

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3年4月1日から令和4年3月31日 (3年計画の2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2年目に当たる本年度は、各疾患で着実に成果が得られてきている。全国疫学調査、QOL調査等による科学的根拠の集積・分析については、新たに免疫チェックポイント阻害剤投与に伴う類天疱瘡の全国実態調査を開始し、表皮水疱症患者のQOLに関する研究が進み、一般日本人との比較において表皮水疱症患者のQOLが有意に低いことがあらためて示された。臨床現場における医療の質の向上のための病態解明研究については、寛解中またはステロイド減量中の天疱瘡患者における血清中の自己抗体の意義を明らかにし、汎発性膿疱性乾癬、先天性魚鱗癬、眼皮皮膚白皮症の遺伝的背景の研究を進め、弾性線維性仮性黄色腫について高解像度末梢骨用定量的CTによる定量化の評価法を検討した。エビデンスに基づいた診療ガイドラインの作成・改訂については、DPP-4阻害薬関連類天疱瘡の診断および標準的治療法を示すためのガイドライン補遺版（案）を作成し、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調査を行った。レジストリの構築についても各疾患で進んでおり、眼皮皮膚白皮症では250症例に到達し、遺伝性血管性浮腫については情報通信技術を利用した患者参加型のレジストリを構築し、我が国における診療の実情を正確に把握し、その課題が明らかになってきている。

新規治療の準備に向けた取り組みとして、本研究班の活動と協調して進められてきたステロイド治療抵抗性の天疱瘡患者を対象としたリツキシマブの医師主導治験が終了し、難治性天疱瘡に対してリツキシマブの保険適用が拡大となった。また、症候性魚鱗癬の一病型であるネザートン症候群を対象とした臨床観察研究を行い、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、ネザートン症候群の毛髪症状と皮膚症状を大きく改善できたことを報告した。天疱瘡、先天性魚鱗癬患者のQOL向上に資する成果と考えられる。

最終年度となる2022年度は、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、全国の実態調査の拡充、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できるような研究活動を展開していく。

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稀少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、オールジャパン体制で取り組んでいく。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. 各疾患群の研究目的

[天疱瘡]

以前の研究から、治療によって天疱瘡の活動性病変を持たなくなった症例でも、約40%で血清中のデスモグレイン (Dsg) に対する自己抗体が検出されることが示されている。そこで本年度は、寛解中またはステロイド減量中の天疱瘡患者において、血清中の自己抗体が陽性となった場合にどのように考えればよいか、という指針を検討する目的で研究を行った。

[類天疱瘡 (後天性表皮水疱症を含む)]

①2017年に「類天疱瘡 (bullous pemphigoid, BP) (後天性表皮水疱症を含む) 診療ガイドライン」を作成して以後、DPP-4阻害薬関連水疱性類天疱瘡

(DPP-4iBP) の報告は増加し、知見が集積されつつあることから、DPP-4iBPの現時点での標準的な診断と治療ガイドラインを提示することを目的とした。

②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。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%との報告もあることから、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ため、国内での状況を把握することを目的に研究を行った。

[膿疱性乾癬]

①日本人の汎発型膿疱性乾癬

(generalized pustular psoriasis : GPP) の患者について遺伝子検査を実施して遺伝子型を決定し、さらに臨床症状や治療経過なども含めて検討を行い、得られた成果を診断基準・重症度分類およびガイドラインの改訂の際に反映させることを目的とした。

②次期ガイドライン作成準備のため、現在の治療実態とガイドラインの普及率を調べるためにアンケート調査を行った。

[表皮水疱症]

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。本研究では皮膚疾患特異的QOL評価法と疾患横断的QOL評価法の両者を聴取し、その相関関係を統計学的に明らかにするとともに、表皮水疱症患者におけるQOLの程度や季節変動を評価すること

を目的とした。本研究は表皮水疱症患者が抱えている日常生活上の困難に関する理解を深め、その研究成果を基にして必要な対策を立案し、行政へとつなぐことを最終的な目標としている。

[先天性魚鱗癬]

本研究の目的は、先天性魚鱗癬の各病型の各症例・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]

本研究では、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。

[眼皮膚白皮症]

日本人における眼皮膚白皮症

(oculocutaneous albinism ; OCA) の頻度は、数万人に1人といわれており、そのために日常診療で遭遇することは比較的稀であり、十分な知識と経験を持っている医療関係者は少ない。しかし、患者に遭遇した時には、診療ガイドラインを参考にするにより、診断・診療、患者への生活指導を適切に行うことが可能となる。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・普及を行い、本症に対する医療レベルの均てん化を行う。

[遺伝性血管性浮腫]

本研究ではより良い (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

[症例登録と疫学解析]

対象疾患の臨床疫学像の確認は当班の方針を決定する上で基本情報であり、ガイドライン作成・改定時の必須情報である。全国疫学調査や指定難病臨床調査個人票データを用いて、各疾患の臨床疫学像を把握する。

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]

2019年1月1日から2020年6月10日までに慶應義塾大学病院皮膚科を受診した天疱瘡患者を、組み入れ基準に従って登録し、臨床症状スコア (PDAI)、血清検査結果、治療内容、転帰等のデータを後方視的に抽出した。また、Dsg3およびデスモコリン3

(Dsc3) 組み換え蛋白で表面をコーティングした磁気ビーズを用いて、その凝集を阻害する効率を評価することにより、尋常性天疱瘡患者の活動期と寛解期の血清中に含まれる自己抗体の水疱作成能力 (病原性) の比較を行った。

[類天疱瘡 (後天性表皮水疱症を含む)]

①難治性疾患政策研究事業の一環として行ったBPを対象とした全国調査結果を勘案し、DPP-4iBPの診断および標準的治療法を示すためのガイドライン補遺版 (案) を作成した。

②ICI関連類天疱瘡の実態把握および診療ガイドラインの最適化に資するデータを収集するため、全国実態調査を計画しており、調査票を作成した。

[膿疱性乾癬]

①山口大学医学部附属病院を受診したGPP、遺伝性血管性浮腫I型および弾性線維性仮性黄色腫の患者および患者の家系のメンバーから末梢血を採取し、ゲノムDNAを抽出した。その後、抽出したゲノムDNAを用いて、各疾患の原因遺伝子のエクソンおよびエクソン・イントロン境界部をPCR法で増幅し、サンガー法で塩基配列を解析した。

