

様式 A (8) (厚生労働科学研究費
厚生労働行政推進調査事業費) 補助金研究報告書

令和 3 年 5 月 28 日

国立保健医療科学院長 殿

(研究代表者)

研究者の住所	〒830-0046 福岡県久留米市原古賀町 25-4-1303
所属機関名	大阪市立大学
部署・職名	大学院医学研究科 皮膚病態学・特任教授
氏名	橋本 隆 印

交付決定日及び文書番号：令和 2 年 8 月 5 日 科学院発 第 163 号

補助事業名 : 令和 2 年度 (厚生労働科学研究費
厚生労働行政推進調査事業費) 補助金 (難治性疾患政策研究事業)

研究課題名 (課題番号) : 皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究 (H29-難治等(難)-一般-049)

研究実施期間 : 令和 2 年 4 月 1 日から令和 3 年 3 月 31 日まで
(3) 年計画の (1) 年目

国庫補助金精算所要額 : 金 20, 700, 000 円也 (※当該研究課題に係る総額を記載すること)
(うち間接経費 4, 776, 000 円)

上記補助事業について、厚生労働科学研究費補助金等取扱規程 (平成 10 年 4 月 9 日厚生省告示第 130 号) 第 16 条第 2 項の規定に基づき下記のとおり研究成果を報告します。

記

1. 研究概要の説明

(1) 研究者別の概要

所属機関・部局・職名	氏名	分担した研究項目及び研究成果の概要	研究実施期間	配分を受けた研究費	間接経費
大阪市立大学・大学院医学研究科 皮膚病態学・特任教授	橋本 隆	(分担項目) 研究の総括。事務局として研究分担者との連絡、各種書類の作成、関係学会・厚生労働省との連絡、ホームページの維持、(班会議)の開催	令和2年4月1日～令和3年3月31日	8,024,000	4,776,000
		(成果の概要) 事務局として各種連絡を行い、研究分担者の研究を補助し、オンラインの班会議を開催し、総括として各種の申請書、申告書、実績報告書などの書類を作成した。また、各種疾患のレジストリ推進のためREDCap使用の援助をした。さらに、各疾患のガイドライン作成のため日本皮膚科学会との連携を諮り、3疾患について指定難病疾病追加の作業を補助した。ホームページを定期的に更改した。			
大阪医科薬大学・医学部・皮膚科学教授	森脇 真一	(分担項目) コケイン症候群	令和2年4月1日～令和3年3月31日	950,000	0
		(成果の概要) 指定難病として厚生労働省政策に貢献した。コケイン症候群診断センターを維持し、新規コケイン症候群2症例を確認した。			
福岡歯科大学・口腔歯学部・教授	古村 南夫	(分担項目) 家族性良性慢性天疱瘡・ダリエ病	令和2年4月1日～令和3年3月31日	950,000	0
		(成果の概要) 家族性良性慢性天疱瘡について指定難病として厚生労働省政策に貢献した。家族性良性慢性天疱瘡・ダリエ病の治療エビデンスの共通点について検討した			
日本大学・医学部皮膚科学系皮膚科学分野・助教	葉山 惟大	(分担項目) 化膿性汗腺炎	令和2年4月1日～令和3年3月31日	950,000	0
		(成果の概要) 化膿性汗腺炎患者の生活の質(QOL)の調査をアンケート調査形式で行った。全国より63名の患者のデータを収集し、統計学的に解析した。その結果、重症度な患者ほどQOLが障害されていること、化膿性汗腺炎患者は平均的な日本人と比べてQOLが障害されていることが示され			

		た。 海外のガイドラインを参考に「化膿性汗腺炎診療の手引き 2020」を作成した。本手引きは 2021 年 1 月に日本皮膚科学会雑誌に掲載された。			
兵庫医科大学・医学部皮膚科・主任教授	金澤 伸雄	(分担項目) 自己炎症性皮膚疾患（ウェーバー・クリスチャン症候群など） (成果の概要) 顆粒状 C3 皮膚症について、全国皮膚科疫学調査の一次調査で回答のあった症例について、倫理委員会承認を得て二次調査を行ない、診断症例と疑い症例の詳細な臨床情報を得、まとめを水疱症研究会で報告した。さらに、中條・西村症候群の診断基準改定案について国際学会で報告した。	令和 2 年 4 月 1 日～ 令和 3 年 3 月 31 日	950,000	0
東北医科薬科大学・医学部・教授	川上 民裕	(分担項目) 穿孔性皮膚症（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）。 スタージ・ウェーバー症候群は「稀少てんかんに関する調査研究班」と連携。 以上の疾患研究に加えて、すべての疾患の生物統計学研究も行う。 (成果の概要) 穿孔性皮膚症（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の 4 疾患）の完成した診断基準・重症度分類を使用して、その機序解明を進めた。反応性穿孔性膠原症の特徴である搔痒に注目し、内因性オピオイドの関与を検討した。 μ オピオイド受容体が、皮膚生検標本の表皮上中層全体に過発現、Dynorphin がカップ状表皮陥凹周囲の真皮上層に過発現した。 κ オピオイド受容体、 β Endorphin に異常所見はなかった。スタージ・ウェーバー症候群については患者の遺伝子解析を行い病因を解明進めている。	令和 2 年 4 月 1 日～ 令和 3 年 3 月 31 日	950,000	0
大阪大谷大学・薬学部臨床薬理学講		(分担項目) 掌蹠角化症	令和 2 年 4	950,000	0

