大阪大谷大学・教授
鶴田 大輔	大阪市立大学・教授
中野 創	弘前大学・准教授
新谷 歩	大阪市立大学・教授

A.研究目的

本研究班の目的は、厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業)の一環として、皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患、8疾患群、22疾患について厚生労働省政策研究を中心に各種の臨床研究を進めることである。

これらの疾患のうち、本研究班が主体的に研究する疾患は、(1)コケイン症候群(CS)、(2) 家族性良性慢性天疱瘡 (HHD)、ダリエ病(DD)、

(3)化膿性汗腺炎(HS)、(4)自己炎症性皮膚疾患群としてウェーバー・クリスチャン症候群(WCS)、スイート病、シュニッツラー症候群、顆粒状C3皮膚症(GCD)の4疾患、(5)穿孔性皮膚症群として、反応性穿孔性皮膚症、キルレ病、穿孔性毛包炎、蛇行性穿孔性弾力線維症の4疾患、(6)掌蹠角化症、(7)ゴーリン症候群、カウデン症候群、(8)疣贅状表皮増殖異常症の8疾患群、16疾患である。このうち、コケイン症候群と家族性良性慢性天疱瘡はすでに指定難病に指定されているので、これらの疾患について指定難病としての政策的作業を進める。

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

令和2年度の目的としては、全期間を通じて、厚生労働省担当者・医療関係者・患者への医療情報提供などで厚生労働省政策に貢献する。また、上記疾患について、日本皮膚科学会などの関連学会と連携し、全疾患について診断基準と重症度分類を作成・改定し、多くの疾患について患者・家族のQOLを含むアンケート票送付などの全国疫学調査を行い、レジストリ・レポジトリを作成・拡充する。さらに、日本皮膚科学会などと連携して臨床ガイドラインを作成し、和文・英文の論文として公開する。また、一部の重要疾患、特に、化膿性汗腺炎、掌蹠療法の新規治療と、予防的措置のなかの外用薬、機器による制汗の最新知見につい

角化症、反応性穿孔性皮膚症については診療ガイドラインを作成後、新規指定難病の指定を目指して作業を進める。

本研究班の一つの特徴は、医療統計学の専門家である大阪市立大学医療統計学の新谷歩先生のご援助でREDCapシステムを用いたレジストリを構築できることである。

しかしながら、研究の目的は各疾患群、疾患の間で若干異なるので、以下に、それぞれの疾患群および個々の疾患について、その令和2年度の研究目的を詳細に記載する。

コケイン症候群(Cockayne syndrome; CS)
(担当研究分担者：森脇真一先生)
指定難病であるコケイン症候群(CS)について指定難病としての政策的作業を進める。

CSの早期確定診断はCS患者、患者家族のQOL向上に寄与するため重要である。分担研究者の森脇真一先生は1999年から紫外線性DNA損傷修復能の遺伝的な欠損で発症するCS、色素性乾皮症(XP)など遺伝性光線過敏症(指定難病、小児慢性特定疾病)の早期診断目的に全国から検体を受け入れ解析を行ってきた。本年度もXP・CS診断センターを維持し、他施設から紹介のCS疑い患者を解析する。また、CS家族会の支援も継続する。

家族性良性慢性天疱瘡とダリエ病(担当研究分担者：古村南夫先生)
指定難病である家族性良性慢性天疱瘡について指定難病としての政策的作業を進める。

家族性良性慢性天疱瘡とダリエ病の治療は、①薬物療法、②難治皮疹のレーザー・手術療法、③症状悪化の予防的措置などからなる。薬物療法ではステロイド等抗炎症薬、表皮細胞増殖・角化抑制薬、免疫抑制剤等の内服・外用療法の有効性が両疾患で確認されている。本年度は、特に、薬物で調査し、その意義を検討する。家族性良性慢性天疱瘡とダリエ病の治療エビデン

スの共通性についても確認する。

化膿性汗腺炎（担当研究分担者：葉山惟大先生）

本研究のひとつめの目的として、本邦での化膿性汗腺炎の実態を調査するために疫学調査を行う。以前の疫学調査では患者背景を中心とした調査を行った。しかし、化膿性汗腺炎は患者の生活の質（Quality of Life：QOL）を著しく障害するにも拘わらず本邦ではあまり研究されていなかった。そのため、今回の調査では化膿性汗腺炎患者の QOL に注目してアンケート調査を行う。

さらに、化膿性汗腺炎の診断基準、重症度分類を更新するとともに、化膿性汗腺炎についての診療ガイドラインを作成する。診療ガイドライン作成後、新規指定難病の指定を目指して作業を進める。

自己炎症性皮膚疾患（担当研究分担者：金澤伸雄先生）

自己炎症性皮膚疾患のうち、本研究班独自のウェーバー・クリスチャン症候群（WCS）、スイート病、シュニッツラー症候群、さらに本年度から対象となった顆粒状 C3 皮膚症について、本邦皮膚科における診療実態を明らかにし、その実態に即した診断基準・重症度分類・診療ガイドラインを策定する。すでに難病を取得している中條・西村症候群（NNS）、TNF 受容体関連周期性症候群（TRAPS）、クリオピリン関連周期熱症候群（CAPS）、ブラウ症候群（BS）、化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・アクネ（PAPA）症候群の 5 疾患については、主たる研究班と連携し、診断基準・重症度分類・診改定・策定を行う。

