

**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5年4月1日から令和6年3月31日（3年計画の1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。

初年度となる2023年度は、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の立ち上げを行い、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、8疾患全てと共通研究課題において、診療ガイドラインの策定や改訂に向けた、全国疫学調査、QOL調査などは順調に進んでおり、概ね計画通りに遂行された。さらに、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。次年度も、各疾患の臨床研究を研究計画に沿って推し進めていく。

A. 研究目的

本研究班は、稀少難治性皮膚疾患を対象として、全国疫学/QOL調査で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、情報提供と社会啓発活動を通じて医療の質の向上を図り、国民への研究成果の還元を目的としている。

初年度である2023年度の目標は、日本皮膚科学会を中心に関連学会と強く連携して質の高い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ことであった。併せて、ガイドライン最適化のための治療法の検討、診断の正確性の向上を目的とした臨床研究の施行を行った。

1. 各疾患の研究目的

【天疱瘡】

天疱瘡患者の末梢血を用いて、メモリーB細胞（memory B cells; MBC）の亜集団（CD19+IgD-CD27+）からデスモグレイン（Dsg）特異的な自己反応性B細胞を単

一細胞として検出する方法を確立し、その特徴を検討することを目的とした。

【類天疱瘡（後天性表皮水疱症を含む）】

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（immune checkpoint inhibitor : ICI）が注目されている。ICIは、様々な免疫細胞の働きを抑制するPD-1やPD-L1、CTLA-4を阻害することで、がん細胞に対する免疫を活性化・持続させる薬剤である。現在本邦では、抗PD-1抗体としてニボルマブ、ペムブロリズマブ、セミプリマブ、抗PD-L1抗体としてアベルマブ、アテゾリズマブ、デュルバルマブ、抗CTLA-4抗体としてイピリムマブ、トレメリムマブが使用されている。大きな効果が得られる一方、多くの症例で副作用として免疫関連副作用（immune-related Adverse Events : irAE）が生じる。irAEは多くの臓器がターゲットとなるが、皮膚にも紅斑や白斑などの様々な症状を来たし得る。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、令和5年度は国内12施設を対象に予備調査を開始した。

【膿疱性乾癬】

①汎発型膿疱性乾癬 (generalized pustular psoriasis : GPP) は、全身の皮膚に膿疱を伴う紅斑が出現し、全身性の激しい炎症を呈するために生死に関わる状態に陥ることもある乾癬の最重症型で、国の指定難病の1つである。本疾患の発症に関与する遺伝的背景については近年次々に明らかになっており、現在までに複数の疾患関連遺伝子が報告されている。過去2年間の研究で、日本人のGPP患者1名のMPO遺伝子に病的バリエーションp.R590Lをホモ接合型で同定し、報告した。令和5年度は、日本人のGPPの発症におけるMPO遺伝子バリエーションの関与をさらに明らかにすることを目的とする。

②我々は以前の調査で本邦においてGPPの治療に地域差が少ないことを示した。これは治療の発達やガイドラインの普及によるものと考えられている。本邦のガイドラインにおける重症度 (Japanese dermatological association : JDAスコア) は発熱など全身状態を考慮したものであるが、海外での重症度評価は皮膚症状のみで行い、大きく異なる。海外のガイドラインは視診、触診以外の検査を必要としないため簡便ではあるが発熱などの全身状態を評価していないため患者の重症度を正確に表していない可能性がある。本研究の目的は日本と海外で使用されているGPPの重症度指標を比較し、どの指標が患者の重症度を最も表すかを調べることである。

【表皮水疱症】

①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-QOL 26) 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、RUDY JAPANと協働し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させるために患者が参画し、研究者と患者がより対等なパートナーシップを築き、協働をより強く意識した患者参画型研究を実施している。

②一般に単純型は軽症で成長とともに症状が軽快してくる症例が多いが、その中には汎発重症型(Dowling-Meara型)とよばれる重症な病型が存在する。稀少疾患である表皮水疱症の中でもさらに稀なサブタイプであり、本邦における論文報告は17例にすぎず、いずれも単発的な症例報告であるため本病型の自然経過や検査異常と臨床症状の相関などは不明である。

本分担研究に於いて表皮水疱症の診療ガイドラインの作成に資するため、稀ながら重要な病型である汎発重症型(Dowling-Meara型)単純型表皮水疱症 (EBS) に関して東邦大学医療センター大森病院で集積した5例につき検討を加えた。

【先天性魚鱗癬】

本研究では、本邦における先天性魚鱗癬患者の重症度、疾患がQOLに与える影響、治療選択の実態とその効果を明らかにすることを目的として、疫学調査を実施した。さらに、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、患者、医師へ、研究成果を還元することを目標とした。

【弾性線維性仮性黄色腫】

本邦の全国実態調査と (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についての啓発を行いつつ、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】

眼皮膚白皮症は、常染色体潜性（劣性）遺伝性疾患であり、日本人では数万人に1人といわれている。そのため、診療に精通した医療関係者は少なく、眼皮膚白皮症診療ガイドラインは臨床現場の経験不足を補うことが期待され、まずは、その普及と有効利用を推進する。一方で、サブタイプにより予後が異なるため、遺伝子診断による眼皮膚白皮症サブタイプを早期に診断し、予後とそれに対する計画的な対策やサーベイ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

(hereditary angioedema: HAE) 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。さらに、海外のHAEの診療ガイドラインを翻訳し、本邦でのHAE診療の均てん化を目指す。

2. 共通研究課題

【指定難病データを用いた稀少難治性皮膚疾患の臨床疫学像の把握】

難病の医療費の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平成26(2014)年までの特定疾患56疾患は厚労省で電子化されており、当班では以前より、それらのデータの利用申請を行い、稀少難治性皮膚疾患の臨床疫学像を確認し、報告してきた。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2019年度に利用申請の受付が始まった。難病法施行前の臨床疫学像と難病法施行後の臨床疫学像の変化や当研究班で実施された全国疫学調査結果との比較等を行うこと、および診療ガイドライン改訂時の基礎資料にすることを目的に、2回目の指定難病データの利用申請を行った。

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

んだ。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した。

1. 各疾患の研究方法

【天疱瘡】

デスモグレイン(Dsg)に特異的な自己反応性B細胞を検出するために、Dsg1およびDsg3の細胞外領域のC末端に2種類のタグ蛋白(E-tagおよびHis-tag)をつけて、哺乳類細胞発現系を用いて組み換え蛋白を作製した(recombinant Dsg; rDsg1、rDsg3)。次に天疱瘡患者の末梢血にDsg特異的B細胞が存在するかどうかを調べるため、フローサイトメトリーにより患者の末梢血単核球(peripheral blood mononuclear cells; PBMC)を分析した。23名の天疱瘡患者(尋常性天疱瘡15名、落葉状天疱瘡8名)と9名の健常人対象

(healthy control; HC)のPBMCをB細胞系のマーカー抗体(CD19+: 全B細胞、CD19+IgD+CD27+: ナイブB細胞、CD19+IgD-CD27+: MBC)で染色し、rDsg1またはrDsg3と反応させて、蛍光標識された抗E-tag抗体および抗His-tag抗体で染色し、Dsg特異的B細胞を検出した。

【類天疱瘡(後天性表皮水疱症を含む)】

ICI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?

全国調査を実施する前に、まずは全国12施設を対象に予備調査を実施することとした。質問紙法(郵送)を用いて既存情報を収集している。調査票の項目としては、性別、年齢、身長、体重、既往症、併用薬、水疱症の種類、ICI開始日、水疱症発症日、水疱症診断日、悪性腫瘍の種類とstage、ICIの種類と投与量、併用した抗が

ん剤、放射線治療の有無、悪性腫瘍の経過、水疱症の治療内容および経過、BPDAI、皮疹の詳細、採血検査結果、病理検査結果、免疫学的検査結果、免疫関連副作用（irAE）の有無とした。

【膿疱性乾癬】

①新規のGPP患者計5名のゲノムDNAを用いてエクソームシーケンスおよびサンガーシーケンスを行い、GPPの疾患関連遺伝子内のバリエーションの有無を検索した。病的バリエーションが疑われた場合は、培養細胞での発現・機能解析を実施した。

②2014年1月～2024年1月までに日本大学医学部附属板橋病院を受診しGPPと診断され入院した患者を対象とした。GPPの重症度を診療録データから取得した。使用する重症度はJDAスコア（本邦のガイドラインにおけるスコア）、GPPGA（Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment）、GPPASI（Generalized Pustular Psoriasis Area and Severity Index）、IGA（主治医の主観的評価、Investigator's Global assessment）である。また、通常診療での診療録データ（年齢、性別、人種、罹病期間、治療歴、皮膚生検による病理検査の結果、遺伝子変異の有無）を取得する。通常診療範囲内で行った全血球計算、AST、ALT、BUN、CRE、CRP、alb、血清Caも診療録データから取得する。入院時、退院時、退院後の初外来のデータを取得し、統計学的に解析した。相関係数はスピアマンの相関係数を用いた。統計ソフトはGraphPad Prism ver9.5.1を用いた。

【表皮水疱症】

①RUDY 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った。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した。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した。

