

{

 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5年 5月29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	大阪公立大学
部署・職名	大学院医学研究科・特任教授
氏名	橋本 隆

交付決定日及び文書番号：令和4年 6月1日 科学院発 第495号

補助事業名 : 令和4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4年4月1日から令和5年3月31日まで
(3)年計画の(3)年目

国庫補助金精算所要額 : 金 19,227,000 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

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
大阪公立大 学・大学院医 学研究科・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 会議の連絡、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4年4月 1日～令和5 年3月31日	7,227,000 円	4,538,000 円
大阪医科薬 科大学・医学 部・教授	森脇 真一	(分担項目) コケイン症候群 (成果の概要) CS 診断センターを維持し、 CS 患者レジストリ登録は倫 理委員会の承認が得られ本 格稼働の段階となった。CS 診療 GL は仮案を改訂中である。	令和4年4月 1日～令和5 年3月31日	950,000 円	0 円
東海国立大 学機構・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 度評価を決定。対応した推 奨文を作成した。現在、皮膚 科学会の審議中である。	令和4年4月 1日～令和5 年3月31日	950,000 円	0 円
日本大学・医 学部・助教	葉山 惟大	(分担項目) 化膿性汗腺炎 (成果の概要) 化膿性汗腺炎の生活の質の 調査を昨年度から引き続き 行っている。食生活と入浴 習慣の調査を複数の施設に て行っている。入浴習慣は 健常人と患者では大きな違 いがなかった。症例数を増 やしてさらに解析をしてい	令和4年4月 1日～令和5 年3月31日	950,000 円	0 円

		く。また、日本大学医学部の職員、学生を対象に化膿性汗腺炎の有病率に関するアンケート調査を行った。その結果、有病率は4.6%であり、東洋人の有病率と大きな乖離があった。自己申告であるため膿瘍を伴う他の疾患が混在している可能性はあるが、軽症の患者が想定よりも多い可能性が示唆された。			
兵庫医科大学・医学部・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、AMED 神戸班と連携して全国の症例の実態についてまとめ、報告した。顆粒状C3皮膚症については昨年に引き続き新規症例を増やし、新鮮検体を用いた解析を進めた。またスイート病に関連し、臨床的にVEXAS症候群が疑われた新規症例について <i>UBA1</i> 遺伝子の体細胞変異を検討した。西小森班と連携し、中條・西村症候群と化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・アクネ症候群の診療ガイドラインの策定を行った。中條・西村症候群の2成人例を新たに遺伝子診断するとともに、未診断の成人例について体細胞変異を含めた変異の有無を検索中である。	令和4年4月1日～令和5年3月31日	950,000円	0円
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) 穿孔性皮膚症ガイドラインにもとづき、レジストリの項目立てについて準備中である。 スタージ・ウェーバー症候群の他班との連携（稀少てんかんに関する調査研究班）を維持している。	令和4年4月1日～令和5年3月31日	950,000円	0円

大阪大谷大学・薬学部・教授	米田 耕造	(分担項目) 掌蹠角化症	令和4年4月1日～令和5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にもとづき、レジストリの項目立てについて研究をおこなった。			
大阪公立大学・大学院医学研究科・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4年4月1日～令和5年3月31日	850,000円	0円
		(成果の概要) 研究班で定めた診断基準と重症度分類(案)の有用性検討の為に実施した二次アンケート調査を、次フェーズでのデータ収集のことも考えEDCシステム「REDCap」を用いて電子化を実施。			
弘前大学・医学部・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4年4月1日～令和5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診療の手引きの概要とCQ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。			
大阪公立大学・大学院医学研究科・教授	新谷 歩	(分担項目) 生物統計学, 疫学, データ管理・解析。統計研究担当。	令和4年4月1日～令和5年3月31日	500,000円	0円
		(成果の概要) 本研究班で対象としている疾患のデータ収集のため、EDC「REDCap」を使用したデータ収集画面を作成。「コケイン症候群」、「家族性慢性良性天疱瘡」の素案、「掌蹠角化症」の素案、「ゴーリン症候群、カウデン症候群」の二次アンケート調査画面の作成および入力、症例共通の一次調査画面の素案を作成。			