穿孔性皮膚症（担当研究分担者：川上民裕先生）

穿孔性皮膚症は経表皮性排泄を主徴とする疾患群で、主要な疾患としてキルレ病、穿孔性毛包炎、反応性穿孔性膠原症、蛇行性穿孔性弾力線維症の 4 疾患がある。これらの疾患には、慢性腎疾患、糖尿病、感染症、薬剤など共通した誘因が知られている。さらに顕著な皮疹や高度のそう痒などが患者の QOL を著しく低下させる。そこで、本年度の主要な研究目的は、穿孔性皮膚症の発症機序を解明して臨床に役立てることである。

また、皮膚科専門医の研究協力者の委員からなる診療ガイドライン委員会（穿孔性皮膚症班と命名）が結成されており、昨年度までに作成した診断基準と重症度分類を更新する。さらに、委員と共同で反応性穿孔性皮膚症の診療ガイドラインを作成して論文として発表し、その後新規指定難病の指定を目指して作業を進める。

スタージ・ウェーバー症候群については、「希少難治性てんかんのレジストリ構築による総合的研究」班（研究代表者 国立病院機構 静岡・てんかん神経医療センター 院長 井上有史先生）と連携して新規診断基準・重症度分類を完成し、その検証を進める。

掌蹠角化症（担当研究分担者：米田耕造先生）

掌蹠角化症に属すると考えられる疾患をさらに網羅的に調べることにより、掌蹠角化症の疾患概念をリファインすることを試みる。また、掌蹠角化症の診療ガイドラインを作成して発表し、その後新規指定難病の指定を目指して作業を進める。

ゴーリン症候群・カウデン症候群（担当研究分担者：鶴田大輔先生）

ゴーリン症候群・カウデン症候群の診断基準案と重症度分類案の有効性を検討し、最終版を作成する。新谷歩先生、太田恵子先生の指導のもと、REDCap システムを用いてゴーリン症候群とカウデン症候群のレジストリを構築する。

疣贅状表皮増殖異常症 (EV) (担当研究分担者：中野 創先生)

疣贅状表皮発育異常症 (EV) は全身の皮膚にウイルス性疣贅を多発する、非常にまれな常染色体劣性遺伝性疾患である。本研究では、まず、日本皮膚科学会の承認を受け

B. 研究方法

「研究の目的」で挙げた本研究班で研究する皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患、8 疾患群 (22 疾患) について、令和 2 年度に施行した厚生労働省政策研究を中心とした各種の臨床研究の実施経過の概略を、以下に述べる。

まず、全期間を通じて、厚生労働省担当者・医療関係者への医療情報提供や医療関係者・患者からの遺伝子診断の依頼などで厚生労働省政策に貢献した。また、日本皮膚科学会などと連携し、全疾患について診断基準と重症度分類を改定・更新した。また、複数の疾患について、患者・家族のQOLを含めた全国疫学調査などの疫学研究をさらに進めた。これらの疫学調査の結果を含めて、医療統計学を専門とする研究分担者の新谷歩先生の指導のもと、REDCapシステムを用いたレジストリを作成・拡充した。同時に、生体資料などのレポジトリの作成・拡充を進めた。また、新谷歩先生や川上民裕先生の指導のもと各種統計的検討も進めた。

さらに、多くの疾患で臨床ガイドラインの作成を開始し、特に化膿性汗腺炎、掌蹠角化症、穿孔性皮膚症の3疾患については、日本皮膚科学会と連携して診療ガイドライン作成を進め和文および英文論文として公開した。この3疾患につい

たEV診療ガイドライン作成の為に、EVガイドライン作成委員会を組織し、ガイドライン記載内容の検討を行う。また、本邦におけるEVの診療実態を知る目的で、本症の遺伝子診断症例を募集し遺伝子診断を行う。

統計学的検討・REDCap システムを用いたレジストリ構築（担当研究分担者：新谷歩先生）

世界標準とされている Research Electronic Data Capture 「REDCap」を用い、希少疾患のデータを収集・管理することを目的とする。

て指定難病疾病追加の作業を進めた。

しかしながら、それぞれの疾患群、疾患において、その実施経過は異なるので、以下に、個々の疾患について、その実施経過を詳細に記載する。

コケイン症候群 (CS)

本年度も、コケイン症候群 (CS) について、厚生労働省担当者や医療関係者などへの医療情報提供などで指定難病としての厚生労働省政策に関連する作業を行った。また、本年度も患者皮膚由来培養線維芽細胞を用いてDNA修復を指標にした細胞学的解析、CS遺伝子についての遺伝学的解析を行った。さらに、XP・CS診断センターを維持し、患者会の援助も継続した。

家族性良性慢性天疱瘡とダリエ病

家族性良性慢性天疱瘡について、厚生労働省担当者、医療関係者などへの医療情報提供などで指定難病としての厚生労働省政策に関連する作業を行った。

家族性良性慢性天疱瘡とダリエ病についてエビデンスレベルの評価とクリニカルクエストに基づいたHHDとDDの診療ガイドライン策定のために、両疾患で共通する新規治療について一般的治療法とともに評価し、病態の解明につながる知見や将来的な課題について検証した。

化膿性汗腺炎

化膿性汗腺炎の疫学調査を郵送によるアンケート形式で行い。日本皮膚科学会の定める臨床研修施設（670施設）に発送した。1次アンケートではQOL調査の参加の可否を訊ねた。さらに2次アンケートにて患者の背景、QOLについて調査した。本邦における診断基準は確立されていないため、診断基準、重症度分類は以前に行った調査で海外の報告を参考に作成したものを使用した。

