

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業） 令和3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

研究代表者：橋本 隆 大阪公立大学大学院医学系研究科皮膚病態学 特任教授

研究要旨

令和3年度は、本研究班「皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究」班では、研究代表者の大阪市立大学の橋本隆の総括のもと、9名の研究分担者と多くの研究協力者により、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（告示番号：192）と家族性良性慢性天疱瘡（告示番号：161）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。また、令和3年度は、令和2年度までに完成した疾患の診断基準と重症度分類について必要な改定・更新を行い、一部の疾患では日本皮膚科学会などと連携して再検討した。

さらに、大多数の疾患において全国疫学調査の詳細な検討を行い、全国の患者実態を正確に把握し、一部の疾患では二次調査あるいは再調査を行った。特に令和2年度に診療ガイドラインの作成し、指定難病疾病追加申請を行ったが、採択されなかった化膿性汗腺炎、掌蹠角化症、穿孔性皮膚症については、来年度の指定難病疾病追加の再申請を行うため、令和3年度中に、評価員の指示に従い、詳細な全国疫学調査などの必要な作業を行った。さらに令和3年度中に、家族性良性慢性天疱瘡、ダリエ病、コケイン症候群、疣贅状表皮発育異常症などの疾患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を進めた。来年度、さらに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発表する予定である。

同時に、本研究班で研究する多くの疾患について、確定診断のための各種検索を行った疾患を中心に、渉猟した生体資料などを用いてレポジトリの作成・拡充も進めた。さらに、指定難病のコケイン症候群と家族性良性慢性天疱瘡、さらにゴーリン症候群・カウデン症候群、掌蹠角化症、顆粒状C3皮膚症などについて、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・立石千晴先生の指導のもと、REDCapシステムを用いたレジストリを作成・拡充した。

研究分担者

森脇 真一 大阪医科薬科大学・教授
岩田 浩明 岐阜大学・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「皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究」班の目的は、研究代表者の大阪市立大学の橋本隆の総括のもと、9名の研究分担者と多くの研究協力者により、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22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) (指定難病：告示番号：192)、(2) 家族性良性慢性天疱瘡 (HHD) (指定難病：告示番号：161)、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、計8疾患群、全16疾患である。これらの疾患のうち、指定難病に指定されているコケイン症候群と家族性良性慢性天疱瘡については各種の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、中條・西村症候群 (NNS) (告示番号：268)、クリオピリン関連周期熱症候群 (CAPS) (告示番号：106)、ブラウ症候群 (BS) (告示番号：110)、化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・瘡瘡 (PAPA) 症候群(告示番号：269)、TNF受容体関連周期性症候群 (TRAPS) (告示番号：108)の全身性の遺伝性自己炎症性疾患、5疾患については、この5疾患を主体的に研究する研究班「自己炎症性疾患とその類縁疾患の全国診療体制整備、重症度分類、診療ガイドライン確立に関する研究班 (西小森班)」と連携して皮膚科的な見地から研究を進める。さらにスタージ・ウェーバー症候群(告示番号：157)についても、本疾患を主体的に研究する研究班、「稀少てんかんに関する包括的研究班 (井上班)」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、「原発性免疫不全症候群の診療ガイドライン改訂、診療提供体制・移行医療体制構、データベースの確立に関する研究班 (森尾班)」が研究する原発性免疫不全症候群(告示番号：65)のなかの1疾患であ

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3年度の目的としては、まず一年間を通じて、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22疾患について、日本皮膚科学会などの関連学会と連携して診断基準と重症度分類を作成・改定する。より詳細な疫学調査が必要な疾患について、作成した診断基準と重症度分類を利用したアンケート票送付などにより、患者の実態や患者・家族のQOL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、多くの疾患、特に、家族性良性慢性天疱瘡、ダリエ病、コケイン症候群、疣贅状表皮発育異常症などについて、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、昨年度、指定難病の疾病追加申請を行ったが採択されなかった化膿性汗腺炎、掌蹠角化症、反応性穿孔性皮膚症については、さらに詳細な全国調査を進めて全国の患者実態を確認した後、再度の指定難病の疾病追加申請を目指す。

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、太田恵子先生のご援助と研究協力者の立石千晴先生の参画で 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3年度の研究目的を詳細に記載する。

指定難病であるコケイン症候群

(Cockayne syndrome ; CS) にかんしては、まず指定難病としての政策的作業を進める。また、CSの早期確定診断はCS患者の治療法の決定、患者およびその家族のQOL向上に寄与するため重要である。そのため、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）の早期診断のため、全国からの依頼を受けて、患者検体を用いて解析検査を継続している。また、令和3年度も森脇真一先生が開設したXP・CS診断センターを維持し、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のうち、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。また、本年度は、家族性良性慢性天疱瘡について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る。同時にダリエ病についても診療ガイドライン作成を進める。家族性良性慢性天疱瘡とダリエ病の治療はいまだ確立したものはないが、診療ガイドライン作成を進める中で、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・外用療法薬物療法、レーザー・手術療法、症状悪化の予防的措置などの有効性を検討する。特に、新規の薬物療法および予防的措置としての外用薬や制汗機器の最新知見について検討する。さらに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。

化膿性汗腺炎の本年度の目的の一つは、本邦における化膿性汗腺炎患者の実態を調査するためにさらに詳細な全国疫学調査を行うことである。以前の疫学調査では、化膿性汗腺炎患者の実態調査と患者のQuality of Life (QOL) を行い、患者QOLが著しく障害されていることが判明した。本年度の調査では化膿性汗腺炎患者の皮疹の悪化原因としての生活習慣、特に食生活と入浴習慣についてアンケート調査を行う。さらに、指定難病の疾病追加申請において審査員の指摘があった化膿性汗腺炎患者の詳細な実態を確認するため、全国実態調査の患者実態の結果をさらに詳細に検討し、再度の指定難病の疾病追加申請を目指して作業を進める。

各種自己炎症性疾患のうち、本研究班が主体となって研究する自己炎症性皮膚疾患であるウェーバー・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。また、シュニッツラー症候群についてはカナキヌマブを用いた多施設医師主導治験に役立てるための症例を集積する。顆粒状C3皮膚症については新鮮検体を用いた解析により局所での補体活性化を検証し疾患概念を確立するため、さらに症例と各種検体を集積する。すでに指定難病に指定されている中條・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、主たる研究班である「自己炎症性疾患とその類縁疾患の診断基準、重症度分類、診療ガイドライン確立に関する研究班（西小森班）」と連携して診断基準・重症度分類・診療ガイドラインの改定・策定を行う。また、各種の未診断症例について詳細な遺伝子診断法を施行し、最終的な診断を行う。

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。そのため、本年度の研究目的の一つは、穿孔性皮膚症の発症機序、特にそう痒み発症機序の解明の検討を進めて臨床に役立てることである。また、昨年度、診療ガイドライン委員会（穿孔性皮膚症班と命名）を結成し、日本皮膚科学会と連携して和文と英文の反応性穿孔性皮膚症の診療ガイドラインを作成した。その後、指定難病の疾病追加申請を行ったが、採択されなかった。そのため評価委員の評価に従い更に全国調査を進め、全国の患者の実態を明らかにした上で、再度、指定難病の疾病追加申請を行う。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（井上班）」と連携して診断基準・重症度分類の検証を進める。

掌蹠角化症の研究目的は、その実態解明と新規薬物治療の開発である。昨年度までに、まず、先天性爪甲硬厚症の全国疫学調査を行い、その後、掌蹠角化症の一次全国疫学調査も実施した。さらに、掌蹠角化症の診断基準と重症度分類を作成した。また、EBMの手法を用いて、掌蹠角化症の診療・治療についても検討を加えてきた。前年度は、診療ガイドライン作成委員会を組織し、日本皮膚科学会と連携して、和文と英文の掌蹠角化症の診療ガイドラインを作成した。令和3年度は、今までの研究結果をまとめ、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、昨年度、掌蹠角化症の診療ガイドライン作成後、指定難病の疾病追加申請を行ったが、採択されなかった。そのため評価委員の評価に従い、更に詳細な全国調査により全国の患者の実態を明らかにした上で、再度、指定難病の疾病追加申請を行う。

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。また医療統計学の新谷歩先生、太田恵子先生の指導のもと、研究分担者の鶴田大輔先生と研究協力者の立石千晴先生が中心となって、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。令和3年度は、令和2年度に組織したEVガイドライン作成委員会により、日本皮膚科学会と連携して、EV診療ガイドライン作成の作業を継続する。また、本邦におけるEVの診療実態を知る目的で全国調査も行う。さらに、本症の遺伝子診断も継続する。

上記の全ての疾患について、研究分担者の新谷歩先生と研究協力者の太田恵子先

生、立石千晴先生のご指導のもと、各種の統計学的検討と世界標準とされている

Research Electronic Data Capture

「REDCap」システムを用いたレジストリ構築し、希少難治性疾患のデータの収集・管理を行う。

B. 研究方法

上述の「研究の目的」に記載し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疾患の研究目的に沿って、令和3年度に施行した各種の研究に関する研究方法を以下に述べる。

まず、一年間を通じて、厚生労働省担当者・医療関係者への医療情報提供を行うこと、また、医療関係者・患者からの診断・治療法の問い合わせや遺伝子診断の依頼などに答えることで厚生労働省政策に貢献する。また、本研究班で研究するすべての疾患について、日本皮膚科学会などと連携して、診断基準と重症度分類を改定・更新を行う。さらに、より詳細な実態調査が必要な複数の疾患について、患者の実態、患者・家族のQOL、生活習慣について全国疫学調査を行う。これらの疫学調査などの患者情報を用いて、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・拡充する。同時に、生体資料などのレポジトリの作成・拡充を進める。また、医療統計学専門家である新谷歩先生や川上民裕先生の指導のもと、多くの疾患について、全国疫学調査の結果の各種統計的検討も進める。

さらに、家族性良性慢性天疱瘡、ダリエ病、コケイン症候群、疣贅状表皮発育異常症を中心に多くの疾患で臨床ガイドライン作成の作業を行う。また、昨年度診療ガイドラインを作成し、指定難病の疾病追加申請を行ったが採択されなかった、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、評価委員の指示に従い、さらに全国調査を進めて全国の患者の実態を明らかにした上で、再度指定難病の疾病追加申請を行う。

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)について、指定難病としての厚生労働省政策に関連する作業、すなわち、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を行う。また、患者皮膚由来培養線維芽細胞を用いた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子解析などによる確定診断を継続する。さらに、XP・CS診断センターを維持し、CS患者会の援助も継続する。

家族性良性慢性天疱瘡とダリエ病のうち、指定難病である家族性良性慢性天疱瘡については、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う。また、家族性良性慢性天疱瘡とダリエ病の両疾患の診療ガイドライン策定のために、一般的治療法と最新の治療法について、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評価を行い、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、早期の診療ガイドライン作成を目指す。

化膿性汗腺炎について、化膿性汗腺炎は患者の生活の質(Quality of Life)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。前年度までの研究にて、本邦における化膿性汗腺炎の実態を調査し、海外との患者背景の違いを示してきた。令和3年度は、化膿性汗腺炎の疾患と生活習慣との関連に関する疫学調査のため、新しいアンケート用紙を作成し、日本皮膚科学会の定める臨床研修施設(670施設)に発送する。また、前年度、化膿性汗腺炎の診療ガイドラインを作成し指定難病の疾病追加申請を行ったが採択されなかった。評価委員の指示に従い、令和3年度に、さらに詳細に全国調査を進めて全国の患者の実態を明らかにした上で、再度指定難病の疾病追加申請を行う。

自己炎症性皮膚疾患のうち、シュニッツラー症候群についてはカナキマブを用い

た多施設医師主導治験のため症例を集積する。顆粒状C3皮膚症については、その疾患概念の確立と発症機序の解明の検討に使用する新鮮な血液・皮膚検体の収集のため、症例を取集する。未診断例について各種の遺伝子検査を中心とする診断検査を施行する。さらに「自己炎症性疾患とその類縁疾患の診断基準、重症度分類、診療ガイドライン確立に関する研究」班と連携し、中條・西村症候群などの診断基準改定案を確定するとともに、診療ガイドラインの策定を進める。

穿孔性皮膚症に関しては、作成した診断基準と重症度分類を用いて、4種の穿孔性皮膚症の症例を集積して疫学的に検討する。穿孔性皮膚症はそう痒を伴うことが特徴的であるため、中枢性のそう痒との関与が想定されている内因性オピオイドの検討を行う。本臨床研究を開始するにあたり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ている。また、昨年度、穿孔性皮膚症の診療ガイドラインを作成し、指定難病の疾病追加申請を行ったが採択されなかったため、評価委員の指示に従い、さらに詳細な全国調査を進めて全国の患者の実態を明らかにした上で、再度指定難病の疾病追加申請を行う。スタージ・ウェーバー症候群では、特に顔面の色素斑をもつ患者を主体に、GNAQ遺伝子の遺伝子解析を進める。さらに、統計専門家である川上民裕先生は、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行う。

掌蹠角化症については、症例の収集と全国疫学調査を継続する。また、関連施設と連携して遺伝子検査による診断確定の作業も行う。また、昨年度掌蹠角化症の診療ガイドラインを作成し、指定難病の疾病追加申請を行ったが採択されなかったため、評価委員の指示に従い、さらに詳細な全国調査を進めて全国の患者の実態を明らかにした上で、再度指定難病の疾病追加申請を行う。

ゴーリン症候群とカウデン症候群について、さらに詳細な全国疫学調査を施行して全国の患者実態を把握する。そのために、REDCapシステムを用いたレジストリ構築

を進め、調査結果のデータ収集と管理を行う。

疣贅状表皮増殖異常症(EV)に関しては、組織した診療ガイドライン作成委員会により診療ガイドライン作成を進める。また、EV患者と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、遺伝子変異検索による確定診断を継続する。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ており、被検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遺伝子検査を行う。

本研究班で研究するすべての疾患の統計学的検討とレジストリ構築を行う。統計研究は医療統計専門家である新谷歩先生と川上民裕先生の指導のもと進める。レジストリの構築は、研究分担者の新谷歩先生の指導のもと、研究分担者の太田恵子先生と立石千晴先生により、データ収集システム「REDCap」を利用して進める。構築したシステムの実運用の可能性を検討するために、テストデータを登録し、入力や運用についても検討する。

(倫理面への配慮)

なし

C. 研究結果

令和3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、遺伝子診断を含めた各種の確定診断の施行、患者会のサポート、研究成果の学会や論文発表などで厚生労働省政策に貢献した。また、令和3年度も、日本皮膚科学会などと連携し、多くの疾患の診断基準と重症度分類を改定・更改した。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、さらに詳細な疫学調査を行い全国の患者の実態の把握を行った。

さらに、家族性良性慢性天疱瘡、ダリエ病、コケイン症候群、疣贅状表皮発育異常症を中心に多くの疾患で日本皮膚科学会と連携して診療ガイドラインの作成を進めた。来年度、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する予定である。また、昨年度診療ガイドラインを作成し、指定難病の疾病追加申請を行ったが採択されなかった化膿性汗腺炎、掌蹠角化症、穿孔性皮膚症の3疾患については、評価委員の指示に従い、さらに詳細な全国調査を進めて全国の患者の実態を明らかにした。その結果を加えて、来年度、再度指定難病の疾病追加申請を行う予定である。

レジストリ構築とレポジトリ作成に関しては、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、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の充実を進めた。さらに、掌蹠角化症、顆粒状C3皮膚症、シュニッツラー症候群、疣贅状表皮発育異常症などについてもREDCapシステムを用いたレジストリ作成を開始した。同時に、診断検査を行った疾患を中心に、血液や生検皮膚などの生体資料などのレポジトリを拡充した。

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(CS)の紹介は、小児科から紹介された2例のみであった。その原因として新型コロナウイルス感染症の影響による受診控えが感られる。その2例について研究分担者の森脇真一先生が行った各種検索で、1例についてCSの確定診断をした。CS患者会の支援も継続したが、新型コロナウイルス感染症の影響で、交流会はウェブ開催となった。

家族性良性慢性天疱瘡、ダリエ病に関しては、指定難病である家族性良性慢性天疱瘡については、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。また、家族性良性慢性天疱瘡とダリエ病の両疾患の診療ガイドライン策定のために、一般的治療法と最新の治療法について、エビデンスレベルの評価と臨床カルクエーションに基づいた評価を行った。まず、指定難病である家族性良性慢性天疱瘡病態の診療ガイドライン作成を開始し、現在、日本皮膚科学会と連携して日本皮膚科学会雑誌と Journal of Dermatology への掲載を目指している。来年度、ダリエ病についても診療ガイドライン作成と論文掲載を進める。さらに、家族性良性慢性天疱瘡、ダリエ病の両疾患について、本研究班と関連施設との連携により、遺伝子診断による確定診断を行った。

化膿性汗腺炎に関しては、患者の実態と患者の生活の質 (QoL) のデータを解析統計学的に解析した。その結果、SF-36v2 の解析ではすべての下位尺度の偏差値の平均値が日本人の国民標準値を下回っていた。以上の結果から日本人の化膿性汗腺炎患者は QoL が平均的な日本人と比べ障害されていることが示された。これらの結果を踏まえ、患者の生活習慣と本疾患の関係をさらに詳しく調べるため、食生活と入浴習慣のアンケート調査を行っている。また、昨年度、化膿性汗腺炎の診療ガイドラインを作成し、指定難病の疾病追加申請を行ったが採択されなかった。そのため、評価委員の指示に従い、さらに詳細な全国調査を進めて全国の患者の実態を明らかにした。その結果を加えて、来年度、再度指定難病の疾病追加申請を行う予定である。

本研究班が主体的に研究する自己炎症性皮膚疾患のうち、シュニッツラー症候群についてはカナキヌマブを用いた多施設医師主導臨床試験に役立てるため症例の集積を行った。本研究のための AMED 研究費も採択されたため、来年度から実際の臨床試験を開始する予定である。顆粒状 C3 皮膚症については、全国疫学調査を継続し、全

国の患者を渉猟した。その結果を、REDCap システムを用いたレジストリとするための作業を開始した。また、顆粒状 C3 皮膚症の疾患概念の確立と補体活性化の機序を検討するため、渉猟した患者から、血液、血漿、生検皮膚、水疱内容、水疱底擦過サンプルなど採取した。一部の検体について各種のパイロット実験を開始したが、本格的な検索は来年度に進める予定である。また、未診断だった 2 症例について、E1 ユビキチンリガーゼをコードする *UBA1* 遺伝子の体細胞モザイク変異を確認し、高齢になってスイート病様皮疹とともに再発性多発軟骨炎、間質性肺炎、大動脈炎、骨髄異形成症候群などの全身性炎症をきたす VEXAS 症候群と診断した。さらに「自己炎症性疾患とその類縁疾患の診断基準、重症度分類、診療ガイドライン確立に関する研究」班と連携し、中條・西村症候群の診断基準改定案を確定するとともに、診療ガイドラインの策定を進めた。

穿孔性皮膚症のうち、後天性反応性穿孔性膠原線維症におけるそう痒の発症機序について、 μ オピオイドおよび μ オピオイド受容体を中心に検討を継続した。また、昨年度、穿孔性皮膚症の診療ガイドラインを作成し、指定難病の疾病追加申請を行ったが採択されなかった。そのため、評価委員の指示に従い、全国調査における患者の実態をさらに詳細に検討した。その結果を加えて、来年度再度指定難病の疾病追加申請を行う予定である。また、スタージ・ウェーバー症候群に関しては、皮膚症状を呈する成人症例で *GNAQ* 遺伝子解析と検証を継続した。

掌蹠角化症に関しては、前年度の令和 2 年度に作成した診療ガイドラインについてその妥当性と有用性を検討した。また、前年度に作成した診療ガイドラインをもとに掌蹠角化症の指定難病の疾病追加申請を行ったが採択されなかった。そのため、評価委員の指示に従い、さらに全国調査の結果を詳細に検討し全国の患者の実態を明らかにした。その結果を加えて、来年度再度指定難病の疾病追加申請を行う予定である。

ゴーリン症候群・カウデン症候群に関し

ては、今まで行ってきた全国調査結果を用いて、REDCap システムによるレジストリ構築のための初期作業を行った。すなわち、多くの症例についての情報をえるために必要な倫理審査申請を進め、レジストリ構築のプラットフォームを作成した。

疣贅状表皮増殖異常症 (EV) に関しては、臨床的に EV と診断された 1 例につき、8 つの原因遺伝子について遺伝子診断を行い、病的変異を同定した。また、EV の診療ガイドライン作成のため日本皮膚科学会へガイドライン作成の申請を行い承認されたため、診療ガイドライン作成委員会を組織した。国内外に EV のガイドラインはなく、エビデンスレベルの高い診断治療論文は存在しないため、日本皮膚科学会と相談し、診療の手引きとして作成することとした。診療ガイドラインの疾患概略 (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)、クリニカルクエスチョンについて検討を開始した。

統計的研究とレジストリ構築に関しては、研究分担者の新谷歩先生のご指導のもと、研究協力者の太田恵子先生と立石千晴先生が中心となって、まず、コケイン症候群、家族性良性慢性天疱瘡、ゴーリン症候群、カウデン症候群についてレジストリのデータ収集システム「REDCap」を利用してレジストリ構築を開始した。さらに、ダリエ病、顆粒状 C3 皮膚症、掌蹠角化症、疣贅状表皮発育異常症についても「REDCap」を利用してレジストリ構築作業を開始した。医療統計学の専門家である研究分担者の新谷歩先生と川田暁先生の指導の下に多くの疾患の臨床研究の結果について、統計的検討を進めた。

D. 考察

令和 3 年度も、上述のように、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、厚生労働省政策研究を中心に、診断基準・重症度分類の改定・更新、疫学調査、各種疾患の確定診断検査の施行、疾患発症機序の検

討、診療ガイドライン作成と論文発表、患者会のサポートなど、さまざまな臨床研究を進めた。それらの結果について、研究の進捗、研究結果、問題点などを総括的に考察する。

すなわち、令和 3 年度も、指定難病であるコケイン症候群と家族性良性慢性天疱瘡については、指定難病としての厚生労働省政策上の各種の作業を行った。さらに、指定難病を含めて、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を行い、厚生労働省政策に貢献することができた。また、本研究班が研究するすべての疾患において、日本皮膚科学会などと連携し診断基準と重症度分類を改定・更改した。さらに、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するとともに、今まで行った全国調査の結果をさらに詳細に検討することにより、それらの疾患について、我が国の患者状況をより明瞭に把握することができた。この全国患者状況の情報は以下に述べる、化膿性汗腺炎、掌蹠角化症、穿孔性皮膚症の 3 疾患の再度の指定難病の疾病追加申請とレジストリ作成にも有用なものとなった。

さらに、前年度に診療ガイドラインを作成した化膿性汗腺炎、掌蹠角化症、穿孔性皮膚症の 3 疾患に続いて、コケイン症候群、家族性良性慢性天疱瘡、ダリエ病、顆粒状 C3 皮膚症、掌蹠角化症、疣贅状表皮発育異常症など、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。すでに一部の疾患については、日本皮膚科学会と連携して、日本皮膚科学会雑誌と Journal of Dermatology への掲載の作業を開始している。

また、昨年度診療ガイドラインを作成し、指定難病の疾病追加申請を行ったが採択されなかった、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、評価委員の指示に従い、さらに詳細に全国調査を進めて全国の患者の実態を明らかにした。その結果を加えて、来年度、再度指定難病の疾病追加申請を行う予定である。

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、研究協力者の太田恵子先生、立石千晴先生により REDCap システムを用いたレジストリの作成を開始した。今後、ダリエ病、顆粒状 C3 皮膚症、掌蹠角化症、疣贅状表皮発育異常症など、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予定である。同時に、多くの疾患について、診断確定のための検索時に渉猟した生体資料などを中心にレポジトリを拡充した。

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 (CS) については、新型コロナウイルス感染症の影響による小児の外出機会の減少と皮膚科への受診控えのため、患者の紹介と診断検査の依頼数は減少した。今後、REDCap システムによるレジストリ構築を進めることにより、本邦の CS 患者の実態の正確な把握と適切な治療方針の決定を進める必要がある。また、指定難病である CS の診療ガイドライン作成が急がれるが、複数の診療科の学会の総意をまとめる作業が遅れている。今後、早期に CS の診療ガイドライン作成を進める予定である。

家族性良性慢性天疱瘡・ダリエ病に関しては、指定難病である家族性良性慢性天疱瘡についても、診療ガイドライン作成が急がれる。そのため、令和 3 年度は、診療ガイドライン作成委員会を組織し、診療ガイドライン作成を迅速に進めた。来年度早々には、日本皮膚科学会と連携して最終の診療ガイドライン作成を作成し、和文・英文論文として発表する予定である。ダリエ病についても、患者の強い要望もあり、指定難病認定が待ち望まれている。令和 3 年度にダリエ病についても診療ガイドライン作成を開始しており、来年度末までには論文発表する予定である。ダリエ病の診療ガイドラインの論文発表後は、迅速に指定難病の疾病追加申請を行う予定である。

化膿性汗腺炎は患者の生活の質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。今までの研究で、欧米に比較して本邦の化膿性汗腺炎患者は男性優位であること、臀部の皮疹が多いことなど、欧米と本邦の化膿性汗腺炎の病態に相違があることが示された。近年、新しい治療法として生物学的製剤のアダリムマブが保険収載されたこともあり、今後、さらに治療法とその効果および生活習慣の影響などの疫学調査が重要になると思われる。そのため、令和 3 年度は食生活と入浴習慣を中心に生活習慣に関するアンケート調査の作業を開始した。その結果を踏まえて、前年に作成した化膿性汗腺炎の診療ガイドラインの改定を進める予定である。また、また、昨年度は採択されなかったが、高額な生物学的製剤の治療の導入のためにも、指定難病の疾病追加申請を行う必要がある。

自己炎症性皮膚疾患に関しては、研究分担者の金澤伸雄先生と研究協力者の神戸直智先生により、シュニツラー症候群についてはカナキヌマブを用いた多施設医師主導治験の作業を開始し、AMED 研究費も獲得した。顆粒状 C3 皮膚症については、全国疫学調査と補体活性化の基礎的研究を進めており、本疾患の疾患概念と発症機序を明らかにしたい。また、各種の全身性自己炎症性疾患についても、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、遺伝子診断を中心に確定診断の作業と継続する。さらに、今後も診断基準、重症度分類、診療ガイドライン策定を進める。

穿孔性皮膚症についても、疫学調査を進めながら、病態解明と新しい治療法の開発の研究も継続する。また、昨年度、指定難病の疾病追加申請を行ったが採択されなかったが、詳細な全国調査の検討結果を加えて、来年度再度指定難病の疾病追加申請を行う。スタージ・ウェーバー症候群については GNAQ 遺伝子変異の検索を継続する。

掌蹠角化症に関しては、今後も、疫学調査による実態解明と新規薬物治療の開発に関する研究を継続する。また、昨年度、指

定難病の疾病追加申請を行ったが採択されなかったが、詳細な全国調査の検討結果を加えて、来年度再度指定難病の疾病追加申請を行う。

ゴーリン症候群・カウデン症候群については、さらに全国疫学調査を継続する。そのデータを REDCap システムを用いたレジストリでまとめることにより詳細なデータの解析を行う。

疣贅状表皮増殖異常症に関しては、遺伝子変異検索を継続するとともに、現在進めている診療ガイドライン作成作業を継続する。また、REDCap システムを用いたレジストリ構築を進める。

統計学的研究とレジストリ構築に関しては、本研究班で研究するすべての疾患について、研究分担者の新谷歩先生と川上民裕先生の参画により的確な統計的研究を進める。また、レジストリ構築については、研究分担者の新谷歩先生を中心に、最終的には、本研究班で研究するすべての疾患について、希少疾患でも Web 上でデータの入力可能な REDCap を使用したデータ収集システムを構築する。

E. 結論

令和3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3年度も、1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、すべての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、さらに詳細な解析を行い、それぞれの疾患の患者の本邦における実態を明らかにすることができた。その結果、本研究班で研究するすべての疾患について、本邦の患者数、地域性、診断の困難性、治療方法、QOL、疾患と生活習慣の関係などの状況を把握することができた。これらの情報は今後の厚生労働省政策に重要

になるものと考えられる。さらに、多くの疾患についてはREDCapシステムを用いたレジストリを作成し、さらに、他の疾患でもレジストリ構築の準備を進めた。同時に、各種診断検査のとき入手した生体試料を用いてレポジトリも拡充できた。これらのレジストリとレポジトリは、それぞれの希少難治性疾患の今後のさまざまな研究に有用となる。

さらに、前年度に化膿性汗腺炎、掌蹠角化症、穿孔性皮膚症について診療ガイドラインを作成したのに続いて、令和3年度も家族性良性慢性天疱瘡、ダリエ病、コケイン症候群、疣贅状表皮発育異常症など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。今後日本皮膚科学会と連携して日本皮膚科学会雑誌並びに Journal of Dermatologyに掲載を目指す。

また、昨年度診療ガイドラインを作成し、指定難病の疾病追加申請を行ったが採択されなかった化膿性汗腺炎、掌蹠角化症、穿孔性皮膚症の3疾患については、評価委員の指示に従い、さらに詳細な全国調査を進めて全国の患者の実態を明らかにしたので、来年度、再度指定難病の疾病追加申請を行う予定である。

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) に関しては、今後、迅速に診療ガイドライン作成を目指す。また、令和3年度に REDCap システムを用いた CS 患者レジストリーシステムを構築したので、来年度から本格的稼働する。来年度以降も引き続き CS の診断検査を継続し、症例を蓄積して、CS 各群における遺伝型・表現型関連を詳細に検討する。今後も引き続き CS の診断センターを維持していくが、受診控えがないよう、新型コロナウイルス感染症の早期の終息に期待したい。CS 患者家族会のサポート体制も引き続き継続する。

家族性良性慢性天疱瘡・ダリエ病に関し

では、令和3年度に家族性良性慢性天疱瘡の診療ガイドライン作成がほぼ終了したので、日本皮膚科学会と連携して早期の論文発表を目指す。また、ダリエ病についても診療ガイドライン作成が進んでいるので、早期の完成と論文化を目指す。また、令和3年度にREDCapシステムを用いた家族性良性慢性天疱瘡・ダリエ病患者のレジストリシステムを構築したので、来年度から本格的稼働する。また、家族性良性慢性天疱瘡・ダリエ病の診療ガイドライン作成時に得られた新規治療薬の開発状況をもとに、来年度、最善の治療アルゴリズムを完成させたい。

化膿性汗腺炎に関しては、前年度まで、患者数、患者および家族のQoLをアンケート調査による全国疫学調査を行ったが、令和3年度は本邦における本疾患と生活習慣との関連の調査を進めた。また、昨年度診療ガイドラインを作成し、指定難病の疾病追加申請を行ったが採択されなかったため、詳細な全国調査検討により全国の患者の実態を明らかにしたので、この結果を加えて、来年度再度指定難病の疾病追加申請を行う予定である。

自己炎症性皮膚疾患に関しては、シュニッツラー症候群についてはカナキヌマブを用いた多施設医師主導治験の作業を進め、顆粒状C3皮膚症についてはさらに詳細な全国疫学調査を行い、新鮮検体を用いた補体活性化の検証による病態解明を進めた。また、未診断だった2症例について、E1ユビキチンリガーゼをコードするUBAI遺伝子の体細胞モザイク変異を確認しVEXAS症候群と診断した。さらに「自己炎症性疾患とその類縁疾患の診断基準、重症度分類、診療ガイドライン確立に関する研究」班と連携し、中條・西村症候群の診断基準改定案を確定するとともに、診療ガイドラインの策定を進めた。これらの研究により、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事が期待される。

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穿孔性皮膚症4疾患に関して全国疫学調査を進めるとともに、特にそう痒について病態解明研究を行った。また、昨年度診療ガイドラインを作成し、指定難病の疾病追加申請を行ったが採択されなかったため、さらに詳細な全国調査を進めて全国の患者の実態を明らかにしたので、その結果を加えて、来年度再度指定難病の疾病追加申請を行う予定である。スタージ・ウェーバー症候群については疾患解明へのアプローチとしてGNAQ遺伝子検査を行った。

掌蹠角化症に関しては、その実態解明と新規薬物治療の開発のため、全国疫学調査を進めるとともに、前年度に作成した診療ガイドラインの更改も兼ねて、掌蹠角化症の新規治療法についても検討を加えた。また、昨年度診療ガイドラインを作成し、指定難病の疾病追加申請を行ったが採択されなかったため、さらに詳細な全国調査を進めて全国の患者の実態を明らかにしたので、その結果を加えて、来年度再度指定難病の疾病追加申請を行う予定である。

ゴーリン症候群・カウデン症候群に関しては、さらに詳細な全国疫学調査を進めた。また、REDCapシステムを用いたレジストリ構築を進めた。

疣贅状表皮増殖異常症に関しては、さらに詳細な全国疫学調査を進めるとともに、各種の原因遺伝子の遺伝子検査による診断確定を行った。また、REDCapシステムを用いたレジストリ構築も進めた。さらに、診療ガイドライン作成委員会を組織し、診療ガイドライン作成を進めた。

統計学的研究とレジストリ構築に関しては、医療統計専門家の研究分担者の新谷歩先生と川上民裕先生の指導により、本研究班で研究するすべて疾患について、各種の統計研究を進めた。また、家族性良性慢性天疱瘡、ダリエ病、コケイン症候群、ゴーリン症候群、カウデン症候群をはじめとする各種の疾患について、REDCapシステムを用いたレジストリ構築を行った。

