

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 6年 5月 27日

国立保健医療科学院長 殿

(研究代表者)

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
自宅住所	〒830-0046 福岡県久留米市原古賀町 25-4-1303

交付決定日及び文書番号：令和5年6月2日 科学院発0602第15号

補助事業名 : 令和5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 (23FC1036)

研究実施期間 : 令和5年4月1日から令和6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 22,838,000 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 5,307,000 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	直接経費の 実支出額 (円)	間接経費 (円)
大阪公立大 学大学院医 学研究科 特任教授	橋本 隆	<p>【分担した研究項目】 本研究班の総括、事務局としての研究分担者と連絡、班会議の連絡と開催、ホームページの維持。</p> <p>【研究成果の概要】 本研究班の全研究の総括を行った。事務局としての研究分担者と連絡し、令和5年11月7日に班会議/総会を開催した。一年を通して、ホームページの改訂を進めた。</p>	令和5年 4月1日 ～ 令和6年 3月31 日まで	9,693,000円	5,307,000円
大阪医科薬 科大学・医 学部・教授	森脇真一	<p>【分担した研究項目】 コケイン症候群</p> <p>【研究成果の概要】 CS診断センター維持、CSレジストリー稼働とCS診療GLの策定</p>	令和5年 4月1日 ～ 令和6年 3月31 日まで	950,000円	0円
岐阜大学大 学院医学系 研究科・教 授	岩田浩明	<p>【分担した研究項目】 家族性良性慢性天疱瘡 ダリエ病</p> <p>【研究成果の概要】 家族性慢性良性天疱瘡について診療ガイドライン（日本語版）の初版を発行した（日皮会誌：134(2), 273-287, 2024) ダリエ病の診療ガイドラインはクリニカルクエスチョンの選定および、対応した推奨文を作成中である。</p>	令和5年 4月1日 ～ 令和6年 3月31 日まで	950,000円	0円
日本大学医 学部・准教 授	葉山惟大	<p>【分担した研究項目】 化膿性汗腺炎 壊疽性膿皮症</p> <p>【研究成果の概要】 食生活と入浴習慣の調査を複数の施設にて行っている。食生活はBDHQ（簡易型自記式食事歴法質問票：brief-type self-administered diet history questionnaire）を用いてHS患者と健常人を比較した。その結果、HS患者は健常人と比べるとタンパク質やビタミンなどの栄養素の摂取量が少ないことが分かった。 海外の文献や本邦におけるアダリムマブの治験のデータをもとに壊疽性膿皮症の重症度と生物学的製剤の導入基準の</p>	令和5年 4月1日 ～ 令和6年 3月31 日まで	950,000円	0円

		検討を行った。その結果、重症度はPGA（Physician's Global Assessment）を用い、生物学的製剤の導入基準として潰瘍面積 33cm ² 以上かつPGA 4 以上が妥当と考えた。			
兵庫医科大学医学部・主任教授	金澤伸雄	<p>【分担した研究項目】 自己炎症性皮膚疾患（ウェーバー・クリスチャン症候群、スイート病、シュニッツラー症候群、顆粒状 C3 皮膚症） 以下の疾患は「自己炎症性疾患とその類縁疾患の全国診療体制整備、移行医療体制の構築、診療ガイドライン確立に関する研究班」と連携（中條・西村症候群、TNF受容体関連周期性症候群、クリオピリン関連周期熱症候群、ブラウ症候群、化膿性無菌性関節炎・壊疽性膿皮症・アクネ症候群）</p> <p>【研究成果の概要】 スイート病に関連し、厚労西小森班と連携して VEXAS 症候群の診断基準・重症度分類案を作成し、AMED 桐野班と連携して症例のレジストリを開始した。シュニッツラー症候群について、AMED 神戸班と連携して診断基準・重症度分類案を作成した。顆粒状 C3 皮膚症についても症例・検体集積を進め、遺伝子・蛋白質の解析を進めた。厚労西小森班と連携し、中條・西村症候群の診断基準を改定し、中條・西村症候群と PAPA 症候群について、MINDs に基づき Delphi 法による診療ガイドライン作成を行った。</p>	令和5年4月1日～令和6年3月31日まで	788,337円	0円
東北医科薬科大学医学部・教授	川上民裕	<p>【分担した研究項目】 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。</p> <p>【研究成果の概要】 穿孔性皮膚症、特に後天性反応性穿孔性膠原症は、μオピオイド受容体が皮膚生検標本</p>	令和5年4月1日～令和6年3月31日まで	950,000円	0円

		<p>の表皮上中層全体に過発現していた。ケラチノサイトにμオピオイド受容体を含んだプラスミドを導入した細胞を作成し、IL-31、TSLP、IL-33の発現をRT-PCRや免疫染色で検証した。本細胞は、正常ケラチノサイトと比較してIL-31が異常な高発現を呈した。穿孔性皮膚症は、掻痒が特徴であるが、その機序に内因性オピオイドやIL-31が関与している可能性が高い。スタージ・ウェーバー症候群は、患者の遺伝子解析を行い、病因を解明している。橋本班での各研究における統計を担当し、確立に貢献する。</p>			
筑波大学医学医療系・教授	乃村俊史	<p>【分担した研究項目】 掌蹠角化症 【研究成果の概要】 指定難病への申請を行った。患者会を立ち上げ、ホームページを公開した。</p>	令和5年4月1日～令和6年3月31日まで	950,000円	0円
大阪公立大学大学院医学研究科・教授	鶴田大輔	<p>【分担した研究項目】 ゴーリン症候群 カウデン症候群 【研究成果の概要】 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EDCシステム「REDCap」を用いてデータモニタリング的観点から改修した。</p>	令和5年4月1日～令和6年3月31日まで	850,000円	0円
弘前大学大学院医学研究科・准教授	中野 創	<p>【分担した研究項目】 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） 【研究成果の概要】 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。</p>	令和5年4月1日～令和5年4月29日まで	0円	0円
弘前大学大学院医学研究科・教授	赤坂英二郎	<p>【分担した研究項目】 疣贅状表皮増殖異常症 【研究成果の概要】 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。全国疫学調査（二次調査）に向けて準備を行った。疣贅状表皮発育異常症と診断された4例につき遺伝子診断を行</p>	令和5年6月1日～令和6年3月31日まで	950,000円	0円

		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	<p>【分担した研究項目】 生物統計学, 疫学, データ管理・解析。統計研究担当。</p> <p>【研究成果の概要】 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」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については、画面構築を終えた。「家族性慢性良性天疱瘡」の素案、「掌蹠角化症」および症例共通の一次調査画面の素案を作成。</p>	令和5年4月1日 ～ 令和6年3月31日 日まで	500,000円	0円

(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"> ・本研究班の総括 ・研究分担者、厚生労働省との連絡 ・各種書類の作成 ・ホームページの改訂等の維持管理 ・班会議開催の準備と連絡 ・班会議 (令和5年11月7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"> ・CS, 診断センター維持、CSレジストリー登録とCS診療GL策定公開 ・班会議 (令和5年11月7日) 												→
									→			

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・ダリエ病の診療ガイドラインの作成 ・班会議出席 (令和5年11月7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習慣の調査 ・壊疽性膿皮症の重症度分類の検討 ・班会議出席 (令和5年11月7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"> ・ VEXAS症候群の診断基準・重症度分類案作成 (厚労西小森班と連携) ・ VEXAS症候群の症例のレジストリ構築 (厚労西小森班と連携) ・ シュニッツラー症候群の診断基準・重症度分類案作成 (AMED神戸班と連携して) ・ 顆粒状C3皮膚症の症例・検体集積、遺伝子・蛋白質解析 ・ 中條・西村症候群の診断基準の改定、中條・西村症候群とPAPA症候群の診療ガイドライン作成 (厚労西小森班と連携) ・ 班会議出席 (令和5年11月7日) 			→											
													→	
														→
														→
														→
										→				

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"> ・ 穿孔性皮膚症の研究と統計処理 ・ スタージ・ウェーバー症候群の研究と井上班との調整 ・ 班会議出席 (令和5年11月7日) 													→	
														→
									→					

研究分担者 乃村俊史

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"> ・ 指定難病申請 ・ 患者会の立ち上げ 						→							→
									→				
<ul style="list-style-type: none"> ・ 班会議出席 (令和5年11月7日) 									→				

(3) 研究成果の説明

研究の目的：

私どもの研究班「皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究（橋本班）」の研究目的は、研究の総括を担当する研究代表者の大阪公立大学大学院医学系研究科皮膚病態学の特任教授の橋本 隆と、9名の研究分担者ならびに多数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）として、皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患、8疾患群、23疾患について厚生労働省政策に寄与する研究を中心に各種の疫学的ならびに各種の臨床的な研究を遂行することである。

これらの23疾患のうち、本研究班（橋本班）が主体的に研究する疾患は、（1）コケイン症候群(Cockayne syndrome; 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)、壊疽性膿皮症（PG）（葉山惟大先生担当）、（4）皮膚を病変の主体とする自己炎症性疾患群としての、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、顆粒状C3皮膚症（Granular C3 dermatosis, GCD）の4疾患（金澤伸雄先生担当）、（5）穿孔性皮膚症群としての、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（乃村俊史先生担当）、

（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（赤坂英二郎先生担当）の、計8疾患群、全17疾患である。

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、森尾班と連携して、本研究班（橋本班）が主要な研究を進めている。

また、カウデン症候群は、まだ指定難病ではないが、消化管過誤腫性腫瘍好発疾患群研究班でも研究対象としている。そのため、今後、消化管過誤腫性腫瘍好発疾患群研究班と連携して研究を進め、必要な時は、統合することも考慮する予定である。

上記の疾患のうち、すでに指定難病に疾病追加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、指定難病として必要な各種の項目について、厚生労働省の政策的作業を進める。さらに疣贅状表皮増殖異常症についても「原発性免疫不全症候群の研究班（森尾班）」と連携して指定難病としての厚生労働省の政策的作業を進める。

さらに、2つの他の研究班が主体として研究する以下の6疾患についても、その2研究班と連携して、本研究班（橋本班）が皮膚科的な見地から研究を進める。前述の皮膚症状を中心とする自己炎症性疾患、4疾患の他に、「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）」が主体的に研究する、5種の全身性の遺伝性自己炎症性疾患、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）について、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「稀少てんかんに関する包括的研究班（井上班）」が主体的に研究するスタージ・ウェーバー症候群（告示番号：157）についても、井上班と連携して、本研究班（橋本班）が、皮膚科的な見地から研究を進める（川上民裕先生担当）。

令和5年度の目的としては、まず、1年間を通して、厚生労働省の担当者・医療関係者・該当する諸疾患の患者グループ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（橋本班）で研究する上記の23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検討を進め、診断基準と重症度分類を作成・改定する。さらに、本邦の各疾患の患者数と現状のより詳細な状況把握のため、全国疫学調査を継続する。

本研究班の特徴的な点として、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で研究分担者の新谷歩先生と、研究協力者の太田恵子先生と立石千晴先生の指導により、世界標準システムである Research Electronic Data Capture (REDCap) システムを優先的に用いて、多数のレジストリを構築できることである。将来的には、本研究班で研究する全疾患について、上述

の全国疫学調査の患者データを中心に、REDCap システムを用いたレジストリ構築を進める予定である。また、本研究班の研究中に渉猟した患者の生体試料のレポジトリも作成・継続・拡充する。また、シュニ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、医師主導試験を中心に、画期的新規治療法の臨床研究を進める。

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、シュニツラー症候群、疣贅状表皮発育異常症、カウデン症候群などについて、日本皮膚科学会や小児科関係の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、壊疽性膿皮症、カウデン症候群、疣贅状表皮発育異常症などについて、さらに詳細な全国調査を進め、全国の患者実態を把握し、最新の情報によって診療ガイドラインの改定を行い、指定難病の疾病追加の申請を行う。

また、他の研究班と連携して研究を進めている、上述の自己炎症性疾患 5 疾患と疣贅状表皮発育異常症の計 6 疾患について、さらに連携を高め、詳細で高度な研究を進めるため、橋本班・西小森班・森尾班の 3 班合同の班会議を開催する。令和 5 年度は、そのための準備を進める。

これらの多くの研究の成果を、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、学会発表および和文・英文論文発表として公開する。

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 5 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 (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各種の作業と書類の作成・提出などを行う。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の作業を継続し、全国の施設からの依頼を受けた患者検体を解析して診断に寄与する。また、令和 5 年度も、森脇真一先生が中心となって立ち上げた CS 診断センターを継続し、CS 家族会の支援も行う。

家族性良性慢性天疱瘡とダリエ病 (DD) 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、指定難病としての作業と書類の作成・提出などを継続し、厚生労働省政策に寄与する。また、家族性良性慢性天疱瘡とダリエ病の 2 疾患、特にすでに指定難病に採択されている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断基準・重症度分類を改定し、診療ガイドラインを作成する。さらに、その治療がいまだ確立していない家族性良性慢性天疱瘡とダリエ病について、診療ガイドライン作成過程で、各種の新規治療法の有効性を検討する。その検討の過程で候補と考えられた新規薬物療法について、医師主導試験などの臨床試験の開始のために AMED 研究費に応募する。

本年度より、化膿性汗腺炎 (HS) 類似疾患として、壊疽性膿皮症 (PG) も本研究班 (橋本班) の研究対象疾患に追加した。化膿性汗腺炎の令和 5 年度の目的の一つは、本邦における化膿性汗腺炎患者の真の罹患率を検討するため、正常人を対象に、皮疹の有無についてアンケートによる疫学調査を行うことである。この研究は、主にヨーロッパの研究者と連携して、国際共同研究として進める。また、新規疾患である壊疽性膿皮症については、全国疫学調査を行い、日本皮膚科学会と連携して、診断基準・重症度分類を設定し、診療ガイドラインを作成する。さらに、化膿性汗腺炎類似疾患の壊疽性膿皮症について、指定難病の疾病追加申請を行う。

本研究班が主体的に研究する皮膚病変を主体とする各種自己炎症性疾患のうち、ウェーバー・クリスチャン症候群 (WCS)、スイート病、シュニツラー症候群、顆粒状 C3 皮膚症について、全国疫学調査を施行し、診断基準・重症度分類・診療ガイドラインの策定・改定を進める。また、AMED 研究費に採択されたシュニツラー症候群に対するカナキマブ治療については、研究協力者の神戸直智先生と研究分担者の金澤伸雄先生が中心となって、多施設医師主導試験を進める。同時に、シュニツラー症候群について、診療ガイドライン作成など、指定難病の疾病追加申請に向けた作業も進める。顆粒状 C3 皮膚症については、研究分担者の金澤伸雄先生を中心に全国疫学調査を継続し、研究協力者の井上徳光先生を中心に、全国の施設に依頼して各種の新鮮検体を渉猟し、本疾患における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。

穿孔性皮膚症疾患群の、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、疫学調査を継続し、REDCap システムを用いたレジストリ構築のデータを渉猟する。また、日本皮膚科学会と連携して診断基準・重症度分類・診療ガイドラインを更新し、再度指定難病の疾病追加申請を行う。また、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、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、疫学調査を行い、診断基準・重症度分類・診療ガイドライン作成・改定・検証を行う。

掌蹠角化症については、その実態解明のための疫学調査を行い、そのデータを利用して REDCap システムを用いたレジストリの構築を進める。さらに、診断基準・重症度分類・診療ガイドライン作成の改定を進め、再度指定難病の疾病追加申請を行う。また、掌蹠角化症患者会の創設を援助し、本疾患の社会へのプロパガンダを進める。さらに、欧米の患者会である先天性爪甲硬厚症・掌蹠角化症患者会と連携して、国際的な研究を進める。

ゴーリン症候群・カウデン症候群については、消化管過誤腫性腫瘍好発疾患群研究班と連携して、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、その後、指定難病の疾病追加申請を目指す。また、疫学調査を継続し、そのデータを利用して、医療統計学の新谷歩先生および太田恵子先生、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。

疣贅状表皮発育異常症（EV）については、令和5年度は、日本皮膚科学会と連携して、EVの診断基準・重症度分類・診療ガイドライン作成・改定を進める。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も継続し、将来的に、REDCap システムを用いたレジストリの構築を目指す。

最終的には、本研究班（橋本班）で取り扱う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5年度は、本研究班（橋本班）で研究する皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患、8疾患群、23疾患について、研究代表者・研究分担者・研究協力者の協力により、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。その結果、多くの研究結果と研究成果が得られ、多くの学会発表および和文・英文論文として公開した。

基本的な作業として、多くの疾患で、厚生労働省担当者・医療関係者・患者グループへの医療情報提供、遺伝子診断を含めた各種の確定診断のサポート、新規の患者会の設置の支援、新規治療法の臨床試験施行、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5年度も、多くの疾患について、全国疫学調査を行って、全国の患者の実態の把握を進めた。さらに、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作成・改定した。

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、ゴーリン症候群、カウデン症候群、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の関連学会と連携して診療ガイドラインの作成を進めた。指定難病である家族性良性慢性天疱瘡についても、その診療ガイドラインを日本皮膚科学会雑誌に掲載・更改した。ダリエ病の診療ガイドラインについても近日中に掲載される予定である。

また、化膿性汗腺炎、掌蹠角化症、穿孔性皮膚症、ダリエ病、壊疽性膿皮症、カウデン症候群、シュニッツラー症候群、疣贅状表皮発育異常症の8疾患については、指定難病の疾病追加申請のための準備を進め、最終的に、化膿性汗腺炎、掌蹠角化症、穿孔性皮膚症、壊疽性膿皮症の4疾患について指定難病の疾病追加申請を行った。現在、採択の可否を待っている段階である。

レジストリ構築に関しては、新谷歩先生・太田恵子先生・立石千晴先生が中心となって、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。他の疾患についても REDCap システムの構築を進めた。同時に、各種の診断検査を行った疾患を中心に、血液・

血漿・水疱内擦過サンプルや生検皮膚などの生体資料のレポジトリを拡充した。

しかしながら、最終的に得られた研究結果とその成果は各疾患群、各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、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、この4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、令和5年度は、新規に診断を確定した患者はいなかった。令和5年度もCS患者会の支援も継続した。さらに、REDCapシステムによるレジストリ作成を継続した。また、診療ガイドラインの公開のため、日本皮膚科学会・小児科関連学会などの関連学会との交渉を継続した。

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、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、日本皮膚科学会と連携して、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た。家族性良性慢性天疱瘡の診療ガイドラインは日本皮膚科学会雑誌に掲載された。ダリエ病の診療ガイドラインも、近日中に日本皮膚科学会雑誌に掲載される予定である。この間、最新の治療法の医師指導臨床治験のためのAMED研究費を申請の準備も進めた。また、家族性良性慢性天疱瘡、ダリエ病の両疾患について、これらの疾患の遺伝子診断を行っている本研究班（橋本班）の関連施設に依頼して、遺伝子診断による確定診断の支援を行った。

化膿性汗腺炎と壊疽性膿皮症に関しては、まず、本邦における化膿性汗腺炎の真の患者数の把握のため、正常人に対するアンケートによる疫学調査を行った。その結果、現在まで、本疾患は本邦では少ないと考えられていたが、実際には、欧米並みの多くの患者がいることが判明し、学会発表を行った。この研究はヨーロッパ各国との国際共同研究であり、現在、論文化を進めている。また、また、化膿性汗腺炎の診療ガイドラインを改定し、上記の正常人の調査結果も用いて、指定難病の疾病追加の申請を行った。また、壊疽性膿皮症についても、全国疫学調査を行うとともに、日本皮膚科学会と連携して、診断基準・重症度分類・診療ガイドラインを作成し、指定難病の疾病追加の申請を行った。

本研究班が主体的に研究する4種の皮膚病変を主体とする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、神戸直智先生の研究班が中心となり、AMEDと本研究班（橋本班）と連携して、全国多施設医師主導臨床試験を継続した。顆粒状C3皮膚症については、全国疫学調査を継続し、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、全国から紹介された患者から渉猟した、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用いて、研究協力者の井上徳光先生が各種の研究を行った。

この間、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、「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（西小森班）」班と連携して、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。さらに、皮膚病変を主体とする自己炎症性疾患の共同研究の推進のため、本研究班（橋本班）の研究分担者の金澤伸雄先生が中心となって、西小森班班長の西小森先生と「免疫不全症候群の研究班（森尾班）」班長の森と先生と相談して、来年度（令和6年度）に、橋本班・西小森班・森尾班の3研究班の合同班会議を行う準備を進めた。

穿孔性皮膚症については、その発症機序について検討を継続した。また、前回、指定難病の疾病追加申請が不採択となったため、さらに詳細な全国患者調査を進め、診療ガイドラインを改定し、再度指定難病の疾病追加の申請を行った。現在、採否の結果を待っているところである。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、追加の全国調査結果をもとに、診療ガイドライン改定した。この診療ガイドラインを用いて、再度指定難病の疾病追加の申請を行い、現在、採否の結果待ちである。また、一人の掌蹠角化症患者さんの希望をもとに、研究分担者の乃村先生と研究代表者の橋本の指導で、掌蹠角化症患者会が設立され、ホームページも開設された。現在、全国の会員を募集中であり、今後、この患者会とホームページにより、掌蹠角化症のプロパガンダを進める予定である。

ゴーリン症候群・カウデン症候群に関しては、さらに詳細な疫学調査を行った。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。また、カウデン症候群については、指定難病の疾病追加の申請を目指したが、資料の不足のため、今回の申請は断念した。今後、消化管過誤腫性腫瘍好発疾患群研究班と連携して研究を進め、必要な時は、統合することも考慮する予定である。そして、次回に指定難病の疾病追加の申請を行う予定である。

疣贅状表皮増殖異常症 (EV) に関しては、多数の原因遺伝子に関する遺伝子検査を継続し、多くの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。さらに、「免疫不全症候群の研究班 (森尾班)」との共同研究の推進のため、前述のように、本研究班 (橋本班) の研究分担者の金澤伸雄先生、神戸直智先生、赤坂英二郎先生が中心となって、来年度 (令和 6 年度) に、橋本班・西小森班・森尾班の 3 研究班の合同班会議を行うための相談をした。

レジストリ構築に関しては、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と立石千晴先生が中心となって、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、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など多くの疾患について、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進め、複数の疾患ではすでにレジストリ作成を開始した。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詳細な統計的検討を進め、その結果を、学会発表ならびに和文・英文論文として公開した。

研究の実施経過：

本研究班 (橋本班) で研究する皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患、8 疾患群、23 疾患について、上述の「研究の目的」の欄に記載した内容に沿って令和 5 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。

基本的に、1 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、化膿性汗腺炎、壊疽性膿皮症、掌蹠角化症、カウデン症候群、疣贅状表皮発育異常症を中心に、本研究班で研究するほぼ全疾患について、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作成と改定を行った。さらに、多くの疾患について、より詳細な疫学調査を行った。これらの疫学調査などの患者情報をもとに、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、太田恵子先生・立石千晴先生が中心となって、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、各種の検査を行った症例を中心に、多くの生体資料などを渉猟し、レポジトリを作成・拡充した。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詳細な各種統計的検討も進め、学会発表や和文・英文論文として公開した。

また、前回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、指定難病の疾病追加の申請の準備を行った。すなわち、化膿性汗腺炎、掌蹠角化症、穿孔性皮膚症、壊疽性膿皮症、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、指定難病の疾病追加申請を目指して、詳細な疫学調査結果をもとに診療ガイドラインを改定した。最終的に、化膿性汗腺炎、掌蹠角化症、穿孔性皮膚症、壊疽性膿皮症について、指定難病の疾病追加の申請を行い、現在、採否の決定待ちである。

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) については、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の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、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行う 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、作成診療ガイドラインの早期公開のため、日本皮膚科学会や小児科関係学会などの関連学科と交渉した。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、

各種の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診療ガイドライン作成を完了し、家族性良性慢性天疱瘡の診療ガイドラインはすでに日本皮膚科学会雑誌に公開され、ダリエ病の診療ガイドラインも近日中に掲載予定である。さらに、REDCap システムのプラットフォームを完成し、レジストリ作成を推進した。

化膿性汗腺炎と壊疽性膿皮症のうち、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り、最近、新規治療薬として生物学的製のアダリムマブが保険収載されたこともあり、本邦の真の患者数の把握が喫緊の課題となっている。そのため、令和5年度は、化膿性汗腺炎について、正常人のアンケート調査を施行した。また、壊疽性膿皮症については、指定難病の疾病追加の申請を目指して、疫学調査、診断基準・重症度分類・診療ガイドライン作成を進めた。その結果、化膿性汗腺炎と壊疽性膿皮症の2疾患とも、指定難病の疾病追加の申請を行い、現在結果待ちの状態である。

皮膚病変を主体とする自己炎症性疾患の4疾患については、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・診療ガイドラインの改定を進めた。また、シュニツラー症候群のカナキヌマブを用いた新規治療について、神戸直智先生の研究班が、AMEDと本研究班（橋本班）と連携して、多施設医師主導治験を推進している。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、研究協力者の井上徳光先生が、収集した多くの生体試料を利用した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。

さらに、自己炎症性疾患の共同研究のため、「自己炎症性疾患の研究班（西小森班）」の班長の西小森先生と「免疫不全症候群の研究班（森尾班）」班長の森と先生と相談して、来年度（令和6年度）に、橋本班・西小森班・森尾班の3研究班の合同班会議を行う準備を進めた。

穿孔性皮膚症に関しては、4種の穿孔性皮膚症の疫学調査を行い、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、穿孔性皮膚症の発症機序の解明のための検討を継続した。さらに、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、指定難病の疾病追加の申請を行い、現在結果待ちである。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。

掌蹠角化症については、疫学調査を継続し、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を行った。また、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、指定難病の疾病追加の申請を行って、現在結果待ちである。さらに、掌蹠角化症患者さんを支援して、掌蹠角化症患者会を設立してホームページを開設し、本疾患のプロパガンダを進めている。

ゴーリン症候群とカウデン症候群について、さらに詳細な疫学調査を施行し、その調査結果のデータを利用して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。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。カウデン症候群については、指定難病の疾病追加の申請の準備をしたが、本年度は、資料の不足のため、申請は断念した。また、今後、消化管過誤腫性腫瘍好発疾患群研究班と連携して研究を進め、必要な時は、統合することも考慮する予定である。

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。さらに、疣贅状表皮増殖異常症のさらに詳細な検討のため、「免疫不全症候群の研究班（森尾班）」班長の森尾先生と相談して、研究を進めた。来年度（令和6年度）に、「自己炎症性疾患の研究班（西小森班）」も含めて、橋本班・西小森班・森尾班の3研究班の合同班会議を行う予定である。

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が中心となって、REDCap システムを用いたレジストリ構築を進めた。また、本研究班で行った多くの研究の結果を、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、詳細に統計的解析を施行し、成果を学会発表および和文・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5年度に、本研究班（橋本班）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、23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、現在本研究班が主体的に研究を進めている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。また、本研究班の研究代表者・研究分担者・研究協力者が本年度に行った多くの臨床研究の成果を学会発表および和文・英文論文として公開出来た。これらの成果や経験を、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、現在、指定難病の疾病追加を申請して、採択結果待ちの4疾患（化膿性汗腺炎、掌蹠角化症、穿孔性皮膚症、壊疽性膿皮症）についても、採択されたときは、今までの指定難病について培った経験を、それらの疾患への対応に活用できる。

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）