

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
総括研究報告書

稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究

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

研究要旨

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

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

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

A. 研究目的

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

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

1. 各疾患群の研究

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

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

ンの最適化に資するエビデンスの構築、診断基準や重症度分類の再評価を行う。

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

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

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

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

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

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

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

2. 共通研究課題

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

B. 研究方法

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

1. 各疾患群の研究

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

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

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

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

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

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

[弾性線維性仮性黄色腫] PXEと診断された

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

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

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

2. 共通研究課題

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

(倫理面への配慮)

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

《名古屋大学》

先天性魚鱗癬における表皮の脂質組成に関する研究(2013-0279)

遺伝性皮膚疾患の網羅的遺伝子解析(2016-0412)

ネザートン症候群患者における臨床症状の経時的観察(2018-0282)

先天性魚鱗癬の診療実態に関する全国調査

(2020-0573)

《川崎医科大学》

川崎医科大学・同附属病院倫理委員会承認
番号：3830

《慶應義塾大学》

「稀少難治性皮膚疾患臨床統計調査研究計
画」(承認番号20090016)

「天疱瘡における遺伝的背景の検索」(承認
番号20090066)

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

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

「自己免疫性水疱症患者のQOL調査」(承
認番号20170010)

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

《順天堂大学》

(順大医倫第2019153号、2019年11月11日)

《山形大学》

山形大学医学部倫理委員会の規則に従い、
承認されている。(H29-319)

《長崎大学》

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

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

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

《広島大学》

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

《北海道大学》

「自己免疫性水疱症の発症メカニズムの解
明」(承認番号 医15-025)

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

「DPP4阻害薬関連類天疱瘡の実態調査」
(承認番号 自018-0018)

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

《日本大学》

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

《山口大学》

本研究は山口大学倫理委員会の承認を得て

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

《弘前大学》

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

C. 研究結果

1. 各疾患群の研究

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

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

[類天疱瘡(後天性表皮水疱症を含む)]

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2. 共通研究課題

[症例登録と疫学解析] 表皮水疱症の欄にまとめて記載。

D. 考察

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

1. 各疾患群の研究

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

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

[膿疱性乾癬] ①GPP患者のQOL調査では、前回調査結果と比較して改善が見られているが、改善されていない項目も多く、日本国民の平均よりもまだ低い。現在群のすべての下位尺度で生物学的使用者と非使用者の間に統計学的な有意差はなかったが(未発表データ)、初診時の重症度と治療が長期的に患者のQoLにどのように影響するかを調べる必要がある。このためには前向き研究が必要である。今後、これらの結果を踏まえガイドラインの改定を行っていく。②GPPに対する生物学的製剤とGMAの併

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

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

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

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

の解明や重症度・予後予測因子の特定を目指す。

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

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

2. 共通研究課題

[症例登録と疫学解析] 表皮水疱症の欄にまとめて記載。

E. 結論

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

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

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

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表 (令和2年度)

～天疱瘡～

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

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

～類天疱瘡 (後天性表皮水疱症を含む)～

1. 論文発表

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

- ⑤ Aoyama Y., Sugiyama S, Katayama C, Kamiya K. Risk factors for cytomegalovirus reactivation in autoimmune bullous disease patients on immunosuppressive therapy. Australas J Dermatol 60:13528, 2021.

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

2. 学会発表

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

～膿疱性乾癬～

1. 論文発表

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

2. 学会発表

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

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

～表皮水疱症～

1. 論文発表

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

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

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

2. 学会発表

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

～先天性魚鱗癬～

1. 論文発表

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

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

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

2. 学会発表

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

～弾性線維性仮性黄色腫～

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

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

～眼皮膚白皮症～

1. 論文発表

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

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

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

～遺伝性血管性浮腫～

1. 論文発表

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

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

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

2. 学会発表

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

～疫学解析～

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的所有権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし