

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業
皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究
平成29年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 橋本 隆

平成30（2018）年 5月

目 次

I. 総括研究報告

皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究----- 1

研究代表者 橋本 隆 大阪市立大学・大学院医学研究科 皮膚病態学・特任教授

II. 分担研究報告

1. 自己炎症性皮膚疾患（中條-西村症候群など）----- 12

研究分担者 金澤 伸雄 和歌山県立医科大学・医学部 皮膚科・准教授

2. コケイン症候群患児をもつ親のQOL評価----- 21

研究分担者 森脇 真一 大阪医科大学・皮膚科学・教授

3. 掌蹠角化症----- 24

研究分担者 米田 耕造 大阪大谷大学・薬学部 臨床薬理学講座・教授

4. 家族性良性慢性天疱瘡・ダリエ病の汎発化・重症化因子----- 27

研究分担者 古村 南夫 福岡歯科大学・口腔歯学部・教授

5. 表皮下自己免疫性水疱症----- 34

研究分担者 大畑 千佳 久留米大学・医学部 皮膚科学講座・准教授

6. 本邦における化膿性汗腺炎の疫学調査と家族性化膿性汗腺炎の 診断基準（案）の作成----- 38

研究分担者 照井 正 日本大学・医学部 皮膚科学系皮膚科学分野・教授

7. 皮膚家族性腫瘍症候群----- 43

研究分担者 鶴田 大輔 大阪市立大学・大学院医学研究科 皮膚病態学・教授

8. 血管系母斑・母斑症、特にスタージ・ウェーバー症候群、における 新規診断基準と重症度分類の普及とそれを基盤とした遺伝子解析 からの病因解明----- 49

研究分担者 川上 民裕 聖マリアンナ医科大学・皮膚科・准教授

9. 全身症状を伴う遺伝性毛髪疾患----- 51

研究分担者 下村 裕 山口大学・大学院医学系研究科 皮膚科学分野・教授

10. 疣贅状表皮発育異常症の遺伝子診断----- 54

研究分担者 中野 創 弘前大学・医学部 皮膚科・准教授

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業） 平成29年度総括研究報告書

皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究

研究代表者：橋本 隆 大阪市立大学・大学院医学系研究科 皮膚病態学 特任教授

研究要旨

本研究班の研究対象疾患群は、自己炎症性皮膚疾患群、6疾患、コケイン症候群、掌蹠角化症・掌蹠角化症候群、家族性良性慢性天疱瘡（ヘイリーヘイリー病）・ダリエ病、自己免疫性水疱症の一つとしてジューリング疱疹状皮膚炎、家族性化膿性汗腺炎、ゴーリン症候群・カウデン症候群、スタージ・ウェーバー症候群、遺伝性毛髪疾患群および疣贅状表皮発育異常症の18疾患である。特に、本年度から、対象疾患のひとつを、酒さから、より難病として適している疣贅状表皮発育異常症に変更した。研究代表者の橋本隆は、10名の研究分担者が中心となって行ったこれらの疾患の臨床研究を総括した。

実際の作業としては、本研究の申請および成果発表を、本研究班の事務局として、研究代表者の橋本隆が進めた。すなわち、厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）の、平成29年度新規申請書の作成と送付、平成29年度交付申請書の作成と送付、平成29年度中間報告書の作成と送付、平成30年度継続申請書の作成と送付を行った。

また、本研究班の特徴のひとつは、診断基準・重症度分類・診療ガイドライン作成などについて日本皮膚科学会と密に連携していることであるが、橋本隆は、日本皮膚科学会との窓口として、この連携をオーガナイズした。

本研究班で研究している指定難病、8疾患のうち、本研究班は家族性良性慢性天疱瘡とコケイン症候群の対応窓口になっているため、この2疾患についてさまざまな政策的作業を行った。また、これらの2疾患に関する患者および医療者からの問い合わせは、まず研究代表者の橋本隆に来るため、それぞれの疾患を担当する研究分担者と相談の上、返事および対応をした。指定難病ではない疾患についても、患者および医療者からの問い合わせについて、本研究班を代表して対応した。

さらに、橋本隆は、2回の班会議を企画、運営、開催した。第1回目は、H29年9月15日に、もう一つの皮膚科関連希少難治性疾患研究班である天谷班との合同会議として東京で開催した。二つの研究班の異なった対象疾患に関して、両研究班のすべての研究者により、高度な検討を行うことができ、大きな成果を上げた。また、H30年2月6日に、関西地区の研究者を中心に、第2回目の班会議を大阪市立大学で行い、さらに議論を深めた。

また、平成30年度からの研究対象の変更を、各研究分担者と相談して進めた。その結果、今までの研究の連携の在り方を勘案し、また、複数の研究班が扱う指定難病は一つの班に統合するという厚生労働省の意向に沿うため、中條 - 西村症候群、クリオピリン関連周期熱症候群、TNF 受容体関連周期性症候群、ブラウ症候群、化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・アクネ症候群の5種の自己炎症性皮膚疾患およびスタージ・ウェーバー症候群を、本研究班から外すことにした。これらの疾患については、今後、本研究班は、さまざまな研究において、皮膚科学的見地から、担当窓口である清家班および井上班と連携・協力する。また、指定難病以外の多くの難病についても研究を行うことを奨励するという厚労省の意向に沿って、平成30年度から、新たに、自己炎症性皮膚疾患のスイート病とシュニッツラー症候群を、また、穿孔性皮膚症疾患として、反応性穿孔性膠原症、キルレ病、穿孔性毛包炎、蛇行性穿孔性弾力線維症を追加する。

A. 研究目的

本研究の第一の目的は、研究代表者の橋本隆の総括のもと、10名の研究分担者により、皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群、10群、18疾患に関して、それぞれの疾患の最終的な診断基準・重症度分類を作成することである。新たに対象疾患に追加した掌蹠角化症症候群と疣贅状表皮増殖異常症については新規に診断基準・重症度分類の試案の作成を開始し、他の疾患については前回の研究実施期間3年間に作成した診断基準・重症度分類を改定する。

第二の目的は、全国の施設へのアンケート等による疫学調査およびその解析を継続することである。さらに、その必要がある疾患については、新たに患者および患者の家族のQuality of Life (QOL) の調査を施行する。

第三の目的は、各疾患に関するレジストリとレポジトリの作成である。レジストリに関しては、すでに作成を開始している疾患については、そのレジストリの内容を更改・充実する。また、まだレジストリがない疾患については、その作成を開始する。レポジトリに関しても、すでにレポジトリが存在する疾患に関しては、そのレポジトリの内容を更改・充実し、まだレジストリがない疾患については、可能な疾患についてレポジトリの作成を開始する。そして、これらのレジストリとレポジトリを用いてデータシェアリングを推進する。

第四の目的は、各疾患について、クリニカルクエスチョン (CQ) 作成・文献渉猟・システマティックレビューによる診療ガイドラインを策定し、その診療ガイドラインを和文・英文論文として発表しホームページで公開することである。

さらにそれ以外の目的として、研究対象の遺伝性皮膚疾患の遺伝子診断を行い、さらに、診断技術の向上と病態解明の手掛かりとする。さらに、それ以外のさまざまな臨床研究も進める。そして、本研究班で行われたいろいろな臨床研究の成果を多数の和文および英文論文として発表して、国内外に発信する。さらに、市民公開講座などの開催および患者会への支援などにより、

一般市民・医療関係者への社会啓発も進める。

研究対象疾患群は、自己炎症性皮膚疾患群、6疾患、コケイン症候群、掌蹠角化症・掌蹠角化症症候群、家族性良性慢性天疱瘡（ヘイリー・ヘイリー病）・ダリエ病、自己免疫性水疱症の一つとしてジューリング疱疹状皮膚炎、家族性化膿性汗腺炎、ゴーリン症候群・カウデン症候群、スタージ・ウェーバー症候群、遺伝性毛髪疾患群および疣贅状表皮発育異常症の18疾患である。これらの疾患は、その病態は不明であり、疫学研究も不十分であり、治療法も確立していない。そのため、これらの皮膚難病の臨床研究を進めることは厚生労働行政に貢献できる。

また、本研究班の特徴のひとつは、複数の関連研究班および多くの関連学会、特に日本皮膚科学会と連携して研究を進めていることである。本研究班で進めているさまざまな疾患の診断基準・重症度分類・ガイドラインの作成作業において、日本皮膚科学会の全面的な協力が得られており、その承認に向けた検討も可能となっている。さらに、本研究班は、もう一つの皮膚科関連希少難治性疾患研究班である天谷班といろいろな方面で連携し、最終的に、東京にて合同班会議を行い、二つの研究班のすべての研究者により、高度の検討を行うことができることが大きな特徴である。

本研究班で研究している指定難病、8疾患のうち、本研究班は家族性良性慢性天疱瘡とコケイン症候群の対応窓口になっており、この2疾患については様々な政策的作業を行うと共に、患者および医療者からの問い合わせについて対応する。指定難病ではない疾患についても、患者および医療者からの問い合わせについて対応する。

なお、平成30年度からは、上記にも示しているように、いくつかの疾患における今までの研究の連携の在り方を勘案し、また、複数の研究班が扱う指定難病は一つの班に統合するという厚生労働省の意向に沿うため、中條 - 西村症候群、クリオピリン関連周期熱症候群、TNF受容体関

連周期性症候群、ブラウ症候群、化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・アクネ症候群の5種の自己炎症性皮膚疾患およびスタージ・ウェーバー症候群を、本研究班から外すことにする。今後は、これらの疾患に関するさまざまな研究において、担当窓口である清家班および井上班と皮膚科学的見地から連携・協力する。また、同じく平成30年度から指定難病以外の多くの難病についても研究を行うことを奨励するという厚労省の意向に沿って、新たに、自己炎症性皮膚疾患のスイート病とシュニッツラー症候群を、また、穿孔性皮膚症疾患として、反応性穿孔性膠原症、キルレ病、穿孔性毛包炎、蛇行性穿孔性弾力線維症を追加する。

B. 研究方法

本年度は、本研究班が対象としている10群、18疾患の診断基準・重症度分類に関して、それぞれの疾患の状況に応じて、異なった作業を進めた。

疫学研究に関しても、本研究班が対象とする多くの疾患について、それぞれの疾患の状況に応じて、全国の施設へのアンケート等による疫学調査、家族、特に両親のQOLの調査、ジューリング疱疹状皮膚炎におけるセリアック病の合併頻度の調査などを施行し、その集計と解析を継続的に行った。

レジストリとレポジトリの作成に関しても、それぞれの疾患の状況に応じて、現在有しているレジストリとレポジトリの検討を開始し、まだ、レジストリとレポジトリがない疾患に関しては、その作成のための検討を開始した。

診療ガイドライン作成に関しても、それぞれの疾患の状況に応じて、診療ガイドラインの作成を進めた。一部の疾患では、すでに診療ガイドラインは完成しており、それ以外の疾患については、現在、臨床ガイドラインの作成中あるいは作成の検討を開始した状況にある。

本研究期間中に、本研究班の研究成果および関連疾患の研究成果について、多くの学会報告、和文・英文論文として発表した。

この間、多くの疾患について、その疾患と関連する研究班および関連学会と連携して研究を進めた。また、さまざまな社会への啓発活動も行った。

また、本研究班の研究成果の検討のための班会議を2回行った。

C. 研究結果

本年度は、本研究班が対象としている皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群、10群、18疾患に関して、診断基準・重症度分類についての作業を進めた。指定難病に関してはすでに最終の診断基準・重症度分類が出来上がっているため、本年度は特に大きな変更などの作業はなかった。新たに対象疾患に追加した掌蹠角化症候群および疣贅状表皮増殖異常症については新規に診断基準・重症度分類の試案の作成を開始した。それ以外の指定難病以外の対象疾患については、必要な診断基準・重症度分類の改定を行った。今後、日本皮膚科学会に送付し、パブリックコメントを含めた審議を行い、承認を目指す予定である。

疫学研究に関しては、多くの疾患について、全国の施設へのアンケート等による疫学調査およびその解析を継続的に行った。特に、家族性良性慢性天疱瘡については、その重症化因子を検討し、ジューリング疱疹状皮膚炎についてはセリアック病の合併の頻度の調査を開始した。さらに、コケイン症候群については、新たに患者および患者の家族のQuality of Life (QOL) の調査を行った。

さらに、いくつかの疾患について、レジストリとレポジトリの作成ないし作成法の検討を開始した。特に、コケイン症候群と化膿性汗腺炎に関しては、すでに、担当施設に、基本的なレジストリが存在するが、今後、京都大学松田教授の研究班が担当する難病プラットフォームおよび大阪市立大学臨床統計学の新谷教授が進めるREDCap systemを用いて、より有用性の高いレジストリを構築し、データシェアリングに寄与する予定である。また、家族性良性慢性天疱瘡については、今後、

臨床個人票の公開後、そのデータをもとに疫学調査を行う予定である。また、レジストリに関しては、現在、ジューリング疱疹状皮膚炎の患者血清およびコケイン症候群・掌蹠角化症・家族性良性慢性天疱瘡・化膿性汗腺炎、遺伝性毛髪疾患・疣贅状表皮増殖異常症の患者DNAがそれぞれの疾患を担当している研究分担者の施設に管理・保存されているが、今後、さらなるレジストリの充実とデータシェアリングを進める予定である。

診療ガイドライン作成に関しては、大多数の自己炎症性皮膚疾患、コケイン症候群、スタージ・ウェーバー症候群について、診療ガイドライン作成を完了ないし作業中の状態であり、その診療ガイドラインの論文化もすでに開始している。掌蹠角化症および掌蹠角化症症候群に関しては、クリニカルクエスチョン (CQ) 作成・文献渉猟・システマティックレビューによる診療ガイドライン策定を開始した。

さらに、家族性良性慢性天疱瘡・遺伝性毛髪疾患・疣贅状表皮増殖異常症類縁疾患の遺伝子診断結果を英文論文として報告した。また、今回の研究期間の1年間で、本研究班の研究者からは、本研究に関連する遺伝性皮膚疾患や自己免疫性水疱症の研究に関して、100編におよぶ英文論文が発表されたことは、本研究班の活発な研究を示すものと考え、それらの英文業績を本研究報告書に記載した。

また、各自己炎症性皮膚疾患については清家班を中心とした関連研究班および関連学会と連携して研究を進めた。また、スタージ・ウェーバー症候群についても、井上班を中心とした関連研究班および関連学会と連携して研究を進めた。今後は、日本皮膚科学会との連携も強化する。このように、多くの関連研究班・関連学会と連携して進めている本研究班の研究成果は、今後の厚生労働行政に有用なものとなると考える。

また、本研究班の研究成果の検討のための班会議を2回行った。1回目は、平成29年9月15日に東京で、もう一つの皮膚科関連希少難治性疾患研究班である天谷班との合

同班会議として行った。2回目は、平成30年2月6日に大阪市立大学内の会議室で行った。社会への啓発としては、コケイン症候群については、森脇真一がコケイン症候群家族会を中心として、啓発活動を継続している。また、家族性良性慢性天疱瘡については、研究分担者の橋本隆のもとに、患者あるいは医療施設から数回の質問があり、担当の古村南夫が中心となって、適宜、返答した。

D. 考察

本年度も、18疾患に関して、診断基準・重症度分類についてのさまざまな作業を進めた結果、多くの成果が得られた。指定難病に関してはすでに最終の診断基準・重症度分類が出来上がっているため、これらの指定難病における最終の診断基準・重症度分類を、それらの疾患の厚生労働行政のために使用する。特に、本研究班が窓口になっている2指定難病、コケイン症候群と家族性良性慢性天疱瘡については、患者および医療関係者からの臨床個人票記載時の質問に対して、作成した診断基準・重症度分類を用いて、その適応などについて回答する。指定難病以外の疾患の診断基準・重症度分類は、今後の、疫学調査に使用する。さらに、日本皮膚科学会との連携時に、パブリックコメントの応募のために使用し、日本皮膚科学会の承認後、診療ガイドラインに組み込み、新規指定難病の申請を目指す。

患者の疫学研究の結果は、それぞれの疾患の病態研究と治療法開発に使用するとともに、今後の厚生労働行政のために活用する。また、患者家族のQOL調査の結果は、今後、難病家族への支援方法の決定のために活用する。ジューリング疱疹状皮膚炎とセリアック病の合併の調査の結果は、欧米と我が国のジューリング疱疹状皮膚炎の病態の比較研究に有用である。

レジストリとレポジトリの作成とその情報は、今後、それぞれの疾患について、さまざまな厚生労働行政の施行に使用する。また、これらのレジストリとレポジ

トリの情報はデータシェアリングとして、希望する研究者に提供し、将来のさまざまな研究につなげる。

また、作成した診療ガイドラインは、それぞれの疾患の迅速な診断と的確な治療のために必須なものとなる。

本研究の成果を100編におよぶ英文論文として発表したことは、本研究の成果を世界に発信することになる。また、それらの論文に関して、国内外の研究者から問い合わせが来ることが予想され、そのディスカッションは、今後の新たな研究のために活用できるとともに、多くの共同研究の推進にも役立つと思われる。

また、各種の自己炎症性皮膚疾患およびスタージ・ウェーバー症候群について、他の研究班と連携して研究を進めることは、皮膚科以外の領域の研究者に皮膚科的な情報を提供するとともに、今後の複数の研究班の連携研究のプロトタイプとなる。

また、本研究班が行った2回の班会議で行われた多くの重要なディスカッションは、それぞれの研究班の今後の研究推進に非常に有用なものとなる。

さらに、本年度、本研究班において得られたさまざまな成果は、今後、患者、患者家族およびその領域の医療関係者の啓発のため使用する。

E. 結論

本年度は、本研究班のミッションとして挙げた当初の目的のすべてについて、その目的をほぼ達成した。

すなわち、第1の目的の診断基準・重症度分類の作成・改定については、それぞれの疾患について、必要な作業を多なうことができた。

第2の目的の、アンケート等による疫学調査およびその解析を継続および患者の家族のQOLの調査を施行できた。

第3の目的の各疾患に関するレジストリとレポジトリの作成については、一部の疾患で作成と充実を行った。今後、さらに疾患を増やし、その内容も充実する予定である。

第4の目的のCQ作成・文献渉猟・システムティックレビューによる診療ガイドラインを策定も、複数の疾患で施行し、その一部は、最終の診療ガイドラインを作成した。

それ以外の目的では、研究対象の遺伝性皮膚疾患のうち、過半数の疾患で、いろいろなタイプの遺伝子診断を行った。そして、本研究班で行われたいろいろな臨床研究の成果を多数の和文および英文論文として発表し、国内外に発信した。さらに、患者会への支援など、一般市民・医療関係者への社会啓発も進めた。

また、複数の関連研究班および多くの関連学会、特に日本皮膚科学会と連携して研究を進めることができた。特に、日本皮膚科学会と連携し、全面的な協力が得られた。

また、2回の班会議を開催し、特に、天谷班との合同班会議で、二つの研究班のすべての研究者により、高度の検討を行うことができた。

本研究班で研究している指定難病、8疾患のうち、本研究班が対応窓口になっている指定難病の家族性良性慢性天疱瘡とコケイン症候群については厚労省政策に対応すると共に、患者および医療者からの問い合わせについて対応した。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

(英文)

- (1) García-Díez I, Martínez-Escala ME, Ishii N, Hashimoto T, Mascaró Galy JM, Pujol RM, Herrero-González JE: Usefulness of a Simple Immunohistochemical Staining Technique to Differentiate Anti-p200 Pemphigoid From Other Autoimmune Blistering Diseases: A Report of 2 Cases. *Actas Dermosifiliogr* 108(1):e1-e5, 2017.
- (2) Kieny A, Hashimoto T, Ishii N, Antal MC, Boehm N, Lipsker D: Granular

