

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4年5月27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

交付決定日及び文書番号：令和3年5月31日 科学院発 第178号

補助事業名 : 令和3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(20FC1026)

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

国庫補助金精算所要額 : 金16,935,000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4,538,000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

以上

1. 研究概要の説明

(1) 研究者別の概要

所属機関・部署・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) 研究開発の総括、事務局として研究分担者と連絡、班会議の開催、ホームページの維持。 (成果の概要) 事務局として各種の連絡作業を行い、研究分担者、研究協力者などの研究を補助し、オンラインの総会(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 REDCap システムを用いたレジストリ構築の援助をした。さらに、各種疾患の診療ガイドライン作成のため日本皮膚科学会との連携を諮った。各種疾患の指定難病の疾病追加申請の作業を補助した。ホームページを管理し定期的に更改した。	令和3年 4月1日 ～ 令和4年 3月31日	7,227,000円	4,538,000円
大阪医科薬科大学 医学部 皮膚科学 教授	森脇 真一	(分担項目) コケイン症候群の患者診断、診療ガイドライン策定と患者レジストリー作成。 (成果の概要) 2例のCS疑い患者を解析し、1例のCS-Aを同定した。診断フローチャートの minor change を行い、REDCap によるレジストリー入力は準備中である。	令和3年 4月1日 ～ 令和4年 3月31日	950,000円	0円
岐阜大学大学院 医学系研究科 教授	岩田 浩明	(分担項目) 家族性慢性良性天疱瘡 ダリエ病 (成果の概要) 家族性慢性良性天疱瘡・ダリエ病の診療ガイドラインの作成で、クリニカルクエスチョンの選出および推奨度評価を実施。対応した推奨文の作成を始めた。	令和3年 7月1日 ～ 令和4年 3月31日	950,000円	0円
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 (成果の概要) 化膿性汗腺炎患者の生活の質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、統計学的に解析し患者は平均的な日本人と比べて	令和3年 4月1日 ～ 令和4年 3月31日	950,000円	0円

		生活の質が障害されていることが示された。さらに生活習慣が病態や生活の質に影響をしているかを調べるために食習慣や入浴習慣に関するアンケート調査を行っている。			
兵庫医科大学 医学部 皮膚科学 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) シュニッツラー症候群について文献検索などでさらに症例を集積し、AMED による多施設医師主導治験の採択に繋がった。顆粒状 C3 皮膚症についても症例を増やし、新鮮検体の解析を行なった。スイート病に関連し、VEXAS 症候群の遺伝子解析を行なった。西小森班と連携し、中條・西村症候群の診断基準庵の改定とガイドライン策定を進めた。中條・西村症候群疑いの成人例について新たなエキソーム解析を開始した。	令和 3 年 4 月 1 日 ～ 令和 4 年 3 月 31 日	950,000 円	0 円
東北医科薬科大学 医学部皮膚科学 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（井上班）」と連携。 以上の疾患研究に加えて、統計学・生物統計学担当。 (成果の概要) 前年度に完成した穿孔性皮膚症（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）の診療ガイドラインを使用して、詳細な疫学調査の解析を進めて、これらの疾患の本邦の患者の実態と病因解明を進めた。反応性穿孔性膠原症の特徴であるそう痒に注目し、内因性オピオイドの関与を検討した。スタージ・ウェーバー症候群については遺伝子解析を進めた。 各種疾患について、統計学・生物統計学を行った。	令和 3 年 4 月 1 日 ～ 令和 4 年 3 月 31 日	950,000 円	0 円

大阪大谷大学 薬学部 臨床薬理学講座 教授	米田 耕造	(分担項目) 掌蹠角化症	令和3年 4月1日 ～ 令和4年 3月31日	950,000円	0円
		(成果の概要) 掌蹠角化症診療ガイドラインを作成した。			
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) 皮膚家族性腫瘍症候群(母斑性基底細胞癌症候群、Cowden病など)	令和3年 4月1日 ～ 令和4年 3月31日	850,000円	0円
		(成果の概要) おおむね順調。			
弘前大学 医学部 皮膚科 准教授	中野 創	(分担項目) 疣贅状表皮発育異常症の遺伝子診断と診療ガイドラインの作成。	令和3年 4月1日 ～ 令和4年 3月31日	850,000円	0円
		(成果の概要) 疣贅状表皮発育異常症が疑われた4症例の遺伝子変異解析を行い、1例でTMC8遺伝子に病的変異を同定した。ガイドライン作成に要する情報収集を行い、概要を作成した。			
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3年 4月1日 ～ 令和4年 3月31日	500,000円	0円
		(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が得られた。			