座・教授	米田 耕造	(成果の概要) 掌蹼角化症の治療に関する具体的なクリニカルクエスションについて、推奨文、同意度、推奨度を決定した。	月1日～ 令和3年3月31日		
大阪市立大学・大学院医学研究科皮膚病態学教授	鶴田 大輔	(分担項目) ゴーリン症候群、カウデン症候群	令和2年4月1日～ 令和3年3月31日	850,000	0
		(成果の概要) ゴーリン症候群、カウデン症候群について、診断基準・重症度分類を更改し、疫学調査を続け、今後行うレジストリ作成のためREDCapの作業を開始した。			
弘前大学・大学院医学研究科・准教授	中野 創	(分担項目) 疣贅状表皮増殖異常症（「原発性免疫不全症候群の診断基準・重症度分類および診療ガイドラインの確立に関する研究班」と連携）	令和2年4月1日～ 令和3年3月31日	850,000	0
		(成果の概要) 疣贅状表皮発育異常症診療ガイドライン作成の学会承認を得、プラットフォームを作成した。疣贅状表皮発育異常症と診断された1例につき遺伝子診断を行ったが、病的変異は同定されなかった。			
大阪市立大学・大学院医学研究科医療統計学教授	新谷 歩	(分担項目) レジストリと統計	令和2年4月1日～ 令和3年3月31日	500,000	0
(成果の概要) コケイン症候群、及び家族性良性慢性天疱瘡（ヘイリー・ヘイリー病）についてREDCapの画面を構築しデータ収集を実施できる為の準備を行った。また、複数の稀少疾患のレジストリをREDCapで実施する為の統合環境についての案を作成した。実データの収集については、それぞれの疾患について倫理委員会の承認を得られた後に開始する予定となっている。					

(3). 研究成果の説明

研究の目的：

本研究班の目的は、厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）の一環として、皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患、8疾患群、22疾患について厚生労働省政策研究を中心に各種の臨床研究を進めることである。

これらの疾患のうち、本研究班が主体的に研究する疾患は、（1）コケイン症候群（CS）、（2）家族性良性慢性天疱瘡（HHD）、ダリエ病（DD）、（3）化膿性汗腺炎（HS）、（4）自己炎症性皮膚疾患群としてウェーバー・クリスチャン症候群（WCS）、スイート病、シュニッツラー症候群、顆粒状C3皮膚症（GCD）の4疾患、（5）穿孔性皮膚症群として、反応性穿孔性皮膚症、キルレ病、穿孔性毛包炎、蛇行性穿孔性弾力線維症の4疾患、（6）掌蹠角化症、（7）ゴーリン症候群、カウデン症候群、（8）疣贅状表皮増殖異常症の8疾患群、16疾患である。このうち、コケイン症候群と家族性良性慢性天疱瘡はすでに指定難病に指定されているので、これらの疾患について指定難病としての政策的作業を進める。

さらに、上記の4種の自己炎症性皮膚疾患以外の遺伝性自己炎症性疾患である、中條・西村症候群（NNS）、クリオピリン関連周期熱症候群（CAPS）、ブラウ症候群（BS）、化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・瘰癧（PAPA）症候群、TNF受容体関連周期性症候群（TRAPS）の5疾患、およびスタージ・ウェーバー症候群の6疾患については、それぞれの疾患を主体的に研究する研究班と連携して皮膚科的な見地から研究を進める。疣贅状表皮増殖異常症は、他の研究班が主体的に研究する疾患に属するが、皮膚症状が主体であるため本研究班で主要な研究を進める。

令和2年度の目的としては、全期間を通じて、厚生労働省担当者・医療関係者・患者への医療情報提供などで厚生労働省政策に貢献する。また、上記疾患について、日本皮膚科学会などの関連学会と連携し、全疾患について診断基準と重症度分類を作成・改定し、多くの疾患について患者・家族のQOLを含むアンケート票送付などの全国疫学調査を行い、レジストリ・レポジトリを作成・拡充する。さらに、日本皮膚科学会などと連携して臨床ガイドラインを作成し、和文・英文の論文として公開する。また、一部の重要疾患、特に、化膿性汗腺炎、掌蹠角化症、反応性穿孔性皮膚症については診療ガイドラインを作成後、新規指定難病の指定を目指して作業を進める。