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

SF-36v2の各要素：身体機能、日常役割機能（身体）、体の痛み、全体的健康観、活力、社会生活機能、日常生活機能（精神）、心の健康、（それぞれ最低点0点、最高点100点）はNBS（国民標準値に基づいたスコアリング Norm-based Scoring）得点で算出した。国民標準値を基準として、その平均値が50点、標準偏差が10点となるように換算し計算した。その上で各要素の点数を統計的に解析した。国民標準値は2017年のものを用いた。

SF-36v2の下位尺度と国民標準値との比較はZ検定を用いた。DLQIと重症度の相関はスピアマンの順位相関係数を用いた。統計ソフトはGraphPad Prism8（GraphPad Software Inc. La Jolla, CA, USA）を用いた。p<0.05を有意差ありと判断した。

この間、化膿性汗腺炎について、診療ガイドライン作成委員会を立ち上げて、日本皮膚科学会と連携して診療ガイドライ

ンを作成し日本皮膚科学会雑誌に刊行した。さらに化膿性汗腺炎について指定難病疾病追加の作業を進め申請が終了した。

自己炎症性皮膚疾患

1) シュニッツラー症候群の全国疫学調査（一次、二次）のまとめを皮膚科学会で発表した。ストラスプール基準に基づいた診断基準に異論は出なかったが、IgM高値があっても単クローン性が検討されていない症例が少なくなかった。また、少量ステロイド内服で維持されている症例が多いが、血液悪性腫瘍の発生を含め長期経過をフォローする必要がある。

2) GCDの全国疫学調査（二次）で回答のあった症例とその後学会発表された症例を合わせ4施設12例についてまとめた。男性4例、女性8例と女性に多く、発症年齢は24-84歳（平均67歳）と60歳以上の高齢者が75%を占めた。皮疹は下肢に多いものの全身に見られ、水疱や紅斑を示すものが多い。病理検査では半数に水疱を認め、表皮内水疱と表皮下水疱が同数であり、液状変性も半数に認めた。蛍光抗体直接法では全例に表皮基底膜部に顆粒状のC3沈着を認めた。治療としてはプレドニゾロン内服、ステロイド外用、DDSなどが使用されたが、半数に再燃が見られた。

3) NNSの概念を広げ、海外からCANDLEやJMP、PRAASとして報告されている症例をあわせて一つの疾患として診断できる改定診断基準案について、昨年引き続き国際アレルギー学会で報告した。

4) 高齢発症の再発性炎症性疾患について、シュニッツラー症候群が疑われ相談があったが、再発性軟骨炎とむしろスイート症候群に近い皮膚症状から、最近報告されたVEXAS症候群を疑い、UBA1遺伝子について解析中である。

穿孔性皮膚症

穿孔性皮膚症の診断基準に準じた症例を

集積し、穿孔性皮膚症の重症度分類に準じた中等症から重症の疾患を集積して検討した。特に後天性反応性穿孔性膠原線維症が実臨床では多く遭遇するので注目した。後天性反応性穿孔性膠原線維症はそう痒を伴うことが特徴的である。一方、中枢性の搔痒は、内因性オピオイドの関与が指摘されている。確定診断のために施術した皮膚生検標本を使用し、搔痒と関連深い内因性オピオイドである、 μ オピオイド受容体、Dynorphin、 κ オピオイド受容体、 β Endorphinの免疫組織化学染色を施行した。

本臨床研究を開始するにあたり、倫理面への配慮として、本研究に関するプロトコルを作成し、東北医科薬科大学医学部倫理委員会に申請して承認を得た。本試験では、患者のプライバシー保護のため、患者の全てのデータは症例登録番号、イニシャル、カルテ番号、生年月日で識別、同定、照会する。また、試験成績の公表などに関しても、患者のプライバシー保護に十分配慮する。データの二次利用は行わない。被験者のデータ等を病院外に出す場合は、個人情報管理者を置く。

この間、穿孔性皮膚症について、診療ガイドライン作成委員会を立ち上げ、日本皮膚科学会と連携して診療ガイドラインを作成し和文および英文論文として日本皮膚科学会雑誌およびJournal of Dermatologyに刊行した。さらに、穿孔性皮膚症について指定難病疾病追加の作業を進め申請が終了した。

スタージ・ウェーバー症候群、特に顔面の色素斑をもつ患者の遺伝子解析を行い、病因を解明した。GNAQ遺伝子異常を含んだ遺伝子異常検討の解析を進めた。上記の疾患に加えて、橋本班で研究を進めている複数の疾患について統計学的検討を担当し貢献した。

掌蹠角化症

本年度は新たに掌蹠角化症の10疾患を追加して検討を加えた。また、掌蹠角化症について、診療ガイドライン作成委員会

を立ち上げて、日本皮膚科学会と連携して診療ガイドラインを作成し、和文論文として日本皮膚科学会雑誌に刊行した。英文論文は現在 Journal of Dermatology に投稿中である。さらに掌蹠角化症について指定難病疾病追加の作業を進め申請が終了した。

ゴーリン症候群、カウデン症候群
ゴーリン症候群とカウデン症候群について REDCap システムを用いたレジストリ構築の作業を進めた。また、情報管理のための EDC の構築が進んでいる。この間、全国疫学有病者二次調査結果情報の管理およびさらなるデータ収集を含む臨床研究開始のため倫理審査を進めた。