(2) 研究実施日程

研究代表者 橋本 隆

研究実施内容	実 施 日 程											
	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	1月	2月	3月
<ul style="list-style-type: none"> ・研究の総括 ・研究者と連絡 ・各種書類の作成 ・関係学会・厚生労働省との連携 ・ホームページの維持 ・班会議出席(令和3年10月26日) 												

研究分担者 森脇 真一

研究実施内容	実 施 日 程											
	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	1月	2月	3月
<ul style="list-style-type: none"> ・コケイン症候群の患者診断、診療ガイドライン策定と患者レジストリー作成 ・班会議出席(令和3年10月26日) 												

研究分担者 古村 南夫

研究実施内容	実 施 日 程											
	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	1月	2月	3月
<ul style="list-style-type: none"> ・家族性良性慢性天疱瘡の診断基準・重症度分類の改定、政策的提言(本研究班が主体となって研究している指定難病としての作業を進める) ・診療ガイドラインの作成(最終のガイドライン作成が遅延している。2年目末までに終了することを目標とする) ・レジストリ・レポジトリの充実(すでにREDCapシステムに委嘱して作業を進めている)(3年を通して症例の渉猟を行う) 												

研究分担者 岩田 浩明

研究実施内容	実 施 日 程											
	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	1月	2月	3月
<ul style="list-style-type: none"> ・家族性良性慢性天疱瘡・ダリエ病の診療ガイドラインの作成 ・クリニカルクエスチョンの選出 ・推奨度評価の決定 ・推奨文の作成 ・班会議出席(令和3年10月26日) 				←								→
				←					→			
								←		→		
									←		→	
							↔					

研究分担者 葉山 惟大

研究実施内容	実 施 日 程											
	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	1月	2月	3月
<ul style="list-style-type: none"> ・化膿性汗腺炎患者の生活の質の調査 ・化膿性汗腺炎患者の生活習慣の調査 ・班会議出席(令和3年10月26日) 	←											→
	←											→
							↔					

研究分担者 金澤 伸雄

研究実施内容	実 施 日 程											
	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	1月	2月	3月
<ul style="list-style-type: none"> ・ウェーバークリスチャン症候群、スイート病とシュニツラー症候群、顆粒状C3皮膚症の症例集積と診断基準案の妥当性の検討 (VEXAS症候群の遺伝子解析を含む) ・西小森班と連携し、中條・西村症候群をはじめとする5疾患の診断基準と重症度分類の見直し、ガイドライン策定 ・中條・西村症候群疑い例の遺伝子解析 ・班会議出席(令和3年10月26日) 	←											→
	←											→
	←											→
							↔					

(3) 研究成果の説明

研究の目的：本研究班「皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究」班の目的は、研究代表者の大阪市立大学の橋本隆の総括のもと、9名の研究分担者と多くの研究協力者により、厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）の一環として、皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患、8疾患群、22疾患について厚生労働省政策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22疾患のうち、本研究班が主体的に研究する疾患は、（1）コケイン症候群（CS）（指定難病：告示番号：192）、（2）家族性良性慢性天疱瘡（HHD）（指定難病：告示番号：161）、ダリエ病（DD）、（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、計8疾患群、全16疾患である。これらの疾患のうち、指定難病に指定されているコケイン症候群と家族性良性慢性天疱瘡については各種の指定難病としての政策的作業も進める。

さらに、上記の4種の自己炎症性皮膚疾患以外の、中條・西村症候群（NNS）（告示番号：268）、クリオピリン関連周期熱症候群（CAPS）（告示番号：106）、ブラウ症候群（BS）（告示番号：110）、化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・瘰癧（PAPA）症候群（告示番号：269）、TNF受容体関連周期性症候群（TRAPS）（告示番号：108）の全身性の遺伝性自己炎症性疾患、5疾患については、この5疾患を主体的に研究する研究班「自己炎症性疾患とその類縁疾患の全国診療体制整備、重症度分類、診療ガイドライン確立に関する研究班（西小森班）」と連携して皮膚科的な見地から研究を進める。さらにスタージ・ウェーバー症候群（告示番号：157）についても、本疾患を主体的に研究する研究班、「稀少てんかんに関する包括的研究班（井上班）」と連携して皮膚科的な見地から研究を進める。