本研究班の一つの特徴は、医療統計学の専門家である大阪市立大学医療統計学の新谷歩先生のご援助でREDCapシステムを用いたレジストリを構築できることである。

しかしながら、研究の目的は各疾患群、疾患の間で若干異なるので、以下に、それぞれの疾患群および個々の疾患について、その令和2年度の研究目的を詳細に記載する。

コケイン症候群（Cockayne syndrome ; CS）（担当研究分担者：森脇真一先生）

指定難病であるコケイン症候群（CS）について指定難病としての政策的作業を進める。

CSの早期確定診断はCS患者、患者家族のQOL向上に寄与するため重要である。分担研究者の森脇真一先生は1999年から紫外線性DNA損傷修復能の遺伝的な欠損で発症するCS、色素性乾皮症（XP）など遺伝性光線過敏症（指定難病、小児慢性特定疾病）の早期診断目的に全国から検体を受けいれ解析を行ってきた。本年度もXP・CS診断センターを維持し、他施設から紹介のCS疑い患者を解析する。また、CS家族会の支援も継続する。

家族性良性慢性天疱瘡とダリエ病（担当研究分担者：古村南夫先生）

指定難病である家族性良性慢性天疱瘡について指定難病としての政策的作業を進める。

家族性良性慢性天疱瘡とダリエ病の治療は、①薬物療法、②難治皮疹のレーザー・手術療法、③症状悪化の予防的措置などからなる。薬物療法ではステロイド等抗炎症薬、表皮細胞増殖・角化抑制薬、免疫抑制剤等の内服・外用療法の有効性が両疾患で確認されている。本年度は、特に、薬物療法の新規治療と、予防的措置のなかの外用薬、機器による制汗の最新知見について調査し、その意義を検討する。家族性良性慢性天疱瘡とダリエ病の治療エビデンスの共通性についても確認する。

化膿性汗腺炎（担当研究分担者：葉山惟大先生）

本研究のひとつめの目的として、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。以前の疫学調査では患者背景を中心とした調査を行った。しかし、化膿性汗腺炎は患者の生活の質（Quality of Life : QOL）を著しく障害するにも拘わらず本邦ではあまり研究されていなかった。そのため、今回の調査では化膿性汗腺炎患者のQOLに注目してアンケート調査を行う。

さらに、化膿性汗腺炎の診断基準、重症度分類を更新するとともに、化膿性汗腺炎についての診療ガ

イドラインを作成する。診療ガイドライン作成後、新規指定難病の指定を目指して作業を進める。

自己炎症性皮膚疾患（担当研究分担者：金澤伸雄先生）

自己炎症性皮膚疾患のうち、本研究班独自のウェーバー・クリスチャン症候群（WCS）、スイート病、シュニッツラー症候群、さらに本年度から対象となった顆粒状 C3 皮膚症について、本邦皮膚科における診療実態を明らかにし、その実態に即した診断基準・重症度分類・診療ガイドラインを策定する。すでに難病を取得している中條・西村症候群（NNS）、TNF 受容体関連周期性症候群（TRAPS）、クリオピリン関連周期熱症候群（CAPS）、ブラウ症候群（BS）、化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・アクネ（PAPA）症候群の5疾患については、主たる研究班と連携し、診断基準・重症度分類・診療ガイドラインの改定・策定を行う。

穿孔性皮膚症（担当研究分担者：川上民裕先生）

穿孔性皮膚症は経表皮性排泄を主徴とする疾患群で、主要な疾患としてキルレ病、穿孔性毛包炎、反応性穿孔性膠原症、蛇行性穿孔性弾力線維症の4疾患がある。これらの疾患には、慢性腎疾患、糖尿病、感染症、薬剤など共通した誘因が知られている。さらに顕著な皮疹や高度のそう痒などが患者のQOLを著しく低下させる。そこで、本年度の主要な研究目的は、穿孔性皮膚症の発症機序を解明して臨床に役立てることである。

また、皮膚科専門医の研究協力者の委員からなる診療ガイドライン委員会（穿孔性皮膚症班と命名）が結成されており、昨年度までに作成した診断基準と重症度分類を更新する。さらに、委員と共同で反応性穿孔性皮膚症の診療ガイドラインを作成して論文として発表し、その後新規指定難病の指定を目指して作業を進める。

スタージ・ウェーバー症候群については、「希少難治性てんかんのレジストリ構築による総合的研究」班（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）と連携して新規診断基準・重症度分類を完成し、その検証を進める。

掌蹠角化症（担当研究分担者：米田耕造先生）

掌蹠角化症に属すると考えられる疾患をさらに網羅的に調べることにより、掌蹠角化症の疾患概念をリファインすることを試みる。

また、掌蹠角化症の診療ガイドラインを作成して発表し、その後新規指定難病の指定を目指して作業を進める。

ゴーリン症候群・カウデン症候群（担当研究分担者：鶴田大輔先生）

ゴーリン症候群・カウデン症候群の診断基準案と重症度分類案の有効性を検討し、最終版を作成する。新谷歩先生、太田恵子先生の指導のもと、REDCap システムを用いてゴーリン症候群とカウデン症候群のレジストリを構築する。

疣贅状表皮増殖異常症（EV）（担当研究分担者：中野 創先生）

疣贅状表皮發育異常症（EV）は全身の皮膚にウイルス性疣贅を多発する、非常にまれな常染色体劣性遺伝性疾患である。本研究では、まず、日本皮膚科学会の承認を受けたEV診療ガイドライン作成の為に、EV ガイドライン作成委員会を組織し、ガイドライン記載内容の検討を行う。また、本邦におけるEVの診療実態を知る目的で、本症の遺伝子診断症例を募集し遺伝子診断を行う。