- pemphigus-like IgM deposition around keratinocytes in a patient with Waldenström's macroglobulinaemia: a so far unreported finding. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 31(1):e47-e49, 2017.
- (3) Wijayanti A, Zhao CY, Boettiger D, Chiang YZ, Ishii N, Hashimoto T, Murrell DF: The Reliability, Validity and Responsiveness of Two Disease Scores (BPDAI and ABSIS) for Bullous Pemphigoid: Which One to Use? *Acta Derm Venereol* 96(1):24-31, 2017.
- (4) Hashimoto T, Tsuruta D, Ishii N: IgE autoantibodies in bullous pemphigoid detected by IgE ELISAs and perspectives. *JAMA Dermatol* 153(1):15-17, 2017.
- (5) Hashimoto T, Teye K, Ishii N: Clinical and immunological studies of 49 cases of various types of intercellular IgA dermatosis and 13 cases of classical subcorneal pustular dermatosis examined at Kurume University. *Br J Dermatol* 176(1):168– 175, 2017.
- (6) Amagai M, Ikeda S, Hashimoto T, Mizuashi M, Fujisawa A, Ihn H, Matsuzaki Y, Ohtsuka M, Fujiwara H, Furuta J, Tago O, Yamagami J, Tanikawa A, Uhara H, Morita A, Nakanishi G, Tani M, Aoyama Y, Makino E, Muto M, Manabe M, Konno T, Murata S, Izaki S, Watanabe H, Yamaguchi Y, Matsukura S, Seishima M, Habe K, Yoshida Y, Kaneko S, Shindo H, Nakajima K, Kanekura T, Takahashi K, Kitajima Y, Hashimoto K; Bullous Pemphigoid Study Group: A randomized double-blind trial of intravenous immunoglobulin for bullous pemphigoid. *J Dermatol Sci* 85(2):77-84, 2017.
- (7) Hashimoto T: Induced autoimmune bullous diseases. *Br J Dermatol* 176(2):304– 305, 2017.
- (8) Teye K, Numata S, Krol RP, Ishii N, Matsuda M, Lee JB, Hamada T, Hashimoto T: Prevalence of filaggrin gene mutations in patients with atopic dermatitis and ichthyosis vulgaris in Kyushu area of Japan and South Korea. *J Dermatol Sci* 86(2):174-177, 2017.
- (9) Koga H, Ishii N, Hashimoto T, Nakama T: A case of shift from linear IgA bullous dermatosis (LABD) to pemphigus herpetiformis (PH) for a short period of time. *J Dermatol* 44(2):189-193, 2017.
- (10) Orime M, Tomiyama K, Hashidate H, Yoshida S, Hokari S, Tsuda A, Yokoyama H, Narita JI, Uchida Y, Kanekura T, Abe R, Ishii N, Hashimoto T, Kawai K: Non-paraneoplastic autoimmune subepidermal bullous disease associated with fatal bronchiolitis obliterans. *J Dermatol* 44(4):461-464, 2017.
- (11) Nomura H, Mukai M, Niimi Y, Egami S, Yokoyama T, Sugiura M, Inazumi T, Ishii N, Hashimoto T: Coexistence of acquired perforating dermatosis and bullous pemphigoid: three cases. *Eur J Dermatol* 27(2):192-193, 2017.
- (12) Hashimoto T, Teye K, Numata S, Suga Y, Hamada T, Ishii N: Detection of SERPINB7 mutation can distinguish Nagashima-type palmoplantar keratoderma from other keratodermas with palmoplantar lesions. *Clin Exp Dermatol* 42(3):342-345, 2017.
- (13) Lim JM, Lee SE, Seo J, Kim DY, Hashimoto T, Kim SC: Paraneoplastic Pemphigus Associated with a Malignant Thymoma: A Case of Persistent and Refractory Oral Ulcerations Following Thymectomy. *Ann Dermatol* 29(2):219-222, 2017.
- (14) Hashimoto T, Mizoguchi A: IL10-producing B-cells in autoimmune bullous diseases. *Br J Dermatol* 176(5):1119-1120, 2017.
- (15) Okahashi K, Oiso N, Ishii N, Sato M, Uchida S, Matsuda H, Kitano M, Hida J, Kawai S, Sano A, Hashimoto T, Kawada A: Paraneoplastic pemphigus associated with Castleman disease: Progression from mucous to mucocutaneous lesions with

- epitope-spreading phenomena. *Br J Dermatol* 176(5):1406-1409, 2017.
- (16) Ohashi M, Takagi H, Mizutani Y, Seishima M, Koga H, Hashimoto T: A case of pemphigoid with IgG autoantibodies to the $\alpha 3$ subunit of laminin 332 associated with psoriasis vulgaris. *Eur J Dermatol* 27(3):306-307, 2017.
- (17) Hashimoto T, Ohzono A, Teye K, Numata S, Hiroyasu S, Tsuruta D, Hachiya T, Kuroda K, Hashiguchi M, Kawakami T, Ishii N: Detection of IgE autoantibodies to BP180 and BP230 and their relationship to clinical features in bullous pemphigoid. *Br J Dermatol* 177(1):141-151, 2017.
- (18) Sawamura S, Kajihara I, Makino K, Makino T, Fukushima S, Jinnin M, Oyama B, Hashimoto T, Ihn H: Systemic lupus erythematosus associated with myasthenia gravis, pemphigus foliaceus and chronic thyroiditis after thymectomy. *Australas J Dermatol* 58(3):e120-e122, 2017.
- (19) Teye K, Hashimoto K, Numata S, Ohta K, Haftek M, Hashimoto T: Multimerization is required for antigen binding activity of an engineered IgM/IgG chimeric antibody recognizing a skin-related antigen. *Sci Rep* 7(1):8212, 2017.
- (20) Hayakawa T, Hirako Y, Teye K, Tsuchisaka A, Koga H, Ishii N, Karashima T, Kaneda M, Oyu Y, Tateishi C, Sugawara K, Yonamine A, Shinkuma S, Shimizu H, Fukano H, Shimozato K, Nguyen NT, Marinkovich MP, Tsuruta D, Hashimoto T: Unique mouse monoclonal antibodies reactive with maturation-related epitopes on type VII collagen. *Exp Dermatol* 26(9):811-819, 2017.
- (21) Kitoh Y, Asahina A, Sato J, Ishii N, Hashimoto T, Nakagawa H: Case of linear immunoglobulin A/immunoglobulin G bullous dermatosis showing immunoglobulin G reactivity with the 120-kDa LAD-1. *J Dermatol* 44(9):e222-e223, 2017.
- (22) Komori T, Dainichi T, Kusuba N, Otsuka A, Hashimoto T, Kabashima K: Efficacy of intravenous immunoglobulins for the treatment of mucous membrane pemphigoid-like epidermolysis bullosa acquisita. *Eur J Dermatol* 27(5):563-564, 2017.
- (23) Yasuda H, Kanazawa N, Matsuda M, Hamada T, Furumura M, Hashimoto T, Nakama T, Furukawa F: A case of Hailey-Hailey disease with a novel nonsense mutation in the ATP2C1 gene. *Ann Dermatol* 29(5):642-644, 2017.
- (24) Matsudate Y, Urano Y, Hashimoto T: Grover's disease in a patient with pemphigus vulgaris. *Int J Dermatol* 56(10):1052-1054, 2017.
- (25) Baba N, Ibusuki A, Higashi Y, Ishii N, Hashimoto T, Yoshimitsu M, Kanekura T: Anti-laminin-332-type mucous membrane pemphigoid in a patient with adult T-cell leukemia/lymphoma and graft-versus-host disease. *J Dermatol* 44(11):e300-e301, 2017.
- (26) Onoe A, Matsuura D, Terui T, Ishii N, Hashimoto T, Ochiai T. Linear immunoglobulin A/G bullous dermatosis associated with ulcerative colitis. *J Dermatol* 44(11):1295-1298, 2017.
- (27) Rosique López F, Martínez Losa A, Sánchez-Pedreño Guillén P, Ishii N, Hashimoto T, Martínez García P: Bullous pemphigoid and chronic kidney graft rejection. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 11):e508-e510, 2017.
- (28) Saito-Shono T, Nakamura Y, Sakai T, Ishikawa K, Goto M, Takeo N, Hatano Y, Seguchi S, Ishii N, Koga H, Hashimoto T, Fujiwara S: A case of IgA pemphigus foliaceus with high scores on drug-induced lymphocyte stimulation tests secondary to various drugs. *Eur J Dermatol* 27(6):664-665, 2017.
- (29) Kawahira H, Higashi Y, Matsuoka A, Fujii K, Ishii N, Hashimoto T, Kanekura T: Pyodermitis vegetans with antibodies to

- bullous pemphigoid antigen 180. *J Dermatol* 44(12):1417-1418, 2017.
- (30) Hashimoto T, Ishii N, Tsuruta D: Production of neoepitopes by dynamic structural changes on BP180/type XVII collagen. *J Invest Dermatol* 137(12):2462-2464, 2017.
- (31) Lee S, Yamauchi T, Ishii N, Hashimoto T, Kinoshita K, Imamura S, Kamiya K: Achievement of the longest survival of paraneoplastic pemphigus with bronchiolitis obliterans associated with follicular lymphoma using R-CHOP chemotherapy. *Int J Hematol* 106(6):852-859, 2017.
- (32) Dettmann IM, Krüger S, Fuhrmann T, Rentzsch K, Karl I, Probst C, Komorowski L, Fechner K, van Beek N, Lemcke S, Sárdy M, Bangert C, Benoit S, Hashimoto T, Zillikens D, Pas HH, Jonkman MF, Stöcker W, Schmidt E: International Autoimmune Bullous Diseases Study Group. Routine detection of serum anti-desmocolin autoantibodies is only useful in patients with atypical pemphigus. *Exp Dermatol* 26(12):1267-1270, 2017.
- (33) Kranzelbinder B, Hashimoto T, Joch M, Salmhofer W, Reiter H, Bauer J, Aberer E: Paraneoplastic pemphigus in two pairs of brothers. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (12):e552-e553, 2017.
- (34) Schmidt T, Hoch M, Lotfi Jad SS, Solimani F, Di Zenzo G, Marzano AV, Goebeler M, Cozzani E, Kern JS, Sitaru C, Lakoš Jukić I, Sárdy M, Uzun S, Jedlickova H, Gläser R, Kaneda M, Eming R, Göpel G, Ishii N, Greene B, Hashimoto T, Hertl M: Serological diagnostics in the detection of IgG autoantibodies against human collagen VII in epidermolysis bullosa acquisita - a multicenter analysis. *Br J Dermatol* 177(6):1683-1692, 2017.
- (35) Aizawa N, Asahina A, Ishii N, Hashimoto T, Nakagawa H: The nose as a predilection site of pemphigus. *Clin Exp Dermatol* 43(1):71-72, 2018.
- (36) Yasumizu M, Imanishi H, Morita S, Fukuda A, Tateishi C, Koga H, Hashimoto T, Tsuruta D: A case of mucous membrane pemphigoid with IgG antibodies against the β 3 and γ 2 subunits of laminin-332, and the C-terminal domain of BP180. *Int J Dermatol* 57(1):86-88, 2018.
- (37) Kuwatsuka Y, Iwanaga A, Kuwatsuka S, Okubo Y, Murayama N, Ishii N, Hashimoto T, Utani A: Bullous pemphigoid induced by ipilimumab in a patient with metastatic malignant melanoma after unsuccessful treatment with nivolumab. *J Dermatol* 45(1):e21-e22, 2018.
- (38) Yamaguchi Y, Shinkuma S, Ishii N, Takashima S, Natsuga K, Ujiie H, Iwata H, Nomura T, Fujita Y, Hamasaka A, Hamasaka K, Hashimoto T, Shimizu H: Appearance of anti-desmocolin 1 autoantibodies leading to a vegetative lesion in a pemphigus vulgaris patient. *Br J Dermatol* 178(1):294-295, 2018.
- (39) Hertl M, Hashimoto T. Response to 'Serological diagnostics in the detection of IgG autoantibodies against human collagen VII in epidermolysis bullosa acquisita: a multicentre analysis': reply from authors. *Br J Dermatol* 178(2):573-574, 2018.
- (40) Kato M, Nitta K, Kano Y, Yamada M, Ishii N, Hashimoto T, Ohyama M: Case of phenylephrine hydrochloride-induced periorbital contact dermatitis with fulminant keratoconjunctivitis causing pseudomembrane formation. *J Dermatol* 45(2):e27-e28, 2018.
- (41) Shimada H, Takeo N, Saito-Shono T, Ishikawa K, Sakai T, Goto M, Hatano Y, Fujiwara S, Matsuda M, Hamada T, Nakama T, Hashimoto T, Kono M, Akiyama M, Kitajima Y: Superficial epidermolytic ichthyosis concomitant with atopic dermatitis. *Eur J Dermatol* 28(1):94-96, 2018.
- (42) Nakama K, Koga H, Ishii N, Ohata C, Hashimoto T, Nakama T: Clinical and immunological profiles of 14 bullous

- pemphigoid patients without IgG antibodies to BP180 NC16A domain. *JAMA Dermatol* 154(3):347-350, 2018.
- (43) Nishida E, Nishio E, Murashima H, Ishii N, Hashimoto T, Morita A: A case of epidermolysis bullosa acquisita with concomitant anti-laminin-332 antibodies. *J Dermatol* 45(4):472-474, 2018.
- (44) Yatsuzuka K, Tohyama M, Oda F, Hashimoto T, Sayama K: A case of thymoma-associated cutaneous graft-versus-host disease-like disease successfully improved by narrow-band UVB phototherapy. *J Dermatol* 45(4):479-482, 2018.
- (45) Yan Y, Qian H, Jiang H, Yu H, Sun L, Wei X, Sun Y, Ge H, Zhou H, Li X, Hashimoto T, Tang X, Liu P: Laminins in an in vitro anterior lens capsule model established using HLE B-3 cells. *Mol Med Rep* 17(4):5726-5733, 2018.
- (46) Giacaman A, Bauzá A, Olea JM, Escudero-Góngora MDM, Escalas J, Martín-Santiago A, Ishii N, Hashimoto T: Annular paraneoplastic bullous pemphigoid mimicking linear IgA bullous dermatosis in a 40 year- old patient with cancer. *J Dtsch Dermatol Ges* 16(4):482-484, 2018.
- (47) Yoneda K, Ishii N, Nakai K, Kubota Y, Hashimoto T: Localized nodular pemphigoid. *Int J Dermatol* 57(5):587-589, 2018.
- (48) Tani S, Ishii N, Hashimoto T, Tsujioka K: Bullous pemphigoid arising in a patient with acquired perforating dermatosis. *Clin Exp Dermatol*. 2017 Feb 20. doi: 10.1111/ced.13080. [Epub ahead of print].
- (49) Tani N, Sugita K, Yamada N, Ishii N, Hashimoto T, Yamamoto O: Reduced IgG anti-desmocollin autoantibody titre and concomitant improvement in a patient with pemphigus vegetans. *Eur J Dermatol*. 2018 Jan 16. doi: 10.1684/ejd.2017.3202. [Epub ahead of print].
- (50) Miyashita K, Iioka H, Miyagawa F, Ishii N, Hashimoto T, Asada H: A case of bullous pemphigoid with IgG antibodies against LAD-1, but not against BP180 NC16a domain and BP230. *Eur J Dermatol* 2018 Jan 29. doi: 10.1684/ejd.2018.3229. [Epub ahead of print].
- (51) Kage Y, Yamaguchi Y, Uchida T, Izumi K, Nishie W, Shimizu H, Ishii N, Hashimoto T, Aihara M: Case of bullous pemphigoid associated with teneligliptin accompanied by severe mucous membrane involvement. *J Dermatol*. 2018 Jan 30. doi: 10.1111/1346-8138.14237. [Epub ahead of print].
- (52) 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 AR, Bauer J, Ioannides D, Jedlickova H, Palisson F, Patsatsi A, Uzun S, Yayli S, Zillikens 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 by an International Panel of Experts. *J Am Acad Dermatol*. 2018 Feb 10. pii: S0190-9622(18)30207-X. doi: 10.1016/j.jaad.2018.02.021. [Epub ahead of print].
- (53) Yamagami J, Nakamura Y, Nagao K, Funakoshi T, Takahashi H, Tanikawa A, Hachiya T, Yamamoto T, Ishida-Yamamoto A, Tanaka T, Fujimoto N, Nishigori C, Yoshida T, Ishii N, Hashimoto T, Amagai M: Vancomycin mediates IgA autoreactivity in drug-induced linear IgA

bullous dermatosis. J Invest Dermatol. 2018 Jan 31. pii: S0022-202X(18)30039-3. doi: 10.1016/j.jid.2017.12.035. [Epub ahead of print].

(54) Kurosaki Y, Suga Y, Negi O, Takamori K, Ishii N, Makino T, Shimizu T, Hashimoto T: Monitoring of IgA antibodies to epidermal and tissue transglutaminases over an 18-month period in a Japanese patient with dermatitis herpetiformis, J Dermatol, in press

(55) Chijiwa C, Kamata M, Fukuyasu A, Shono Y, Takeoka S, Tateishi M, Fukaya S, Hayashi K, Tanaka T, Ishikawa T, Ohnishi T, Tada Y, Saito K, Ishii N, Hashimoto T: A Case of Acquired Hemophilia in a Patient with Bullous Pemphigoid, Eur J Dermatol, in press

(56) Oka T, Miyagaki T, Isomura S, Ichimura Y, Kamata M, Mitsui H, Ishii N, Hashimoto T, Sato S: Linear IgA bullous dermatosis limited to oral mucosa associated with ulcerative colitis, J Dermatol, in press

(57) Ishiura N, Tamura-Nakano M, Okochi H, Tateishi C, Maki M, Shimoda Y, Ishii N, Hashimoto T, Tamaki T: Herpetiform Pemphigus with Characteristic Transmission Electron Microscopic Findings of Various-sized Ballooning Vacuoles in Keratinocytes without Acantholysis, Br J Dermatol, in press

(58) García-Díez I, Ivars M, Lopez-Aventín D, Ishii N, Hashimoto T, Iranzo P, Pujol RM, España A, Herrero-Gonzalez JE. Bullous Pemphigoid Induced By Dipeptidyl Peptidase-IV Inhibitors. Seven Cases With Clinical And Immunological Characterization. Int J Dermatol, in press

(59) Hashimoto T, Tsuruta D: Relationships between clinical data and autoantibodies in bullous pemphigoid. Br J Dermatol, in press

(60) Waki Y, Kamiya K, Komine M, Maekawa T, Murata S, Ishii N, Hashimoto T, Ohtsuki M: A case of anti-laminin γ 1

(p200) pemphigoid with psoriasis vulgaris successfully treated with apremilast. Eur J Dermatol in press

(61) Hashimoto T, Teye K, Hashimoto K, Wozniak K, Ueo D, Fujiwara S, Inafuku K, Kotobuki Y, Jukic IL, Marinovic B, Bruckner A, Tsuruta D, Kawakami T, Ishii N: Clinical and Immunological study of 30 Cases With Both IgG and IgA anti-Keratinocyte Cell surface autoantibodies toward the Definition of Intercellular IgG/IgA Dermatitis, in press

(和文)

(1)中家理紗、和田麻衣子、内博史、石井文人、橋本隆、古江増隆：シクロスポリン内服が有効であった後天性表皮水疱症の1例、西日本皮膚科 79(5):463-467,2017

(2)岩崎文、小林祐子、白井浩平、川内康弘、橋本隆：BP180NC16a に対する自己抗体のみが検出された粘膜類天疱瘡の1例、皮膚科の臨床 59(11):1680-1683,2017

(3)石川貴裕、盛山吉弘、南風原明子、渡部誠一、石井文人、橋本隆：生後2ヵ月で発症した水疱性類天疱瘡、皮膚科の臨床 59(1):1669-1674,2017

(4)土屋暁子、矢口順子、佐藤文子、角田孝彦、五十嵐雅彦、西江渉、橋本隆：DPP-4阻害薬による水疱性類天疱瘡の3例、皮膚科の臨床 59(11):1645-1650,2017

(5)矢野志ずか、屋代未佳、三井純雪、天羽康之、羽山慧以、石井文人、橋本隆：救命し得た閉塞性換気障害を伴う腫瘍随伴性天疱瘡の1例、皮膚科の臨床 59(8):1294-1298,2017

(6)白川典子、船坂陽子、上野孝、江崎英子、石井文人、橋本隆、佐伯秀久：抗LAD-1抗体が検出された粘膜類天疱瘡の1例、皮膚科の臨床 59(7):1145-1148,2017

2. 学会発表

(1)三輪祐、猿田祐輔、末木博彦、池田祐輔、石井文人、橋本隆：自然軽快した線状IgA水疱性皮膚症(lamina lucida type)の1例 第68回中部支部学術大会：2017.10.7-8 京都

(日本皮膚科学会雑誌 128(2):247,2018)

(2)北口紘子、楠葉展大、吉川義顕、奥野知子、白瀬智之、石井文人、橋本隆：抗 BP180 抗体が陽性であった後天性表皮水疱症の 1 例 第 68 回中部支部学術大会：2017.10.7-8 京都（日本皮膚科学会雑誌 128(2):246-247,2018)

(3)遠藤千尋、土田真弓、福田亮子、常深祐一郎、石井文人、橋本隆：LAD-1 および BP180NC16a 部位に反応した粘膜類天疱瘡の 1 例 東京地方会第 875 回例会（四地区分会）：2017.11.11 東京（日本皮膚科学会雑誌 128(1):70,2018)

(4)角田孝彦、矢口順子、佐藤文子、五十嵐雅彦、泉健太郎、西江渉、石井文人、橋本隆：DPP-4 阻害剤によると思われる類天疱瘡 6 例の免疫ブロット所見 福島地方会第 380 回例会：2017.10.23 郡山市（日本皮膚科学会雑誌 128(1):67,2018)

(5)荻原麻里、北島真理子、小林香映、大歳晋平、渡辺秀晃、末木博彦、古屋秀和、石井文人、橋本隆：ヒドロキシクロロキン硫酸塩が奏功した水疱性エリテマトーデスの 1 例 第 116 回日本皮膚科学会総会：2017.6.4 仙台（日本皮膚科学会雑誌 127(5):1195,2017)

(6)黒崎裕子、根本治、木村有太子、高森健二、牧野輝彦、清水忠道、石井文人、橋本隆、須賀康：IgA 抗 eTG 抗体と IgA 抗 tTG 抗体が陽性であった Dühring 疱疹状皮膚炎の 1 例 第 116 回日本皮膚科学会総会：2017.6.3 仙台（日本皮膚科学会雑誌 127(5):1161,2017)

(7)馬場直子、東裕子、指宿敦子、藤井一恭、石井文人、橋本隆、金蔵拓郎：網膜に成人 T 細胞白血病/リンパ腫が再発し抗ラミニン 332 型粘膜類天疱瘡を合併した 1 例 第 116 回日本皮膚科学会総会：2017.6.3 仙台（日本皮膚科学会雑誌 127(5):1161,2017)

(8)藤澤麻衣、平澤祐輔、清水智子、本間由希子、込山悦子、安齋崇、石井文人、橋本隆、池田志孝：気道狭窄をきたし抗ラミニ

ン 332 型粘膜類天疱瘡と考えられた 1 例 第 116 回日本皮膚科学会総会：2017.6.3 仙台（日本皮膚科学会雑誌 127(5):1159,2017)

(9)鋤塚大、岩永聡、村山直也、鋤塚さやか、本多舞、神尾芳幸、宇谷厚志、石井文人、橋本隆：免疫チェックポイント阻害薬使用中に発症した水疱性類天疱瘡の 2 例 第 116 回日本皮膚科学会総会：2017.6.3 仙台（日本皮膚科学会雑誌 127(5):1159,2017)

(10)原寛、牧野輝彦、林政雄、杉田友里、三澤恵、清水忠道、石井文人、橋本隆：上行結腸癌との関連が示唆された抗 BP180 型粘膜類天疱瘡 第 116 回日本皮膚科学会総会：2017.6.3 仙台（日本皮膚科学会雑誌 127(5):1159,2017)

(11)越後岳士、井波真矢子、石井文人、橋本隆：ビルダグリブチン投与中に陽子線治療部位から発症した抗 BP230 抗体単独陽性水疱性類天疱瘡の 1 例 第 116 回日本皮膚科学会総会：2017.6.3 仙台（日本皮膚科学会雑誌 127(5):1158,2017)

(12)角田孝彦、矢口順子、佐藤文子、五十嵐雅彦、泉健太郎、西江渉、橋本隆：全長型 BP-180 抗体を調べた水疱症 9 例 第 80 回東京支部学術大会：2017.2.11-12 横浜（日本皮膚科学会雑誌 127(6):1376,2017)

(13)石浦信子、渡邊光子、深谷早希、日浦梓、木曾真弘、鈴木大介、玉木毅、牧正彬、中野美和[田村]、大河内仁志、下田由莉江、石井文人、橋本隆：著明な好酸球増多を伴った、抗デスメグレイン 1,3 抗体陰性の疱疹状天疱瘡の 1 例 第 80 回東京支部学術大会：2017.2.11-12 横浜（日本皮膚科学会雑誌 127(6):1376,2017)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業） 平成 29 年度分担研究報告書

皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究

研究項目：自己炎症性皮膚疾患（中條-西村症候群など）

研究分担者：金澤 伸雄 和歌山県立医科大学医学部皮膚科 准教授
研究協力者：神人 正寿 和歌山県立医科大学医学部皮膚科 教授
三木田直哉 和歌山県立医科大学医学部皮膚科 助教
国本 佳代 和歌山県立医科大学医学部皮膚科 助教
稲葉 豊 和歌山県立医科大学医学部皮膚科 助教
原 真理子 和歌山県立医科大学医学部皮膚科 学内助教
原 知之 和歌山県立医科大学医学部皮膚科 学内助教
中谷 友美 和歌山県立医科大学医学部皮膚科 研究補助員
田中 克典 和歌山県立医科大学医学部リウマチ膠原病内科 助教
吉浦孝一郎 長崎大学原爆後障害医療研究所人類遺伝学 教授

研究要旨

本分担研究は、和歌山周辺に患者が集中する中條-西村症候群（NNS）をはじめ、特徴的な皮膚症状を呈する自己炎症性疾患であるクリオピリン関連周期熱症候群（CAPS）、ブラウ症候群（BS）、TNF 受容体関連周期熱症候群（TRAPS）、化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・アクネ（PAPA）症候群と NNS を特に「自己炎症性皮膚疾患」と定義し、「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」班にて策定された診断基準・重症度分類（一部ガイドラインも）に皮膚科医の視点を反映させること、また NNS と臨床的に似るが未だ独立疾患として概念が確立していない非遺伝性の Weber-Christian 病（WCD）について診断基準・重症度分類・ガイドラインを策定することを主たる目的とする。

(1)「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」班においては金澤が NNS 担当の研究分担者として参加しているが、本年度は本研究班との連携として上記 5 疾患すべての担当に加わり、CAPS、BS、TRAPS については平成 29 年 12 月に日本小児リウマチ学会編集にて発行された MINDS 準拠「自己炎症性疾患診療ガイドライン 2017」のとりまとめに寄与するとともに、日本皮膚科学会からの意見をもとに改訂の議論を開始した。(2)PAPA と NNS については、これまでの報告論文を網羅した非 MINDS ガイドラインの作成、診療フローチャートの改訂作業を行った。(3)平成 28 年度末に遺伝性自己炎症性皮膚

疾患 5 疾患について皮膚科を対象として行った全国疫学調査結果をまとめ、皮膚科での各疾患の診断・診療状況を明らかにした。(4)全国疫学調査に基づいて作成した WCD の診断基準案について論文作成を進めた。(5)全国調査で見出された症例を含め、NNS の臨床診断基準を満たすも *PSMB8* 変異を認めない症例について、プロテアソーム関連パネル遺伝子解析やエキソーム解析を積極的に行い、原因遺伝子変異の同定を試みた。その結果、*TREX1* 変異によるエカルディ・グティエール症候群の症例や、未報告の遺伝子変異を持つ新規遺伝性インターフェロン異常症の症例も見出されたが、エキソーム解析にても有力な候補が見つからない症例も存在した。

C. 研究目的

中條-西村症候群 (NNS) は、乳幼児期に凍瘡様皮疹で発症し、弛張熱や結節性紅斑様皮疹を伴い、次第に顔面・上肢を中心とした上半身のやせと拘縮を伴う長く節くれ立った指趾が明らかになる特異な遺伝性疾患であり、有効な治療法はなく早世する症例もある。平成 21 年度より 3 年間行われた難治性疾患克服研究事業 (研究奨励分野)「中條-西村症候群の疾患概念の確立と病態解明へのアプローチ」(平成 21 年度)と「中條-西村症候群の疾患概念の確立と病態解明に基づく特異的治療法の開発」(平成 22-23 年度)により、疫学的には、現在生存が明らかな患者は和歌山の 1 幼児例を含む関西の 12 例のみであり、その多くを和歌山県立医科大学皮膚科でフォローしていることが判明した。また病因として、昭和 14 年に中條によって「凍瘡を合併せる続発性骨骨膜炎」として最初に報告されて以来 70 年ぶりに、検索した全ての患者に、免疫プロテアソーム $\beta 5i$ サブユニットをコードする *PSMB8* 遺伝子の c.602G>T (p.G201V) ホモ変異が同定された。さらに患者由来細胞・組織の解析により、プロテアソーム機能不全によ

ってユビキチン化蛋白質が蓄積することによってストレス応答が高まり、核内にリン酸化 p38 が蓄積することによって IL-6 が過剰産生されることが本態として想定された (Arima K, et al. Proc Natl Acad Sci USA 2011)。

さらに、橋本隆班長のもとで開始された「皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究」の分担研究として、NNSをはじめ皮膚症状を主体とする遺伝性自己炎症疾患のさらなる病態解明が進められ (平成 24-25 年度)、さらに 診断基準・重症度分類・ガイドラインを策定することを主たる目的とする政策研究事業に引き継がれた (平成 26-28 年度)。本分担研究においては、自己炎症性皮膚疾患として、NNSのほか、NNSとともに日本皮膚科学会ガイドライン委員会から診療ガイドライン作成の承認を得た CINCA 症候群を含むクリオピリン関連周期熱症候群 (CAPS)、特徴的な皮膚症状を呈するブラウ症候群 (BS)、化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・瘡瘡 (PAPA) 症候群、TNF 受容体関連周期熱症候群 (TRAPS)、さらに NNS と臨床的に似るが独立疾患として概念が確立していない非遺伝性の Weber-Christian 病 (WCD)

の6疾患を選び、それぞれ診断基準・重症度分類・診療ガイドラインを策定することを目指したが、実際には小児科を中心とした「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（平家俊男班長）が難病指定・ガイドライン作成を主導し、本研究班ではその内容を追認するにとどまった。そこで今年度は、本研究班との連携をより明確にし、策定された、あるいは策定されつつある診断基準・重症度分類・ガイドラインに皮膚科医の視点（日本皮膚科学会の意向）を反映させることと、WCDについて疾患概念について国際的なコンセンサスを得、診断基準・重症度分類・ガイドラインを策定することを主たる目的とする。

D. 研究方法

1) 金澤が NNS 担当の研究分担者として参画している政策研究事業「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」班において、本年度は本研究班との連携として上記5疾患すべての担当に加わり、CAPS、BS、TRAPS については MINDS 準拠「自己炎症性疾患診療ガイドライン 2017」のとりまとめに寄与するとともに、昨年度日本皮膚科学会医療戦略委員会から出された意見をもとに改訂に向けた議論を行う。

2)「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」班において、PAPA と NNS については、これまでの報告論文を網羅した非 MINDS

ガイドラインの策定、診療フローチャートの改訂作業を行う。

3) 平成 28 年度末に遺伝性自己炎症性皮膚疾患 5 疾患について皮膚科を対象として行った全国疫学調査結果をまとめ、皮膚科での各疾患の診断・診療状況を明らかにする。

[illegible]

4) 全国疫学調査に基づいて作成した WCD
の診断基準案について論文作成を進める。

5) 全国調査で見出された症例を含め、NNSの臨床診断基準を満たすも*PSMB8*変異を認めない症例について、プロテアソーム関連パネル遺伝子解析やエキソーム解析を積極的に行い、原因遺伝子変異の同定を試みる。

(倫理面への配慮)

本研究で用いた患者由来試料は、和歌山県立医科大学の臨床研究・遺伝子解析研究に関する倫理委員会および長崎大学大学院医歯薬学総合研究科倫理委員会の承認を得た計画に基づき、書面にてインフォームドコンセントを得て収集されたものである。

C. 研究結果

1) CAPS、BS、TRAPS の 3 疾患については MINDS 準拠ガイドライン策定に参画し、日本小児リ

ウマチ学会編集「自己炎症性疾患診療ガイドライン 2017」の発行に寄与した。さらに昨年度に日本皮膚科学会医療戦略委員会より出された、「CAPS 以降の疾患も可能であればスコアで評価できるような基準を策定したほうがよい」、「すでに指定難病に指定され厚生労働省から出された診断基準については小児科の研究班から上がってきたもので、皮膚科で見ている病像と多少スペクトラムが異なることもあり得るかもしれない」、という意見を改訂作業に反映させるよう求めた。今後議論を深めていく予定である。

2) PAPAとNNSの2疾患については、これまでの報告論文の内容を網羅し遺伝子型と表現型の関連についてまとめるとともに、感度と特異度の高い診断基準案と診断フローチャートの提案を行った。班内外でのコンセンサスを得て、MINDS非準拠ガイドライン策定を目指す。

3) 全国大学病院と500床以上の大病院の皮膚科337施設に調査票を送付し、現在遺伝性自己炎症性皮膚疾患5疾患の患者を診察しているか、いる場合は疾患名、患者の現在の年齢性別を、また過去5年間に疑われた患者がいるか、いる場合には患者の当時の年齢性別と最終診断は何か、調査した。大学75施設(69%)と病院103施設(45%)、合わせて178施設(52%)より回答があった。

(1)現在診察中の患者：CAPS 10 例(大学 10 例)、BS 9 例(大学 6 例+病院 3 例)、PAPA 2 例(大学 1 例+病院 1 例)、NNS4 例(大学 4 例)、合計 25 例(大学 21 例+病院 4 例)であった。

(2)過去 5 年間に疑われた患者:最終的に CAPS、

BS、PAPA と診断された患者のほか、家族性地中海熱(FMF)、Schnitzler 症候群、さらには寒冷蕁麻疹、蕁麻疹と診断された患者が 1-2 例ずつ、合計 8 例あった。また最終診断がつかなかった症例として、CAPS、TRAPS、PAPA、NNS のほか、FMF、高 IgD 症候群(HIDS)、Schnitzler 症候群、周期性発熱症候群、さらには未診断の自己炎症性疾患が疑われた患者が 1-4 例ずつ、合計 13 例あった。

4) 全国疫学調査に基づいて作成した WCD の診断基準案について、論文作成を進めた。

5) NNS と臨床的に酷似するが臨床診断基準 5 項目を満たさず凍瘡様皮疹が目立ち、*PSMB8* 変異のない北海道の小児例についてプロテアソーム関連パネル遺伝子解析を行った結果、*TREX1* ヘテロ変異によるエカルディ・グティエール症候群(家族性凍瘡様ループス)と診断した。また同様の背景を持つ神奈川の小児例について、両親とトリオでのエキソーム解析を行った結果、これまでに疾患との関連の報告がない遺伝子 X の複合ヘテロ変異を同定し、これによる新規遺伝性インターフェロン異常症と想定される。

また、全国調査で見出された臨床診断のみの 1 例についても、プロテアソーム関連パネル遺伝子解析と、両親とトリオでのエキソーム解析を行ったが、有意な変異は見いだされなかった。

D. 考察

自己炎症性疾患の診断基準、重症度分類、診療ガイドライン策定に関しては、小児科を中心に組織され自己炎症性疾患の研究に特化

した政策化研究事業「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」班での議論が行っているが、その中には特徴ある皮疹を呈し皮膚科で遭遇する疾患も多数含まれ、特にNNSはこれまで主に皮膚科領域から報告されてきたことから、皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患を対象とした本研究班においても、それを補完する目的で「自己炎症性皮膚疾患」を対象とした分担研究として調査研究を進めてきた。そのうちCAPS、BS、TRAPS、NNS、PAPA症候群が難病指定を受け、それらの診断基準と重症度基準について日本皮膚科学会の承認も得られ、順調に進められていると考える。平成30年度は、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」班においてCAPS、BS、TRAPSについてMINDSに準拠した診療ガイドラインが策定されるにあたって、本研究班との連携をより明確にするため金澤が各疾患の担当に入った。これらのガイドラインはまず日本小児リウマチ学会の承認を得て発行されたが、引き続き日本小児科学会・日本リウマチ学会の承認手続きが進められており、日本皮膚科学会の承認手続きはその次になる予定である。さらに、NNSとPAPA症候群について非Mindsでのガイドライン作成を提案し、これらの担当（NNSは責任者）となり、作成作業を行った。今後早い時期の論文文化を目指している。また各疾患の診断基準と重症度基準の見直し作業に日本皮膚科学会からの要望を反映させるべく、議論を行ったが、実際に見直しが行われる時期は未定であ

る。

日本皮膚科学会でのガイドライン承認作業を前に、皮膚科領域で実際にどれくらい患者があり診断治療されているのか全国の大学と大病院を対象に調査を行った結果、CAPS 10例、BS 9例を中心に、PAPA 2例、NNS 4例、合計25例との回答が得られ、皮膚科領域でも相当数の患者が診断加療されている実態が明らかとなった。TRAPSの患者がない一方、FMFやSchnitzler症候群と診断された症例もあった。

一方、WCDについては、日本皮膚科学会としては疾患単位として承認できないというスタンスであることを受け、まずは学会や論文によって診断基準案をもとにその疾患概念の是非を世に問いたい。

凍瘡様皮疹が目立つNNS類似未診断症例の遺伝子診断により、福島父子例に続き、*TREX1*ヘテロ変異によるエカルディ・グティエール症候群（家族性凍瘡様ループス）を見出した。鑑別疾患として重要と考える。また同様の背景を持つ神奈川の小児例において、これまでに疾患との関連の報告がない遺伝子Xの複合ヘテロ変異を同定した。XのノックアウトマウスはI型インターフェロン産生亢進による各種炎症症状を来することが既に報告されており、本症例もこれによる新規遺伝性インターフェロン異常症と想定され、今後解析を進める予定である。

E. 結論

本分担研究により、皮膚科領域での自己炎症性皮膚疾患（CAPS、BS、TRAPS、NNS、PAPA症候群）の重要性が認識され、症例の掘

り起こしにつながることを期待される。今後
も1例1例丹念に遺伝子型—表現型連関を検
討していくことで、各種基準案の更なる改良
を図りたい。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 金澤伸雄：Weber-Christian 病（再発性熱
性結節性非化膿性脂肪織炎）．皮膚疾患最新
の治療 2017-2018、南江堂、東京、pp. 96、2017

2. 金澤伸雄：中條-西村症候群．J Visual
Dermatol、16: 128-132, 2017

3. 花見由華、山本俊幸、金澤伸雄、三嶋博之、
木下晃、吉浦孝一郎：エカルディ・グティエ
ール症候群（家族性凍瘡様ループス）の父子
例—当初中條-西村症候群を疑った症例．J
Visual Dermatol、16: 133-135, 2017

4. 稲葉豊、国本佳代、金澤伸雄、古川福実：
抗核抗体高値を伴った中條-西村症候群—本
疾患における自己抗体出現のまとめ、J Visual
Dermatol. 16: 141-143, 2017

5. 金澤伸雄：中條-西村症候群の姉弟例—和
歌山の奥深くから世界に発信—、J Visual
Dermatol. 16: 312-315, 2017

6. 金澤伸雄：免疫不全症・自己炎症性疾患

とハンセン病．日本ハンセン病学会雑誌、86:
107-113, 2017

7. 金澤伸雄：中條-西村症候群．リウマチ科
59: 463-469, 2018

8. Kunimoto K, Mikita N, Kanazawa N,
Furukawa F: Case of Legionella pneumophila
pneumonia (legionellosis) developed in a
psoriatic arthritis patient receiving adalimumab. J
Dermatol 44: 982-983, 2017

9. Yamaguchi S, Miyagi T, Sogabe Y, Yasuda M,
Kanazawa N, Utani A, Izaki S, Uezato H,
Takahashi K: Depletion of epidermal Langerhans
cells in the skin lesions of pellagra patients. Am J
Dermatopathol 39: 428-432, 2017

10. Yasuda H, Kanazawa N, Matsuda M,
Hamada T, Furumura M, Hashimoto T, Nakama
T, Furukawa F: A case of Hailey-Hailey disease
with a novel nonsense mutation in the *ATP2C1*
gene. Ann Dermatol 29: 642-644, 2017

11. Yuan JH, Hashiguchi A, Yoshimura A, Sakai
N, Takahashi MP, Ueda T, Taniguchi A,
Okamoto S, Kanazawa N, Yamamoto Y, Saigoh
K, Kusunoki S, Ando M, Hiramatsu Y, Okamoto
Y, Takashima H: WNK1/HSN2 founder
mutation in patients with hereditary sensory and
autonomic neuropathy: A Japanese cohort study.
Clin Genet 92: 659-663, 2017

12. Slack J, Albert MH, Balashov D, Belohradsky BH, Bertaina A, Bleasing J, Booth C, Buechner J, Buckley RH, Ouachée-Chardin M, Deripapa E, Drabko K, Eapen M, Feuchtinger T, Finocchi A, Gaspar HB, Ghosh S, Gillio A, Gonzalez-Granado LI, Grunebaum E, Güngör T, Heilmann C, Helminen M, Higuchi K, Imai K, Kalwak K, Kanazawa N, Karasu G, Kucuk ZY, Laberko A, Lange A, Mahlaoui N, Meisel R, Moshous D, Muramatsu H, Parikh S, Pasic S, Schmid I, Schuetz C, Schulz A, Schultz KR, Shaw PJ, Slatter MA, Sykora KW, Tamura S, Taskinen M, Wawer A, Wolska-Kuśnierz B, Cowan MJ, Fischer A, Gennery AR: Outcome of hematopoietic cell transplantation for DNA double-strand break repair disorders. J Allergy Clin Immunol 141: 322-328, 2018
13. Inaba Y, Kanazawa N, Yoshimasu T, Shimokawa T, Nosaka M, Kondo T, Furukawa F: Severer lupus erythematosus-like skin lesions in MRL/lpr mice with homozygous Kitwsh/wsh mutation. Mod Rheumatol 28: 319-326, 2018
14. Saito N, Minami-Hori M, Nagahata H, Nozaki H, Iinuma S, Igawa S, Kanno K, Kishibe M, Kanazawa N, Ishida-Yamamoto A. Novel PSTPIP1 gene mutation in pyoderma gangrenosum, acne and suppurative hidradenitis syndrome. J Dermatol in press

2. 学会発表

第461回日本皮膚科学会大阪地方会、2017.5.27. 和歌山

国本佳代、金澤伸雄、眞部恵子、浅越健治、山崎修、蒲原毅、金岡美和、相原道子、寺木祐一、伊崎誠一、奥山隆平、山本俊幸、John Hanna: プロテアソーム阻害薬による皮膚障害.

原知之、中谷友美、古川福実、金澤伸雄: 中條－西村症候群の全国疫学調査2016のまとめ.

原真理子、稲葉豊、国本佳代、古川福実、金澤伸雄、岩橋吉史、村田晋一: 肺炎を発症し中條－西村症候群の1剖検例.

第116回日本皮膚科学会総会、2017.6.2-4、仙台

金澤伸雄: 皮膚科領域における自己炎症症候群の今.

原知之、中谷友美、古川福実、金澤伸雄: 中條－西村症候群の全国疫学調査2016のまとめ.

原真理子、岩橋吉史、村田晋一、古川福実、金澤伸雄: 上半身の著明な脂肪筋肉萎縮を呈し肺炎にて死亡した中條－西村症候群の1剖検例.

第90回日本ハンセン病学会総会・学術大会、2017/6/9-10、熊本

金澤伸雄: 免疫不全症、自己炎症疾患とハンセン病.

**第41回日本小児皮膚科学会学術大会、
2017.7.8-9、福井**

金澤伸雄：インターフェロン異常症（中條-西村症候群など）。

**第27回日本リウマチ学会近畿支部学術集会、
2017.9.2、大阪**

原真理子、原知之、中谷友美、稲葉豊、国本佳代、古川福実、岩橋吉史、村田晋一、金澤伸雄：中條-西村症候群：上半身の著明な脂肪筋肉萎縮を呈し39歳にて死亡した1剖検例の報告と2016年全国疫学調査のまとめ。

**第81回日本皮膚科学会東部支部学術大会、
2017.9.23-24、福島**

原知之、豊澤聖子、古川福実、金澤伸雄：精神発達遅滞と手足の凍瘡様皮疹を認めた兄弟例。

**第27回日本小児リウマチ学会総会・学術集会、
2017.10.6-8、京都**

原知之、中谷友美、稲葉豊、国本佳代、古川福実、金澤伸雄：遺伝性自己炎症性皮膚疾患の全国皮膚科疫学調査のまとめ。

第1回日本免疫不全・自己炎症学会総会・学術集会、2018.1.20-21、東京

尾崎富美子、寺嶋聖佳、丹羽明、金澤伸雄、中畑龍俊、斎藤潤：疾患特異的iPS細胞を用いた中條-西村症候群（NNS）の病態解析と治療法の探索。

金澤伸雄、中谷友美、原知之、稲葉豊、国本

佳代、田中克典、古川福実、神人正寿：自己炎症性疾患としての Weber-Christian 症候群：全国調査に基づく再定義

森めぐみ、金澤伸雄、国本佳代、村田顕也、伊東秀文：中條-西村症候群と封入体筋炎の臨床病態、病理像の検討。

2017 Meeting of the European Society for Immunodeficiencies, 2017.9.11-14, Edinburgh, UK

Kumaki E, Ono S, Shiota M, Saito N, Kanazawa N, Ida H, Oda H, Nishikomori R, Saito M, Huan-Ting L, Otsu M, Morio T: Neutrophil function in PSTPIP mutations.

The 23rd World Congress of Neurology, 2017.9.16-21, Kyoto, Japan

Ayaki T, Murata K, Kanazawa N, Uruha A, Nishino I, Omura K, Sugie K, Kasagi S, Mori M, Ueno S, Furukawa F, Ito H, Urushitani M, Takahashi R: Myositis and muscular inclusions in Nakajo-Nishimura syndrome.

Mori M, Murata K, Kanazawa N, Ayaki T, Furukawa F, Ito H: Clinical and pathological features in patients with Nakajo-Nishimura syndrome and inclusion body myositis.

The 42nd Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, 2017.12.15-17, Kochi, Japan

Kunimoto K, Nakatani Y, Inaba Y, Kinjo N, Kinoshita A, Yoshiura K, Kanazawa N: No apparent ubiquitin accumulation in a skin lesion of *PSMB9*-related proteasome-associated autoinflammatory syndrome.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業
「皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究」班（橋本班）
分担研究報告書

コケイン症候群患児をもつ親のQOL評価

研究分担者 森脇 真一 大阪医科大学皮膚科

研究要旨

紫外線性DNA損傷の転写共益修復欠損で発症するコケイン症候群（CS）は極めて稀な遺伝性光線過敏症であり重篤な神経難病である。CS患児の親の精神的・肉体的負担は多大であると推測されるが、これまで小児難病患者の親に対してQOLを評価した研究は少ない。今回我々は、CS患者家族会の協力を得て10名（8家系）のCS患者（6～27歳）の両親（計15名）に対して、本邦でも頻用されている健康関連QOL尺度のひとつ、SF-8を用いてQOL状態を検討した。

その結果、身体的サマリースコア（PCS）、精神的サマリースコア（MCS）がそれぞれ7例/15例、8例/15例で基準値より低下し、特に患児と過ごす時間が長い母親では父親に比べてPCS、MCS低下例が多く、またMCS値の低下も著しかった。

以上から、小児遺伝医療の現場においては患児のみならず患児の親に対してもきめ細かなケアが必要であることが示唆された。

A. 研究目的

コケイン症候群 (Cockayne syndrome ; CS) は稀な遺伝性光線過敏症のひとつで患児は著明発育不全、視力低下、難聴を伴う予後不良の難病である。遮光に加え、障害児であるため、患児の両親の肉体的、精神的負担はかなりのものであり、QOLの著しい低下が想定される。ただこれまで難病患者に対する QOL 調査はあったが、患者の親の QOL 状態を検討した報告はない。今回我々は、CS 患児の親の QOL 評価を SF-1 を指標に行った。

B. 研究方法

CS 患者家族会の協力を得て、CS 患者 (6~27 歳) の両親 (計 15 名、父親 7 名、母親 8 名、年齢 30~50 歳) に対して、本邦でも頻用されている健康関連 QOL 尺度のひとつ、SF-8 を用いて QOL 状態を検討した。身体的な QOL は PCS (physical component summary)-8 で、精神的な QOL は MCS (mental component summary)-8 にて評価した。この評価では数値が高い方が良好な健康状態 (高い QOL) であることを示す。

(倫理面への配慮)

本研究の一部 (CS 疑い患者の各種 DNA 修復解析、新規 CS 患者の遺伝子解析、データ集積、患者情報解析など) はは大阪医科大学ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査会においてすでに承認されている。ヒトサンプル、診療情報を用いる場合はその審査会の基準を遵守し、患者あるいは家族の文書による同意を得た後に施行し、その場合検体はコード化して連結可能匿名化して取り扱う。個人情報には十分配慮し、検体や検査結果、電子カルテ、紙カルテより得た臨床情報の保管も厳重に行った。以上、倫理面へは十分な配慮のもの、本研究を推進した。

C. 研究結果

1. 身体的サマリースコア (PCS) : 7/15 例が基準値より低下 (2/15 例は-10%以下) していた。
2. 精神的サマリースコア (MCS) : 8/15 例が基準値より低下 (5/15 例は-10%以下) していた。
3. 患児と過ごす時間が長い母親では父親に比べて PCS、MCS 低下例が多かった (特に MCS 値の低下が著しい)。
4. 患児を 2 名育てている母親では MCS (PCS) 低下例が多かった。
5. 患児の年齢と QOL 低下の関連はないようである
6. MCS の著明な低下 2 例 (母親) では「心の健康」「日常生活機能 (精神)」が特に低値であった。

D. 考察

CS 患児をもつ両親の QOL は身体面でも精神面でも低いことが確認できた。この低下は父親より母親、一人より複数の患児をもつ親で低い傾向がみ

られた。遺伝性疾患患者、難病患者の QOL が低下することは知られているが、患者の両親も患者同様に低い QOL 状態を余儀なくされていることが明らかになった。

E. 結論

小児遺伝医療の現場においては患児のみならず患児の親 (特に患児と接する時間の長い母親) に対してもきめ細かなケア (精神的ケア、経済支援など) が必要であることが示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- (1) 森脇真一 一般医に必要な光線過敏症の知識 2016 高知県医師会雑誌 22, 3-11, 2017
- (2) 森脇真一 光線過敏症 疾患別・皮膚科の検査とその評価法 皮膚科の臨床 59:785-793, 2017
- (3) 森脇真一 コケイン症候群 押さえておきたい新しい指定難病 Monthly Book Derma 257 : 83-89, 2017
- (4) 森脇真一 太陽光線について Bella Pelle 2(3) : 188-191, 2017
- (5) Imafuku K, Hata H, Yanagi T, Kitamura S, Inamura Y, Nishimura M, Kitamura S, Moriwaki S, Shimizu H Multiple skin cancers in patients with mycosis fungoides after long-term ultraviolet phototherapy. Clin Exp Dermatol 42(5):523-526, 2017
- (6) Takahashi Y, Endo Y, Kusaka A, Nakamura S, Nakazawa Y, Ogi T, Uryu M, Tsuji G, Furue M, Moriwaki S An XPA gene splicing mutation resulting in trace protein expression in an elderly xeroderma pigmentosum group A patient without neurological abnormalities. Br J Dermatol 177(1):253-257, 2017
- (7) Niida H, Matsumura R, Horiguchi R, Uchida C, Sakai S, Ohhata T, Kitagawa K, Moriwaki S, Nishitani H, Ui A, Ogi T, Kitagawa M DDB2-dependent recruitment of HMO1 at UV DNA damage sites is involved in nucleotide excision repair Nat. Commun. 2017 Jul 18;8:16:102. doi: 10.1038/ncomms16102.
- (8) Moriwaki S, Kanda F, Hayashi M, Yamashita D, Sakai Y, Nishigori C Xeroderma pigmentosum clinical guideline J Dermatol 44(10):1087-1096, 2017
- (9) Calmels N, Botta E, Jia N, Fawcett H, Nardo T, Nakazawa Y, Moriwaki S, Sugita K, Kubota M, Obringer C, Spits MA, Stefanini M, Lauge V, Orioli D, Ogi T, Lehmann Functional and clinical

relevance of novel mutations in a large cohort of patients with Cockayne syndrome. J Med Genet, in press.

2. 学会発表

(1) 森脇真一 指定難病としての色素性乾皮症、コケイン症候群：診療ガイドラインからみた診断と患者ケア 教育講演 23「日々進歩する光皮膚科学の新たな展開：最近話題の光線過敏症を中心に」第116回日本皮膚科学会総会 平成29年6月3日（仙台）

(2) 寺田葵衣、谷崎英昭、黒川晃夫、森脇真一 色素性乾皮症D群：自験例19例の臨床的・遺伝学的検討 第116回日本皮膚科学会総会 平成29年6月3日（仙台）

(3) 森脇真一 スウィーツセミナー 最近経験した光線関連皮膚疾患～大阪医大病院を受診した興味ある症例から～ 第39回日本光医学光生物学会 平成29年7月21日（名古屋）

(4) 森脇真一 コケイン症候群患児をもつ親のQOL評価 平成29年度 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業） 稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班・皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究班 合同総会 平成29年9月15日（東京）

(5) 寺田葵衣、谷崎英昭、青島正浩、戸倉新樹、森

脇真一 クローン病加療中、露光部皮膚癌多発により確定診断に至った色素性乾皮症バリエーション型の小児例 第68回日本皮膚科学会中部支部学術大会 平成29年10月8日（京都）

(6) Tanizaki H, Terada A, Yamaguchi S, Takahashi K, Moriwaki S Xeroderma pigmentosum group D: a clinical and genetic study of 19 Japanese cases. 47th Annual ESDR Meeting 2017 Oct. 27, 2017 (Salzburg, Austria)

(7) 森脇真一 日常診療に役立つ診療科横断的「コケイン症候群診療ガイドライン」の策定 「皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究」関西支部班会議 平成30年2月6日（大阪）

(8) 森脇真一 太陽紫外線があなたの皮膚老化を加速する 太陽紫外線防御研究委員会24回公開セミナー 「光老化を知ろうー太陽紫外線による皮膚の老化ー」 平成30年3月17日（京都）

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）
平成 29 年度分担研究報告書

皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究
研究項目：掌蹠角化症

研究分担者：米田耕造	大阪大谷大学薬学部臨床薬理学講座 教授
共同研究者：須賀康	順天堂大学医学部附属浦安病院皮膚科 教授
山本明美	旭川医科大学皮膚科 教授
秋山真志	名古屋大学医学部皮膚科 教授
金澤伸雄	和歌山県立医科大学皮膚科 准教授

研究要旨

本研究は本邦における掌蹠角化症の実態解明と新規薬物治療の開発を目指すものである。われわれはすでに過去先天性爪甲肥厚症の全国疫学調査を行い、その後引き続いて掌蹠角化症の診断基準と重症度分類を作成した。また掌蹠角化症の全国疫学調査も実施した。並行して、掌蹠角化症のうち重症度の高い掌蹠角化症症候群についてもその診断基準と重症度分類を作成した。今年度は、EBM の手法を用いて、掌蹠角化症ならびに掌蹠角化症症候群の治療について検討を加えた。

A. 研究目的

掌蹠角化症とは、主として先天的素因により、手掌と足底の過角化を主な臨床症状とする一連の疾患群である。掌蹠角化症の特徴は症状が多彩なことである。掌蹠にのみ過角化が限局する狭義の掌蹠角化症以外に、掌蹠外の皮疹を伴う病型もある。臨床所見のみで病型を決定するのは困難な場合が多く、遺伝歴の詳細な聴取、患者病変皮膚の H.E. 病理組織像の検討、最終的には遺伝子変異の同定が必要となることが多い。さらに掌蹠角化症の診断を困難にしている原因の 1 つにその病型が多数存在することをあげることが出来る。代表的な病型として、

Unna-Thost 型、Vörner 型、線状・円型などがある。しかし、それぞれの病型自体の患者数はそれ程多くはなく、診断基準の作成にあたっては、実際の皮膚科臨床の現場で役立つような診断基準を作成した。掌蹠角化症主要病型として、Unna-Thost 型、Vörner 型、線状・円型、点状掌蹠角化症、Meleda 病、長島型、指端断節性（Vohwinkel）、先天性爪甲肥厚症、Papillon-Lefèvre 症候群を選定した。Sybert 型、Greither 型、Gamboug-Nielson 型、Clouston 型、Naxos 病、Richner-Hanhart 症候群、貨幣状、限局型、常染色体劣性表皮融解性、食道癌を合併する掌蹠角化症、口囲角化を合併する掌蹠角

化症、指趾硬化型掌蹠角化症、皮膚脆弱症候群、眼瞼囊腫と多毛を伴う掌蹠角化症、ミトコンドリア遺伝性神経性難聴を伴う掌蹠角化症などについては、特殊型とした。重症度分類については、過角化病変部の面積、紅斑、指趾の絞扼輪、爪変形の程度、発汗異常の程度によりスコア化を行い、その合計スコアにより、軽症、中等症、重症と分類することにした。この診断基準と重症度分類を用いることにより掌蹠角化症のより正確な診断が可能となった。そして細かい病型診断を、分子遺伝学的手法を用いて行うことにより、わが国における掌蹠角化症の実態解明が著しく前進することが期待された。

現在、掌蹠角化症ならびに掌蹠角化症症候群の皮膚過角化病変の治療法として、(1)レチノイド内服、(2)活性型ビタミン D₃ 軟膏外用、(3)サリチル酸ワセリン外用、(4)切削術、(5)siRNA 治療などが成書や文献に記載されている。EBM の手法を用いることにより、それぞれの治療法の有効性について検討を加えた。

B. 研究方法

掌蹠角化症ならびに掌蹠角化症症候群の皮膚過角化病変の治療法として、(1)レチノイド内服、(2)活性型ビタミン D₃ 軟膏外用、(3)サリチル酸ワセリン外用、(4)切削術、(5)siRNA 治療などが成書に記載されている。それぞれの治療法に対して有効か否かのクリニカルクエスチョンの作成・文献渉猟を行った。

C. 研究結果

上記の(1)～(5)のそれぞれの治療法について、推奨文ならびに推奨度を作成し終えた。

D. 考察

今回われわれは、掌蹠角化症ならびに掌蹠角化症症候群の治療として、(1)レチノイド内服、(2)活性型ビタミン D₃ 軟膏外用、(3)サリチル酸ワセリン外用、(4)切削術、(5)siRNA 治療を選択し、クリニカルクエスチョンの作成、文献抽出、推奨文の作成を行った。

推奨度が A ないし B で、推奨文として有効であると、結論づけることができたのは、レチノイド内服のみであった。

これは、掌蹠角化症ならびに掌蹠角化症症候群が、ともに希少疾患群であり、システマティック・レビューやランダム化比較試験が行われた研究・論文がほとんどないことに起因していると思われる。

次世代シーケンサーを用いることにより掌蹠角化症罹患者における原因遺伝子変異を臨床の現場でも簡便に検出できる日が近いと考えられる。今回の研究成果をもとにして、掌蹠角化症のガイドライン策定が、待たれる。

E. 結論

今回われわれは掌蹠角化症の皮膚病変の治療法に対して、EBM の手法を用いることにより、それぞれの治療法の有効性を検討した。今回の研究は、掌蹠角化症の日常診療のみならず将来の治療法開発にも非常に有益である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表（平成 29 年度）

論文発表

英語論文

1. Nakai K, Yoneda K, Moriue J, Moriue T and Kubota Y: Hypokeratosis of multiple Bowen's disease of the palms. Dermatol Sin 35: 100-101, 2017
2. Nakai K, He Y-Y, Nishiyama F, Haba R, Kushida Y, Katsuki N, Moriue T, Yoneda K and Kubota Y: IL-17A induces heterogenous macrophages activation in the skin of mice. Sci Rep 2017 Sep 29; 7 (1):12473. doi: 10.1038/s41598-017-12756-y.
3. Yoneda K, Ishii N, Nakai K, Kubota Y and Hashimoto T: Localized nodular pemphigoid. Int J Dermatol 2018 Jan 10. doi: 10.1111/ijd.13889. [Epub ahead of print]

学会発表

1. 米田耕造、坂本圭、金澤伸雄、須賀康、山本明美、秋山真志、橋本隆：掌蹠角化症ガイドライン作成にむけて、皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究班平成 29 年度班会議、2017 年 9 月 15 日、東京
2. 米田耕造：ベバシズマブによる掌蹠の過角化病変、皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究班平成 29 年度関西支部班会議、2018 年 2 月 5 日、大阪

H. 知的所有権の出願・登録状況（予定を含む）

特になし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究
分担研究報告書

家族性良性慢性天疱瘡・ダリエ病の汎発化・重症化因子

研究分担者 古村 南夫 福岡歯科大学総合医学講座皮膚科学分野 教授

研究要旨

水疱症の家族性良性慢性天疱瘡（HHD：MIM#16960）と角化症のダリエ病（DD：MIM#124200）は責任遺伝子が細胞内器官膜上の Ca ポンプをコードするため、皮膚 Ca ポンプ病として類似した臨床症状・遺伝子同定の過程・発症機序を示すことが注目されている。両疾病とも常染色体優性性疾患であるが生下時には皮疹がなく、DD は小児期から 10 歳代、HHD は青壮年期に発症するため、遺伝要因に加えて環境による誘発や長期臨床経過への影響も考えられる。しかし、発症前後の重症化要因を疫学的に検討した報告はなく、今回は HHD と DD の両方で重症例の長期経過を検討した。HHD は通常間擦部に限局するが皮疹が拡大すると汎発性重症型になる。摩擦等外力、発汗刺激および細菌感染により悪化拡大する。HHD の自験例では、反復する二次感染や治療（医原性要因）を端緒として、汎発化あるいは重症化した。このような HHD とこれまでに症例報告された DD の重症化要因には共通点があり、DD では、顔面、頭頸部の HSV 感染と、脂漏部位、臀部の表在性細菌感染症が、HHD では鼠径部、臀部、下肢の表在性・深在性細菌感染症（慢性膿皮症、蜂窩織炎）および陰部、鼠径部の HSV 感染と疼痛が関与することが示唆された。これを参考にして指定難病となった HHD に準じた DD の重症度分類、診断基準の試案を作成した。自覚症状や悪臭、見た目の悪化などを介して日常生活・社会的な生活へ及ぼす最終的な影響は大きく、多様な重症化因子と長期経過の関連性を今後さらに解析することが両疾患の重症度の確実な把握と、悪化予防、予後改善につながると考えられた。

