

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4年4月1日から令和5年3月31日（3年計画の3年目）)

研究要旨

本研究班は、稀少難治性皮膚疾患を対象として、全国調査などによる科学的根拠を集積し、エビデンスに基づいたガイドラインの作成・改訂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を目的としている。日本皮膚科学会をはじめとした関連学会と強く連携して質の高い診療ガイドラインを作成・改訂するとともに、グローバルな情報発信に努める。あわせて、ガイドラインの最適化のための治療法の検討、診断の正確性の向上などを目的とした臨床研究を施行する。各疾患の疫学動向を統合的に解析し、全国の患者レジストリの基礎を固めるとともに、患者会のサポートなどを通じて、継続的に医療情報提供と社会啓発に貢献することも目標である。

最終年度となる2022年度は、2020～2021年度に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社会啓発をまとめ上げ、稀少難治性皮膚疾患対策に貢献することができた。具体的には、皮膚科稀少難病8疾患で、新規治療法の評価、原因遺伝子研究までを含む成果を報告した。さらに、継続的な疾患啓発活動を行うことで、AMED研究との連携による基礎的研究の成果等を国民や医師へ還元することができた。オールジャパンの専門家で構成された充実した研究体制で、各疾患レジストリ登録を推進するとともに、患者参画型の臨床研究も行うことで難病診療へ貢献できた。次年度以降も、本年度の研究成果をさらに発展させ、難病医療に貢献できるように、各疾患の臨床研究を推し進めていきたい。

A. 研究目的

本研究は、稀少難治性皮膚疾患を対象とし、全国調査等による科学的根拠を集積、エビデンスに基づいたガイドラインの作成と改訂を進め、医療情報提供と社会啓発活動を通して医療の質の向上に寄与し研究成果の国民への還元を目的とする。

最終年度となる2022年度の目標は、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することである。

1. 各疾患群の研究目的

[天疱瘡]

①治療導入期の臨床症状スコアの推移が、初期治療への反応性および追加治療の必要性の評価に利用できるかを検討するため、2012年から2018年に慶應義塾大学病院皮膚科で初期治療を受けた天疱瘡患者67名、

水疱性類天疱瘡患者47名を後方視的に解析した。

[類天疱瘡（後天性表皮水疱症を含む）]

① COVID-19ワクチン接種後に類天疱瘡の発症や悪化がdipeptidyl peptidase 4阻害剤関連水疱性類天疱瘡（DPP-4i-BP）で有意に観察されるかどうか、また免疫再構築炎症症候群（IRIS）の重篤な転帰が特定のサイトカインプロファイルによって予測できるかどうかを検討した。

②また近年、免疫チェックポイント阻害薬（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%との報告もあり、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ことが喫緊の課題となっている。そのため、国内での状況を把握すべく全国調査を行う予定で、今年度は国内12施設を対象に予備調査を開始した。また、近年増加し治験が集積されつつあるICI関連類天疱瘡の現時点での標準的な診療ガイドラインを提案すべく、クリニ

カルクエスチョン (CQ) を設定し、文献検索を実施した。

#### **[膿疱性乾癬]**

①過去2年間の研究で、計12名のGPPの患者の遺伝子解析を行い、計3名の患者に遺伝子変異を同定した。特に1名の患者にはMPO遺伝子にミスセンス変異p.R590Lをホモ接合型で同定した。令和4年度は、このMPO遺伝子変異に着目し、患者皮膚でのMPOの発現パターンと好中球細胞外トラップ (NETs) の形成能を解析することを目的とする。

②本邦では大都市圏と地方において大病院へのアクセスのしやすさが異なる。また、皮膚科医は大都市に偏在する傾向がある。そのためGPPの診療に地域差があることが危惧されるが、今までに地域差に注目した研究はない。本研究の目的はGPP診療の地域差に関しGPPを診療している皮膚科医を対象としたアンケートを行い、問題の有無を明らかにすることである。

#### **[表皮水疱症]**

患者参画型医学研究プラットフォームであるRUDY JAPAN との協働の元、2020年夏季より表皮水疱症患者のQOLの程度や季節変動要因によるQOLへの影響を把握するために疾患横断的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QOL調査 (以下、現行QOL調査) を進めている。しかし調査参加者からはそれら質問票の質問項目が当事者の日常と乖離があるという意見が多く見られ、それら質問票では表皮水疱症特有の多岐に渡る困難を十分に把握しきれていない可能性が考えられた。そのため、表皮水疱症特異的な項目はどのような項目が挙がるのかを別途検討し、患者の日常を正確に反映させた表皮水疱症特異的なQOL質問票開発を検討する必要がある。

そこで我々は、表皮水疱症特異的なQOL質問票開発を見据え、新たな研究を起ち上げた。本研究では、表皮水疱症患者の様々な困難を十分に把握することを大枠として、具体的な研究目的の検討等、全ての研究プロセスにおいて患者視点を反映するために患者が参画し、研究者と患者の協働による患者参画型研究を実施する。

#### **[先天性魚鱗癬]**

本研究の目的は、先天性魚鱗癬の各病型の

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 の啓発を行いつつ、病態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]**

眼皮膚白皮症診療ガイドラインならびにその補遺の啓発・普及を行うことにより、本症に対する医療レベルの均てん化を行う。また、サブタイプにより予後が異なるため、遺伝子診断により眼皮膚白皮症サブタイプを早期に診断し、合併症についての計画的な対策が推奨されることを広報する。

#### **[遺伝性血管性浮腫]**

本研究ではより良い遺伝性血管性浮腫 (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**

#### **[天疱瘡の症例登録と疫学解析]**

天疱瘡は昭和50年に特定疾患となった。難病の医療費自己負担軽減のため申請時に提出される臨床調査個人票は2014年までの特定疾患56疾患については厚労省でデータベース化されていたが、2015年の難病法施行に伴い、新しい指定難病データベースが稼働した。指定難病、天疱瘡は難病法施行時に重症度の改訂が行われ、改定された重症度が認定基準に加えられた。本研究は難病法施行前後の天疱瘡医療受給者の疫学像の

変化を確認することを目的とする。

## 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]

①2012年から2018年にかけて慶應義塾大学において、天疱瘡・類天疱瘡診療ガイドラインに基づいて、初期治療としてPSL 1mg/kg/日内服で治療を開始し、臨床症状スコアである天疱瘡の pemphigus disease area index (PDAI) または類天疱瘡の bullous pemphigoid disease area index (BPDAI) で中等症/重症に分類される尋常性天疱瘡 (PV)、落葉状天疱瘡 (PF)、水疱性類天疱瘡 (BP) の症例に対して後方視的に解析を行った。

天疱瘡の重症度は、PDAIに基づいて、8点以下が軽症、9-24点が中等症、25点以上が重症と定義された。類天疱瘡の重症度は、過去の報告を参考に、皮膚(びらん・水疱)のスコアは、軽症14点以下、中等症15-34点、重症35点以上、皮膚(膨疹・紅斑)のスコアは、軽症19点以下、中等症20-34点、重症35点以上とされた。BP患者の多くは粘膜症状を持たなかったため、BPDAIの粘膜スコアについては検討しなかった。

治療効果は、週ごとのPDAI(天疱瘡)およびBPDAI(類天疱瘡)の変化で評価した。治療開始日をDay0とし、ガイドラインで推奨されているように、新しい病変が形成されなくなり、既存病変が治癒しはじめる時期である”disease control”を達成できない場合、原則として初期治療から14日後 (Day14) にステロイドパルス療法、IVIgやPEなどの追加治療を検討した。急速な病勢の増悪のため、Day14以前に追加治療を受けた症例もあった。治療経過の履歴は医療記録から検索し、患者を以下の2グループに分けて検討した。

A群: 初期治療のみで疾患コントロールが達成され、治療維持期に入りステロイド減量が進められた症例

B群: 初期治療7日目 (Day7) 以降に追加治

療が必要となった症例。

#### [類天疱瘡 (後天性表皮水疱症を含む) ]

①2021年1月1日から2022年7月31日までに川崎医科大学附属病院を受診した類天疱瘡 (DPP-4i-BPを含む) 患者63名を対象に、COVID-19ワクチン接種後の疾患再燃や新規発症の頻度を患者の診療録を基盤に、単施設後向観察研究を実施した。Moderna mRNA-1273ワクチンまたはPfizer BNT162b2ワクチンのいずれかを少なくとも1回投与された患者のみを対象とした。ワクチン接種後の疾患フレアと新規発症の類天疱瘡を正確に評価するため、調査は最後のワクチン投与からおよそ4週間後に聞き取り調査をした。

②ICI関連類天疱瘡の実態を把握し診療ガイドラインの最適化に資するデータを得るために、以下のClinical question (CQ)を設定し、調査票を作成した。

CQ1 どういう患者にICI類天疱瘡が生じやすいのか (患者背景、癌種など) ?

CQ2 ICIを中止すると類天疱瘡は改善するか?

CQ3 ICIを中止すると癌の予後はどうなるか?

CQ4 ICIを使用しながら類天疱瘡を治療した場合、類天疱瘡は改善するか?

CQ5 ステロイド内服治療を行った場合、癌の予後はどうか?

#### [膿疱性乾癬]

①MPO遺伝子変異を同定したGPPの患者、遺伝子変異を有さないGPPの患者および尋常性乾癬 (PV) の患者の皮膚生検組織を用いて、抗MPO抗体と抗シトルリン化ヒストンH3 (H3Cit) 抗体を用いた免疫組織化学染色を行った。

②日本皮膚科学会臨床研究指定施設にアンケートを送付する。アンケートには病院の所在地、地域区分 (大都市、地方都市、過疎地域)、形態 (大学病院本院、大学病院分院、国公立病院、その他の一般病院)、規模 (20床未満、20~99床、100~199床、200~499床、500床以上)、GPP患者の有無が含まれる。また患者情報は直近受診した3人のGPP患者の情報を記載していただいた。患者情報には診断に至る期間、診断に至るまでに受診した医療機関数、紹介の有無、前医の形態 (総合病院、クリニック、その他、診療科)、前医の診断名、

最終受診時の重症度、生物学的製剤の有無が含まれる。また、地域格差の起こる原因についての質問も設定した。アンケートの結果はweb上のアンケートフォームへの入力または紙のアンケート表に記載し日本大学へ郵送いただいた。

#### **[表皮水疱症]**

RUDY JAPANに参加している患者を対象として本研究への参加者を募り、参加の意思を示した患者に参加してもらう。患者参加者（以下患者パートナー）は研究の立案段階から結果の利用・活用方法までの全ての研究プロセスにおいて参画し、研究者とともに数か月に一度程度のビデオ会議に参加する。このビデオ会議では研究者と患者パートナーが双方向に議論を交わし、内容は録画、会議中のメモとして記録し研究担当者が記録されたデータを分析する。

#### **[先天性魚鱗癬]**

①研究対象は全国の大学附属病院および先天性皮膚疾患の治療に携わる総合病院、合計199施設に通院中の先天性魚鱗癬の患者である。薬剤の治療効果と安全性に焦点をあてた臨床実態調査を主な目的として、各患者の重症度、治療内容、その有効性や副作用、QOL等を郵送法により調査する横断研究を行って来ている。3年目となる今年度は、二次調査票の集計と解析を進める過程にある。

②患者向けの公開講座や、医師向けの教育講演を通じた本疾患についての啓発を目的として、あいちサイエンスフェスティバル2022内のサイエンストークで、一般市民を対象とした公開講座を開催した。また第52回日本皮膚免疫アレルギー学会学術大会では、医師向けのシンポジウムを開催した。

③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、詳細な機能解析と臨床情報の検討を行った。

#### **[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う。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く。

#### **[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・広報を行う。また、患者会と連絡を取り合って、患者会での正しい知識の普及と個別相談に応じる。また、我々の施設では眼皮膚白皮症を含む遺伝性色素異常症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ていく。

#### **[遺伝性血管性浮腫]**

大阪大学（医の倫理と公共政策学教室）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。

#### **2. 共通研究課題**

#### **[症例登録と疫学解析]**

2019年9月に指定難病天疱瘡データの利用申請を行い、2020年10月に2015～17年度のデータを入手した。衛生行政報告例で1975年～2019年度の天疱瘡医療受給者証所持者数の推移を確認し、入手した各年のデータ数を確認した。本データで2012、2015～17年度の天疱瘡受給者の性別年齢分布、病型別の割合、治療状況等を比較し難病法施行前後の変化を確認し、重症度については2015～17年度の変化を確認した。

#### **(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)、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:2626,5508

#### 《慶應義塾大学》

慶應義塾大学医学部倫理委員会で審査され、承認されている。

#### 《順天堂大学》

順天堂大学(順大医倫第2019148号、2019年11月1日)(順大医倫第2020287号、2021年3月4日)(研究課題番号M19-0161、2021年12月2日)の倫理審査委員会の承認を得た。

#### 《山形大学》

研究内容は山形大学医学部倫理委員会の承認を得ている。方法やリスクを説明の上、本人あるいは親権者から同意文書に署名をもらう。個人の特定がなされないように十分な配慮を行なう。

#### 《長崎大学》

1. 多施設患者登録システムによる、弾性線維性仮性黄色腫患者の臨床像、自然経過、予

後、病因、治療の反応性の解析(2019年7月12日~2029年3月31日、承認番号20190701)

2. 弾性線維性仮性黄色腫の皮膚病変に関する研究:HR-pQCTによる石灰化病変の評価(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)

#### 《北海道大学》

北海道大学病院倫理委員会承認番号:生022-0142

#### 《日本大学》

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「汎発性膿疱性乾癬診療における地域差の調査」として承認を得て実行した。(承認日:2022年12月23日、承認番号RK-221213-8)

#### 《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)。

#### 《大阪大学》

web会議の動画データ、ICレコードで録音された音声データを共同研究機関で分析する場合は、これらのデータが厳密には匿名化できないため、使用後速やかに削除することで個人情報の保護に努める。本研究は大阪大学医学部倫理委員会の承認を得ている(承認番号:18340(T1)-8)。

## C. 研究結果

### 1. 各疾患群の研究

#### 【天疱瘡】

①天疱瘡については、合計67名の患者(男性35名、女性32名、平均56.4歳)が対象となり、その内訳はPV44名、PF23名であった。治療開始前の平均PDAIは32.4(範囲9-86)であり、重症39例、中等症28例であった。追加治療を必要としたのは29例

(43.9%、PV17例、PF12例、男性18例、女性11例)で、ステロイドパルス療法が7例、PEが19例、IVIGが20例で、14例ではこれらの治療が併用された。追加治療を必要とした29例のDay0におけるPDAIの平均は38.4で、追加治療を必要としなかった38名のPDAIの平均(27.8)より有意に高かった(P=0.028)。

BPの方は、47名(男性23名、女性24名、

平均年齢72.3歳)について検討された。治療開始前のBPDAIは、びらん・水疱(erosion/blister, E/B)は $36.0 \pm 17.5$ (平均 $\pm$ SD)、膨疹・紅斑(urticaria/erythema, U/E)は $24.0 \pm 17.3$ であった。追加治療を必要としたのは12例(25%、男性8例、女性4例)で、ステロイドパルス療法が9例、PEが10例であり、7例でこれらの追加治療が併用された。

②2003年以降の天疱瘡の医療受給者数は年々増加し、2014年には約6000例となっていた。2015年の難病法施行に伴い、天疱瘡の認定基準に重症度が加わり、受給者数の減少が予想されたが、2017年末まで移行措置が取られていたため2016年度の受給者数は5693例と大きな変化はなかった。しかし、移行措置が終了した2017年度は受給者数3347例と大きく減少した。

入手した臨床調査個人票データの入力率は約6割と思われた。2017年に50歳代の女性がやや減少し80歳以上の男性の割合がやや増加していた。性比(男/女)は2012年0.69、2017年0.75といずれも女性の方が多かったが、2012年と比べて2017年はやや男性が増加していた。それ以外の変化はほとんど認められなかった。

病型別にみると2012年と2017年で尋常性天疱瘡の割合がやや増加していたが大きな変化は認められなかった。

重症度は難病法施行時に改訂されたため、移行措置がとられていた2015年と移行措置が終了した2017年を比較したところ、軽症者の割合に減少傾向が認められた。

大量ガンマグロブリン静注療法は2015年以降に加わった項目である。ステロイド治療実施割合は新規・更新ともに、2012年と比べて2015年にやや減少したが、更新例では2016年以降に増加していた。大量ガンマグロブリン療法の実施割合は更新例で増加していた。血漿交換療法およびステロイドパルス療法の実施割合は更新例で2012年と比べて2015年以降、やや増加していた。免疫抑制剤は2012年と比べて新規・更新とも2015年以降に実施割合は増加し、更新例は2015年以降も増加傾向であった。

治療実施のうち改善した割合は2012年と比べて2015年以降にステロイド治療、血漿交換療法、ステロイドパルス療法、免疫抑制剤の更新例で低下していた。2015年以降の受

給者数の減少は治療による改善例であった可能性も考えられるが引き続き詳細な検討が必要である。

#### 【類天疱瘡(後天性表皮水疱症を含む)】

①ワクチン接種後に類天疱瘡が新規発症または再燃した症例は8例、ワクチン接種後に再燃のない類天疱瘡は33例であった。ワクチン接種後に類天疱瘡の新規発症・再燃があった8名中2名(25%)、ワクチン接種後に再燃がなかった33名中11名(40.7%)が、組み入れ時にプレドニゾロン(PSL)を5mg以上服用していた。ワクチン接種後に類天疱瘡の新規発症・再燃があった8名中6名(75%)、ワクチン接種後に再燃がなかった33名中5名(15%)がDPP-4iを服用していた。DPP-4iを服用していない特発性類天疱瘡患者35名中2名(5.7%)で再燃が確認された。一方、DPP-4iを服用していた11名中6名(54.5%)は、再燃または新規のDPP-4i-BPがあった( $P < 0.05$ )。次に、DPP-4iとPSLの内服がワクチン後の再燃発症に影響を及ぼすかどうかを調べるため、多重ロジスティック解析を行った。モデル $\chi^2$ 検定の結果、PSLの投与( $p = 0.5883$ )では有意差は認められなかったが、DPP-4iの投与( $p = 0.0149$ )では、オッズ比18.5となった。したがって、COVID-19ワクチンによる類天疱瘡は、特発性類天疱瘡よりもDPP-4i-BPでより頻繁に発生したことが示唆された。これら8人の患者のうち、ワクチン接種前3ヶ月以内に増悪した患者はおらず、ワクチン接種前に免疫抑制剤を一時的に中止または減量した患者もいない。したがって、COVID-19ワクチンによる類天疱瘡の誘発は、特発性類天疱瘡よりもDPP-4i-BPの方が頻度が高いことがわかった。

1例のみ重度の類天疱瘡を呈し、補助療法を必要とした。2例はサポータティブケア(PSLを使用しない軽微な治療)のみで治癒し、6例はステロイド内服療法を必要とした。オープンレセプトデータに基づく処方日数から推定すると、日本で最も使用されているDPP-4iはsitagliptin(57.6%)、vildagliptin(22.7%)、linagliptin(14.7%)で、DPP-4i使用と類天疱瘡発症リスクの関連は有意で、我々の観察結果と一致した。ワクチン初回投与後に3例、2回目投与後に2例、3回目投与後に4例の類天疱瘡の発現または悪化が認められた。注目

すべきは、1回目のワクチン投与後に類天疱瘡が悪化しても、2回目の投与は施行されていたことで、1例を除き、両方の投与後に疾患の悪化を示した患者はいなかった：1例は、ワクチン2回目と3回目の投与後に類天疱瘡が悪化した。ワクチン接種から発症までの潜伏期間の平均値（範囲、日）は32日（1-74）、中央値（IQR）は18日（5-60）であった。類天疱瘡発症時にDPP4iを服用していた患者は6名であった。平均（範囲）および中央値（IQR）の投薬期間は、それぞれ48（2-103）カ月および48（8.5-87.5）カ月であった。血清サイトカイン値は、4人の患者で異なる時期に測定された。ワクチン接種後の類天疱瘡の悪化または新規発症の発生は、DPP-4iの投与期間が長い類天疱瘡患者において、投与期間が短い患者よりも頻繁に観察された。これらの患者であっても、ワクチン接種時の類天疱瘡が安定していれば、疾患悪化事象は減少していた。

②ICI関連類天疱瘡の全国調査および診療ガイドラインの提案について、2022年度は、予備調査として調査票を全国11施設に送付した。これまでに5施設から計8例の情報を収集した。その他の施設では、現在倫理審査の承認待ちとなっている。ICI関連類天疱瘡診療ガイドラインに関しては、設定した6つのCQに関してPubMedや医学中央雑誌で渉猟した文献をもとに推奨文と解説を作成している。

#### 【膿疱性乾癬】

①MPOは、MPO変異陰性のGPP患者の海綿状膿疱およびPV患者の微小膿瘍内の好中球に豊富に発現が認められた。一方で、MPO変異陽性のGPP患者におけるMPOの発現量は著しく低下していた。H3Citに関しては、PV患者の微小膿瘍内ではびまん性に強く発現が認められたが、GPPの患者では、MPO変異の有無に関わらず、海綿状膿疱内でのH3Citの発現は散在性に認められた

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、295施設（46.0%）から回答を得た。

#### 1) 回答施設の区分

地域区分ごとでは大都市が88施設（29.8%）、地方都市が147施設（49.8%）、過疎地域が60施設（20.3%）であった。このうちGPP患者を

診療している施設は大都市が44施設（73.3%）、中核都市が76施設（51.7%）、過疎地域が56施設（63.6%）であり過疎地域の施設の方がGPP患者を診察している割合が多かった（Chi-squared test,  $p < 0.01$ ）。

#### 2) 患者情報

患者の情報は各地域から計314名分収集できた。地域区分ごとでは大都市が106名（33.8%）、地方都市が160名（51.0%）、過疎地域が48名（15.3%）であった。患者の受診区分（紹介受診または直接来院）で紹介受診患者は大都市においては80名（75.5%）、中核都市においては120名（75.0%）、過疎地域では27名（56.3%）であり、過疎地域において直接受診の割合が多かった（Chi-squared test,  $p < 0.01$ ）。また、診断までに受診した病院数は大都市が平均2.03施設、地方都市が2.01施設、過疎地域が1.72施設であった。これらの平均値は統計学的に有意な差があった（Brown-Forsythe test,  $p = 0.0035$ ）。紹介受診の場合に紹介元が皮膚科医である場合は大都市が23/80名、地方都市が100/120名、過疎地域が4/27名であり統計学的に有意差がなかった（Chi-squared test,  $p = 0.9487$ ）。紹介医の診断がGPPである割合は大都市が34/80名、地方都市が64/120名、過疎地域が23/27名であり統計学的に有意差がなかった（Chi-squared test,  $p = 0.0537$ ）。

#### 3) 地域格差に対する考え

診療に地域差があると考ええる医師は148名中97名であった。内訳は大都市が35/44名、地方都市が41/76名、過疎地域が21/28名であり統計学的に有意差があった（Chi-squared test,  $p = 0.0089$ ）。理由は96名から回答があり、大病院へのアクセスの問題が32名（33.3%）、皮膚科専門医へのアクセスの問題が37名（38.5%）、経済的な問題が5名（5.2%）、地域医療を担う医師におけるGPPの疾患概念の認知度の問題が27名（28.1%）であった。

#### 【表皮水疱症】

【第一回検討会：現行QOL調査の質問票に対する検討】、【第二回検討会：研究テーマの検討と研究成果の利用】、【第三回検討会：研究テーマの検討】と合計3回の検討会を開催した。前述した現行QOL調査で使用している質問票について、WHO-QOL26は疾患種に関わらない全般的な生活の質を、DLQIでは皮膚疾患による日常生活の障害度を測

定することが可能である。DLQIにおいては皮膚疾患を対象としているため、表皮水疱症はその範囲内ではあるが、第一回検討会の議論では、それら現行のQOL質問票への問題点が指摘された。

#### [先天性魚鱗癬]

①一昨年度より実施している臨床実態調査は一次調査と二次調査を経て、情報収集をすべて完了した。二次調査において返信を得られた全140例について、現在、対象外疾患や重症度スコアの欠測例を除外した患者群に対して、統計学的解析を施行中である。

②オンライン形式の一般市民向けのセミナーでは、参加者から多くの質問があり、反響が大きかった。

③2家系のSelf-healing collodion baby患児にCYP4F22遺伝子の病的バリエーションを複合ヘテロ接合体で同定した。患児の角層を使ったセラミド分析では、健常児と比較して、アシルセラミドや $\omega$ 位が水酸化された脂肪酸を含むセラミド、そして結合型セラミドの低下を示した。酵素活性測定では、患児の有するCYP4F22の酵素活性の低下を確認した。別の7歳の魚鱗癬患児では、過去に報告のあるKLK11遺伝子のミスセンスバリエーションc.149G>A p.(Gly50Glu)をヘテロ接合体で同定した。また魚鱗癬症候群の一型であるConradi-Hünemann-Happle (CHH) 症候群の症例に、IL-4/IL-13経路を阻害するデュピルマブが奏功し、皮膚症状を大きく改善できた。

#### [弾性線維性仮性黄色腫]

本研究における最終目標である、診療ガイドラインおよびその英訳化は既に終了している。現在はレジストリ登録に向けて再編集を行っている。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4症例目を施行中である。トランスクリプトーム解析では3例のRNAseqを終了し、候補となるタンパクの発現を検証している。

#### [眼皮膚白皮症]

1. 日本皮膚科学会総会や各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た。また、眼皮膚白皮症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、引き続き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、令和4年度は遺伝子診断できた症例は15例であった。日本各地からコンサルテーションがあり、遺伝子診断を実地した。

#### [遺伝性血管性浮腫]

RUDY Japan を利用し、2019年1月から2021年3月までに登録されたHAE患者13名を対象とした。Webアンケートにより、発作の詳細やQOL低下の程度を調査した。

合計58件の発作記録が登録され、質問票には24件の自己申告データが蓄積された。発作の時間帯は午前6~7時、午後4~8時頃にピークがあり、58件の発作記録のうち38件(65.5%)でなんらかの治療を受けていた。発作のうち24件(41.4%)が自宅で治療されていた。治療薬は、C1-INH製剤が14回、ブラジキニン拮抗薬が26回使用されていた。発症から回復までの時間は、ブラジキニン拮抗薬を使用した症例では半数が30分以内であったのに対し、C1-INH製剤では30分以上かかるものがほとんどだった。QOLの低下は、特定の質問票であるAE-QoL(血管性浮腫QOL質問票)を用いて評価し、24回の累積発作を評価した。総スコアは $37.1 \pm 22.9$ であり、特に疲労・気分領域と恐怖・羞恥心のスコアが高いことがわかった。HAEは時間帯に関係なく、様々な部位で突然の浮腫を生じ、高いQOL(生活の質)障害を引き起こすことが明らかとなった。

#### 2. 共通研究課題

[症例登録と疫学解析] 天疱瘡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]

①天疱瘡・類天疱瘡の治療導入期において、臨床症状スコアであるPDAI/BPDAIを定期的に評価することの有用性を検証した。その結果、ステロイドと免疫抑制薬のみの治療を受けている患者(A群)は、疾患のコントロールに追加治療(PE、ステロイドパルス療法、IVIG)が必要だった患者(B群)に比べて、天疱瘡におけるPDAI、BPにおけるBPDAI(E/B)および

BPDAI (U/E) は、Day7において有意に減少していた。

今回の研究では、初期治療のみで疾患活動をコントロールできた症例と、追加治療を必要とした症例の間には、PDAI (天疱瘡) およびBPDAI (類天疱瘡) の推移に大きな差があることが明らかになった。このことから、天疱瘡・類天疱瘡の治療において客観的な臨床スコアを定期的に評価することの重要性が証明された。

②2015年の難病法施行に伴い、天疱瘡の認定基準に重症度が加わり、移行措置が終了した2017年度以降に医療受給者数が大きく減少した。難病法施行前後の変化を確認するために指定難病天疱瘡のデータを入手し、臨床疫学像を比較した。

#### 【類天疱瘡 (後天性表皮水疱症を含む)】

①ワクチン接種後のDPP-4i BPの発症メカニズムはまだ不明であるが、DPP-4iを内服している患者で類天疱瘡の発症リスクが高い可能性を考慮する必要がある。特発性類天疱瘡患者でワクチン後に類天疱瘡が発症していない報告を考慮すると、COVID-19ワクチンは、サブクリニカルな類天疱瘡(不顕性の状態)が生じている患者や既存のDPP-4i-BPまたは新規発症DPP-4i-BPの再燃を誘発する可能性が考えられる。皮膚科医は、COVID-19ワクチン接種後に新たに発症した類天疱瘡や悪化した類天疱瘡の患者に遭遇した場合、DPP-4iを服用しているか確認する必要がある。本研究のLimitationとして、サンプルサイズが小さいこと、単一施設の後方視的研究デザインであること、また、COVID-19ワクチン接種前のDPP-4iを含む免疫抑制療法の影響など、調整しなかった交絡因子が存在する可能性があることが挙げられる。

DPP-4iを投与されている患者が、DPP-4iを投与されていない患者に比べて、COVID-19ワクチン接種後に類天疱瘡を発症または悪化させる可能性が高い理由は、DPP-4iを投与している類天疱瘡患者とDPP-4iを投与していない類天疱瘡患者の間で、年齢、性別、組み入れ時のBP180値に有意差がないことから、DPP-4iを投与している患者は、免疫抑制能を有するDPP-4iに長期間さらされることにより長期的に免疫抑制状態にあり、それによってCOVID-19ワクチン接種後に容易に一過性

の「活性化」状態を引き起こし、IRISと一致する所見を示したのではないかと考えている。このように、IRISの考え方は、COVID-19ワクチン接種後のDPP-4i-BPの発生に適用することができる。サイトカインの異なるプロファイルとDPP-4i-BPの発症リスクとの関連を考えると、患者が自己限定的なDPP-4i-BPを発症するか、DPP-4iの中止後に重度のIRISを発症するかは、ホストの自己反応性B細胞を標的としうるサイトカインの幅広い組み合わせの中で相互作用によると考えられる。ワクチンは、ヘミデスモソーム成分に対する潜在的な自己反応性を刺激することにより、遺伝的素因のある個体において自己免疫応答を誘発する可能性があることを考えると、類天疱瘡患者、特にDPP-4i-BP患者は、IRISを誘発しないよう、疾患寛解期にワクチンを接種することが望ましいとも考えられる。ICI関連類天疱瘡の全国調査に関しては、2022年度はまず小規模な予備調査を実施している。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。

②ICI関連類天疱瘡診療ガイドラインの作成に関しては、これまでの文献調査により、ICI投与開始から類天疱瘡発症までの期間には1週間～2年と大きな幅があること、類天疱瘡発症時に必ずしもICI中止を要しないこと、ICI関連類天疱瘡では症例によってはステロイド内服を要さないことなどが明らかになってきた。今後、更なる文献検索を行い、ガイドライン策定委員会のコンセンサスを得たうえで近い将来の公開を目指す。

#### 【膿疱性乾癬】

①最近の研究で、MPOがGPPの新たな疾患感受性遺伝子として報告され、特に同遺伝子の両方のアレルに変異を有するとGPPの発症リスクが有意に上昇するとされている。自験例ではMPO遺伝子変異がホモ接合型で同定されたことから、同遺伝子変異がGPP発症の強力な危険因子として関与した可能性が極めて高いと考えられる。MPOの発現は変異陽性の患者で著しく減少していたが、おそらくは変異によって立体構造が不安定になり崩壊した結果と推測

される。一方で、*MPO*遺伝子変異陽性・陰性のGPP患者ともに、海綿状膿疱内におけるNETs形成はPVの患者に比べると乏しい傾向を示した。今後、症例数を増やしてさらに検討する必要があるが、GPPではNETs形成能が低下している可能性が示唆された。また、解析したGPPの患者間で重症度に明らかな差は認められず、遺伝子型と臨床型の相関関係は明らかではなかった。日本人のGPP患者にも、*MPO*遺伝子変異が発症の危険因子として存在することが判明した。今後、他のGPP患者にも*MPO*遺伝子変異が複数同定されれば、重症度との相関関係が認められる可能性がある。

②今回の調査で過疎地域における施設の方がGPP患者を診察している割合が大きく、患者の直接受診が多いことが分かった。このことは地方では病院の選択肢が少ないことを反映している可能性がある。大都市では病院の選択肢が多いことが想定され、実際に診断がつくまでの平均受診施設数は大都市の方が多い傾向にあった。しかしながら受診前の前診断がGPPである確率は統計学的に有意な差がなかった。また、GPPの診療に地域差があると考えられる医師の割合は大都市と過疎地域で多い傾向にあった。アンケート調査の結果からGPPの疾患概念は十分に普及しているが、人口の少ない地域では特定の病院にGPP診療が集中していることが推察される。現時点では大きな地域格差は見出されていないが、今後の人口動態などにより変化が起きる可能性があり、今後も注視すべき問題である。

#### 【表皮水疱症】

現行のQOL質問票では患者の困難を十分に拾い上げることができていないだけでなく、さらにはQOL質問票に回答すること自体が精神的苦痛をもたらしている可能性が示唆された。

またQOL調査の在り方自体も、社会が表皮水疱症患者に対して何を取り組まないといけないかを知る材料としてのQOL調査ではなく、QOL調査への参加によって自己を振り返ることができ自身の行動や精神面をより良い方向へ変えていくきっかけとなるQOL調査という、QOL調査の新しい在り方が見出された。そのようなQOL調査であれば、質問票に回答することが患者自身にポ

ジティブな影響を与える画期的なQOL調査になると考えられる。

#### 【表皮水疱症における患者参画の価値】

表皮水疱症において症状・皮膚の状態は各人各様であり、それに併せて日常の困難、社会参加における困難も多岐に渡る点の特徴的である。本研究では患者と研究者が協働し、患者は研究の上流段階から参画する形で進めてきた。これまでの検討会を通して、研究者視点では認知できていない患者の思いや困難やニーズが見られたことは患者参画の大きな利点であると考えられる。今後さらに色々な側面から患者参画の意義が見出されることが十分に期待でき、本研究を表皮水疱症における患者参画型研究のモデルケースとしてこれからの表皮水疱症研究にも展開できる可能性が考えられる。

#### 【先天性魚鱗癬】

①臨床実態調査では全てのデータの収集が完了し、本邦での先天性魚鱗癬の病型毎の患者数や遺伝型、重症度、治療内容、利用中の福祉サービスや治療意欲、学歴への影響などが明らかとなった。これらの実態や相関等の結果を来年度に公表できるように解析を進めていく。

②オンライン形式での開催となった市民向けのセミナーは、事後アンケートの結果から、とても有意義な公開講座だったと考えられる。次年度も継続して、関連学会、医療従事者、患者及び国民への普及・啓発活動に取り組んでいく。

③Self-healing collodion babyの解析では、遺伝学的解析に加えて侵襲の少ない角層テープストリッピングを併用することにより、迅速に正確な診断を行うことができた。病型が確定されることにより、その疾患に関する症状や患者がどのような経過、予後を辿るか、治療法、療養上の対処方法、遺伝に関する情報など、多くの有用な情報が提供できる。本解析では、self-healing collodion babyと早期に診断できたことで、患児や家族への遺伝カウンセリングに有益となる情報を提供することにもつながった。

本邦では初の報告となる*KLK11*遺伝子の病的バリエーションによる魚鱗癬を発表した。*KLK11*はカリクレイン関連ペプチダーゼファミリーに属し、コルネオデスモソームを分解することで角層の落屑に関与する、角

層の脱落に不可欠な酵素と考えられている。これまでに、世界で1報(3家系)の論文報告があるだけで、我々の報告が本邦では初めてとなった。結果から得られた知見は、我々の有する患者情報のスペクトラムを拡大することができる大変意義深いものであった。そして、世界で初めてCHH患者にデュピルマブを投与し、アトピー性皮膚炎症状に加えて魚鱗癬の皮疹の改善を報告した。血清学的所見の改善に加えて掻痒も低下し、皮膚症状の改善は外用回数を減らすことにもつながったため、大変喜ばれた。

#### [弾性線維性仮性黄色腫]

弾性線維性仮性黄色腫診療ガイドラインを公表したことで、各医療者が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発を続けていく。HR-pQCTおよびトランスクリプトーム解析に関しても、さらなる症例の蓄積を行っていく。

#### [眼皮膚白皮症]

1. 広報について: 医療関係者への診療ガイドライン普及は眼皮膚白皮症医療を均てん化させるためにも最も重要で確実な方法である。また、患者に正しい情報を伝えるためには患者会への連携が最も効率的な方法と考える。新型コロナウイルス・パンデミックのために大規模な講演会は難しかったが、小規模な集まりにおける地道なガイドラインの解説・広報を行い、一定の成果が得られた。

2. 患者レジストリについて:

表1に示す様に本年度は、遺伝子診断によって15例に新規患者のサブタイプを明らかにすることができた。軽症のOCA2型が比較的多く認められた。これは、軽症の症例であっても医療関係者が眼皮膚白皮症を疑って我々のところにコンサルテーションをしてきたためと思われる。我々の地道な広報活動の成果の一般と考えられる。

#### [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発作の治療は在宅ヘ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、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] 天疱瘡の欄にまとめて記載。

#### E. 結論

最終年度となる2022年度は、2020～2021年度に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社会啓発をまとめ上げ、稀少難治性皮膚疾患対策に貢献することができた。

関連学会、医療従事者、患者及び国民への普及・啓発について、表皮水疱症、先天性魚鱗癬、遺伝性血管性浮腫の3疾患について、事務局主導でオンライン形式の一般市民向けのセミナーを開催した。聴講された一般の方々から頂きたいくつもの質問や事後アンケートの結果から、有意義な公開講座だったと考えられる。

指定難病患者データベース等の各種データベース構築への協力について、先天性魚鱗癬については独自のデータベースを作成しているが、前向きなレジストリは有していないため、次年度難病プラットフォームへの申請を検討している。粘膜類天疱瘡については、稀少難治性皮膚疾患研究班と前眼部難病研究班との共同研究で症例のレジストリを行うことに合意している。

国内外の診断・治療方法の開発状況及び国内の治療成績の改善状況の把握では、天疱瘡について、海外では2002年頃から治療抵抗性および難治性の症例に対する抗CD20抗体療法のリツキシマブ治療が行われてきた。本研究班を中心に計画された医師主導治験の結果をもとに、本邦でも難治性天疱瘡に対するリツキシマブ治療の保険適応が拡大されている。

次年度以降も、本年度の研究成果をさらに発展させられるよう、各疾患の臨床研究をオールジャパン体制で推し進めていく。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表(令和4年度)

～天疱瘡～

## 1. 論文発表

Tanaka Ryo, Kurihara Y, Egami S, Saito Y, Ouchi T, Funakoshi T, Takahashi H, Umegaki-Arao N, Kubo A, Tanikawa A, Amagai M, Yamagami J.  
Clinical severity scores as a guide for prediction of initial treatment responses in pemphigus and pemphigoid patients. **J Dermatol**. 50: 203-211, 2023.

## 2. 学会発表

田中諒, 高橋勇人, 天谷雅行, 山上淳.  
天疱瘡および類天疱瘡の初期治療効果の評価における臨床症状スコアの有用性.  
第44回水疱症研究会. 令和5年1月14日 東京+Web開催  
(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

～類天疱瘡（後天性表皮水疱症を含む）～

## 1. 論文発表

1) Ujiie H, Rosmarin D, Schön MP, Ständer S, Boch K, Metz M, Maurer M, Thaci D, Schmidt E, Cole C, Amber KT, Didona D, Hertl M, Recke A, Graßhoff H, Hackel A, Schumann A, Riemekasten G, Bieber K, Sprow G, Dan J, Zillikens D, Sezin T, Christiano AM, Wolk K, Sabat R, Kridin K, Werth VP, Ludwig RJ:  
Unmet medical needs in chronic, non-communicable inflammatory skin diseases.  
Front Med 2022; 9: 9:875492.

2) Mai Y, Izumi K, Mai S, Ujiie H:  
The significance of preclinical anti-BP180 autoantibodies.  
Front Immunol 2022; 8: 13:963401.

3) 杉山聖子:  
DPP-4 阻害薬関連水疱性類天疱瘡における好中球/リンパ球比率 (NLR) の有用性  
皮膚科 2022; 2, 261-266.

4) Papara C, Karsten CM, Ujiie H, Schmidt E, Schmidt-Jiménez LF, Baican A, Freire PC, Izumi K, Bieber K, Peipp M, Verschoor A, Ludwig RJ, Köhl J, Zillikens D, Hammers CM:  
The relevance of complement in pemphigoid diseases: A critical appraisal.  
Front Immunol 2022; 16: 13:973702.

5) Hirano Y, Iwata H, Tsujuwaki M, Mai S, Mai Y, Imafuku K, Izumi K, Koga H, Ujiie H:  
Super-resolution imaging detects BP180 autoantigen in immunoglobulin M pemphigoid.  
J Dermatol 2022; 49: 374-378.

5) Ujiie H:  
What's new in the pathogenesis and triggering factors of bullous pemphigoid.  
J Dermatol 2023; 50: 140-149.

6) 青山裕美, 杉山聖子, 山上淳, 高橋勇人, 岩田浩明, 名嘉眞武國, 池田志孝, 石井文人, 黒沢美智子, 澤村大輔, 鶴田大輔, 天谷雅行, 氏家英之:  
類天疱瘡（後天性表皮水疱症を含む）診療ガイドライン補遺版  
日皮会誌 2023; 133: 189-193.  
(別添、関連資料1)

7) Nakahara Y, Yamane M, Sunada M, Aoyama Y: SARS - CoV - 2 vaccine - triggered conversion from systemic lupus erythematosus (SLE) to bullous SLE and dipeptidyl peptidase 4 inhibitors - associated bullous pemphigoid.  
J Dermatology 2023; 50: 162-165.

8) Sunada M, Sugiyama S, Nakahara Y, Yamane M, Mashiko R, Yamamoto T, Aoyama Y:  
Dramatic deterioration or new-onset dipeptidyl peptidase-4 inhibitor-associated bullous pemphigoid after COVID-19 vaccination: a possible manifestation of immune reconstitution inflammatory syndrome.  
JEADV Clinical Practice, in press.

## 2. 学会発表

1) 氏家英之:  
類天疱瘡群の診断と治療戦略（特別講演）  
日本皮膚科学会新潟地方会第404回例会  
新潟, 2022. 3. 6

2) 杉山聖子, 山本剛伸, 青山裕美:  
DPP-4 阻害薬関連類天疱瘡 (DPP-4iBP) 治療における DPP-4i 中止後の臨床経過  
第286回日本皮膚科学会岡山地方会 岡山  
2022. 5. 14

3) 氏家英之:

口腔粘膜疾患の診断と治療～粘膜類天疱瘡を中心に～

第 60 回日本口腔科学会北日本地方部会/第 48 回日本口腔外科学会北日本支部学術集会 札幌, 2022. 7. 10

4) 氏家英之 :

自己免疫性水疱症の治療戦略

第 111 回日本皮膚科学会群馬地方会 高崎, 2022. 11. 5

5) 杉山 聖子、青山 裕美 :

免疫再構築症候群として考える

Dipeptidyl peptidase (DPP)-4 阻害薬関連水疱性類天疱瘡

第 52 回日本皮膚免疫アレルギー学会学術大会 名古屋 2022. 12. 18

6) 氏家英之 :

自己免疫性水疱症～知っておきたい基本知識と最新知見～

第 152 回 日本皮膚科学会広島地方会 広島, 2023. 3. 5

～膿疱性乾癬～

## 1. 論文発表

1. Manome-Zenke Y, Denda-Nagai K, Murakami R, Noji M, Tsuneda N, Ishii-Schrade KB, Kanomata N, Arai S, Irimura T, Ikeda S. Possible Involvement of Antigen-Presenting Cells Expressing the Macrophage Galactose-type C-type Lectin in Inflammatory Skin Diseases. *J Invest Dermatol*, in press

2. Onitsuka M, Farooq M, Iqbal MN, Yasuno S, Shimomura Y. A homozygous loss-of-function variant in the MPO gene is associated with generalized pustular psoriasis. *J Dermatol*, in press.

3. Hayama K, Fujita H, Terui T. Current trend in the treatment of generalized pustular psoriasis in Japan: Results from a questionnaire-based epidemiological study. *J Dermatol*. 2022;49(12):e439-e440.

4. Manome-Zenke Y, Ohara Y, Fukui S, Kobayashi D, Sugiura K, Ikeda S, Arai S. Characteristics of Patients with Generalized Pustular Psoriasis and Psoriatic Arthritis: A

Retrospective Cohort Study. *Acta Derm Venereol*. 2022;102:adv00685.

## 2. 学会発表

1. 鬼束真美, 安野秀一郎, 下村 裕, Muhammad Farooq, Muhammad Nasir Iqbal. MPO 遺伝子のホモ接合型機能喪失型変異は汎発性膿疱性乾癬の発症に関連している. 第 190 回日本皮膚科学会山口地方会 (2023 年 3 月 5 日) .

2. Hayama K, Iwasaki R, Tian Y, Fujita H. Risk factors for the development of generalized pustular psoriasis (GPP) among patients with psoriasis vulgaris (PsV) in Japan. 47th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology (2022 年 12 月 4 日)

3. 葉山惟大, 藤田英樹, 照井 正. 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横断的調査. 第 37 回日本乾癬学会学術大会 (2022 年 9 月 10 日)

4. 葉山惟大, ヤフイ ティアン, 岩崎良子, 藤田英樹. 膿疱性乾癬 (汎発型) (GPP) の前診断歴の解析. 第 37 回日本乾癬学会学術大会 (2022 年 9 月 10 日)

～表皮水疱症～

## 1. 論文発表

1. Tanemura A, Mori S, Tonomura K, Yokoi K, Tanaka T, Inoie M, Takaki S, Shimbo T, Tamai K, Fujimoto M. Tanemura A, Mori S, Tonomura K, Yokoi K, Tanaka T, Inoie M, Takaki S, Shimbo T, Tamai K, Fujimoto M. Tanemura A, Mori S, Tonomura K, Yokoi K, Tanaka T, Inoie M, Takaki S, Shimbo T, Tamai K, Fujimoto M. Successful hybrid grafting of autologous cultured epidermis carrying a revertant mutation and split mesh skin in a patient with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Eur J Dermatol*. 2022 May 1;32(3):417-419.

## 2. 学会発表

1. 玉井克人 表皮水疱症における創傷管理と

治療、第36回日本小児ストーマ・排泄・創傷管理研究会、2022年6月11日、吹田（特別講演）

2. 玉井克人 栄養障害型表皮水疱症に対する再生誘導医薬開発、第28回日本遺伝子細胞治療学会、2022年7月16日、福岡（シンポジウム）

3. 新規モダリティの再生誘導医薬レダセムチドによる表皮水疱症治療、第25回小児分子内分泌研究会、2022年8月6日、大沼（北海道）（特別講演）

4. 玉井克人 栄養障害型表皮水疱症の新規治療法開発、第74回日本皮膚科学会西部支部学術大会、2022年10月22日、久留米（教育講演）

5. 玉井克人 表皮水疱症の治療：現状と展望、第86回日本皮膚科学会東京支部学術大会、2022年11月20日、東京（特別講演）

### ～先天性魚鱗癬～

#### 1. 論文発表

1. Miyazaki M, Ohkawa N, Miyabayashi K, Shoji H, Takeichi T, Kantake M, Akiyama M, Shimizu T. Case of harlequin ichthyosis in preterm infant with a compound heterozygous ABCA12 missense mutation. *J Dermatol* 49(4): 137-139, 2022. Apr doi: 10.1111/1346-8138.16277.

2. Akiyama M. Ichthyosis Scoring System (ISS)-A powerful tool in the era of immune pathway-targeted therapies for ichthyosis. *JAMA Dermatol* 158 (4): 354-356, 2022. Apr doi: 10.1001/jamadermatol.2021.5342.

3. Akiyama M. Understanding immune profiles in ichthyosis may lead to novel therapeutic targets. *J Allergy Clin Immunol* 149 (4): 1210-1212, 2022. Apr doi: 10.1016/j.jaci.2022.02.010.

4. Takeichi T, Ikeda K, Muro Y, Ogi T, Morizane S, Akiyama M. Epithelioid cell granuloma formation in CARD14-associated papulosquamous eruptions. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 36 (5): e369-e371, 2022. May doi: 10.1111/jdv.17890.

5. Murase Y, Takeichi T, Koseki J, Miyasaka Y, Muro Y, Tamio O,

Shimamura T, Akiyama M. UVB-induced skin autoinflammation due to Nlrplb mutation and its inhibition by anti-IL-1 $\beta$  antibody. *Front Immunol* 13:876390, 2022. June doi: 10.3389/fimmu.2022.876390. PMID: 35784371

6. Ito Y, Takeichi T, Nakagawa K, Tanahashi K, Muro Y, Ogi T, Akiyama M. Case of ichthyosis with confetti caused by KRT10 mutation, complicated with multiple malignant melanomas. *J Dermatol* 49 (7): e228-e229, 2022. July doi: 10.1111/1346-8138.16348. PMID: 35253938

7. Suzuki Y, Takeichi T, Tanahashi K, Muro Y, Suga Y, Ogi T, Akiyama M. Deep phenotyping of superficial epidermolytic ichthyosis due to a recurrent mutation in KRT2. *Int J Mol Sci* 23: 7791, 2022. July <https://doi.org/10.3390/ijms23147791>

8. Miyazaki A, Taki T, Takeichi T, Kono M, Yagi H, Akiyama M. Darier disease successfully treated with a topical agent containing vitamin A (retinyl palmitate), vitamin E and urea. *J Dermatol* 49 (8): 779-782, 2022. Aug doi: 10.1111/1346-8138.16395. PMID: 35437850

9. Miyazaki A, Takeichi T, Takeuchi S, Taki T, Muro Y, Akiyama M. Extremely mild dominant dystrophic epidermolysis bullosa: genotype information from whole-exome sequencing of salivary gDNA predicts disease severity. *J Dermatol* 49 (8): e276-e277, 2022. Aug doi: 10.1111/1346-8138.16402. PMID: 35451103

10. Arai A, Takeichi T, Wakamoto H, Sassa T, Ito Y, Murase Y, Ogi T, Akiyama M, Kihara A. Ceramide profiling of stratum corneum in Sjögren-Larsson syndrome. *J Dermatol Sci* 107(3): 114-122, 2022. Sep doi: 10.1016/j.jdermsci.2022.08.003. PMID: 35973883

11. Lin Y-C, Chang Y-H, Chiu FP-C,

- Akiyama M, Hsu C-K. Application of nanopore sequencing in identifying null mutations and intragenic copy number variations (CNVs) in FLG. *J Dermatol Sci* 108(1):48-50. 2022. Oct doi: 10.1016/j.jdermsci.2022.09.004. PMID: 36210233
12. Takeichi T, Ohno Y, Tanahashi K, Ito Y, Shiraishi K, Utsunomiya R, Yoshida S, Ikeda K, Nomura H, Morizane S, Sayama K, Ogi T, Muro Y, Kihara A, Akiyama M. Ceramide analysis in combination with genetic testing may provide a precise diagnosis for self-healing collodion babies. *J Lipid Res* 63(12):100308, 2022. Dec doi: 10.1016/j.jlr.2022.100308. PMID: 36332686
13. Gutierrez-Cerrajero C, Sprecher E, Paller A, Akiyama M, Mazereeuw-Hautier J, Hernández-Martín Á, González-Sarmiento R. Ichthyosis. *Nat Rev Dis Primers* 9: 3, 2023. Jan doi.org/10.1038/s41572-023-00419-4
14. Mae K, Kawakami Y, Kajita A, Takeichi T, Noda T, Hirai Y, Akiyama M, Morizane S. Novel homozygous missense mutation c.1654G>T in the ALOX12B gene causing congenital ichthyosiform erythroderma. *J Dermatol* 50 (1): e37-e38, 2023. Jan doi: 10.1111/1346-8138.16601. PMID: 36258281
15. Miyazaki A, Takeichi T, Tanahashi K, Taki T, Muro Y, Akiyama M. Whole-exome sequencing reveals a retinitis pigmentosa-causative PRPH2 variant as a secondary finding in a patient with pseudoxanthoma elasticum. *J Dermatol* 50 (2): e85-e86, 2023. Feb doi: 10.1111/1346-8138.16618. PMID: 36285378
16. Teshima H, Endo M, Furuyama Y, Takama H, Akiyama M, Tsuji T, Tatsukawa H, Hitomi K. Involvement of hypoxia-inducible factor activity in inevitable air-exposure treatment upon differentiation in a three-dimensional keratinocyte culture. *FEBS J* (in press)
17. Fukaura R, Takeichi T, Ebata A, Muro Y, Akiyama M. COVID-19 infection- and vaccination-related exacerbation of Darier's disease in a single patient. *J Dermatol* (in press)
18. Fukaura R, Takeichi T, Ebata A, Murase C, Muro Y, Akiyama M. Ichthyotic skin lesions of Conradi-Hünemann-Happle syndrome successfully treated with dupilumab. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (in press)
19. Takeichi T, Ito Y, Lee JYW, Murase C, Okuno Y, Muro Y, McGrath JA, Akiyama M. KLK11 ichthyosis: large truncal hyperkeratotic pigmented plaques underscore a distinct autosomal dominant disorder of cornification. *Br J Dermatol* (in press)
20. Sawa M, Murase C, Yamada N, Fukaura R, Tetsuka N, Sato Y, Takeichi T, Akiyama M. Giant condyloma of Buschke-Löwenstein in a Netherton syndrome patient, successfully treated with cryotherapy and intravenous immunoglobulin. *J Dermatol* (in press)
21. 伊藤 靖敏, 武市 拓也, 棚橋 華奈, 吉川 剛典, 村瀬 友哉, 室 慶直, 秋山 真志, 池田 賢太, 森実 真, 川上 佳夫, 中村 保夫, 武藤 潤, 大磯 直毅, 清島 真理子, 川田 暁, 杉浦 一充, 須賀 康, 荻 朋男. 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, 角化症研究会記録集. 36 巻 Page45-48 (2022. 06)
22. 鈴木 由以佳, 武市 拓也, 棚橋 華奈, 室 慶直, 秋山 真志, 須賀 康. 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, 角化症研究会記録集. 36 巻 Page83-85 (2022. 06)
23. 垣生 美奈子, 武藤 潤, 吉川 剛典, 武市 拓也, 秋山 真志, 佐山 浩二. 【手足の皮膚病】長島型掌蹠角化症とアトピー性皮膚炎の併存, 皮膚病診療. 44 巻 7 号 Page618-621 (2022. 07)
24. 江畑 葵, 武市 拓也, 秋山 真志. 【皮膚科学研究に応用できる最新テクニッ

クとアプローチ】稀少疾患の遺伝子解析，皮膚科．2巻4号 Page496-503(2022.10) 25. 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，加齢皮膚医学セミナー．17巻2号 Page65-66(2022.12)

## 2. 学会発表

1. 片岡 晃希，岩田 昌史，江畑 葵，加来 洋，武市 拓也，秋山 真志，大日 輝記．IL36RN 遺伝子に複合ヘテロ接合変異を有する小児汎発性膿疱性乾癬 (GPP) の1例．第121回日本皮膚科学会総会，2022/6/2-5
2. 滝 奉樹，武市 拓也，秋山 真志．Dorfman-Chanarin 症候群の病態解明と新規治療薬の開発．第121回日本皮膚科学会総会，2022/6/2-5
3. 若本 裕之，武市 拓也，牧野 景，水本 真奈美，伊藤 靖敏，秋山 真志．軽症型シェーグレン・ラルソン症候群の女兒例．第64回日本小児神経学会学術集会，2022/6/2-5
4. 松井 響子，吉川 剛典，武市 拓也，大河内 智子，早川 昌弘，秋山 真志．道化師様魚鱗癬の1例．第300回日本皮膚科学会東海地方会，2022/6/19
5. 伊藤 靖敏，武市 拓也，竹内 想，室 慶直，猪狩 翔平，森 龍彦，山本 俊幸，小野 敦史，陶山 和秀，細矢 光亮，荻 朋男，秋山 真志．AP1B1 の複合ヘテロ接合性変異による MEDNIK-like syndrome．第37回角化症研究会，2022/7/30
6. 長井 拓哉，河野 通浩，菅沼 睦美，武市 拓也，秋山 真志，松本 和彦．表皮融解性母斑の1例．第37回角化症研究会，2022/7/30
7. Yuika Suzuki, Takuya Takeichi, Kana Tanahashi, Yoshinao Muro, Yasushi Suga, Masashi Akiyama. A Family with Superficial Epidermolytic Ichthyosis due to a Hotspot Mutation in KRT2. The 12th Asian Dermatological Congress, 2022/8/5
8. 前 琴絵，梶田 藍，野田 達宏，武市 拓也，川上 佳夫，秋山 真志，森実 真．新規 ALOX12B 遺伝子病的バリエーション

認めた先天性魚鱗癬様紅皮症の1例．第86回日本皮膚科学会東部支部学術大会，2022/8/27

9. 浅川 理子，岡本 崇，木下 真直，福島 有貴，小川 陽一，島田 眞路，川村 龍吉，武市 拓也，秋山 真志，杉浦 一充，塚本 克彦．セクキヌマブが著効した汎発性膿疱性乾癬の3例．第37回日本乾癬学会学術大会，2022/9/9-10
10. Takuya Takeichi, John Y.W.Lee, Yusuke Okuno, Yuki Miyasaka, Yuya Murase, Takenori Yoshikawa, Kana Tanahashi, Emi Nishida, Tatsuya Okamoto, Komei Ito, Yoshinao Muro, Kazumitsu Sugiura, Tamio Ohno, John A. McGrath, Masashi Akiyama. Autoinflammatory keratinization disease with hepatitis/autism reveals roles for JAK1 hyperactivity. The 47th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, 2022/12/2-4
11. Chiaki Murase, Takuya Takeichi, Tomoki Taki, So Takeuchi, Aoi Ebata, Yukako Muramatsu, Tomoo Ogi, Masashi Akiyama. Intrafamilial/interfamilial heterogeneity in hereditary hemorrhagic telangiectasia phenotype due to ACVRL1 variants. The 47th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, 2022/12/2-4
12. Takenori Yoshikawa, Yoshimasa Nakane, Takuya Takeichi, Michihiro Kono, Masashi Akiyama. A combined ichthyosis vulgaris/X-linked recessive ichthyosis/atopic dermatitis patient controlled well with heparinoid-containing ointment. The 47th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, 2022/12/2-4
13. Tomoki Taki, Akira Miyazaki, Takuya Takeichi, Michihiro Kono, Hiroaki Yagi, Masashi Akiyama. Darier disease successfully treated with a topical agent containing vitamin A (retinyl palmitate), vitamin E and urea. The 47th Annual Meeting of the

Japanese Society for Investigative Dermatology, 2022/12/2-4

14. 宿院 梨衣, 小泉 遼, 江畑 葵, 鈴木 由以佳, 山下 雄太, 桃原 真理子, 武市 拓也, 室 慶直, 高見 徳人, 秋山 真志. 顆粒球単球吸着除去療法とビメキズマブの併用で救命し得た汎発性膿疱性乾癬の1例. 第302回日本皮膚科学会東海地方会, 2022/12/11
15. 鈴木 須真子, 武市 拓也, 久馬 大昇, 上嶋 伸知, 佐世 暁, 石井 文人, 古賀 浩嗣, 室 慶直, 秋山 真志. 抗ラミニン332型粘膜類天疱瘡の1例. 第52回日本皮膚免疫アレルギー学会総会学術大会, 2022/12/16-18
16. 横山 多可志, 武市 拓也, 野田 達宏, 石原 麻衣子, 満間 照之, 室 慶直, 秋山 真志. 両側脛骨遠位内弯、右拇趾欠損を伴った単純型表皮水疱症(重症型)の一例. 第303回日本皮膚科学会東海地方会, 2023/3/19

#### ～弾性線維性仮性黄色腫～

##### 1. 論文発表

1. Iwanaga A, Murota H: Author reply to comment on “Clinical practice guidelines for pseudoxanthoma elasticum (2017)”: the importance of mutation analysis. *J Dermatol* 2022, Jul; 49(7): e250
2. Uemura M, Iwanaga A, Murota H et al: High frequency of HTRA1 AND ABCC6 mutations in Japanese patients with adult-onset cerebral small vessels disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2023, Jan; 94(1): 74-81

##### 2. 学会発表

1. 岩永 聡, 室田浩之: 弾性線維性仮性黄色腫の遺伝子解析結果と現状について. 日本皮膚科学会第403回福岡地方会(2022/11/26～11/27, 福岡市)

#### ～眼皮膚白皮症～

##### 1. 論文発表

- ① Abe Y, et al.: The effect of a topical vitamin D3 analog on repigmentation in mice with rhododendrol-induced leukoderma. *J*

*Dermatol Sci.* 2022 106(2): 127-129.

- ② Matsuyuki K, et al.: Novel AP3B1 mutations in a Hermansky-Pudlak syndrome type2 with neonatal interstitial lung disease. *Pediatr Allergy Immunol.* 2022. Feb;33(2):e13748.
- ③ Tokito T, et al.: Pulmonary and Intestinal Involvement in a Patient with Myeloperoxidase-specific Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-positive Hermansky-Pudlak Syndrome. *Intern Med.* 2023. Jan 1;62(1):103-106
- ④ 鈴木民夫. 白斑の診療ガイドライン美容皮膚医学 BEAUTY2022, 42(5):6-13
- ⑤ 鈴木民夫、中野祥子. 炎症後色素沈着: モデル動物の解析 *Monthly Book Derma.* 2023, 330: 65-73

##### 2. 学会発表

- ① Animal models of vitiligo: Study of Rhododendrol (RD)-induced leukoderma. Tamio Suzuki: The 12th Asia Dermatology Conference in Tokyo, Aug. 4-5, 2022
- ② 鈴木民夫、岡村賢、齋藤亨、阿部優子、紺野隆之: 眼皮膚白皮症(OCA)における遺伝カウンセリングについて、第78回日本皮膚科学会高知地方会(佐野栄紀教授退任記念)、ザクラウンパレス新阪急高知and web学会、2022年4月2・3日
- ③ 鈴木民夫、齋藤亨、岡村賢: 遺伝カウンセリングにおける眼皮膚白皮症2型(OCA2)に再発率について、第111回日本皮膚科学会群馬地方会(茂木精一郎教授就任記念大会)、エテルナ高崎、高崎市、2022年11月5・6日

#### ～遺伝性血管性浮腫～

##### 1. 論文発表

- ① 秀 道広、岩本和真、大澤 勲、福永 淳、山下浩平、田中 彰、鈴木大士、本田大介、田中暁生、パワンカール

|  |                                     |
|--|-------------------------------------|
| ルビー. WAO/EAACI 遺伝性血管性浮腫<br>治療ガイドライン-2017年改定版<br>アレルギー 72(2), 158-<br>183, 2023 | なし                                  |
| 2. 学会発表<br>なし  | <b>H. 知的所有権の出願・登録状況（予定を<br/>含む）</b> |
|  | 1. 特許取得<br>なし                       |
|  | 2. 実用新案登録<br>なし                     |
|  | 3. その他<br>なし                        |
| <b>～疫学解析～</b>  |                                     |
| 1. 論文発表<br>なし  |                                     |
| 2. 学会発表  |                                     |