②対象者：過去10年間に東邦大学医療センター大森病院を受診し、汎発重症型(Dowling-Meara型)EBSと診断された5症例

方法：当院にて病型診断目的に施行した皮膚生検組織の蛍光抗体法による基底膜マッピング、電子顕微鏡観察、遺伝子検査結果と臨床経過について検討した。

【先天性魚鱗癬】

1)本研究では、日本全国の主な医療機関に対して、2021年2月から2022年12月にかけて横断的疫学調査を実施した。一次調査と二次調査で構成される郵送調査を行った。まず、一次調査では、2016年1月1日から2020年12月31日までに診療実績のある先天性魚鱗癬の患者数と病型を調べた。対象とした医療機関は、大学病院を含む日本の主要な医療機関201施設の皮膚科など計204の診療科/部門で、全国偏りなく調査票を送付した。二次調査は、一次調査で回答を得られた診療科/部門を対象とし、主治医からは臨床的重症度と治療内容および有効性を調べ、患者に対しては、QOL調査票と作成した質問票を配布した。

2)本研究で調査対象とした病型は、ケラチン症性魚鱗癬(表皮融解性魚鱗癬(epidermolytic ichthyosis : EI)、表在性表皮融解性魚鱗癬(superficial epidermolytic ichthyosis : SEI)、congenital reticular ichthyosiform erythroderma(CRIE))、常染色体潜性(劣性)魚鱗癬(autosomal recessive congenital ichthyosis : ARCI)(道化師様魚鱗癬(harlequin ichthyosis : HI)、葉状魚鱗癬(lamellar ichthyosis : LI)、先天性魚鱗癬様紅皮症(congenital ichthyosiform erythroderma : CIE)、pleomorphic ichthyosis (含むself-improving collodion ichthyosis) (SICI))、魚鱗癬症候群(ネザートン症候群(Netherton syndrome : NS)、シェーグレン・ラルソン症候群(Sjögren-Larsson syndrome : SLS)、keratitis-ichthyosis-deafness(KID)症候群、ドルフマン・シャナリン症候群(Chanarin-Dorfman syndrome : CDS)、多発性スルファターゼ欠損症、ichthyosis, brittle hair, impaired intelligence, decreased fertility and short stature, ichthyosis hypotrichosis syndrome, trichothiodystrophy, congenital hemidysplasia, ichthyosiform erythroderma or nevus, and limb defects (CHILD)症候群、ichthyosis follicularis-atrichia-photophobia(IFAP)症候群、Conradi-Hünemann-Happle syndrome(CHH))である。病因遺伝子が未同定の症例は臨床情

報や皮膚生検などの検査所見に基づいて病型を確定した。表現型を確認するための十分なデータが得られなかった症例は本研究から除外した。

3)重症度の評価にはclinical ichthyosis score(CIS)、QOLの評価には年齢層別に Dermatology Life Quality Index (DLQI : 16歳以上)、Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI : 4-15歳)、the Infants' Dermatitis Quality of Life Index (IDQOL : 3歳以下)を用いた。各治療薬の効果判定は、症例毎に主治医が「著効」・「有効」・「無効」のいずれかでを行った。治療意欲については5段階のリッカート尺度で評価し、「全く意欲がない」・「ほとんど意欲がない」・「どちらでもない」・「やや意欲がある」・「非常に意欲がある」をそれぞれスコア0、1、2、3、4と定めた。

[弾性線維性仮性黄色腫]

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

[眼皮膚白皮症]

まず、学会や研究会の講演を通じて、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解説・広報を行った。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た。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た。

[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 (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発作出現時の状況やQOLについての情報を収集した。

欧米の学会が発行している HAE のガイドラインである WAO/EAACI 遺伝性血管性浮腫治療ガイドラインの和訳の許可を発行元の学会に申請し、日本アレルギー学会が発行している「アレルギー」に掲載した。

2. 共通研究課題

[指定難病データを用いた稀少難治性皮膚疾患の臨床疫学像の把握]

2019年9月に指定難病稀少難治性皮膚疾患データの初回利用申請を行い、2020年10月に2015～17年度のデータを入手した。天疱瘡受給者の性別年齢分布、病型別の割合、治療状況等を確認し、難病法施行前後の変化を比較し、重症度については2015～17年度の変化を確認し、昨年度報告した。初回申請データは使用期限までに返却済である。

2022年8月に同データ(天疱瘡、表皮水疱症、膿疱性乾癬、先天性魚鱗癬、類天疱瘡)の2015～22年度データの利用申請を行い、2023年3月に承諾された。把握する臨床疫学像は各疾患の性・年齢分布、就労・就学、病型、重症度、症状、検査所見、治療、等である。

(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》

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)

《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》

2022年9月27日、順天堂大学医学部医学系研究倫理等倫理委員会の承認を得た。(研究課題番号E22-0287)

《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. 弾性線維性仮性黄色腫の遺伝子検査及び疫学調査、臨床経過に関する研究 (2023年12月25日～2030年3月31日、承認番号23121811)
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「汎発性膿疱性乾癬の重症度評価法の比較に関する予備的研究」として承認を得て実行した。(承認日：2024年2月14日、承認番号RK-240213-5)

《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. 各疾患の研究結果

【天疱瘡】

天疱瘡は、その臨床的特徴から尋常性天疱瘡 (pemphigus vulgaris; PV) と落葉状天疱瘡 (pemphigus foliaceus; PF) に大別されるが、患者血清から検出される自己抗体プロファイルによって、抗Dsg1抗体のみを持つPF、抗Dsg3抗体のみを持つ粘膜優位型PV (mucosal dominant PV; mPV)、抗Dsg3抗体と抗Dsg1抗体の両方を持つ粘膜皮膚型PV (mucocutaneous PV; mcPV) に分類される。血清中に抗Dsg1抗体を有するPFおよびmcPVの患者の末梢血では、Dsg1に特異的なMBCの数がHCよりも多く検出された。さらに、末梢血中のDsg特異的B細胞数は、血清中のDsgに対するIgG型自己抗体の力価と有意な相関が見られた。

この実験系で検出されたDsg特異的B細胞がDsgに結合するBCRを発現していることを確認するために、選別した単一のB細胞からBCRを再現した。重鎖と軽鎖のペアからなるBCRをRT-PCRで増幅し、抗体発現プラスミドに挿入した後に293細胞に導入した。このBCR発現細胞をrDsg1またはrDsg3と反応させて、蛍光標識したE-tagおよびHis-tag抗体で染色した後、フローサイトメトリーで反応性を確認した。実際には、この検出系を用いてPF患者から単一細胞として分離した24個のDsg1特異的B細胞のうち、22個から重鎖と軽鎖の両方が検出され、そのうち18個 (82%) はフローサイトメトリーでrDsg1との反応性が確認できた。また、再現されたBCRを分泌型のIgGとして作製し、正常ヒト皮膚を用いた間接蛍光抗体法でPF患者血清と同様に表皮細胞表面に結合すること、さらにELISAでrDsg1との特異的な反応を示すことを確認した。以上のことから、この方法で天疱瘡患者の末梢血からDsg特異的B細胞を単一細胞として分離して解

析できることが示された。

Dsg特異的B細胞に特徴的な遺伝子発現を検討するため、未治療の天疱瘡患者の末梢血中から分離できた103個のDsg特異的B細胞と128個の非特異的B細胞について、単一細胞からRNAシーケンス解析を行った。なお、単一細胞として分離されたDsg特異的B細胞のBCRのレパトアとサブクラスを検討すると、多くの天疱瘡患者では上位3つのVH遺伝子がBCRのほぼ50%を占めており、Dsg特異的B細胞のVH遺伝子の使用には偏りがあることが示された。特にVH3-30遺伝子を使用するDsg特異的B細胞は、すべての患者から得られている。ただし、VH3-30は一般的なB細胞において最も使用頻度の高いVH遺伝子であることを考慮に入れる必要があるだろう。同一の天疱瘡患者において、同一のBCRを持つDsg特異的B細胞が複数の単一細胞として分離されることはあったが、異なる天疱瘡患者から単離されたDsg特異的B細胞の間で、同一のBCRが共有されている、あるいは共通の構造を持ったBCRが検出される、といったことは観察されなかった。発現が検出された10518個の遺伝子のうち、Dsg特異的B細胞と非特異的B細胞との比較において、253個が有意な発現変動遺伝子 (differentially expressed genes; DEG) として同定された。B細胞やリンパ球の機能と強い関連が示唆されるDEGを選択すると、炎症、分化、T細胞との相互作用に関連する遺伝子が抽出されてきた。

また、外来抗原であるインフルエンザのヘマグルチニン (hemagglutinin; HA) に特異的なB細胞とDsg特異的な自己反応性B細胞とを比較するために、インフルエンザHAワクチンを接種した3人の健康なボランティアの末梢血から、HAに特異的なB細胞と非特異的なB細胞を単一細胞として分離して、RNAシーケンス解析を実施した。98個のHA特異的B細胞と132個の非特異的B細胞が検討され、発現が検出された9703個の遺伝子のうち、非特異的B細胞と比較してHA特異的B細胞では171個が有意なDEGとして同定された。そのうち、Dsg特異的B細胞で抽出されたDEGと重なった遺伝子は7個であった。検出されたDEGのIngenuity Pathway Analysis (IPA) により、Dsg特異的B細胞ではいくつかのシグナル経路の変化が見られたが、これらはHA特異的B細胞で検