(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 												→	
													→
													→
													→
													→
								10/25					

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"> ・CS診断センターの維持 ・CS診断フロー、重症度分類の改訂検討 ・CS患者家族会の支援 ・班会議 												→	
													→
													→
								10/25					

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"> ・家族性慢性良性天疱瘡・ダリエ病の診療買い・ドラインの作成 ・REDCap データベース構築 ・班会議 									→			
										→		
								10/25				

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 ・化膿性汗腺炎の有病率の調査 ・班会議 												→
							10/25					

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"> ・AMED 神戸班と連携し、シュニツラー症候群の本邦症例をまとめる ・ウェーバー・クリスチャン症候群、スイート病、シュニツラー症候群、顆粒状 C3 皮膚症の症例を集積し診断基準案の妥当性を検討（VEXAS 症候群や中條・西村症候群疑い例、未診断例の遺伝子解析を含む） ・西小森班と連携し、中條・西村症候群と化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・アクネ症候群の診療ガイドラインを策定 ・班会議 							→						
													→
													→
								10/25					

研究分担者 川上 民裕

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"> ・穿孔性皮膚症ガイドラインにもとづき、レジストリの項目立てについて準備中である。 ・スタージ・ウェーバー症候群の他班との連携（稀少てんかんに関する調査研究班）を維持している。 ・班会議 												→
												→
								10/25				

研究分担者 米田 耕造

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"> ・掌蹠角化症診療ガイドラインにもとづき、レジストリの項目立てについて研究をおこなった。 ・班会議 												→
								10/25				

研究分担者 鶴田 大輔

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"> ・「ゴーリン症候群、カウデン症候群」の二次アンケート調査画面の作成協力 ・「ゴーリン症候群、カウデン症候群」データ化 ・班会議 						→						
												→
								10/25				

研究分担者 中野 創

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
・疣贅状表皮発育異常症の疫学調査、レジストリ構築、診断補助、診療ガイドライン作成 ・班会議												
							10/25					→

研究分担者 新谷 歩

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
・本研究班での対象疾患についての画面の作成 ・班会議												
							10/25					→

(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、研究代表者の大阪公立大学の橋本 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) (森脇真一先生担当)、(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) (岩田浩明先生担当)、(3) 化膿性汗腺炎(HS) (葉山惟大先生担当)、(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 (金澤伸雄先生担当)、(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 (川上民裕先生担当)、(6) 掌蹠角化症 (米田耕造先生担当)、(7) ゴーリン症候群、カウデン症候群 (鶴田大輔先生担当)、(8) 疣贅状表皮増殖異常症 (中野創先生担当) 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各種の厚生労働省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・瘡瘡 (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 (金澤伸雄先生担当)。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 (川上民裕先生担当)。

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4年度の目的としては、まず年間を通じて、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、本研究班で研究する上記の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。本邦の各疾患患者のより詳細な状況把握のため、第二次、第三次のアンケート票などを用いた全国疫学調査を行う。

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公立大学医療統計学教室教授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、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を構築できることである。本研究班で研究するすべての疾患について、上記の全国疫学調査の患者データも含めて REDCap システムを用いたレジストリ構築を進める。また、研究中に渉猟した患者の生体試料のレポジトリの作成・拡充も継続する。また、シュニッツラー症候群や家族性良性慢性天疱瘡などについて、AMED 研究費に応募し革新的な新規治療法の臨床研究を進める。

