

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
平成 28 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 久留米大学皮膚細胞生物学研究所 教授

研究要旨

本研究の目的は 10 種の皮膚遺伝性希少難治性疾患群の網羅的臨床研究である。他の皮膚科関連臨床調査研究分野と連携し、多くの主要な希少難治性皮膚疾患の治療と患者の QOL の向上を目指す。昨年度は、各疾患群について診断基準と重症度分類を作成し、全国疫学調査、およびアンケート等によるデータ収集を行った。本年度は、これらの診断基準と重症度分類を改訂し、全国疫学調査、およびアンケート等によるデータ収集をさらに継続した。これらの情報を集積・分析し、ガイドラインの作成・改訂を行った。この研究結果を用いて、医療情報提供と社会啓発活動を進め、医療の質の向上など、国民へ研究成果を還元する。

本研究は多くの他の研究班とも連携して進めている。さらに関連学会、特に日本皮膚科学会と連携して進めるため、本研究の疫学調査に学会ならびに会員の協力が得られ、学会のホームページへの開示が可能になり、単一のガイドラインの作成が可能になる。また、日本皮膚科学会とも連携し、英語版作成などによりグローバルな情報発信も行う予定である。本研究で取り扱う 10 皮膚遺伝性疾患は、その疫学的・病態的研究が進んでおらず、今回の研究の成果が期待される。

それぞれの疾患群について、研究要旨を以下に述べる。

[1]自己炎症性皮膚疾患(中條 西村症候群など)

担当：古川福実 和歌山県立医科大学皮膚科 教授

本分担研究は、平成 21 年度以来の難治性疾患克服研究事業の成果をもとに、中條 - 西村症候群 (NNS) などの自己炎症性皮膚疾患について、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。平成 27 年中に難病指定を受けたクリオピリン関連周期熱症候群 (CAPS)、ブラウ症候群、TNF 受容体関連周期熱症候群 (TRAPS)、NNS、化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・瘡瘡 (PAPA) 症候群の 5 疾患について、診断基準と重症度分類の妥当性について、日本皮膚科学会よりいくつか改善点の指摘を受けたうえで大筋承認となった。一方、非遺伝性で疾患概念が明らかでない Weber-Christian 病 (WCD) については、二次にわたる全国疫学調査の結果をもとに、除外診断の不確実性や経過によって最終診断が代わる可能性があるものの独立疾患の可能性が残ることを示したうえで、診断基準と重症度分類案を作成したが、日本皮膚科学会から肯定的な回答を得ることはできなかった。さらに NNS について、難病指定を機に疾患概要・診断基準・臨床個人調査票をまとめた冊子を作成して全国の大学・大病院の関係各科に配布するとともに、6 年ぶりの全国疫学調査を行った。その結果、5 施設から患者ありとの回答があったが、うち 3 症例は PSMB8 変異なしあるいは未解析の臨床診断例であった。現在、それらの症例について順次遺伝子解析を進めている。

[2]早老症(コケイン症候群)

担当：森脇真一 大阪医科大学皮膚科 教授

本年度、これまで未実施であった成人コケイン症候群 (Cockayne syndrome ; CS) 患者の疫学調査を全国の皮膚科診療施設を対象にアンケート送付により実施した。その結果、過去の小児科対象調査研究では Ⅰ型 (古典型) CS 症例がほとんどであったという結果とは異なり、皮膚科対象調査では Ⅱ型 (成人型あるいは遅発型) CS 症例の頻度が多く、色素性乾皮症 (xeroderma pigmentosum ; XP) 合併 CS (XP/CS) 症例は全例皮膚科初診で診断されていることが判明した。これらの結果をふまえて、指定難病 (CS は平成 27 年 7 月より認定) の要件として必要とされる論文形式の CS 診療ガイドラインは皮膚科、小児科 (小児神経科) など多科共同での策定することが重要であると考え、一昨年に提唱し承認、一般公開 (難病情報センター HP) された CS 診断基準・重症度分類を含む「CS 診療ガイドライン 2016 (案)」を策定し論文化を試みた。このガイドラインは近年の分子医学の進歩をふまえて専門科横断的に作成され、小児・成人いずれの CS 患者に対しても有用である。現在神経小児科医、小児眼科医、耳鼻科医によりブラッシュアップ中であり次年度完成を目指している。今後は患者家族の QOL の詳細を解析し、小児科、皮膚科 (+ 神経内科、眼科、耳鼻咽喉科など) がチームを組んで同ガイドラインの再評価、海外に向けた発信 (診療ガイドラインの英文論文化) を含

めた CS 患者・家族の QOL 向上を目指した各診療科横断的な診療体制の構築が急務である。

[3]掌蹠角化症

担当：米田耕造 大阪大谷大学薬学部薬学科臨床薬理学講座 教授

本研究は本邦における掌蹠角化症の実態解明を目指すものである。われわれはすでに過去二年間の間に、掌蹠角化症の診断基準と重症度分類を作成し、引き続いて掌蹠角化症の全国疫学調査を開始した。今年度は、他臓器の異常をともなう掌蹠角化症（掌蹠角化症候群）の診断基準と重症度分類を作成した。

[4]ヘイリー・ヘイリー病、ダリエ病

担当：古村南夫 福岡歯科大学総合医学講座皮膚科学分野 教授

家族性良性慢性天疱瘡は、2015年7月に指定難病となり難病新法施行による新しい臨床調査個人票と難病指定医による高精度データが本疾患でも集約されることとなった。新調査票のデータベース化は2015年7月に運用が開始されたが入力作業のインフラ整備が遅れ、過去1年間のデータをフィードバックして今回検討することは出来なかった。しかし、来年度には研究班への解析データ提供が開始される予定で活用が期待される。今後の認定基準の改訂や、臨床症状や病因遺伝子の類似性が高いダリエ病を類縁疾患として申請する場合にも、遺伝子検査やダリエ病類似の稀な臨床症状についての情報を含む、この新しいデータが役立つと考えられる。認定基準と重症度判定については、今回、日本皮膚科学会にて難病指定直後に審査を受け、医療戦略委員会委員から重症度分類の皮疹の症状をより具体的に示すような改訂の必要性が示唆された。重症度分類の記載を一部見直す試案を作り、さらに実際に経験した過去の家族性良性慢性天疱瘡患者の中から重症例についてピックアップして問題点について検討した。新しい指定難病の医療費助成の新制度では、重症患者への特定医療費支給（自己負担2割と負担上限設定）に加え、重症度を満たさない診断確定患者への軽症者特例（軽症高額該当）も開始されている。家族性良性慢性天疱瘡は多くが軽症であるが、未診断のままの潜在的な家系の構成員や遺伝子変異検索により初めて確定診断できるような患者の中には、長期間寛解状態でも外的な増悪因子によって急激に悪化し、医療費負担が高額になる患者も存在し、今回報告した症例でもそのような傾向がみられたため、軽症高額該当制度の本症での活用や、遺伝子診断の必要性も今後高まるのではないかと考えられる。

[5]表皮下自己免疫性水疱症(疱疹状皮膚炎、後天性表皮水疱症など)

担当：大畑千佳 久留米大学医学部皮膚科学講座 准教授

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、本年度（H28年度）が最終年度の3年目になる。H28年度はH26年度からH27年度にかけて行った疱疹状皮膚炎の全国疫学調査のデータについて、収集を終了し解析を行った。稀少疾患であるが10名分のデータを収集できた。また、この疫学調査の結果をH26年度より作成を手掛けていた診断基準と重症度分類およびガイドライン改訂に反映させ、班会議の討議を踏まえて修正し最新版を完成させた。

[6]化膿性汗腺炎

担当：照井 正 日本大学医学部皮膚科学系皮膚科学分野 教授

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、本邦では診断基準や重症度分類が存在しなかった。本研究では海外の文献を参考に診断基準と重症度分類を作製した。昨年度までにアンケート方式による疫学調査を全国の臨床研修指定病院に対し行った。最終的に全国58施設より300名の患者の情報が寄せられている。統計学的に解析した結果、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。

[7]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)

担当：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

皮膚家族性腫瘍症候群において、母斑性基底細胞癌症候群（Gorlin病）とCowden病が代表疾患である。両者ともに未だ難病指定には至っていない。これまでに両疾患の診断基準案はいくつか報告されてきたが、その後の両疾患の病態解明、特にいくつかの新規遺伝子の発見などを反映した新規診断基準の作成が必要となってきた。平成26年度はこれを踏まえ、実際的な過去の文献を科学的に考察することによりGorlin病およびCowden病の診断基準案と重症度分類の試案を作成した。平成27年度は諸方面の意見を聞きながら、両案を一部改変した。また、第一次全国調査を行った。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シスをきたす。

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。昨年度、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。

[8]血管系母斑、母斑症、特にスタージ・ウェーバー症候群、統計研究担当

担当：川上民裕 聖マリアンナ医科大学皮膚科 准教授

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。すでに日本皮膚科学会で承認、今後は関係各学会に提出・承認、さらに厚労省へ提出予定である。(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)(1)の連携のため参加している三村班(研究協力者)では、新規診療ガイドラインを作成のため、ワーキンググループに配属され、スタージ・ウェーバー症候群でも使用される色素レーザー照射の検証および、「血管腫・脈管奇形診療ガイドライン(仮題)(改訂中)」執筆に参画している。

[9]遺伝性毛髪疾患

担当：下村 裕 山口大学大学院医学系研究科皮膚科学分野 教授

日本人の遺伝性毛髪疾患の患者について、その臨床像の特徴や遺伝的背景を明らかにし、得られた情報を参考にして本症の診断基準および重症度分類を作成した。本研究を通じて、本邦には、非症候性だけでなく症候性の遺伝性毛髪疾患の患者も多く存在するが明らかになった。

[10]鼻瘤(腫瘤型酒さ)

担当：相場節也 東北大学大学院医学系研究科皮膚科 教授

酒皸は、赤ら顔を基礎とする疾患群で、紅斑毛細血管拡張型、丘疹膿疱型、腫瘤・鼻瘤型の3型に分類される。日本では皮膚科医を除いて、一般人と一般医療関係者での認知度の低い疾患である。日本人には少ないと考えられているが、不快な火照り感を感じる人々は多く、認知度が低いために日本人ではその頻度が実情よりも低く考えられている。とくに最重症型とされる鼻瘤・腫瘤型酒皸では、鼻部を中心とした顔面正中部に進行性的変形を伴うため、患者のQOLの低下が著しく、社会生活上で問題となることも多い。

酒皸の病態は不明であるが、最近の研究で外界刺激を関知する自然免疫系の異常・過敏性が指摘されるようになってきた。これらの自然免疫系の過敏性や酒皸は白人や人種差に影響される側面も見いだされ、何らかの人種差や遺伝学的背景をもって発症していることが想定されている。しかしながら、詳細な遺伝学的検討の報告は漸く為されつつあり状況であり、詳細は全くの不明である。また日本人における発症頻度も不詳であり、日本人における背景を検証する必要がある。

酒皸患者の疫学調査、遺伝背景検索をおこなうために精緻かつ均一な酒皸患者の診断をおこなうことは、必要な手続きである。そこで、平成26年度には酒皸の診断基準を策定することに主眼を置き、診断基準と重症度判定基準を策定した。これら酒皸診断基準に基づき、平成27年度には、酒皸の疫学調査のために、全国の主要基幹施設にアンケート調査を行った。平成28年度には、アンケート調査を元に酒皸の重症度判定基準等の見直しを行った。

研究分担者氏名

古川福実：和歌山県立医科大学皮膚科 教授
森脇真一：大阪医科大学皮膚科 教授
米田耕造：大阪大谷大学薬学部臨床薬理学講座 教授
古村南夫：福岡歯科大学総合医学講座皮膚科学分野 教授
大畑千佳：久留米大学医学部皮膚科学講座 准教授
照井 正：日本大学医学部皮膚科学系皮膚科学分野 教授
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
川上民裕：聖マリアンナ医科大学皮膚科 准教授
下村 裕：山口大学大学院医学系研究科皮膚科学分野 教授
相場節也：東北大学大学院医学系研究科皮膚科 教授

A . 研究目的

本研究は10種の遺伝性希少難治性皮膚疾患群について、診断基準・重症度分類の作成、疫学調査・アンケート等によるデータ収集、ガイドラインの作成などの臨床研究を目的とする。他の皮膚科関連臨床調査研究分野と連携し、多くの主要な希少難治性皮膚疾患の治療と患者のQOLの向上を目指す。

以下にそれぞれの疾患群についての研究目的を簡潔に述べる。

[1]自己炎症性皮膚疾患(中條 西村症候群など)

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2年間行われた研究事業「皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究」(平成24,25年度)により、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た。それらの研究事業の成果をもとに、平成26年度より診断基準・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が開始された。本分担研究においては、昨年に引き続き、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、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)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標とする。

[2]早老症(コケイン症候群)

コケイン症候群(Cockayne syndrome:CS)は早老症状、著明な成長障害を伴う遺伝性光線過敏症である。CSは重篤な神経皮膚難病であるにもかかわらずこれまで疾患の認知度が低く適切な診断基準もなく、患者への公的助成制度も存在しなかった。本研究班での知見(これまでの小児患者調査結果の総括、診断基準・重症度分類の策定)を背景に、今回CSは国の新たな難病制度のもと、2015年1月から小児慢性特定疾病に、同年7月より指定難病として新たに認定された。CS診断例は多くが幼児期であるが、経過中の成人移行例や成人発症例も存在する。

平成21-23年度において小児科施設のみを対象とした全国CS疫学調査が実施された(「コケイン症候群の病態解明および治療とケアの指針作成のための研究」)。その結果(小児科専門医研修921施設⇨674施設より回答あり)34例のCS患者の存在が判明し、二次調査実施後17例の検討では型14例、型2例という現状が判明した。

今回、分担研究者はこれまで現況が明らかでなかった成人患者を含むCS患者の疫学調査を目的として、前回調査対象ではなかった全国皮膚科医へアンケート用紙を送付し、皮膚科臨床の場でのCS患者調査を実施した。その後小児科、皮膚科での疫学調査結果をふまえた上で、これまで海外でも存在していない、医学的根拠に立脚し論文化した新規CS診療ガ

イドラインの策定を目指した。またこれまで継続してきた本邦唯一のCS診断センターは本年度も窓口を設けて継続した。

[3] 掌蹠角化症

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・円型などがあるが、それぞれ原因遺伝子はケラチン1・9、デスモグレイン1・デスモブラキンである。しかし、それぞれの病型自体の患者数は多くなく、平成26年度の診断基準作成にあたっては、掌蹠角化症という診断をくだす場合、現場で役立つような診断基準を作成するように留意した。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。

今年度は、掌蹠角化症の中で、他臓器の異常をともなう掌蹠角化症について、その診断基準と重症度分類を作成した。そして、このような重篤な掌蹠角化症を掌蹠角化症症候群とよぶことを提唱した。

[4] ヘイリー・ヘイリー病、ダリエ病

家族性良性慢性天疱瘡は常染色体優性遺伝性皮膚疾患で、国内ではこれまでに約300例程度が報告されている。ほとんどの患者が青壮年期に発症し、間擦部(腋窩・陰股部・頸部・肛囲)に水疱、びらん、痂皮などの皮疹を形成する。増悪因子として温熱、紫外線や機械的刺激、感染が知られておりそのため夏季の増悪が特徴的である。びらんの形成を間擦部に繰り返すと、湿潤性・びらん性紅斑局面となり、さらに慢性化する。そのような重症患者では日常・社会生活が著しく障害されることもある。これは滲出液と真菌・細菌感染による汚染、悪臭や搔痒に加え、びらんや亀裂などが生じると接触時や動作時の間擦部周辺の疼痛が強くなるためであるが、生命予後は良好である。

家族性良性慢性天疱瘡は2015年7月に指定難病となり、認定基準、臨床調査個人票と診断・治療指針が難病センターHPで公開された。また、2015年1月の難病新法施行後、新しい臨床調査個人票と難病指定医による高精度データが本疾患でも集約される運びとなった。昨年7月に運用が開始されたウェブ入力形式を前提とした臨床個人調査票データのデータベースへの格納は、現時点ではまだ入力作業のインフラ整備が遅れており、本年度中に利用できる見込みはなく、今回は、本疾患に関する入力されたデー

タをフィードバックして検討することは出来なかった。しかし、2017年度中にはデータ活用の申請手順、依頼内容に対する解析データの提供などが研究班で可能になる予定で、来年度中にはデータ利用が開始できる状況であるとされる。今後、本症の認定基準の改訂や、臨床症状や病因遺伝子で類似性の高いダリエ病の類縁疾患としての難病指定へ向けて、新しいデータが役立つと考えられ、本疾患と同様にダリエ病についても、遺伝型/表現型(重症度)の相関関係等も検討中である。

既に難病指定された本症を含む8つの皮膚疾患の日本皮膚科学会としての確認と承諾について委員からの意見聴取では承認することになり、現在学会会員からの意見募集が終了している。重症度分類の皮疹の症状をより具体的に決めて、重症度をより定量的に判定できるような改訂の必要性が指摘されたため、重症度を一部見直した試案を作成し、さらに実際に経験した症例の中から重症例を症例提示して検討した。また医療費助成の新制度では、重症患者への特定医療費支給(自己負担2割と負担上限設定)に加え、重症度を満たさない診断確定患者への軽症者特例(軽症高額該当)も開始され、軽症で未診断のままの潜在的家系や変異検索により初めて確定診断できる患者の遺伝子診断の必要性も高まると考えられる。

本症の日常診療上の問題として、慢性に経過する遺伝性皮膚疾患で根治療法も無いことや、病理診断や遺伝子診断に基づく確定診断が十分に行われていないことが挙げられる。さらに、繰り返す湿疹病変や皮膚表在性真菌症に対する皮膚科専門医による精査や診断が確実に行われないうま他科の医師が湿疹あるいは皮膚感染症として本症を治療・経過観察している例も多い。また人目に付きにくい、見せることが憚られる部位に、見た目が清潔でない感じを与える皮疹が生じるため、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ことが推測される。今回、このような問題を持つ家族性良性慢性天疱瘡の診断と治療が難病指定医の指定を受けた皮膚科専門医に委ねられることとなり、難病対策の一環として医療機関での対応の改善が期待される。また、知事の指定を受けた医療機関等(指定医療機関)が行う医療に限り、患者が助成を受けることができ、診断・治療などの医療機関の機能集約化による充実も望まれる。

[5] 表皮下自己免疫性水疱症(疱疹状皮膚炎、後天性表皮水疱症など)

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、臨床の特徴をまとめ、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)。

[6]化膿性汗腺炎

化膿性汗腺炎は患者の QoL を著しく障害する疾患に関わらず、本邦では診断基準や重症度分類が存在しなかった。我々は海外文献を参考にし、本邦における診断基準と重症度分類を作製した。また本邦での本疾患の実態を調査するために疫学調査をおこなった。

[7]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)

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シスをきたす。

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。昨年度、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。

[8] 血管系母斑、母斑症、特にスタージ・ウェーバー症候群、統計研究担当

(1) 母斑・母斑症の代表的存在であるスタージ・ウェーバー症候群には、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) が関与している。すでに井上班のみで作成された診断基準・重症度分類を鋳型として、3 班合同修正案を作成し、承認された。しかし、より改善し

た更なる診断基準と重症度分類を完成する。

(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) 血管腫の治療で施術される色素レーザー照射 (スタージ・ウェーバー症候群でも使用される) の効果を、過去の学術論文から検証する。

[9] 遺伝性毛髪疾患

遺伝性毛髪疾患は先天的に毛髪に何らかの毛髪症状を呈する疾患群の総称であり、計 100 種類以上に分類され、各疾患の原因も異なる。過去に報告された本症患者の多くが欧米人やアラブ系などの他民族であり、日本人における本症の臨床型および遺伝子型の情報はまだ乏しい。それらの情報は、本症の診療ガイドラインを作成する上で極めて重要である。H26-27 年に行った研究に引き続き、日本人における本症の発症頻度や臨床型と遺伝子型との関係等ができる限り明らかにし、適切な診断基準、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。

[10] 鼻瘤 (腫瘍型酒さ)

発症要因が不明である酒皰の病態解明に取り組むことを本研究の目的とする。白人に多いなどの遺伝的背景を示唆する臨床観察・知見に基づき、日本人での酒皰の疫学、遺伝的背景を調査することを目的とした。

B. 研究方法

以下にそれぞれの疾患群についての研究方法を簡潔に述べる。

[1] 自己炎症性皮膚疾患 (中條 西村症候群など)

1) 平成 27 年中に難病指定となった遺伝性自己炎症性疾患の 5 疾患 (CAPS、BS、TRAPS、NNS、PAPA 症候群) に対し、診断基準と重症度分類について日本皮膚科学会の承認を得る。そのうえで、患者数の多い CAPS、BS、TRAPS について、研究協力者の金澤が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」班での議論もふまえてガイドライン作成を進め、日本皮膚科学会での承認を目指す。

2) WCD についても、全国疫学調査結果をもとにまとめた診断基準と重症度分類案を日本皮膚科学会に提出し、承認を目指す。同時に、調査結果を広く共有し、疾患の存在についてコンセンサスを得るため、論文報告を目指す。

3) NNS について、難病指定を機に疾患概要・診断基準・臨床個人調査票をまとめた冊子を作成して全国

の大学・大病院の関係各科に配布するとともに、6年ぶりの全国疫学調査を行い、現状を把握する。疑い症例があれば、同意を得て原因遺伝子検索を行い、類症を含めた本疾患（プロテアソーム機能異常症）の全体像に迫る。

[2]早老症(コケイン症候群)

2016年度5～10月に皮膚科医対象の疫学調査を実施した。最近3年間での生存CS患者の有無、その臨床の詳細を、分院を含む大学病院皮膚科、皮膚科常勤のいる小児専門病院、計122施設にアンケートを送付して回収資料を解析した。

また研究分担者がこの18年間維持しているCS診断センターにて、CSの確定診断をこれまで同様実施した。具体的には紹介患者由来皮膚生検組織から初代培養線維芽細胞を樹立し、紫外線感受性試験、相補性試験など各種DNA修復試験にてCSかどうかのスクリーニングを行った後、CS遺伝子のゲノム解析を実施した。

[3]掌蹠角化症

まず、掌蹠角化症症候群の定義づけを行った。掌蹠角化症症候群を、掌蹠角化症の臨床症状に加えて他臓器の異常をとまなうまれな遺伝性疾患と定義した。角化症に関する文献を渉猟し、他臓器の異常をとまなう掌蹠角化症（掌蹠角化症症候群）をリストアップした。現在、大部分の掌蹠角化症の原因となる遺伝子は解明されているので、臨床症状と原因遺伝子により、病型を分類した。最終的に、掌蹠角化症症候群の主要病型として18病型を選んだ。

重症度分類については、スコア計算表を作成した。皮膚科の外来診療の現場でも、短時間で分類できるような計算表を作成した。6つの項目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。

[4]ヘイリー・ヘイリー病、ダリエ病

1) 診療情報

2000～2015年に、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・治療を行った家族性良性天疱瘡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) 診断基準、重症度分類の改定に向けた試案の作成
昨年度までに、診療情報の詳細と臨床項目として抽出された特徴的所見や、遺伝子変異の結果をとりまとめた。これをもとに2015年に本研究班にて、家族性良性慢性天疱瘡の指定難病としての診断基準の作成を行い、臨床経過を定量的に評価できるスコアリングシステムによる重症度分類を作成した。また、医療従事者向け診断・治療指針の作成も並行して行い、我が国の日常診療の現場で家族性良性慢性天疱瘡の診療にあたる医療従事者に対して、現時点での標準的な診療指針を提供する目的を達成した。さらに現時点における最善かつ標準的な治療とその推奨

度を広く社会に示しつつも、今後の修正が必要な箇所、改訂の見直しなども検討しながら、ホームページ上に公開するとともに、日本皮膚科学会の承認を受けるために日本皮膚科学会医療戦略委員会にて委員からの意見聴取を受けた。

[5]表皮下自己免疫性水疱症(疱疹状皮膚炎、後天性表皮水疱症など)

H26年度に、日本国内の大学皮膚科、そして皮膚科専門医研修施設に該当患者の有無を問い合わせ、該当患者が存在する施設には、疫学調査を依頼するという全国規模の疫学調査を開始した。H27年度にそのデータ収集を完了させ、本年度（H28年度）データ解析を行った。

[6]化膿性汗腺炎

診断基準、重症度分類は海外の報告を参考に作成した。

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（555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。

[7]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)

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。

[8]血管系母斑、母斑症、特にスタージ・ウェーバー症候群、統計研究担当

(1) スタージ・ウェーバー症候群の診断基準の3班統一を図っている。

(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、症状との関係性を解析、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) 三村班で、“血管腫・血管奇形診療ガイドラインに対する検討を行うワーキンググループ”に配属された。そして、血管腫・血管奇形診療ガイドラインを作成中。

[9]遺伝性毛髪疾患

日本人の遺伝性毛髪疾患の患者計103名について臨床診断を行い、各患者の末梢血から抽出したゲノムDNAを用いて遺伝子検査を施行し、原因遺伝子特定する。その後、日本人で発症頻度の高い疾患および原因遺伝子の遺伝子型などについての情報を整理

する。得られた情報を踏まえ、本症の診断基準と重症度分類を作成する。

[10] 鼻瘤（腫瘍型酒さ）

平成 27 年度に行った酒皰の全国の主要基幹施設を対象としたアンケート調査を元に、酒皰の診断基準、重症度判定基準、除外診断を見直した。

（倫理面への配慮）

和歌山県立医科大学

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。

大阪医科大学

今回の研究実施にあたっては、患者家族の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、アンケート結果の保管も厳重に行った。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)は分担研究者が所属する大阪医科大学のヒトゲノム・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。CS 解析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、その際検体はコード化して連結可能匿名化して取り扱った。以上、倫理面へは十分な配慮のもと、本年度も研究を展開した。

福岡歯科大学

本研究のうち、相手方の同意・協力を必要とする研究、個人情報の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(研究番号 59)。検体提供にあたり倫理委員会の示すインフォームドコンセントを全ての患者に対して得た。個人情報を伴うアンケート調査・インタビュー調査は含まない。動物実験も含まれていないため、実験動物に対する動物愛護上の配慮等を必要としない。

久留米大学

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「自己免疫性水疱症の遺伝子解析研究」(久留米大学研究番号 127)「自己免疫性水疱症の自己抗体研究」(同 12164)「自己免疫性水疱症に関するアンケート調査研究」(同 14089)について久留米大学倫理委員会の承認を得ている。

日本大学

疫学調査において患者の個人情報を扱うため、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

聖マリアンナ医科大学

本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。

新潟大学

本研究は新潟大学の遺伝子倫理委員会の承認を得ており、書面を用いたインフォームド・コンセントの後に試料を採取している。また、すべての試料は連結可能匿名化され、個人情報は厳格に保護されている。

東北大学

平成 28 年度の研究では、倫理面に配慮が必要な侵襲的手法や要配慮個人情報の取り扱いはなく、特記すべきことはない。

C . 研究結果

研究代表者の総括のもと、平成 28 年度は、

厚生労働省の指導に従い、本研究班で扱う 10 疾患の診断基準・重症度分類の改定を行い、アンケート調査を進め、ガイドラインの作成及びその準備を進めた。

以下にそれぞれの疾患群についての研究結果を簡潔に述べる。

[1]自己炎症性皮膚疾患(中條 西村症候群など)

1) 日本皮膚科学会医療戦略委員会より、すでに難病指定を受けている疾患に関する日本皮膚科学会での承認について、NNSの重症度分類について、内臓病変について具体的な症状をあげて記載したほうがよい、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、PAPA症候群の重症度分類について、「症状および所見はいずれの時期のものを用いてもよい」となっているが「1年以内」などの期限をつける必要がある、

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ものの大筋では日本皮膚科学会としても承認ということであり、という意見が出された。今後「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」班での改定作業に際し、これらの意見を反映させていくことが課題となる。

2) WCDは他の類似疾患を完全に除外することが難しく、疾患としての独立性が疑われているが、歴史的には古い疾患で一部の新しい教科書にも記載されている。全国疫学調査の結果、全国の内科・皮膚科施設にて過去5年間にWCDと診断された患者が19症例見いだされた。我々が作成した診断基準案に対し、12例は合致するとしたが、6例は発熱がない、反復性がないなどの理由で合致しないとの回答であった。したがってやはりWCDには境界例ともいえるべき症例、あるいは他疾患とするにも症状がそろわない症例が含まれると思われる。一方、我々の診断基準でも他疾患を鑑別しWCDと診断される症例が相当数存在することが明らかとなった。

しかし、日本皮膚科学会医療戦略委員会からは、疾患概念がはっきりせず国際的に統一見解が得られず、診断が除外診断によっている側面が多く指定難病として指定されると「ウェーバークリスチャン病」に偏った診断がなされ臨床現場に混乱を招く、という理由から、診断基準・重症度基準は承認されなかった。

3) 全国の大学病院と500床以上(和歌山県内は300床以上)の大病院の皮膚科・小児科・整形外科・免疫膠原病内科・神経内科に、疾患概要・診断基準・臨床個人調査票をまとめた冊子と一次調査票を送付

し、疫学調査を行った。合わせて1840施設に送付して718施設から回答があり、回答率は38%(大学:45%、大病院:36%、和歌山:52%)であった。その結果、5施設から患者ありとの回答があったが、うち3症例はPSMB8変異なしあるいは未解析の臨床診断例であった。このうち1例について、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。

[2]早老症(コケイン症候群)

2016年度に実施した3年間での生存CS患者の有無について、分院を含む大学病院皮膚科、皮膚科常勤のいるこども病院122施設にアンケート用紙を送付したところ89施設より回答が得られた。その解析結果から以下が判明した。

- ・皮膚科5施設にCS患者あり。
- ・現在の皮膚科でのCS患者数は計14例(型:9例、型:3例、XP/CS:2例)である。
- ・そのうち小児科併診は12例、2例は神経内科併診である。
- ・皮膚科初診からCS診断に至った例は5例(型:1例、型:3例、XP/CS:2例)である。
- ・各症例の遺伝型は、CSA:10例、CSB:3例、XPB/CS:なし、XPD/CS:1例、XPG/CS:1例(残り1例はCSA+CSBのdigenic inheritance 疑い)である。

これらの結果をふまえて、CS診療に精通している分担研究者の施設にてCS確定診断に至るフローチャート、CS確定診断後のフォローに関するフローチャートを作成し、CS診療ガイドライン(2016案)(論文化したものの未発表)を策定した。

[3]掌蹠角化症

掌蹠角化症症候群の診断基準と重症度分類を作成し終えた。

[4]ヘイリー・ヘイリー病、ダリエ病

1)重症患者の検討

「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。本症と診断された患者で該当すると考えられた、最重症の2例を提示する。(2例について分担報告書の該当箇所を参照)

2)重症度分類の改定に向けた試案の作成 重症度分類について

重症度分類の解説:増悪時の皮疹の面積,症状および治療効果(経過)をそれぞれ4段階に分類後に、スコア化(スコア0,1,2,3)し、その合計点で重度、中度、軽度に分類する。3項目のスコアの合計点数が重度:8点以上 中度:3~7点 軽度:2点以下となる。8点以上の患者が指定難病の特定医療費の助成の対象となる。

皮疹面積(体表面積に占める割合)の目安については4段階の各々で、概ね以下の皮疹の分布に対応している。すなわち、1%未満=皮疹1カ所のみも

しくは小型の皮疹が数か所、1%以上5%未満=皮疹が2~4カ所の間擦部に限局している状態、5%以上10%未満=皮疹が5カ所以上、鼠径部、腋窩以外に会陰部や殿裂部、頸部などにも存在、10%以上=さらに皮疹が躯幹や四肢にも拡大している状態であり、各々スコア0~3を付与している。

症状については、難病指定を受けている皮膚疾患に関しての日本皮膚科学会での承認について医療戦略委員会委員からの意見を頂き、重症度分類の「皮疹の症状」をより具体的に決めたほうがよいのでは、および、「頻度」とするなら、「一時的」は1ヶ月のうちに何日などという指摘を受けた。

我々の研究班でも、次回改定時に向けて準備を始めているが、現時点で作成した試案を示す(表)。**[5] 表皮下自己免疫性水疱症(疱疹状皮膚炎、後天性表皮水疱症など)**

全国疫学調査を106の専門医主研修施設および549の研修施設の計655施設に送付したところ、60(56.6%)の専門医主研修施設および208(37.9%)の研修施設の計268施設(40.9%)より回答があった。回答を集計すると2013年の1年間で21名の疱疹状皮膚炎が存在し、2011年から2013年までの3年間で未治療の新患者数は16名存在したという結果であった。患者が存在したいずれの施設からも二次調査への協力の承諾を得、H27年末で11名分の二次調査票が回収できた。

11名中1名は疱疹状皮膚炎に該当しなかったため、10名についてデータを検討した(末尾にデータを掲載)。男性5名、女性5名、診断確定時の平均年齢は63.6歳であり、好発部位は肘部、臀部、膝蓋であった。紅斑と水疱が主症状であり、混在しているものがほとんどであった。ほとんどの患者に痒みがあったが、入院治療を要するケースはなかった。明らかなグルテン過敏症の併発はなく、既往歴としてはアルコール性肝障害、脳梗塞、高尿酸血症、慢性胃炎が各1名であった。疱疹状皮膚炎の家族歴は全例でなく、グルテン過敏症の家族歴もなかった。診断のために用いた検査として、蛍光抗体直接法、病理組織検査がほとんどの症例で行われており、蛍光抗体間接法は約1/3でしか行われていなかった。抗組織グルタミナーゼ抗体、抗表皮グルタミナーゼ抗体やHLAの検査はほとんど行われていなかった。病理検査所見としては2/3で真皮乳頭部でのmicroabscessが認められた。またその半分に好酸球浸潤が附随していた。蛍光抗体直接法の表皮基底膜へのIgA沈着パターンは8例が顆粒状、3例が細線維状であり(重複例あり)5例がIgA以外にC3沈着を伴っていた。蛍光抗体間接法は施行した全例で陰性であった。9例が治療を行うことで寛解しており、レクチゾール、外用ステロイド剤が多く症例で用いられていた。多くの症例でレクチゾールが効果的な治療薬として評価されていた。また、寛解後にもレクチゾールの

内服を継続する例が多かった。

[6]化膿性汗腺炎

(1) 診断基準の作成

海外ではガイドライン(Zouboulis CC et al. J Eur Acad Dermatol Venereol. 29: 619-44, 2015)が制定されており、化膿性汗腺炎は「再発性の炎症が反転領域に6カ月のうち2~3カ月継続する。臨床症状としては結節、瘻孔、癬痕を示す。」と定義されている。本調査での基準もこの定義を参考に作成した。なお海外の基準では病理組織は必須ではないが、本研究では調査のために組織学的診断項目を設けた。

：臨床診断項目：腋窩、鼠径部、臀部に下記の症状を有する。

繰り返す膿瘍または排膿。
癬痕または結節・索状硬結。
瘻孔。

：組織学的診断項目

毛包の角栓形成と毛包内への白血球の浸潤。

真皮での瘻孔あるいは類洞の存在。

臨床診断項目のうち1部位では ~ の2項目以上または2部位以上で ~ の1項目以上を満たし、かつ組織学的診断項目の ~ を満たす症例を化膿性汗腺炎とする。組織学的項目を満たさない場合は疑診例とする。γセクレターゼ遺伝子の変異がある場合は疑診例でも確定診断とする。

かつ下記の疾患を除外できる。

除外項目：癬、癰、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。

また臀部慢性膿皮症は臀部発生例の別称であり、海外では同一の疾患とみなされている。そのため本基準でも化膿性汗腺炎に含める。

近年、家族性に発症する化膿性汗腺炎が見つかり、このような家系ではγセクレターゼ遺伝子に変異がみついている(Wang B et al, Science; 330: 1065, 2010)。疾患特異性があると考えられ、本基準では、γセクレターゼ遺伝子に変異があった場合は確定診断とする。

(2) 重症度分類の作成

従来、重症度分類はHurley病期分類(Hurley HJ, Dermatologic Surgery, 2nd edn: 623-45, 1996)が使用されていた。

：孤立した膿瘍、

：1つの病巣で癬痕ができ、瘻孔が形成される。

：癬痕と瘻孔からなる病巣が複数癒合し炎症と慢性的な排膿をともなう。

それぞれ軽症、中等症、重症とされる。

簡便ではあるものの、罹患部位の数を考慮しておらず、正確に重症度を表現しにくい。そのため本邦の重症度分類はさらに正確に分類するために、近年考案されたSartorius分類(Sartorius K et al, Br J Dermatol; 161: 831-9, 2009)を参考に作成した。

Sartorius 分類は病巣の部位数や個々の皮疹の数、範囲を評価しており、Hurley 病期分類と比べると詳細な記載ができる。原著の図ではやや分かりにくいところがあったので、一部を改変した(図1)。

Sartorius 分類と Hurley 病期分類は相関すると報告されている(Sartorius K et al, Br J Dermatol;161: 831-9, 2009)。この報告では Hurley I が平均 9(5-10)点、Hurley II が平均 38 (19-56)点、Hurley III,が平均 96.5 (69.5-133.5)点に相当すると報告されており。相関関係がみられる。本調査では 10 点以下を軽症、11~60 点を中等症、61 点以上を重症と仮定した。当科での症例をもとに使用例を示す(図2、3)この症例は 120 点なので重症と判断される。

(3) 化膿性汗腺炎の疫学調査

海外では化膿性汗腺炎の有病率は約 1%とされているが、本邦ではいまだ大規模な疫学調査はなく、患者数も把握されていない。本研究では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。先ず 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 218 名、女性 81 名、不明 1 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 10 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、-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: 未発表データ)。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。($\chi^2=10.977$, $P=0.01185 < 0.05$)

今回策定した診断基準を満たすものは 143 例、疑診例は 157 例であり、疑診例のすべてが病理検査を行っていないものであった。重症度は医師の判断する重症度と Hurley 分類の重症度、ならびに今回使用した Sartorius 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、Sartorius 分類スコアと統計学的に有意に相関した。

Hurley 分類では : 69 例、 : 109 例、 : 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。

治療効果は著効、有効、無効、悪化、不明で評価した。著効、有効を効果あり、無効、悪化を効果なしとして重症度との関係を検証した。その結果、治療効果と重症度の相関はいずれの治療でもみられなかった。

[7]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)

両疾患の診断基準案と重症度分類試案を作成した。

[8] 血管系母斑、母斑症、特にスタージ・ウエーバー症候群、統計研究担当

3班統一の新規診断基準を完成させた。すでに日本皮膚科学会へ提出し、承認を受けた。今後は関係各学会に提出し、承認を求める予定である。

[9]遺伝性毛髪疾患

本研究で解析した 103 名の患者のうち、非症候性の常染色体劣性縮毛症・乏毛症 (autosomal recessive woolly hair/hypotrichosis: 以下 ARWH/H) が 79 名と圧倒的に多く、79 名中 77 名に *LIPH* 遺伝子変異を同定した。変異の種類は、過去に報告されている C246S 接合型または C246S/H248N の複合ヘテロ接合型がほとんどだったが、稀に C246S または H248N と新規の変異との複合ヘテロ接合型で発症している患者も存在していた。遺伝子型と臨床型には明らかな相関関係はなく、例えば C246S ホモ接合型の患者間でも重症度にかんがいの違いが認められた(図1)。ARWH/H 以外の非症候性遺伝性毛髪疾患としては、*KRT86* 遺伝子変異による連珠毛の患者を 1 名同定した。

解析した 103 名中、残りの 23 名は症候性だった。23 名中 14 名は低汗性外胚葉形成不全症であり、12 名は *EDA* 遺伝子に、2 名は *EDAR* 遺伝子に病的変異を有していた。次に、毛髪・鼻・指節症候群 (tricho-rhino-phalangeal syndrome: 以下 TRPS) の患者も 6 名存在し、全員の *TRPS1* 遺伝子に病的変異を検出した。TRPS の臨床像の最大の特徴は西洋梨状の鼻であり、臨床診断を決定する際に極めて重要な所見であることもわかった。

また、*TP63* 遺伝子変異による外胚葉形成不全症と *BCS1L* 遺伝子変異による Björnstad 症候群の患者も各 1 名ずつ同定した。さらに、歯肉肥厚を伴う先天性多毛症の患者 1 名についても解析を行った結果、17 番染色体の部分欠損 (copy number variation) によって発症していることが明らかになった。

[10] 鼻瘤(腫瘍型酒さ)

アンケート調査結果共に酒皸文献等も再検索し、酒皸の診断基準、重症度判定基準、除外診断を見直した。酒皸症状は顔面を病変の主体とすることが確認され、全身症状の合併は考慮する必要がない

ことを確認した。結果的に、平成 26 年度に策定した基準から大きく変更することはないことを確認した。

D. 考察

以下にそれぞれの疾患群についての考察を述べる。

[1]自己炎症性皮膚疾患(中條 西村症候群など)

自己炎症疾患の診断基準、重症度分類、診療ガイドライン策定に関しては、小児科医を中心に組織され自己炎症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」班での議論が先行しているが、その中には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、遺伝性皮膚疾患を対象とした本研究班でも調査研究を進めている。すなわち本分担研究では、特徴的な皮膚症状を呈し皮膚科領域でも対応が必要と考えられる自己炎症疾患を自己炎症性皮膚疾患とし、自己炎症疾患研究班と緊密な連携を取りながら、それらに対する診断基準、重症度分類、診療ガイドラインについて日本皮膚科学会の承認を得ることを目標としている。

今回、難病指定となった CAPS、BS、TRAPS NNS、PAPA 症候群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を得られることになり、まずは一歩前進といえる。今後、「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」班での各疾患の診断基準と重症度基準の見直し作業に際し、日本皮膚科学会からの要望を反映させていく必要がある。さらに、日本皮膚科学会にて了承されている CAPS の診療ガイドライン策定に向けて、同班で進められている MINDS に準拠した診療ガイドライン策定作業を参考に内容を詰め、学会の承認を目指す。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、調査する必要がある。

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がはっきりしたが、むしろ学術的にどうなのか、さらに追究を続け、学会や論文によって世に問いたい。最後に、NNS の 6 年ぶりの全国調査により、新規の遺伝子確定例は見いだされなかったものの、診断基準に基づいて臨床診断 3 例の存在が明らかになったことは驚きであった。欧米から、PSMB8 に限らずプロテアソーム構成成分の複数の遺伝子のヘテロ変異の組み合わせによる CANDLE 症候群あるいはプロテアソーム関連自己炎症症候群 (PRAAS) が報告されており、本邦にも同様の症例が存在するか明らかになることが期待される。

自己炎症性皮膚疾患一般の遺伝子検査については、よ

り手軽でルーチン的な検査が望まれることから、「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」班とも連動して簡便で有効な方策を検討し、提供していきたい。

[2]早老症(コケイン症候群)

CS 患者が光線過敏症状を主訴に来院する皮膚科では、小児科領域の調査では極めて低頻度であった。型症例が新規で 3 例 (いずれも成人) あり、すべて神経内科との共観 (小児科ではなく) であった。また皮膚科症例で 型の頻度は 型の 1/3 であり、皮膚科では 型の頻度が比較的少ない、XP/CS の頻度は 型の 1/6 で全例光線過敏症状が重篤で皮膚癌合併もあり皮膚科主導の診療が行われていること、などが判明した。

今回の調査結果は皮膚科、小児科 (小児神経科) 共同での診療ガイドライン策定、改訂作業、複数の学会での承認 (日本皮膚科学会、日本小児神経学会など) が必要であることを強く示唆するものである。小児科、皮膚科での疫学調査結果、研究分担者が一昨年度に完成させ承認された CS 診断基準、CS 重症度分類、近年の各施設での CS 新規診断例の経験を踏まえて、何科の医師であっても、CS 確定診断への適切なアプローチを開始できるように内容をまとめた新たな CS 診療ガイドライン (2016 案) (論文形式) が、まだ未発表ではあるが作成できた。今年度、研究班内での活発な議論は終了し、次年度完成を目指して、小児神経科、小児眼科、耳鼻咽喉科の専門スタッフも本ガイドラインの共同執筆者に加え、現在共同でブラッシュアップ作業中である。

また分担研究者の施設で維持している CS 診断センターには、平成 28 年度 (11 月末まで) 3 例の小児患者が紹介され、1 例が CS と確定した。

[3]掌蹠角化症

今回われわれは、掌蹠角化症症候群の定義づけを行ない、その主要病型を選んだ。現在、掌蹠角化症症候群の原因遺伝子は、大体明らかになっている。ゆえに、臨床症状と遺伝子を適切に組み合わせることにより、掌蹠角化症症候群の主要 18 病型を設定した。

今回われわれが考案した掌蹠角化症症候群の診断基準と重症度分類の大きな特徴は、多忙な皮膚科外来診療の間でも簡潔に、軽症、中等症、重症のグレード化ができるように配慮したことである。

今後はこの希少ではあるが、非常に重要な掌蹠角化症症候群について難病への登録とガイドライン作成を行いたいと考えている。

[4]ヘイリー・ヘイリー病、ダリエ病

1) 重症患者の検討

10 年以上にわたり皮膚科での様々な治療を受けた病歴がある 2 症例は、二次感染や治療法の変更 (抗原性の要因) などをきっかけとして、皮疹の増悪拡大と自覚症状の悪化や合併症が生じた結果、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。

このような経過を辿る本症患者の重症度判定は、皮疹面積の拡大や悪化に加えて、蜂窩織炎やヘルペスウイルス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状態が、社会生活や QOL へ及ぼす影響を十分考慮する必要がある。

本症と診断された場合にも、長期経過中に再燃することもあるため、軽症高額該当の活用ができるのではないかと考えられた。

難病医療費助成の認定審査は、診断基準と重症度分類の 2 つをもとにして行われ、両方を満たせば認定される。しかし、診断基準は満たすものの、適切な治療によって症状改善し再発が抑制されている状態では、重症度基準を満たさない軽症と判断され助成が受けられない可能性がある。特に、本症では増悪因子と治療による抑制の微妙なバランスが崩れると寛解状態から、数年以上の間隔で著しく増悪する例もしばしばみられ、二次感染や環境の変化により緊急入院を余儀なくされる様なこともあり患者の経済的負担は大きい。このように、一定期間内に高額な医療費がかかっている患者を医療費助成の対象として認定し、自己負担軽減を図るものが「軽症高額該当」(軽症かつ高額の制度)であり、本症患者への活用も進めていくべきではないかと考えられた。

2)重症度分類の改定に向けた試案

重症患者の検討から、他の指定難病のような「病期」をもとに本症の重症度を判断することは困難であると考えられる。入力簡便化との兼ね合いもあり、重症度分類では、皮疹の状態と自覚症状が軽度、中等度、重症に分類されている。難病指定医として皮膚科専門医が実際に臨床調査個人票に記入する場合には判断できるが、今後の改訂では、さらに定量的な表現にしたほうが専門外の医師も理解でき、皮膚科学会の承認時も同様の指摘があったため、本症の重症度を皮疹の状態と関連して具体的に記載することを検討中である。

[5] 表皮下自己免疫性水疱症(疱疹状皮膚炎、後天性表皮水疱症など)

結果をもとに、疾患概要、診断基準、重症度分類を作成し、班会議での検討をもとに改定した。

(分担報告書の該当箇所を参照)

[6]化膿性汗腺炎

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、本邦では診断基準、重症度分類がなかった。本調査で使用した診断基準、重症度分類は海外の文献を参考に作成した。診断基準は臨床診断項目と組織学的診断項目の基準を作製した。診断にはそれぞれを満たす必要がある。しかしアンケート調査の結果では病理検査を行っていないものが多く、疑診例に分類されるものが多かった。

また、近年注目されている家族性化膿性汗腺炎は

γ セクレターゼの異常がある場合は疑診例でも確定診断とした。しかし、 γ セクレターゼ遺伝子の異常がない家族性化膿性汗腺炎も報告されている (Pink AE et al, J Invest Dermatol;133: 601-7, 2013)。さらに我々も新規の遺伝子変異を家族性化膿性汗腺炎の症例から発見している。(Nishimori N et al: 未発表データ) 今後の研究、疫学調査の結果により改訂する必要がある。

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。

重症度分類は正確に患者の状態を表せる Sartorius 分類をもとに作製した。Sartorius 分類は Hurley 病期分類と相関していると報告されており (Sartorius K et al, Br J Dermatol;161: 831-9, 2009) 本調査では 10 点以下を軽症、11~60 点を中等症、61 点以上を重症と仮に定義した。今回の調査でも Hurley 分類と医師の主観的な重症度との相関性が示されており、本重症度分類の有効性が示された。さらに医師の判定する重症度とも相関がみられ、Sartorius 分類スコアの有用性を示している。

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。

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。

本疾患は本邦では知名度の高い疾患ではなく、感染症と誤解されている場合もある。また、実際の病態生理は 1) 毛包漏斗部の脆弱性と 2) 白血球の過剰反応であるにも関わらず、伝統的に化膿性汗腺炎という病名が使用されている。このことが本邦での本疾患の理解の普及の妨げになっている。そこで我々は比較的重症の化膿性汗腺炎を対象により病態生理に則した「慢性特発性皮膚膿瘍瘻孔群発症」という名称を提唱したい。具体的には複数部位の広範囲皮膚に慢性再発性に非感染性の膿瘍、瘻孔を形成する化膿性汗腺炎が対象と想定している。また、病因的に類似が報告されている膿疱性穿掘性頭部毛包周囲炎も含むものとする。今後も学会発表などを通じて本疾患概念を広めていきたい。

[7]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)

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研究班員のみならず、今回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定した。今年度は当初第二次調査を行う予定であったが、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することとした。今回 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。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、完全な重症度分類を確立する予定である。その上で、第二次全国調査を行いたい。

[8] 血管系母斑、母斑症、特にスタージ・ウェーバー症候群、統計研究担当

(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、関係する多数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) 色素レーザー治療のエビデンスが確立することで治療の進歩が期待できる。

[9] 遺伝性毛髪疾患

前年度までの解析結果と同様に、日本人では *LIPH* 遺伝子変異による非症候性 ARWH/H の患者の頻度が極めて高いことが示された。ただし、稀に遺伝子変異が同定されない患者も存在しており、ARWH/H の遺伝的背景は完全には解明されていないといえる。また、*LIPH* 以外の修飾遺伝子が重症度の決定に影響を与えている可能性も示唆される。

非症候性に加え、症候性の遺伝性毛髪疾患の患者も本邦には確かに存在しており、特に低汗性外胚葉形成不全症と TRPS の頻度が高いとみられる。また、歯肉肥厚を伴う多毛症については、日本人の患者でその遺伝的背景を初めて明らかにした。

[10] 鼻瘤（腫瘤型酒さ）

酒皸は、顔面を病変の主体とし、外界の変化に影響され、紅斑や丘疹などの多彩な皮疹を呈するため、鑑別となる疾患が多い。除外診断を正確に行うために、詳細な問診、血液・血清学的検査、接触源の有無等の確認はもちろんのこと、病理組織検査などをふくめた総合的な判断を要する。とくに軽微な症例では、経時的な観察が診断のために必要なことがある。

遺伝的背景の検索では、全世界的に見てもまだ、ゲノム関連解析や、転写領域シーケンス解析、全ゲノムシーケンス解析などの系統だった解析が行われていない。日本人でも症例の集積から解析が必要である。

E . 結論

研究代表者の総括のもと、各疾患群に関して診断基準・重症度分類を改正した。その後、その診断基準・重要度分類を用いて、疫学調査およびアンケート等によるデータ収集を進めた。これらの診断基準・重症度分類及び収集したデータをもとに、一部の疾患では、臨床ガイドラインを作成し、一部の疾患では作成中である。

以下にそれぞれの疾患群についての結論を簡潔に述べる。

[1] 自己炎症性皮膚疾患(中條 西村症候群など)

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) の重要度が高まり、症例の掘り起こしにつながる事が期待される。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。

[2] 早老症(コケイン症候群)

CS 患者は小児科、皮膚科ともに窓口となって診断、診療が始まっている状況が把握された。今後、小児科、皮膚科の専門医を含む多くの科のスタッフが横断的にチームを組んだ診療体系の構築が、CS 診療をさらに展開し発展させていく上で急務であることが明らかになった。

本年度も少数例ではあるが精査目的で CS 疑い患者の紹介が分担研究者の施設にあった。従って分担研究者の施設にて長年維持している CS 診断センターは本邦においてユニークな存在であり、CS 診断・疫学研究のヘッドクォーターとしての役割を今後も引き続き担っていく必要があると思われる。

[3] 掌蹠角化症

今回われわれは掌蹠角化症症候群の診断基準と重症度分類を作成した。この診断基準と重症度分類は、掌蹠角化症症候群の日常診療のみならず研究・治療法開発にも非常に有益である。

[4] ヘイリー・ヘイリー病、ダリエ病

稀少遺伝性皮膚疾患である家族性良性慢性天疱瘡は、疫学や症状、治療などについて今日まで十分な検討がなされてこなかった。

確定診断がなされないままに慢性に繰り返す湿疹病変や皮膚表在性真菌症として皮膚科専門医以外の一般医が経過観察している症例も多いと推測される。また、間擦部に生じる頑固な水疱・びらんに伴う疼痛により患者の日常生活が時に著しく障害されるなど、他の皮膚疾患と異なった対応をすべき点などの課題も多い。

反復的で夏季に増悪する場合には、細菌感染や真

菌感染症が、年余にわたり反復性に皮疹を生じている場合には、ヘルペスウイルス感染症も鑑別の対象となる。従って、このような皮膚の感染症との鑑別診断のためには微生物学的検査に加えて、本症の確定診断に必須とされる皮疹部の生検による病理組織学的診断を行うことが必須となる。

今回検討した最重症の症例を含めた問題点としては、長期間反復性の間擦部の皮疹で微生物学的検査が陽性で皮膚感染症と診断され、本症であることをこれまでに見落とされている症例も見られたことである。このような患者では、再発する度に異なった医療機関で様々な診療科を受診し、長期の受診歴があることが多い。さらに、間擦部位の皮膚感染症や湿疹に対して対症的に処方された抗菌薬、抗真菌薬、非ステロイド抗炎症外用薬および消毒薬などによる副作用（接触皮膚炎など）を生じて難治性となった症例もあり、本疾患では、二次感染に加えて治療行為などの医原性の要因でも増悪することがあることに特に留意する必要がある。

今後、診療ガイドラインの作成により社会的認知度が高まり、サポート体制も拡充されると考えられる。しかし、その基本となる、本疾患の疫学調査や実態把握は今日まで十分に行われていない。治療方法や経過を含めた臨床個人調査票のデータを基にした、全国的なアンケート調査を実施して、本疾患の正確な背景を明らかにする必要がある。

[5] 表皮下自己免疫性水疱症(疱疹状皮膚炎、後天性表皮水疱症など)

今後、多くの医療機関で、上記の疾患概要、診断基準、重症度分類を広く活用してもらい、症例の蓄積を図っていく。特に、アンケート調査の結果から誤診例が存在する可能性が明らかとなったため、診断基準の周知は極めて重要だと考える。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。

[6] 化膿性汗腺炎

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、重症度分類の有用性が示された。また海外との患者背景の違いが示唆された。中等症以上の化膿性汗腺炎を対象に「慢性特発性皮膚膿瘍瘻孔群発症」という疾患名を提唱した。

[7] 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)

昨年まで、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、重症度分類を提出予定としている。

[8] 血管系母斑、母斑症、特にスタージ・ウェーバー症候群、統計研究担当

- (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) 色素レーザー治療の普及が確立される。

[9] 遺伝性毛髪疾患

本邦には LIPH 遺伝子変異による常染色体劣性縮毛症・乏毛症の患者の頻度が最も高いが、その他の遺伝性毛髪疾患の患者も稀に存在するので留意すべきである。それらの中には原因遺伝子が未知の疾患が含まれている。遺伝子検査の結果および患者からのアンケート調査の結果を踏まえ、診断基準・重症度分類の改訂を行い、更には診療ガイドラインを作成する必要がある。本邦には LIPH 遺伝子変異による ARWH/H の患者の頻度が最も高いが、その他の遺伝性毛髪疾患の患者も稀に存在するので留意すべきである。特に、症候性の群に関しては、今後さらに症例を蓄積していく必要がある。

[10] 鼻瘤(腫瘍型酒さ)

酒皰の診断基準、重症度判定基準、除外診断を再検証した。酒皰症状は顔面を病変の主体とすることが確認され、全身症状の合併は考慮する必要がないことを確認した。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究代表者研究発表(平成 28 年度)

研究分担者の研究発表については各分担報告書の該当箇所を参照

論文発表

(英文)

- 1 Namba C, Tohyama M, Hanakawa Y, Murakami M, Shirakata Y, Matsumoto T, Suemori K, Ishii N, Hashimoto T, Sayama K: Paraneoplastic pemphigus associated with fatal bronchiolitis obliterans and intractable mucosal erosions: Treatment with cyclosporine in addition to steroid, rituximab and IVIG. J Dermatol 43(4):419-422, 2016.
- 2 Sato-Shibuya M, Dainichi T, Egawa G, Honda T, Otsuka A, Hashimoto T, Miyachi Y, Kabashima K: Case with Brunsting-Perry-like localized subepidermal blister formations and IgG antibodies against unidentified basement

- membrane zone antigen. *J Dermatol* 43(4):426-428, 2016.
- 3 Kamiya, K, Aoyama Y, Wakashima C, Kudo T, Nakajima K, Sano S, Ishii N, Teye K, Hashimoto T, Iwatsuki K, Tokura Y: Atypical pemphigus with immunoglobulin autoantibodies against desmoglein 3 and desmocollin 3. *J Dermatol* 43(4):429-431, 2016.
- 4 Hashimoto T, Hirako Y, Tsuruta D: $\beta 4$ integrin in hereditary and acquired mucocutaneous diseases. *Exp Dermatol* 25(4):267-268, 2016.
- 5 Arakawa M, Ohata C, Tsuruta D, Ishii N, Sogame R, Nakama T, Yasumoto S, Yokoyama Y, Takeishi E, Hashimoto T: A severe and prolonged case of pemphigoid gestationis successfully treated with combination therapies. *Br J Dermatol* 174(4):925-927, 2016.
- 6 Maki N, Demitsu T, Umemoto N, Nagashima K, Nakamura T, Kakura M, Nakamura S, Yamada T, Ishii N, Hashimoto T: Possible paraneoplastic syndrome case of bullous pemphigoid with immunoglobulin G anti-BP180 C-terminal domain antibodies associated with psoriasis and primary macroglobulinemia. *J Dermatol* 43(5):571-574, 2016.
- 7 Nishikawa R, Takahashi H, Matsuda M, Imaoka K, Ogawa M, Teye K, Tsuchisaka A, Koga H, Komorowski L, Probst C, Hachiya T, Fritzler M, Ishii N, Ohata C, Furumura M, Krol P. R, Muro Y, Morita E, Hashimoto T: Anti-early endosome antigen 1 autoantibodies were detected in a pemphigus-like patient but not in the majority of pemphigus diseases. *Exp Dermatol* 25(5):368-574, 2016.
- 8 Teye K, Suga Y, Numata S, Soejima M, Ishii N, Krol RP, Ohata C, Matsuda M, Honma M, Ishida-Yamamoto A, Hamada T, Koda Y, Hashimoto T: A founder deletion of corneodesmosin gene is prevalent in Japanese patients with peeling skin disease: identification of 2 new cases. *J Dermatol Sci* 82(2):134-137, 2016.
- 9 Fukuda A, Himejima A, Tsuruta D, Koga H, Ohyama B, Morita S, Hashimoto T: Four cases of mucous membrane pemphigoid with clinical features of oral lichen planus. *Int J Dermatol* 55(6):657-665, 2016.
- 10 Hayakawa T, Teye K, Hachiya T, Uehara R, Hashiguchi M, Kawakami T, Li X, Tsuchisaka A, Ohara K, Sogame R, Koga H, Hamada T, Ohata C, Furumura M, Ishii N, Fukano H, Shimozato K, Hashimoto T: Clinical and immunological profiles of anti-BP230-type bullous pemphigoid: Restriction of epitopes to C-terminal domain of BP230 shown by novel ELISAs of BP230-domain specific recombinant proteins. *Eur J Dermatol* 26(2):155-163, 2016.
- 11 Dainichi T, Hayden MS, Park SG, Oh H, Seeley JJ, Grinberg-Bleyer Y, Beck KM, Miyachi Y, Kabashima K, Hashimoto T, Ghosh S: PDK1 Is a Regulator of Epidermal Differentiation that Activates and Organizes Asymmetric Cell Division. *Cell Rep* 15(8):1615-1623, 2016.
- 12 Imanishi A, Imanishi H, Hiroyasu S, Ozawa T, Koga H, Ishii N, Kitajima Y, Hashimoto T, Tsuruta D: Anti-BP180-type mucous membrane pemphigoid immunoglobulin G shows heterogeneity of internalization of BP180/collagen XVII into keratinocyte cytoplasm. *Med Mol Morphol* 49(2):89-97, 2016.
- 13 Geller S, Gat A, Zeeli T, Schmidt E, Ishii N, Hashimoto T, Zillikens D, Sprecher E: A refractory, cutaneous, subepidermal bullous disease. *Clin Exp Dermatol* 41(5):573-575, 2016.
- 14 Teye K, Numata S, Ohzono A, Ohyama B, Tsuchisaka A, Koga H, Hachiya T, Tsuruta D, Ishii N, Hashimoto T: Establishment of IgA ELISAs of mammalian recombinant proteins of human desmocollins 1-3. *J Dermatol Sci* 83(1):75-77, 2016.
- 15 Inoue-Nishimoto T, Hanafusa T, Hirohata A, Mabuchi-Kiyohara E, Mizoguchi N, Matsumoto K, Ishii N, Hashimoto T, Ikegami R: IgG/IgA Pemphigus representing Pemphigus vegetans caused

- by low titers of IgG and IgA antibodies to desmoglein 3 and IgA antibodies to desmocollin 3. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 30(7):1229-1231, 2016.
- 16 Li X, Qian H, Sogame R, Hirako Y, Tsuruta D, Ishii N, Koga H, Tsuchisaka A, Jin Z, Tsubota K, Fukumoto A, Sotozono C, Kinoshita S, Hashimoto T: Integrin $\beta 4$ is a major target antigen in pure ocular mucous membrane pemphigoid. *Eur J Dermatol* 26(3):247-253, 2016.
- 17 Winge MC, Ohyama B, Dey CN, Boxer LM, Li W, Ehsani-Chimeh N, Truong AK, Wu D, Armstrong AW, Makino T, Davidson M, Starcevic D, Kislak A, Nguyen NT, Hashimoto T, Homey B, Khavari PA, Bradley M, Waterman EA, Marinkovich MP: RAC1 activation drives pathologic interactions between the epidermis and immune cells. *J Clin Invest* 126(7):2661-2677, 2016.
- 18 Numata S, Teye K, Krol RP, Okamatsu Y, Hashikawa K, Matsuda M, Fortugno P, Di Zenzo G, Castiglia D, Zambruno G, Hamada T, Hashimoto T: A compound synonymous mutation c.474G>A with p.Arg578X mutation in SPINK5 causes splicing disorder and mild phenotype in Netherton syndrome. *Exp Dermatol* 25(7):568-570, 2016.
- 19 Hashimoto T, Jin Z, Ishii N: Clinical and immunological studies for 105 Japanese seropositive patients of epidermolysis bullosa acquisita examined at Kurume University. *Expert Rev Clin Immunol* 12(8):895-902, 2016.
- 20 Witte M, Koga H, Hashimoto T, Ludwig RJ, Bieber K: Discovering potential drug-targets for personalized treatment of autoimmune disorders - what we learn from Epidermolysis bullosa acquisita. *Expert Opin Ther* 20(8):985-998, 2016.
- 21 Otsuka Y, Ueno T, Kaneko A, Ito M, Osada S, Funasaka Y, Teye K, Ishii N, Hashimoto T, Kawana S: Case of paraneoplastic pemphigus with immunoglobulin (Ig)G and IgA antibodies to various antigens. *J Dermatol* 43(8):944-946, 2016.
- 22 Numata S, Teye K, Karashima T, Matsuda M, Hamada T, Hashimoto T: Functional study of TGM1 missense mutations in autosomal recessive congenital ichthyosis. *Exp Dermatol* 25(8):657-659, 2016.
- 23 Hashimoto T: Collaboration between dermatologists and dentists in autoimmune bullous diseases and IgA antibodies in pemphigus. *Br J Dermatol* 175 (1):15-16, 2016.
- 24 Teye K, Numata S, Ishii N, Krol RP, Tsuchisaka A, Hamada T, Koga H, Karashima T, Ohata C, Tsuruta D, Saya H, Haftek M, Hashimoto T: Isolation of all CD44 Transcripts in Human Epidermis and Regulation of their Expression by various Agents. *Plos One* 11(8):e0160952, 2016.
- 25 Hashimoto T, Tsuruta D, Yasukochi A, Imanishi H, Sekine H, Fujita T, Wanibuchi H, Gi M, Karpati S, Sitaru C, Zone JJ, Endo D, Abe S, Nishino T, Koji T, Ishii N: Granular C3 dermatosis. *Acta Derm Venereol* 96(6):748-753, 2016.
- 26 Yasukochi A, Teye K, Ishii N, Hashimoto T: Clinical and Immunological Study of 332 Japanese Patients Tentatively Diagnosed as Anti-BP180-type Mucous Membrane Pemphigoid: A Novel BP180 C-terminal Domain Enzyme-linked Immunosorbent Assay. *Acta Derm Venereol* 96(6):762-767, 2016.
- 27 Ikawa T, Tada Y, Ohnishi T, Miyagaki T, Watanabe R, Ishii N, Hashimoto T, Watanabe S: Bullous Pemphigoid with Immunoglobulin G anti-LAD-1 Antibodies without Evident Erythema and Eosinophil Infiltration. *Acta Derm Venereol* 96(6):832-833, 2016.
- 28 Oyama N, Matsuda M, Hamada T, Numata S, Teye K, Hashimoto T, Hasegawa M: Two novel missense mutations of STS gene underlie X-linked recessive ichthyosis: understanding of the mutational and structural spectrum. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 30(9):1629-1631, 2016.
- 29 Florea F, Koch M, Hashimoto T, Sitaru C: Autoimmunity against laminins. *Clin Immunol* 170:39-52, 2016.
- 30 Kanwar AJ, Vinay K, Sawatkar GU,

- Dogra S, Minz RW, Ishii N, Hashimoto T: Clinical and immunological study of mucous membrane pemphigoid in a cohort of Indian patients. *Int J Dermatol* 55(10):e557-e561, 2016.
- 31 Yamase A, Kono K, Ishii N, Hashimoto T, Saeki H: An autoimmune bullous dermatosis with clinical, histopathological, and immunological features of bullous pemphigoid and epidermolysis bullosa acquisita in an adult. *Br J Dermatol* 175(4):790-793, 2016.
- 32 Kawano H, Kayama H, Nakama T, Hashimoto T, Umemoto E, Takeda K: IL-10-producing lung interstitial macrophages prevent neutrophilic asthma. *Int Immunol* 28(10):489-501, 2016.
- 33 Inoue T, Yagami A, Iwata Y, Ishii N, Hashimoto T, Matsunaga K: Mucous membrane pemphigoid reactive only with BP230. *J Dermatol* 43(10):1228-1229, 2016.
- 34 Hashimoto T, Tsuruta D, Koga H, Fukuda S, Ohyama B, Komai A, Karashima T, Ohata C, Teye K, Ishii N: Summary of results of serological tests and diagnoses for 4774 cases of various autoimmune bullous diseases consulted to Kurume University. *Br J Dermatol* 175(5):953-965, 2016.
- 35 Tomida E, Kato Y, Ozawa H, Hasegawa H, Ishii N, Hashimoto T, Akiyama M: Causative drug detection by drug-induced lymphocyte stimulation test in drug-induced linear IgA bullous dermatosis. *Br J Dermatol* 175(5):1106-1108, 2016.
- 36 Adachi A, Komine M, Suzuki M, Murata S, Hirano T, Ishii N, Hashimoto T, Ohtsuka M: Oral Colchicine Monotherapy for Epidermolysis Bullosa Acquisita: Mechanism of Action and Efficacy. *J Dermatol* 43(11):1389-1391, 2016.
- 37 Koga H, Recke A, Vidarsson G, Pas HH, Jonkman MF, Hashimoto T, Kasprick A, Ghorbanalipour S, Tenor H, Zillikens D, Ludwig RJ: PDE4 inhibition as potential treatment of epidermolysis bullosa acquisita. *J Invest Dermatol* 136(11):2211-2220, 2016.
- 38 Irie H, Dainichi T, Fujita M, Endo Y, Fujisawa A, Tanioka M, Ishii N, Hashimoto T, Kabashima K, Miyachi Y: Anti-BP180 mucous membrane pemphigoid associated with acquired hemophilia A in a patient who suffered from life-threatening mucosal bleeding. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 30(12):e199-e201, 2016.
- 39 Męcińska-Jundziłł K, Hashimoto T, Kowalewski C, Woźniak K, Ishii N, Czajkowski R: Discrepancies among clinical, histological and immunological findings in IgA pemphigus: a case report and literature survey. *Postepy Dermatol Alergol* 33(6):480-484, 2016.
- 40 García-Diez 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.
- 41 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.
- 42 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(7):24-31, 2017.
- 43 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.
- 44 Hashimoto T, Tsuruta D, Ishii N: IgE autoantibodies in bullous pemphigoid detected by IgE ELISAs and perspectives. *JAMA Dermatol* 153(1):15-17, 2017.
- 45 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.
- 46 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*. 2016 Jun 7. doi: 10.1111/ajd.12510. [Epub ahead of print].
- 47 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*. 2016 Oct 7. doi: 10.1111/bjd.15114. [Epub ahead of print].
- 48 Kawahira H, Higashi Y, Matsuoka A, Fujii K, Ishii N, Hashimoto T, Kanekura T: Pyodermatitis vegetans with antibodies to bullous pemphigoid antigen 180. *J Dermatol*. 2016 Dec 3. doi: 10.1111/1346-8138.13703. [Epub ahead of print].
- 49 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*. 2016 Dec 3. doi: 10.1111/1346-8138.13706. [Epub ahead of print].
- 50 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*. 2016 Dec 22. doi: 10.1684/ejd.2016.2944. [Epub ahead of print].
- 51 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*. 2017 Jan 23. doi: 10.1111/exd.13306. [Epub ahead of print].
- 52 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*. 2017 Jan 22. pii: S0923-1811(16)30846-5. doi: 10.1016/j.jdermsci.2017.01.009. [Epub ahead of print].
- 53 Hashimoto T: Induced autoimmune bullous diseases. *Br J Dermatol*, 2016 in press.
- 54 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*, 2016 in press.
- 55 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*, 2016 in press.
- 56 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*, 2016 in press.
- 57 Bunimovich YL, Teye K, Ishii N, Ho J, Hashimoto T, Patton TJ: IgG/IgA

Pemphigus with Autoantibodies to Desmoglein 1 and Desmocollin 3, and Associated Lung Cancer. *J Clin Cosmet Dermatol* 1(1): doi <http://dx.doi.org/10.16966/jccd.102>, 2016 in press.

- 58 Hashimoto T, Mizoguchi A: IL10-producing B-cells in autoimmune bullous diseases. *Br J Dermatol*, 2017 in press.
- 59 Aizawa N, Asahina A, Ishii N, Hashimoto T, Nakagawa H: The nose as a predilection site of pemphigus. *Clin Exp Dermatol*, 2017 in press.
- 60 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*, 2017 in press.
- 61 Tani S, Ishii N, Hashimoto T, Tsujioka K: Bullous pemphigoid arising in a patient with acquired perforating dermatosis. *Clin Exp Dermatol*, 2017 in press.
- 62 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*, 2017 in press.

(和文)

- 橋本啓代、山本洋輔、外川八英、石井文人、橋本隆、松江弘之: Brunsting-Perry型を思わせる皮疹の分布を初発症状とした水疱性類天疱瘡. *皮膚病診療* 38(10):983-986, 2016
- 秦舞子、周円、加納宏行、清島真理子、古賀浩嗣、橋本隆: 肺癌患者に生じた抗 180 型粘膜類天疱瘡. *皮膚病診療* 38(10):995-998, 2016
- 守屋智枝、周円、加納宏行、小森聡子、橋本隆、石井文人、清島真理子: 糖尿病治療薬による類天疱瘡型薬疹を疑った症例. *皮膚病診療* 38(10):1003-1006, 2016
- 西岡いずみ、平澤祐輔、吉原渚、扇谷咲子、池田志孝、石井文人、古賀浩嗣、橋本隆: 線状 IgA/IgG 水疱症. *皮膚病診療* 38(10):1023-1026, 2016
- 片山智恵子、齊藤恭子、徳永千春、小澤知倫、石井文人、橋本隆: 歯肉辺縁に生じた尋常性天

- 疱瘡. *皮膚病診療* 38(11):1069-1072, 2016
- 白川典子、船坂陽子、菊地伊豆実、大塚流音、橋本隆、川名誠司、佐伯秀久: 【水疱症・膿疱症】原発性マクログロブリン血症に合併した腫瘍随伴性天疱瘡の 1 例. *皮膚科の臨床* 58(1):9-13, 2016
 - 宇津宮まりか、佐々木哲雄、勝野正子、竹下芳裕、池澤善郎、野澤昭典、石井文人、橋本隆: 【水疱症・膿疱症】掌蹠、口腔粘膜を中心に水疱を認めた後天性表皮水疱症の 1 例. *皮膚科の臨床* 58(1):31-35, 2016
 - 藤田真文、遠藤雄一郎、藤澤章弘、谷岡末樹、大日輝記、椛島健治、石井文人、橋本隆、宮地良樹: 歯肉粘膜びらんのみを呈した粘膜類天疱瘡の 1 例. *臨床皮膚科* 70(3):207-212, 2016
 - 伊藤恵梨、足立秀禎、鈴木伸吾、石井文人、橋本隆: 潰瘍性大腸炎に合併した線状 IgA 水疱性皮膚症の 1 例. *臨床皮膚科* 70(8):585-590, 2016
 - 大塚明奈、阿部俊文、安元慎一郎、橋本隆、名嘉眞武国: 左上口唇に生じた Mucoepidermoid Carcinoma の 1 例. *西日本皮膚科* 78(3):266-269, 2016
 - 川村みゆき、石井文人、松田光弘、大畑千佳、名嘉眞武国、橋本隆: 【遺伝子検索を行った皮膚病】臨床例 SERPINB7 変異を認めた長島型掌蹠角化症の 3 例. *皮膚病診療* 38(8):785-788, 2016
 - 島本純子、谷崎英昭、黒川晃夫、森脇真一、濱田尚宏、橋本隆: 【遺伝子検索を行った皮膚病】臨床例 ATP2C1 遺伝子に新規変異を認めた Hailey-Hailey 病. *皮膚病診療* 38(8):793-796, 2016
 - 山名やよい、小林里実、高山亜由美、福田俊平、橋本隆: 口腔粘膜病変に加えて爪囲炎と小水疱性皮疹を呈した抗 BP180 型粘膜類天疱瘡. *皮膚病診療* 38(10):999-1002, 2016
 - 藤井麻美、水谷陽子、清島真理子、石井文人、橋本隆: 抗 BP180 型粘膜類天疱瘡. *Visual Dermatology* 16(1):24-25, 2017
 - 堤美穂、峠岡理沙、中川有夏、上田有希子、張財源、益田浩司、加藤則人、立石千晴、鶴田大輔、橋本隆: 抗ラミニン 1 類天疱瘡の 1 例. *臨床皮膚科* 71(1):37-42, 2017

学会発表

- 沼田早苗、Kwesi Teye、Krol Rafal、夏秋洋平、大畑千佳、名嘉眞武国、橋本隆 アトピー性皮膚炎患者由来 iPS 細胞を用いた病態解析および治療法の研究 第 115 回日本皮膚科学会総会(平成 28 年 6 月 3 日~5 日、京都)

2. Kwesi Teye、須賀康、沼田早苗、副島美貴子、石井文人、本間大、山本明美、濱田尚宏、神田芳郎、橋本隆 SNP 解析により peeling skin disease における corneodesmosin 遺伝子の広範囲欠失が創始者効果によることが明らかとなった
他 第 31 回角化症研究会（平成 28 年 7 月 30 日、東京）
3. 橋本隆 第 30 回表皮細胞研究会（平成 28 年 11 月 11 日～13 日、青森）
4. 角田孝彦、矢口順子、佐藤文子、泉健太郎、西江渉、橋本隆 DPP 4 阻害剤によると思われる類天疱瘡の 3 例 他 第 38 回水疱症研究会（平成 28 年 11 月 26 日～27 日、埼玉）

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。