

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4年度 総合研究報告書

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研究科皮膚病態学 特任教授

研究要旨: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」班の令和2-4年度の3年間の研究期間中に、それ以前の3年間の研究に引き続いて、研究代表者の大阪公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、厚生労働省政策に貢献する作業を中心にさまざまな臨床研究を進め、多くの研究結果と研究成果を得ることが出来た。それらの結果を多くの学会発表および英文、和文の論文として発表した。

まず、本研究班で主体的に研究する2種の指定難病であるコケイン症候群（告示番号：192）と家族性良性慢性天疱瘡（告示番号：161）と他の研究班が主体的に研究する指定難病7疾患を中心に、本研究班で研究する多くの疾患について、一部の疾患は他の研究班と連携して、厚生労働省担当者、医療関係者、患者およびその家族への医療情報提供などで厚生労働省政策に貢献した。また、令和2-4年度の3年間に、日本皮膚科学会などと連携して、すべての疾患について、それらの診断基準と重症度分類の作成・改定を行った。

さらに、多数の疾患について、第一次から第三次の全国疫学調査を行い、全国の患者実態を正確に把握し、REDCapシステムを用いたレジストリ構築にむけて、そのデータをまとめた。特に令和2年度中に診療ガイドラインの作成して令和2年度末に指定難病疾病追加申請を行ったが、その申請が不採択となった化膿性汗腺炎、掌蹠角化症、穿孔性皮膚症については、今後の指定難病の疾病追加の再申請を行うため、MINDS診療ガイドラインに沿った形でそれぞれの診療ガイドラインを改定し、さらに患者の詳細な把握に必要な追加の全国疫学調査などを行った。

さらに、診療ガイドライン作成委員会を立ち上げた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、日本皮膚科学会と連携して診療ガイドラインの作成とブラッシュアップを進め、和文ついで英文論文として発表した。これらの疾患ならびにすでに診療ガイドライン作成済のカウデン症候群などの疾患についても今後指定難病の疾病追加申請を目指す。

同時に、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、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、などについて、REDCapシステムを用いたレジストリのオンラインシステムの構築を終了した。今後、本研究班が担当するすべての疾患について、REDCapシステムを用いたレジストリ構築を進める。さらに、シュニツラー症候群についてAMED研究費により臨床試験を開始した。また、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、渉猟した血清、DNA、生検皮膚検体などの生体資料などを用いてレポジトリの作成・拡充も進めた。

研究分担者

森脇 真一 大阪医科薬科大学・教授
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 大阪公立大学・教授
中野 創 弘前大学・准教授
新谷 歩 大阪公立大学・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、研究代表者の大阪公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に貢献する

作業を中心にさまざまな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) (森脇真一先生担当)、(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) 岩田浩明先生担当)、(3) 化膿性汗腺炎(HS) (葉山惟大先生担当)、(4) 自己炎症性皮膚疾患群としてウェーバー・クリスチャン症候群(WCS)、スイート病、シュニッツラー症候群、顆粒状C3皮膚症(GCD)の4疾患(金澤伸雄先生担当)、(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(川上民裕先生担当)、(6) 掌蹠角化症(米田耕造先生担当)、(7) ゴーリン症候群、カウデン症候群(鶴田大輔先生担当)、(8) 疣贅状表皮増殖異常症(中野創先生担当)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厚生労働省政策に貢献する作業も進める。

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(金澤伸雄先生担当)。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

(川上民裕先生担当)。

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)疾患群のなかの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2-4年度の3年間の研究の目的としては、まず3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、MINDS診療ガイドラインに準拠したかたちで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について第2次、第3次の全国疫学調査を行い、その結果をまとめてREDCapシステムを用いたレジストリ構築を進める。また、確定診断などのため渉猟した血清、DNA、生検皮膚などを用いてレポジトリを作成・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、令和2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、診療ガイドラインを改定した後、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、大阪公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、

疾患の間で異なっているので、以下に、それぞれの疾患群および個々の疾患について、その令和2-4年度の3年間の研究の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) については、まず指定難病としての厚生労働省政策に貢献するさまざまな作業を進める。また、早期にCSの確定診断することは治療法の決定、患者およびその家族のQOL向上に重要である。そのため、分担研究者の森脇真一先生が開設したXP・CS診断センターでは、全国からの依頼を受けて、紫外線性DNA損傷修復能の遺伝的欠損で発症する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、いろいろな検体を用いたさまざまな検査を行っている。また、CS家族会の支援を継続する。

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厚生労働省政策に寄与するさまざまな作業を進める。また、家族性良性慢性天疱瘡とダリエ病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(岩田浩明先生担当)。家族性良性慢性天疱瘡とダリエ病ではいまだに確立した治療法はないが、診療ガイドライン作成により、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。

化膿性汗腺炎の研究の目的のひとつは、診断基準・重症度分類ならびに診療ガイドラインの作成と改定を行うことである(葉山惟大先生担当)。さらに、化膿性汗腺炎患者の全国の患者状況の把握、患者のQuality of Life (QOL) 調査、本邦における化膿性汗腺炎の病態と悪化因子としての生活習慣、特に食生活と入浴習慣について詳細なアンケート票を用いた全国疫学調査を行う。また、全国実態調査の結果をさらに詳細に検討し、必要な診療ガイドラインの改定を行い、それを用いて指定難病の疾

病追加申請をする。

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、本邦における患者の実態を明らかにするため、まず、診断基準と重症度分類を策定し診療ガイドラインの作成を進める(金澤伸雄先生担当)。その後、全国の患者状況の把握のために全国疫学調査を施行する(金澤伸雄先生担当)。また、シュニッツラー症候群については、カナキヌマブによる新規治療法についてAMED研究費に応募し、多施設医師主導治験を行う(神戸直智先生担当)。顆粒状C3皮膚症については、症例と各種検体を渉猟し、補体活性化解析のための各種の生化学的研究を施行し、病態と疾患概念を確立する。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(金澤伸雄先生担当)。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出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疾患があり、高度の痒みが患者のQOLを著しく低下させる。慢性腎疾患、糖尿病、感染症、薬剤など誘因として知られているが、原因不明のこともある。そのため、令和2-4年度の3年間の研究目的の一つは、穿孔性皮膚症の発症機序の解明を進めて治療法開発に役立てることである(川上民裕先生担当)。もう一つの目的は、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、以前作

成した診療ガイドラインを改定し、再度、指定難病の疾病追加申請を行うことである。スタージ・ウェーバー症候群については、「希少難治性てんかんのレジストリ構築による総合的研究班（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、まず、本邦における実態解明のため、先天性爪甲硬厚症と掌蹠角化症の全国疫学調査も実施することである。さらに、掌蹠角化症の診断基準と重症度分類を作成・改定する。また、診療ガイドライン作成委員会を立ち上げて、掌蹠角化症の診療・治療についても検討を加え、EBMの手法を用いてMINDSガイドラインに沿う形で診療ガイドライン作成・改定する。その全国疫学調査の結果と改定した診療ガイドラインを用いて、指定難病の疾病追加申請を行う。掌蹠角化症の診断確定のため、かずさ研究所や全国の皮膚科施設と連携して、遺伝子診断を行うシステムを確立する。

ゴーリン症候群・カウデン症候群に関しては、令和2-4年度の3年間に、ゴーリン症候群とカウデン症候群の診断基準案と重症度分類を作成し、診療ガイドラインを確立する。また医療統計学の新谷歩先生のもと、太田恵子先生、鶴田大輔先生、立石千晴先生が中心となって、REDCapシステムを用いたレジストリを構築する。

疣贅状表皮発育異常症（EV）は全身皮膚にウイルス性疣贅を多発するまれな常染色体劣性遺伝性疾患である。令和2-4年度の3年間に、EVガイドライン作成委員会を組織して、日本皮膚科学会と連携して、EV診療ガイドラインの作成を進める。また、本邦におけるEVの診療実態を知る目的で全国疫学調査も行う。さらに、弘前大学皮膚科の施設において、EVの遺伝子診断診断を継続的に行う（中野創先生担当）。