疣贅状表皮増殖異常症 (EV)

EV 診療ガイドライン作成は国内外の文献を渉猟し、エビデンスレベルに基づいた診断、治療のレイアウトを考慮した。遺伝子診断：EV と臨床診断された患者あるいはその家族から末梢血を採取し、ゲノムDNAおよび全RNAを抽出し、EVの原因遺伝子として同定されている8つの遺伝子 (TNC6、TMC8、RHOH、CORO1A、IL-7、MST-1、DOCK8、CIB1) について、遺伝子変異検索を行った。

遺伝子変異検索は弘前大学医学部倫理委員会の承認を受け、被験者のインフォームドコンセントを得たうえで、ヘルシンキ宣言に則り行われた。

統計学的検討・REDCap システムを用いたレジストリ構築

レジストリのデータ収集システム

「REDCap」の利用について検討する為、具体的なレジストリ収集項目として、コケイン症候群、及び家族性良性慢性天疱瘡の臨床調査票についてのレビューを行い「REDCap」を使用して症例報告書を構築した。構築したシステムに対して実運用が可能かの検討を行う為、テストデータを登録し、入力や運用についての検討も実施した。

C. 研究結果

令和2年度は、本研究班で研究する皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患、8疾患群（22疾患）について、厚生労働省政策研究を中心にさまざまな臨床研究を進めた結果、多くの研究結果と研究成果が得られた。

まず、多くの疾患で、厚生労働省担当者、医療関係者、患者への医療情報提供などで厚生労働省政策に貢献した。また、令和2年度も、日本皮膚科学会などと連携し、一部の疾患の診断基準と重症度分類を改定した。さらに、今までに大多数の疾患においてアンケート票などを用いた全国疫学調査などの疫学研究を進めてきたが、一部の疾患では、さらに二次調査あるいは再調査を行った。さらに、多くの疾患について、臨床ガイドラインの作成を開始し、化膿性汗腺炎、掌蹠角化症、穿孔性皮膚症について日本皮膚科学会と連携して診療ガイドラインを作成し、日本皮膚科学会雑誌およびJournal of Dermatologyに診療ガイドラインを発表した。また、この化膿性汗腺炎、掌蹠角化症、穿孔性皮膚症の3疾患について指定難病疾病追加の申請を行った。

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

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

コケイン症候群

今年度CSの紹介件数は、XPとは違いほぼ例年通り4例であり、いずれも光線過敏症ではなく発育障害などを主訴に検査依頼（いずれも小児科より）があった。その中で今回は1例のCS（CSA）を確認した。COVID-19の影響で、過去にCSと診断した2症例の再診キャンセルがあり臨床的フォローが出来なかった。

家族性良性慢性天疱瘡、ダリエ病
家族性良性慢性天疱瘡、ダリエ病に有効と思われる各種の治療法について検討した。

化膿性汗腺炎

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

令和2年12月までに16施設63名の患者のデータを収集した。男性49名、女性14名であり、平均年齢44.41±11.49歳であった。11名に家族歴があった。平均罹病期間は168.7±135.5か月であった。Hurley重症度分類はI：8名、II：21名、III：34名であった。改変Sartoriusスコアは平均90.1±95.4点であった。DLQIは平均9.87±8.78であった。改変Sartoriusスコアは軽度の相関関係があった。SF-36v2の各要素の偏差値の平均値はすべての項目において国民標準値を下回っていた。

化膿性汗腺炎診療の手引き策定委員会

（日本皮膚科学会に所属する医師18名）で診療の手引きを作成した。2021年1月に「化膿性汗腺炎診療の手引き2020」

（葉山惟大、井上理佳、大槻マミ太郎、他、日皮会誌2021;131:1-28）として出版された。

化膿性汗腺炎について指定難病疾病追加の申請を行った。

自己炎症性皮膚疾患

GCDの全国疫学調査の二次調査を施行し、結果をまとめた。

シュニツラー症候群の全国疫学調査（一次、二次）のまとめを皮膚科学会で発表した。また、NNSの概念を広げ、海外からCANDLEやJMP、PRAASとして報告されている症例をあわせて一つの疾患として診断できる改定診断基準案について、昨年に引き続き国際アレルギー学会で報告した。

高齢発症の再発性炎症性疾患について、シュニツラー症候群が疑われ相談があったが、再発性軟骨炎とむしろスイート症候群に近い皮膚症状から、最近報告されたVEXAS症候群を疑い、UBA1遺伝子について解析中である。

穿孔性皮膚症

後天性反応性穿孔性膠原線維症の組織データは下記である。 μ オピオイド受容体は皮膚生検標本の表皮上中層全体に過発現、Dynorphinはカップ状表皮陥凹周囲の真皮上層に過発現していた。 κ オピオイド受容体、 β Endorphinに異常所見はなかった。 μ 受容体は搔痒を誘発するので表皮での過発現は、本疾患の特徴である搔痒と関連性が高いことが推測される。一方、Dynorphinは κ 受容体のリガンドであるが、真皮膠原線維や線維芽細胞と関連して、“穿孔”の機序に関連しているかもしれない。

多施設共同臨床研究としてSturge-Weber症候群を疑う臨床所見を呈する成人症例での遺伝子解析と検証を進めている。とくにSturge-Weber症候群の原因遺伝子として同定されたGNAQが対象である。しかし対象患者の確保が困難となっている。