出された遺伝子とは重複していなかった。以上のことから、自己抗原に特異的なB細胞は、外来抗原に特異的なB細胞と比較して、独自の遺伝子特性を有していると考えられた。

Dsg特異的B細胞から抽出されたDEGのうち、これまで予測されていた抗体産生に関わる遺伝子ではなく、あまり知られていないT細胞との相互作用に関わるCD137Lが注目された。CD137LはT細胞の共刺激に関わることが知られており、通常は抗原提示細胞に発現している。Dsg特異的B細胞にCD137Lが発現していることを確認するため、抗CD137L抗体を用いたフローサイトメトリ解析を実施した結果、天疱瘡患者の非特異的B細胞、インフルエンザワクチン接種ボランティアのHA特異的および非特異的B細胞と比較して、天疱瘡患者末梢血から単離されたDsg特異的B細胞の表面には有意に高い割合でCD137Lを発現していることがわかった。つまり、CD137Lにシグナルが入ることにより、T細胞では分化・増殖が促進され、抗原提示細胞ではサイトカインの産生増加と抗原提示能の向上が誘導される。さらに最近のデータでは、CD137シグナルが濾胞性ヘルパーT細胞の活性化を誘導することも示されている。近年、天疱瘡の病態に濾胞性ヘルパーT細胞が関与していることも報告されており、今回の研究からはDsg特異的B細胞が抗原提示細胞としてT細胞と相互作用し、さらなる自己抗体産生を引き起こす可能性が示された。

【類天疱瘡（後天性表皮水疱症を含む）】

9施設から計23例の情報を収集した。年齢の中央値は74歳で男女比は16:7であった。既往歴として、糖尿病が最多の9例 (39.1%)、次いで脳梗塞の2例 (8.7%) であった。併用薬として、DPP-4阻害薬が最多の7例 (30.4%)、ループ利尿剤が2例 (8.7%) だった。原病の腫瘍の種類は、肺癌が最多の9例 (39.1%)、その他、口腔がん・咽頭がん・腎がん・泌尿器がん・肝臓がんがそれぞれ2例 (8.7%) であった。悪性腫瘍のステージは、ステージ1が2例、ステージ3が5例、ステージ4が9例、不明が7例で、ステージ3以上の進行期が大半であった。使用された免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) は、ニボルマブが最多の10例、次いでペムブロリズマブが9例、アテゾリズマブが2例、ニボルマブ＋イピリ

ムマブが2例だった。併用治療として、放射線治療が6例、化学療法が7例で行われていた。

水疱症の種類は、水疱性類天疱瘡 (bullous pemphigoid: BP) が22例、粘膜類天疱瘡 (mucous membrane pemphigoid: MMP) が1例だった。重症度 (bullous pemphigoid disease area index: BPDAI) は軽症が3例 (13%)、中等度が10例 (43.5%)、重症が8例 (34.8%) と、大半が中等症以上であった。水疱やびらんは全例でみられ、21例中7例は膨疹/紅斑が10点未満の非炎症型だった。また、20例中9例 (45%) で粘膜疹がみられた。症状出現までの期間は、びらん/水疱が53.9週、膨疹/紅斑が47.2週、粘膜疹が51.8週で、膨疹/紅斑が水疱より先行している症例が多かった。

血中抗BP180NC16a抗体価は平均587.3U/mlで、23例中3例で陰性だった。抗BP230抗体は4例で測定されており、1例のみ陽性だった。蛍光抗体直接法 (DIF) は実施された21例全例で陽性で、C3が100%、IgG71.4%、IgA14.3%、IgM4.8%陽性だった。蛍光抗体間接法 (IIF) は実施された10例中7例で陽性だった。1M食塩水剥離皮膚を用いたIIFも10例で実施されており、全例で表皮側に陽性だった。

ICIは23例中22例 (95.6%) で中止/中断されており、その理由として15例 (68%) が類天疱瘡の発症のため、2例 (9%) が腫瘍の進行のため、他はそれ以外の理由あるいは不明であった。治療として17例でステロイド全身投与が用いられており、初期投与量として平均プレドニゾロン (PSL) 28.1mg/dayが投与されていた。その他に、22例でステロイド外用剤、9例でミノサイクリンが用いられていた。ICIを中止された22例中13例 (59.0%) で臨床的寛解が得られていたが、6例 (27.2%) では寛解が得られていなかった。ICIを継続した1例は寛解が得られていなかった。

BP以外のirAEとして、下垂体炎が2例 (8.7%)、腸炎が1例 (4.3%) みられた。また、その他の皮膚症状としては4例 (17.4%) で湿疹、2例 (8.7%) で乾癬様皮疹がみられた。

【膿疱性乾癬】

①5名のGPP患者の中で、2名のMPO遺伝子に別々のミスセンスバリエーション (p.R604C およびp.R511C) がヘテロ接合型で同定さ

れた。このうち、p.R604Cバリエーションが同定された患者は比較的軽症だった一方で、p.R511Cバリエーションが同定された患者は重症の臨床像を呈していた。他の3名については、現在までに報告されているGPPの疾患関連遺伝子のいずれにも病的であることが示唆されるバリエーションは同定されなかった。培養細胞を用いた機能解析では、p.R604Cを有するMPO蛋白は部分的な機能喪失を示した一方で、p.R511Cを有するMPO蛋白は完全に機能を喪失していた。

②計13名の患者 (男性10名、女性3名、平均年齢55.8±22.4歳) のデータを取得し解析した。入院回数の総計は23回であり、患者一人当たり平均1.77±1.12回入院していた。

入院時のIGAスコアとJDAスコア、GPPGA、GPPASIはそれぞれ正の相関を示した。それぞれの相関係数は0.5954 (p=0.0035)、0.4836 (p=0.0194)、0.6674 (p=0.0005) であった。

入院日数とJDAスコアは正の相関を示したが (r=0.4816, p=0.0232)、GPPGA、GPPASIは相関を示さなかった [GPPPGA (r=0.08495, p=0.700)、GPPASI (r=0.2486, p=0.2526)]。またCRPとBMIも入院日数と正の相関を示した [CRP (r=0.5164, p=0.0139)、BMI (r=0.6122, p=0.0019)]。

退院後初外来のIGAスコアとGPPGA、GPPASIは強い正の相関を示した [GPPPGA (r=0.9138, p<0.0001)、GPPASI (r=0.8619, p<0.0001)]。JDAスコアも正の相関を示したが (r=0.4988, p=0.0607)、統計学に有意な数値ではなかった。

【表皮水疱症】

①第一回～第三回検討会については昨年度研究報告書に掲載済みである。

【第四回検討会：QOL質問票の対象とQOLに関する内容の把握方法を検討】

患者パートナー3名、研究者7名が参加した。表皮水疱症特異的QOL質問票作成に向けて決めるべき項目である「対象者」と「質問内容」について取り上げ、対象とする年齢や質問内容を決める前提としてQOLに関する内容の把握方法を検討した。

対象者について、患者パートナーからは子ども時代と大人時代で症状や環境、社会制度の利用等違いがあり悩みも細かく変わってくる話がされ、研究者からは子ども

もと大人で質問紙を分けたり両者から回答を得たりする方法が提案された。

QOLに関する内容の把握方法に関しては、インタビューだとインタビューへの負担感が危惧されるためにアンケートを推奨する意見や、一方でアンケートでは深堀が困難という理由でアンケートとインタビューの併用も意見として挙がった。しかし時間の都合上合意形成までは至らなかった。研究者から表皮水疱症患者の実際をより知ることがQOLに関する内容の把握方法や対象者等をはじめ研究に関する議論を進める基礎になるという意見があり、第五回検討会では患者パートナーから日常生活の実際や悩み等について話を聞き理解を深めることで表皮水疱症とともに生きるイメージを掴むことを目的にした。

【第五回検討会：表皮水疱症と共に生きることへのイメージを掴む】

患者パートナー3名、研究者6名が参加した。病気と過ごす日常に関して、特定のテーマによらず自由に患者パートナーに話してもらった。悩みに関しては、痛み痒みやびらん潰瘍の悪化・新生、気温差によって調子が左右され安定しにくく、調子を崩した際には睡眠不足や体調不良、仕事、処置、入浴、食事と様々な影響が及んでいること等が話された。また、精神面においては希死念慮が高まったり精神的に不安定に陥ったりすることもある一方で、各々気分転換や思考の切り替えをして精神的な安定を図っていることも話された。

患者パートナーからは、「対策を身に着けるとそれは困ったことにはならない」「困っていることから生活の質を探るのではなくどういう風に楽しいことができているかという工夫や知恵という側面から捉えた方がいいのでは」というQOLを探る聞き方についての提案もあった。この点研究者からも『日常なことはもしかするとQOLを下げていないのではと思った』『QOLが下がるものは何かを聞くより、あげるものは何かを聞いてみるのはありかもしれない』という意見が出た。

②症例1：6ヶ月、女児

現症：手足を中心に、体幹にも、小型の水疱、びらんが散在していた。口腔粘膜や爪甲に異常はなかった。

電子顕微鏡検査所見：臀部水疱部から採取

した皮膚をグルタルアルデヒドで固定し、ブロックを作成。その超薄切片を電子顕微鏡で観察した。基底細胞内の基底膜側で細胞が断裂し、表皮内水疱を形成していた。複数のケラチン凝集塊を認めた。

蛍光抗体基底膜マッピング所見：凍結切片を用いて各種基底膜構成蛋白に対するモノクローナル抗体による蛍光抗体間接法を施行した。結果、これらの基底膜関連蛋白の発現欠損や減弱はなかった。

遺伝子検査：未施行である。

診断と経過：臨床像からは中等症汎発型EBS（旧称：Köbner型）や栄養障害型EBも想起されたが、検査結果から重症汎発型EBSと診断した。創傷被覆剤を用いた処置を継続し、現在1歳半まで経過を観察しているが、成長と共につまり立ち等が増え、手足を中心に水疱形成を繰り返している。今後の改善を期待して引き続き経過を観察中である。

症例2：1歳5か月 女児

現症：顔面、体幹、四肢に紅斑、水疱、びらん、痂皮が散在していた。口腔内にもびらんがみられた。一部の皮疹は辺縁に水疱、痂皮が環状に配列していた。爪甲は肥厚、変形を伴い、萎縮している部位もみられた。

電子顕微鏡検査所見：前腕水疱部から皮膚を採取した。表皮内に水疱を認め、基底細胞内にケラチン凝集塊を認めた。

蛍光抗体基底膜マッピング所見：基底膜関連蛋白の発現欠損や減弱はなかった。

遺伝子検査所見：患児と両親の末梢血からDNAを抽出した。患児のケラチン14をコードするKRT14の片方のalleleに、c.

373C>T, p. Arg125Cys の変異を認めた。両親のKRT14 遺伝子に変異はなかった。

診断と経過：de novo に生じた常染色体優性遺伝性重症汎発型EBSと診断した。治療は創傷被覆剤を用いた処置を継続した。7歳まで経過を追ったが、当初全身にみられていた水疱は成長と共に改善した。現在、水疱は夏の暑い時期にのみ、外的刺激を受けやすい手足に局限して出現する程度となっている。

症例3：生後2週 女児

現症：顔面、体幹、四肢の広範囲に、大小様々な水疱、びらん、痂皮がみられた。口唇

に痂皮を伴うびらん、舌に白色偽膜を付す潰瘍あり。爪甲は萎縮していた。電子顕微鏡検査所見：大腿水疱部から皮膚を採取した。表皮内に水疱を形成しており、非常に多数のケラチン凝集塊を認めた。

蛍光抗体基底膜マッピング所見：基底膜関連蛋白の発現欠損や減弱はなかった。

遺伝子検査所見：患児のケラチン5をコードするKRT5の片方のalleleに、c. 536T>C、p. Phe 179 Ser の変異を認めた。患児の父に変異はなかったが、母にはc. 536T>C、p. Phe 179 Ser の変異alleleが低ピークで見られ、モザイクであることが示唆された。診断と経過：常染色体優性遺伝性重症汎発型EBSと診断した。現在6歳まで治療経過を追っているが、出生時に広範囲にみられていた水疱、びらんは、成長と共に改善傾向にあり、皮疹は手足など、外的刺激を受けやすい部位に、角化を伴って限局している。

症例4：生後2週 男児

現症：頭部、顔面、体幹、四肢と、ほぼ全身に水疱、びらんが多発していた。黄色痂皮、白色壊死組織を伴う部位もみられた。口唇、口腔内に水疱、潰瘍形成あり。爪甲は脱落あり。両母趾は短小化がみられた。

電子顕微鏡検査所見：上腕水疱部から皮膚を採取した。表皮内に水疱形成があり、多数のケラチン凝集塊を認めた。また、壊死したケラチノサイトが目立つ点の特徴であった。壊死したケラチノサイトの内部にはケラチン凝集塊がみられていた。ヘミデスモソーム、係留線維の低形成はなかった。

蛍光抗体基底膜マッピング所見：基底膜関連蛋白の発現欠損や減弱はなかった。

遺伝子検査：未施行である。

診断と経過：臨床像からは重症汎発型接合部型（旧称：Herlitz型）、あるいは重症劣性栄養障害型EB（旧称：Hallopeau-Siemens型）等も考えられたが、検査結果から重症汎発型EBSと診断した。生後2か月まで経過を観察したが、ミルクの摂取は良好で、体重も徐々に増えているものの、連日水疱出現は続き、低alb血症が遷延。MRSA菌血症を併発し、CRP上昇、Hb低下も伴い、抗菌薬、グロブリン製剤投与や、輸血を適宜実施しながら現在も治療を継続中である。

症例5：40代 女性

現病歴：幼少期から長時間歩くと足底に水疱が出現する、等の症状を繰り返していた

が、自然軽快するため様子をみられていた。40歳代から両腕に皮疹が出現し、その後体幹、下肢にも拡大したため当院を受診した。現症：体幹、四肢に不整形の褐色局面がみられ、周辺を縁取るように水疱、痂皮、びらんが配列していた。粘膜や爪甲に異常はなかった。

電子顕微鏡検査所見：胸部水疱部から皮膚を採取した。表皮内に水疱形成があり、複数のケラチン凝集塊を認めた。ヘミデスモソーム、係留線維の低形成はなかった。

蛍光抗体基底膜マッピング所見：基底膜関連蛋白の発現欠損や減弱はなかった。

遺伝子検査：未施行である。

診断と経過：重症汎発型EBSと診断した。環状に水疱が配列する臨床像も典型であった。診断後、創傷被覆材を中心に治療を行い、現在も臨床像に大きな変化はみられないが、傷の治りが早くなった等、本人の自覚症状は改善傾向にある。

【先天性魚鱗癬】

二次調査の後に、最終的に解析を行った100例の年齢は1歳から84歳と幅があり、平均年齢は28.0歳であり、47%が男性、53%が女性であった。

重症度評価の結果から、ABCA12変異およびKRT1変異を持つ患者の重症度は著しく高かった。

患者QOL調査結果の解析から、IDQOLとCDLQIはCISと正の相関を示した(IDQOL, $r_s=0.80$, $p=0.104$; CDLQI, $r_s=0.59$, $p=0.004$)。一方で、DLQIでは有意な相関を認めなかった($r_s=0.13$, $p=0.33$)。

治療とその有効性に関する調査結果から、局所外用療法では、白色ワセリン、ヘパリン類似物質含有製剤、尿素製剤、活性型ビタミンD3製剤、ステロイド含有外用剤、抗生物質含有外用剤が多く使われていた。白色ワセリンとステロイド含有外用剤は、幅広い病型の症例に使われていた。全身療法では、エトレチナートとヒスタミンH1受容体拮抗薬が最も多く処方され、一部の症例では生物学的製剤やヤヌスキナーゼ(JAK)阻害薬が使用されていた。エトレチナートは全般的に高い有効性を示したが、副作用として、肝障害、口唇炎、脱毛、骨成長の遅延、皮膚の菲薄化に伴う糜爛・水疱や発汗増加によるそう痒の増悪が報告された。15歳以下のエトレチナート中止症例では、全症例

で骨の成長遅延が中止の理由であった。ヒスタミンH1受容体拮抗薬は、主にEI、ARC I、NSで使用され、JAK阻害薬と生物学的製剤はNSの症例に使用されていた。

[弾性線維性仮性黄色腫]

本研究における目標であった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。現在はレジストリのデータベースへの登録に向けてレジストリ構築中である。

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症例目を解析中である。トランスクリプトーム解析では3例のRNAseqを終了し、新たに4症例を解析予定としている。

[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。

2. 患者レジストリについては、令和5年度は遺伝子診断できた症例は26例であった。日本各地から眼皮膚白皮症疑い患者のコンサルテーションや遺伝子診断依頼があり、それらに対して対応する形で遺伝子診断を実施した。

[遺伝性血管性浮腫]

本邦で発作予防薬が使用できる前にあたる2021年3月までのHAEの発作出現の状況と患者QOLデータの解析結果を英文誌に報告した (Morioka S, et al. J. Cutan. Immunol. Allergy, 2024)。現在は、発作予防薬登場後の患者のHAEの発作とQOLがどのように変わるのかを解析するために、日本版Rudyシステムで患者から情報を収集している。

WAO/EAACIよりHAEの診療ガイドラインの和訳と邦文誌への掲載許可をもらい、2017年改訂版と2021年改訂版の両方の和訳を行い、アレルギーに掲載した。

2. 共通研究課題

[指定難病データを用いた稀少難治性皮膚疾患の臨床疫学像の把握]

初回申請時(2020年)に入手した2015~17年度指定難病データでは主に天疱瘡の分析を行った。天疱瘡の受給者数は2014年に約6000人であったが、2015年の難病法施行に伴い、認定基準に重症度が加わり、受給者数の減少が予想されていた。しかし2017

年末までは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く、移行措置が終了した2017年度に受給者数3347例と大きく減少した。難病法施行前後の変化を確認することや新しく加わった項目について検討するためには2017年以降も引き続き把握する必要があると考え、2022年に2回目のデータ利用申請を行っている。

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. 各疾患の考察

[天疱瘡]

これまで、患者における自己免疫細胞の研究は、その希少性と正確な同定が困難と考えられてきた。天疱瘡は、IgG型自己抗体によって発症する代表的な疾患であり、自己免疫性B細胞の特徴を明らかにするための理想的なモデルになりうる。今回の研究では、天疱瘡における自己抗体の標的抗原の組み換え蛋白を用いてDsg特異的B細胞を単離し、単一細胞解析技術を用いて網羅的な遺伝子解析を行った。

すでに報告されているDsgに反応するモノクローナル抗体を用いて、天疱瘡患者とHCの間で異なるMBC集団を検出し、Dsg特異的B細胞を分離する条件を確立した。患者末梢血中のDsg特異的B細胞の頻度が低いことは、これまでの報告と一致していたが、天疱瘡患者ではHCと比較してDsg特異的B細胞の集団が明瞭で、末梢血中のDsg特異的MBCの数は、血清中の抗Dsg抗体価と相関する傾向が示された。フローサイトメトリーのみでは偽陽性を鑑別するのは困難だったが、単離されたDsg特異的B細胞のBCRを再現することにより、単離されたB細胞の約80%がDsg特異的なBCRを発現していることが確認された。

末梢血からDsg特異的B細胞を比較的多く分離できた3人の天疱瘡患者のPBMCを用いて単一細胞RNAシーケンス解析結果を比較したところ、Dsg特異的B細胞では253遺伝子の発現パターンが、非特異的B細胞と比較して有意に異なることが明らかになった。検出された発現変動遺伝子(differentially

expressed genes; DEG) は、炎症性サイトカイン、形質細胞分化、B細胞のクラススイッチに重要な因子と考えられた。またDEGの中で、Dsg特異的B細胞においてCD137Lの発現が高いことも注目された。CD137Lは、T細胞共刺激分子CD137 (4-1BB) のリガンドであり、抗原提示細胞 (antigen-presenting cells; APC) に発現している。T細胞へのCD137シグナル伝達は、クローン拡大、分化、生存を促進し、一方でAPCへのCD137Lシグナル伝達は細胞の活性化と成熟を誘導し、サイトカイン産生を増加させて抗原提示能力を高める。さらに最近のin vitroのデータでは、CD137LとCD137シグナルが濾胞ヘルパーT細胞を活性化することも示されている。天疱瘡の病態に濾胞ヘルパーT細胞が関与していることが最近報告されており、Dsg特異的B細胞がAPCとして濾胞ヘルパーT細胞と相互作用し、抗体産生を引き起こしている可能性も考えられた。

【類天疱瘡（後天性表皮水疱症を含む）】

今回得られた23例中22例がBPであり、既報告通りICI投与に伴い出現した自己免疫性水疱症としてBPが圧倒的に多かった。30.4%と高頻度でDPP-4阻害薬が併用されており、DPP-4阻害薬とICIが併用されることで、よりBPを生じやすくなる可能性が示唆された。使用されたICIはニボルマブとペムブロリズマブが多く、これも既報告通りであったが、今後ほかのICIの使用頻度が増えてくると変わってくる可能性もある。

症状としては口腔粘膜疹が45%で見られたが、通常のBPでは口腔粘膜疹の出現頻度は10~20%程度とされており、海外のICI関連類天疱瘡41論文58症例のliterature reviewでも15%程度と報告されており、今回の調査結果ではより高頻度であった。これが本邦のICI-BPの特徴であるのか否かについてはより多数例による解析結果が待たれる。興味深いことに、多くの症例で膨疹/紅斑の出現がびらん/水疱の出現より先行しており、平均では6週間ほど早かった。BPでは前駆症状として水疱を伴わない紅斑が先行することがあるが、ICI投与患者ではその傾向が顕著な可能性がある。Molinaらは、2015年から2018年の後向き症例集積研究でICI関連類天疱瘡 (15例) と特発性の水疱性類天疱瘡 (30例) を比較したところ、ICI関連類

天疱瘡の方が瘡痒の先行期間が長かった (28日間 vs 7日間、 $p<0.001$)。ICIによってまず皮膚の炎症が誘発され、遅れて自己抗体の産生や水疱形成が出現している可能性があり、今後、全国調査を行い、その傾向の有無をさらに詳細に検討していく。

ICIは1例以外全例で中止されていた。海外の報告ではICIを中止せずにBPを治療できる症例が多いという報告も散見されている。今後、本邦での傾向をより詳細に検討し、海外の報告例と比較することで、より適切な対処法を提案したいと考えている。

治療として、大半 (17例) の症例でステロイド全身投与が行われており、PSLは30mg/day前後と中等量で投与されていた。一方、海外ではステロイドを内服せずにコントロールできたとする症例も多く報告されており、治療法に関してより詳細な検討が必要と考えられた。

【膿疱性乾癬】

①本研究により、MPO遺伝子のバリエーションが日本人におけるGPPの発症に関与するリスク因子であることがさらにハイライトされたと言える。機能解析の結果からは、バリエーションの機能喪失の程度と臨床型の重症度が一致していたことから、遺伝子型と臨床型の相関関係がある可能性が示唆された。

②GPPのフレアアップの時期はJDAスコアの方がIGAスコアとの相関が強かったが、退院後の安定期ではGPPGA、GPPASIの方が相関が強かった。また入院日数はJDAスコアとCRP、BMIと相関していた。

【表皮水疱症】

①【表皮水疱症患者のQOLをどのように捉えるか】

疾患を抱える当事者のQOLを捉える場合、疾患が原因で活動の制限があることや精神的に影響を及ぼしている等の悩みや困難が切り口となりえるが、本検討会では困り事から探ること自体に検討の余地を見出した。表皮水疱症は主として先天的な素因であり、生まれつき疾患と共に生きることを余儀なくされる。生活の中で様々な困難や悩み葛藤など抱きながらも、困難に対して工夫を考え、対策を身に付け周囲のサポートや福祉サービスの利用等で困難を緩和できていれば“困っている”という自覚は芽生えずQOL低下の要因になっているという認識に至りにくいと考えられる。

数々の症状とともに生きる表皮水疱症患者にとっては、対策を講じることで日々の生活を生きやすいように変えていると言えるだろう。つまり、自ずと生活の質を上げるようなことをしていると考えられる。逆に対策を講じようがない場合は生活の質も上げることが困難になるだろう。表皮水疱症患者のQOLを考える上で、日々を生きやすくするためにどのような行動を取っているかに着目する必要があると考えられる。

②【臨床経過について】

症例1は比較的軽症であったが、順に臨床症状が重症になっている。一概に“重症型”と言っても、臨床症状は小型の水疱出現に留まるものから、全身に大型の水疱、びらんが多発するものまで、様々なバリエーションがあることが分かった。乳児期から経過を追うことが出来た症例2、3に関しては、出生時の症状に関わらず、学童期の頃には症状が軽快している点が共通していた。一般に、重症汎発型でもEBSの多くは成長の過程で症状が改善することで知られており、我々の症例はそれら既知の経過報告とも合致する。但し、症例5のように、大人になってから症状が増悪するケースもあるため慎重な経過観察は重要である。

③【電顕所見について】

今回我々は、全例に電子顕微鏡検査を施行した。電子顕微鏡検査は、水疱形成部位の超微細構造を観察することで正確に裂隙形成部位を同定することができる他、ヘミデスモソームや係留線維の構造・数の異常を観察することで、接合部型や栄養障害型EBの重症度のある程度予測することも可能である。重症汎発型EBSでは、表皮基底細胞の融解による表皮内水疱形成に加え、特徴的なケラチン凝集塊が観察される。これまで電子顕微鏡所見とEBSの重症度との関連に言及した論文は無いが、今回の症例①～④の電子顕微鏡所見を比較すると、画像上、各患者の基底細胞1つあたりのケラチン凝集塊の数の平均は、症例①：3～4個、症例②：3～4個、症例③：9～10個、症例④：10～11個程度であり、臨床症状が重度な程、ケラチン凝集塊の数が多くみられ、症状の重症度と電子顕微鏡検査結果は比例している可能性が示唆された。また、最も重度であった症例④に関しては、ケラチノサイトの壊死が目立つ点特徴的であった。

【先天性魚鱗癬】

本邦における先天性魚鱗癬患者の表現型とその病因遺伝子は、全てのHI患者がABCA12変異を有し、CIEでもABCA12変異を有する患者が最も多かった。一方LIでは、TGM1が最も頻度の高い病因遺伝子であった。この傾向は過去の報告(Sakai et al. JID 2009)を支持する結果である。

病因遺伝子と重症度との間にも相関がみられた。特に、ABCA12変異を持つ患者は最重症型であり、KRT1変異を持つ患者が2番目に高い重症度を示した。

QOLについては、4-15歳の児ではEIが最も深刻な影響を及ぼし、次にHIとCIEが続いた。16歳以上の成人ではEI、CRIE、HI、LI、CIE、NSの間でQOLに有意な差は認められなかった。本研究では16歳以上の成人においてDLQIスコアとCISの間に相関が認められず、難治性皮膚疾患においては患者自身のQOLの捉え方が変化する可能性が考えられた。

外用剤では、白色ワセリンが最も多く使用されており、同剤は治療意欲が低い患者においても最も多く使用されている薬剤であった。全身治療について、解析を行った100例の中で46例がエトレチナートによる治療歴を有し、エトレチナートを継続的に内服している成人は、使用歴のない群と比較してQOLが高かった。同剤は、小児患者においては、QOLを向上させるのみならず重症度の改善にも寄与していた。また、多くの症例でヒスタミンH1受容体拮抗薬が有効と評価されていたが、魚鱗癬の痒みのメカニズムにおけるヒスタミンの関与を裏付ける根拠はない。したがって、魚鱗癬の痒みが、どの程度ヒスタミンH1受容体に依存しているか、本研究結果のみからは考察ができなかった。

【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、症例の蓄積を行っていくとともに、患者QOL評価についても行う予定である。

[眼皮膚白皮症]

1. 診療ガイドライン普及について：

希少疾患である眼皮膚白皮症に対して、診療経験がなくてもおおよそ対応できるマニュアルが本ガイドラインである。もちろん完全に全て網羅しているわけではなく、不足・不明な点は当科にて個別に医療者と直接対応している。本邦における眼皮膚白皮症医療を均てん化させるためにもさらなる周知と啓蒙活動が必要である。

2. 患者レジストリについて：

本年度は、遺伝子診断によって26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結果であり、眼皮膚白皮症という希少疾患の世間的な認知度が上がったことによるものと考えられる。我々の地道な広報活動の成果とも考えられる。

一方で、不明例が12例(46%)と多い。ただし、この中には当方の色素異常症遺伝子パネルを使用した網羅的な遺伝子診断の結果と臨床症状より、“色白(健常範囲内)”と思われる症例4例が含まれていると考えられた。眼皮膚白皮症の軽症患者といわゆる“色白”では、乳幼児期の症状は鑑別不能と思われる。しかし、成人以後において“色白”では日常生活に支障がない程度に着色するのに対して、眼皮膚白皮症軽症患者では、視力障害等の眼症状がみられたり、頭髪や皮膚の色素沈着が不十分であったりするなど、予後が異なる。このことから、少量の血液によって可能な遺伝子診断は、検査による侵襲も少なく乳幼児期になされることが推奨される。

[遺伝性血管性浮腫]

発作予防薬の登場により、HAEの発作の頻度や状況は大きく変化し、それに伴い患者QOLも大きく改善することが期待されている。来年度はその変化について解析を行い、現在のHAEの実情と残された診療における課題を明らかにしていく。

欧米のHAEの診療ガイドラインの翻訳および和文誌への掲載によって、HAE診療の均てん化につながることを期待される。

2. 共通研究課題

[指定難病データを用いた希少難治性皮膚

疾患の臨床疫学像の把握]

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2019年度に利用申請の受付が始まった。難病法施行前の臨床疫学像と難病法施行後の臨床疫学像の変化や当研究班で実施された全国疫学調査結果との比較等を行うこと、および診療ガイドライン改訂時の基礎資料にすることを目的に、利用申請を行った。初回の申請(2020年10月入手、2015～17年度データ)では、主に天疱瘡受給者の難病法施行前後の疫学像の変化を確認し、報告した。その結果から2017年以降も引き続き把握する必要があると考え、2022年8月に希少難治性皮膚疾患(天疱瘡、表皮水疱症、膿疱性乾癬、先天性魚鱗癬、類天疱瘡)の2015～22年度指定難病データの利用申請を行い、2023年3月に承諾された。把握する臨床疫学像は各疾患の性・年齢分布、就労・就学、病型、重症度、症状、検査所見、治療、等である。利用申請したデータの到着を待って、分析を継続する。

天疱瘡ガイドライン記載する天疱瘡の疫学像については、当班が過去に実施した全国疫学調査や公表されている特定疾患治療研究事業報告書、指定難病の臨床調査個人票の分析結果を用いて、わが国の天疱瘡患者の性・年齢分布、病型、重症度を示し、海外における天疱瘡の有病率、発症率、病型等の文献をレビューする予定である。

E. 結論

初年度である2023年度は、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継続、発展させることで、希少難治性皮膚疾患対策に貢献することができた。

関連学会との連携体制の構築及び関連学会から承認された診断基準・重症度分類・診療ガイドライン等の作成や改訂については、天疱瘡のシステマティックレビューが完了してガイドライン改訂版の作成が進んでおり、遺伝性血管性浮腫については、2018年と2021年に発表された遺伝性血管性浮腫国際ガイドラインの和訳を発表した。

AMED 研究を含めた関連研究との連携・取りまとめについては、表皮水疱症のAMED研究課題「低侵襲かつ高効率な栄養障害型

表皮水疱症遺伝子治療法開発」で、本研究課題と連携しながら進めている。

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、眼皮膚白皮症、膿疱性乾癬、天疱瘡の3疾患について、オンライン形式の一般市民向けのセミナーを開催した。聴講者も多く、一般の方々から頂い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た。

全国規模の疫学調査による患者実態把握については、汎発性膿疱性乾癬の診療の地域差を調べるためのアンケート調査、免疫チェックポイント阻害薬関連類天疱瘡の全国調査が計画通りに進み、先天性魚鱗癬の臨床実態調査の成果を報告した。

次年度も、各疾患の臨床研究ならびに共通研究課題について、研究計画に沿って推し進めていく。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表（令和5年度）

～天疱瘡～

1. 論文発表

1. Egami S, Watanabe T, Fukushima-Nomura A, Nomura H, Takahashi H, **Yamagami J**, Ohara O, Amagai M. Desmoglein-specific B-cell-targeted single-cell analysis revealing unique gene regulation in patients with pemphigus. **J Invest Dermatol**. 143: 1919-1928, 2023.

2. 学会発表

1. Egami S, Watanabe T, Fukushima-Nomura A, Nomura H, Takahashi H, **Yamagami J**, Ohara O, Amagai M. Desmoglein-specific B-cell-targeted single-cell analysis revealing unique gene regulation in patients with pemphigus. ISID2023 Tokyo Satellite Meeting. International Symposium on Autoimmunity Targeting the Skin. -Pemphigus, Pemphigoid, and Beyond- 令和5年5月14-15日 東京

～類天疱瘡（後天性表皮水疱症を含む）～

1. 論文発表

1. Ozeki T, Muramatsu K, Yoshimoto N, Ujiie I, Izumi K, Iwata H, Mushiroda T, **Ujiie H**: Association of genetic variants of HLA-DQA1 with bullous pemphigoid induced by

dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. **J Invest Dermatol** 2023; 143: 2219-2225.e5.

2. Tanaka A, Fujimura Y, Fuke S, Izumi K, **Ujiie H**: A case of bullous pemphigoid developing under treatment with benralizumab for bronchial asthma. **J Dermatol** 2023; 50: 1199-1202.
 3. Mai S, Izumi K, Mai Y, Natsuga K, Ishii N, Sawamura D, Schauer F, Kiritsi D, Nishie W, **Ujiie H**: Native autoantigen complex detects pemphigoid autoantibodies. **JID Innov** 2023; 3: 100193.
 4. **Ujiie H**: What's new in the pathogenesis and triggering factors of bullous pemphigoid. **J Dermatol** 2023; 50: 140-149.
 5. **青山裕美**, 杉山聖子, 山上淳, 高橋勇人, 岩田浩明, 名嘉真武國, 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, **林家英之**: 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.
 6. Kawamura T, Muramatsu K, Orita A, Mai Y, Sugai T, Haga N, Fujimura Y, Miyauchi T, Izumi K, Koga H, Ishii N, **Ujiie H**: Two cases of Hallopeau-type pemphigus vegetans with anti-desmoglein 1 and anti-desmocollin 3 antibodies without mucosal involvement. **J Eur Acad Dermatol Venereol** 2023; 37: e508-e510.
 7. 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 Clin Pract** 2023; 2: 479-487.
 8. Sugiyama S., Yamamoto T, **Aoyama Y**. Biomarkers for predicting immune reconstitution inflammatory syndrome in dipeptidyl peptidase-4 inhibitor-associated bullous pemphigoid: A retrospective observational study with a case series. **JEADV Clin Pr** 2024; 3: 226-232.
- ### 2. 学会発表
1. Takenobu Yamamoto, Yumiko Asanuma, Hironobu Ishimaru, Mariko Yamane, **Yumi Aoyama**: Disturbed epithelial integrity protects against cell-to-cell transmission of HSV-1 in keratinocytes. **ISID2023, Tokyo**, 2023.5.10-13
 2. **Ujiie H**: Th2 immune response in bullous pemphigoid. ISID 2023 Tokyo Satellite Meeting. International Symposium on Autoimmunity Targeting the Skin –

- Pemphigus, Pemphigoid, and Beyond -, Tokyo, Japan, 2023.05.14
3. 氏家英之 : Type2 炎症から読み解くアトピー性皮膚炎と類天疱瘡の病態と治療戦略第 158 回 日本皮膚科学会徳島地方会 徳島, 2023.5.28
 4. 氏家英之 : 多彩な臨床像を呈する自己免疫性水疱症 第 122 回日本皮膚科学会総会 横浜, 2023.6.3
 5. Ujiie H: Bullous pemphigoid (BP) and premonitory BP. 25th World Congress of Dermatology Singapore 2023, Singapore, 2023.7.5.
 6. Ujiie H: Uncovering the mystery of bullous pemphigoid. 國立成功大學皮膚科特別講演 Taiwan, 2023.8.9.
 7. 宮脇秀徳、山根万里子、杉山聖子、青山裕美 : リツキシマブ治療後 COVID-19 に感染した尋常性天疱瘡の 2 例 第 290 回日本皮膚科学会岡山地方会 岡山 2023.9.23
 8. 氏家英之 : 抗 BP230 抗体単独陽性の類天疱瘡 日本皮膚科学会東北六県合同地方会学術大会 第 402 回例会 澤村大輔教授退職記念大会 Web, 2023.11.5
 9. 氏家英之 : 類天疱瘡におけるステロイド全身療法の再考 第 87 回日本皮膚科学会東京支部学術大会 東京, 2023.11.18
- Psoriasis Models. **Ann Dermatol.** 35: 328-331, 2023
5. 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.** 143: 1834-1838, 2023
 6. Choon SE, Elewski BE, Fujita H, Geng S, van de Kerkhof P, Mburu S, Puig L, Romiti R, Venturini M. Diversity in the clinical presentation of generalized pustular psoriasis (GPP): A series of case vignettes from around the world. **Exp Dermatol.** 32(8):1284-1295, 2023
 7. Ikumi N, Fujita H: Generalized pustular psoriasis occurring in a patient with multiple sclerosis during the treatment with fingolimod. **Journal of Dermatology.** 50(9): e295-e296, 2023.
 8. Ikumi N, Fujita H, Wada T: Generalized pustular psoriasis occurring immediately after the withdrawal of upadacitinib in a patient with plaque psoriasis with inflammatory arthritis. **Journal of Dermatology.** 50: e398-e399, 2023.
 9. Wada S, Namiki T, Ebata A, Takeichi T, Akiyama M, Yamada M, Hijikata A, Shimomura Y, Kanegane H, Okiyama N. Generalized pustular psoriasis that developed in a patient with an NFKB2 variant. **J Dtsch Dermatol Ges**, 22(1):118-120, 2024.
 10. Trujillo-Paez JV, Peng G, Le Thanh Nguyen H, Nakamura M, Umehara Y, Yue H, Ikutama R, Takahashi M, Ikeda S, Ogawa H, Okumura K, Niyonsaba F: Calcitriol modulates epidermal tight junction barrier function in human keratinocytes. **J Dermatol Sci.** 2024 Feb 7: S0923-1811(24)00015-X.
 11. 井汲菜摘, 藤田英樹 : 抗 IL-36 レセプター抗体薬; スペソリマブ. 日本臨床 81: 1916-1921, 2023.
- ～膿疱性乾癬～
1. 論文発表
 1. 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.** 50(5):664-671, 2023.
 2. Takeichi T, Yoshikawa T, Iqbal MN, Farooq M, Taki T, Muro Y, Shimomura Y, Seishima M, Akiyama M. Mild generalised pustular psoriasis patient with a heterozygous hypomorphic MPO variant successfully treated with granulocyte and monocyte adsorption apheresis. **Exp Dermatol.** 32(9):1557-1562, 2023.
 3. Hayama K, Iwasaki R, Tian Y, Fujita H. Factors associated with generalized pustular psoriasis progression among patients with psoriasis vulgaris in Japan: Results from a claims database study. **J Dermatol.** 50(12):1531-1538, 2023
 4. Ikeda Y, Tsutishashi H, Wada A, Koyama S, Yoshihara N, Ikeda S: Evaluation of the Involvement of Coiled-coil alpha-helical Rod Protein 1 (CCHCR1) in Imiquimod-induced
2. 学会発表
1. 原田和恵, 栗栖卓哉, 久本岳史, 杉本絃子, 山口道也, 下村 裕. 治療に難渋した膿疱性乾癬の 1 例. 第 191 回日本皮膚科学会山口地方会 (2023 年 7 月 2 日) .
 2. Koremasa Hayama, Hideki Fujita, Tadashi Terui. Investigation of regional differences in medical care for generalized pustular psoriasis in Japan. 32nd EADV Congress (2023 年 10 月 11-14 日)

3. 葉山惟大、藤田英樹、照井 正。本邦における汎発性膿疱性乾癬医療の地域差の調査。第 87 回日本皮膚科学会東京支部学術大会(2023 年 11 月 18-19 日)

～表皮水疱症～

1. 論文発表

1. 栗田昂幸, 吉田憲司, 久保亮治、石河 晃：電子顕微鏡検査を施行した重症汎発型単純型(Dowling-Meara 型)表皮水疱症 5 例のまとめ。日本皮膚科学会雑誌 134 : 7, 2024. 6 印刷中
2. 石河 晃：特集 遺伝性皮膚疾患 表皮水疱症。皮膚科, 5(1) : 15-21, 2024. 1.
3. Kikuchi Y, Tamakoshi T, Ishida R, Kobayashi R, Mori S, Ishida-Yamamoto A, Fujimoto M, Kaneda Y, Tamai K. Gene-modified blister fluid-derived mesenchymal stromal cells for treating recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *J Invest Dermatol*. 2023 Dec; 143(12):2447-2455.e8. doi: 10.1016/j.jid.2023.05.021. Epub 2023 Jun 10.
4. Akiyama M, Takeichi T, Ikeda S, Ishiko A, Kurosawa M, Murota H, Shimomura Y, Suzuki T, Tamai K, Tanaka A, Terui T, Amagai M. Recent Advances in Clinical Research on Rare Intractable Hereditary Skin Diseases in Japan. *Keio J Med*. 2023 Jun 29. doi: 10.2302/kjm.2023-0008-IR. Online ahead of print.
5. Kogetsu A, Isono M, Aikyo T, Furuta J, Goto D, Hamakawa N, Hide M, Hori R, Ikeda N, Inoi K, Kawagoe N, Kubota T, Manabe S, Matsumura Y, Matsuyama K, Nakai T, Nakao I, Saito Y, Senoo M, Takahashi MP, Takeda T, Takei M, Tamai K, Tanaka A, Torashima Y, Tsuchida Y, Yamasaki C, Yamamoto BA, Kato K. Enhancing evidence-informed policymaking in medicine and healthcare: stakeholder involvement in the Commons Project for rare diseases in Japan. *Res Involv Engagem*. 2023 Nov 29;9(1):107. doi: 10.1186/s40900-023-00515-5.

2. 学会発表

1. 栗田昂幸, 吉田憲司, 石河 晃：当院で電子顕微鏡検査を施行した重症汎発型(Dowling-Meara 型)表皮水疱症 5 例のまとめ。第 47 回日本小児皮膚科学会学術大会, 大阪, 2023.7.15
2. 石河 晃：表皮水疱症 Update. 第 45 回水疱症研究会. 奈良. 2024.1.12.
3. Tamai K. Journey of my EB research from Philadelphia with professor Jouni Uitto、International EB symposium in Osaka、2023

年 5 月 8 日、大阪(受賞講演)

4. 玉井克人 表皮水疱症に対する再生誘導医薬開発、第 39 回日本臨床皮膚科医会総会・臨床学術大会、2023 年 6 月 17 日、札幌(シンポジウム)
5. Tamai K. Development of tissue regeneration-inducing medicine for recessive dystrophic epidermolysis bullosa, 25th World Congress of Dermatology Singapore 2023, July 7th, 2023, Singapore
6. 玉井克人 表皮水疱症治療の現状と展望、第 47 回日本小児皮膚科学会学術大会、2023 年 7 月 12 日、大阪(教育講演)
7. 玉井克人 Development of regeneration-inducing gene therapy for recessive dystrophic epidermolysis bullosa、第 29 回日本遺伝子細胞治療学会学術集会、2023 年 9 月 11 日、大阪(日本再生医療学会共同企画)
8. 玉井克人 大阪大学皮膚科における栄養障害型表皮水疱症治療法開発、日本皮膚科学会東北六県合同地方会学術大会第 402 回例会 澤村大輔教授退職記念大会、2023 年 11 月 4 日、Web 開催

