

令和2年度厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
分担研究報告書

表皮水疱症の全国疫学調査二次調査結果(臨床疫学像:基本属性)

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

研究要旨

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

A. 研究目的

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

B. 研究方法

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

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

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

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

(倫理面への配慮)

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

C. 研究結果と D. 考察

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

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

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

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

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

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

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

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

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

E. 結論

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

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

参考文献

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

謝辞

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

F. 健康危険情報

(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

G. 研究発表

1. 論文発表

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

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

図1 表皮水疱症の性年齢別分布(調査時)

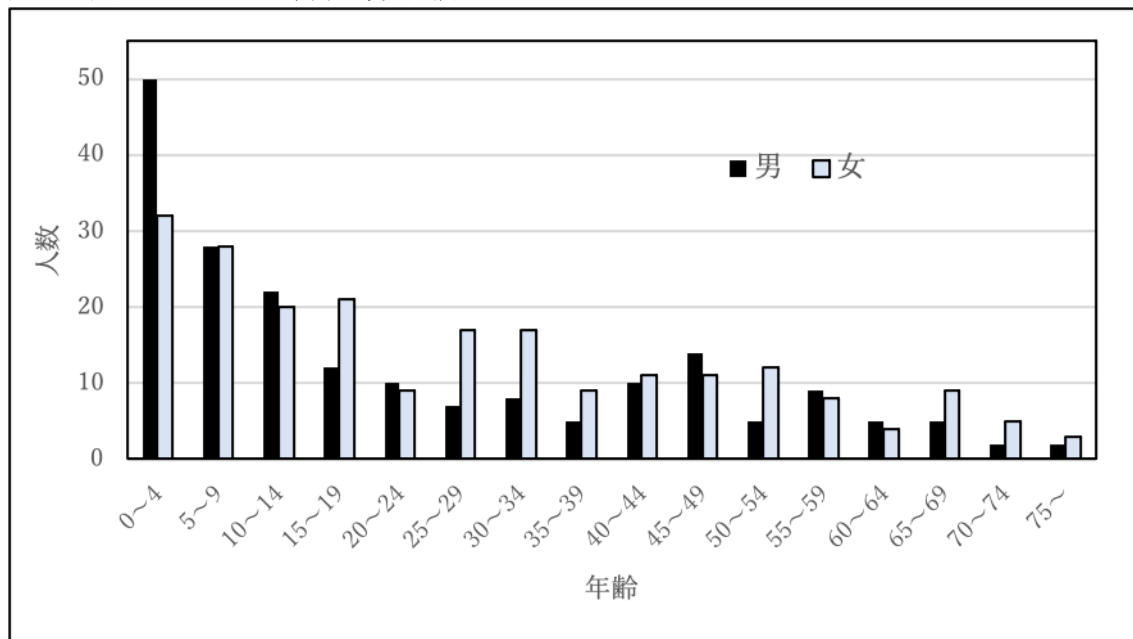


図2 表皮水疱症の性年齢別分布(発症時)

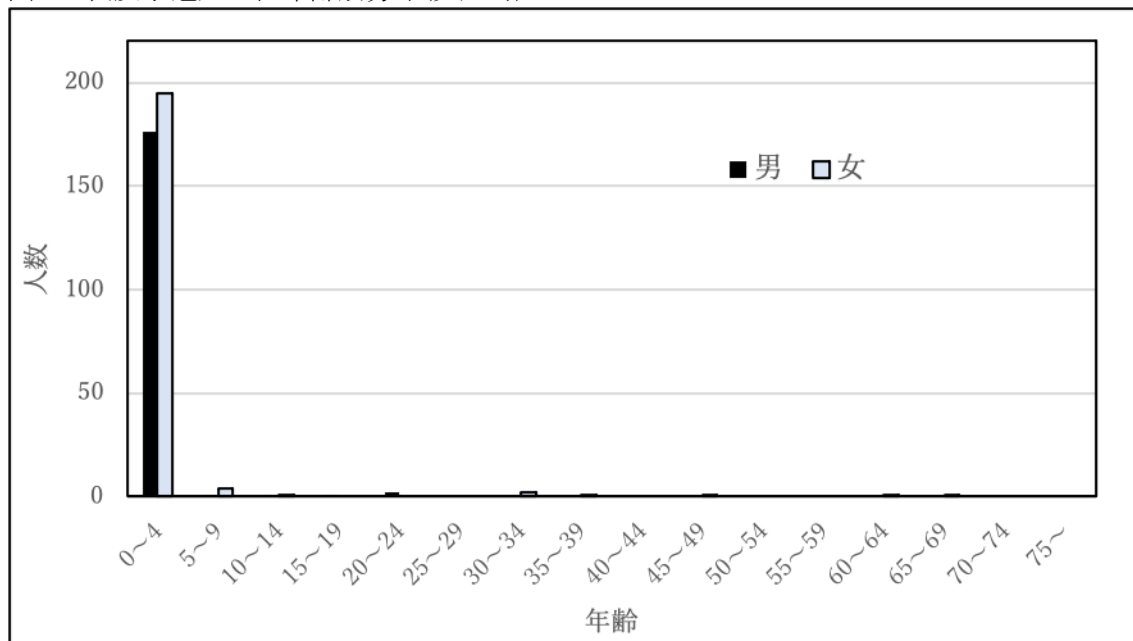


表1 表皮水疱症の性別病型別症例数と割合

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

性別不明を除く

表 2 表皮水疱症の性別病型別家族歴の有無

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

表 3 身障者手帳の有無

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

表 4 病型別重症度(合計スコア)

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

注) スコア不明を除く