掌蹠角化症

掌蹠角化症について、診療ガイドラインを作成した。さらに、指定難病疾病追加の申請を行った。

ゴーリン症候群・カウデン症候群

第二次全国調査結果をもとにEDC構築を

行った。さらに、多くの症例についての情報をえるために倫理審査をすすめている。

疣贅状表皮増殖異常症（EV）

臨床的にEVと診断された1例につき、遺伝子診断を行った。8つの原因遺伝子すべてを調べたが、病的変異は同定されなかった。

日本皮膚科学会へのガイドライン作成申請が承認され、項目は疾患概略（目的、疾患概念、希少難治性、高発がん性）、診断基準（診断項目、鑑別診断）、重症度分類（皮疹面積、皮疹分布、合併症）、クリニカルクエストョンとした。国内外いずれにおいてもEVのガイドラインは存在せず、診断治療においてエビデンスレベルの高い論文は存在しない。

したがって、診療ガイドラインではなく、診療の手引きとして作成する。

統計的研究とレジストリ構築

レジストリのデータ収集システム

「REDCap」の利用について検討する為、具体的なレジストリ収集項目として、コケイン症候群、及び家族性良性慢性天疱瘡の臨床調査票についてのレビューを行い「REDCap」を使用して症例報告書を構築した。構築したシステムに対して実運用が可能かの検討を行う為に、テストデータを登録し、入力や運用についての検討も実施した。

D. 考察

令和2年度も、本研究班で研究する皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患、8疾患群（22疾患）について、厚生労働省政策研究を中心にさまざまな臨床研究を進めた。

まず、研究の進捗、研究結果、問題点などについて、まず、総括的に考察する。

すなわち、令和2年度も、指定難病を中心に多くの疾患について、厚生労働省担当者、医療関係者、患者への医療情報提供などで厚生労働省政策に貢献でき

た。また、全疾患において、日本皮膚科学会などと連携し診断基準と重症度分類を作成・改定した。さらに、大多数の疾患において、全国疫学調査などの疫学研究を施行した結果、我が国の患者状況を把握することができた。この情報は以下にのべるレジストリ作成にも有用なものとなった。

さらに、多くの疾患について臨床ガイドラインの作成を開始した。その結果、化膿性汗腺炎、掌蹠角化症、穿孔性皮膚症については、日本皮膚科学会と連携して診療ガイドラインを作成し、日本皮膚科学会雑誌とJournal of Dermatologyに掲載することができた。さらに、この化膿性汗腺炎、掌蹠角化症、穿孔性皮膚症の3疾患について指定難病疾病追加の申請を行った。

指定難病のコケイン症候群と家族性良性慢性天疱瘡については、医療統計学を専門とする研究分担者の新谷歩先生のご指導のもと、REDCapシステムを用いたレジストリを作成すした。今後、他の多くの疾患についても、REDCapシステムを用いたレジストリ作成を進める。同時に、多くの疾患について、生体資料などのレポジトリを拡充できた。

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

コケイン症候群

COVID-19 全国蔓延のもと小児全体で外出の機会が減り、また皮膚科への受診控えの影響もあり、当科ではすべての光線過敏症患者の新患数が激減した。特に光線過敏症状が重篤なXP 検査依頼数は激減し、例年の2割程度であり、予約再診のキャンセルが多い状況であった。一方でCS 検査依頼はほぼこれまで通りであったが、XP 同様再診患者の受診キャンセルがみられた。現状が続けばWith コロナ時代のCS 患者の診療形態の再考（遠隔診

療、患者居住地のクリニックとのさらなる密な連携など）が必要となる。

家族性良性慢性天疱瘡・ダリエ病
家族性良性慢性天疱瘡・ダリエ病の両疾患について各種の治療法の検討を行った。

家族性良性慢性天疱瘡・ダリエ病は病理病態から治療法、患者ケアまで、多くの共通点や共通した問題点があるが、現在、家族性良性慢性天疱瘡のみが指定難病となっており、ダリエ病の患者の強い要望もありダリエ病の指定難病認定も待ち望まれている。

化膿性汗腺炎

患者背景は海外と比べると男性優位である、重症が多い傾向があるなど以前の研究と同様であった。DLQI は平均 9.87 ± 8.78 と他の皮膚疾患（蕁麻疹： 4.8 ± 5.1 、アトピー性皮膚炎： 6.1 ± 5.5 、尋常性乾癬： 4.8 ± 4.9 、Itakura A et al. J Dermatol. 45: 963-70, 2018 より引用）と比べて高値であった。重症度スコアである改変 Sartorius スコアとは相関関係があり、重症な患者ほどQoL が障害されていることが示唆された。

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

本邦においてはじめて化膿性汗腺炎の診療の手引きを作成した。本邦でのエビデンスが乏しいため今後の改定が必要である。また海外と患者背景が異なるため、生活習慣なども考慮に入れる必要がある。

自己炎症性皮膚疾患

令和2年度は主に、昨年対象疾患に加わった顆粒状C3皮膚症について全国皮膚科疫学調査の二次調査を行い、集計と解析を行った。臨床的には多彩である事が

予想されていたが、「好中球を主体とし好酸球・リンパ球を混じる炎症細胞浸潤をともなう表皮下水疱・浮腫と液状変性」という診断基準案の記載に対して表皮内水疱を呈する症例が表皮下水疱を呈する症例と同程度あり、浸潤細胞も好酸球とリンパ球が多く好中球はむしろ少ないことが判明した。また、「蛍光抗体直接法で表皮基底膜部におけるC3とC5b-9の顆粒状沈着の他には免疫グロブリンや他の補体成分の沈着を認めない」という診断基準案の記載に対して表皮細胞間や血管壁へのC3沈着や表皮基底膜部や核へのIg沈着を認めた症例も少なからず認め、バリエーションをどこまで認めるか、疾患概念の確立から見直しを迫られる結果となった。むしろ、症例レジストリと生体試料のレポジトリの構築を進め、表皮基底膜部のプロテオミクスなどにより病態解明を進める事で、疾患概念を確立する必要があると考える。