②日本皮膚科学会の定める臨床研修施設

(641施設) に汎発性膿疱性乾癬の診療状況、ガイドラインに追加して欲しい項目に関するアンケートを送付する。アンケートは紙ベースで回答し日本大学医学部に返送、またはweb (Survey Monkey)経由で回答いただく。

[表皮水疱症]

Web上で同意を得た18歳以上の表皮水疱症患者を対象に、春、夏、秋、冬の年4回、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2020年夏季よりQOL調査を進めている。2021年夏季までに43名が参加しており、暫定的にその回答結果を分析した。

[先天性魚鱗癬]

2年目となる本年度は、薬剤の治療効果と安全性に焦点をあてた臨床実態調査について、昨年度完了した一次調査票の集計に基づき、二次調査票の発送を行った。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、詳細な臨床情報の検討を行った。

以前我々は、アトピー性皮膚炎類似の皮疹、曲折線状魚鱗癬、陥入性裂毛を特徴とする魚鱗癬症候群であるネザートン症候群の患者群で、食物および環境アレルゲンに対するアレルギー疾患発症のリスクが高いことを報告した (天谷班)。そこで本年度、ネザートン症候群の2症例に、インターロイキン4 (IL-4) /インターロイキン13 (IL-13) 経路を阻害するデュピルマブを投与する臨床観察研究を行い、その薬効と副作用発現の有無を検討した。

[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る。

[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・広報を行った。また、患者

会と連絡を取り合っており、患者会での正しい知識の普及と個別相談に応じた。既に患者会における講演・相談は実績があり、今後も継続する。一方で、我々の施設では、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っていることから、その結果をレジストリに追加した。

[遺伝性血管性浮腫]

大阪大学と共同研究で、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）

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Rituximab治療 Rtx-BD Trial 2」（承認番号20140238）

「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

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)

《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において研究課題名「汎発性膿疱性乾癬の診療状況のアンケート調査」として承認を得て実行した。(承認日:2021年9月27日、承認番号RK-210927-1)

《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とNGの予後を比較すると、プレドニゾロンを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($p=0.004$)。PGで病勢の強い活動期と寛解期が比較できた33例では、全例で寛解期の血清抗Dsg抗体価が

活動期より低下していた。また、Dsg/Dscビーズ凝集解析を用いた病原性評価で、活動期に比べて寛解期の血清では有意にビーズ凝集阻害効率が低下していた($p<0.001$)。ただし、寛解期の血清でも9例中7例で依然として病原性を有しており、抗Dsg抗体の抗体価をそろえて病原性を評価すると、活動期と寛解期ではほぼ同等であることがわかった。

[類天疱瘡(後天性表皮水疱症を含む)]

①全国調査の結果、2016年においてDPP4iBPはBP全体の34.1%あり、non-DPP4iBPより男性に多く、非炎症型皮疹の割合が高いことが示された。また治療において17.6%のDPP4iBPは、DPP-4iの摂取を中止した後、全身性コルチコステロイドおよび/または補助療法を必要とせずに、自然寛解を達成した。自然寛解に要した期間は、平均 $\pm$ SD2.87 $\pm$ 2.9 monthであった。DPP4iBPはステロイド内服を選択されない傾向にあったが、一方で、DPP4阻害薬内服の有無はBPDAIと抗BP180抗体価に関与せず、DPP4iBPは軽症というわけではなかった。治療法をサポートティブケア(ステロイド内服を使用しない治療)を選択した群と全身性副腎皮質ホルモンおよび/または補助療法を選択した群間で多変量解析したところ、抗BP180 NC16a抗体陽性は全身性副腎皮質ホルモンおよび/または補助療法を必要とするオッズ比は高く2.2であった。一方、DPP4i-BP以外の非炎症性BPでは、副腎皮質ステロイドやアジュバント療法を必要とするオッズ比は、非DPP4i-BP、DPP4i-BPともに0.49と0.26と低かった。DPP-4iとして最も多く使用されたのはビルダグリプチン(37.2%)、次いでリナグリプチン(23.8%)、シタグリプチン(13.8%)、テネリグリプチン(12.3%)であった。ビルダグリプチンやリナグリプチンの使用に伴うBPの症例は、同時期の日本での処方頻度を考慮しても頻度が高い結果であった。

②全国調査のための調査票を作成した。患者の基本情報、自己免疫性水疱症と悪性腫瘍に関して、水疱症治療/経過に関して、皮疹について、検査結果、病理検査結果、免疫学的検査結果、irAEについての各項目で構成されている。

[膿疱性乾癬]

①疱疹状膿痂疹(妊娠を契機に発症したGPP)の患者1名のCARD14遺伝子に、既知のミスセンスバリエーションp.D176Hがヘテロ接合型で同定された。さらに、1名の高齢発症のGPPの患者では、MPO遺伝子に新規のミスセンスバリエーションp.R590Lがホモ接合型で同定された。一方、他の3名に

は、解析した5つの遺伝子のいずれにも変異が同定されなかった。

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、349施設（54.4%）から回答を得た。患者の数は計874名であり、男性406名、女性332名、不明35名であった。病型分類では急性型（von Zumbusch）が736名、疱疹状膿痂疹が31名、稽留性肢端皮膚炎の汎発化が15名、小児膿疱性乾癬が40名、不明が44名であった。診療に際しガイドラインを参考にしているかとの問いに対し（GPP患者を診察している施設のみが回答）、「はい」が183施設、「いいえ」が11施設であった。

GPPの重症度判定に使用している基準は本邦のガイドラインによる基準が120施設、GPPGAスコアが19施設、GPPASIが11施設、Psoriasis Area and Severity Index（PASI）が64施設、いずれも使用していないが29施設であった。（複数回答可）

本邦のガイドラインに戻づく重症度分類では軽症は397名、中等症は59名、重症は37名、不明（本邦の重症度を使用していない含む）は53名であった。

【表皮水疱症】

QOL調査について、2021年夏季までの回答者は43名（女性25名、男性18名）で、女性では30歳代が6名（24.00%）、40歳代が7名（28.00%）、50歳代が4名（14.00%）、男性では、50歳代が7名（38.9%）、30歳代が4名（22.22%）であった。病型では単純型が6名（14.95%）、栄養障害型（優性型）が9名（20.93%）、栄養障害型（劣性型）が20名（46.51%）、栄養障害型（遺伝型不明）が4名（9.3%）、接合部型が4名（9.40%）であった。