A. 研究目的

水疱症の家族性良性慢性天疱瘡（HHD：MIM#16960）と角化症のダリエ病（DD：MIM#124200）は共に常染色体優性遺伝性疾患である。

DD は小児期から 10 歳代の発症で、顔面・頭頸部、胸腹部、鼠径部、背部など主に脂漏部位に角化性丘疹が集簇し疣状局面となり、一部鱗屑や痂皮を伴う。掌蹠の皮膚、爪など四

肢末梢と口腔粘膜にも特異的皮疹・粘膜疹が認められることがある。

HHD は多くが青壮年期に発症し、腋窩・陰股部・頸部・肛囲などの間擦部に水疱、びらん、痂皮を形成する。夏季に二次感染を伴い悪化し、特に紫外線や機械的刺激、高温多湿に伴う感染が増悪因子になり、汎発化することがある。

病理組織学的特徴は、DD が表皮基底層直上の

裂隙形成，異常角化細胞，HHD は基底層直上から表皮上層までの棘融解とされる。

DD の進行時には HHD に似た間擦部のびらん局面形成，HHD の汎発化時には DD 類似の角化性丘疹が顔面，頸部，軀幹，四肢に出現するなど類似した皮疹を呈し，疣贅状肢端角化症の合併も類似している。また，表皮細胞解離や棘融解細胞等が病理組織学的に認められ，類似した発症病態の近似疾患とされてきた。

近年，責任遺伝子が DD は小胞体と HHD はゴルジ体と異なるがともに細胞内器官膜上のカルシウムポンプの類似遺伝子として明らかにされた。そのため，水疱症あるいは角化症として従来，皮膚科学の臨床と皮膚病理学の便宜上別の皮膚疾患群として分類されていた疾患が，分子レベルでは同一範疇と分類され皮膚カルシウムポンプ病と呼ばれるようになった。2015 年 7 月 1 日付の指定難病拡大で，HHD は指定難病(新規) (告示番号 161) となり，認定基準，重症度分類および臨床調査個人票が公開された。

HHD の問題点として，慢性に経過する生命予後良好な遺伝性皮膚疾患のため，確定診断がなされず，慢性に繰り返す湿疹病変や皮膚表在性真菌症として一般医が経過観察している症例も多い。また，皮疹の部位的な問題もあり，再発のたびに診断不詳のまま異なった医療機関で対症療法を繰り返し受けている患者も相当数存在すると推測される。そのため，数年から数十年の長期にわたる皮膚症状・自覚症状や複数の医療機関からの治療経過のデータの収集と経過をもとにした疾患登録システム(患者レジストリ) 管理による一元的に収集，可視化した情報を構築することが重要である。

さらに現時点で指定難病となった HHD では，臨床調査個人票の情報をもとに患者レジストリの構築が必要と考えられる。HHD の近縁疾患として，指定難病の申請を目指している DD でも類似疾患として HHD と同様の対応をする必要がある。

今回は，HHD 重症患者の長期経過の詳細と治療や感染に対する反応などの情報収集による DD との比較を行い，DD の診断基準および重症度の試案を作成した。

B. 研究方法

1) 診療情報

2000～2015 年に，分担研究者の前任施設の島根大学病院皮膚科と久留米大学病院およびそ

の関連病院を受診後，精査・治療を行った HHD, DD の患者についての診療情報を抽出し重症例に該当する症例の経過や増悪因子と指定難病認定前後の対応策などについて検討した。

2) DD の診断基準と重症度分類の作成 (表)

最近の総説，症例報告からの臨床情報をもとに HHD に準じた重症度分類の作成と重症度のスコア化が可能かを検討した。

さらに，詳細な診療情報および臨床項目として抽出された特徴的所見や，遺伝子変異との関連を取りまとめて，DD の診断基準と重症度分類の作成を行った。類縁疾患の HHD の診断基準と同じ体裁とし，臨床経過・治療経過を定量的に評価するスコアリングシステムによる重症度分類となるように配慮した。

(倫理面への配慮)

相手方の同意・協力を必要とする研究，個人情報取り扱いの配慮を必要とする研究，生命倫理・安全対策に対する取組を必要とする研究は，久留米大学の生命の倫理委員会の承認を得て行った情報をもとにして行った(研究番号 59)。厚生労働科学研究における利益相反 (Conflict of Interest : COI) の管理に関する指針に関連した項目については，福岡歯科大 COI 委員会へ「経済的な利益関係」について報告し，当該研究の COI の審査を受けた。

C. 研究結果

1) 重症患者の情報収集と DD, HHD の重症化患者の長期経過とその要因の比較検討

指定難病となった HHD では，「診断基準」と「重症度分類」の基準を満たせば医療費助成の対象となる。患者で該当すると考えられた最重症例について検討した結果，10 年以上にわたり皮膚科で治療歴のある重症例は，主に二次感染をきっかけとして，あるいは治療法の変更(医原性の要因)などによって，皮疹の増悪拡大と自覚症状の悪化や合併症が生じ，治療に抵抗性で寛解期間がほとんどない最重症となった症例がほとんどであった。

このような経過を辿る HHD 患者の重症度判定は，皮疹面積の拡大や悪化に加えて，蜂窩織炎や HSV 感染症などを繰り返しており，強い痛みなどの自覚症状や滲出液による悪臭，感染症による発熱・全身症状など様々な症状も，社会生活や QOL へ及ぼす影響が大きく，十分考慮する必要がある。

皮膚疾患での HSV の二次感染は，従来から，

アトピー性皮膚炎など角層バリア機能が低下した患者の発症が知られ、広範な HSV 感染拡大のほとんどがアトピー性皮膚炎患者である（カポジ水痘様発疹症）。

しかし、アトピー性皮膚炎以外に、HHD や DD に加え Sézary 症候群、Wiskott-Aldrich 症候群、脂漏性皮膚炎、落葉状天疱瘡、尋常性魚鱗癬、熱傷でもカポジ水痘様発疹症の病態が生じることがある¹⁾。

近年 HHD への HSV の二次感染は、特に注目され症例報告されている。痛みなどの自覚症状の悪化も抗ウイルス薬で軽減できるとの説もあるのに加えて、その易感染性の機序として、HSV の細胞侵入に必要なグリコプロテイン D（gD）の受容体として細胞接着分子の nectin-1 が角層の破壊された表皮棘融解状態の HHD では曝露されているため、アトピー性皮膚炎と同様に二次感染を繰り返すとされる。さらに角層の変化による抗菌ペプチドの異常が cathelicidin family LL37 の抗ウイルス活性を低下させる機序も考えられている¹⁾。

類縁疾患として、HHD の重症例とこれまでに症例報告された DD の重症化要因には共通点があり、DD では、顔面、頭頸部の HSV 感染と、脂漏部位、臀部の表在性細菌感染症が、一方 HHD では鼠径部、臀部、下肢の表在性・深在性細菌感染症（慢性膿皮症、蜂窩織炎）および陰部、鼠径部の HSV 感染と疼痛が関連していた。

2) DD 診断基準の作成（試案）（表 1）

以上の様な背景から、指定難病となった HHD に準じて、DD の重症度分類、診断基準の試案を作成した。

診断基準の臨床診断項目中、主要項目では、多くは学童期～10 歳代に発症し慢性に経過するが、20 歳代までの発症がほとんどであり、主要項目の 3 項目の 1 つとしての臨床経過挙げた。

さらに、主要項目の皮疹の記載については、初発時とその後の経過で特徴的所見があるため列記した。

初発時とその後の皮疹の経過は、臨床診断項目の主要項目の初めに掲げた。すなわち、脂漏部位（顔面、頭部、耳介、胸部、背部）および間擦部位（頸部、腋窩、乳房下部、鼠径部、肛囲）に、褐色調の角化性丘疹（粟粒大～帽針頭大）が出現後、年単位で慢性経過中に、一部に鱗屑・痂皮を伴い集簇して疣状局面を形成することを挙げた。

さらに DD で特徴的な、その他の皮疹も主要項目の皮疹に併記した。

間擦部では、丘疹が融合し乳頭状の肥厚性病変となり、浸軟と二次感染を合併し強い悪臭を生じることがあり、HHD に類似した臨床所見を呈する。

また、DD の特徴的な手背、足背の扁平疣贅状丘疹（疣贅状肢端角化症）を含めた。

加えて DD に特徴的な手掌の点状小陥凹や、爪甲縦線条、V 字型陥凹、口腔、食道、外陰、肛門の粘膜疹（白色小丘疹、小結節）も主要項目として部位別に併記した。

最後に、常染色体優性遺伝性疾患であるが家族内の発症が不明の症例も多く、家族歴が明らかにできない孤発例もこれまでの報告では 4 割程度であることも含め、主要項目とした。増悪因子と合併症の存在を HHD と同様に参考項目とし、日光曝露、高温・多湿・多汗（夏季）、月経、細菌・真菌・ウイルスによる二次感染を挙げた。皮膚外症状の合併は HHD では認められず、DD では精神発達障害やてんかん、双極性障害など精神症状の発生率が有意に高いことを記載した。

病理組織学的所見が確定診断で重視されることから、診断基準項目の病理診断項目として臨床的診断項目と並記した。

DD の病理組織学的所見の特徴として、光顕上、角層に不全角化を伴う不規則な角質増殖と角栓形成がみられ、有棘層上層から顆粒層に、異常角化細胞（顆粒体、円形体）が特長的であり、有棘層の肥厚、基底層直上の裂隙形成がみられ、裂隙内部に棘融解細胞が浮遊する。鑑別疾患としては、脂漏部位に類似した皮疹を生じる脂漏性皮膚炎、および一時的棘融解性皮膚症（transien acantholytic dermatosis）、間擦部の皮疹が主体の家族性良性慢性天疱瘡（ヘイリー・ヘイリー病）などがあり、臨床的、病理組織学的に除外できるものとした。

感染症治療後に拡大した皮疹が寛解することもあり、その場合は治療効果による判断より、家族歴、皮疹の状態と分布、病理組織像、臨床経過をもとに総合的に鑑別するほうが確実である。間擦部皮疹の鑑別疾患には、カンジダ性間擦疹や伝染性膿痂疹、膿痂疹性湿疹があるが、脂漏部位の皮疹と合併すれば鑑別出来るため記載しなかった。

確定診断については＜診断のカテゴリー＞の通り、以下のいずれかを満たしたものを Definite とする。

すなわち、臨床的診断項目 A の主要項目 1 の a～c を全て満たし、かつ B. 病理診断項目を満たすもの。あるいは臨床的診断項目 A の主要項目 1 の a を満たすもののうち、B. 病理診断項目を満たし、かつ遺伝子変異陽性のもの。

確定診断については、皮疹・自覚症状が主要項目 a. に合致しても、家族歴のはっきりしない孤発例や発症時期や経過が典型例と異なるものでは主要項目の“a, b, c”を全て満たすことはできなくなるため、遺伝子診断で *ATP2A2* 遺伝子変異陽性の場合に確診とする。

ATP2A2 遺伝子の検査は確定診断のために重要と考えられるが、診断基準項目としては臨床的診断基準、病理診断項目を記載し、診断基準項目とともに遺伝子診断として併記した。皮膚における *ATP2A2* 遺伝子発現と SERCA2 タンパク質の発現を調べる real-time PCR 法や免疫組織化学染色の有用性は未だ明確ではなく、これらを補助診断項目として診断基準に追加を考慮することは、検討症例がほとんどないことや全ての施設で簡便に施行できる検査ではないことから、今後さらに検討する必要がある。

また変異には多様性があり、家族内発症や同じ変異でも重症度に差異がみられるため、遺伝子変異の部位・種類と臨床的重症度との関連は未だ明らかにされていない。

※として診断基準に記載したように、“1. 主要項目 a.” が一致する、すなわち本症と類似した皮疹を示す一連の疾患との鑑別が必要である（上記“鑑別疾患”についての記載を参照）。

確定診断に際して、本症は慢性の経過をとるため、初発疹が散在し、年余にわたり皮疹の増悪と拡大が明らかでなくても、後日再度増悪があるかどうかを繰り返し長期にわたり確認する必要があるため HHD に準じて確定診断に但し書きを加えた。

3) 重症度分類の作成（試案）（表 2）

重症度分類については、HHD と同様のスコアリングシステムを採用し、HHD に準じて、皮疹面積、皮疹部の症状および悪臭、治療による改善効果と経過の 3 項目について、スコア 0～3 の 4 段階評価を行い、その合計点数により判定することとした。

重症度については、8 点以上を重症、3～7 点を中等症、2 点以下を軽症とした。以前、研究班では、皮疹の部位の数に基づいた HHD の重症度分類を提案していたが、スコア化す

るにあたり複数のスコアリング基準による結果の合算が妥当と判断した。

皮疹の体表面積に占める割合に基づくスコアに加え、症状と経過の重篤度のスコアを合計して形式を HHD に準じて採用した。

DD の皮疹の範囲とスコアについては、顔面、耳周囲と頸部、前胸部など初発でみられる部位の半分程度に相当する面積を概ね 2% として、それ未満をスコア 0、それ以上で概ね 1～2 部位に相当する面積（すなわち 2% 以上 15% 未満）をスコア 1、脂漏部位とその周辺全てを含む最大体表面積概ね 30% 未満と汎発性で脂漏部位以外にもある患者の罹患面積として 30% 以上と仮定し、それぞれスコア 2、3 とした。

皮疹部の症状および悪臭、治療による改善効果と経過のスコアリングについては、ほぼ HHD に準じたものとした。

D. 考察

重症 DD, HHD 患者の情報収集と長期経過と重症化要因の比較検討を行い、DD 診断基準と重症度分類の試案を作成した。

難病は、(1)発病機構が明らかでなく、(2)治療方法が確立していない、(3)長期の療養を必要とする、(4)希少な疾病である、と定義される。

この 4 要件を満たす疾患は、患者数等による限定は行わず、他の施策体系が樹立されていない疾病を幅広く対象とし調査研究・患者支援が推進されている。

患者の経済的負担の大きい 56 難病は、治療法の研究推進のため、治療費を国が助成する「特定疾患治療研究事業」が行われていた。充実した難病対策を目指して、平成 27 年 1 月に「難病の患者に対する医療等に関する法律（難病法）」が施行、難病の治療費助成制度は大きく変更された。

難病法によれば、指定難病は難病のうち以下の要件の全てを満たすものを、医療確保の必要性が高いものとして指定の要件としている。

(1) 難病の発病の機構が明らかでなく、(2) 治療方法が確立していない、(3) 長期の療養を必要とする、の難病 3 要件に加え、(4) 希少な疾患（難病要件）→患者数が本邦で一定人数（人口の 0.1% 程度以下を厚生労働省令で規定予定）に達しない、(5) 客観的な診断基準（又はそれに準ずるもの）が確立、(4) と (5) の 2 つを含めて指定難病申請 5 要件としている。

助成する難病「指定難病」の総数は、平成 27 年 1 月にこれまでの 56 から 110 に、平成 27

年 7 月からは 306 と大幅に増え、平成 29 年 4 月にはさらに増えて 330 となった。平成 30 年 4 月には「特発性多中心性キャスルマン病」が追加され 331 となった。

平成 30 年度以降の指定難病申請については、研究班での疾病の指定難病申請 5 要件についての慎重な判断および診断基準と重症度分類作成後の申請が求められている。平成 30 年度申請 61 疾病中、新規認定は 1 疾病のみで、5 疾病が類似する既存の指定難病との統合により再整理となり、他 55 疾患は 5 要件の 1 つあるいは複数を満たさないと判断された。

実質的に指定難病の今後の新規認定は特例を除き今後ほとんど行われなれないと思われる。近縁疾患で責任遺伝子に類似性があったとしても、独立疾患として扱われていた場合には統合あるいは追加は困難で、指定難病を増やす方向の申請は難しいという意見も本研究班の班会議で示された。

最近の厚労省の資料による 5 要件の判断を参考に、DD の要件について確認した。

原因遺伝子などが判明していても病態解明不十分で、(1)発病機構が明らかでない、として該当する。(2)治療方法が確立していない要件については、対症療法や症状の進行を遅らせる治療方法はあるが、根治のための治療方法が無く、一部の患者で寛解状態を得られることはあるが、継続的な治療すなわち、(3)長期の療養を必要としており、これらの 3 要件は該当する。

さらに、指定難病の 2 要件の 1 つでもある、(4)患者数が本邦で一定人数（人口の 0.1%程度以下）に達しないは、希少疾患の患者数をより正確に把握するために、(a)一定の診断基準に基づいて診断された当該疾患の(b)全国規模の(c)全数調査という 3 つの要件を満たす調査が望ましいとする意見が今年の審議会でも出されており、(5)客観的な診断基準が確立の要件とともに、今後我々も対応について検討し準備する必要がある。

E. 結論

HHD と DD では長期的な汎発化・重症化の要因として、二次感染に加えて様々な環境要因が考えられた。皮疹の一過性の拡大・増悪だけではなく早期発症や、治療抵抗性獲得、頻繁な再燃や遷延化などの病態に密接にかかわっており、日光紫外線曝露（HSV）や高温多湿、発汗（細菌・真菌）などが感染の背景として共通する環境要因であることが示唆された。

しかし、環境要因の改善だけでは一部の患者で一時的な寛解状態を得られることはあるが、継続的な治療と経過観察が必要である。また、治療を終了することが可能となる標準的な治療方法も存在しない。そのため、客観的な診断基準や重症度分類作成に必要な長期経過観察の結果や治療プロトコールに関する情報を今後も収集していく予定である。

また、DD については、指定難病申請に向けた要件を満たすために、臨床個人調査票の解析や詳細な疫学調査などを開始し、患者レジストリも構築する必要がある。

【参考文献】

1) Zamperetti M, et al. A case of Hailey-Hailey herpeticum. J Dtsch Dermatol Ges. 2016 14(10):1036-1039.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表（平成 29 年度）

1. 論文発表

1) Yasuda H, Kanazawa N, Matsuda M, Hamada T, Furumura M, Hashimoto T, Nakama T, Furukawa F. A Case of Hailey-Hailey Disease with a Novel Nonsense Mutation in the ATP2C1 Gene. Ann Dermatol. 29(5):642-644, 2017.

2) 古村南夫, 家族性良性慢性天疱瘡, 押さえておきたい新しい指定難病(山上 淳編), MB.Derma 257:29-40, 2017.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表 1

I. 診断基準項目

A. 臨床的診断項目

1. 主要項目

a. 脂漏部位（顔面、頭部、耳介、胸部、背部）および間擦部位（頸部、腋窩、乳房下部、鼠径部、肛囲）に、褐色調の角化性丘疹（粟粒大～帽針頭大）が初発し、鱗屑・痂皮を伴い、集簇して疣状局面を形成する。皮疹部のそう痒や悪臭を伴うことが多い。

間擦部では、丘疹が融合し乳頭状の肥厚性病変となり、浸軟と二次感染を合併し強い悪臭を生じることがある。

掌蹠に点状小陥凹、角化性小結節、角質増殖がみられる。

手背、足背に扁平疣贅状丘疹（疣贅状肢端角化症）がみられることがある。

爪甲に縦線条、脆弱化、V字型陥凹がみられる。

口腔、食道、外陰、肛門に粘膜疹（白色小丘疹、小結節）がみられることがある。

b. 多くは学童期から10歳代に発症後、慢性に経過する。

20歳代までにほぼ全例が発症する。

c. 常染色体優性遺伝を示す（注：本邦の約4割は孤発例）。

2. 参考項目

a. 増悪因子と合併症の存在

日光曝露、高温・多湿・多汗（夏季）、月経、細菌・真菌・ウイルスによる二次感染。

b. 皮膚外症状の合併

精神発達障害やてんかん、双極性障害など精神症状の発生率が有意に高い。

B. 病理診断項目

光顕上、角層に不全角化を伴う不規則な角質増殖と角栓形成がみられる。

有棘層上層から顆粒層に、異常角化細胞（顆粒体、円形体）がみられる。

有棘層は肥厚し、基底層直上に裂隙形成がみられ、裂隙内部に棘融解細胞が浮遊する。

II. 遺伝子診断

病因となる遺伝子変異が ATP2 A2 の遺伝子検査により確認される。

変異には多様性があり、家族内発症や同じ変異でも重症度に差異がみられるため、遺伝子変異の部位・種類と臨床的重症度との相関は明らかにされていない。

<診断のカテゴリー>

Definite：以下の1)又は2)のいずれかを満たしたものをDefiniteとする。

1) 臨床的診断項目Aの主要項目1のa～cを全て満たし、かつB.病理診断項目を満たすもの。

2) 臨床的診断項目Aの主要項目1のaを満たすもののうち、B.病理診断項目を満たし、かつ遺伝子変異陽性のもの。

但し、発症初期で臨床症状の軽微なものは疑診とし、後日、増悪・再燃時に明確な所見が得られた時にDefiniteとする。

※脂漏部位に類似した皮疹を生じる脂漏性皮膚炎、および一時的棘融解性皮膚症（transient acantholytic dermatosis）、間擦部の皮疹が主体の家族性良性慢性天疱瘡（ヘイリー・ヘイリー病）などが除外できるものとする。

表 2

以下3項目のスコアの合計点数（ ）点 重症：8点以上 中等症：3～7点 軽症：2点以下			
スコア	皮疹面積 ^{注1}	皮疹部の症状 ^{注2} および悪臭	治療 ^{注3} による改善効果と経過
0	2%未満	なし：皮疹・自覚症状の訴えなし (視診上少数の角化性丘疹)	軽快（再燃なし）
1	2%以上 15%未満	軽度：脂漏・間擦部位に角化性丘疹（散在性／1～2部位に局限）	改善効果あり（増悪期間：罹患期間の50%未満）
2	15%以上 30%未満	中等度：脂漏・間擦部位の広範囲に集簇性角化性丘疹・部分的疣状局面形成、悪臭	改善効果あり（増悪期間：罹患期間の50%以上）
3	30%以上	重度：脂漏・間擦部位全体と周囲の軀幹に増殖性疣状局面形成、間擦部の乳頭状肥厚性病変、強い悪臭 日常・社会生活の障害 ^{注4}	改善効果なし
スコア欄 (該当するスコアに○をつける)	0 1 2 3	0 1 2 3	0 1 2 3
注1) 増悪時の皮疹が体表面積に占める割合(%) 注2) 皮疹部の疼痛やそう痒、二次感染によるものを含む 注3) レチノイド、ステロイド、シクロスポリン内服治療および外科的切除など現時点でのあらゆる手段を用いたものを含む 注4) 整容上の問題で身体的、精神的な著しい制約を受ける場合を含む			

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

表皮下自己免疫性水疱症

研究分担者	大畑千佳	久留米大学	皮膚科	准教授
研究協力者	渡辺知佳子	防衛医科大学校	内科	専任講師
	古賀浩嗣	久留米大学	皮膚科	講師
	Kwesi Teye	久留米大学	皮膚細胞生物学研究所	助教

研究要旨

表皮下自己免疫性水疱症の研究として、H26 年度より疱疹状皮膚炎について検討しており、診断基準と重症度分類およびガイドライン（案）を完成させた。H29 年度からは合併症の頻度について疫学調査を行う。H29 年 3 月より、セリアック病の合併頻度について調査を開始した。

A. 研究目的

表皮下自己免疫性水疱症の研究の目的は、日本人患者の疫学調査を行い遺伝学的背景があるかどうかを確認することである。また、臨床的特徴をまとめ、疾患ガイドライン、診断基準、重症度分類、標準的治療法を確立することも目的とする。特に、本分担研究者は 2012 年に過去 35 年間にわたる疱疹状皮膚炎の日本人症例 91 例について英文と邦文のすべての報告を解析し、日本人に特有の症状や、HLA アレルが存在する可能性を指摘している（Ohata C, et al, Clin Dev Immunol 2012）。また、H27 年度に本邦のジューリング疱疹状皮膚炎患者 21 名について、臨床所見および臨床検査所見を詳細に検討した結果を論文発表している（Ohata C, et al, Br J Dermatol 2015）。

標準的治療法について、欧米で第一選択とされるグルテン除去食が本邦では行われていないが、これはセリアック病の合併が欧米例と比べ、本邦では少ないと考えられているためである。しかし、消化器の精査をきっちり行いセリアック病が否定された疱疹状皮膚炎は本邦では皆無である。そこで、セリアック病の専門家である防衛医大内科の渡辺知佳子先生と共同で疫学調査を行うこととした。

B. 研究方法

H29 年度に、セリアック病の疫学調査のための倫理承認を得て、その後 H30 年 3 月より日本国内の大学皮膚科、そして皮膚科専門医研修施設に研究協力を依頼した。現在、協力可能な患者が少数名集まった。

（倫理面への配慮）

久留米大学倫理委員会は、ヒトゲノム・遺伝子解析研究や遺伝子治療臨床研究の他、ヒトの生命の根幹に係る研究に関する事項を審査する「生命に関する倫理委員会」と、生命に関する倫理委員会において審議するものを除く全ての一般的な研究および医療に係る事項を審査する「医療に関する倫理委員会」の二つの専門委員会を設置している。それぞれの委員会は、医学部教授以外に、医学部看護学科教授、倫理および法律関係の有識者によって構成されている。研究プロトコル、患者への説明文書ならびに同意書の様式等について、ヘルシンキ宣言および我が国の各倫理指針に従い、倫理的および科学的側面から審査される。本研究で実施する研究ならびに臨床試験はすでに倫理委員会により承認済みのものおよび新規に実施計画書が作成され倫理委員会による審査を受けるものからなる。

本研究では、すべての研究は「ヘルシンキ宣言」ならびに「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守して実施される。研究代表者がすべての患者に対して、事前に本研究の意義、目的、方法、予測される結果、被験者が被るおそれのある不利益、個人情報保護の方法、試料の保存および使用方法、遺伝カウンセリングの利用に関する情報などについて記載した文書を交付して、十分な説明を行った上で自由意思に基づく文書による同意（インフォームドコンセント）を受けてから、試料などの提供を受ける。また、試験開始後も、学内に設置された臨床試験監査委員会による監査が実施され、倫理委員会により承認された実施計画書にもとづいた試験が実施されているかチェックされる体制が確立している。これまでに「日本人疱疹状皮膚炎患者におけるセリアック病合併に関する研究」（久留米大学研究番号 17184）について久留米大学倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

全国疫学調査を 109 の専門医主研修施設および 559 の研修施設の計 668 施設に送付したところ、6 カ所の専門医主研修施設および 5 カ所の研修施設の計 11 施設(1.6%)より回答があった。

D. 考察

データを集積し、セリアック病の合併率を検討していく。

以下にこれまでに作成した疱疹状皮膚炎の疾患概要、診断基準を記す。

＜疱疹状皮膚炎疾患概要＞

1. 概要

疱疹状皮膚炎は自己免疫性水疱症の一種であり、慢性再発性に痒みの強い小水疱が四肢伸側や臀部に好発する。蛍光抗体直接法で真皮乳頭層に IgA の顆粒状（もしくは細線維状）沈着を認める。欧米では必発のグルテン過敏症の合併は、本邦患者においてはまれである。

2. 原因

疱疹状皮膚炎は欧米人に多い疾患であり、通常、グルテン過敏性腸症（セリアック病）を合併している。本邦ではもともとセリアック病は稀であり、疱疹状皮膚炎患者においても合併はほとんど報告されていない。これまでの本邦報告例では、グルテン除去食はほとんど行われておらず、ジアフェニルスルホン

（DDS）にて軽快・寛解している。欧米では HLA-DQ2, DQ8 との相関が知られているが、本邦では HLA-DQ8 を有する患者が 4 割弱存在する（健常人の 2 割弱が HLA-DQ8 を保有し、患者群との有意差はない）。近年、抗表皮トランスグルタミナーゼ抗体（IgA）が疱疹状皮膚炎の主要な抗体であることが明らかになった。本邦では約 4 割の患者が IgA 抗表皮トランスグルタミナーゼ抗体を有する。しかし、欧米患者に比べ頻度が著しく低く、グルテン過敏性腸症の合併もきわめてまれであることから、他の病因があることが推測される。

3. 症状

四肢伸側、特に膝蓋、肘頭および臀部に痒みの強い数ミリ大の小水疱が紅斑とともに集簇し、通常、掻破痕を混じる。顔面や頭部、鼠径部にも皮疹が生じやすい。

4. 治療法

欧米では疱疹状皮膚炎はグルテン過敏症の皮膚症状としてとらえられているため、厳格なグルテン除去食が標準的に行われている。一方、本邦ではグルテン除去食はほとんど行われず、約 75%の症例が DDS で軽快している。以上より、本邦ではまず DDS50-75mg/日投与を行うことが推奨される。症状に応じ適宜増減する。ステロイド外用剤の併用も有効である。

5. 予後

慢性再発性に経過する。再燃時には DDS の再投与や増量が必要である。

＜診断基準＞

Definite、Probable を対象とする。

疱疹状皮膚炎の診断基準

A 症状

1. 痒みの強い数ミリ大の小水疱が紅斑とともに四肢伸側や臀部などに集簇する

B 検査所見

1. 蛍光抗体直接法所見： 真皮乳頭層に IgA の顆粒状（もしくは細線維状）沈着を認める

2. 病理所見： a. 表皮下水疱の像を呈する
b. 乳頭層に好中球の集簇を認める
(a, b のどちらか一方を満たす)

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

他の自己免疫性水疱症(特に線状 IgA 水疱性皮膚症、水疱性類天疱瘡など)

注) IgA 抗表皮トランスグルタミナーゼ抗体陽性例は疱疹状皮膚炎を示唆するが、それだけで他の自己免疫性水疱症を鑑別できるものではない。

<診断のカテゴリー>

Definite: A と B のすべての項目を満たし、C の鑑別すべき疾患を除外したもの

Probable: A および B の 1. を満たし C の鑑別すべき疾患を除外したもの

Possible: A および B の 1. を満たすが、C の鑑別疾患を除外できないもの

<重症度分類>

皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究 研究班で作成した重症度分類を用いて 14 点以上を対象とする。

	臨床像				治療の反応性
	紅斑	水疱	びらん	痒痒	
無症状	0	0	0	0	
軽症	1	1	1	1	1
中等症	2	2	2	2	2
重症	3	3	3	3	3

5 点以下 : 軽症

6-13 点 : 中等症

14 点以上: 重症

紅斑

無症状: 紅斑を認めない。

軽 症: 面積に関わらず、軽度の紅斑が見られる。

中等症: 紅斑が体表面積の 10%未満に見られる。

重 症: 紅斑が体表面積の 10%以上に見られる。

水疱

無症状: 水疱を認めない。

軽 症: 3 個以下の水疱が見られる。

中等症: 4 個以上 10 個未満の水疱が見られる。

重 症: 10 個以上の水疱が見られる。

びらん

無症状: びらんを認めない。

軽 症: 面積に関わらず、軽度のび

らんが見られる。

中等症: びらんが体表面積の 10%未満に見られる。

重 症: びらんが体表面積の 10%以上に見られる。

痒痒

無症状: 痒痒を認めない。

軽 症: ビジュアルアナログスケール (VAS) で 1mm 以上 34mm 以下。

中等症: VAS で 35mm 以上 69mm 以下。

重 症: VAS で 70mm 以上。

治療の反応性

<治療開始 1 ヶ月以上してから判断する>

軽 症: ステロイド外用剤などの外用療法のみで寛解する。

中等症: DDS などの内服療法を行うことで寛解する。

重 症: DDS などの内服療法を行っても寛解しない。

E. 結論

今後、セリアック病の合併率を明らかにすることで、欧米と同様にグルテン除去食を治療の第一選択にするかどうかの指針にしていきたい。本研究の結果を発信することで厚生労働行政の施策等への活用の可能性(施策への直接反映の可能性、政策形成の過程等における参考として間接的に活用される可能性)が期待できる。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表 (平成 29 年度)

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

1. 論文発表

1. Nakama K, Koga H, Ishii N, *et al.* Clinical and immunological profiles of 14 patients with bullous pemphigoid without ige autoantibodies to the bp180 nc16a domain. *JAMA Dermatol* 2018; 154: 347-50.

2. Koga H, Ishii N, Ohata C, *et al.* Bullous pemphigoid in a mother (dqb1*03:01:01) and daughter (drb1*11:01) receiving antidiabetic drugs. *Eur J Dermatol* 2018; 28: 131-3.

3. Saruta H, Ohata C, Oku E, *et al.* Successful autologous peripheral blood stem cell transplantation in primary cutaneous aggressive epidermotropic cd8+ t-cell lymphoma. *J Dtsch Dermatol Ges* 2017; 15:

440-2.

4. Saruta H, Ohata C, Muto I, *et al.* Hematopoietic stem cell transplantation in advanced cutaneous t-cell lymphoma. *J Dermatol* 2017; 44: 1038-42.

5. Ohata C, Ohyama B, Nagata H, *et al.* Reply to: Direct immunofluorescence findings in discoid lupus erythematosus and bullous pemphigoid. *Am J Dermatopathol* 2017; 39: 321-2.

6. Ohata C, Ishii N, Koga H, *et al.* A clinical and serological study of linear iga bullous dermatosis without linear immunoglobulin deposition other than iga at the basement membrane zone using direct immunofluorescence. *Br J Dermatol* 2017; 177: 152-7.

7. Katayama E, Saruta H, Nanri A, *et al.* Angiotropic syringomatous carcinoma. *J Cutan Pathol* 2017; 44: 397-400.

8. Imamura T, Kuwahara F, Saruta H, *et al.* Apocrine carcinoma with neuroendocrine differentiation. *J Cutan Pathol* 2017; 44: 810-2.

2. 学会発表

1. 大畑千佳、古賀浩嗣、猿田寛、石井文人、名嘉眞武国 過去 10 年間に経験した自己免疫性水疱症に対する血漿交換療法についての検討 第 39 回水疱症研究会 2017.7.15-16 札幌

2. 大畑千佳、大山文悟、南里文、新谷貴子、名嘉眞武国 生物学的製剤で治療した乾癬患者 93 名の検討 第 32 回日本乾癬学会 2017.9.8-9 東京

3. 大畑千佳、久保裕司、森島仁美、後藤良祐、鄭日川、中川秀己 日本人の膿疱性乾癬または乾癬性紅皮症患者を対象としたグセルクマブ第 3 相試験- 52 週までの成績 第 32 回日本乾癬学会 2017.9.8-9 東京

4. Chika Ohata, Yohei Natsuaki, Ikko Muto, Miyuki Kawamura, Hiroshi Saruta, Koichi Ohshima, Takekuni Nakama. Sarcomatoid variant of primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma. XXXVIII Symposium of the International Society of Dermatopathology. September 28-30, 2017. Glasgow UK

5. Chika Ohata, Ikko Muto, Fumi Kuwahara, Takako Shintani, Hiroshi Saruta, Takekuni Nakama. Adenodermatofibroma on the back. 21st Joint Meeting of The International Society of Dermatopathology. February 14-15, 2018. San Diego, CA. USA

6. Chika Ohata, Hiroshi Koga, Hiroshi Saruta, Norito Ishii, Takekuni Nakama. Bacteremia in autoimmune bullous disease cases undergoing double-filtration plasmapheresis. 76th Annual Meeting of American Academy of Dermatology. February 16-20, 2018. San Diego, CA. USA

H. 知的所有権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

本邦における化膿性汗腺炎の疫学調査と
家族性化膿性汗腺炎の診断基準（案）の作成

研究分担者 照井 正 日本大学医学部皮膚科学系皮膚科学分野 教授
研究協力者 葉山 惟大 日本大学医学部皮膚科学系皮膚科学分野 助教

研究要旨

化膿性汗腺炎は患者の QoL を著しく障害するにも関わらず、本邦ではあまり知られていない。昨年度までに疫学調査を全国の臨床研修指定病院に対して行い、現在解析を継続している。最終的に 300 名の患者の情報を得ることができた。解析した結果、海外と異なり本邦では男性優位であり、肥満や糖尿病などの背景因子が少ないことが分かった。今後は化膿性汗腺炎患者の QoL に注目し、さらなる疫学調査を行う予定である。

また海外では重症とされている家族性化膿性汗腺炎に注目し解析も行った。本邦での家族歴の有病率は 4% と少なかった。家族歴ある患者とない患者では重症度に差はなかった。うち 1 例より化膿性汗腺炎の原因遺伝子の一つとして知られている *γ-secretase* の新規遺伝子変異を発見した。以上のことを踏まえて家族性化膿性汗腺炎に特化した診断基準を作成した。今後、さらなる解析を行う。

A. 研究目的

化膿性汗腺炎は患者の QoL を著しく障害するにも関わらず本邦ではあまり知られていない。本研究は本邦での化膿性汗腺炎の実態を調査するために疫学調査を行うことにある。

また、特に重症とされている家族性化膿性汗腺炎に注目し、診断基準を作成する。

B. 研究方法

1) 疫学調査

疫学調査は郵送によるアンケート形式で行い。日本皮膚科学会の定める臨床研修施設 (670 施設) に発送した。1 次アンケートでは疫学調査参加の可否と患者数を調査した。さらに 2 次アンケートにて患者の背景、作製した診断基準と重症度との相違点、治療法、予後を調べた。

本邦における診断基準は確立され

ていないため、診断基準、重症度は診断基準、重症度分類は昨年度までに海外の報告を参考に作成したものを使用した。

また、患者の QoL 調査も上記と同様の方法で行う。QoL の調査もアンケート形式で行い、包括的健康関連 QoL 尺度である SF-36v2 と皮膚に特化した調査票である DLQI を用いる。いずれも自己記入式であるので、患者に記入していただき、各施設で回収する。また重症度などとの相関のために患者の重症度、家族歴、既往歴などを記載した調査表を主治医に記載していただく。回収したアンケート、調査表は日本大学医学部皮膚科に郵送していただき、集積し解析する。

2) 家族性化膿性汗腺炎の診断基準（案）の作成

昨年度までに作成した化膿性汗腺炎の診断基準、重症度分類を用いて、

家族性化膿性汗腺炎に特化した診断基準を作成する。

(倫理面への配慮)

疫学調査において患者の個人情報扱うため、日本大学医学部の倫理委員会に「化膿性汗腺炎の疫学調査」として申請し、承認を得た。承認番号：RK-15310-11

QoL 調査も同様に倫理委員会の承認を得た。「化膿性汗腺炎患者の QoL (生活の質) の調査」承認番号：RK-180313-07

C. 研究結果

(1) 化膿性汗腺炎の疫学調査

全国の皮膚科学会の定める臨床研修指定施設にアンケート形式で疫学調査を行った。まず1次調査では研究の参加の可否と患者数の把握を行った。670施設(主研修施設115、研修施設555)にアンケートを送付したところ178施設(主研修施設70;10.4%、研修施設108;16.1%)より回答があった。そのうち2次アンケートの参加に承諾したのは78施設(主研修施設28;4.1%、研修施設50;7.4%)であった。平成24～26年度で合わせて57施設300名の患者の情報が寄せられ、統計学的に解析を行った。

300名中、男性219名、女性81名、であった。男女比は2.69:1で男性優位であった。初診時の平均罹病期間は91.6カ月(約7.58年)であった。家族歴があったものは12例であった。我々はうち1例の遺伝子解析を行ったところ、 γ -secretase の cofactor subunit の1つである nicastrin(NCT)に新規の遺伝子変異(C11351T)を発見した(Nishimori N et al: 投稿準備中)。既往歴は肥満:48例、糖尿病:55例、高血圧:36例、高脂血症:19例、クローン病:1例、多毛:17例であった。このうち糖尿病

のみ医師判断重症度と相関関係がみられた。 $(\chi^2=10.977, P=0.01185<0.05)$

重症度は医師の判断する重症度と Hurley 病期分類の重症度、ならびに今回使用した Sartrius 分類スコアとの相関を調べた。医師の判断重症度は軽症、中等症、重症、最重症で、それぞれ100例、133例、34例、29例であり、改変 Sartrius スコアと統計学的に有意に相関した。家族歴の有無で改変 Sartrius スコアを検定したが、有意差はなかった(図1)。Hurley 病期分類ではI:69例、II:109例、III:121例であり、それぞれ Sartorius スコアと統計学的に有意に相関した。

腋窩、鼠径部、臀部のどの部位に発生すると重症化しやすいかを検定した。その結果、腋窩のみ重症度と相関があった。 $(\chi^2=8.6378, P=0.03452<0.05)$ 臀部に症状を持つ症例が多かったが、重症度との相関はなかった。

(2) 家族性化膿性汗腺炎の診断基準(案)の作成

疫学調査のデータや海外のガイドラインを参考に家族性化膿性汗腺炎の診断基準を作成した。

<診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

家族性化膿性汗腺炎の診断基準(案)

A 症状

化膿性汗腺炎は慢性、炎症性、再発性、消耗性の皮膚毛包性疾患であり、思春期以降に発症する。痛みと発赤を伴う病変が腋窩や鼠径部、臀部などアポクリン汗腺の多い部位に発生する。家族歴のある患者や γ -secretase 遺伝子変異を有する患者で重症度が高い傾向

がある。臨床診断基準としては以下の項目を満たすものとする。

臨床診断項目：腋窩、鼠径部、臀部、頭部などに下記の症状を6か月以上有する。

また臀部は左右それぞれを1部位とする。

- (1) 繰り返す膿瘍または排膿。
- (2) 癬痕または結節・索状硬結。
- (3) 瘻孔。

B 検査所見

診断基準となるような検査項目はないが、下記の病理組織学的所見が参考となる。

- (1) 毛包の角栓形成と毛包内への白血球の浸潤。
- (2) 真皮での瘻孔あるいは類洞の存在。

C 鑑別診断

せつ、よう、毛巣洞、放線菌感染、ネコひっかき病、皮膚腺病、鼠径リンパ肉芽腫症、クローン病および潰瘍性大腸炎の肛門周囲病変、悪性腫瘍。

D 遺伝学的検査

γ -secretase 遺伝子に疾患関連変異あり、または家族歴あり

<診断のカテゴリー>

Definite：Aのうち2部位以上で1項目以上を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外でき、かつDの2つを満たす。またはAのうち1部位で2項目以上を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外でき、かつDの2つを満たすもの。

Probable：Aのうち2部位以上で1項目以上を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外でき、かつDの1つを満たす。またはAのうち1部位で2項目以上を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外でき、かつDの1つを満たす。

Possible：Aのうち2部位以上で1項目以上を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外できるが、Dを満たさないもの。またはAのうち1部位で2項目以上を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外できるが、Dを満たさないもの。

D. 考察

(1) 化膿性汗腺炎の疫学調査

化膿性汗腺炎は患者のQoLを著しく障害するにも関わらず、本邦では十分に知られている疾患ではない。我々は本調査を通じて本邦における化膿性汗腺炎の実態を調査した。

患者背景は海外と比べると男性優位であり、肥満、高脂血症、多毛が少ない傾向にあった。罹患部位は臀部の症例が多いものの、重症度とは相関せず、むしろ脇窩に症状がある例で重症度と相関関係があることがわかった。以上のことから海外と疾患の背景因子が異なることが示唆された(図2)。

また、化膿性汗腺炎は有棘細胞癌を合併することがある。このような症例では予後が非常に悪い。今回の調査では1例しか報告がなかったが、本邦でも過去に報告例がある。なお、本調査での症例は γ -secretaseの新規異常が発見された(Nishimori N et al: 投稿準備中)。

本調査では重症な患者が多いが、大学病院を含めた基幹病院を中心に調査を行った結果としてバイアスがかかった可能性がある。

QoLの疫学調査は平成30年3月16日に倫理委員会の承認がなされた。現在、参加施設を募集中であり、平成30年3月現在70施設が参加する予定となっている。今後、各施設での倫理申請後よりアンケート調査を開始する予定である。

(2) 家族性化膿性汗腺炎の診断基準(案)の作成

我々は家族性化膿性汗腺炎に特記した診断基準（案）を作成したが、本邦では家族歴のある患者は少なく、今後の調査を通じて、改定する必要があると考えられる。

今後も学会発表などを通じて化膿性汗腺炎の疾患概念を広めていきたい。

E. 結論

化膿性汗腺炎の全国的な疫学調査をアンケート調査を通じて行った。アンケート調査の結果、海外との患者背景の違いが示唆された。今後、QoLに注目しさらなる調査を行う予定である。

家族性化膿性汗腺炎に特記した診断基準（案）を作成した。

F. 健康危険情報

アンケート調査であるので該当しない。

G. 研究発表（平成 29 年度）

論文発表

なし

著書

なし

学会発表

- 1) 葉山惟大. 「化膿性汗腺炎の最新知見（遺伝子異常と新しい治療）」教育講演 第116回日本皮膚科学会総会（仙台）H29年6/2-4.
- 2) 葉山惟大. 「化膿性汗腺炎の発症メカニズムと治療ガイドライン」第6回日本痤瘡研究会学術大会（大阪）H29年7/30.
- 3) 葉山惟大. 「化膿性汗腺炎の臨床と疫学」教育講演 第32回日本

乾癬学会学術大会（東京）H29年9/8-9.

- 4) Hayama K, Fujita H, Hashimoto T, Terui T. 「Nationwide epidemiological survey of hidradenitis suppurativa in Japan」selected e-poster. 47th Annual ESDR Meeting (Salzburg, Austria) H29年9/27-30.

H. 知的所有権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

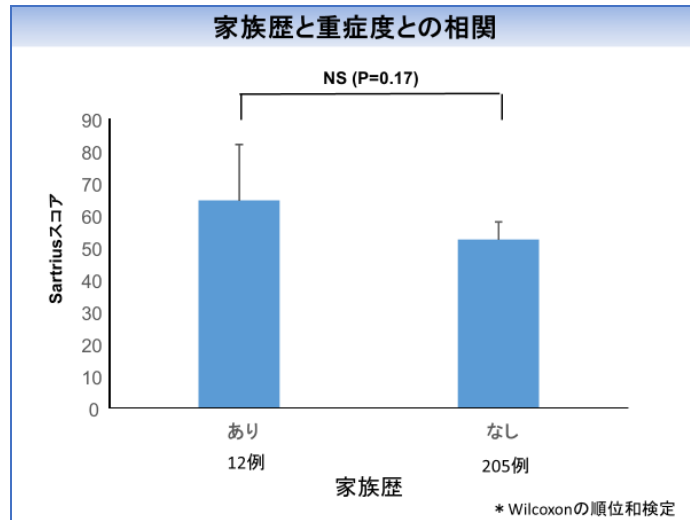


図 1

患者背景の違い		
	海外	本邦
男女比	1:2	2:1
発生時期	思春期以降	30代前後
好発部位	腋窩、乳房下部、鼠径	臀部
家族歴	30-40%	4%以下
重症化因子	肥満、糖尿病、多毛、クローン病	糖尿病

1) Zouboulis CC et al. J Eur Acad Dermatol Venereol. 29: 619-44, 2015
 2) Kurokawa I et al, J Dermatol. 42: 747-9, 2015.
 3) Hayama K, Terui T, et al. (manuscript in preparation)

図 2

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

皮膚家族性腫瘍症候群（表題）

研究分担者 鶴田 大輔（氏名）大阪市立大学大学院医学研究科（所属）教授（役職）
研究協力者 山西 清文（氏名）兵庫医科大学（所属）教授（役職）
中野 芳朗（氏名）兵庫医科大学（所属）教育教授（役職）
久保 宣明（氏名）徳島大学（所属）教授（役職）

研究要旨

母斑性基底細胞癌症候群（Gorlin 症候群）は典型例では Hedgehog シグナル伝達分子である PTCH 遺伝子に変異を認める遺伝性疾患である。臨床的には、皮膚の多発性基底細胞母斑、顎骨嚢胞、骨格異常、異所性石灰化、手掌足底の点状陥凹を認める。Cowden 症候群は典型例では原因遺伝子として癌抑制遺伝子である PTEN 遺伝子に変異を認める遺伝性疾患である。皮膚病変としては、多発外毛根鞘腫、四肢の角化症、口腔粘膜乳頭腫があり、全消化管の過誤腫性ポリポースをきたす。

これまでに両疾患の診断基準はいくつか報告されてきたが、両疾患の病態解明の進展を鑑み、現代の医学常識に沿った新しい診断基準案を作成する必要性がでてきた。また、両疾患の重症度分類はこれまで作成されていなかった。これまで、Gorlin 病および Cowden 病の診断基準案および重症度分類の試案を作成した。しかしながら、より包括的な診断基準と重症度分類を作成するために、3 名の当該疾患研究の第一人者を研究協力者に追加し、議論の末、さらにブラッシュアップした案を作成した。また、Gorlin 症候群については日本小児科学会でも診断基準案作成進行中であるため、担当者の意見も参考とし二次調査をおこなった。

A. 研究目的

母斑性基底細胞癌症候群（Gorlin 症候群）は典型例では常染色体優性遺伝で Hedgehog シグナル伝達分子である PTCH 遺伝子に変異を認める遺伝性疾患である。皮膚の多発性基底細胞母斑、顎骨嚢胞、骨格異常、異所性石灰化、手掌足底の点状陥凹を認める。Cowden 症候群は典型例では原因遺伝子として癌抑制遺伝子である PTEN 遺伝子に変異を認める遺伝性疾患である。皮膚病変としては、多発外毛根鞘

腫、四肢の角化症、口腔粘膜乳頭腫があり、全消化管の過誤腫性ポリポースをきたす。

これまでに両疾患の診断基準はいくつか報告されてきたが、両疾患の病態解明の進展を鑑み、現代の医学常識に沿った新しい診断基準案を作成する必要性がでてきた。また、両疾患の重症度分類はこれまで作成されていなかった。これまで、Gorlin 病および Cowden 病の診断基準案および重症度分類の試案を作成した。しかしなが

ら、より包括的な診断基準と重症度分類を作成するために、3名の当該疾患研究の第一人者を研究協力者に追加し、議論の末、さらにブラッシュアップした案を作成した。また、Gorlin症候群については日本小児科学会でも診断基準案作成進行中であるため、担当者の意見も参考とした。これらの案をもとに二次調査をすすめた。

B. 研究方法

両疾患の過去の診断基準を含む文献、最近の両疾患の病態生理学的および遺伝学的研究の動向を調べ、科学的に妥当な診断基準を作成する。また、両疾患の報告を考慮した重症度分類案を作成する。両者を作成する上で、国内当該疾患に関するエキスパートを研究協力者として議論を重ねた。また、Gorlin症候群については日本小児科学会の担当者とも議論を重ねた。今年度は、これらの診断基準案および重症度分類案を用いて第二次疫学調査を行った。

（倫理面への配慮）

特記すべきことなし。ただし、第二次全国調査にあたっての大阪市立大学倫理委員会承認は得ている（課題番号3489；皮膚家族性腫瘍症候群【母斑性基底細胞癌症候群（Gorlin病）とCowden病】の疫学調査）。

C. 研究結果

両疾患の診断基準案と重症度分類試案を用いて二次調査を行った。

Gorlin症候群の診断基準

A 症状（大項目）

2. 基底細胞癌
3. 手掌・足底の皮膚小陥凹
4. 大脳鎌石灰化
5. 肋骨奇形（二分肋骨、癒合肋骨、扁平肋骨）
6. 角化嚢胞性歯原性腫瘍
7. 1親等内の家族歴

B 症状（小項目）

1. 大頭症
2. 先天奇形（粗野顔貌、口蓋裂あるいは口唇裂、前額突出、中等度から重度の眼間乖離）
3. その他の骨奇形：スプレングル変形、胸郭変形、著明な合指症
4. 放射線学的異常：トルコ鞍の骨性架橋、椎骨奇形（片椎体、癒合/延長椎体）、手足のモデリング変形、手足の火焰様透過像
5. 卵巣線維腫
6. 髄芽腫

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

基底細胞癌（孤発性）、髄膜腫（孤発性）、角化嚢胞性歯原性腫瘍（孤発性）

D 遺伝学的検査

1. *PTCH1*、*PTCH2*、*SMO*や*SUFU*遺伝子の変異

<診断のカテゴリー>

Definite：Aのうち2項目以上を満たしCの鑑別すべき疾患を除外し、Dを満たすもの

Probable : Aのうち1項目以上+Bのうち1項目以上を満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの

<重症度分類>

次の(1)ないし(2)を満たしたものを対象とする。但し、偶発的に(1)、(2)を満たすようになったものは除く。

(1) Modified Rankin Scale、食事・栄養、呼吸、循環のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上の場合を対象とする(資料参照)。

(2) 精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分、および障害者総合支援法における障害支援区分、精神症状・能力障害二軸評価を用いて、以下のいずれかに該当する患者を対象とする(資料参照)。

<重症度分類(1)>

modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸、循環のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上の場合を対象とする(日本脳卒中学会版判定基準書)。

0. まったく症候がない

1. 症候はあっても明らかな障害はない。日常の勤めや活動は行える。

2. 軽度の障害:

発症以前の活動がすべて行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える

3. 中等度の障害:

何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える

4. 中等度から重度の障害:

歩行や身体的要求には介助が必要である

5. 重度の障害:

寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする

6. 死亡

参考にすべき点

0. 自覚症状および他覚徴候がともにない状態である

1. 自覚症状および他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である

2. 発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である

3. 買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である

4. 通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である

5. 常に誰かの介助を必要とする状態である

食事・栄養 (N)

0. 症候なし。

1. 時にむせる、食事動作がぎこちないなどの症候があるが、社会生活。日常生活に支障ない。

2. 食物形態の工夫や、食事時の道具の工夫を必要とする。

3. 食事・栄養摂取に何らかの介助を要する。

4. 補助的な非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)を必要とする。

5. 全面的に非経目的栄養摂取に依存している。

呼吸 (R)

0. 症候なし。

1. 肺活量の低下などの所見はあるが、社会生活口日常生活に支障ない。
2. 呼吸障害のために軽度の息切れなどの症状がある。
3. 呼吸症状が睡眠の妨げになる、あるいは着替えなどの日常生活動作で息切れが生じる。
4. 嗜疾の吸引あるいは間欠的な換気補助装置使用が必要。
5. 気管切開あるいは継続的な換気補助装置使用が必要。

循環 (C)

活動度制限	不整脈	BNP(pg/ml)	LVEF
0 症状無し	無し	<20pg/ml	
2 NYHA I	散発する心室・上室性期外収縮 I度房室ブロック	20-50pg/ml	>55%
3 NYHA II	非持続性心室頻拍または心房細動など 上室性頻脈性不整脈、II度房室ブロック、洞不全症候群	50-100pg/ml	40-55%
4 NYHA III	持続性心室頻拍または心室細動、 完全房室ブロック	>100pg/ml	20-40%
5 NYHA IV			<20%

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

Cowden 症候群の診断基準

{臨床的診断基準}

疾患特異的項目（皮膚粘膜病変）

- 1 顔面の外毛根鞘腫
- 2 肢端角化症
- 3 乳頭腫病変
- 4 粘膜病変

大項目

- 1 乳癌
- 2 甲状腺癌（非髄様癌。特に濾胞腺癌）
- 3 巨頭症
- 4 子宮内膜癌
- 5 Lhermitte-Duclos 病（LDD）（小脳異形成性神経節細胞腫を特徴とする。）

小項目

- 1 良性甲状腺病変（甲状腺腺腫、多結節性甲状腺腫）
- 2 精神遅滞
- 3 消化管過誤腫性ポリープ
- 4 脂肪腫
- 5 乳房線維嚢胞性疾患
- 6 線維腫
- 7 泌尿生殖器系腫瘍あるいは泌尿生殖器系奇形

☆ 診断基準のうち疾患特異的項目を持つ患者では、(1) 6 個以上の顔面の丘疹で、3 個以上は病理組織学的に外毛根鞘腫と確認されているか、(2) 病理組織学的に外毛根鞘腫と確認された顔面の丘疹かつ口腔粘膜乳頭

腫症の合併か、(3) 口腔粘膜乳頭腫症と肢端の角化症の合併あるいは、(4) 6 個以上の掌蹠の角化症がある場合に診断される。

☆ 疾患特異的項目をもたない場合には、(1) 大項目を 2 つ以上有し、なおかつそのうち 1 つは巨頭症か Lhermitte-Duclos 病である、あるいは (2) 大項目を 1 つおよび小項目を 3 つ以上有する場合、(3) 小項目を 4 つ以上有する場合に診断される。

☆ 家族内に 1 人が上記の、Cowden 症候群の診断基準を満たす場合、他の親族も下記のいずれかを満たせば Cowden 症候群と診断できる。(1) 疾患特異的項目の一つ、(2) 大項目の一つ以上、(3) 小項目二つ以上、(4) Bannayan-Riley-Ruvalcaba 症候群（巨頭症、消化管ポリポース、脂肪腫、陰茎亀頭の色素斑を特徴とする）の病歴

☆ 遺伝学的に *PTEN* 遺伝子異常を認めた場合、Cowden 症候群として診断可能とする。

{重症度基準}

1 顔面の外毛根鞘腫の個数（9 以下：0 点、10－19：1 点、20 以上：2 点）

2 肢端角化症の個数（9 以下：0 点、10－19：1 点、20 以上：2 点）

3 口腔粘膜乳頭腫あるいは粘膜病変の有無（無：0 点、有：1 点）

4 乳癌、甲状腺癌、巨頭症、子宮内膜癌、Lhermitte-Duclos 病のいずれかの有無（無：0 点、有：3 点）

5 Bannayan-Riley-Ruvalcaba 症候群の病歴の有無（無：0点、有：3点）

6 良性甲状腺病変、精神遅滞、消化管過誤腫性ポリープ、脂肪腫、乳房線維嚢胞性疾患、線維腫、泌尿生殖器経腫瘍/奇形のいずれかの有無（無：0点、有：2点）

重症度：1－6の合計

4以下：軽症

5-8：中等症

9以上：重症

※なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

D. 考察

平成 26-27 年度に作成した Gorlin 症候群と Cowden 症候群の診断基準と重症度分類を平成 28 年度には、研究班員のみならず、新たに加わった本疾患のエキスパートの意見及び、日本小児科学会の担当者の意見を参考に改変した。将来的な新規指定難病取得申請を目指す予定を踏まえ、日本小児科学会の担当者との議論を重視し、特に Gorlin 症候群において重症度分類を大幅に改変し、今年度は、第二次調査を行った。改変時には、Modified Rankin Scale および、精神保健福祉手帳診断書における「G40 てんかん」の障害等級判定区分、および障害者総合支援法における障害支援区分、精神症状・能力障害二軸評価を導入した。し

かしながら、既存の Scale を用いることに慎重な意見も班員や日本皮膚科学会から出ている。第二次調査の結果をまとめ今後さらに、独自の Scale を日本小児科学会担当者とさらに議論して作成した上で、第三次調査を行い完全な重症度分類を確立する予定である。

E. 結論

昨年度までに、主に文献を参考に作成してきた Gorlin 症候群、Cowden 症候群の診断基準と重症度分類を、国内エキスパートと議論を重ね、再考しブラッシュアップした。また、日本小児科学会の担当者とも議論を重ねて、両学会共通の診断基準、重症度分類作成をすすめており、今後提出予定である。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表（平成 29 年度）

（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）

1. 論文発表

特記すべきこと無し

2. 学会発表

特記すべきこと無し

H. 知的所有権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)
分担研究報告書

血管系母斑・母斑症、特にスタージ・ウェーバー症候群、における新規診断基準と重症度分類の普及と
それを基盤とした遺伝子解析からの病因解明

研究分担者 川上 民裕 聖マリアンナ医科大学皮膚科准教授

研究要旨

母斑・母斑症、特にスタージ・ウェーバー症候群の臨床におけるさまざまな問題点を(1)～(3)の活動を通じて検証し、その発展に貢献している。(1)母斑・母斑症の代表的存在であるスタージ・ウェーバー症候群を対象とした本研究班と三村班・井上班の3班統一の新規診断基準・重症度分類がついに完成した。関連学会である日本皮膚科学会、日本形成外科学会、小児神経学会で承認され、厚労省へ提出となった。(2)“スタージ・ウェーバー症候群における遺伝子異常の検討から、症状との関係を解析、早期診断と治療を開発する”とのタイトルで、多施設共同の臨床研究を企画し、臨床治験委員会を通過、開始している。すでに獲得された標本の *GNAQ* 遺伝子変異を検証中である。(3) スタージ・ウェーバー症候群の患者会での講演を通じて、患者の疾患に対する啓蒙を行った。

A. 研究目的

- (1) 本研究班と「難治性血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および関連疾患についての調査研究」班(研究代表者 聖マリアンナ医科大学 放射線医学病院教授 三村秀文先生)と「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(研究代表者 国立病院機構 静岡・てんかん神経医療センター 院長 井上有史先生)で作成された、3班統一の新規スタージ・ウェーバー症候群診断基準・重症度分類を、スタージ・ウェーバー症候群の関連学会である日本皮膚科学会、日本形成外科学会、小児神経学会に承認してもらう。
- (2) スタージ・ウェーバー症候群、特に顔面の色素斑をもつ患者の遺伝子解析を行い、病因を解明する。最近、報告された *GNAQ* 遺伝子異常を含んだ遺伝子異常検討から、臨床研究をすすめる。
- (3) スタージ・ウェーバー症候群の患者会との関連を密にして患者目線での検証を行う。

B. 研究方法

- (1) 日本皮膚科学会、日本形成外科学会、小児神経学会に直接、連絡し、スタージ・ウェーバー症候群の新規診断基準・重症度分類に対するパブリックコメントを募る。
- (2) 臨床研究のタイトルは、“スタージ・ウェーバー症候群における遺伝子異常の検討から、症状との関係を解析、早期診断と治療を開発する”。スタージ・ウェーバー症候群と診断され顔面の色素斑がある患者;スタージ・ウェーバー症候群と診断されず顔面の色素斑がある患者を対象とした多施設共同試験である。
- (3) スタージ・ウェーバー症候群の患者会で講演し、

最新の研究結果を提示した広報活動を行う。

(倫理面への配慮)

- (2) 本臨床試験においてプロトコルを作成し、院内倫理委員会に申請し、承認を得た。本試験では、患者のプライバシー保護のため、患者の全てのデータは症例登録番号、イニシャル、カルテ番号、生年月日で識別、同定、照会される。また、試験成績の公表などに関しても、患者のプライバシー保護に十分配慮する。データの二次利用は行わない。被験者のデータ等を病院外に出す場合は、個人情報管理者を置く。

C. 研究結果

- (1) 3班統一の新規診断基準・重症度分類(下記)を、日本皮膚科学会、日本形成外科学会、小児神経学会へ提出し、パブリックコメントを経て、承認を受けた。そして、厚労省へ提出となった。

スタージ・ウェーバー症候群の診断基準・重症度分類
＜診断基準＞

A 基本所見

- 1 頭蓋内軟膜血管腫
- 2 顔面ポートワイン斑(毛細血管奇形)
- 3 脈絡膜血管腫または緑内障

B 症状

- 1 てんかん
- 2 精神運動発達遅滞
- 3 運動麻痺
- 4 視力・視野障害
- 5 片頭痛

C 検査所見(既存と同様なので省略する)

1 画像検査所見

2 生理学的所見

D 鑑別診断

その他の神経皮膚症候群

E 遺伝学的検査

GNAQ遺伝子の変異

頭蓋内軟膜血管腫と顔面ポートワイン斑(毛細血管奇形)に関して

<診断のカテゴリー>

以下の場合に確定診断される。

Aの1項目以上満たし、かつBの2項目以上を有するもの

<臨床所見(該当する項目に☑を記入する)>

てんかん発作型(複数選択可)

☐全般発作 ☐単純部分発作 ☐複雑部分発作

☐二次性全般化発作 ☐てんかん重積状態

頭蓋内軟膜血管腫の脳内局在

☐前頭葉 ☐側頭葉 ☐頭頂葉 ☐後頭葉

☐その他 ☐両側

てんかん外科治療

☐焦点切除術 ☐脳梁離断術 ☐多脳葉手術

☐半球離断術 ☐迷走神経刺激療法

顔面ポートワイン斑(毛細血管奇形)

☐顔面の5%以下 ☐顔面の5%-30%

☐顔面の30%以上

運動麻痺 ☐なし ☐あり

視力・視野障害 ☐なし ☐あり

片頭痛 ☐なし ☐あり

<重症度分類>

・てんかんおよび精神運動発達遅滞(既存と同様なので省略する)

・運動麻痺

Modified Rankin Scaleを用いて、中等症以上に該当する患者を対象とする。

・視力・視野障害

下記の尺度を用いて(省略)、中等症以上に該当する患者を対象とする。

(2) 聖マリアンナ医科大学倫理審査委員会で承認され、症例の集積中である。そして横浜市立大学遺伝学教室においてGNAQ遺伝子異常の検証を行っている。

(3) スタージ・ウェーバー症候群の患者会で、血管腫・血管奇形の新分類であるISSVA分類を解説した。スター

ジ・ウェーバー症候群の顔面ポートワイン斑は、毛細血管奇形と変更になることやGNAQ遺伝子異常、さらにはレーザー治療について講演した。

D. 考察

(1) スタージ・ウェーバー症候群の診断基準・重症度分類の改定は、関係する学会所属の診療科医師の参画によるため、より横断的なものとなる。

(2) スタージ・ウェーバー症候群における遺伝子異常の検討から、症状との関係がすすみ、早期診断や治療への応用が期待できる。すなわち、血液での早期臨床診断が可能となる。さらに、出生前診断へも繋がる。遺伝子治療の可能性が広がる。

(3) 患者の疾患に対する啓蒙がすすんで、診療や臨床研究への更なる展開が起こる。

E. 結論

(1) 統一した診断基準・重症度分類の完成は、広く診療の発展に貢献できる。

(2) 本臨床研究を通じて、GNAQ遺伝子異常から、血液での早期発見、さらに遺伝子治療や出生前診断への応用が可能となる。

(3) 患者啓蒙が確立される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表(平成29年度)

1. 論文発表

川上民裕:血管腫の新分類 —ISSVA分類— 日本小児皮膚科学会誌 37巻1号 P9-14 2018

2. 学会発表

川上民裕:スタージ・ウェーバー症候群 血管腫病態について 2017年度スタージウェーバー家族の会 総会 スタージウェーバー家族会主催の会 平成30年3月25日(日)13:40~14:10 順天堂大学 10号館会議室

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

2. 実用新案登録

3. その他 現在のところなし。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書
皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究

全身症状を伴う遺伝性毛髪疾患

研究分担者 下村 裕 山口大学大学院医学系研究科皮膚科学講座 教授

研究要旨

遺伝性毛髪疾患は、毛髪症状が主症状である非症候性の群と、全身疾患の一症状として毛髪症状を呈する症候性の群に大別される。前者に関しては、本邦における臨床症状や遺伝子型の情報がかなり明らかになった一方で、後者についての情報は極めて乏しく、現在までに作成した診断基準と重症度分類は非症候性の群のみを対象としていた。平成 29 年度は、症候性の群も含めた遺伝性毛髪疾患の診断基準と重症度分類の骨子を作成した。また、大規模な患者集積および解析を行う前段階として、山口大学医学部附属病院を受診した本疾患の患者の情報を集積した。

A. 研究目的

遺伝性毛髪疾患は、先天的に何らかの毛髪症状を呈する疾患の総称であり、毛髪症状のみを呈する非症候性の群と、全身疾患の一症状として毛髪症状を呈する症候性の群に大別される。前者は 10 種類程度であるのに対し、後者は症状に応じて少なくとも 200 疾患以上も存在する極めて複雑な疾患群である。過去の研究で、日本人における非症候性の本疾患の特徴が明確になったため、まずは非症候性の群のみに焦点を絞った診断基準と重症度分類を作成した。しかしながら、明らかに全身症状を伴う症候性の群の方が重症（＝難病）と判断される。今後、遺伝性毛髪疾患の難病指定を目指すにあたり、症候性の群も含めた診断基準および重症度分類を作成することが強く望まれる。そこで、本研究では、本邦における遺伝性毛髪疾患について、症候性の群も含めて患者頻度、臨床型や遺伝子型の情報を集積し、より充実した診断基準・重症度分類および診療ガイドラインを作成することを目的とする。

B. 研究方法

平成 26 年度～28 年度に作成した非症候性遺伝性毛髪疾患の診断基準・重症度分類を、症候性の本疾患についての内容（疾患名やそれぞれの臨床症状など）も追加して改訂した。また、平成 29 年度に山口大学医学部附属病院を受診した遺伝性毛髪疾患の患者の血液試料からゲノム DNA を抽出し、各疾患の既知の原因遺伝子をサングー法を用いて検査した。

（倫理面への配慮）

患者に対し、臨床的遺伝子診断に関する書面を用いたインフォームド・コンセントを取ったのちに、採血および検査を実施した。

C. 研究結果

1. 診断基準・重症度分類の改訂

診断基準の改訂版では、代表的な症候性遺伝性毛髪疾患（Tricho-rhino-phalangeal syndrome, 無汗性外胚葉形成不全症、免疫不全と

伴う無汗性外胚葉形成不全症、Odonto-onycho-dermal dysplasia、hypotrichosis with macular dystrophy、Björnstad syndrome、EEM syndrome、EEC syndrome、Netherton syndrome、Naxos disease、Carvajal syndrome、human nude phenotype)を追加した。また、毛髪以外の症状について以下を追記した。

- (1) 毛孔に生じうる随伴症：毛孔性紅斑、毛孔性苔癬など。
- (2) アトピー性皮膚炎
- (3) 先天性魚鱗癬
- (4) 掌蹼角化症
- (5) 皮膚の脆弱性
- (6) 爪の変形：匙状爪、爪甲肥厚など。
- (7) 発汗異常：乏汗症または多汗症
- (8) 顔貌異常：鞍鼻、西洋梨状の鼻、耳介低位、上口唇の菲薄化など

さらに、皮膚以外の臓器の異常についても以下を挙げた。

- (1) 難聴
- (2) 眼症状：先天性緑内障、白内障、内斜視など
- (3) 乏歯症
- (4) 口唇口蓋裂
- (5) 手指の形成異常：合指症、屈指症、欠指症、多指症など
- (6) 精神発達遅滞
- (7) 拡張型心筋症
- (8) 免疫不全

重症度分類に関しては、毛髪症状による分類だけでなく、皮膚以外の臓器に以下に提示した日常生活に支障をきたすレベルの異常がある場合も重症例とすることとした。

- (1) 聴覚異常：70dB以上の感音性難聴
- (2) 視覚異常：良好な方の眼の矯正視力が0.3未満
- (3) 義歯の装着が必要な乏歯症
- (4) 口唇口蓋裂
- (5) 外科的手術が必要なレベルの手

指の形成異常

- (6) 精神発達遅滞：IQ70未満
- (7) 拡張型心筋症

2. 平成29年度に山口大学医学部附属した遺伝性毛髪疾患の検討

平成29年度は、計11名の遺伝性毛髪疾患の患者を診察した。そのうち7名が非症候性常染色体劣性縮毛症であり、全員に*LIPH*遺伝子の変異が同定された。また、別の非症候性遺伝性毛髪疾患であるMarie-Unna型遺伝性乏毛症の患者も1名受診し、*U2HR*遺伝子に変異が検出された。

上記以外の3名は症候性だったが、2名は伴性劣性無汗性外胚葉形成不全症であり、それぞれの*EDA*遺伝子に変異が同定された。残りの1名は、臨床診断はTricho-rhino-phalangeal syndromeだったが、既知の原因遺伝子である*TRPS1*にはサンガー法で変異が検出されなかった。

D. 考察

平成29年度は山口大学に限定した試験的段階にとどまったが、日本人における遺伝性毛髪疾患の中では、過去の報告に矛盾せず、*LIPH*遺伝子変異による非症候性常染色体劣性縮毛症の患者が有意に多い傾向を示した。一方、それ以外の非症候性、および症候性の遺伝性毛髪疾患の患者も少なからず存在することが示唆され、今後さらに患者を集積していくことに意義が見いだせた。

E. 結論

平成30年度以降は、全国レベルで遺伝性毛髪疾患の患者情報を大規模に集積し、各疾患の頻度、臨床所見の特徴や遺伝子型について明らかにすることで、平成29年度に改訂した本疾患の診断基準および重症度分類が

さらにアップデートされ、さらには診療ガイドラインの作成にも大きく貢献できると期待される。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表（平成 29 年度）

1. 論文発表

Mizukami Y, Hayashi R, Tsuruta D, Shimomura Y, Sugawara K. Novel splice site mutation in the LIPH gene in a patient with autosomal recessive woolly hair/hypotrichosis: Case report and published work review. J. Dermatol. (in press)

2. 学会発表

- 下村 裕. 遺伝性毛髪疾患のトピックス. 第 116 回日本皮膚科学会総会（教育講演）.
- 下村 裕. 遺伝性角化異常症：毛

髪疾患を中心に. 第 177 回日本皮膚科学会鹿児島地方会（シンポジウム）.

- Yutaka Shimomura. Non-syndromic forms of hereditary hair disorders. 10th World Congress for Hair Research (Keynote Lecture) .
- 下村 裕. 免疫異常を呈する遺伝性毛髪疾患. 第 47 回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会学術大会（シンポジウム）.

H. 知的所有権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし。

3. その他

該当なし。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

疣贅状表皮発育異常症の遺伝子診断

研究分担者 中野 創 弘前大学大学院医学研究科皮膚科学講座 准教授

研究要旨

疣贅状表皮発育異常症（EV）はきわめてまれな常染色体性劣性遺伝性疾患であり、全身の皮膚にウイルス性疣贅が多発することを特徴とする。過去 15 年間に弘前大学皮膚科で依頼を受けた EV 疑い症例 7 例について遺伝子変異解析を行ったところ、1 例で *TMC8* に病的変異を同定した。結節型疣贅に単球減少を伴った症例 1 例では *GATA1* に病的変異が同定された。*TMC6/8* の変異が同定される EV はきわめてまれと思われる。

A. 研究目的

疣贅状表皮発育異常症（EV）は極めてまれな遺伝性疾患であり、世界的にも *TMC6/8* に変異が同定されたとする報告は 17 編しかない。今回の研究では過去 15 年間に於いて EV が疑われた症例 7 例について *TMC6/8* の変異検索を行った。

B. 研究方法

2012 年から 2017 年 3 月までに臨床的に EV が疑われた 7 症例の被検者を収集した。被験者の末梢血白血球から DNA を抽出し、原因遺伝子の蛋白コード領域を含むエクソン部分とエクソン・イントロン接合部を PCR 法で増幅し、サンガー法で塩基配列を決定した。また、スプライシング異常が予想された症例では、末梢血白血球から RNA を抽出し、当該遺伝子から転写されるメッセンジャー RNA の一次構造を決定した。

C. 研究結果

7 例の EV 疑い症例を対象に *TMC6/8* 遺伝子の変異検索を行ったところ、1 例で *TMC8* にホモ接合性の病的変異を同定した。イントロン 3 のエクソン・

イントロン接合部に存在する変異であり、スプライシング異常をきたすことが予想されたため、*TMC8* mRNA の配列を決定したところ、エクソン 3 がスキッピングしていることが確認された。この変異はこれまでに報告のない変異であった。*TMC6/8* に変異が同定されなかった 7 例のうち、1 例では多発疣贅が結節状を示し、単球減少を伴っており、免疫不全に伴う多発疣贅が考えられ、候補遺伝子のひとつである *GATA2* の変異検索を行ったところ、ヘテロ接合性のスプライシング異常をきたす変異が同定された（Kuriyama et al., J Dermatol 2017）。

D. 考察

EV が疑われた 7 症例のうち、*TMC6/8* に変異が同定されたのはわずかに 1 例のみであった。1 例では臨床的な特徴から *GATA2* deficiency が考えられ、実際 *GATA2* に病的変異が同定され、診断が確定した。ほかの 5 例では 4 例では疣贅が扁平な外観をしており、比較的 EV に近いが、1 例は結節状の多発疣贅であり、EV に見られる疣贅病変の臨床

的特徴とは異なる。遺伝子診断で確定診断された EV を診る機会は皮膚科専門医であっても非常に少ないため、通常みられるウイルス性疣贅であっても、非常に多発した症例では EV と診断される症例がまれにある可能性がある。したがって、EV の確定診断を得るには遺伝子診断が必須と考える。一方、近年 EV の原因遺伝子として *RHOH*, *CORO1A*, *IL-7*, *MST-1* が報告されており、*TMC6/8* に変異が同定されない症例では、これらの遺伝子についても変異を検出できるよう設定を行う必要がある。

E. 結論

F. 健康危険情報

該当しない。

G. 研究発表（平成 29 年度）

論文発表

1. Kuriyama Y, Hattori M, Mitsui T, Nakano H, Oikawa D, Tokunaga F, Ishikawa O, Shimizu A. Generalized verrucosis caused by various human papillomaviruses in a patient with GATA2 deficiency. J Dermatol. e108-e109. Epub 2017 Nov 27.
2. Hattori M, Ishikawa O, Oikawa D, Amano H, Yasuda M, Kaira K, Ishida-Yamamoto A, Nakano H, Sawamura D, Terawaki SI, Wakamatsu K, Tokunaga F, Shimizu A. In-frame Val216-Ser217 deletion of KIT in mild piebaldism causes aberrant secretion and SCF response. J Dermatol Sci. 2018 Mar 21. pii: S0923-1811(18)30137-3.
3. Hattori M, Shimizu A, Nakano H, Ishikawa O. Mild phenotype of junctional epidermolysis bullosa with pyloric atresia due to a novel mutation of the ITGB4 gene. J Dermatol. 2018 Jan 30. [Epub ahead of print]
4. Hattori M, Shimizu A, Oikawa D, Kamei K, Kaira K, Ishida-Yamamoto A, Nakano H, Sawamura D, Tokunaga F, Ishikawa O. Endoplasmic reticulum stress in the pathogenesis of pretibial dystrophic epidermolysis bullosa. Br J Dermatol. 2017 Oct;177(4):e92-e93.
5. Komori T, Dainichi T, Masuno Y, Otsuka A, Nakano H, Sawamura D, Ishida-Yamamoto A, Kabashima K. p.Glu477Lys mutation in keratin 5 is not necessarily mortal in generalized severe epidermolysis bullosa simplex. J Dermatol. 2018 Feb 21. [Epub ahead of print]
6. Fujimori N, Komatsu M, Tanaka N, Iwaya M, Nakano H, Sugiura A, Yamazaki T, Shibata S, Iwaya Y, Muraki T, Ichikawa Y, Kimura T, Joshita S, Umemura T, Matsumoto A, Tanaka E. Cimetidine/lactulose therapy ameliorates erythropoietic protoporphyria-related liver injury. Clin J Gastroenterol. 2017 Oct;10(5):452-458.
7. Yoshioka A, Fujiwara S, Kawano H, Nakano H, Taketani S, Matsui T, Katayama Y, Nishigori C. Late-onset Erythropoietic Protoporphyria Associated with Myelodysplastic Syndrome Treated with Azacitidine. Acta Derm Venereol. 2018 Feb 7;98(2):275-277.
8. Akasaka E, Nakano H, Fukui T, Korekawa A, Aizu T, Sawamura D. The first case of multiple pilomatricomas caused by somatic mutations of CTNNB1 without any associated disorder. J Dermatol Sci. 2017 Nov;88(2):259-260.
9. Araki Y, Abe Y, Takeda Y, Nakano H, Sawamura D, Yamashita H, Suzuki T. Incontinentia pigmenti with retinal vascular anomaly and deletion of exons 4-10 in NEMO. J Dermatol. 2017 Aug;44(8):976-977.
10. Li M, Higashi N, Nakano H, Saeki H. An ATP2A2 Missense Mutation in a Japanese Family with Darier Disease: A Case Report and Review of the Japanese Darier Disease Patients with ATP2A2 Mutations. J Nippon Med Sch. 2017;84(5):246-250.

11. Murakami Y, Wataya-Kaneda M, Iwatani Y, Kubota T, Nakano H, Katayama I. Novel mutation of OCRL1 in Lowe syndrome with multiple epidermal cysts. J Dermatol. 2018 Mar;45(3):372-373.
12. Fujii A, Matsuyama K, Mizutani Y, Kanoh H, Nakano H, Seishima M. Multiple familial trichoepithelioma with a novel mutation of the CYLD gene. J Dermatol. 2017 Sep;44(9):e228-e229.
13. Suzuki H, Kikuchi K, Fukuhara N, Nakano H, Aiba S. Case of late-onset erythropoietic protoporphyria with myelodysplastic syndrome who has homozygous IVS3-48C polymorphism in the ferrochelatase gene. J Dermatol. 2017; 44(6): 651-655.

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

学会発表

1. 中野 創. 遺伝性皮膚疾患の遺伝子診断. 函館皮膚科医会. 2018 年 1 月 17 日 函館市.
2. 中野 創. 遺伝性皮膚疾患の遺伝子診断. 群馬皮膚科地方会. 2018 年 3 月 15 日 前橋市.
- 3.

H. 知的所有権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得
なし

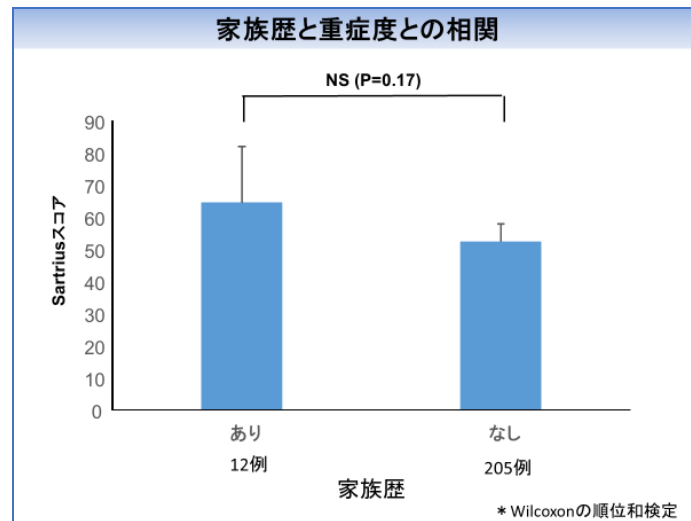


図 1

患者背景の違い		
	海外	本邦
男女比	1:2	2:1
発生時期	思春期以降	30代前後
好発部位	腋窩、乳房下部、鼠径	臀部
家族歴	30-40%	4%以下
重症化因子	肥満、糖尿病、多毛、クローン病	糖尿病

1) Zouboulis CC et al. J Eur Acad Dermatol Venereol. 29: 619-44, 2015
 2) Kurokawa I et al, J Dermatol. 42: 747-9, 2015.
 3) Hayama K, Terui T, et al. (manuscript in preparation)

図 2