統計学的検討・REDCap システムを用いたレジストリ構築（担当研究分担者：新谷 歩先生）

世界標準とされている Research Electronic Data Capture 「REDCap」を用い、希少疾患のデータを収集・管理することを目的とする。

研究結果の概要：

令和2年度は、本研究班で研究する皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患、8疾患群（22疾患）について、厚生労働省政策研究を中心にさまざまな臨床研究を進めた結果、多くの研究結果と研究成果が得られた。

まず、指定難病のコケイン症候群と家族性良性慢性天疱瘡を中心とした多くの疾患について、厚生労働省担当者、医療関係者、患者への医療情報提供などで厚生労働省政策に貢献した。前年度までに作成した全疾患の診断基準と重症度分類について、令和2年度は、日本皮膚科学会などと連携して再検討し、一部の疾患の診断基準と重症度分類を改定・更新した。さらに、一部の疾患において全国疫学調査のため、二次調査あるいは再調査を行った。

多くの疾患について診療ガイドラインの作成を開始した。そのうち、化膿性汗腺炎、掌蹠角化症、穿孔性皮膚症については、診療ガイドライン作成委員会を立ち上げて診療ガイドラインを作成した。そして日本皮膚科学会と連携して診療ガイドラインのブラッシュアップ作業を行い、和文ついで英文論文として刊行した。さらに、この化膿性汗腺炎、掌蹠角化症、穿孔性皮膚症の3疾患について指定難病疾病追加の作業を進め申請が終了した。

これらの研究から得られた情報をもとに、指定難病のコケイン症候群と家族性良性慢性天疱瘡、およびゴーリン症候群とカウデン症候群について、医療統計学を専門とする研究分担者の新谷歩先生および研究協力者の太田恵子先生の指導のもと、REDCap システムを用いたレジストリを作成・拡充した。さらに、この4疾患以外の複数の疾患についても REDCap システムを用いたレジストリ作成の準備を行った。同時に、診断のための検討を行った疾患を中心に、生体資料などのレポジトリの作成・拡充も進めた。

しかしながら、得られた研究結果、研究成果は各疾患群、疾患の間で大きく異なるので、以下に、各疾患群および各疾患について得られた令和2年度の研究結果を詳細に記載する。

コケイン症候群 (Cockayne syndrome ; CS)

コケイン症候群(CS)について、厚生労働省担当者、医療関係者などへの医療情報提供など指定難病としての厚生労働省政策に関連する作業を行った。本年度のCSの紹介件数は例年通り4例であり、いずれも光線過敏症ではなく発育障害などを主訴に検査依頼(いずれも小児科より)があった。その中で今回は1例のCS(CSA)を確認した。

家族性良性慢性天疱瘡とダリエ病

家族性良性慢性天疱瘡について、厚生労働省担当者・医療関係者への医療情報提供、医療関係者・患者からの遺伝子診断の依頼などについて、指定難病としての厚生労働省政策に関連する作業を行った。家族性良性慢性天疱瘡とダリエ病のシステムティックレビューを比較し、共通する治療をピックアップした。さらに、新規薬物治療と外用制汗薬、マイクロ波を用いた汗腺の加熱凝固による多汗症の治療について、作用機序や病態との関連、応用性、治療効果、問題点、将来的な課題などについて検討し評価した。

化膿性汗腺炎

化膿性汗腺炎は患者の生活の質(QOL)を著しく障害するにも拘わらず、本邦ではQOLについて研究されていなかった。以前の研究にて本邦における化膿性汗腺炎の実態を調査し、海外との患者背景の違いを示した。本年度は、昨年度から引き続き患者のQOLに注目して調査を行った。令和2年12月の時点で63名の患者のデータを収集した。男性49名、女性14名であり、平均年齢44.41±11.49歳であった。改変Sartoriusスコアは平均90.1±95.4点であった。DLQIは平均9.87±8.78であった。DLQIと改変Sartoriusスコアの間には相関関係があった。また、SF-36v2の解析ではすべての下位尺度の偏差値の平均値が日本人の国民標準値を下回っていた。以上の結果から日本人の化膿性汗腺炎患者はQOLが平均的な日本人と比べ障害されていることが示された。

本年度中に、化膿性汗腺炎について生物学的製剤である抗TNF抗体、アダリムマブが保険収載されたことに関して、研究分担者の葉山惟大先生などが日本皮膚科学会と連携して、この治療に関する診療の手引きを作成した。

この間、化膿性汗腺炎について、診療ガイドライン作成委員会を立ち上げて、日本皮膚科学会と連携して診療ガイドラインを作成して日本皮膚科学会雑誌に刊行した。さらに、化膿性汗腺炎について指定難病疾病追加の作業を進め申請が終了した。

自己炎症性皮膚疾患

自己炎症性皮膚疾患の分担研究では、自己炎症性皮膚疾患のうち、昨年度から追加となった顆粒状C3皮膚症について、全国皮膚科疫学調査の一次調査で回答のあった症例について、倫理委員会承認を得て二次調査を行ない、診断症例と疑い症例の詳細な臨床情報を得、まとめを水疱症研究会で報告した。さらに「自己炎症性疾患とその類縁疾患の診断基準、重症度分類、診療ガイドライン確立に関する研究」班と連携し策定した中條・西村症候群の診断基準改定案について国際学会で報告した。

穿孔性皮膚症

本年度は、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の4種の穿孔性皮

膚症のうち、まず、反応性穿孔性膠原症の特徴であるそう痒に注目し、完成した診断基準・重症度分類を使用して、その機序解明を進めた。内因性オピオイドの関与を検討した。 μ オピオイド受容体が、皮膚生検標本の表皮上中層全体に過発現、Dynorphin がカップ状表皮陥凹周囲の真皮上層に過発現した。 κ オピオイド受容体、 β Endorphin に異常所見はなかった。

この間、穿孔性皮膚症について、診療ガイドライン作成委員会を立ち上げて、日本皮膚科学会と連携して診療ガイドラインを作成し、和文および英文論文として日本皮膚科学会雑誌およびJournal of Dermatologyに刊行した。さらに、穿孔性皮膚症について指定難病疾病追加の作業を進め申請が終了した。

スタージ・ウェーバー症候群については、複数の患者の遺伝子解析を行って病因を解明した。

この間、研究分担者の川上民裕先生は、橋本班で研究している複数の疾患について、その統計研究を担当して貢献した。

掌蹠角化症

掌蹠角化症について、本年度もあらたに 10 疾患群を追加して検討を加えた。

この間、掌蹠角化症について、診療ガイドライン作成委員会を立ち上げ、日本皮膚科学会と連携して診療ガイドラインを作成し日本皮膚科学会雑誌に刊行した。さらに掌蹠角化症について指定難病疾病追加の作業を進め申請が終了した。

ゴーリン症候群、カウデン症候群

ゴーリン症候群とカウデン症候群について REDCap システムを用いたレジストリ構築の作業を進めた。また、全国疫学有病者二次調査結果情報の管理およびさらなるデータ収集をめざし倫理審査を進めている。

疣贅状表皮増殖異常症

疣贅状表皮発育異常症診療ガイドライン作成の学会承認を得、プラットフォームを作成した。疣贅状表皮発育異常症と診断された 1 例につき遺伝子診断を行ったが、病的変異は同定されなかった。

統計学的検討・REDCap システムを用いたレジストリ構築

コケイン症候群と家族性良性慢性天疱瘡について REDCap の画面を構築しデータ収集を実施できる為の準備を行った。また、複数の稀少疾患のレジストリを REDCap で実施する為の統合環境についての案を作成した。実データの収集については、それぞれの疾患について倫理委員会の承認を得られた後に開始する予定となっている。

研究の実施経過：

「研究の目的」で挙げた本研究班で研究する皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患、8疾患群（22疾患）について、令和 2 年度に施行した厚生労働省政策研究を中心とした各種の臨床研究の実施経過の概略を、以下に述べる。

まず、全期間を通じて、厚生労働省担当者・医療関係者への医療情報提供や医療関係者・患者からの遺伝子診断の依頼などで厚生労働省政策に貢献した。また、日本皮膚科学会などと連携し、全疾患について診断基準と重症度分類を改定・更新した。また、複数の疾患について、患者・家族のQOLを含めた全国疫学調査などの疫学研究をさらに進めた。これらの疫学調査の結果を含めて、医療統計学を専門とする研究分担者の新谷歩先生の指導のもと、REDCapシステムを用いたレジストリを作成・拡充した。同時に、生体資料などのレポジトリの作成・拡充を進めた。また、新谷歩先生や川上民裕先生の指導のもと各種統計的検討も進めた。

さらに、多くの疾患で臨床ガイドラインの作成を開始し、特に化膿性汗腺炎、掌蹠角化症、穿孔性皮膚症の 3 疾患については、日本皮膚科学会と連携して診療ガイドライン作成を進め和文および英文論文として公開した。この 3 疾患について指定難病疾病追加の作業を進めた。

しかしながら、それぞれの疾患群、疾患において、その実施経過は異なるので、以下に、個々の疾患について、その実施経過を詳細に記載する。

コケイン症候群（CS）

本年度も、コケイン症候群(CS)について、厚生労働省担当者や医療関係者などへの医療情報提供などで指定難病としての厚生労働省政策に関連する作業を行った。また、本年度も患者皮膚由来培養線維芽細胞を用いてDNA修復を指標にした細胞学的解析、CS遺伝子についての遺伝学的解析を行った。さらに、XP・CS

診断センターを維持し、患者会の援助も継続した。

家族性良性慢性天疱瘡とダリエ病

家族性良性慢性天疱瘡について、厚生労働省担当者、医療関係者などへの医療情報提供などで指定難病としての厚生労働省政策に関連する作業を行った。

家族性良性慢性天疱瘡とダリエ病についてエビデンスレベルの評価とクリニカルクエスチョンに基づいたHHDとDDの診療ガイドライン策定のために、両疾患で共通する新規治療について一般的治療法とともに評価し、病態の解明につながる知見や将来的な課題について検証した。

化膿性汗腺炎

化膿性汗腺炎の疫学調査を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QOL調査の参加の可否を訊ねた。さらに2次アンケートにて患者の背景、QOLについて調査した。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、重症度分類は以前に行った調査で海外の報告を参考に作成したものを使用した。

QOLの調査は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Dermatology Life Quality Index(DLQI)を用いた。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、各施設で回収した。また、重症度などとの関連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いた。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、集積し解析した。

SF-36v2の各要素：身体機能、日常役割機能(身体)、体の痛み、全体的健康観、活力、社会生活機能、日常生活機能(精神)、心の健康、(それぞれ最低点0点、最高点100点)はNBS(国民標準値に基づいたスコアリング Norm-based Scoring)得点で算出した。国民標準値を基準として、その平均値が50点、標準偏差が10点となるように換算し計算した。その上で各要素の点数を統計学的に解析した。国民標準値は2017年のものを用いた。

SF-36v2の下位尺度と国民標準値との比較はZ検定を用いた。DLQIと重症度の相関はスピアマンの順位相関係数を用いた。統計ソフトはGraphPad Prism8(GraphPad Software Inc. La Jolla, CA, USA)を用いた。p<0.05を有意差ありと判断した。

この間、化膿性汗腺炎について、診療ガイドライン作成委員会を立ち上げて、日本皮膚科学会と連携して診療ガイドラインを作成し日本皮膚科学会雑誌に刊行した。さらに化膿性汗腺炎について指定難病疾病追加の作業を進め申請が終了した。

自己炎症性皮膚疾患

1) シュニッツラー症候群の全国疫学調査(一次、二次)のまとめを皮膚科学会で発表した。ストラスブルール基準に基づいた診断基準に異論は出なかったが、IgM高値があっても単クローン性が検討されていない症例が少なくなかった。また、少量ステロイド内服で維持されている症例が多いが、血液悪性腫瘍の発生を含め長期経過をフォローする必要がある。

2) GCDの全国疫学調査(二次)で回答のあった症例とその後学会発表された症例を合わせ4施設12例についてまとめた。男性4例、女性8例と女性に多く、発症年齢は24-84歳(平均67歳)と60歳以上の高齢者が75%を占めた。皮疹は下肢に多いものの全身に見られ、水疱や紅斑を示すものが多い。病理検査では半数に水疱を認め、表皮内水疱と表皮下水疱が同数であり、液状変性も半数に認めた。蛍光抗体直接法では全例に表皮基底膜部に顆粒状のC3沈着を認めた。治療としてはプレドニゾロン内服、ステロイド外用、DDSなどが使用されたが、半数に再燃が見られた。

3) NNSの概念を広げ、海外からCANDLEやJMP、PRAASとして報告されている症例をあわせて一つの疾患として診断できる改定診断基準案について、昨年を引き続き国際アレルギー学会で報告した。

4) 高齢発症の再発性炎症性疾患について、シュニッツラー症候群が疑われ相談があったが、再発性軟骨炎とむしろスイート症候群に近い皮膚症状から、最近報告されたVEXAS症候群を疑い、UBA1遺伝子について解析中である。

穿孔性皮膚症

穿孔性皮膚症の診断基準に準じた症例を集積し、穿孔性皮膚症の重症度分類に準じた中等症から重症の疾患を集積して検討した。特に後天性反応性穿孔性膠原線維症が実臨床では多く遭遇するので注目した。後天性反応性穿孔性膠原線維症はそう痒を伴うことが特徴的である。一方、中枢性の搔痒は、内因性オピオイドの関与が指摘されている。確定診断のために施術した皮膚生検標本を使用し、搔痒と関連深い内因性オピオイドである、 μ オピオイド受容体、Dynorphin、 κ オピオイド受容体、 β Endorphinの免疫

組織化学染色を施行した。

本臨床研究を開始するにあたり、倫理面への配慮として、本研究に関するプロトコールを作成し、東北医科薬科大学医学部倫理委員会に申請して承認を得た。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、照会する。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。

この間、穿孔性皮膚症について、診療ガイドライン作成委員会を立ち上げ、日本皮膚科学会と連携して診療ガイドラインを作成し和文および英文論文として日本皮膚科学会雑誌およびJournal of Dermatologyに刊行した。さらに、穿孔性皮膚症について指定難病疾病追加の作業を進め申請が終了した。

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、病因を解明した。GNAQ 遺伝子異常を含んだ遺伝子異常検討の解析を進めた。

上記の疾患に加えて、橋本班で研究を進めている複数の疾患について統計学的検討を担当し貢献した。

掌蹠角化症

本年度は新たに掌蹠角化症の10疾患を追加して検討を加えた。また、掌蹠角化症について、診療ガイドライン作成委員会を立ち上げて、日本皮膚科学会と連携して診療ガイドラインを作成し、和文論文として日本皮膚科学会雑誌に刊行した。英文論文は現在 Journal of Dermatology に投稿中である。さらに掌蹠角化症について指定難病疾病追加の作業を進め申請が終了した。

ゴーリン症候群、カウデン症候群

ゴーリン症候群とカウデン症候群について REDCap システムを用いたレジストリ構築の作業を進めた。また、情報管理のための EDC の構築が進んでいる。この間、全国疫学有病者二次調査結果情報の管理およびさらなるデータ収集を含む臨床研究開始のため倫理審査を進めた。

疣贅状表皮増殖異常症 (EV)

EV 診療ガイドライン作成は国内外の文献を渉猟し、エビデンスレベルに基づいた診断、治療のレイアウトを考慮した。

遺伝子診断：EV と臨床診断された患者あるいはその家族から末梢血を採取し、ゲノムDNAおよび全RNAを抽出し、EV の原因遺伝子として同定されている8つの遺伝子 (TNC6、TMC8、RHOH、CORO1A、IL-7、MST-1、DOCK8、CIB1) について、遺伝子変異検索を行った。遺伝子変異検索は弘前大学医学部倫理委員会の承認を受け、被験者のインフォームドコンセントを得たうえで、ヘルシンキ宣言に則り行われた。

統計学的検討・REDCap システムを用いたレジストリ構築

レジストリのデータ収集システム「REDCap」の利用について検討する為、具体的なレジストリ収集項目として、コケイン症候群、及び家族性良性慢性天疱瘡の臨床調査票についてのレビューを行い「REDCap」を使用して症例報告書を構築した。構築したシステムに対して実運用が可能かの検討を行う為に、テストデータを登録し、入力や運用についての検討も実施した。

研究成果の刊行に関する一覧表：別添5のとおり

研究成果による知的財産権の出願・取得状況：「該当なし」

研究により得られた成果の今後の活用・提供：

令和2年度に、本研究班が研究対象とする皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患、8疾患群 (22疾患) について、厚生労働省政策研究を中心にさまざまな臨床研究を進めた。これらの臨床研究によって得られた成果の今後の活用・提供について以下に総括する。

1年間の全研究期間を通じて、現在本研究班が中心に対応している2種の指定難病を中心に多くの疾患について、厚生労働省担当者、医療関係者への医療情報提供、医療関係者・患者からの遺伝子診断は治療法に関する対応などで厚生労働省政策に貢献できた。この経験を、今後さらに高度の厚生労働省政策の貢献に活用する。特に、現在、指定難病疾病追加を申請している化膿性汗腺炎、掌蹠角化症、穿孔性皮膚症が指定難病に追加された際は、今までの指定難病への対応で培った経験を今後これらの疾患に活用できる。

また、すべての疾患について日本皮膚科学会などと連携し診断基準と重症度分類を作成・改定し、ほぼ完成した診断基準・重症度分類を作成することができた。これらの診断基準・重症度分類はそれらの疾患の疫学調査や実地診療などに活用できる。さらに、これらの診断基準・重症度分類は、現在の指定難病のコケイン症候群と家族性良性慢性天疱瘡に加えて、上記3疾患が来年度指定難病に追加された場合に、その疾患の政策に活用できる。

また、すべての疾患について日本皮膚科学会などと連携し診断基準と重症度分類を作成・改定し、ほぼ完成した診断基準・重症度分類を作成することができた。これらの診断基準・重症度分類はそれらの疾患の疫学調査や実地診療などに活用できる。さらに、これらの診断基準・重症度分類は、現在の指定難病のコケイン症候群と家族性良性慢性天疱瘡に加えて、上記3疾患が来年度指定難病に追加された場合に、その疾患の政策に活用できる。

また、すべての疾患において全国疫学調査などの疫学研究がほぼ完了した結果、我が国の患者状況を把握することができた。この情報は、以下に述べるREDCapシステムを用いたレジストリ構築に活用するだけでなく、今後の実地診療、臨床研究や厚生労働省政策に活用できる。

さらに、多くの疾患について臨床ガイドラインの作成を開始した。特に、化膿性汗腺炎、掌蹠角化症、穿孔性皮膚症については、日本皮膚科学会と連携して診療ガイドラインを完成し、和文および英文として公開することができた。これらの診療ガイドラインは、厚生労働省政策のために活用できるだけでなく実地診療にも提供される。

さらに化膿性汗腺炎、掌蹠角化症、穿孔性皮膚症についてはすでに指定難病疾病追加の申請が終了した。これらの疾患が指定難病に追加されることはそれぞれの疾患の患者の福音となる。

指定難病のコケイン症候群と家族性良性慢性天疱瘡およびゴーリン症候群とカウデン症候群のREDCapシステムを用いたレジストリは、今後の本研究班の研究だけでなく、多くの施設の臨床研究や厚生労働省政策事業に提供される。この経験は、上記4疾患以外の疾患についても、将来のREDCapシステムを用いたレジストリ作成に活用される。拡充された生体資料などのレポジトリも今後の多くの研究に提供される。

しかしながら、研究経過や研究成果は各疾患群で大きく異なるので、その考察も各疾患で研究により得られた成果の今後の活用・提供も異なる。以下に、各疾患群および各疾患について研究により得られた成果の今後の活用・提供について詳細に記載する。

コケイン症候群 (Cockayne syndrome ; CS)

今後も引き続きCS診断センターを維持していく予定であり、このCS診断センターの活動はCS患者の診断、患者・家族のQOL向上に寄与すると思われる。CS患者の初診症例、再診症例の受診控えがないようにCOVID-19蔓延の早期の終息に期待したい。

来年度以降も引き続きCS症例を蓄積してCS各群における遺伝型・表現型関連を検討することは本疾患の診断と早期治療に寄与すると思われる。REDCapを用いたCS患者レジストリシステムはすでにテンプレートが完成しており、来年度からの本格的なCS症例のレジストリの稼働に役立つと思われる。CS患者家族会の発展に寄与できるようなサポート体制も引き続き行っていく。

家族性良性慢性天疱瘡とダリエ病

近年、治療の進歩のためにオープンな診療ガイドラインの存在が求められており、症例報告のエビデンスに着目し、さらに、新規治療薬の作用点を手掛かりにして、発症のキー分子を探索する方向性が重視されている。家族性良性慢性天疱瘡とダリエ病についても、個別ガイドラインを並行して策定することによって、類縁疾患に対する新規治療の効果の比較などが可能となり、より効率的なアプローチとなるのではないかと考えられた。

化膿性汗腺炎

化膿性汗腺炎患者のQOLをアンケート調査により調査した結果、DLQIとSF-36v2のQoL尺度で、化膿性汗腺炎患者のQOLが低いことが判明した。この結果から、今後、入浴など日本人の生活習慣に基づいた調査が必要であることが示唆されたと考える。この結果も含めて、今後、本邦におけるエビデンスを収集し、日本における化膿性汗腺炎に特化した治療を行うことを目指す。

自己炎症性皮膚疾患

顆粒状C3皮膚症についての全国皮膚科疫学調査の二次調査の情報を集計・解析した結果を提供することは、今後の本疾患の疫学調査ならびに病態解明研究に寄与する。また、顆粒状C3皮膚症のレジストリと

生体試料のレポジトリの構築を進めており、その情報とサンプルを提供することは今後の臨床的、基礎的研究に寄与する。

また本研究の結果をデータベースや論文として公開することで、それらの情報を皮膚科領域での自己炎症性皮膚疾患（WCS、スイート病、シュニッツラー症候群、GCD、CAPS、BS、TRAPS、NNS、PAPA 症候群）の概念の認識そして最適な医療提供に活用できる。

穿孔性皮膚症

キルレ病、穿孔性毛包炎、反応性穿孔性膠原症、蛇行性穿孔性弾力線維症の4疾患およびこれらの疾患を包括した穿孔性皮膚症は、稀な疾患として対応され、十分な考察が行われてこなかった。しかし、実臨床ではしばしば遭遇し、治療に難渋する高度の皮疹や著明な痒みなどが、患者のQOLを著しく低下させている。本皮膚症班における臨床的検討によって、穿孔性皮膚症の発症機序が解明され、必要な検査や効果的な治療法が明らかになることは、エビデンスに基づいた穿孔性皮膚症の診療へと繋がると考える。

ステージ・ウェーバー症候群における遺伝子異常の検討、特にすでに獲得された標本のGNAQ遺伝子変異を検証することは、本疾患の病態解明・診断・治療法の確立へのアプローチとなる。

掌蹠角化症

本研究班における掌蹠角化症の臨床的研究により得られた成果、および作成した診療ガイドラインを活用して、今後の掌蹠角化症診療に役立てたい。

ゴーリン症候群・カウデン症候群

本研究班で行うゴーリン症候群・カウデン症候群の研究では既存情報のみを用いるため、患者の直接的な利益は生じないが、得られた研究成果を還元することにより、患者に間接的な利益が期待される。

疣贅状表皮増殖異常症(EV)

EVは非常にまれなため遺伝子変異検索症例を収集するのが困難であるが、診断されていない症例が潜在していると考えられる。そのため本疾患のさらなる研究のため弘前大学で遺伝子診断を行うことは有用と思われる。また、診療ガイドラインもまだ作成されていないため、本研究班でEBの診療ガイドラインを作成することは本疾患の本邦における診断と治療の進歩に大いに寄与すると思われる。

統計学的検討・REDCapシステムを用いたレジストリ構築

希少疾患の場合でもREDCapを使用したデータ収集システムが有用であること示唆された。特に、症例が少なく、日本全国におよぶ希少疾患データ収集・管理における運用側の業務負担を軽減する為にREDCapが有用であると思われる。

2. 厚生労働科学研究費補助金研究報告書表紙 (別添1のとおり)
3. 厚生労働科学研究費補助金研究報告書目次 (別添2のとおり)
4. 厚生労働科学研究費補助金総括研究報告書 (別添3のとおり)
5. 厚生労働科学研究費補助金分担研究報告書 (別添4のとおり)
6. 研究成果の刊行に関する一覧表 (別添5のとおり)
7. 研究成果による特許権等の知的財産権の出願・登録状況
8. 健康危険情報
9. 厚生労働科学研究費における倫理審査及び利益相反の管理の状況に関する報告 (参考: 別添6)