～先天性魚鱗癬～

1. 論文発表

1. Fukaura R, Takeichi T, Ebata A, Murase C, Muro Y, Akiyama M. Ichthyotic skin lesions of Conradi-Hünermann-Happle syndrome successfully treated with dupilumab. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023 Jun;37(6):e732-e734. doi: 10.1111/jdv.18894.
2. 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*. 2023 Jul 7;189(1):134-136. doi: 10.1093/bjd/ljad082.
3. Takeichi T, Muro Y, Akiyama M. Ichthyotic skin phenotype induced by the chronic activation of Toll-like receptor 2, and autoinflammation. *Br J Dermatol*. 2023 Jul 17;189(2):252. doi: 10.1093/bjd/ljad122.
4. Takeuchi S, Takeichi T, Muro Y, Shimamura T, Akiyama M. Plucked scalp hair follicle samples are useful RNA sources for mRNA analysis of most genodermatosis-associated genes. *J Dermatol Sci*. 2023 Aug;111(2):68-70. doi: 10.1016/j.jdermsci.2023.06.004.
5. 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*. 2023 Sep;50(9):e289-e291. doi: 10.1111/1346-8138.16798.
6. Takeichi T, Hamada T, Yamamoto M, Ito Y, Kawaguchi A, Kobashi H, Yoshikawa T, Koga H, Ishii N, Nakama T, Muro Y, Ogi T, **Akiyama M**. Patients with keratinization disorders due to *ABCA12* variants showing pityriasis rubra pilaris phenotypes. *J Dermatol*. 2024 Jan;51(1):101-105. doi: 10.1111/1346-8138.16967.
 7. Suzuki Y, Tanahashi K, Terashima-Murase C, Takeichi T, Kobayashi Y, Kinoshita F, **Akiyama M**. Cross-sectional nationwide epidemiologic survey on quality of life and treatment efficacy in Japanese patients with congenital ichthyoses. *J Dermatol Sci*. 2024 Jan;113(1):2-9. doi: 10.1016/j.jdermsci.2023.11.002.
 8. Nakane Y, Yoshikawa T, Takeichi T, Kono M, **Akiyama M**. Dual clinical features of fine and rough scales seen in a combined ichthyosis vulgaris and X-linked recessive ichthyosis patient with atopic dermatitis. *J Dermatol*. 2024 Feb;51(2):e49-e50. doi: 10.1111/1346-8138.16968.
 9. 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. 角化症研究会記録集. 37 巻 Page22-25 (2023.07)
- ## 2. 学会発表
1. Takuya Takeichi, Yusuke Ohno, Kana Tanahashi, Yasutoshi Ito, Ken Shiraishi, Ryo Utsunomiya, Satoshi Yoshida, Kenta Ikeda, Hayato Nomura, Shin Morizane, Koji Sayama, Tomoo Ogi, Yoshinao Muro, Akio Kihara, and **Masashi Akiyama**. Ceramide analysis in combination with genetic testing is useful in diagnosing self-healing collodion babies. International Societies for Investigative **Dermatology Meeting**, 2023/5/10-13
 2. 鈴木 謙仁, 中澤 慎介, 滝 奉樹, 武市 拓也, 船井 尚子, 谷口 章雄, 藤山 俊晴, 伊藤 泰介, **秋山 真志**, 本田 哲也. Conradi-Huenermann-Happle 症候群の 1 例. 第 122 回日本皮膚科学会総会, 2023/6/1-4
 3. **秋山 真志**, 武市 拓也, 棚橋 華奈, 滝 奉樹. 魚鱗癬の病態における表皮脂質異常・バリア障害と炎症との相互作用の解明. 第 122 回日本皮膚科学会総会, 2023/6/1-4
 4. 水野 佑香, 城島 啓佑, 滝 奉樹, 武市 拓也, **秋山 真志**, 木原 章雄. *SREBF1* 変異を有する先天性魚鱗癬 IFAP 症候群患者の角質層脂質組成解析. 第 96 回日本生化学会大会, 2023/10/31-11/2
 5. 勅使河原 眞子, 武市 拓也, 棚橋 華奈, 室 慶直, 伊藤 靖敏, 中川 浩一, 荻 朋男, **秋山 真志**. 悪性黒色腫が多発した *KRT10* 変異による ichthyosis with confetti の 1 例. 第 38 回角化症研究会, 2023/7/22 (発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)
- ## ～弾性線維性仮性黄色腫～
- ### 1. 論文発表
1. 松尾真帆, 岡村直之, 丹羽宏文, 岩田仁岩永聰, **室田浩之**, 永井美貴, *ABCC6* 遺伝子変異を認めた弾性線維性仮性黄色腫の 1 例. 皮膚科の臨床, 2023;65(9):1393-1396
- ### 2. 学会発表
1. 岩永 聰, **室田浩之**: 【教育講演】弾性線維性仮性黄色腫と鑑別疾患. 第 122 回日本皮膚科学会総会 (2023/6/1～6/4, 横浜市・パシフィコ横浜)
 2. 岩永 聰, **室田浩之**: 日本人弾性線維性仮性黄色腫の遺伝子解析と研究成果の途中報告. 第 75 回日本皮膚科学会西部支部学術大会 (2023/9/16～9/17, 宜野湾市・沖縄コンベンションセンター)
- ## ～眼皮膚白皮症～
- ### 1. 論文発表
1. Nagatani K, et al. Copper chelation by d-penicillamine alleviates melanocyte death induced by rhododendrol without inhibiting tyrosinase. *Biochem Biophys Res Commun*. 2023 Apr 22;663:71-77.
 2. van Geel N, et al. Worldwide expert recommendations for the diagnosis and management of vitiligo: Position statement from the International Vitiligo Task Force Part 1: towards a new management algorithm. *Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023 Nov;37(11):2173-2184.
 3. Seneschal J, et al. [Worldwide expert recommendations for the diagnosis and management of vitiligo: Position statement from the international Vitiligo Task Force-Part 2: Specific treatment recommendations](#). *Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023 Nov;37(11):2185-2195.

4. Arai Y, et al. [A case of acute localized exanthematous pustulosis following COVID-19 infection.](#) *J Dermatol.* 2024 Feb;51(2):e37-e38.
5. [Kameda E, et al. Amelanotic melanoma in oculocutaneous albinism type 4 detected using violet-light dermoscopy.](#) *J Dermatol.* 2024 Feb 27.
6. Okamura K, et al. [Resident memory T cell contributes to the phenotype of inflammatory vitiligo.](#) *J Dermatol Sci.* 2024 Feb;113(2):74-76.
7. [Nojima K, et al.](#) Activated Akt expression is associated with the recurrence of primary melanomas and further refines the prognostic and predictive values for relapse in acral melanomas. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2024 Jan 37(1):36-44.

2.学会発表

1. Clinical application through studies using mouse models, including post inflammatory pigmentation (PIH). T Suzuki The 74th Annual Spring Meeting of the KDA, **Daegu, Korea, April 19-20, 2023**
2. Suicide substrate properties of rhododendrol are responsible for tyrosinase inactivation and melanocyte death. K Nagatani, et al. 1st International Societies for Investigative Dermatology Meeting, Keio Plaza Hotel Tokyo, May 10-13, 2023
3. The genetics of oculocutaneous albinism (OCA) and chemical-induced vitiligo (CIV). **T Suzuki**, et al. [IPCC2023](#), Bilbao, Spain, May.30-June02, 2023
4. Symposium 39D Special aspects of vitiligo in the Far East: chemical-induced vitiligo. **T. Suzuki**, et al. WCD2023, Singapore, July 3-8, 2023
5. Symposium 39B Oculocutaneous Albinisms (OCAs) in Japan. **T. Suzuki**, et al. WCD2023, Singapore, July 3-8, 2023

～遺伝性血管性浮腫～

1.論文発表

1. 森桶聡, [田中暁生](#):【蕁麻疹 update-血管性浮腫も含めて】蕁麻疹の新しい治療戦略. *アレルギーの臨床*, 43 巻 12 号, 919-921, 2023
2. 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](#), 他: WAO/EAACI **遺伝性血管性浮**

腫治療ガイドライン—2017 年改定版.

アレルギー, 72 巻 2 号, 158-183, 2023

3. 森桶 聡, [田中暁生](#), 松原大樹, 他: WAO/EAACI **遺伝性血管性浮腫治療ガイドライン** - 2021 年改定版. *アレルギー*, 72 巻 3 号, 237-272, 2023
4. Kogetsu A, Isono M, Aikyo T, Furuta J, Goto D, Hamakawa N, Hide M, Hori R, Ikeda N, Inoi K, Kawagoe N, Kubota T, Manabe S, Matsumura Y, Matsuyama K, Nakai T, Nakao I, Saito Y, Senoo M, Takahashi MP, Takeda T, Takei M, Tamai K, **Tanaka A**, et al.: Enhancing evidence-informed policymaking in medicine and healthcare: stakeholder involvement in the Commons Project for rare diseases in Japan. **Res Involv Engagem**, 9, 107, 2023
5. Morioka S, Aikyo T, **Tanaka A** et al. Survey of hereditary angioedema episodes and quality of life impairment through a patient-participatory registry. **J. Cutan. Immunol. Allergy**, 2024

2.学会発表

なし

～疫学解析～

1.論文発表

1. Akiyama M, Takeichi T, Ikeda S, Ishiko A, **Kurosawa M**, Murota H, Shimomura Y, Suzuki T, Tamai K, Tanaka A, Terui T, Amagai M. Recent advances in clinical research on rare intractable hereditary skin diseases in Japan. **The Keio Journal of Medicine. (in press)**
2. 青山裕美、杉山聖子、山上淳、高橋勇人、岩田浩明、名嘉真武国、池田志孝、石井文人、[黒澤美智子](#)、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**. *日本皮膚科学会雑誌*; 133:189-193, 2023.

2.学会発表

なし