また、難病適応となっている自己炎症性皮膚疾患の遺伝子検査が保険適応となったことから、相談症例に対して研究での遺伝子解析はそれらで診断できない症例に限定することとなったが、VEXAS症候群のような疾患が今後も増える事が予想され、遅発例についてもモザイク変異を含め積極的に検討していきたい。

穿孔性皮膚症

穿孔性皮膚症の特に反応性穿孔性膠原症は、掻痒が特徴であるが、その機序に内因性オピオイドが関与するデータとなった。今後は、ケラチノサイトに μ オピオイド受容体を直接、導入した細胞株を作成し、検証をすすめる。

スタージ・ウェーバー症候群におけるGNAQ遺伝子変異の検証から、疾患概念の再編がすすむかもしれない。

掌蹠角化症

掌蹠角化症に関して、9種のクリニカルクエスチョンについて推奨文、同意度、推奨度を決定することができた。これらの結果は、臨床の現場で掌蹠角化症の患

者を診察・加療するとき役立つものと考えられる。

ゴーリン症候群・カウデン症候群
ゴーリン症候群・カウデン症候群についての診断基準、重症度分類の有用性を検討するためには、より多くの情報を用いることが必要である。小児慢性特定疾病データベースの利用をめざしている。

疣贅状表皮増殖異常症

疣贅状表皮増殖異常症症例は非常にまれなため、遺伝子変異検索症例を収集するのが困難である。しかし、診断されていない症例が潜在していると考えられる。

統計学的研究とレジストリ構築

希少疾患の場合であっても、Web上でデータの入力が可能なREDCapを使用したデータ収集システムを構築することが可能ではあるが、希少疾患の場合、どの施設で症例が発生するのか事前に予想する事が出来ず、入力についての周知であったり、新規症例を入力する為の倫理委員会の承認の手続が煩雑である点が今後の課題となる。その為、それぞれの疾患についてのカバーシートのような症例が発生した時に登録する事ができる入力画面を準備する事が有用であることが判った。

E. 結論

令和2年度に、本研究班で研究する皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患、8疾患群（22疾患）について、上記のように、厚生労働省政策研究を中心にさまざまな臨床研究を進めた結果、多くの成果上げることができた。

令和2年度も年間を通じて、指定難病を中心に多くの疾患について厚生労働省政策に貢献できた。また、全疾患についてほぼ完成に近い診断基準・重症度分類を策定することができた。さらに、大多数の疾患において全国疫学調査などの疫学研究を施行した。その結果、それらの疾患について、我が国の患者数、診断

法、診断の困難性、治療方法、QOLなどの状況を把握することができ、これらの情報は、今後の厚生労働省政策に重要と考えた。さらにいくつかの疾患については、レジストリを作成し、さらに、レポジトリも拡充できた。これらも今後のいろいろな研究に有用となる。

さらに、多くの疾患について診療ガイドラインの作成を開始することができた。特に化膿性汗腺炎、掌蹠角化症、穿孔性皮膚症については、日本皮膚科学会と連携して診療ガイドラインを作成し、日本皮膚科学会雑誌並びにJournal of Dermatologyに掲載した。この化膿性汗腺炎、掌蹠角化症、穿孔性皮膚症の3疾患については、指定難病疾病追加の申請を行った。

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

コケイン症候群 (CS)

今後も引き続きCSの診断センターを維持していく予定であるが、初診症例、再診症例の受診控えがないよう、COVID-19蔓延の早期の終息に期待したい。2021年度以降も引き続きCS症例を蓄積して、CS各群における遺伝型・表現型関連を検討する。REDCapを用いたCS患者レジストリーシステムはすでにテンプレートが完成しており、2021年度から本格的にCS症例のレジストリを稼働させたい。CS患者家族会の発展に寄与できるようなサポート体制も引き続き行っていきたい。

家族性良性慢性天疱瘡・ダリエ病

家族性良性慢性天疱瘡・ダリエ病について、エビデンスレベルの評価と臨床カルクエスチョンに基づいたHHDとDDの診療ガイドライン策定のために、両疾患で共通する新規治療について一般的治療法とともに評価し、病態の解明につながる知見や将来的な課題について検証した。

近年、治療の進歩にオープンなガイド

ラインが求められており、症例報告のエビデンスに着目し、新規治療薬の作用点を手掛かりに発症のキー分子を探索する方向性を示すことが重視されている。HHDとDDについても、個別ガイドラインを並行して策定することによって、類縁疾患に対する新規治療の効果の比較などが可能となり、より効率的なアプローチとなるのではないかと考えられる。

化膿性汗腺炎

化膿性汗腺炎患者のQoLをアンケート調査を通じて調べた。DLQIとSF-36v2のQoL尺度では化膿性汗腺炎患者のQoLが低いことが分かった。今後、入浴など日本人の生活習慣に基づいた調査が必要である。