疣贅状表皮増殖異常症は、「原発性免疫不全症候群の診療ガイドライン改訂、診療提供体制・移行医療体制構、データベースの確立に関する研究班（森尾班）」が研究する原発性免疫不全症候群（告示番号：65）のなかの1疾患であるが、皮膚症状が主体であるため本研究班で主要な研究を進める。

令和3年度の目的としては、まず一年間を通じて、厚生労働省担当者・医療関係者・患者への医療情報提供などで厚生労働省政策に貢献する。また、上記22疾患について、日本皮膚科学会などの関連学会と連携して診断基準と重症度分類を作成・改定する。より詳細な疫学調査が必要な疾患について、作成した診断基準と重症度分類を利用したアンケート票送付などにより、患者の実態や患者・家族のQOL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、多くの疾患、特に、家族性良性慢性天疱瘡、ダリエ病、コケイン症候群、疣贅状表皮発育異常症などについて、日本皮膚科学会などと連携して臨床ガイドラインを作成し、和文・英文の論文として公開する。また、昨年度、指定難病の疾病追加申請を行ったが採択されなかった化膿性汗腺炎、掌蹠角化症、反応性穿孔性皮膚症については、さらに詳細な全国調査を進めて全国の患者実態を確認した後、再度の指定難病の疾病追加申請を目指す。

本研究班の一つの特徴は、医療統計学の専門家である、大阪市立大学医療統計学の新谷歩先生、太田恵子先生のご援助と研究協力者の立石千晴先生の参画でREDCapシステムを用いたレジストリを構築できることである。

しかしながら、研究の目的は各疾患群、疾患の間で若干異なるので、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3年度の研究目的を詳細に記載する。

指定難病であるコケイン症候群（Cockayne syndrome；CS）にかんしては、まず指定難病としての政策的作業を進める。また、CSの早期確定診断はCS患者の治療法の決定、患者およびその家族のQOL向上に寄与するため重要である。そのため、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）の早期診断のため、全国からの依頼を受けて、患者検体を用いて解析検査を継続している。また、令和3年度も森脇真一先生が開設したXP・CS診断センターを維持し、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のうち、指定難病である家族性良性慢性天疱瘡について指定難病としての政策的作業を進める。また、本年度は、家族性良性慢性天疱瘡について日本皮膚科学会と連携して診療ガイドライン作成を進める。同時にダリエ病についても診療ガイドライン作成を進める。家族性良性慢性天疱瘡とダリエ病の治療はいまだ確立したものはないが、診療ガイドライン作成を進める中で、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・外用療法薬物療法、レーザー・手術療法、症状悪化の予防的措置などの有効性を検討する。特に、新規の薬物療法および予防的措置としての外用薬や制汗機器の最新知見について検討する。さらに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。

化膿性汗腺炎の本年度の目的の一つは、本邦における化膿性汗腺炎患者の実態を調査するためにさらに詳細な全国疫学調査を行うことである。以前の疫学調査では、化膿性汗腺炎患者の実態調査と患者の Quality of Life (QOL) を行い、患者 QOL が著しく障害されていることが判明した。本年度の調査では化膿性汗腺炎患者の皮疹の悪化原因としての生活習慣、特に食生活と入浴習慣についてアンケート調査を行う。さらに、指定難病の疾病追加申請において審査員の指摘があった化膿性汗腺炎患者の詳細な実態を確認するため、全国実態調査の患者実態の結果をさらに詳細に検討し、再度の指定難病の疾病追加申請を目指して作業を進める。

各種自己炎症性疾患のうち、本研究班が主体となって研究する自己炎症性皮膚疾患であるウェーバー・クリスチャン症候群 (WCS)、スイート病、シュニッツラー症候群、顆粒状 C3 皮膚症について、本邦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。また、シュニッツラー症候群についてはカナキヌマブを用いた多施設医師主導治験に役立てるための症例を集積する。顆粒状 C3 皮膚症については新鮮検体を用いた解析により局所での補体活性化を検証し疾患概念を確立するため、さらに症例と各種検体を集積する。すでに指定難病に指定されている中條・西村症候群 (NNS)、TNF 受容体関連周期性症候群 (TRAPS)、クリオピリン関連周期熱症候群 (CAPS)、ブラウ症候群 (BS)、化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・アクネ (PAPA) 症候群の 5 疾患については、主たる研究班である「自己炎症性疾患とその類縁疾患の診断基準、重症度分類、診療ガイドライン確立に関する研究班 (西小森班)」と連携して診断基準・重症度分類・診療ガイドラインの改定・策定を行う。また、各種の未診断症例について詳細な遺伝子診断法を施行し、最終的な診断を行う。

穿孔性皮膚症は経表皮性排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。そのため、本年度の研究目的の一つは、穿孔性皮膚症の発症機序、特にそう痒み発症機序の解明の検討を進めて臨床に役立てることである。また、昨年度、診療ガイドライン委員会 (穿孔性皮膚症班と命名) を結成し、日本皮膚科学会と連携して和文と英文の反応性穿孔性皮膚症の診療ガイドラインを作成した。その後、指定難病の疾病追加申請を行ったが、採択されなかった。そのため評価委員の評価に従い更に全国調査を進め、全国の患者の実態を明らかにした上で、再度、指定難病の疾病追加申請を行う。スタージ・ウェーバー症候群については、「希少難治性てんかんのレジストリ構築による総合的研究班 (井上班)」と連携して診断基準・重症度分類の検証を進める。

掌蹠角化症の研究目的は、その実態解明と新規薬物治療の開発である。昨年度までに、まず、先天性爪甲硬厚症の全国疫学調査を行い、その後、掌蹠角化症の一次全国疫学調査も実施した。さらに、掌蹠角化症の診断基準と重症度分類を作成した。また、EBM の手法を用いて、掌蹠角化症の診療・治療についても検討を加えてきた。前年度は、診療ガイドライン作成委員会を組織し、日本皮膚科学会と連携して、和文と英文の掌蹠角化症の診療ガイドラインを作成した。令和 3 年度は、今までの研究結果をまとめ、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、昨年度、掌蹠角化症の診療ガイドライン作成後、指定難病の疾病追加申請を行ったが、採択されなかった。そのため評価委員の評価に従い、更に詳細な全国調査により全国の患者の実態を明らかにした上で、再度、指定難病の疾病追加申請を行う。

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。また医療統計学の新谷歩先生、太田恵子先生の指導のもと、研究分担者の鶴田大輔先生と研究協力者の立石千晴先生が中心となって、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。

疣贅状表皮発育異常症（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。令和3年度は、令和2年度に組織したEVガイドライン作成委員会により、日本皮膚科学会と連携して、EV診療ガイドライン作成の作業を継続する。また、本邦におけるEVの診療実態を知る目的で全国調査も行う。さらに、本症の遺伝子診断も継続する。

上記の全ての疾患について、研究分担者の新谷歩先生と研究協力者の太田恵子先生、立石千晴先生のご指導のもと、各種の統計学的検討と世界標準とされているResearch Electronic Data Capture「REDCap」システムを用いたレジストリ構築し、希少難治性疾患のデータの収集・管理を行う。

研究結果の概要：令和3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、多くの疾患で、厚生労働省担当者・医療関係者・患者への医療情報提供、遺伝子診断を含めた各種の確定診断の施行、患者会のサポート、研究成果の学会や論文発表などで厚生労働省政策に貢献した。また、令和3年度も、日本皮膚科学会などと連携し、多くの疾患の診断基準と重症度分類を改定・更改した。さらに、今までに大多数の疾患においてアンケート票などを用いた全国疫学調査などの疫学研究を進めてきたが、一部の疾患では、さらに詳細な疫学調査を行い全国の患者の実態の把握を行った。

さらに、家族性良性慢性天疱瘡、ダリエ病、コケイン症候群、疣贅状表皮発育異常症を中心に多くの疾患で日本皮膚科学会と連携して診療ガイドラインの作成を進めた。来年度、日本皮膚科学会雑誌およびJournal of Dermatologyに診療ガイドラインを発表する予定である。また、昨年度診療ガイドラインを作成し、指定難病の疾病追加申請を行ったが採択されなかった化膿性汗腺炎、掌蹠角化症、穿孔性皮膚症の3疾患については、評価委員の指示に従い、さらに詳細な全国調査を進めて全国の患者の実態を明らかにした。その結果を加えて、来年度、再度指定難病の疾病追加申請を行う予定である。

レジストリ構築とレポジトリ作成に関しては、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、およびゴーリン症候群・カウデン症候群については、医療統計学を専門とする研究分担者の新谷歩先生のご指導のもと、REDCapシステムを用いたレジストリの充実を進めた。さらに、掌蹠角化症、顆粒状C3皮膚症、シュニッツラー症候群、疣贅状表皮発育異常症などについてもREDCapシステムを用いたレジストリ作成を開始した。同時に、診断検査を行った疾患を中心に、血液や生検皮膚などの生体資料などのレポジトリを拡充した。

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

コケイン症候群（CS）の紹介は、小児科から紹介された2例のみであった。その原因として新型コロナウイルス感染症の影響による受診控えが感られる。その2例について研究分担者の森脇真一先生が行った各種検索で、1例についてCSの確定診断をした。CS患者会の支援も継続したが、新型コロナウイルス感染症の影響で、交流会はウェブ開催となった。

家族性良性慢性天疱瘡、ダリエ病に関しては、指定難病である家族性良性慢性天疱瘡については、厚生労働省担当者・医療関係者などへの医療情報提供などで指定難病としての厚生労働省政策に関連する作業を行った。また、家族性良性慢性天疱瘡とダリエ病の両疾患の診療ガイドライン策定のために、一般的治療法と最新の治療法について、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評価を行った。まず、指定難病である家族性良性慢性天疱瘡病態の診療ガイドライン作成を開始し、現在、日本皮膚科学会と連携して日本皮膚科学会雑誌とJournal of Dermatologyへの掲載を目指している。来年度、ダリエ病についても診療ガイドライン作成と論文掲載を進める。さらに、家族性良性慢性天疱瘡、ダリエ病の両疾患について、本研究班と関連施設との連携により、遺伝子診断による確定診断を行った。

化膿性汗腺炎に関しては、患者の実態と患者の生活の質（QoL）のデータを解析統計学的に解析した。その結果、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。これらの結果を踏まえ、患者の生活習慣と本疾患の関係をさらに

詳しく調べるため、食生活と入浴習慣のアンケート調査を行っている。また、昨年度、化膿性汗腺炎の診療ガイドラインを作成し、指定難病の疾病追加申請を行ったが採択されなかった。そのため、評価委員の指示に従い、さらに詳細な全国調査を進めて全国の患者の実態を明らかにした。その結果を加えて、来年度、再度指定難病の疾病追加申請を行う予定である。

本研究班が主体的に研究する自己炎症性皮膚疾患のうち、シュニッツラー症候群についてはカナキヌマブを用いた多施設医師主導臨床試験に役立てるため症例の集積を行った。本研究のためのAMED研究費も採択されたため、来年度から実際の臨床試験を開始する予定である。顆粒状C3皮膚症については、全国疫学調査を継続し、全国の患者を渉猟した。その結果を、REDCapシステムを用いたレジストリとするための作業を開始した。また、顆粒状C3皮膚症の疾患概念の確立と補体活性化の機序を検討するため、渉猟した患者から、血液、血漿、生検皮膚、水疱内容、水疱底擦過サンプルなど採取した。一部の検体について各種のパイロット実験を開始したが、本格的な検索は来年度に進める予定である。また、未診断だった2症例について、E1ユビキチンリガゼをコードするUBAI遺伝子の体細胞モザイク変異を確認し、高齢になってスイート病様皮疹とともに再発性多発軟骨炎、間質性肺炎、大動脈炎、骨髄異形成症候群などの全身性炎症をきたすVEXAS症候群と診断した。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、中條・西村症候群の診断基準改定案を確定するとともに、診療ガイドラインの策定を進めた。

穿孔性皮膚症のうち、後天性反応性穿孔性膠原線維症におけるそう痒の発症機序について、 μ オピオイドおよび μ オピオイド受容体を中心に検討を継続した。また、昨年度、穿孔性皮膚症の診療ガイドラインを作成し、指定難病の疾病追加申請を行ったが採択されなかった。そのため、評価委員の指示に従い、全国調査における患者の実態をさらに詳細に検討した。その結果を加えて、来年度再度指定難病の疾病追加申請を行う予定である。また、スタージ・ウェーバー症候群に関しては、皮膚症状を呈する成人症例でGNAQ遺伝子解析と検証を継続した。

掌蹠角化症に関しては、前年度の令和2年度に作成した診療ガイドラインについてその妥当性と有用性を検討した。また、前年度に作成した診療ガイドラインをもとに掌蹠角化症の指定難病の疾病追加申請を行ったが採択されなかった。そのため、評価委員の指示に従い、さらに全国調査の結果を詳細に検討し全国の患者の実態を明らかにした。その結果を加えて、来年度再度指定難病の疾病追加申請を行う予定である。

ゴーリン症候群・カウデン症候群に関しては、今まで行ってきた全国調査結果を用いて、REDCapシステムによるレジストリ構築のための初期作業を行った。すなわち、多くの症例についての情報をえるために必要な倫理審査申請を進め、レジストリ構築のプラットフォームを作成した。

疣贅状表皮増殖異常症(EV)に関しては、臨床的にEVと診断された1例につき、8つの原因遺伝子について遺伝子診断を行い、病的変異を同定した。また、EVの診療ガイドライン作成のため日本皮膚科学会へガイドライン作成の申請を行い承認されたため、診療ガイドライン作成委員会を組織した。国内外にEVのガイドラインはなく、エビデンスレベルの高い診断治療論文は存在しないため、日本皮膚科学会と相談し、診療の手引きとして作成することとした。診療ガイドラインの疾患概略(目的、疾患概念、希少難治性、高発がん性)、診断基準(診断項目、鑑別診断)、重症度分類(皮疹面積、皮疹分布、合併症)、クリニカルクエスチョンについて検討を開始した。

統計的研究とレジストリ構築に関しては、研究分担者の新谷歩先生のご指導のもと、研究協力者の太田恵子先生と立石千晴先生が中心となって、まず、コケイン症候群、家族性良性慢性天疱瘡、ゴーリン症候群、カウデン症候群についてレジストリのデータ収集システム「REDCap」を利用してレジストリ構築を開始した。さらに、ダリエ病、顆粒状C3皮膚症、掌蹠角化症、疣贅状表皮発育異常症についても「REDCap」を利用してレジストリ構築作業を開始した。医療統計学の専門家である研究分担者の新谷歩先生と川田暁先生の指導の下に多くの疾患の臨床研究の結果について、統計的検討を進めた。

研究の実施経過： 上述の「研究の目的」に記載し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疾患の研究目的に沿って、令和3年度に施行した各種の研究に関する実施経過を以下に述べる。

まず、一年間を通じて、厚生労働省担当者・医療関係者への医療情報提供を行うこと、また、医療関係者・患者からの診断・治療法の問い合わせや遺伝子診断の依頼などに答えることで厚生

労働省政策に貢献した。また、本研究班で研究するすべての疾患について、日本皮膚科学会などと連携して、診断基準と重症度分類を改定・更新を行った。さらに、より詳細な実態調査が必要な複数の疾患について、患者の実態、患者・家族のQOL、生活習慣について全国疫学調査を行った。これらの疫学調査などの患者情報を用いて、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・拡充する。同時に、生体資料などのレポジトリの作成・拡充を進めた。また、医療統計学専門家である新谷歩先生や川上民裕先生の指導のもと、多くの疾患について、全国疫学調査の結果の各種統計的検討も進めた。

さらに、家族性良性慢性天疱瘡、ダリエ病、コケイン症候群、疣贅状表皮発育異常症を中心に多くの疾患で臨床ガイドライン作成の作業を行った。また、昨年度診療ガイドラインを作成し、指定難病の疾病追加申請を行ったが採択されなかった、化膿性汗腺炎、掌蹠角化症、穿孔性皮膚症の3疾患については、評価委員の指示に従い、さらに全国調査を進めて全国の患者の実態を明らかにした。この結果を加えて、来年度再度指定難病の疾病追加申請を行う予定である。

しかしながら、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)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、すなわち、厚生労働省担当者や医療関係者などへの医療情報提供などを行った。また、患者皮膚由来培養線維芽細胞を用いたDNA修復を指標にした細胞学的解析、CS遺伝子についての遺伝子解析などによる確定診断を継続した。さらに、XP・CS診断センターを維持し、CS患者会の援助も継続した。

家族性良性慢性天疱瘡とダリエ病のうち、指定難病である家族性良性慢性天疱瘡については、厚生労働省担当者、医療関係者などへの医療情報提供などで指定難病としての厚生労働省政策に関連する作業を行った。また、家族性良性慢性天疱瘡とダリエ病の両疾患の診療ガイドライン策定のために、一般的な治療法と最新の治療法について、エビデンスレベルの評価とクリニカルクエストに基づいた評価を行い、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。来年度、早期の診療ガイドライン作成を目指す。

化膿性汗腺炎について、化膿性汗腺炎は患者の生活の質(Quality of Life)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。前年度までの研究にて、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てきた。令和3年度は、化膿性汗腺炎の疾患と生活習慣との関連に関する疫学調査のため、新しいアンケート用紙を作成した。来年度、日本皮膚科学会の定める臨床研修施設(670施設)に発送する。また、前年度、化膿性汗腺炎の診療ガイドラインを作成し指定難病の疾病追加申請を行ったが採択されなかった。評価委員の指示に従い、令和3年度に、さらに詳細に全国調査を進めて全国の患者の実態を明らかにした。来年度、この結果を加えた上で、再度指定難病の疾病追加申請を行う。

自己炎症性皮膚疾患のうち、シュニツラー症候群についてはカナキヌマブを用いた多施設医師主導治験のため症例を集積した。顆粒状C3皮膚症については、その疾患概念の確立と発症機序の解明の検討に使用する新鮮な血液・皮膚検体の収集のため、症例を取集した。未診断例について各種の遺伝子検査を中心とする診断検査を施行した。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、中條・西村症候群などの診断基準改定案を確定するとともに、診療ガイドラインの策定を進めた。

穿孔性皮膚症に関しては、作成した診断基準と重症度分類を用いて、4種の穿孔性皮膚症の症例を集積して疫学的に検討した。穿孔性皮膚症はそう痒を伴うことが特徴的であるため、中枢性のそう痒との関与が想定されている内因性オピオイドの検討を行った。本臨床研究を開始するにあたり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。また、昨年度、穿孔性皮膚症の診療ガイドラインを作成し、指定難病の疾病追加申請を行ったが採択されなかったため、評価委員の指示に従い、さらに詳細な全国調査を進めて全国の患者の実態を明らかにした。来年度、この結果を加えた上で、再度指定難病の疾病追加申請を行う。ステージ・ウェーバー症候群では、特に顔面の色素斑をもつ患者を主体に、GNAQ遺伝子の遺伝子解析を進めた。さらに、統計専門家である川上民裕先生は、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行った。

掌蹠角化症については、症例の収集と全国疫学調査を継続した。また、関連施設と連携して遺伝子検査による診断確定の作業も行った。また、昨年度掌蹠角化症の診療ガイドラインを作成

し、指定難病の疾病追加申請を行ったが採択されなかったため、評価委員の指示に従い、さらに詳細な全国調査を進めて全国の患者の実態を明らかにした。来年度、この結果を加えた上で、再度指定難病の疾病追加申請を行う。

ゴーリン症候群とカウデン症候群について、さらに詳細な全国疫学調査を施行して全国の患者実態を把握した。この調査結果のデータ収集と管理を行うため、REDCap システムを用いたレジストリ構築を進めた。

疣贅状表皮増殖異常症(EV)に関しては、組織した診療ガイドライン作成委員会により診療ガイドライン作成を進めた。また、EV患者とその家族から末梢血を採取し、ゲノムDNAおよび全RNAを抽出し、EVの原因遺伝子として同定されている8つの遺伝子(TNC6、TMC8、RHOH、CORO1A、IL-7、MST-1、DOCK8、CIB1)について、遺伝子変異検索による確定診断を継続した。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ており、被検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遺伝子検査を行った。

本研究班で研究するすべての疾患の統計学的検討とレジストリ構築を行った。統計研究は医療統計専門家である新谷歩先生と川上民裕先生の指導のもと進めた。レジストリの構築は、研究分担者の新谷歩先生の指導のもと、研究分担者の太田恵子先生と立石千晴先生により、データ収集システム「REDCap」を利用して進めた。構築したシステムの実運用の可能性を検討するために、テストデータを登録し、入力や運用についても検討した。

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3年度に、本研究班が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。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年間の研究期間を通じて、現在本研究班が中心的に対応している2種の指定難病（コケイン症候群、家族性良性慢性天疱瘡）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。これらの成果と経験を、今後さらに高度な厚生労働省政策の貢献に活用する。特に、来年度に指定難病疾病追加を申請する予定の化膿性汗腺炎、掌蹠角化症、穿孔性皮膚症が指定難病に追加された際は、今後のこれらの疾患への対応について、今までの指定難病について培った経験を活用できる。

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
該当なし
8. 健康危険情報
該当なし
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)