上記の全ての疾患について、令和2-4年度の3年間に研究分担者の大阪公立大学医療統計学教室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、立石千晴先生が中心となって、希少難治性疾患のデータの収集・管理のために有用な

Research Electronic Data Capture (REDCap)システムを用いて、レジストリを構築する。その全国疫学調査の結果やREDCapシステムを用いて渉猟したデータを、統計専門家の新谷歩先生と川上民裕先生のご指導のもとに統計学的に検討し、学会ならびに和文・英文論文として発表する。

B. 研究方法

上述の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2-4年度の3年間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、3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対応す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、主に、MINDSガイドラインに沿う形で診断基準と重症度分類を改定・更新する。さらに、より詳細に患者の実態を調査するため、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、詳細な全国疫学調査を行う。これらの疫学調査の患者情報は、以下に述べるREDCapシステムを用いたレジストリ作成にも利用する。そして、本研究班の大きな特徴であるREDCapシステムを用いたレジストリの作成・拡充を、大阪公立大学で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推進する。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と川上民裕先生の指導により、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診療ガイドライン作成の大幅な改定作業を行う。また、以前指定難病の疾病追加申請が不採択となった、化膿性汗腺炎、掌蹠角化症、穿孔性皮膚症の3疾患の他に、ダリエ病・カウデン

症候群・疣贅状表皮発育異常症などについても、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、その研究方法は異なるので、以下に、個々の疾患について、その研究方法を詳細に記載する。

本研究班が主体となって研究する2指定難病のうちの一つのコケイン症候群(CS)については、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研究手法としては、指定難病である本研究班が主体となって研究するもう一つの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について、すでに構築した診療ガイドライン作成委員会と日本皮膚科学会の連携により、早期の診療ガイドライン作成と和文・英文論文としての発表を目指す。

化膿性汗腺炎は患者の生活の質(QOL、Quality of Life)を著しく障害する疾患で、国外では多くの臨床研究が進んでいるにも拘わらず、本邦ではあまり研究されていなかった。しかし、最近、生物学的製剤などの有効な治療法が開発されてきたので、本邦における化膿性汗腺炎の実態調査が喫緊の課題になっている。そのため、海外との患者背景の違いをさらに詳細に検討するため、令和4年度は、日本皮膚科学会と連携して、化膿性汗腺炎の疾患と生活習慣との関連などに関する詳細な全国疫学調査を行う。また、上記の詳細に全国調

査の結果を含めて診療ガイドラインの改定を進めて、指定難病の疾病追加申請を行う。

本研究班が主体となって研究する4種の自己炎症性皮膚疾患について、疫学調査と診療ガイドライン作成を進める。これらの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、カナキヌマブの新規治療についてAMED研究費に応募し多施設医師主導治験を行う。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5種の指定難病について、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。

4種の穿孔性皮膚症に関しては、以前作成した診断基準と重症度分類と診療ガイドラインを用いて、詳細な疫学調査を行う。穿孔性皮膚症は中枢性の痒みとの関与が想定されているため、内因性オピオイドの関与について臨床研究を行う。また、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、診断基準・重症度分類と診療ガイドラインを改定した上で、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GNAQ遺伝子の遺伝子解析を継続する。さらに、これらの研究の研究分担者の川上民裕先生は、統計専門家でもあり、本研究班で研究を進めている多く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、本疾患の遺伝子検査を行っている施設と連携して遺伝子診断の補助を行うことで症例収集を継続し、さらに詳細な全国疫学調査を行う。また、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、診断基準・重症度分類および診療ガイドラインを改定し、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

全国の患者の実態のデータを渉猟する。そのデータも含めて、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。最終的にはこれらのデータを用いて両疾患の本邦における実態を解析し、学会や論文として発表する。

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。

本研究班では、担当するすべての疾患について、データ収集システム、REDCap システムを用いたレジストリ構築を進め、統計学的検討を行う。REDCap システムを用いたレジストリ構築は、研究分担者の新谷歩先生の指導のもと、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進める。まず、各疾患について、構築したシステムにテストデータを登録し、入力や運用について検討する。その後、本格的な統計的研究を進める。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。

(倫理面への配慮)

なし

C. 研究結果

令和2-4年度の3年間も、本研究班で研究する皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患、8 疾患群、22疾患について、厚生労働省政策研究を中心にさまざまな臨床研究を進めた結果、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することができた。また、令和2-4年度の3年間も、日本皮膚科学会などと連携し、主に

MINDSガイドラインに沿う形で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、今までにも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、令和2-4年度の3年間も、さらに多くの疾患で、詳細な疫学調査を行い全国の患者の実態を知ることができた。

さらに、まず、化膿性汗腺炎、掌蹠角化症、穿孔性皮膚症の3疾患について診療ガイドラインを作成し和文・英文論文として発表した。この3疾患群に加えて、家族性良性慢性天疱瘡、ダリエ病についても日本皮膚科学会と連携して診療ガイドライン作成をほぼ終了し、和文・英文論文として投稿中である。さらに、コケイン症候群、疣贅状表皮発育異常症などの多くの他の疾患でも診療ガイドラインの作成を進めた。また、初めに診療ガイドラインの作成と論文は票を行った化膿性汗腺炎、掌蹠角化症、穿孔性皮膚症の3疾患について指定難病の疾病追加申請を行ったが不採択となった。これらの3疾患については、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、その結果を含めて診療ガイドラインを改定した。これらの患者実態データ、改定した診断基準・重症度分類、改定した診療ガイドラインを用いて、再度指定難病の疾病追加申請を行う予定である。それ以外の疾患についても、診療ガイドラインの作成が終了した疾患について、今後指定難病の疾病追加申請を進める。

レジストリ構築とレポジトリ作成に関しては、指定難病のコケイン症候群と家族性良性慢性天疱瘡に加えて、ゴーリン症候群・カウデン症候群についても、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構築と改善を進め、さらに、掌蹠角化症、顆粒状 C3 皮膚症、シュニツラー症候群、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進めた。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。

指定難病であるコケイン症候群（CS）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。各種診断検査を用いたCSの遺伝子診断も診断センターで継続したが、令和2-4年度の3年間は、新型コロナウイルス感染症の影響もあり、新規症例の紹介は減少した。CS患者会の支援も継続し交流会も開催した。

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、日本皮膚科学会と連携して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作成をほぼ終了した。近日中に、和文と英文の論文として、日本皮膚科学会雑誌と *Journal of Dermatology* に掲載される予定である。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、まず、全国の患者実態の把握と患者・家族のQOLに関する全国疫学調査を狩猟し、英文論文として発表した。さらに患者の生活習慣と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い、その結果を統計学的に解析した。その結果、本邦と国外の化膿性汗腺炎患者の間で生活習慣に差異があることが示唆される結果を得た。また、診断基準・重症度分類と診療ガイドラインの作成を終了し、和文論文として発表した。その診療ガイドラインを用いて指定難病の疾病追加申請を行ったが不採択になった。そのため、さらに全国の患者の実態を詳細に検討し、それらの結果と改定した診断基準・重症度分類、診療ガイドライン

を用いて、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、4疾患について、診断基準・重症度分類ならびに診療ガイドライン作成の作業を行った。また、シュニツラー症候群については、カナキヌマブ治療の多施設医師主導臨床試験のAMED研究費も採択されたため、全国的な研究組織を立ち上げ実際の臨床試験を開始した（神戸直智先生担当）。顆粒状C3皮膚症については、全国疫学調査を継続した。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、同意が得られた患者から、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、補体活性に関して各種の生化学的実験を開始した。また、「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）」が主体的に研究を進めている中條・西村症候群などの自己炎症性皮膚疾患、5疾患について、西小森班と連携し、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。また、VEXAS症候群の本邦の一例目を英文論文として報告した。

穿孔性皮膚症、4疾患に関しては、診断基準・重症度分類ならびに診療ガイドラインの作成と改定を行った。また、その診療ガイドラインを用いて指定難病の疾病追加申請を行ったが不採択になった。そのため、さらに全国の患者の実態を詳細に検討し、それらの結果と改定した診断基準・重症度分類、診療ガイドラインを用いて、再度指定難病の疾病追加申請を行う予定である。さらに、後天性反応性穿孔性膠原線維症などにおける痒みの発症機序について各種の方法で検討した。また、スタージ・ウェーバー症候群に関してGNAQ遺伝子解析を継続して行った。

掌蹠角化症に関しては、全国疫学調査により詳細な患者情報の検討を行うとともに、診断基準・重症度分類ならびに診療ガイドラインを作成・改定した。また、その診療ガイドラインを用いて指定難病の疾病追加申請を行ったが不採択になった。その

ため、さらに詳細に検討した全国の患者の実態データと改定した診断基準・重症度分類、診療ガイドラインを用いて、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、第一次から第三次の詳細な全国疫学調査を行った。また、REDCap システムによるレジストリ構築のためのプラットフォームを作成し、全国疫学調査の結果も含めて、データの管理作業を開始した。

疣贅状表皮増殖異常症 (EV) に関しては、8つの原因遺伝子検査による病的変異同定の検討を継続し、臨床的に EV と診断された症例の最終診断を行う作業を継続した。また、EV の診療ガイドライン作成のため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ガイドライン作成を進めた。

統計的研究とレジストリ構築に関しては、研究分担者の大阪公立大学医療統計学教室教授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である REDCap システムのプラットフォームを作成し、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などについても REDCap システムのプラットフォーム作成を開始した。また、本研究班の多くの疾患について、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上民裕先生の指導の下に統計学的検討を進めた。

D. 考察

令和2-4年度の3年間も、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、厚生労働省政策に貢献するための作業を中心に、診断基準・重症度分類の改定・更新、さらに詳細な第二次、第三次の全国疫学調査、REDCapシステムを用いたレジストリ構築、患者生体試料のレポジトリ構築、診療ガイドライン作成と論文発表、各種疾患の

確定診断検査の施行、疾患発症機序の検討、AMED研究費に採択されたシュニッツラー症候群のカナキヌマブ治療の多施設医師主導臨床試験、患者会のサポートなど、さまざまな臨床研究を進めた。それらの研究について、研究の進捗、研究成果、問題点などを総括的に考察する。

すなわち、令和2-4年度の3年間も、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、厚生労働省政策に貢献する各種の指定難病としての作業を行った。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、さらに詳細な第一次から第三次にわたる詳細な全国疫学調査を施行することにより、本邦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だけでなく、他の疾患の指定難病の疾病追加申請の際にも重要である。また、これらのデータは、多くの疾患について作成中の REDCapシステムを用いたレジストリ構築にも有用なものとなった。

さらに、まず、化膿性汗腺炎、掌蹠角化症、穿孔性皮膚症の3疾患の診療ガイドラインを作成し、和文・英文論文として発表した。さらに、現在、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、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ている。その内の一部の疾患については、診療ガイドラインの作成が終了し、近日中に日本皮膚科学会雑誌と Journal of Dermatology への掲載される予定である。

また、まず、指定難病の疾病追加申請を行ったが不採択となった、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、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、診療ガイドラインを改定した。それらを用いて、今後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およびゴーリン症候群とカウデン症候群については、新谷歩先生のご指導のもと、太田恵子先生、立石千晴先生により既に REDCap システムのプラットフォームを作成し、レジストリの作成を開始した。同時に、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などについても、REDCap システムを用いたレジストリ作成を進めている。同時に、疫学調査や診断確定検索時に渉猟した生体資料により各種疾患の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。

本研究班が主体的に研究している 2 種の指定難病のうち、コケイン症候群 (CS) については、令和 2-4 年度の 3 年間の新型コロナウイルス感染症蔓延のため患者の紹介は減少したが、その反動で、今後診断検査の依頼数の急増が見込まれる。また、REDCap システムによるレジストリ構築が終了したため、今後のデータの解析により本邦の CS 患者の実態の正確が期待される。また、CS の診療ガイドライン作成については、以前、複数の診療科の学会の合意を得る作業が遅れている。

家族性良性慢性天疱瘡・ダリエ病に関しては、本研究班が主体的に研究しているもうひとつの指定難病である家族性良性慢性天疱瘡の診療ガイドライン作成を日本皮膚科学会と連携して迅速に進めて終了しており、近日中に和文・英文論文として発表される予定である。同時にダリエ病についても診療ガイドライン作成を終了しており論文発表の予定である。ダリエ病の指定難病認定が待たれているため、ダリエ病の指定難病の疾病追加申請も行う予定である。

化膿性汗腺炎は患者の QOL が著しく低下する疾患であるが、今まで、本邦ではあまり研究されていなかった。本研究班の昨年度までの研究で、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を報告した。最近、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、この治療の有効性を高めるため、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 2-4 年度の 3 年間は、まず、全国の患者実態の把握と患者・家族の QOL の全国疫学調査を施行し、その結果を英文論文として発表した。さらに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を行い、その結果も含めて、化膿性汗腺炎の診療ガイドラインの改定を進めた。また、高額な生物学的製剤の治療を推進するためにも、再度指定難病の疾病追加申請を行う予定である。

本研究班で主体的に研究する 4 種の自己炎症性皮膚疾患に関しては、診断基準・重症度分類と診療ガイドラインの作成を進めた。さらに、シュニッツラー症候群については、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が AMED 研究費も獲得したカナキヌマブ治療の多施設医師主導試験の作業を開始した。顆粒状 C3 皮膚症については、本疾患の疾患概念と発症機序を明らかにするため、全国疫学調査と補体活性化の基礎的研究を進めている。また、西小森班と連携している 5 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。また、診断基準、重症度分類、診療ガイドライン策定を迅速に進める。

穿孔性皮膚症についても、詳細な全国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を継続する。また、診断基準・重症度分類と診療ガイドラインの作成を終了し、和文・英文論文として発表した。また、指定難病の疾病追加申請が不採択になったため、詳細な全国調査の検討結果を加えて、今後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した。

掌蹠角化症に関しては、詳細な全国疫学調査による実態解明と新規薬物治療開発の研究を継続的に行った。また、指定難病の疾病追加申請が不採択になったため、詳細な全国調査の検討結果を加えて、今後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、一次から三次にわたる詳細な全国疫学調査を継続に行った。また、ゴーリン症候群・カウデン症候群について REDCap システムのプラットフォーム作成を終了した。今後、渉猟したデータを用いて、REDCap システムを用いたレジストリを構築し、そのデータをもとに詳細な統計的解析を行うことで論文としてまとめ報告する。

疣贅状表皮増殖異常症に関しては、全国の患者実態の把握のため詳細な全国疫学調査を進め、同時に診断基準・重症度分類と診療ガイドライン作成作業を迅速に進めた。また、REDCap システムのプラットフォームの作成を進め、レジストリ構築を進めた。さらに中野創先生が弘前大学皮膚科で行っている遺伝子変異検索を継続した。

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指導により詳細な統計的研究を進めた。また、最終的には、本研究班で研究するすべての疾患についてレジストリ構築を行う予定である。そのレジストリ構築のためのデータ収集システムとして、研究分担者の新谷歩先生の指導のもと、希少疾患でも Web 上でデータの入力可能な REDCap システムを使用する。

E. 結論

令和2-4年度の3年間に、本研究班で研究する皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患、8疾患群、22疾患について、上記のように、厚生労働省政策研究を中心にさまざまな臨床研究を進めた結果、多くの成果上げることができた。

令和2-4年度の3年間も、3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診断基準・重症度分類を策定し、さらに多くの疾患の診断基準・重症度分類を改定した。さらに、大多数の疾患において詳細な第一次から第三次にわたる全国疫学調査を施行し、それぞれの疾患について、本邦における患者数、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患者の実態を明らかにすることができた。これらの情報は今後の厚生労働省政策に重要と考える。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、他の疾患についても同じくREDCapシステムを用いたレジストリ構築を進めた。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、まず、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、和文・英文論文として発表した。さらに、その後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、一部の疾患の診療ガイドラインはほぼ終了することができ、今後日本皮膚科学会雑誌並びに Journal of Dermatology に掲載する予定である。

また、指定難病の疾病追加申請が不採択となった化膿性汗腺炎、掌蹠角化症、穿孔性皮膚症の3疾患、および、ダリエ病、カウデン症候群、疣贅状表皮発育異常症などについては、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、診断基準・重症度分類と診療ガイドラインを改定して、今後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、迅速に各関連学会と意見の相違点のすり合わせを進め、診療ガイドラインの早期作成を目指す。また、REDCap システムを用いた CS 患者のプラットフォームを作成し、本格的な稼働を開始した。来年度以降も引き続き、CS の診断検査を継続して症例を蓄積し、CS の診断センターと CS 患者家族会のサポート体制も維持していく。新型コロナウイルス感染症の終息に伴い、CS の診断依頼が急速に増えることが想定される。

家族性良性慢性天疱瘡・ダリエ病に関しては、令和2-4年度の3年間に日本皮膚科学会と連携して家族性良性慢性天疱瘡の診療ガイドライン作成が終了し、近日中に論文として掲載される予定である。また、ダリエ病についても診療ガイドライン作成が終了し論文発表の予定である。また、家族性良性慢性天疱瘡・ダリエ病患者の REDCap システムのプラットフォーム作成を終了したので、今後、このレジストリを本格的に稼働する。また、研究分担者の岩田浩明先生が家族性良性慢性天疱瘡の新規治療薬の開発を進めているので、今後、AMED 研究費に応募し、採択された際には臨床試験を開始する。

化膿性汗腺炎に関しては、令和2-4年度の3年間に、患者数、患者および家族の QoL、本邦における本疾患と生活習慣との関連について詳細な全国疫学調査を進めた。また、指定難病の疾病追加申請が不採択になったため、詳細な全国調査検討により得られた全国の患者実態の結果を加えて、今後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、全国疫学調査と診断基準・重症度分類および診療ガイドラインの作成を進めた。シュニッツラー症候群については AMED 研究費に採択されたカナキヌマブ治療の多施設医師主導治験の作業を進めた。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、得られたいろいろな生体試料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、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た VEXAS 症候群の2例を英文誌に報告した。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 (西小森班)」と連携し、中條・西村症候群などの5種の全身性自己炎症性疾患の診断基準改定と診療ガイドラインの策定を進めた。これらの研究により、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) の概念が確立し、最適な医療提供につながることを期待される。

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疾患に関してさらに詳細な全国疫学調査を進めるとともに、痒みの病態解明研究を行った。また、指定難病の疾病追加申請が不採択になったため、詳細な全国調査で得られた全国の患者の実態の結果を加えて、今後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、詳細な第二次、第三次の全国疫学調査を進めるとともに、新規治療法の検討を加えて診療ガイドラインを改定した。また、また、指定難病の疾病追加申請が不採択になったため、詳細な全国調査で得られた全国の患者の実態の結果を加えて、今後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、さらに詳細な第一次から第三次の全国疫学調査を進めた。また、REDCap システムのプラットフォームを作成し、それ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た。また、REDCap システムのプラットフォームを作成したので、今後、レジストリ構築を進める予定である。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。3年間を通じて、各種の原因遺伝子の遺伝子検査による診断確定を継続

した。

統計学的研究に関しては、令和2-4年度の3年間に、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ほぼすべて疾患について、各種の統計研究を進めた。また、レジストリ構築に関しては、コケイン症候群、家族性良性慢性天疱瘡、ダリエ病、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システムのプラットフォームを作成してレジストリ構築を進め、一部の疾患では実際にレジストリの稼働を開始した。

F. 研究発表

1. 論文発表

(和文)

令和2年

1. 橋本隆、高澤摩耶、梅本尚可、山田朋子、川瀬正昭、石井文人、出光俊郎、エホバの証人信者に発症した後天性表皮水疱症の1例. 皮膚科の臨床, 62巻(11), 1575-1580, 2020
2. 橋本隆、米田耕造、久保亮治、乃村俊史、山本明美、須賀康、秋山真志、金澤伸雄、(掌皸角化症診療の手引き作成委員会)掌皸角化症診療の手引き. 日本皮膚科学会雑誌 2020;130(9) : 2017-2029.
3. 米田耕造、久保亮治、乃村俊史、山本明美、須賀康、秋山真志、金澤伸雄、橋本隆 : 掌皸角化症診療の手引き. 日本皮膚科学会雑誌 2020;130(9) : 2017-2029.
4. 橋本隆、金澤伸雄、井上徳光、鶴田大輔 : まるわかり! 自己炎症性疾患. Monthly Book Derma 2020;293 別刷 : 63- 69.
5. 川島啓道、飛田泰斗史、田蒔舞子、石井文人、橋本隆、福原耕作 : LAD-1に対するIgG抗体を検出した水疱性類天疱瘡 の1例臨床皮膚科

2020;74(4) : 317-321.

6. 宮下加奈子、梶原亨、手浩信、石井文人、橋本隆 : リナグリプチン内服中に生じた限局性類天疱瘡の1例. 臨床皮膚科 2020;74(11) : 865-869.
7. 星野友美、青島正浩、石井文人、橋本隆、戸倉新樹 : 【戸倉新樹セレクショントクラテスの教え】 (Part4.) 注目疾患の特異な臨床像(case18)濾胞性リンパ腫随伴性天疱瘡びらん性病変部のCMV感染を伴った例 VisualDermatology 2020; 19 (3) : 294-297.
8. 荻原 麻里(昭和大学 医学部皮膚科学講座)、猿田 祐輔、渡辺 秀晃、石井文人、橋本 隆、末木 博彦 : 特異的な血清学的所見は得られなかったが臨床的に腫瘍随伴性天疱瘡と考えられた1例. 皮膚科の臨床 (0018-1404)62巻12号 Page1699-1702(2020.11).
9. 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γ1 類天疱瘡の1例. 皮膚科の臨床 (0018-1404)62巻13号 Page1894-1899(2020.12).

令和3年

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Duhring 疱疹状皮膚炎の1例、皮膚科の臨床, 63巻(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マコリン3 抗体単独陽性天疱瘡の1例. 皮膚科の臨床, 63巻(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巻(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. DipeptidylPeptidase-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 巻 (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 巻 (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 巻 (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 巻 (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

令和 4 年

9. 見代 佳奈, 岩立 和子, 北島 真理子, 石井 文人, 橋本 隆, 末木 博彦: 【水疱症】発症初期に抗デスマグレイン 1 抗体が CLEIA 法で陰性を示したが, 2 年半後の病勢軽快期に抗体価が上昇した落葉状天疱瘡の 1 例. 皮膚科の臨床 (0018-1404) 64 巻 1 号 Page9-13 (2022. 01)
10. 江口 杏子, 紺野 隆之, 逸見 愛美, 荒木 勇太, 難波 広幸, 石井 文人, 橋本 隆, 鈴木 民夫: 【水疱症】免疫グロブリン大量静注療法を行った抗ラミニン 332 型粘膜類天疱瘡の 1 例. 皮膚科の臨床 (0018-1404) 64 巻 1 号 Page59-64 (2022. 01)
11. 阿部 佳奈美, 川瀬 正昭, 山田 朋子, 石井 文人, 橋本 隆, 出光 俊郎: 【水疱症】後天性表皮水疱症の急性増悪に対し, ステロイドパルスと免疫グロブリン大量静注療法が有効だった 1 例. 皮膚科の臨床 (0018-1404) 64 巻 1 号 Page73-77 (2022. 01)
12. 種村智香, 布谷麻耶, 師岡友紀, 川端京子, 鶴田大輔, 橋本隆: 天疱瘡・

類天疱瘡患者の日常生活における困難感. 日本看護学会雑誌 42 巻, Page 365-374, (2022) DOI: 10.5630/jans.42.365

13. 稲沖真, 西島千博, 中村裕美, 石井文人, 橋本隆: 尋常性乾癬の紫外線治療後に生じた表皮下水疱症の 1 例. 皮膚臨床 64 (9) Page1519-1522 (2022)
14. 清水 千尋, 立石 千晴, 今西 明子, 白鳥 隆宏, 前川 直輝, 鶴田 大輔, 橋本 隆, 泉 健太郎, 深井 和吉: ELISA 法にて全長 BP180 陽性、免疫ブロット法にて BP230 陽性となった DPP-4 阻害薬関連類天疱瘡の 1 例. 皮膚の科学 (1347-1813) 21 巻 1 号 Page34-38 (2022. 03)
15. 岩津 理世, 佐藤 雅子, 加藤 麻衣子, 柳原 茂人, 大磯 直毅, 立石 千晴, 橋本 隆, 鶴田 大輔, 川田 暁, 大塚 篤司: 抗ラミニン γ 1 類天疱瘡と抗ラミニン 332 型粘膜類天疱瘡を合併した 1 例 (原著論文). 皮膚の科学 (1347-1813) 21 巻 2 号 Page126-132 (2022. 06)
16. 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. 山形済生館医誌 第 47 巻 第 1 号 Page58-62 (2022. 08)
(英文)

令和 2 年

1. Schauer F, Ishii N, Mockenhaupt M, Bruckner-Tuderman L, Hashimoto T, Kiritsi D: Radiation-Associated Pemphigus Vulgaris in a Patient with Preceding Malignancy: Treatment with Rituximab as a Valuable Option. Front Immunol. 2020 Jan 21; 10:3116, doi:10.3389/fimmu.2019.03116.eCollection2019.PMID:3203863
2. Minakawa S, Matsuzaki Y, Hashimoto T, Ishii N, Nishie W, Kayaba H, Sawamura D: Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor-associated anti-laminin- γ 1 (p200) pemphigoid in a patient with psoriasis

- vulgaris. *J Dermatol.* 2020 Jan; 47(1): e25-e26. doi: 10.1111/1346-8138.15126. Epub 2019 Oct 23. PMID: 31646656
3. Taki T, Takeichi T, Kono M, Sugiura K, Sugimura Y, Ishii N, Hashimoto T, Akiyama M: A patient with bullous pemphigoid with mucosal involvement serologically positive for anti-BP230 autoantibodies only. *Br J Dermatol.* 2020 Jan; 182(1):221-223, 2020. doi: 10.1111/bjd.18343. Epub 2019 Sep 1. PMID: 31301230
 4. Hasegawa A, Shinkuma S, Katsumi T, Kasahara N, Ito K, Ujiie H, Ishii N, Hashimoto T, Abe R: Localized bullous pemphigoid recurring at different sites: two case reports. *Eur J Dermatol.* 2020 Feb 6. doi: 10.1684/ejd.2019.3672. Online ahead of print. PMID: 3203152
 5. Murrell DF, Peña S, Joly P, Marinovic B, Hashimoto T, Diaz LA, Sinha AA, Payne AS, Daneshpazhooh M, Eming R, Jonkman MF, Mimouni D, Borradori L, Kim SC, Yamagami J, Lehman JS, Saleh MA, Culton DA, Czernik A, Zone JJ, Fivenson D, Ujiie H, Wozniak K, Akman-Karakaş A, Bernard P, Korman NJ, Caux F, Drenovska K, Prost-Squarcioni C, Vassileva S, Feldman RJ, Cardones Uzun S, Yayli S, Zillike AR, Bauer J, Ioannides D, Jedlickova H, Palisson F, Patsatsi A, ns D, Amagai M, Hertl M, Schmidt E, Aoki V, Grando SA, Shimizu H, Baum S, Cianchini G, Feliciani C, Iranzo P, Mascaró JM Jr., Kowalewski C, Hall R, Groves R, Harman KE, Marinkovich MP, Maverakis E, Werth VP: Diagnosis and management of pemphigus: Recommendations of an international panel of experts. *JAMA Dermatol.* 2020 Mar; 82(3):575-585.e1. doi: 10.1016/j.jaad.2018.02.021. Epub 2018 Feb 10. PMID: 29438767
 6. Hayashi M, Tsunoda T, Sato F, Yaguchi Y, Igarashi M, Izumi K, Nishie W, Ishii N, Okamura K, Suzuki T, Hashimoto T: Clinical and immunological characterization of 14 cases of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor-associated bullous pemphigoid: a single-centre study. *Br J Dermatol.* 2020 Mar; 182(3):806-807. doi: 10.1111/bjd.18516. Epub 2019 Nov 24. PMID: 31498425
 7. Riera-Monroig J, Iranzo P, Ishii N, Hashimoto T, Mascaró JM Jr: Persistence of antienvoplakin and antiperiplakin antibodies in a patient with paraneoplastic pemphigus 20 years after remission. *Br J Dermatol.* 2020 Mar; 182(3):797-798. doi: 10.1111/bjd.18534. Epub 2019 Nov 8. PMID: 31529517
 8. Tomura Y, Noto M, Ishii N, Hashimoto T, Manabe M, Osada SI: Nodular formation in anti-laminin γ 1 pemphigoid. *J Dermatol.* 2020 Mar; 47(3): e80-e82. doi:10.1111/1346-8138.15227. Epub 2020 Jan 8. PMID: 31916269
 9. Sadik CD, Schmidt E, Zillikens D, Hashimoto T: Recent progresses and perspectives in autoimmune bullous diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2020 Apr; 145(4):1145-1147. doi: 10.1016/j.jaci.2020.02.020. PMID: 32272983
 10. Shirai T, Kiniwa Y, Ishii N, Hashimoto T, Senoo Y, Urushihata K, Ashida A, Okuyama R: Paraneoplastic pemphigus associated with Waldenström's macroglobulinemia. *J Dermatol.* 2020 May; 47(5): e200-e201. doi: 10.1111/1346-8138.15289. Epub 2020

- Feb 27.
PMID: 32103535
11. Slutsky Bank E, Baniel A, Shehadeh W, Gat A, Matz H, Ishii N, Hashimoto T, Sprecher E, Zeeli T: Bullous pemphigoid distributed above the injury level in a paraplegic patient. *Clin Exp Dermatol.* 2020 Jun; 45(4):531-533. doi: 10.1111/ced.14162. Epub 2020 Jan 16. PMID: 31944365
 12. Odani K, Itoh A, Yanagita S, Kaneko Y, Tachibana M, Hashimoto T, Tsutsumi Y: Paraneoplastic Pemphigus Involving the Respiratory and Gastrointestinal Mucosae. *Case Rep Pathol.* 2020 Jun 17; 2020:7350759. doi: 10.1155/2020/7350759. eCollection 2020. PMID:32685228. PMCID:PMC7341386
 13. Bazzini C, Begré N, Favre B, Hashimoto T, Hertl M, Schlapbach C, Borradori L: Detection of autoantibodies against alpha-2-macroglobulin-like 1 in paraneoplastic pemphigus sera utilizing novel green fluorescent protein-based immunoassays. *J Dermatol Sci.* 2020 Jun;98(3):173-178. doi: 10.1016/j.jdermsci.2020.04.005. Epub 2020 May 7. PMID: 32439251
 14. Qian H, Cao Y, Sun J, Zu J, Ma L, Zhou H, Tang X, Li Y, Yu H, Zhang M, Bai Y, Xu C, Ishii N, Hashimoto T, Li X: Anti-human serum albumin autoantibody may be involved in the pathogenesis of autoimmune bullous skin diseases. *FASEB Journal.* 2020 Jun; 34(6):8574–8595, 2020. doi: 10.1096/fj.201903247RR.Epub 2020 May 5. PMID: 32369236
 15. Hayama K, Fujita H, Hashimoto T, Terui T; Japanese HS Research Group: Questionnaire-based epidemiological study of hidradenitis suppurativa in Japan revealing characteristics different from those in Western countries. *J Dermatol.* 2020 Jul; 47(7):743-748. doi: 10.1111/1346-8138.15378. Epub 2020 May 22. PMID:32441411PMCID:PMC7818453
 16. Kokubu H, Nishikawa J, Kato T, Mukaiho K, Hayashi D, Tateishi C, Tsuruta D, Hashimoto T, Tanaka T, Fujimoto N: Paraneoplastic Pemphigus Mimicking Toxic Epidermal Necrolysis Associated with Follicular Lymphoma: Possible Pathological Role of CD8 T Cells. *Acta Derm Venereol.* 100(14):adv00204, 2020 Jul 2. doi: 10.2340/00015555-3557. PMID: 32516424
 17. Kowalewski C, Hashimoto T, Joly P. Editorial: Autoimmune Blistering Diseases. *Front Immunol.* 2020 Jul 22. 11:1614. doi: 10.3389/fimmu.2020.01614. eCollection 2020. PMID: 32793239
 18. Abreu Velez A M, Upegui-Zapata Y A, Valencia-Yepes C A, Upegui-Quiceño E, Yi H, Vargas Florez A, Hashimoto T, Howard M S: A new variant of endemic pemphigus foliaceus in Colombia South America, *Our Dermatology Online/Nasza Dermatologia Online.* 2020 Jul; 11(3):284-299. DOI: 10.7241/ourd.20203.14.
 19. Okubo R, Hayashi S, Kaminaga T, Koike M, Hamasaki Y, Ishii N, Hayashi D, Tateishi C, Tsuruta D, Hashimoto T, Igawa K: A case of bullous systemic lupus erythematosus presenting both IgG and IgA autoantibodies for collagen VII. *Int J Dermatol.* 2020 Jul;59(7): e260-e262, 2020. doi: 10.1111/ijd.14940. PMID: 32424810

20. Kaneko R, Tsunemi Y, Nakamura K, Kuramochi A, Tsuchida T, Koga H, Hashimoto T:
A case of concurrent intercellular IgA dermatosis and linear IgA/IgG bullous dermatosis. *Australas J Dermatol.* 2020 Aug; 61(3): e368-e369. doi: 10.1111/ajd.13264. Epub 2020 Mar 1. PMID: 32114716
 21. Yoshikawa M, Takeichi T, Taki T, Hayakawa F, Ishii N, Hashimoto T, Muro Y, Akiyama M: A case of pemphigus with anti-desmoglein 3 and anti-desmocollin 2 and 3 autoantibodies, associated with follicular lymphoma and bronchiolitis obliterans. *Eur J Dermatol.* 2020 Aug 1;30(4):424-425. doi: 10.1684/ejd.2020.3812. PMID: 32644047
 22. Tani N, Yoshida Y, Goto H, Ishii N, Hashimoto T, Yamamoto O: Bullous pemphigoid exacerbation associated with reactivation of herpes simplex virus infection. *Eur J Dermatol.* 2020 Aug 1;30(4):429-431, 2020. doi: 10.1684/ejd.2020.3809. PMID: 32969804
 23. Shimokata-Isoe M, Munetsugu T, Okuzawa M, Hirose M, Ishikawa T, Koga H, Ishii N, Hashimoto T, Satoh T: Atypical pemphigus with anti-desmocollin 2 and 3 antibodies, initially presenting as pemphigus vulgaris with anti-desmoglein 3 antibodies. *Eur J Dermatol.* 2020 Aug 1;30(4):417-418, 2020. doi: 10.1684/ejd.2020.3819. PMID: 32808594.
 24. Kakehi Y, Miyagawa F, Ogawa K, Hashimoto T, Asada H: A case of anti-laminin $\gamma 1$ pemphigoid associated with ulcerative colitis and acquired perforating dermatosis. *J Dermatol.* 2020 Sep 27. doi: 10.1111/1346-8138.15624. Online ahead of print. PMID: 32981121
 25. Kaibuchi-Ando K, Sugiura K, Muro Y, Takahashi Y, Kojima S, Ishii N, Hashimoto T, Akiyama M: Successful treatment with i.v. immunoglobulin and rituximab for bronchiolitis obliterans associated with paraneoplastic pemphigus. *J Dermatol.* 2020.Oct;47(10): e368-e370, 2020. doi: 10.1111/1346-8138.15496. PMID: 32656784
 26. Wozniak K, Jakubowska B, Kalinska-Bienias A, Hashimoto T, Ishii N, Kowalewski C: Diagnosis of autoimmune subepidermal bullous diseases with mucous membrane involvement based on laser-scanning confocal microscopy. *Eur J Dermatol.* 2020 Oct 1; 30(5):516-523, 2020. doi: 10.1684/ejd.2020.3765. PMID: 32972911
 27. Velez A M Abreu, Upegui-Zapata YA, Valencia-Yepes C A; Upegui-Quiceño, E, H Yi, Adriana Vargas Vargas Florez, Hashimoto T, Howard, M S: A new variant of endemic pemphigus foliaceus in Colombia South America. *Our Dermatology Online/Nasza Dermatologia Online.* Jul 2020: Vol. 11; Issue 3 p284-299.
- 令和3年
1. Maki N, Hashimoto T, Yamada T, Ishii N, Tsuruta D, Demitsu T: Case of pemphigoid with immunoglobulin G antibodies to BP180 C-terminal domain and laminin- $\gamma 1$ (p200) developed after pneumococcal vaccination. *J Dermatol.* 2021 Jan;48(1):101-105. doi: 10.1111/1346-8138. 15626. Epub 2020 Sep 24. PMID: 32974956
 2. Querol-Cisneros E, Moreno-Artero E, Rodríguez-Garijo N, Tomás-Velázquez A, Querol I, Ishii N, Hashimoto T, España A: Bullous pemphigoid without detection of

- autoantibodies in a patient with psoriasis under ustekinumab. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2021 Feb;19(2):265-267. doi: 10.1111/ddg.14199. Epub 2020 Aug 2. Online ahead of print. PMID: 32743906.
3. Querol-Cisneros E, Moreno-Artero E, Rodríguez-Garijo N, Tomás-Velázquez A, Querol I, Ishii N, Hashimoto T, España A. Bullous pemphigoid without detection of autoantibodies in a patient with psoriasis under ustekinumab. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2021 Feb;19(2): 265-267. doi: 10.1111/ddg.14199. Epub 2020 Aug 2. PMID: 32743906
 4. Velasco-Tamariz V, Algarra A.C, Palencia-Pérez S.I, Gimeno de Atauri Á.D, Ishii N, Hashimoto T, Luis Rodríguez Peralto J, Zarco Olivo C, Luis Ortiz Romero P: Paraneoplastic pemphigus associated with Castleman's disease and thyroid carcinoma with anti-BP180, BP230 and antidesmocollin autoantibodies. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2021 Feb;19(2): 289-291. doi: 10.1111/ddg.14393. PMID: 33586880
 5. Querol-Cisneros E, Ester Moreno-Artero, Nuria Rodríguez-Garijo, Alejandra Tomás-Velázquez, Ignacio Querol, Ishii N, Hashimoto T, Agustín España: Bullöses Pemphigoid ohne Autoantikörper bei einem Psoriasis-Patienten unter Ustekinumab-Therapie, *J Dtsch Dermatol Ges.* 2021 Feb;19(2):265-267. doi: 10.1111/ddg.14199_g. PMID: 33586890
 6. Marti-Marti I, Riquelme-Mc Loughlin C, Giavedoni P, Martínez C, Ishii N, Hashimoto T, Mascaró JM Jr: Autoimmune bullous diseases following hematopoietic cell transplantation. *Int J Dermatol.* 2021 Mar;60(3): e84-e86. doi: 10.1111/ijd.15129. Epub 2020 Aug 9. PMID: 33599295
 7. Holtsche M.M, Beek N.V, Hashimoto T, Di Zenzo G.D, Zillikens D, Prost-Squarcioni C, Titeux M, Hovnanian A, Schmidt E, Goletz S: Diagnosis of Epidermolysis Bullosa Acquisita: Multicentre Comparison of Different Assays for Serum Anti-type VII Collagen Reactivity. *Acta Derm Venereol.* 2021 Mar 23;101(3): adv00420. doi: 10.2340/00015555-3774. PMID: 33686442
 8. Koga H, Teye K, Otsuji Y, Ishii N, Hashimoto T, Nakama T: Autoantibodies to desmocollin 3 in pemphigus exclusively recognize calcium-dependent epitope in extracellular domain 2. *J Invest Dermatol.* 2021 Mar 22; S0022-202X (21)00998-2. doi: 10.1016/j.jid.2021.01.032. Online ahead of print. PMID: 33766509
 9. Solimani F, Meier K, Zimmer C, Hashimoto T: Immune serological diagnosis of pemphigus. *Ital J Dermatol Venereol.* 2021 Apr; 156(2):151-160, 2020 Nov 23. doi: 10.23736/S2784-8671.20.06788-7. PMID: 33228340
 10. Furukawa H, Imanishi H, Sowa-Osako J, Ozawa T, Hashimoto T, Tsuruta D: 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/Nasza Dermatologia Online* 2021; 12(1): 90-91. DOI: 10.7241/ourd.20211.27
 11. 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/Nasza Dermatologia Online. 2021;12(1):86-87. DOI: 10.7241/ourd.20211.25
12. Furukawa H, Sowa-Osako J, Ozawa T, Hashimoto T, Tsuruta D: A case of long-time-neglected basal cell carcinoma on the scalp, Our Dermatol Online/Nasza Dermatologia Online, 201126, 2021;12(2):206-207. DOI: 10.7241/ourd.20212.30
 13. 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.doi: 10.1111/ajd.13563.Epub 2021 Feb 26. PMID:33634493
 14. 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. doi: 10.1001/jamadermatol.2021.0134. PMID:33760012
 15. 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.doi: 10.1111/1346-8138.15853.Epub 2021 Mar 21. PMID:33745201
 16. Hashimoto T: Pathogenic role of ST18 in pemphigus vulgaris. Br J Dermatol.2021 Jun;184(6): 1001-1002.doi: 10.1111/bjd.19883. Epub 2021 May 17. PMID:33997950
 17. Emtenani S, Ghorbanalipour S, Mayer-Hain S, Kridin K, Komorowski L, Probst C, Hashimoto T, Pas HH, Męcińska-Jundziłł K, Czajkowski R, Recke A, Sunderkötter C, W. Schneider S, Jennifer E. Hundt, Zillikens D, Schmidt E, J. Ludwig R, M. Hammers C: Pathogenic Activation and Therapeutic Blockage of FcαR-Expressing Polymorphonuclear Leukocytes in IgA Pemphigus. J Invest Dermatol. 2021 Jul 8; S0022-202X (21)01412-3. doi: 10.1016/j.jid.2021.06.007. Online ahead of print. PMID:34246620
 18. 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. doi: 10.1016/j.jid.2021.06.017. Online ahead of print. PMID:34265330
 19. Ueo D, Furuhashi M, Sasaki T, Kudoh J, A.D. Parry D, J. Winter D, 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 Jul 8; S0923-1811(21)00168-7. doi: 10.1016/j.jdermsci.2021.07.004. Online ahead of print. PMID:34275721
 20. 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-type Mucous

- Membrane Pemphigoid. *Acta Dermatovenerol Croat* 2021 Jul;29(2):105-107. PMID:34477077
21. 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. PMID:344770816
22. 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. doi: 10.1111/1346-8138.15850. Epub 2021 Jun 13. PMID: 34121213
23. Li X, Qian H, Natsuaki Y, Koga H, Kawakami T, 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. doi: 10.1111/bjd.20099. Epub 2021 May 25. PMID:33811327.
24. Hashimoto T, Yamagami J, Zone JJ: History, Diagnosis, Pathogenesis, and Nomenclature in Sublamina Dense-Type Linear IgA Disease. *JAMA Dermatol*. 2021. Aug 1;157(8): 907-909. doi: 10.1001/jamadermatol.2021.0761. PMID:34160568.
25. 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. doi: 10.1684/ejd.2021.4105. Online ahead of print. PMID:34405811
26. Lee SY, Hun Lee KH, Ishii N, Hashimoto T, Hoon Kim J, Park K, Hwan Oh C: Rare case of bullous pemphigoid occurring on atrophic centers of disseminated superficial porokeratosis lesions, *J Dermatol*, 2021 Aug 18. doi: 10.1111/1346-8138.16083. Online ahead of print. PMID:34405438
27. 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 Aug 20; S0923-1811(21)00195-X. doi: 10.1016/j.jdermsci.2021.08.004. Online ahead of print. PMID:34489165
28. 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. doi:10.1038/s41409-021-01335-5. PMID:34108671
29. 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. doi: 10.1111/1346-8138.16008. Epub 2021 Jun 11. PMID:34114672
30. Hamada T, Ishii N, Koga H, Teye K, Nagata S, Matsuo A, Okada T, Hashimoto T, Nakama T: Ulnar deviation with massive palmar keratoderma in epidermolytic

- 1 Year Follow-Up of a Patient Initially Diagnosed with Bullous Pemphigoid. *Front Immunol.* 2022 Jan 13; 12:825226. doi:10.3389/fimmu.2021.825226. PMID:35095927. PMCID:PMC8791857.
4. Futatsuya T, Fujii T, Nishibu A, Mochizuki T, Mai Y, Tateishi C, Hayashi D, Hashimoto T, Tsuruta D, Shimizu A: False negative for anti-BP180 antibody by chemiluminescent enzyme immunoassay: Dissociation from enzyme-linked immunosorbent assay and extended antigen-antibody reaction time. *J Dermatol.* 2022 Apr;49(4): e142-e144. PMID: 34927747 doi: 10.1111/1346-8138.16280. Epub 2021 Dec 19.
 5. Kuang W, Qian H, Zhang Q, Li W, Hashimoto T, Zeng X, Li X: Case report: Mucous membrane pemphigoid with IgG and IgA anti-laminin γ 1 antibodies and IgA anti-laminin α 5 antibodies. *Front Immunol*, 2022 Jun 1;13:903174. doi: 10.3389/fimmu.2022.903174. eCollection 2022. PMID:35720393 PMCID:PMC9198329
 6. Kugelmann D, Anders M, Sigmund AM, Egu DT, Eichkorn RA, Yazdi AS, Sárdy M, Hertl M, Didona D, Hashimoto T, Waschke J: Role of ADAM10 and ADAM17 in the Regulation of Keratinocyte Adhesion in Pemphigus Vulgaris. *Front Immunol.* 2022 Jun 30; 13:884248. PMID: 35844545: PMCID: PMC9279611: DOI: 10.3389/fimmu.2022.884248
 7. Vernal S, Oliveira de. V. E, Julio T, Bueno-Filho R, Ishii N, Hashimoto T, Roselino M.A: Bullous pemphigoid and milia: prevalence and clinical laboratory findings in a Brazilian sample. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 2022 Jul-Aug;97(4):435-442. doi: 10.1016/j.abd.2021.10.003. Epub 2022 May 27. PMID: 35637051.
 8. Minakawa S, Matsuzaki Y, Hashimoto T, Ishii N, Nishie W, Mitsuru N, Sawamura D: A case of anti-BP180-type mucous membrane pemphigoid with IgG and IgA autoantibodies showing distinct reactivities. *ADC.*2022 Jul;30(1):54-56: PMID:36153720
 9. 942 Hashimoto T, Tsunoda T, Arai Y, Izumi K, Ishii N, Qian H, Li X, Tsuruta D: A case of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor-related anti-BP230-type bullous pemphigoid showing granular C3 dermatosis-like direct immunofluorescence staining, *Eur J Dermatol.* 2022 Jul 1;32(4): 549-551. doi: 10.1684/ejd.2022.4316. PMID: 36301770
 10. Kitayama S, Makino T, Hayashi M, Furukawa F, Torai R, Mizawa M, Ishii N, Hashimoto T, Shimizu T: A case of linear IgA disease with IgA antibodies to type VII collagen demonstrated by immunofluorescence overlay antigen mapping. *Eur J Dermatol.* 2022: Jul 1;32(4): 553-554. doi: 10.1684/ejd.2022.4312. PMID: 36301766
 11. Matsushima Y, Kitano M, Hayashi D, Goto H, Mine M, Yokoe T, Kondo M, Habe K, Toiyama Y, Hashimoto T, Tsuruta D, Takeuchi K and Yamanaka K, A case of IgG and IgA anti-laminin-332 antibody-positive mucous membrane pemphigoid with IgG and IgA anti-envoplakin and anti-periplakin antibodies, *Dermatopathology.* 2022 Aug 8;9(3):287-291. doi: 10.3390/dermatopathology9030034. PMID :35997351 PMCID: PMC9397087
 12. Maglie R, De Almeida CV, Baffa ME, Bianchi B, Caproni M, Di Zenzo G, Li X, Hirako Y, Hashimoto T, Tusa I, Lulli M,

- Rovida E, Antiga E: Anti- β 4 integrin autoantibodies in patients with mucous membrane pemphigoid: a retrospective analysis from a tertiary centre in Italy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022.Sep 27; doi: 10.1111/jdv.18617. Online ahead of print. PMID:36166640.
13. Kita K, Kurokawa I, Hayashi D, Hashimoto T: A case of prurigo pigmentosa clinically and immunologically mimicking autoimmune bullous disease. *Front Med*, 2022 Dec 2;9:1047870 doi: 10.3389/fmed.2022.1047870. eCollection 2022.
 14. Hamaguchi M, Oiso N, Sato M, Kawada A, Tateishi C, Hashimoto T, Tsuruta D, Ohtsuka A: Epidermolysis bullosa acquisita with concomitant autoantibodies to 3 subunit of laminin 332. *J Dermatol*, 2022 Dec 14. doi: 10.1111/1346-8138.16677. Online ahead of print.
 15. Hiraku Kokubu H, Takahashi T, Tateishi C, Hashimoto T, Tsuruta D, Fujimoto N: Associations of autoimmune bullous diseases and autoantibodies against epidermal autoantigens in patients with inflammatory myopathy. *Mod Rheumatol*. 2022 Dec 17; roac159. doi: 10.1093/mr/roac159. PMID: 36527416 Online ahead of print.
 16. Gao Y, Qian H, Hashimoto T, Xiaoguang Li Z. Potential contribution of anti-p200 autoantibodies to mucosal lesions in anti-p200 pemphigoid, *Front Immunol*, 2023 Jan 25;14:1118846. doi: 10.3389/fimmu.2023.1118846. PMID: 36761755 PMCID: PMC9905711 eCollection 2023.
 17. Li X, Di Zenzo G, Schmidt E, Joly P, Hashimoto T: Editorial: Autoimmune blistering diseases - volume II, *Front Immunol*, 2023 Mar 16;14:1175962. doi:10.3389/fimmu.2023.1175962. eCollection 2023. PMID: 37006261. PMCID: PMC10061345.
 18. 951 Liu W, Li H, Jin Y, Cheng L, She L, Gao Y, Zhou Z, Feng S, Qian H, Hashimoto T, Li X: Case Report: Mucous membrane pemphigoid with complicated autoantibody profile indicating the necessity of comprehensive diagnostic methods and the contribution of IgA autoantibodies. *Frontiers in immunology*. 2023 Mar 9 th; 14:1149119. doi:10.3389/fimmu.2023.1149119
 19. Vernal S, Bueno-Filho R, Hashimoto T, Roselino M A: Pemphigus vulgaris associated with nasoseptal perforation, ocular conjunctival herpes infection and milia. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 2023 Mar 20; S0365-0596(23)00063-6. doi: 10.1016/j.abd.2021.09.019. Online ahead of print. PMID: 36949003.
 20. Antiga E, Bech R, Maglie R, Genovese G, Borradori L, Bockle B, Caproni M, Caux F, Chandran NS, Corrà A, D'Amore F, Daneshpazhooh M, De D, Didona D, Dmochowski M, Drenovska K, Ehrchen J, Feliciani C, Goebeler M, Groves R, Günther C, Handa S, Hofmann SC, Horvath B, Ioannidis D, Jedlickova H, Kowalewski C, Kridin K, Joly P, Lim YL, Marinovic B, Maverakis E, Meijer J, Patsatsi A, Pincelli C, Prost C, Setterfield J, Sprecher E, Skiljevic D, Tasanen K, Uzun S, Van Beek N, Vassileva S, Vorobyev A, Vujic I, Wang G, Wang M, Wozniak K, Yayli S, Zambruno G, Hashimoto T, Schmidt E, Mascarò JM Jr, Marzano AV: S2k guidelines on the management of paraneoplastic pemphigus/paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome initiated by the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). *J Eur Acad*

Dermatol Venereol. 2023 Mar 25. doi:
10.1111/jdv.18931. Online ahead of print.
PMID: 36965110.

2. 学会発表

(国内学会)

令和 2 年

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

令和 3 年

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.
- ン 332型および抗BP180型合併粘膜類天疱瘡(MMP)の1例
2. 第490回日本皮膚科学会大阪地方会(Web開催)
2022.3.5. 福満祥子, 福本毅, 川上大輔, 南祐介, 谷川絢乃, 久保亮治, 長井隆行, 入谷啓介, 橋本隆, 平子善章. 抗ラミニン α 3抗体を同定し抗ラミニン332型粘膜類天疱瘡と診断した1例
3. 日本皮膚科学会福島地方会
2022.4.25. 角田孝彦、川口純之介、大原香子、泉健太郎、石井文人、橋本隆.
BP230抗体が陽性であったトラゼンタによると思われる granular C3dermatosis
4. 第397回日本皮膚科学会福島地方会例会. 福島.
2022.4.29. 角田孝彦、川口純之介、大原香子、泉健太郎、石井文人、橋本隆. BP230抗体が単独陽性であったトラゼンタによると思われる水疱性類天疱瘡
5. 第902回日本皮膚科学会東京地方会(合同臨床地方会)(Web開催)
2022.7.16. 井上舞、川村飛翔、佐川展子、蒲原毅、石井文人、橋本隆. 抗デスマogleイン1抗体の上昇が認められ臨床的に腫瘍随伴性天疱瘡が疑われた1例
6. 第400回日本皮膚科学会宮城地方会学術大会例会
2022.12.10. 角田孝彦、吉岡千春、川口純之介、泉健太郎、石井文人、橋本隆. 後天性表皮水疱症の1例

(国際学会)

令和2年分

該当なし

令和3年分

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

令和4年

1. 第490回日本皮膚科学会大阪地方会(Web開催)
2022.3.5, 来田英伸, 菊澤千秋, 文省太, 出野りか子, 池田彩, 小澤健太郎, 橋本隆. 超高齢者に発症した抗ラミニ

2. The 15th Dresden Symposium on Autoantibodies, 2021.9.7-10
M.M. Holtsche, N. van Beek, Hashimoto T, G. Di Zenzo, D. Zillikens, C. ProstSquarcioni, 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, Hashimoto T, 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.

令和 4 年分

該当なし

G. 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