F. 健康危惧情報

なし

G. 研究発表

1 論文発表

(和文)

1. 見代 佳奈、佐々木 駿、大歳 晋平、石井 文人、橋本 隆、末木 博彦. 抗組織トランスグルタミナーゼ抗体陽性を示した Dühring 疱疹状皮膚炎の 1 例. 皮膚科の臨床, 63 卷(11), 1675, 2021
2. 村上 遥子、吉田 亜希、井上 里佳、須永 真司、岸 晶子、石井 文人、橋本 隆、林 伸和. 濾胞性リンパ腫患者に生じた抗デスモコリン 3 抗体単独陽性天疱瘡の 1 例. 皮膚科の臨床, 63 卷(11), 1670, 2021
3. 新屋 光一郎、佐々木 駿、張田 修平、井藤 遥、中村 華子、北島 真理子、渡辺 秀晃、末木 博彦、石井 文人、橋本 隆. 塩酸バンコマイシンにより誘発された線状 IgA 水疱性皮膚症の 1 例. 臨床皮膚科, 75 卷(10), 779, 2021
4. 野村 史絵、西部 明子、牛上 敢、二ツ谷 剛俊、池村 溪伺、八田 順子、望月 隆、南部 昌之、石井 文人、橋本 隆. Dipeptidyl Peptidase-4 阻害薬長期内服後に発症した抗ラミニン γ 1 類天疱瘡の 1 例. 皮膚科の臨床, 63 卷(2), 219, 2021
5. 栗田 昂幸、日野 治子、岩渕 千雅子、石井 文人、橋本 隆. 結節性痒疹様の臨床像を呈した抗ラミニン γ 1 類天疱瘡 結節型抗ラミニン γ 1 類天疱瘡. 臨床皮膚科, 75 卷(2), 119, 2021

6. 馬場 加那子、石井 健、市村 知佳、橋本 隆、石井 文人、石河 晃. 【最近の水疱症】 抗 BP180 型粘膜類天疱瘡. 皮膚病診療, 43 卷(2), 124, 2021

7. 鈴木 華織、井上 雄介、石井 文人、橋本 隆. 前立腺癌と胆嚢癌を合併した抗ラミニン γ 1 類天疱瘡の 1 例. 皮膚科の臨床, 62 卷(13), 1894, 2021

8. 越後 岳士、碓井 雄大、筒井 清広、中村 聡、石井 文人、橋本 隆. 後天性表皮水疱症の 1 例. 石川県立中央病院医学誌, 43 号, 21, 2021

(英文)

1. Hashimoto T, Tsunoda T, Sato F, Izumi K, Nishie W, Ishii N, Qian H, Li X, Tsuruta D. Two cases of granular C3 dermatosis with intraepidermal neutrophilic and eosinophilic infiltration possibly induced by anti-hypertensive drugs. *Australas J Dermatol.* 2021 May;62(2):e363-e365.
2. Koga H, Teye K, Otsuji Y, Ishii N, Hashimoto T, and Nakama T. Autoantibodies to DEC3 in Pemphigus Exclusively Recognize Calcium-Dependent Epitope in Extracellular Domain 2. *J Invest Dermatol.* 2021 Sep;141(9):2123-2131.e2.
3. Oiso N, Yanagihara S, Tateishi C, Ishii N, Hashimoto T, Tsuruta D, Kawada A. Case of Antiplakin Dermatitis. *JAMA Dermatol.* 2021 May 1;157(5):602-603.
4. Hashimoto T. Pathogenic role of ST18 in pemphigus vulgaris. *Br J*

- Dermatol. 2021 Jun;184(6):1001-1002.
5. Yoneda K, Kubo A, Nomura T, Ishida-Yamamoto A, Suga Y, Akiyama M, Kanazawa N, Hashimoto T. Japanese guidelines for the management of palmoplantar keratoderma. *J Dermatol.* 2021 Aug;48(8):e353-e367.
6. Furukawa H, Omura R, Sugiura K, Kanazawa N, Inoue N, Qian H, Li X, Tsuruta D, Hashimoto T. Granular C3 dermatosis-like immunological manifestation found in a case of acute generalized exanthematous pustulosis: Implication for the mechanism in C3 deposition to the epidermal basement membrane zone. *J Dermatol.* 2021 May;48(5):e238-e239.
7. Li X, Qian H, Natsuaki Y, Koga H, Kawakami T, Chiharu Tateishi C, Tsuruta D, Ishii N, Hashimoto T. Clinical and immunological findings in 55 patients with anti-laminin-332-type mucous membrane pemphigoid. *Br J Dermatol.* 2021 Aug;185(2):449-451.
8. Hashimoto T, Yamagami J, Zone J J. History, Diagnosis, Pathogenesis and Nomenclature in Sublamina Dense-Type Linear IgA Disease. *JAMA Dermatol.* 210406;157(8):907-909.
9. Kawashima N, Nishikawa E, Tsuchisaka A, Hashimoto T, Okuno Y, Hamada M, Ichikawa D, Narita A, Muramatsu H, Nishio N, Kojima S, Muro Y, Takahashi Y. Autoantibodies against the plakin family proteins as a novel marker for chronic graft-versus-host disease of the lung. *Bone Marrow Transplant.* 2021 Sep;56(9):2291-2294.
10. Kawashima H, Kageji R, Hida Y, Goto T, Ishii N, Hashimoto T. Case of pemphigoid with antibodies to BP180 C-terminal domain and $\alpha 3$ subunit of laminin-332 associated with chronic graft-versus-host disease. *J Dermatol.* 2021 Sep;48(9):e447-e448.
11. Hamada T, Ishii N, Koga H, Teye K, Nagata S, Matsuo A, Okada T, Hashimoto T, Nakama T. P. Ulnar deviation with massive palmar keratoderma in epidermolytic ichthyosis. *J Dermatol.* 2021 Sep;48(9):e456-e457.
12. Emtenani S, Ghorbanalipour S, Mayer-Hain S, Kridin K, Komorowski L, Probst C, Hashimoto T, H H. Pas, Męcińska-Jundziłł K, Czajkowski R, Recke A, Sunderkötter C, Schneider W, Hundt E J, Zillikens D, Schmidt E, Ludwig J R, Hammers MC. Pathogenic Activation and Therapeutic Blockage of Fc α R-Expressing Polymorphonuclear Leukocytes in IgA Pemphigus. *J Invest Dermatol.* 2021 Dec;141(12):2820-2828.
13. Hudemann C, Maglie R, Llamazares M, Beckert B, Didona D, Tikkanen R, Schmitt T, Hashimoto T, Waschke J, Hertl M, Eming R. Human Desmocollin 3-specific IgG Antibodies are Pathogenic in a Humanized HLA Class II Transgenic Mouse Model of Pemphigus. *J Invest Dermatol.* 2021 Jul 13;S0022-202X(21)01440-8.
14. Asano A, Nakai K, Hayashi D, Hashimoto T, Tsuruta D. A case of

- delgocitinib-induced anti-LAD-1 IgG-positive, anti-BP180 NC16A IgG-negative bullous pemphigoid in a patient with atopic dermatitis. *Eur J Dermatol*. 2021 Aug 17.
15. Ueo D, Furuhashi M, Sasaki T, Kudoh J, Parry A.D. D, J D. Winter, Sasaki T, Hashimoto T, Tsuruta D, Hatano Y, Fujiwara S. Intragenic copy number variation in mouse epiplakin 1 (Eppk1) and the conservation of the repeat structures in the lower vertebrates. *J Dermatol Sci*. 2021 Sep;103(3):186-189.
 16. Lee Y S, Lee H K, Ishii N, Hashimoto T, Kim H J, Park K, Oh H C. Rare case of bullous pemphigoid occurring on atrophic centers of disseminated superficial porokeratosis lesions. *J Dermatol*. 2021 Nov;48(11):e530-e531.
 17. Maki N, Demitsu T, Nagato H, Okada O, Yoneda K, Hashimoto T, Hasunuma N, Osada S, Manabe M. Symmetrical Skin Lesions on the Gluteal Region in a Patient with Anti-Laminin-332 Mucous Membrane Pemphigoid. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2021 Jul;29(2):105-107.
 18. Minakawa S, Matsuzaki Y, Hashimoto T, Ishii N, Nishie W, Sawamura D. A Case of Possible Concurrence of Dermatitis Herpetiformis and Linear Immunoglobulin A / Immunoglobulin G Bullous Dermatitis. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2021 Jul;29(2):116-117.
 19. Miyagawa F, Ogawa K, Hashimoto T, Asada H. A case of Systemic Lupus Erythematosus with Cutaneous Leukocytoclastic Vasculitis Mimicking Bullous SLE. *Case Rep Dermatol*. 2021 Sep 20;13(3):464-469.
 20. Kitao R, Fukumoto T, Hashimoto T, Izumi K, Jimbo H, Takemori C, Nishigori C. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor-related bullous pemphigoid showing positive autoantibody responses to multiple epitopes. *J Dermatol Sci*. 2021 Sep;103(3):190-192.
 21. Lee SJ, Lee A, Ishii N, Hashimoto T, Choi GS, Kim SC, Kim JH. Clinical outcome and B-cell kinetics in intercellular immunoglobulin A dermatosis treated with rituximab. *J Dermatol*. 2022 Jan;49(1):e22-e23.
 22. Ohata M, Fukumoto T, Hashimoto T, Jimbo H, Nishigori C. The Koebner phenomenon seen in a case of drug-induced granular C3 dermatosis. *Clin Exp Dermatol*. 2022. 47(3): 609-611.
 23. Taketoshi FUTATSUYA, Toshiki FUJII, Akiko NISHIBU, Takashi MOCHIZUKI, Yosuke MAI, Chiharu TATEISHI, Daisuke HAYASHI, Takashi HASHIMOTO, Daisuke TSURUTA, Akira SHIMIZU. False negative for anti-BP180 antibody by chemiluminescent enzyme immunoassay (CLEIA): Dissociation from enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and extended antigen-antibody reaction time. *J Dermatol*, 2022. 49(4): e142-e144.
 24. Landegren N, Ishii N, Guillen A M, Gunnarsson I H, Sardh F, Hallgren Å, Ståhle M, Hagforsen E, Bradley M, Edqvist H-P, Pontén F, Mäkitie O, Eidsmo L, Norlén L, Achour A,

- Dahlbom I, Korponay-Szabó I, Agardh D, Alimohammadi M, Eriksson D, Hashimoto T, Kämpe O. A gene-centric approach to biomarker discovery identifies transglutaminase 1 as an epidermal autoantigen. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021. 118(51):e2100687118.
25. Furukawa H, Ozawa T, Sowa-Osako J, Sakai H, Hashimoto T, Tsuruta D. Clinical, histopathological, and dermoscopic features of melanotic macules of the glans penis. *Our Dermatol Online*. 2021;12(1):86-87.
26. Furukawa H, Sowa-Osako J, Ozawa T, Hashimoto T, Tsuruta D. A case of a long-neglected basal cell carcinoma on the scalp. *Our Dermatol Online*. 2021;12(2):206-207.
27. Hiroki Furukawa, Hisayoshi Imanishi, Junko Sowa-Osako, Toshiyuki Ozawa, Takashi Hashimoto, Daisuke Tsuruta. A case of pagetoid squamous cell carcinoma in situ: Bowen's disease of the glans penis requiring differentiation from extramammary Paget's disease. *Our Dermatol Online* 2021; 12(1): 90-91.
28. Stephanie Goletz, Federica Giurdanella, Maike M Holtsche, Miranda Nijenhuis, Barbara Horvath, Gilles F H Diercks, Detlef Zillikens, Takashi Hashimoto, Enno Schmidt, Hendri H Pas. Comparison of Two Diagnostic Assays for Anti-Laminin 332 Mucous Membrane Pemphigoid. *Front Immunol*. 2021 Nov 25;12:773720.
29. Lei Bao, Jing Li, Farzan Solimani, Dario Didona, Payal M Patel, Xiaoguang Li, Hua Qian, Norito Ishii, Takashi Hashimoto, Michael Hertl, Kyle T Amber. Subunit-Specific Reactivity of Autoantibodies Against Laminin-332 Reveals Direct Inflammatory Mechanisms on Keratinocytes. *Front Immunol*. 2021 Nov 25;12:775412.
30. Qian H, Natsuaki Y, Koga H, Kawakami T, Tateishi C, Tsuruta D, Ishii N, Li X, Hashimoto T. The Second Study of Clinical and Immunological Findings in Anti-laminin 332-Type Mucous Membrane Pemphigoid Examined at Kurume University-Diagnosis Criteria Suggested by Summary of 133 Cases. *Front Immunol*. 2021 Nov 26;12:771766.
31. Koremasa Hayama, Hideki Fujita 1, Takashi Hashimoto, Tadashi Terui. Overall Impairment of Quality of Life in Japanese Patients with Hidradenitis Suppurativa. : Comparison with National Standard. *Acta DermatoVenerol*. 2022 Jan 18;102:adv00632.
32. Qian H, Zhou Z, Shi L, Li H, Liu W, Ai Y, Gao Y, Feng S, Hashimoto T, Li X. Case Report: Variety of Target Antigens During 1 Year Follow-Up of a Patient Initially Diagnosed With Bullous Pemphigoid. *Front Immunol*. 2022 Jan 13;12:825226.
33. Velez Ana Maria Abreu; Upegui-Zapata, Yulieth Alexandra; Valencia-Yepes, Carlos Andres; Upegui-Quiceño, Eduardo; Hong Yi; Florez, Adriana Vargas; Takashi Hashimoto; Howard, Michael S. A new variant of endemic pemphigus foliaceus in Colombia South America. *Our Dermatology Online / Nasza*

2. 学会発表

(国内学会)

1. 日本皮膚科学会福島地方会,
2021.4.29, 角田孝彦、新井陽介、川口
純之介、小関伸、泉健太郎、石井文
人、橋本隆. バルヒディオ配合錠によ
る薬剤誘発性類天疱瘡の1例
2. 第120回日本皮膚科学会総会,
2021.6.10-13, 廣保翔、林大輔、立石
千晴、橋本隆、鶴田大輔. 類天疱瘡の
新規治療
3. 第120回日本皮膚科学会総会,
2021.6.10-13, 角田孝彦、新井陽介、
泉健太郎、西江渉、石井文人、橋本
隆. トラゼンタによる手足型類天疱瘡
の1例
4. 第120回日本皮膚科学会総会,
2021.6.10-13, ニッ谷 剛俊, 藤井 俊
樹, 竹田 公信, 西部 明子, 望月 隆,
清水 晶, 立石 千晴, 林 大輔, 橋本
隆, 鶴田 大輔.
CLEIA 法と ELISA 法による抗
BP180 抗体価に乖離がみられた水疱
性類天疱瘡の1例
5. 日本皮膚科学会近畿皮膚科集談会,
2021.7.11, 松尾彩子, 岩津理世, 佐藤雅
子, 柳原茂人, 遠藤英樹, 大磯直毅, 川田
暁, 大塚篤司, 立石千晴, 橋本 隆, 鶴
田大輔.
LAD-1 に対する IgG 抗体陽性となっ
た粘膜類天疱瘡の1例
6. 日本皮膚科学会南東北地方会,
2021.9.15, 角田孝彦、川口純之介、
小幡仁子、石井文人、橋本隆. 血漿交
換療法中に血小板減少を生じた水疱性
類天疱瘡の1例
7. 日本皮膚科学会東部支部学会, 北海道
札幌, 2021.9.18-10, 谷 直実、山田
七子、石井文人、橋本 隆、山元
修. LAD-1 に対する IgG 抗体を検出
した DPP-4 阻害薬関連水疱性類天疱
瘡
8. 第487回 日本皮膚科学会大阪地方
会, 2021.10.2, 福村恵理奈、大霜智
子、橋本隆、鶴田大輔 (大阪市大) .
Focal Acral Hyperkeratosis の一例
9. 第72回日本皮膚科学会中部支部学術
大会, 奈良県奈良市, 2021.11.21-22,
中谷佳保里、上尾礼子、野村祐輝、植
木瑤子、清原隆宏、橋本 隆. DPP4
阻害薬による抗ラミニンガンマ
1(p200)類天疱瘡の1例
10. 第72回日本皮膚科学会中部支部学術
大会, 奈良県奈良市, 2021.11.21-22, 宮
崎明子、林真未、太田朝子、越智沙
織、長井健悟、井上慎也、冨田尚裕、
林大輔、立石千春、橋本隆、鶴田大
輔. 骨髓異形成症候群と大腸腺腫症を
合併した線状 IgA 水疱性皮膚症の1例
11. The 46th Annual Meeting of the Japanese
Society for Investigative Dermatology, 第
46回日本研究皮膚科学会学術大会, 京
都, 2021.12.3-5, Ken Ishii, Norito Ishii,
Akira Ishiko, Takashi Hashimoto,
Antibodies to desmoglein (Dsc) 3, but not
Dsc1, in pemphigus sera directly block
heterophilic transinteraction between
desmoglein and Dsc.
12. The 46th Annual Meeting of the Japanese
Society for Investigative Dermatology, 第
46回日本研究皮膚科学会学術大会, 京
都, 2021.12.3-5, Rikuma Kitao, Takeshi
Fukumoto, Takashi Hashimoto, Kentaro
Izumi, Haruki Jimbo, Chikako Nishigori,
The presence of multiple epitopes within
BP180 molecule in a case of dipeptidyl

peptidase-4 inhibitor-related bullous pemphigus.

13. The 46th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, 第46回日本研究皮膚科学会学術大会, 京都, 2021.12.3-5, Ai Yoshioka, Takeshi Fukumoto, Marie Ohata, Yumi Aoyama, Koji Kamiya, Takashi Hashimoto, Chikako Nishigori, Cautions for discrepancy between CLEIA and ELISA and the presence of non-pathogenic antibodies are needed in pemphigus management.
14. The 46th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, 第46回日本研究皮膚科学会学術大会, 京都, 2021.12.3-5, Norito Ishii, Kwesi Teye, Hiroshi Koga, Takashi Hashimoto, Takekuni Nakama. Optimization of ELISAs for IgA antibodies in autoimmune bullous skin diseases.
15. 第43回水疱症研究会, 高知県高知市, 2022.1.21-22, 種村智香、川端京子、布谷麻耶、師岡友紀、鶴田大輔、橋本隆. 天疱瘡・類天疱瘡患者の生活体験の実態—日常生活における困惑感と対処の視点から—.
16. 第43回水疱症研究会, 高知県高知市, 2022.1.21-22, 林大輔、鶴田大輔、橋本隆. DPP-4阻害剤による結節性類天疱瘡を疑う一例.

(国際学会)

1. HIFRD, Chengdu, Sichuan, China, 2021.5.8-9, Takashi Hashimoto. The Recent Progress in Diagnostic Methods and the Current Classification in Autoimmune Bullous Skin Diseases.

2. The 15th Dresden Symposium on Autoantibodies, 2021.9.7-10 M.M. Holtsche, N. van Beek, T. Hashimoto, G. Di Zenzo, D. Zillikens, C. Prost- Squarcioni, M. Titeux; A. Hovnanian, E. Schmidt, S. Goletz. Comparison of different assays for serum anti-type VII collagen reactivity of patients with epidermolysis bullosa acquisita

3. The 15th Dresden Symposium on Autoantibodies, 2021.9.7-10 S. Goletz, F. Giurdanella, M.M. Holtsche, A.M. Nijenhuis, B. Horvath, G.F.H. Diercks, T. Hashimoto, D. Zillikens, H. H. Pas, E. Schmidt. Serological diagnosis of anti-laminin 332 mucous membrane pemphigoid using biochip mosaic and footprint immunofluorescence assays .

4. the International Pemphigus Pemphigoid Foundation Scientific meeting Marburg, Germany, 2021.9.19-21, S. Goletz, F. Giurdanella, F. Hübner, M.M. Holtsche, A.M. Nijenhuis, B. Horvath, G.F.H. Diercks, T. Hashimoto, D. Zillikens, H. H. Pas, E. Schmidt. Comparison of two diagnostic assays for the detection of anti-laminin 332 autoantibodies in patients with mucous membrane pemphigoid.

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