今後、本邦におけるエビデンスを収集し診療の手引きを改定しガイドラインの作成を目指す。

自己炎症性皮膚疾患

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

穿孔性皮膚症

キルレ病、穿孔性毛包炎、反応性穿孔性膠原症、蛇行性穿孔性弾力線維症の4疾患および包括した穿孔性皮膚症は、稀な疾患として対応され、十分な考察が行われてこなかった。しかし、実臨床ではしばしば遭遇し、治療に難渋する皮疹や搔痒などが、患者のQOLを著しく低下させている。本穿孔性皮膚症班の検討によって、機序解明、必要な検査、効果的なエビデンスに基づいた治療へと繋がる。

ステージ・ウェーバー症候群における遺伝子異常の検討、特にすでに獲得された標本のGNAQ遺伝子変異を検証し、疾患解明へのアプローチとする。

掌蹠角化症

掌蹠角化症の治療について推奨文を作成

しそれらの同意度ならびに推奨度を決定した。

ゴーリン症候群・カウデン症候群
ゴーリン症候群・カウデン症の診断基準
および重症度分類案の有用性を統計学的
に検討するために、EDC構築をすすめ
た。

疣贅状表皮増殖異常症
疣贅状表皮増殖異常症は症例の蓄積が不
十分であり、さらなる症例の収集が必要
である。正確な臨床診断のためにガイド
ライン作成が急務と考えられる。

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

F. 健康危惧情報
なし

G. 研究発表

1. 論文発表 (英文)

1, Slutsky Bank E, Baniel A, Shehadeh W, Gat A, Matz H, Ishii N, Hashimoto T, Sprecher E, Zeeli T. Bullous pemphigoid distributed above the injury level in a paraplegic patient. *Clin Exp Dermatol.* 45(4):531-533, 2020. doi: 10.1111/ced.14162. PMID: 31944365

2. Shirai T, Kiniwa Y, Ishii N, Hashimoto T, Senoo Y, Urushihata K, Ashida A, Okuyama R. Paraneoplastic pemphigus associated with Waldenström's macroglobulinemia. *J Dermatol.* 47(5):e200-e201, 2020. doi: 10.1111/1346-8138.15289. PMID: 32103535

3. Sadik CD, Schmidt E, Zillikens D, Hashimoto T. Recent progresses and perspectives in autoimmune bullous diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 145(4):1145-1147, 2020. doi: 10.1016/j.jaci.2020.02.020. PMID: 32272983

4. Qian H, Cao Y, Sun J, Zu J, Ma L, Zhou H, Tang X, Li Y, Yu H, Zhang M, Bai Y, Xu C, Ishii N, Hashimoto T, Li X. Anti-human serum albumin autoantibody may be involved in the pathogenesis of autoimmune bullous skin diseases. *FASEB Journal.* 34(6):8574-8595, 2020. doi: 10.1096/fj.201903247RR. PMID: 32369236

5. Hayama K, Fujita H, Hashimoto T, Terui T; Japanese HS Research Group. Questionnaire-based epidemiological study of hidradenitis suppurativa in Japan revealing characteristics different from those in Western countries. *J Dermatol.* 47(7):743-748, 2020. doi: 10.1111/1346-8138.15378. PMID: 32441411

6. Yoshikawa M, Takeichi T, Taki T, Hayakawa F, Ishii N, Hashimoto T, Muro Y, Akiyama M. A case of pemphigus with anti-desmoglein 3 and anti-desmocollin 2 and 3 autoantibodies, associated with follicular lymphoma and bronchiolitis obliterans. *Eur J Dermatol.* 30(4):424-425, 2020. doi: 10.1684/ejd.2020.3812. PMID: 32644047

7. Tani N, Yoshida Y, Goto H, Ishii N, Hashimoto T, Yamamoto O. Bullous pemphigoid exacerbation associated with reactivation of herpes simplex virus infection. *Eur J Dermatol*30(4):429-431, 2020. doi:

10.1684/ejd.2020.3809. PMID: 32969804

8. Odani K, Itoh A, Yanagita S, Kaneko Y, Tachibana M, Hashimoto T, Tsutsumi Y. Paraneoplastic Pemphigus Involving the Respiratory and Gastrointestinal Mucosae. *Case Rep Pathol.* Jun 17;2020:7350759, 2020. doi: 10.1155/2020/7350759. PMID: 32685228.

9. Kaibuchi-Ando K, Sugiura K, Muro Y, Takahashi Y, Kojima S, Ishii N, Hashimoto T, Akiyama M. Successful treatment with intravenous immunoglobulin and rituximab for bronchiolitis obliterans associated with paraneoplastic pemphigus. *J Dermatol.* 47(10):e368-e370, 2020. doi: 10.1111/1346-8138.15496. PMID: 32656784

9. Kokubu H, Nishikawa J, Kato T, Mukaisho K, Hayashi D, Tateishi C, Tsuruta D, Hashimoto T, Tanaka T, Fujimoto N. Paraneoplastic Pemphigus Mimicking Toxic Epidermal Necrolysis Associated with Follicular Lymphoma: Possible Pathological Role of CD8 T Cells. *Acta Derm Venereol.* 100(14):adv00204, 2020. doi: 10.2340/00015555-3557. PMID: 32516424