一般日本人のWHO-QOL26として、WHO-QOLプロジェクトで公開されている公知データと表皮水疱症患者の比較では、全体平均、全体的なQOL、全体的な健康状態、身体的領域、心理的領域、環境領域ではいずれの場合においても表皮水疱症患者の平均値が低い結果であった。

【先天性魚鱗癬】

本邦で初めてとなる、*AP1B1*遺伝子変異によるMEDNIK(mental retardation, enteropathy, deafness, peripheral neuropathy, ichthyosis and keratoderma)-like症候群を同定し、報告した。さらに、ネザートン症候群の2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、

毛髪症状と皮膚症状を大きく改善できたことを報告した。

【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たほか、ガイドラインの英訳化を行い、レジストリの再編集、抗石灰化タンパクの解析を行った。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3症例の撮影を終了した。トランスクリプトーム解析では3例の

RNAseqを終了しているが、リード数が少なくGene Ontology（GO）解析には至っていない。

【眼皮膚白皮症】

1. 日本皮膚科学会総会、同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、普及を行った。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メールにて連絡を取り合い、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、遺伝子診断を実施した症例が24名増え、合計250症例になった。

【遺伝性血管性浮腫】

2021年3月まででは、24名より登録申し込みがあり、13名は主治医からの確認が終了し本登録を行った。これまでに発作の記録は12名から58回分登録されている。どの時間帯にも生じうることがあるが、今回の調査では夕刻や明け方に発作が多い傾向があった。症状出現部位は軀幹に多い傾向があった。消化器症状を伴う症例は約6割みられ、これらの患者は全例腹部の腫脹も自覚していた。発作のうち、38/58回

（65.5%）が治療されていた。治療した場所は自宅が24回（41.4%）を占めた。入院にまでいたった症例はなかった。治療しなかった理由としては、症状が軽いから、医療機関が開いていないから、仕事や学校が休めないからといったものがあつた。使用した薬剤はフィラジル®とベリナート®Pだった。自宅でのフィラジル®自己注射のみで治療が完結した発作は22回

（37.9%）だった。治療開始までの時間はフィラジル®で早い傾向にあつた。完全に回復するまでに要した時間も同様に自宅で

フィラジル®を使用した症例で短い傾向にあった。

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

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】

本年度の研究結果は、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。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、血清抗体価に応じて水疱形成能力も低下していることなどが示唆され、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）】

①全国調査の結果より示されたDPP-4iBPの特徴としては、男性に多く、全体としては炎症型の病型を示すことが多いが非炎症型皮疹の比率は有意に通常のBPと比較して多かった。しかし、DPP-4阻害薬内服の有無は皮疹の重症度に関連しないことも明らかになった。DPP4iBPのマネジメントは、まずDPP4iを中止し、次にBPの重症度に応じてサポータティブケアを行うことで自然寛解に至るか判断する必要がある。炎症性皮疹と抗BP180NC16a抗体陽性は、ステロイド内服および/または補助療法を必要としたオッズ比が高く、非炎症性BPはステロイド内服および/または補助療法を必要としたことに対するオッズ比は低かったため、DPP4阻害薬の経口投与の有無にかかわらず、非炎症性表現型のBP患者では支持療法で寛解に至る可能性があることが示唆された。DPP4iBP患者はステロイドによる耐糖能異常のリスクが高いことを考慮しステロイド内服治療や補助療法を開始前にDPP-4i中止と支持療法を試みることを提案した。全国実態調査の結果はClinical features of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor-associated bullous pemphigoid in Japan: A nationwide retrospe-

ctive observational study.として*J Dermatol*に受理され、本邦における実態調査結果と推奨されるマネジメントのスタンスを国際的に発信した。

調査の結果、DPP-4iBPは、症状や重症度が多様であることが明らかにされたこと、合併症の報告があることを考慮して、過去の文献レビューを行い、ガイドライン補遺版を作成した。非炎症型皮疹を示す割合が多いこと、抗BP180NC16a抗体が陰性の場合に診断をどうするのか、DPP-4iBPと診断したときに治療をどのようにくみたてるのか、標準的な指針を発表した。

②ICI関連類天疱瘡の調査票を作成したので、今後は本調査票を用いてまずは小規模な予備調査を実施する。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。

【膿疱性乾癬】

①本研究の結果は、尋常性乾癬を先行しない疱疹状膿疱疹においても*CARD14*の機能獲得型バリエーションが発症のリスク因子になりうることや、症状は比較的軽症になることなどを示唆している。*MPO*遺伝子の変異については、我々が調べた限りでは過去に日本人のGPP患者での報告はなく、新規性の高い発見といえる。興味深いことに、同遺伝子変異が同定された患者は、過去に何らかの免疫異常を疑わせる既往歴がなく、83歳という高齢でGPPを発症していた。培養細胞での解析上は、変異p.R590Lは完全な機能喪失型であり、過去の知見を踏まえると、もっと若い時期にGPPを発症したり他の免疫異常を来していてもおかしくなかったと思われる。今後、同遺伝子変異の機能に関してのさらなる解析や、患者の皮膚組織における好中球細胞外トラップ(NETs)形成の程度の検討などを行う必要がある。

②GPP患者を治療している施設は回答のあった施設のうち201施設(57.6%)であった。重症度の回答のあった施設での重症度別の患者数では軽症が78.2%(427/546名)であった。また、何らかの生物学的製剤を使用している患者は590名であり65.7%に及んだ。これらのことから本邦では生物学的製剤が積極的に使用されており、疾患コントロールが良好であることを示している。

さらに349施設のうち500床以上の大規模な施設は154施設と44.1%であったが、患者の77.6% (678/874名) は500床以上の施設からの報告であった。このことは生物学的製剤を使用できる施設に患者が集まっていることを示唆している。ガイドラインはGPP患者を診察している施設の94.2%で使用されており、十分に普及していると考えられた。しかしながら本邦のガイドラインによる重症度分類は61.9%の施設でしか使用されておらず普及は不十分であった。

[表皮水疱症]

QOLは、一般日本人との比較において表皮水疱症患者の方が有意に低いことが示された。表皮水疱症がもたらす幅広い困難が如実に反映された結果だと考えられる。症状によるストレスは抑うつ症状等心理面へ影響し、症状や日常生活からくる心理的ストレスは搔痒感を引き起こす等身体面へ影響するといった心身相関により身体・心理領域のQOL低下を招いていると考えられる。また【社会的関係】の項目が一般日本人よりも高値であった点に関して、有意差は認められなかったが母数によっては有意差が認められる可能性を含んでおり、本研究において表皮水疱症患者のポジティブな側面が垣間見えたことは特筆すべき点である。実際表皮水疱症患者において人との関りがオープンな患者もいるため、他疾患との比較を行い、この点が表皮水疱症特異的な現象と分かれば今後の研究のひとつになる可能性がある。

[先天性魚鱗癬]

本年度の報告により、他の日本人の魚鱗癬症候群患者の中にも、*AP1B1*遺伝子の異常で引き起こされているMEDNIK-like症候群の患者が存在することが示唆された。さらに、先天性魚鱗癬の皮膚バリア機能障害が皮膚炎症と密接に結びついており、その炎症経路を制御することによって、皮膚バリア形成過程の分子に遺伝学的変異を有する先天性魚鱗癬患者の疾患コントロールが可能であることが強く示唆された。先天性魚鱗癬患者のQOL向上に資する成果と考えられる。2022年度も、さらに幅広く症例を集積するとともに、臨床実態全国調査を進めていく。

[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蒙を続けていく必要がある。HR-pQCTおよびトランスクリプトーム解析に関しては、客観的評価のためにさらなる症例の蓄積が必要であり、後者においては培養細胞を用いたシングルセルRNAseqを実施する必要があると考える。

[眼皮膚白皮症]

1. 診療ガイドライン普及のためには、患者および医療関係者への地道な広報が重要であり、そして、最も確実な方法であることから、講演会や学会等で本疾患の啓蒙・普及に務めた。今後も継続的な活動が必要と考える。

2. 患者レジストリについて：①以前から、日本人では、OCA4型が多いと我々のグループは報告してきたが、症例数が増えるにしたがってその傾向はさらに明らかになっている。臨床的に眼皮膚白皮症を疑われ、遺伝子診断を施行した患者のうち、眼皮膚白皮症ではなく、まだら症であった症例が2名 (0.8%)、ワールデンブルグ症候群が4例 (1.6%)、そして、健常人の範疇に入る“色白”と判明した症例が40例

(16%) いることが分かった。これらのことは、眼皮膚白皮症は重症例や典型例においては診断が比較的容易な疾患ではあると思われるが、必ずしも診断が容易とは限らないことを示している。また一方で、過剰診断された症例が16%いたことも明らかとなり、正確な診断には遺伝子診断が必要であることが、改めて明らかとなった。

[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、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。

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、各疾患で着実に成果が得られてきている。全国疫学調査、QOL調査等による科学的根拠の集積・分析については、新たにICI関連類天疱瘡の全国実態調査を開始し、表皮水疱症患者のQOLに関する研究が進み、一般日本人との比較において表皮水疱症患者のQOLが有意に低いことがあらためて示された。臨床現場における医療の質の向上のための病態解明研究については、寛解中またはステロイド減量中の天疱瘡患者における血清中の自己抗体の意義を明らかにし、GPP、先天性魚鱗癬、OCAの遺伝的背景の研究を進め、PXEについてHR-pQCTによる定量化の評価法を検討した。エビデンスに基づいた診療ガイドラインの作成・改訂については、DPP-4iBPの診断および標準的治療法を示すためのガイドライン補遺版（案）を作成し、GPP診療の実態とガイドラインの普及に関する調査を行った。レジストリの構築についても各疾患で進んでおり、OCAでは250症例に到達し、HAEについては情報通信技術を利用した患者参加型のレジストリを構築し、我が国における診療の実情を正確に把握し、その課題が明らかになってきている。

さらに、新規治療の準備に向けた取り組みとして、本研究班の活動と協調して進められた、ステロイド治療抵抗性の天疱瘡患者を対象としたリツキシマブの医師主導試験が終了し、難治性天疱瘡に対してリツキシマブの保険適用が拡大となった。また、症候性魚鱗癬の一病型であるネザートン症候群を対象とした臨床観察研究を行い、IL-4/IL-13経路を阻害するデュピルマブが奏功し、ネザートン症候群の毛髪症状と皮膚症状を大きく改善できたことを報告した。天疱瘡、先天性魚鱗癬患者のQOL向上に資する成果と考えられる。

最終年度となる2022年度は、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できるような研究活動を展開していく。

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

- ① Zhao WL, Ishii K, Egami S, Xu Z, Funakoshi T, Takahashi H, Tanikawa A, Ishiko A, Amagai M, Yamagami J. Analysis of clinical characteristics, prognosis and antibody pathogenicity of pemphigus patients positive for anti-desmoglein IgG autoantibodies in remission: a retrospective cohort study. J Eur Acad Derm Venereol. 36: 271-278, 2022.

2. 学会発表

- ① 八代聖, 舩越建, 高橋勇人, 富田亮, 齋藤泰子, 山上淳, 天谷雅行. 難治性天疱瘡に対するリツキシマブ治療の長期的な効果に関する検討. 第43回水疱症研究会. 令和4年1月21日 高知+Web 開催

～類天疱瘡（後天性表皮水疱症を含む）～

1. 論文発表

- ① Sugiyama S, Yamamoto T, Aoyama Y: Neutrophil to lymphocyte ratio is predictive of severe complications and mortality in patients with dipeptidyl peptidase-4 inhibitor-associated bullous pemphigoid: A retrospective longitudinal observational study. J Am Acad Dermatol. 2021 May 29:S0190-9622(21)01037-9. doi: 10.1016/j.jaad.2021.05.043.
- ② Aoyama Y, Sugiyama S, Katayama C, Kamiya K: Risk factors for cytomegalovirus reactivation in autoimmune bullous disease

patients on immunosuppressive therapy. *Australas J Dermatol*. 2021 May;62(2):e343-e344. doi: 10.1111/ajd.13528. Epub 2021 Jan 13

- ③ Yoshimoto N, Takashima S, Kawamura T, Inamura E, Sugai T, Ujiie I, Natsuga K, Nishie W, Shimizu H, Ujiie H: A case of nonbullous pemphigoid induced by IgG4 autoantibodies targeting BP230. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021; 35: e282-e285. doi: 10.1111/jdv.17044.
- ④ Yoshimoto N, Ujiie I, Inamura E, Natsuga K, Nishie W, Shimizu H, Ujiie H: A case of mucous membrane pemphigoid with anti-BP230 autoantibodies alone. *Int J Dermatol* 2021; 60: e92-e94. doi: 10.1111/ijd.15195.
- ⑤ Ujiie H, Yamagami J, Takahashi H, Izumi K, Iwata H, Wang G, Sawamura D, Amagai M, Zillikens D: The pathogenesis of pemphigus and pemphigoid diseases. *J Dermatol Sci* 46: 154-163, 2021. doi: 10.1016/j.jdermsci.2021.11.003.
- ⑥ Iwamoto Y, Anno T, Koyama K, Kawasaki F, Kaku K, Tomoda K, Sugiyama S, Aoyama Y, Kaneto H: Case Report: Appearance of Various Disease-Specific Antibodies After the Onset of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor-Associated Bullous Pemphigoid. *Front Immunol*. 2022 Mar 3;13:843480. doi: 10.3389/fimmu.2022.843480. eCollection 2022.
- ⑦ Sugiyama S, Yamamoto T, Aoyama Y: Clinical features of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor-associated bullous pemphigoid in Japan: A nationwide retrospective observational study. *J Dermatol*, in press

2. 学会発表

- ① Sugiyama S, Yamamoto T, Aoyama Y: Occurrence of immune

reconstitution inflammatory syndrome can be predicted by cytokine profiles in DPP-4i-associated bullous pemphigoid, 46th annual meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology

～膿疱性乾癬～

1. 論文発表

- ① Yasuno S, Ansai O, Hayashi R, Nakamura S, Shimomura Y. Evidence for a dominant-negative effect of a missense mutation in the SERPING1 gene responsible for hereditary angioedema type I. *J Dermatol*, 48(8):1243-1249, 2021.

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の横断的調査. 第37回日本臨床皮膚科医会総会・臨床学術大会 (2021年4月24～25日, 東京)
- ② 鬼束真美, 須田孝博, 田中由華, 安野秀一郎, 浅野伸幸, 山口道也, 下村 裕. 当科で経験した汎発性膿疱性乾癬の4例. 第73回日本皮膚科学会西部支部学術大会 (2021年10月30日, 宮崎市) .
- ③ 橋本紗和子, 鬼束真美, 下村 裕. 過去3年間に当科で経験した弾性線維性仮性黄色腫患者3例の報告. 第73回日本皮膚科学会西部支部学術大会 (2021年10月30日, 宮崎市) .
- ④ Yasuno S, Ansai O, Nakamura S, Shimomura Y. Evidence for a dominant-negative effect of a missense mutation in the SERPING1 gene responsible for hereditary angioedema type I. 第46回日本研究皮膚科学会年次総会 (2021年12月3日, web開催) .
- ⑤ 久本岳史, 杉本紘子, 下村 裕, 中村好貴. 遺伝性血管性浮腫 (Hereditary angioedema: HAE) I型の1例. 第187回日本皮膚科学会山口地方会 (2022年3月6日, 山口大学) .

～表皮水疱症～

1. 論文発表

- ① 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*. 2021 Apr;48(4):e194-e195. doi: 10.1111/1346-8138.15798. Epub 2021 Feb 20.
- ② Kimura Y, Tanemura A, Hanaoka Y, Kiyohara E, Wataya-Kaneda M, Fujimoto M, Tamai K, Tamari K, Seo Y, Ogawa K. Successful High-Dose Radiation Treatment for Chemo-Resistant Oral Squamous Cell Carcinoma in a Kindler's Syndrome Patient. *Ann Dermatol*. 2021 Aug;33(4):382-384. doi: 10.5021/ad.2021.33.4.382. Epub 2021 Jul 1.
- ③ Li YT, Yamazaki S, Takaki E, Ouchi Y, Kitayama T, Tamai K. PDGFR α lineage origin directs monocytes to trafficking proficiency to support peripheral immunity. *Eur J Immunol*. 2022 Feb;52(2):204-221. doi: 10.1002/eji.202149479. Epub 2021 Nov 15.
- ④ Natsuga K, Shinkuma S, Hsu CK, Fujita Y, Ishiko A, Tamai K, McGrath JA. Current topics in Epidermolysis bullosa: Pathophysiology and therapeutic challenges. *J Dermatol Sci*. 2021 Dec;104(3):164-176. doi: 10.1016/j.jdermsci.2021.11.004.
- ⑤ Takaki S, Shimbo T, Ikegami K, Kitayama T, Yamamoto Y, Yamazaki S, Mori S, Tamai K. Generation of a recessive dystrophic epidermolysis bullosa mouse model with patient-derived compound heterozygous mutations. *Lab Invest*. 2022 Feb 12. doi: 10.1038/s41374-022-00735-5.

Online ahead of print.

2. 学会発表

- ① 玉井克人 表皮水疱症：最新の治療戦略、第120回日本皮膚科学会総会、2021年6月10日、横浜（教育講演）
- ② 玉井克人 血液間葉系細胞の集積による非癒痕性機能的組織再生メカニズム、第42回日本炎症・再生医学会、2021年7月7日、Web開催（シンポジウム）
- ③ 玉井克人 再生誘導医薬開発のためのエコシステム構築、第39回日本骨代謝学会学術集会、2021年10月8日、Web開催（シンポジウム）
- ④ 玉井克人 表皮水疱症に対する再生誘導医薬開発、日本人類遺伝学会第66回大会、2021年10月14日、横浜&Web開催（シンポジウム）
- ⑤ 玉井克人 表皮水疱症治療の現状と展望、第85回日本皮膚科学会東京支部学術大会、2021年11月13日、東京&Web開催（シンポジウム）
- ⑥ 玉井克人 一般演題 8 「色素異常・遺伝性疾患①」（座長）、第72回日本皮膚科学会中部支部学術大会、2021年11月20日、奈良&Web開催（シンポジウム）
- ⑦ 玉井克人 新規創薬モダリティとしての再生誘導医薬～表皮水疱症治療薬開発を目指して～、第43回水疱症研究会、2022年1月22日、高知（特別講演）
- ⑧ 玉井克人 栄養障害型表皮水疱症を対象とした遺伝子導入自己間葉系幹細胞による高効率かつ低侵襲性遺伝子治療法開発、第21回日本再生医療学会総会、2022年3月17日、Web開催（シンポジウム）
- ⑨ 玉井克人 再生誘導医薬による表皮幹細胞再生メカニズム、第21回日本再生医療学会総会、2022年3月18日、Web開催（シンポジウム）
- ⑩ 黒沢美智子、天谷雅行、山上淳、池田志孝、秋山真志、武藤剛、横山和仁：難病法施行前後の天疱瘡医療受給者疫学像の変化。第32回日本疫学会総会、web開催、2022年1月。
- ⑪ 森 志朋, 外村 香子, 神尾 祥子, 政岡 安秀, 多田 由希夫, 種村 篤, 久

保 亮治, 石河 晃, 藤本 学, 玉井 克人: 栄養障害型表皮水疱症患者を対象としたレダセムチドの第2相臨床試験. 第120回日本皮膚科学会総会. 2021年6月

- ⑫ 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: 自家培養表皮ジェイス®で良好な潰瘍縮小を得た、中等症型劣性栄養障害型表皮水疱症の2例. 第47回皮膚かたち研究学会学術大会. web開催 2021年7月
- ⑬ 石河 晃: 表皮水疱症の最新の分類と診断法. 第120回日本皮膚科学会総会. 2021年6月 横浜 (教育講演)
- ⑭ 石河 晃: 表皮水疱症の診断と治療最前線. 第45回日本小児皮膚科学会学術大会. 2021年7月東京, (教育講演)
- ⑮ 石河 晃: 表皮水疱症 Update. (スポンサーセミナー) 日本皮膚科学会第397回福岡地方会. WEB開催. 2021年. 7月
- ⑯ 石河 晃: 表皮水疱症の分類と診断 Update. 第85回日本皮膚科学会東京支部学術大会. 2021年11月東京 (シンポジウム)

～先天性魚鱗癬～

1. 論文発表

- ① Murase Y, Takeichi T, Tanahashi K, Marumo Y, Suzuki Y, Nakamura S, Akiyama M. Cutaneous extramedullary hematopoiesis in a patient with secondary myelofibrosis due to MPL gene mutation. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021 Apr;35(4):e257-e259.
- ② Murase Y, Takeichi T, Shibata T, Muro Y, Akiyama M. Darier's disease with epilepsy in an elderly patient after surgery for aortic dissection. *J Dermatol*. 2021 Apr;48(4):e169-e170.
- ③ Murase C, Takeichi T, Sugiura K, Akiyama M. Acute generalized exanthematous pustulosis triggered by acetaminophen in an IL36RN variant heterozygote. *J Dermatol*. 2021 Apr;48(4):e186-e187.
- ④ Takeuchi S, Takeichi T, Ito Y, Tanahashi K, Muro Y, Ogi T, Akiyama M. Identification of a novel

causative mutation in KRT1 in diffuse palmoplantar keratoderma, facilitated by whole-exome sequencing. *Eur J Dermatol*. 2021 Apr 1;31(2):264-265.

- ⑤ Ito Y, Takeichi T, Igari S, Mori T, Ono A, Suyama K, Takeuchi S, Muro Y, Ogi T, Hosoya M, Yamamoto T, Akiyama M. MEDNIK-like syndrome due to compound heterozygous mutations in AP1B1. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021 May;35(5):e345-e347.
- ⑥ Murase C, Takeichi T, Taki T, Yoshikawa T, Suzuki A, Ogi T, Suga Y, Akiyama M. Successful dupilumab treatment for ichthyotic and atopic features of Netherton syndrome. *J Dermatol Sci*. 2021 May;102(2):126-129.
- ⑦ Kaibuchi-Ando K, Takeichi T, Ito Y, Takeuchi S, Yamashita Y, Yamada M, Muro Y, Ogi T, Akiyama M. Odontogenic keratocysts are an important clue for diagnosing basal cell nevus syndrome. *Nagoya J Med Sci*. 2021 May;83(2):393-396.
- ⑧ Murase C, Takeichi T, Nomura T, Ogi T, Akiyama M. Hereditary Mucoepithelial Dysplasia and Autosomal-Dominant IFAP Syndrome Is a Clinical Spectrum Due to SREBF1 Variants. *J Invest Dermatol*. 2021 Jun;141(6):1596-1598.
- ⑨ Miyauchi T, Suzuki S, Takeda M, Peh JT, Aiba M, Natsuga K, Fujita Y, Takeichi T, Sakamoto T, Akiyama M, Shimizu H, Nomura T. Altered replication stress response due to CARD14 mutations promotes recombination-induced revertant mosaicism. *Am J Hum Genet*. 2021 Jun 3;108(6):1026-1039.
- ⑩ Ikeya S, Takeichi T, Taki T, Muro Y, Ogi T, Akiyama M. Paradoxical Reaction in a Patient with Hidradenitis Suppurativa Undergoing Adalimumab Treatment. *Acta Derm Venereol*. 2021 Jun 28;101(6):adv00484.
- ⑪ 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 cells in adults with dystrophic epidermolysis bullosa: a phase 1/2 open-label study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021 Aug;35(8):e528-e531.
- ⑫ Yamashita Y, Taki T, Takeichi T, Okumura M, Mori S, Ito Y, Ogi T, Yamada M, Akiyama M. Cutaneous malignant melanoma in an elderly patient with intermediate junctional epidermolysis bullosa. *J Dermatol*. 2021 Aug;48(8):e384-e385.
- ⑬ Ito Y, Takeichi T, Ikeda K, Tanahashi K, Yoshikawa T, Murase Y, Muro Y, Kawakami Y, Nakamura Y, Matsuyama K, Muto J, Oiso N, Morizane S, Sugiura K, Suga Y, Seishima M, Kawada A, Ogi T, Akiyama M. Updated allele frequencies of SERPINB7 founder mutations in Asian patients with Nagashima-type palmoplantar keratosis/keratoderma. *J Dermatol Sci*. 2021 Aug;103(2):116-119.
- ⑭ 村瀬 友哉, 武市 拓也, 棚橋 華奈, 秋山 真志, 川本 明音, 石川 准子, 奥野 友介, 高間 寛之, 清水 映里, 荻 朋男. 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変化, 角化症研究会記録集. 35 巻 Page8-11 (2021.08)
- ⑮ 水谷 陽子, 藤井 建人, 川村 美保, 丹羽 宏文, 清島 真理子, 大西 秀典, 武市 拓也, 秋山 真志. 当院で経験した CARD14 関連乾癬の 3 例, 角化症研究会記録集. 35 巻 Page86-91(2021.08)
- ⑯ 加藤 壘, 木村 有太子, 金子 高英, 高森 建二, 須賀 康, 武市 拓也, 秋山 真志. 露光部を中心に再燃がみられた毛孔性紅色糠疹(V型)の 1 症例, 角化症研究会記録集 35 巻 Page92-96(2021.08)
- ⑰ Midorikawa H, Kiniwa Y, Minagawa A, Osawa K, Shirai T, Sano T, Nakamura K, Ashida A, Ueno KI, Takeichi T, Akiyama M, Okuyama R. Case of annular pustular psoriasis/circinate erythematous psoriasis induced by hydroxychloroquine in a patient with systemic lupus erythematosus: Possible association with CARD-14 mutation. *J Dermatol*. 2021 Sep;48(9):e440-e442.
- ⑱ Takahashi N, Takeichi T, Nishida T, Sato J, Takahashi Y, Yamamura M, Ogi T, Akiyama M. Extensive Multiple Organ Involvement in VEXAS Syndrome. *Arthritis Rheumatol*. 2021 Oct;73(10):1896-1897.
- ⑲ Nozaki H, Iinuma S, Komatsu S, Hashimoto Y, Shibaki H, Takeichi T, Ishii N, Akiyama M, Honma M, Ishida-Yamamoto A. A case of generalised pustular psoriasis with bullous pemphigoid showing spongiform pustule of Kogoj with eosinophils. *Eur J Dermatol*. 2021 Oct 1;31(5):660-662.
- ⑳ Takeichi T, Lee JYW, Okuno Y, Miyasaka Y, Murase Y, Yoshikawa T, Tanahashi K, Nishida E, Okamoto T, Ito K, Muro Y, Sugiura K, Ohno T, McGrath JA, Akiyama M. Autoinflammatory Keratinization Disease With Hepatitis and Autism Reveals Roles for JAK1 Kinase Hyperactivity in Autoinflammation. *Front Immunol*. 2022 Jan 3;12:737747.
- 21 Zimmer SE, Takeichi T, Conway DE, Kubo A, Suga Y, Akiyama M, Kowalczyk AP. Differential Pathomechanisms of Desmoglein 1 Transmembrane Domain Mutations in Skin Disease. *J Invest Dermatol*. 2022 Feb;142(2):323-332.e8.
- 22 Takeuchi S, Takeichi T, Koike Y, Takama H, Tanahashi K, Okuno Y, Ishii N, Muro Y, Ogi T, Suga Y, Akiyama M. Mutations in SAM syndrome and palmoplantar keratoderma patients suggest genotype/phenotype correlations in DSG1 mutations. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022 Mar;36(3):e215-e218.

2. 学会発表

- ① Takeichi T, Hirabayashi T, Miyasaka Y, Kawamoto A, Okuno Y, Taguchi S, Tanahashi K, Murase C, Takama H, Tanaka K, Boeglin WE, Calcutt MW,

- Watanabe D, Kono M, Muro Y, Ishikawa J, Ohno T, Brash AR, Akiyama M. SDR9C7 catalyzes the critical dehydrogenation of acylceramides for skin barrier formation. The 79th Annual Meeting of the Society for Investigative Dermatology, 2021/5/5-8
- ② 鈴木 由以佳, 棚橋 華奈, 武市 拓也, 河野 通浩, 秋山 真志, 小粥 雅明. 遺伝性対側性色素異常症の孤発例. 第120回日本皮膚科学会総会, 2021/6/10-13
- ③ 棚橋 華奈, 武市 拓也, 秋山 真志. 表皮脂質関連遺伝子の異常による先天性魚鱗癬の病態解明と新規治療法の開発. 第120回日本皮膚科学会総会, 2021/6/10-13
- ④ 竹内 想, 武市 拓也, 小池 雄太, 高間 寛之, 棚橋 華奈, 奥野 友介, 石井 文人, 室 慶直, 荻 朋男, 須賀 康, 秋山 真志. DSG1 遺伝子変異による2つの皮膚疾患: その臨床像と形態学. 第47回皮膚かたち研究学会学術大会, 2021/7/10-11
- ⑤ 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. 第17回加齢皮膚医学研究会, 2021/8/21-22
- ⑥ Taki T, Tanahashi K, Takeichi T, Yoshikawa T, Murase Y, Sugiura K, Akiyama M. Effect of topical minoxidil on autosomal recessive woolly hair/hypotrichosis caused by LIPH mutations. 第35回表皮細胞研究会, 2021/10/2
- ⑦ 長井 拓哉, 菅沼 睦美, 松本 和彦, 武市 拓也, 秋山 真志, 河野 通浩. KRT1 遺伝子変異による表皮融解性母斑の1例. 第36回角化症研究会, 2021/11/6
- ⑧ 伊藤 靖敏, 武市 拓也, 棚橋 華奈, 吉川 剛典, 村瀬 友哉, 室 慶直, 池田 賢太, 森実 真, 川上 佳夫, 中村 保夫, 清島 真理子, 武藤 潤, 大磯 直毅, 川田 暁, 杉浦 一充, 須賀 康, 荻 朋男, 秋山 真志. 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. 第36回角化症研究会, 2021/11/6
- ⑨ 鈴木 由以佳, 武市 拓也, 棚橋 華奈, 室 慶直, 須賀 康, 秋山 真志. 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. 第36回角化症研究会, 2021/11/6
- ⑩ 藤田 靖幸, 野原 拓馬, 高島 翔太, 夏賀 健, 足立太起, 吉田 憲司, 新熊 悟, 武市 拓也, 中村 秀樹, 和田 理, 秋山 真志, 石河 晃, 清水 宏. 成人栄養障害型表皮水疱症患者を対象とした Muse 細胞製剤 CL2020 の国内 1/2 相試験: 52 週までの安全性の検討. 第72回日本皮膚科学会中部支部学術大会, 2021/11/20-21
- ⑪ 池田 賢太, 森実 真, 伊藤 靖敏, 武市 拓也, 秋山 真志. 点状掌蹠角化症の1例. 第72回日本皮膚科学会中部支部学術大会, 2021/11/20-21
- ⑫ 松本 香奈枝, 金子 栄, 竹内 想, 武市 拓也, 秋山 真志. 遺伝子解析で確定診断に至った Verner 型掌蹠角化症の親子例. 第72回日本皮膚科学会中部支部学術大会, 2021/11/20-21
- ⑬ 尾崎 雅史, 葉山 惟大, 長野 伸彦, 土方 みどり, 棚橋 華奈, 武市 拓也, 秋山 真志, 藤田 英樹. 表皮融解性魚鱗癬の1例. 第72回日本皮膚科学会中部支部学術大会, 2021/11/20-21
- ⑭ Miyauchi T, Suzuki S, Takeda M, Peh JT, Aiba M, Natsuga K, Fujita Y, Takeichi T, Sakamoto T, Akiyama M, Shimizu H, Ujiie H, Nomura T. Altered replication stress response due to CARD14 mutations induces somatic genetic reversion. The 46th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, 2021/12/3-5
- ⑮ Yoshikawa T, Takeichi T, Ogi T, Akiyama M. Psoriasis-like skin lesions in a patient carrying MEFV variants. The 46th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, 2021/12/3-5
- ⑯ Takeuchi S, Takeichi T, Koike Y, Takama H, Tanahashi K, Okuno Y, Ishii N, Muro Y, Ogi T, Suga Y, Akiyama M. Mutations in SAM syndrome and palmoplantar keratoderma patients suggest genotype/phenotype

correlations in DSG1 mutations. The 46th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, 2021/12/3-5

- ①⑦ Murase C, Takeichi T, Nomura T, Ogi T, Akiyama M. Hereditary mucoepithelial dysplasia/autosomal-dominant IFAP syndrome is a clinical spectrum due to SREBF1 variants. The 46th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, 2021/12/3-5
- ①⑧ Ito Y, Takeichi T, Ikeda K, Tanahashi K, Yoshikawa T, Murase Y, Muro Y, Kawakami Y, Nakamura Y, Matsuyama K, Muto J, Oiso N, Morizane S, Sugiura K, Suga Y, Seishima M, Kawada A, Ogi T, Akiyama M. Updated allele frequencies of SERPINB7 founder mutations in Asian patients with Nagashima-type palmoplantar keratosis/keratoderma. The 46th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, 2021/12/3-5

～弾性線維性仮性黄色腫～

1. 論文発表

- ① Iwanaga A, Utani A, Murota H et al: Clinical guidelines for pseudoxanthoma elasticum (2017), J Dermatol 2022, 49(3): e91-e98
- ② Yamazaki Y, Iwanaga A, Murota H et al: A possible case of pseudoxanthoma elasticum (PXE) with histopathological features of PXE-like papillary dermal elastolysis. J Dermatol 2021, 48(6): e265-e266
- ③ 中島真帆, 岩永 聡, 室田浩之ほか: 弾性線維性仮性黄色腫に合併した蛇行性穿孔性弾力線維症, 西日本皮膚科, 2021, 83(2): 93-94
- ④ 石橋 智, 岩永 聡, 室田浩之ほか: 遺伝子検索でヘテロ接合型変異が確認された弾性線維性仮性黄色腫の1例, 皮膚科の臨床, 2021, 63(5): 656-660
- ⑤ 岩永 聡, 室田浩之: 【フレッシューズ特集: 日常診療のコツとヒント-基本に立ち返って考えよう】(Part2)ベテランも復習したい検査の基本とコツ

(解説 13) 遺伝子診断, Visual Dermatology, 2021, 20(4): 410-413

2. 学会発表

なし

～眼皮膚白皮症～

1. 論文発表

- ① Fernández A, Hayashi M, Garrido G, Montero A, Guardia A, Suzuki T, Montoliu L: Genetics of non-syndromic and syndromic oculocutaneous albinism in human and mouse. Pigment Cell Melanoma Res. 34(4): 786-799, 2021
- ② Saito T, Okamura K, Kosaki R, Wakamatsu K, Ito S, Nakajima O, Yamashita H, Hozumi Y, Suzuki T: Impact of a SLC24A5 variant on the retinal pigment epithelium of a Japanese patient with oculocutaneous albinism type 6. Pigment Cell Melanoma Res. 35(2): 212-219, 2022
- ③ Nagatani K, Okamura K, Katagiri K, Ono R, Nishigori C, Araki Y, Saito T, Hozumi Y, Suzuki T: Report of two Japanese patients with piebaldism including a novel mutation in KIT. J Dermatol. 48(2):e94-e95, 2021
- ④ 鈴木民夫: Hermansky-Pudlak 症候群患者における遺伝カウンセリング. 皮膚病診療. 44(3):205-209, 2022

2. 学会発表

- ① 鈴木民夫, 岡村 賢, 齋藤 亨, 荒木勇太, 穂積 豊: 当科における色素異常症遺伝子スクリーニングについて, 第393回日本皮膚科学会山形地方会, 2021年4月29日
- ② 鈴木民夫: 教育講演 52: 最新の色素異常症遺伝子解析 第120回日本皮膚科学会総会, パシフィコ横浜: 横浜市, 2021年6月10-13日
- ③ 鈴木民夫: 教育講演 2: 眼皮膚白皮症の分子メカニズムと患者指導 第45回日本小児皮膚科学会学術大会, ウェスティンホテル東京, 東京, 2021年7月3・4日
- ④ 鈴木民夫: 教育セミナー: 色素異常症に関わる最近の話題: 色白, 白斑, 色素斑

日本皮膚科学会長崎地方会第 345 回例会、2021 年 7 月 25 日

3. その他
なし

- ⑤ 鈴木民夫、その他：日本人の眼皮膚白皮症 6 型（OCA6）：マウスモデルによる *SLC24A5* 遺伝子の機能解析、日本人類遺伝学会第 66 回大会、2021 年 10 月、web 開催

～遺伝性血管性浮腫～

1. 論文発表

- ① Morioka S, Takahagi S, Reo Kawano, Atsushi Fukunaga, Susumu Harada, Isao Ohsawa, Koji Masuda, Reiko Irifuku, Hitomi Yokobayashi, Yoshikazu Kameyoshi, Akio Tanaka, Saho Tamari, Michihiro Hide:A validation study of the Japanese version of the Angioedema Activity Score (AAS) and the Angioedema Quality of Life Questionnaire (AE-QoL). Allergol Int 70:471-479, 2021.

2. 学会発表

- ① 田中暁生：遺伝性血管性浮腫（HAE）の診断と治療の進化。第 70 回日本アレルギー学会学術大会（横浜）。2021. 10. 10
- ② 森桶 聡、田中暁生、齋藤怜、松原大樹、秀道広、加藤和人、山崎千里、古結敦士、濱川菜桜、磯野萌子、相京辰樹、山本バーバリアン、松村泰志、武田理宏、真鍋史朗：遺伝性血管性浮腫の患者参加型臨床研究 (RUDY Japan) の構築。第 70 回日本アレルギー学会学術大会（横浜）。2021. 10. 10

～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