さらに、多くの疾患、特に、コケイン症候群、家族性良性慢性天疱瘡、ダリエ病、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診療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、以前指定難病の疾病追加申請が不採択となった化膿性汗腺炎、掌蹠角化症、反応性穿孔性皮膚症に加えて、ダリエ病、カウデン症候群、疣贅状表皮発育異常症などについて、詳細な全国調査により把握した全国の患者実態を含めた診療ガイドラインの改定を行い、指定難病の疾病追加申請を目指す。

最終的に、統計専門家である新谷歩先生と川上民裕先生による統計学的検討を加えて、多くの研究成果を学会および和文・英文論文として公開する。

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4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) に関しては、まず指定難病としての厚生労働省政策に貢献するための作業を進める。また、CS の早期確定診断のため、分担研究者の森脇真一先生が各種の診断検査を継続し、全国からの依頼を受けた患者検体を解析する。また、令和 4 年度も森脇真一先生が行っている CS 診断センターと CS 家族会の支援を継続する。

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厚生労働省政策に寄与する作業を進める。また、令和 4 年度は、家族性良性慢性天疱瘡とダリエ病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。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ていないが、診療ガイドライン作成を進める中で、各種の治療法の有効性を検討する。特に、新規薬物療法の候補の臨床試験の開始のために AMED 研究費に応募する。

化膿性汗腺炎の令和 4 年度の目的の一つは、本邦における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による第二次、第三次の全国疫学調査を行うことである。さらに、全国実態調査の患者実態の結果をさらに詳細に検討し、診療ガイドラインを改定し、今後、再度指定難病の疾病追加申請を目指す。

各種自己炎症性皮膚疾患のうち、本研究班が主体的に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、本邦の患者実態を明らかにするための全国疫学調査を施行し、診断基準・重症度分類・診療ガイドラインを策定・改定する。また、AMED 研究費に採択されたシュニッツラー症候群のカナキマブ治療については、研究協力者の神戸直智先生を中心に多施設医師主導治験を進める。顆粒状 C3 皮膚症については各種の新鮮検体を渉猟し、各種の解析により補体活性化機序を検討し、疾患概念を確立する。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。

穿孔性皮膚症については、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 疾患について、その発症機序、特に痒み発症機序の解明の検討を進めて今後の新規治療法の開発に役立てる。また、昨年度日本皮膚科学会と連携して作成した診療ガイドラインの改定を進める。その後、以前指定難病の疾病追加申請が不採択になったため、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。

掌蹠角化症の主な研究目的はその実態解明と診療ガイドライン作成と REDCap システムを用いたレジストリの構築である。以前実施した掌蹠角化症と先天性爪甲硬厚症の一次全国疫学調査を踏まえて、第二次、第三次の全国調査を実施する。さらに、以前作成した診療ガイドラインの改定を進め、掌蹠角化症の疾患概念をリファインする。また、昨年度、以前指定難病の疾病追加申請が不採択になったため、新しい患者実態把握のデータや改定した診療ガイドラインを用いて、再度指定難病の疾病追加申請を行う。

ゴーリン症候群・カウデン症候群については、その診断基準案と重症度分類および診療ガイドラインの改定を進める。また医療統計学の新谷歩先生の指導のもと、太田恵子先生、鶴田大輔先生、立石千晴先生が REDCap システムを用いたレジストリの構築を進める。その後、指定難病の疾病追加申請を目指す。

疣贅状表皮発育異常症 (EV) については、令和 4 年度は、日本皮膚科学会と連携して、EV 診療ガイドライン作成を進める。また、本邦における EV の患者実態把握のための全国調査と本症の遺伝子診断診断も継続する。

上記の全ての疾患について、研究分担者の大阪公立大学医療統計学教室教授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、立石千晴先生が中心となって、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 4 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、2 2 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サポート、患者会の支援、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4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した。また、より詳細な第二次、第三次の全国疫学調査を行い全国の患者の実態の把握を進めた。

さらに、すでに作成した化膿性汗腺炎、掌蹠角化症、穿孔性皮膚症の診療ガイドラインの改定を進め、あらた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、日本皮膚科学会と連携して診療ガイドラインの作成を進め、近日中に日本皮膚科学会雑誌や *Journal of Dermatology* に掲載される予定である。また、以前指定難病の疾病追加申請が不採択となった化膿性汗腺炎、掌蹠角化症、穿孔性皮膚症の3疾患については、詳細な全国調査による全国の患者実態と改定した診療ガイドラインを用いて、今後再度指定難病の疾病追加申請を行う予定である。上記の現在診療ガイドラインを作成中の疾患についても指定難病の疾病追加申請を行う予定である。

レジストリ構築に関しては、新谷歩先生のご指導のもと、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、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、REDCap システムのプラットフォームを完成し、レジストリ作成を開始した。同時に、診断検査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) については、この3年間は、新型コロナウイルス感染症の影響による受診控えで患者紹介が減少した。CS 患者会の支援も継続した。REDCap システムのプラットフォームを完成し、レジストリ作成を開始した。また、関連学会との交渉を続けて作成した診療ガイドラインの公開を目指した。

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貢献する作業を行った。また、家族性良性慢性天疱瘡とダリエ病の診療ガイドライン策定を終了して日本皮膚科学会雑誌と *Journal of Dermatology* へ論文投稿中である。さらに、最新の治療法の医師指導臨床試験の施行について AMED 研究費を申請した。また、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の支援を行った。

化膿性汗腺炎に関しては、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票による第二次、第三次の全国疫学調査を行った。また、診療ガイドラインを改定した。以前指定難病の疾病追加申請が不採択になったため、上記の詳細な全国調査結果と改定した診療ガイドラインを用いて再度指定難病の疾病追加申請を目指す。

本研究班が主体的に研究する4種の自己炎症性皮膚疾患について、全国疫学調査、診断基準・重症度分類の改定、診療ガイドライン策定を進めた。シュニッツラー症候群のカナキヌマブ新規治療については、AMED 研究費が採択されたため、全国組織を設立して多施設医師主導臨床試験を開始した。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、REDCap システムを用いたレジストリのプラットフォーム作成を開始した。また、顆粒状 C3 皮膚症の疾患概念確立と補体活性化機序解明のため、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の生体試料を渉猟し各種の検討を開始した。また、国内で初めて VEXAS 症候群と診断した2症例を英文論文として発表した。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5種の全身性自己炎症性疾患について、その診断基準・重症度分類を改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などについて、その痒み発症機序について、 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、以前指定難病の疾病追加申請が不採択となったため、さらに詳細な全国の患者調査を進め、診療ガイドラインを改定し、今後再度指定難病の疾病追加申請を目指す。また、スタージ・ウェーバー症候群に関しては

GNAQ 遺伝子解析と検証を継続した。

掌蹠角化症に関しては、以前作成した診療ガイドラインの妥当性と有用性を検討し、必要な改定を行った。また、以前指定難病の疾病追加申請が不採択となったため、さらに詳細な全国調査の結果と改定した診療ガイドラインを用いて、今後度再度指定難病の疾病追加申請を目指す。

ゴーリン症候群・カウデン症候群に関しては、さらに詳細な第二次、第三次の全国調査結果を行った。また、REDCap システムのプラットフォームを完成し、レジストリ作成を開始した。

疣贅状表皮増殖異常症 (EV) に関しては、8つの原因遺伝子に関する遺伝子検査を継続し、臨床的に EV と診断された症例について病的変異を同定し、最終診断を確定した。また、診療ガイドライン作成委員会を組織して、日本皮膚科学会と連携して、EV の診療ガイドライン作成を進めた。

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である REDCap システムのプラットフォーム作成を終了し、レジストリ作成を開始した。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 システムを用いたレジストリ構築を開始した。また、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上民裕先生の指導のもと、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、和文・英文論文として公開した。

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 4 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、本年度一年間を通じて、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対応することで厚生労働省政策に貢献した。また、コケイン症候群、家族性良性慢性天疱瘡、ダリエ病、疣贅状表皮発育異常症を中心に、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ならびに診療ガイドラインの改定を行った。さらに、多くの疾患について、患者の実態、患者・家族の QOL、生活習慣などについて、より詳細な第二次、第三次の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も含めて、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、多くの疾患について、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、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、多くの研究について各種統計的検討も進め、和文・英文論文として公開した。

また、以前指定難病の疾病追加申請が不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 疾患に加えて、新しく診療ガイドラインを公開した多くの疾患について、詳細な全国調査結果と改定した診療ガイドラインを用いて、今後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。また、関連学科との交渉を続けて、作成した診療ガイドラインの早期公開を目指した。さらに、REDCap システムのプラットフォームを完成し、それを用いたレジストリ作成を開始した。

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について、迅速に診療ガイドライン作成を完了し、和文・英文論文として投稿した。さらに、REDCap システムのプラットフォームを完成し、それを用いたレジストリ作成を開始した。

化膿性汗腺炎については、患者の生活の質 (Quality of Life, QOL) を著しく障害する疾患であるが、本邦ではあまり研究されていなかった。しかしながら、最近新規治療薬として生物学的製剤

のアダリムマブが保険収載されたこともあり、本邦の患者の把握と診断法の確立が喫緊の課題となっている。そのため、令和4年度は、化膿性汗腺炎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て、詳細な第二次、第三次の全国疫学調査を施行した。また、以前、指定難病の疾病追加申請が不採択となったため、詳細な全国調査結果と改定した診療ガイドラインを用いて、再度指定難病の疾病追加申請を目指す。

自己炎症性皮膚疾患の4疾患については病態解明と患者状況把握のための詳細な疫学調査を行い、診断基準・重症度分類と診療ガイドラインの改定を進めた。また、シュニッツラー症候群のカナキヌマブを用いた新規治療がAMED研究費に採択されたため、全国組織を結成し、多施設医師主導治験を開始した。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ため、症例の渉猟と新鮮な血液・皮膚検体などの生体試料を収集し、各種の補体活性化の研究を進めた。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5種類の全身性自己炎症性疾患について、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・改定を進めた。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。

穿孔性皮膚症に関しては、4種の穿孔性皮膚症の症例の集積と詳細な疫学調査を行い、診断基準と重症度分類および診療ガイドラインの改定を進めた。また、穿孔性皮膚症における中枢性の痒み発症機序の解明のため、内因性オピオイドの検討を継続した。さらに、以前、指定難病の疾病追加申請が不採択となったため、詳細な全国調査結果と改定した診療ガイドラインを用いて、再度指定難病の疾病追加申請を目指す。スタージ・ウェーバー症候群では、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、症例の収集とさらに詳細な第二次、第三次の全国疫学調査を継続した。また、掌蹠角化症の各種遺伝子検査関連施設と連携して、最終診断確定の支援も行った。また、以前、指定難病の疾病追加申請が不採択となったため、詳細な全国調査結果と改定した診療ガイドラインを用いて、再度指定難病の疾病追加申請を目指す。

ゴーリン症候群とカウデン症候群について、さらに詳細な第二次、第三次の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システムのプラットフォームを完成し、それを用いたレジストリ作成を開始した。また、診断基準・重症度分類および診療ガイドラインの改定も進めた。

疣贅状表皮増殖異常症(EV)に関しては、診断基準・重症度分類を改定するとともに、診療ガイドライン作成委員会を組織して診療ガイドライン作成を進めた。また、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作業を継続した。

本研究班で研究するすべての疾患について、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システムを用いたレジストリ構築を進めた。また、その結果を、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、詳細に解析し、成果を英文論文として公開した。

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4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。

本年度1年間の研究期間を通じて、現在本研究班が中心に対処している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。さらに、今後、指定難病の疾病追加に採択された新たな疾患についても、そ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)