10. Wozniak K, Jakubowska B, Kalinska-Bienias A, Hashimoto T, Ishii N, Kowalewski C. Diagnosis of autoimmune subepidermal bullous diseases with mucous membrane involvement based on laser-scanning confocal microscopy. *Eur J Dermatol.* 30(5):516-523, 2020. doi: 10.1684/ejd.2020.3765. PMID: 32972911

11. Kowalewski C, Hashimoto T, Joly P. Editorial: Autoimmune Blistering Diseases. *Front Immunol.* 11:1614,

2020. doi: 10.3389/fimmu.2020.01614. PMID: 32793239

12. Shimokata-Isoe M, Munetsugu T, Okuzawa M, Hirose M, Ishikawa T, Koga H, Ishii N, Hashimoto T, Satoh T. Atypical pemphigus with anti-desmocollin 2 and 3 antibodies, initially presenting as pemphigus vulgaris with anti-desmoglein 3 antibodies. *Eur J Dermatol.* 30(4):417-418, 2020. doi: 10.1684/ejd.2020.3819. PMID: 32808594.

13. Solimani F, Meier K, Zimmer C, Hashimoto T. Immune serological diagnosis of pemphigus. *G Ital Dermatol Venereol.* 2020 Nov 23. doi: 10.23736/S0392-0488.20.06788-7. PMID: 33228340

14. Okubo R, Hayashi S, Kaminaga T, Koike M, Hamasaki Y, Ishii N, Hayashi D, Tateishi C, Tsuruta D, Hashimoto T, Igawa K. A case of bullous systemic lupus erythematosus presenting both IgG and IgA autoantibodies for collagen VII. *Int J Dermatol.* 59(7):e260-e262, 2020. doi: 10.1111/ijd.14940. PMID: 32424810

14. Querol-Cisneros E, Moreno-Artero E, Rodríguez-Garijo N, Tomás-Velázquez A, Querol I, Ishii N, Hashimoto T, España A. Bullous pemphigoid without detection of autoantibodies in a patient with psoriasis under ustekinumab. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2020 Aug 2. doi: 10.1111/ddg.14199. Online ahead of print. PMID: 32743906.

16. Ignasi Marti-Marti, Constanza Riquelme-Mc Loughlin, Priscila

Giavedoni, Carmen Martínez, Norito Ishii, Takashi Hashimoto, José M. Mascaró Jr., Autoimmune bullous diseases following hematopoietic cell transplantation, *Int J Dermal* 2021, 60, e80-e119

17. Maki N, Hashimoto T, Yamada T, Ishii N, Tsuruta D, Demitsu T. A case of pemphigoid with IgG antibodies to BP180 C-terminal domain and laminin gamma-1 (p200) developed after pneumococcal vaccination, *J Dermatol*. 2021;48(1):101-105. doi: 10.1111/1346-8138.15626.

18. Kakehi Y, Miyagawa F, Ogawa K, Hashimoto T, Asada H. A case of anti-laminin γ 1 pemphigoid associated with ulcerative colitis and acquired perforating dermatosis, *J Dermatol*, 2020 Sep 27. doi: 10.1111/1346-8138.15624. Online ahead of print. PMID: 32981121

19. Hashimoto T. Pathogenic role of ST18 in pemphigus vulgaris, in press, 210224
Article ID: BJD19883
Article DOI: 10.1111/bjd.19883
Internal Article ID: 17024187
Article: Journal: *British Journal of Dermatology*

和文

1. 高澤摩耶, 梅本尚可, 山田朋子, 川瀬正昭, 石井文人, 橋本 隆, 出光俊郎: エホバの証人信者に発症した後天性表皮水疱症の1例. *皮膚科の臨床* 2020;62(11):1575-1580.

2. 掌蹠角化症診療の手引き作成委員会, 米田耕造, 久保亮治, 乃村俊史, 山本明美, 須賀 康, 秋山真志, 金澤伸雄, 橋本隆: 掌蹠角化症診療の手引き. *日本皮膚科学会雑誌* 2020;130(9):2017-2029.

3. 米田耕造, 久保亮治, 乃村俊史, 山本明美, 須賀 康, 秋山真志, 金澤伸雄, 橋本 隆: 掌蹠角化症診療の手引き. *日本皮膚科学会雑誌* 2020;130(9):2017-2029.

4. 橋本 隆, 金澤伸雄, 井上徳光, 鶴田大輔: まるわかり! 自己炎症性疾患. *Monthly Book Derma* 2020;293別刷:63-69.

5. 川島啓道, 飛田泰斗史, 田蒔舞子, 石井文人, 橋本 隆, 福原耕作: LAD-1 に対する IgG 抗体を検出した水疱性類天疱瘡の1例. *臨床皮膚科* 2020;74(4):317-321.

6. 宮下加奈子, 梶原一亨, 尹 浩信, 石井文人, 橋本 隆: リナグリプチン内服中に生じた限局性類天疱瘡の1例. *臨床皮膚科* 2020;74(11):865-869.

7. 星野友美, 青島正浩, 石井文人, 橋本隆, 戸倉新樹: 【戸倉新樹セレクショントクラテスの教え】(Part4.) 注目疾患の特異な臨床像(case18) 濾胞性リンパ腫随伴性天疱瘡 びらん性病変部のCMV感染を伴った例. *Visual Dermatology* 2020;19(3):294-297.

2. 学会発表

1. 齊藤剛史, 本間 大, 林 圭, 山本明美, 石井文人, 橋本 隆: IgG/IgA 天疱瘡の1例 第423回日本皮膚科学会北海道地方会(Web開催):2020.9.27

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし