

- Hashimoto T, A case of oral mucous membrane pemphigoid with IgG antibodies to integrin $\alpha 6\beta 4$., *Br J Dermatol*, 171(6):1555-1557,2014
55. Wozniak K, Kalinska-Bienias A, Hashimoto T, Kowalewski C, Ultraviolet-induced linear IgA bullous dermatosis. a case report and literature survey., *Br J Dermatol*, 171(6):1578-1581,2014
56. Murrell DF, Marinovic B, Caux F, Prost C, Ahmed R, Wozniak K, Amagai M, Bauer J, Beissert S, Borradori L, Culton D, Fairley JA, Fivenson D, Jonkman MF, Marinkovich MP, Woodley D, Zone J, Aoki V, Bernard P, Bruckner-Tuderman L, Cianchini G, Venning V, Diaz L, Eming R, Grando SA, Hall RP, Hashimoto T, Herrero-González JE, Hertl M, Joly P, Karpati S, Kim J, Chan Kim S, Korman NJ, Kowalewski C, Lee SE, Rubenstein DR, Sprecher E, Yancey K, Zambruno G, Zillikens D, Doan S, Daniel BS, Werth VP, Definitions and outcome measures for mucous membrane pemphigoid. Recommendations of an international panel of experts., *J Am Acad Dermatol*, 72(1):168-174,2015
57. Ohzono A, Numata S, Hamada T, Fukuda S, Teye K, Shirakashi Y, Kasai H, Koga H, Ishii N, Sugiura M, Hashimoto T, Anti-laminin- $\gamma 1$ pemphigoid developed in a case of gene undetermined autosomal recessive congenital ichthyosis., *Acta Derm Venereol*, 95(1):93-94,2015
58. Ishii N, Furumura M, Hamada T, Mori O, Ohzono A, Ueda A, Karashima T, Nakama T, Tsuruta D, Takedatsu H, Fujita H, Hashimoto T, Esophageal involvement in epidermolysis bullosa acquisita., *Br J Dermatol*, 172(1):288-290,2015
59. España A, Gimenez-Azcarate A, Ishii N, Idoate MA, Panizo C, Hashimoto T, Anti-desmocollin 1 autoantibody negative SPD-type IgA pemphigus associated with multiple myeloma., *Br J Dermatol*, 172(1):296-298,2015
60. Tani N, Kimura Y, Koga H, Kawakami T, Ohata C, Ishii N, Hashimoto T, Clinical and immunological profiles of 25 patients with pemphigoid gestationis., *Br J Dermatol*, 172(1):120-129,2015
61. Yan Y, Furumura M, Numata S, Teye K, Karashima T, Ohyama B, Tanida N, Hashimoto T, Various peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)- γ agonists differently induce differentiation of cultured human keratinocytes., *Exp Dermatol*, 24(1):62-65,2015
62. Li X, Qian H, Takizawa M, Koga H, Tsuchisaka A, Ishii N, Hayakawa T, Ohara K, Sitaru C, Zillikens D, Sekiguchi K, Hirako Y, Hashimoto T, N-linked glycosylation on laminin $\gamma 1$ influences recognition of anti-laminin $\gamma 1$ pemphigoid autoantibodies., *J Dermatol Sci*, 77(2):125-129,2015
63. Asahina A, Niizuma A, Ohzono A, Ishii N, Koga H, Hashimoto T, Pemphigoid Nodularis with Diverse IgG, IgA and IgE Antibodies Showing Neutrophilic Papillary Microabscesses., *Acta Derm Venereol*, 95(2):239-240,2015
64. Solano-López G, Concha-Garzón MJ,

- Sánchez-Pérez J, Hirako Y, Li X, Ishii N, Hashimoto T, Daudén E, Pure ocular mucous membrane pemphigoid reactive with both integrin beta-4 and BP180 C-terminal domain., *Br J Dermatol*, 172(2):542-544,2015
65. Tsuchisaka A, Ohara K, Ishii N, Nguyen NT, Peter Marinkovich M, Hashimoto T, Type VII Collagen is the Major Autoantigen for Sublamina Densa-Type Linear IgA Bullous Dermatitis., *J Invest Dermatol*, 135(2):626-629,2015
66. Kanwar AJ, Vinay K, Varma S, Koga H, Ishii N, Hashimoto T, Anti-desmoglein antibody-negative paraneoplastic pemphigus successfully treated with rituximab., *Int J Dermatol*, 2014 Apr 16 doi 10.1111/ijd.12053. [Epub ahead of print]
67. Iino Y, Kano T, Adachi F, Suzuki M, Nishikawa R, Ishii N, Ohata C, Furumura M, Hamada T, Hashimoto T, A case of bullous pemphigoid associated with psoriasis vulgaris showing Hailey-Hailey disease-like histopathological changes in regenerated epidermis without genomic mutation in ATP2C1 or ATP2A2 gene., *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2014 Apr 21 doi 10.1111/jdv.12521. [Epub ahead of print]
68. Izaki S, Mitsuya J, Okada T, Koga H, Hashimoto T, Terui T, A Case of Linear IgA/IgG Bullous Dermatitis with Anti-laminin-332 Autoantibodies., *Acta Derm Venereol*, 2014 Jun 30 doi 10.2340/00015555-1923. [Epub ahead of print]
69. Hong WJ, Lee SE, Chang SE, Hashimoto T, Kim SC, Paraneoplastic pemphigus associated with metastatic lymphoepithelioma-like carcinoma originating from the thyroid gland., *Br J Dermatol*, 2014 Aug 12. doi: 10.1111/bjd.13334. [Epub ahead of print]
70. Hirakawa Y, Oiso N, Ishii N, Koga H, Tatebayashi M, Uchida S, Matsuda H, Hashimoto T, Kawada A, Mucous Membrane Pemphigoid with Immunoglobulin G Autoantibodies to the 120-kDa Ectodomain of Type XVII Collagen (BP180/Linear IgA Dermatitis Antigen) in a Patient with Idiopathic Thrombocytopenic Purpura., *Acta Derm Venereol*, 2014 Sep 2 doi 10.2340/00015555-1964. [Epub ahead of print]
71. On HR, Hashimoto T, Kim SC, Pemphigus herpetiformis with IgG autoantibodies to desmoglein 1 and desmocollin 1., *Br J Dermatol*, 2014 Sep 21 doi 10.1111/bjd.13419. [Epub ahead of print]
72. Concha-Garzón MJ, Pérez-Gala S, Solano-López G, Fraga J, Ishii N, Hashimoto T, Daudén E, Ketoprofen-induced lamina lucida-type linear IgA bullous dermatosis., *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2014 Oct 7 doi 10.1111/jdv.12760. [Epub ahead of print]
73. Matsuda H, Oiso N, Ishii N, Sato M, Tatebayashi M, Hashimoto T, Kawada A, Bullous pemphigoid in infancy showing epitope-spreading phenomenon. recovery with topical therapy., *Acta Derm Venereol*, 2014 Nov 26. doi 10.2340/00015555-2026.

- [Epub ahead of print]
74. Tsuchisaka A, Ishii N, Hamada T, Kwesi T, Sogame R, Koga H, Tsuruta D, Ohata C, Furumura M, Hashimoto T, Epidermal polymeric immunoglobulin receptors. Leads from intraepidermal neutrophilic IgA dermatosis-type IgA pemphigus., *Exp Dermatol*, 2014 Dec 12. doi 10.1111/exd.12615. [Epub ahead of print]
 75. Minagawa A, Arakura F, Koga H, Tokuda Y, Koga H, Hashimoto T, Okuyama R, An immunogenetic study of bullous pemphigoid with mucosal involvement in two siblings., *Eur J Dermatol*, 2014 Dec 16. [Epub ahead of print]
 76. Tsuchisaka A, Kaneko S, Imaoka K, Ota M, Kishimoto K, Tomaru U, Kasahara M, Ohata C, Furumura M, Takamori S, Morita E, Hashimoto T, Presence of autoimmune regulator and absence of desmoglein 1 in thymoma associated with a pemphigus foliaceus patient., *Br J Dermatol*, 2014 Dec 19. doi 10.1111/bjd.13617. [Epub ahead of print]
 77. Vinay K, Kanwar AJ, Mittal A, Dogra S, Minz RW, Hashimoto T, Intralesional Rituximab in the Treatment of Refractory Oral Pemphigus Vulgaris., *JAMA Dermatol*, 2014 Dec 23. doi 10.1001/jamadermatol.2014.3674. [Epub ahead of print]
 78. Takayama N, Nakazono S, Kumagai J, Chiorean R, Sitaru C, Ishii N, Hashimoto T, Namiki T, Pemphigoid gestationis with IgG autoantibodies to both the 120 kDa LAD-1 and the BP180 NC16a domain., *Eur J Dermatol*, 2014 Dec 30. [Epub ahead of print]
 79. Ueo D, Ishii N, Hamada T, Teye K, Hashimoto T, Hatano Y, Fujiwara S, Desmocollin-specific antibodies in a patient with Hailey-Hailey disease., *Br J Dermatol*, 2015 Jan 12. doi: 10.1111/bjd.13661. [Epub ahead of print]
 80. Sueki H, Sato Y, Ohtoshi S, Nakada T, Yoshimura A, Tateishi C, Bogdan Borza D, Fader W, Ghohestani RF, Hirako Y, Koga H, Ishii N, Tsuchisaka A, Qian H, Li X, Hashimoto T, A Case of Subepidermal Blistering Disease with Autoantibodies to Multiple Laminin Subunits who Developed Later Autoantibodies to Alpha-5 Chain of Type IV Collagen Associated with Membranous Glomerulonephropathy., *Acta Derm Venereol*, 2015 Jan 29. doi: 10.2340/00015555-2059. [Epub ahead of print]
 81. Ishii N, Teye K, Fukuda S, Uehara R, Hachiya T, Koga H, Tsuchisaka A, Numata S, Ohyama B, Tateishi C, Tsuruta D, Furumura M, Hattori S, Kawakami T, Ohata C, Hashimoto T, Anti-desmocollin autoantibodies in non-classical pemphigus., *Br J Dermatol*, 2015 Feb 1. doi: 10.1111/bjd.13711. [Epub ahead of print]
 82. Kaipe H, Carlson LM, Erkers T, Nava S, Molldén P, Gustafsson B, Qian H, Li X, Hashimoto T, Sadeghi B, Alheim M, Ringden O, Immunogenicity of decidual stromal cells in an epidermolysis bullosa patient and in allogeneic hematopoietic stem cell

- transplantation patients., *Stem Cells Dev*, 2015 Feb 6. [Epub ahead of print]
83. Jinbu Y, Kashiwazaki A, Munemasa N, Ozawa M, Kusama M, Ishii N, Ohyama B, Ohata C, Hashimoto T, Oral lesions of a patient with antidesmoglein 1 antibody-positive and antidesmoglein 3 antibody-negative pemphigus., *J Oral Maxillofac Surg Med Pathol*, in press
 84. 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*, in press
 85. Ishida S, Takahashi K, Kanaoka M, Okawa T, Tateishi C, Yasukochi A, Ishii N, Li X, Hashimoto T, Aihara M, A case of subepidermal autoimmune bullous disease with psoriasis vulgaris reacting to both BP180 C-terminal domain and laminin gamma-1., *J Dermatol*, in press
 86. Hashimoto T, Production of numerous autoantibodies in paraneoplastic pemphigus., *Br J Dermatol*, in press
 87. Kato K, Koike K, Kobayashi C, Iijima S, Hashimoto T, Tsuchida M, Bullous pemphigoid after allogeneic hemaopoietic stem cell transplantation., *Pediat Int*, in press
 88. Imanishi A, Tateishi C, Imanishi H, Sowa-Osako J, Koga H, Tsuruta D, Hashimoto T, Pemphigoid with antibodies to laminin γ 1, BP180 and BP230, associated with psoriasis vulgaris. Successful disease control with cyclosporine., *J Dermatol*, in press
 89. Vorobyev A, Ujiie H, Recke A, Buijsrogge JJ, Jonkman MF, Iwata H, Hashimoto T, Kim SC, Kim JH, Groves R, Samavedam U, Gupta Y, Schmidt E, Zillikens D, Shimizu H, Ludwig RJ, Autoantibodies to multiple epitopes on the non-collagenous-1 domain of type VII collagen induce blisters., *J Invest Dermatol*, in press
 90. Morita R, Oiso N, Ishii N, Tatebayashi M, Matsuda H, Hashimoto T, Kawada A, A case of burn-associated bullous pemphigoid caused by anti-BP230 IgG autoantibodies., *J Dermatol*, in press
 91. Numata S, Teye K, Krol P R, Karashima T, Fukuda S, Matsuda M, Ishii N, Furumura M, Ohata C, Saminathan D S, Ariffin R, Pramono A D Z, Leong K F, Hamada T, Hashimoto T, Mutation study for 9 genes in 23 unrelated patients with autosomal recessive congenital ichthyosis in Japan and Malaysia., *J Dermatol Sci*, in press
 92. Tanahashi K, Sugiura K, Asagoe K, Aoyama Y, Iwatsuki K, Akiyama M, Novel TGM1 Missense Mutation p.Arg727Gln in a Case of Self-healing Collodion Baby., *Acta Derm Venereol*, in press
 93. Kamiya K, Aoyama Y, Kawata M, Takiguchi T, Mitsui S et al., Treatment of a patient with neutrophilic dermatosis with granulocyte and monocyte adsorption apheresis: effects on serum cytokine levels., *Eur J Dermatol*, in press
 94. Kamiya K, Aoyama Y, Noda K, Miyake T, Yamaguchi M, Hamada T, Tokura Y, Iwatsuki K, Possible correlation of IgE autoantibody to BP180 with disease activity in bullous pemphigoid., *J*

Dermatol Sci, in press

95. Kamiiya K, Aoyama Y, Yamaguchi M, Ukida A, Mizuno-Ikeda K, Fujii K, Hamada T, Tokura Y, Iwatsuki K, Clues to diagnosis for unusual mucosal pemphigus demonstrating undetectable anti-desmoglein 3 serum antibodies by routine tests., J Dermatol, in press
96. Iinuma S, Aikawa E, Tamai K, Fujita R, Kikuchi Y, Chino T, Kikuta J, McGrath J, Ishii M, Iizuka H, Kaneda Y, Transplanted bone marrow-derived circulating PDGFR α + cells restore type VII collagen in recessive dystrophic epidermolysis bullosa mouse skin graft., J Immunol, in press 2014

雑誌 (和文)

1. 面高俊和, 宇原久, 内山龍平, 佐野佑, 久保仁美, 石井文人, 橋本隆, 奥山隆平, 広範囲に粘膜病変を認めた抗 BP180 型粘膜類天疱瘡の 1 例, 西日本皮膚科, 6(4):345-348, 2014
2. 照井正, 健康保険組合レセプト情報を利用した乾癬の実態調査, 臨床医薬, 30:279-285, 2014
3. 宇谷厚志, 弾性線維性仮性黄色腫の現況と展望, 日本臨牀, 72:2073-2077, 2014
4. 宇谷厚志, 【新・皮膚科セミナーウム】真皮細胞外マトリックス病変から全身疾患を診断, 日本皮膚科学会雑誌, 124:909-915, 2014
5. 三長孝輔, 山下幸孝, 宇谷厚志, 谷洋平, 幡丸景一, 中谷泰樹, 赤松拓司, 瀬田剛史, 浦井俊二, 上野山義人, 胃粘膜生検後に出血性ショックを来した弾性線維性仮性黄色腫の 1 例, 日本消化器内視鏡学会雑誌, 56:1756-1762, 2014
6. 宗次太吉, 藤本智子, 芝間さやか, 西澤綾, 井川健, 横関博雄, 高 IgE 症候群の患者に生じた寒冷誘発性発汗過多症, 皮膚病診療, 36:741-744, 2014
7. 宗次太吉, 藤本智子, 高山かおる, 井川健, 横関博雄, 当科で経験した特発性後天性全身性無汗症の臨床的検討, 皮膚病診療, 36:777-782, 2014
8. 土橋人士, 長谷川敏男, 秋山俊洋, 込山悦子, 池田志孝, 右前腕の限局した再発性環状紅い斑様乾癬の 1 例, 臨床皮膚科, 68(12):943-2946, 2014
9. 扇谷咲子, 土橋人士, 平澤祐輔, 大熊慶湖, 池田志孝, 妊娠に際して infliximab を中止し GMA/GCAP を, 出産後は infliximab 再投与を行った妊婦膿疱性乾癬の 1 例, 日本皮膚科学会雑誌, 124(6):1127-1133, 2014

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

[Ⅲ]

分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

臨床症状スコア pemphigus disease area index (PDAI) を用いた天疱瘡の
重症度の評価

研究分担者 天谷雅行 慶應義塾大学医学部皮膚科 教授
山上 淳 慶應義塾大学医学部皮膚科 専任講師

【研究要旨】

天疱瘡診療ガイドラインでは、治療導入期（急性期）における病勢評価は、国際基準である pemphigus disease area index (PDAI) での判定が推奨されている。PDAI は、皮疹・粘膜疹の範囲を数値化しているため再現性が高く、臨床症状の変化を客観的に評価できる。この研究では、天疱瘡 37 症例において PDAI、従来の重症度判定基準、専門家による評価の比較を行った。軽症、中等症、重症のそれぞれの群における PDAI のカットオフ値を設定したところ、軽症を 8 点以下、中等症を 9 点から 24 点、重症を 25 点以上とすると、感度および特異度も高くなることが示された。中等症以下の症例では、PDAI と従来の重症度判定基準はよく相関したが、PDAI が 30 点を越える重症例では、PDAI の方がより鋭敏に病勢を反映した。以上より、PDAI は天疱瘡の治療導入期における病勢評価の指標として有用であると考えられた。

共同研究者

谷川瑛子 慶應義塾大学医学部皮膚科
専任講師

清水智子 慶應義塾大学医学部皮膚科
助教

重症度判定基準スコア（Japanese pemphigus disease severity score; JPDSS）、豊富な天疱瘡の診療経験を持つ皮膚科医による評価を比較検討することにより、PDAI に基づいた天疱瘡の重症度分類を設定することにある。

A. 研究目的

2010 年に発表された天疱瘡診療ガイドラインでは、治療導入期には臨床症状スコアである pemphigus disease area index (PDAI) を用いて病勢を評価することが推奨されている。PDAI の利点として、再現性が高い、国際基準として使用可能である、といったことが挙げられる。

本研究の目的は、PDAI、従来の天疱瘡

B. 研究方法

37 例の天疱瘡症例（尋常性天疱瘡 22 例、落葉状天疱瘡 12 例、腫瘍随伴性天疱瘡 3 例）において、PDAI および従来の重症度判定基準が、天疱瘡診療のエキスパートによる評価とどのように相関するか比較された。

(倫理面への配慮)

本研究は、慶應義塾大学医学部倫理委員会で審査され承認されている。

C. 研究結果

天疱瘡 37 症例から 110 の観察ポイントが抽出され、それぞれ PDAI、JPDSS が評価された。PDAI のスコアは 0 から 126 点 (満点 250) まで分布しており、JPDSS は 0 から 12 点 (満点 18) の分布を示した。PDAI が 30 点未満では、重症度判定基準スコアは PDAI に比較的よく相関していた ($r=0.63$) 一方で、PDAI が 30 点以上では JPDSS はプラトーになるため相関が弱まった。

エキスパートの評価に基づいて、各観察ポイントは、軽症 ($n=58$)、中等症 ($n=41$)、重症 ($n=11$) に分類された。PDAI のスコアは、軽症群では 0 から 19 点 (中間値 6)、中等症群では 6 から 33 点 (中間値 11)、重症群では 19 から 126 点 (中間値 35) に分布していた。軽症、中等症、重症の各群における PDAI の分布から、それぞれの適切なカットオフ値を算定すると、軽症は 8 点以下、中等症は 9 から 24 点、重症は 25 点以上となった。このカットオフ値を用いると、軽症では 43/58 (感度 74.1%、特異度 92.3%)、中等症では 36/41 (感度 87.8%、特異度 76.8%)、重症では 10/11 (感度 90.9%、特異度 98.9%) が、複数のエキスパートの評価と一致することが示された。

D. 考 察

PDAI は、部位ごとの水疱・びらんの個数と大きさをもとにスコアがつけられるので JPDSS よりも評価幅が広く、特に重篤な症例では JPDSS よりも皮膚病変の変

化を鋭敏に反映していることが示唆された。治療が成功すると、皮疹・粘膜疹がなくなって PDAI は 0 点となるため、治療維持期における病勢評価には血清抗体価 (ELISA など) が重要である。

E. 結 論

PDAI は天疱瘡の病勢を正確に評価する有用なツールであり、有効に利用することにより効率的な治療につながるだけでなく、国際的な臨床試験の評価基準として使えることが示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表 (平成 26 年度)

論文発表

1. Shimizu T, Takebayashi T, Sato Y, Niizeki H, Aoyama Y, Kitajima Y, Iwatsuki K, Hashimoto T, Yamagami J, Werth VP, Amagai M, Tanikawa A. Grading criteria for disease severity by pemphigus disease area index. *J Dermatol* 41 (11), 963-973, 2014
2. Committee for guidelines for the management of pemphigus disease, Amagai M, Tanikawa A, Shimizu T, Hashimoto T, Ikeda S, Kurosawa M, Niizeki H, Aoyama Y, Iwatsuki K, Kitajima Y. Japanese guidelines for the management of pemphigus. *J Dermatol* 41(6), 471-486, 2014

学会発表

1. 角田梨沙, 山上淳, 大山学, 天谷雅行. 自己免疫性水疱症に対するアザチオプリン単剤療法. 第 113 回日本皮膚

科学会総会. 平成 26 年 5 月 31 日 京都

2. 藤尾由美, 山上淳, 小島和夫, 橋口理宏, 天谷雅行. 天疱瘡と類天疱瘡の血清中自己抗体測定における ELISA 法と CLEIA 法の比較. 第 36 回水疱症研究会. 平成 26 年 10 月 19 日 東京

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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

新たな国際基準に基づいた類天疱瘡の重症度分類の策定

研究分担者 清水 宏 北海道大学大学院医学研究科皮膚科学分野 教授

【研究要旨】

表皮真皮間接合を担う基底膜部を標的とする自己免疫性水疱症には類天疱瘡（水疱性類天疱瘡、粘膜類天疱瘡）や後天性表皮水疱症などが含まれる。これら自己免疫性表皮下水疱症は副腎皮質ステロイドの全身投与を要することが多く、合併症等で治療に難渋する例も少なくない。従って適切に重症度を評価し、発症早期に治療を開始することが重要である。本研究では、2012年に国際基準として発表されたBPDAI (Bullous Pemphigoid Disease Area Index) に基づいた重症度分類基準を策定した。

共同研究者

西江 渉 北海道大学 皮膚科

氏家英之 北海道大学 皮膚科

A. 研究目的

類天疱瘡は表皮真皮境界部に対する自己抗体により発症する自己免疫性疾患で、水疱性類天疱瘡 (BP)、粘膜類天疱瘡 (MMP) 等の亜型が含まれ、重症化すると死に至ることも少なくない。本邦では、2006年に厚生労働省稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班により診断治療ガイドラインが作成されたが、その中でBPの重症度は皮膚病変部の面積、水疱の新生数、水疱性類天疱瘡抗体価（蛍光抗体間接法およびELISA）の合計スコアより判定されていた。一方、2012年にInternational BP definitions committeeより発表されたBPの国際評価基準（BPDAI: Bullous Pemphigoid Disease Area Index）では、皮膚のびらん・水疱、皮膚の膨疹・紅斑、

粘膜のびらん・水疱を数と大きさによってそれぞれ部位別に点数化し合計する（Murrell DF, et al. J Am Acad Dermatol 66; 479-85, 2012）。この国際基準は、今後様々なBPの研究において統一基準として用いられることが予想される。したがって、本邦における類天疱瘡の評価もこの基準に準じて行われることが望ましい。しかしながら、この国際基準を用いた類天疱瘡の重症度分類は未だ存在しない。適切な治療方針の決定には重症度分類が必須である。

本研究の目的は、新たな国際基準に基づいた類天疱瘡の重症度分類を策定することである。

B. 研究方法

過去2年間に北海道大学病院で入院加療を受けたBP患者17名を対象とした。水疱症を専門とする4名の皮膚科専門医が臨床写真をもとにBPDAIと臨床的重症

度を評価した（1 症例あたり 2 名ずつ評価したため、のべ症例数は 34 例）。BPDAI はびらん・水疱と膨疹・紅斑の点数をそれぞれ測定し、臨床的重症度別に集計した。なお、粘膜病変については臨床写真での判定は困難であったため、今回の集計対象外とした。臨床的重症度別の BPDAI の平均値と標準偏差をもとに、重症度分類（軽症・中等症・重症）の境界値を決定した。

C. 研究結果

BP 患者 17 名（のべ 34 例）の臨床的重症度は軽症が n=8、中等症が n=16、重症が n=10 であった。BPDAI のびらん・水疱の平均値と標準偏差は軽症例で 10.9 ± 5.7 、中等症例で 25.8 ± 11.0 、重症例で 48.4 ± 13.4 であった。BPDAI の膨疹・紅斑の平均値と標準偏差は軽症例で 15.2 ± 10.0 、中等症例で 21.6 ± 12.0 、重症例で 38.9 ± 11.3 であった（表 1）。以上のように臨床的重症度と BPDAI はびらん・水疱、膨疹・紅斑ともに相関した。しかし、評価者間のばらつきが大きいという結果となった。

皮膚のびらん・水疱の BPDAI の平均値±標準偏差の幅は、軽症で 5～17 点、中等症で 15～37 点、重症例で 35～62 点と群間の境界が比較的明確であったため、15 点以下を軽症、16～34 点を中等症、35 点以上を重症とした。

一方、皮膚の膨疹・紅斑の BPDAI の平均値±標準偏差の幅は、軽症で 5～25 点、中等症で 10～34 点、重症で 28～50 点であった。軽症と中等症のオーバーラップが大きく、境界の設定が難しかったが、臨床的重症度で中等症の症例の膨疹・紅斑の平均値である 20 点以上を BPDAI によ

る中等症とすると、臨床的重症度で軽症と判断された症例はほぼ軽症に分類され、過大評価を回避することができた。中等症と重症の境界は比較的明瞭で、30 点以上を重症とすることとした。

粘膜のびらん・水疱の BPDAI は、天疱瘡の国際評価基準として既に用いられている PDAI (Pemphigus Disease Area Index) に基づき、軽症を 9 点以下、中等症を 10～24 点、重症を 25 点以上とした。

BP にはびらん・水疱が多発しているが膨疹や紅斑に乏しい症例や、逆に膨疹や紅斑が多発しているがびらん・水疱が目立たない症例もしばしばみられる。また粘膜優位の病変を呈する MMP では皮膚病変はほとんど生じないことが多い。したがって、病型分類は皮膚の「びらん・水疱」と「膨疹・紅斑」、粘膜の「びらん・水疱」の BPDAI の合計で決定するのではなく、それぞれを個々に判定し、最も高い重症度を最終的な重症度として採用することとした。

以上をふまえ、表 2 に示す類天疱瘡重症度分類を策定した。

D. 考 察

国際基準である BPDAI は、びらん・水疱や膨疹・紅斑など類天疱瘡に特徴的な皮膚粘膜症状を、全身の各部位における病変の数や大きさに応じてスコア化することで病勢を的確に判定することのできる優れた評価法である。今後、国際的な病勢評価法として汎用されることが予想され、本邦でもこれに基づく病型分類を用いて類天疱瘡の診断・治療が進められるべきである。

BPDAI は全身皮膚粘膜の病勢を詳細に評価できる一方、スコアリングシステム

が煩雑であるという問題点がある。また、評価者によってスコアのばらつきが生じ得るという問題点もある。例えば、淡い紅斑と紅褐色の炎症後色素沈着やびらん上皮化後の癒痕が混在している場合、紅斑ととるか色素沈着あるいは癒痕ととるかで点数が大きく異なってくる。また、多発する紅斑が癒合傾向にある場合は、一つの大きな紅斑とみなすかどうかで点数が異なってくる。以上のように、特に紅斑の評価で評価者間のばらつきが生じやすい傾向があった。今後、BPDAI をより正確に客観的に運用するための指標作りが必要と考えられる。

結果で述べたとおり、今回策定した重症度分類は皮膚の「びらん・水疱」「膨疹・紅斑」、粘膜の「びらん・水疱」を別々に評価することとした。よって、水疱に乏しい初期の症例でも紅斑があれば適正に評価される。しかしながら、前述のとおり紅斑の評価はばらつきが大きいため、過大評価を避けるために「膨疹・紅斑」の軽症と中等症の境界を高め設定した。本重症度分類は、類天疱瘡と臨床症状が類似し、同じく自己免疫性表皮下水疱症である後天性表皮水疱症にも適用できる。また、粘膜病変を別個に評価する方法としたため、粘膜優位の病変を呈する MMP にも適用できる。今後は症例数を蓄積し、重症度別の予後の解析を行うことで、本重症度分類に基づいた新たな診断・治療ガイドラインの作成を目指す。

E. 結 論

新しい国際基準である BPDAI に基づいた類天疱瘡の重症度分類を策定した。今後さらに症例を蓄積し、本分類に基づい

た治療反応性や予後の解析を行う必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表（平成 26 年度）

論文発表

1. Ujiie H, Sasaoka T, Izumi K, Nishie W, Shinkuma S, Natsuga K, Nakamura H, Shibaki A, Shimizu H:
Bullous Pemphigoid Autoantibodies Directly Induce Blister Formation without Complement Activation.
J Immunol 193: 4415-4428, 2014.
2. Shinkuma S, Sawamura D, Fujita Y, Kawasaki H, Nakamura H, Inoie M, Nishie W, Shimizu H:
Long-term follow-up of cultured epidermal autograft in a patient with recessive dystrophic epidermolysis bullosa.
Acta Derm Venereol 94: 98-99, 2014.
3. Saito N, Qiao H, Yanagi T, Shinkuma S, Nishimura K, Suto A, Fujita Y, Suzuki S, Nomura T, Nakamura H, Nagao K, Obuse C, Shimizu H, Abe R:
An annexin A1-FPR1 interaction contributes to necroptosis of keratinocytes in severe cutaneous adverse drug reactions.
Sci Transl Med 6: 245ra295, 2014.
4. Ohguchi Y, Nomura T, Suzuki S, Mizuno O, Nomura Y, Nemoto-Hasebe I, Okamoto H, Sandilands A, Akiyama M, McLean WH, Shimizu H:
A new filaggrin gene mutation in a Korean patient with ichthyosis vulgaris.
Eur J Dermatol 24: 491-493, 2014.
5. Nomura Y, Nomura T, Suzuki S, Takeda M, Mizuno O, Ohguchi Y, Abe R, Murata Y,

- Shimizu H:
A novel NCSTN mutation alone may be insufficient for the development of familial hidradenitis suppurativa.
J Dermatol Sci 74: 180-182, 2014.
6. Nishie W, Natsuga K, Nakamura H, Ito T, Toyonaga E, Sato H, Shimizu H:
A recurrent 'hot spot' glycine substitution mutation, G2043R in COL7A1, induces dominant dystrophic epidermolysis bullosa associated with intracytoplasmic accumulation of pro-collagen VII.
J Dermatol Sci 75: 69-71, 2014.
7. Muramatsu K, Nomura T, Ito T, Hamade Y, Hirata Y, Fujita Y, Abe R, Shimizu H:
Repeated skin sampling and prolonged incubation period identified cutaneous Mycobacterium chelonae infection on the face in an immunocompetent man.
Br J Dermatol 170: 471-473, 2014.
8. Mizuno O, Yanagi T, Baba K, Yamane N, Inokuma D, Ito K, Akiyama M, Shimizu H:
Sweet's syndrome presenting with vegetative nodules on the hands: relationship to neutrophilic dermatosis of the dorsal hands.
Int J Dermatol 53: e46-48, 2014.
9. Mizuno O, Nomura T, Suzuki S, Takeda M, Ohguchi Y, Fujita Y, Nishie W, Sugiura K, Akiyama M, Shimizu H:
Highly prevalent SERPINB7 founder mutation causes pseudodominant inheritance pattern in Nagashima-type palmoplantar keratosis.
Br J Dermatol 171: 847-853, 2014.
10. Koguchi H, Ujiie H, Aoyagi S, Osawa R, Shimizu H:
Characteristic findings of handprint and dermoscopy in reticulate acropigmentation of Kitamura.
Clin Exp Dermatol 39: 85-87, 2014.
11. Kitamura S, Hata H, Imafuku K, Nishie W, Shimizu H:
"Sprinkle brightness lesion" appearance in ultrasound B-mode findings of sinusoidal hemangioma.
J Dermatol 41: 1123-1124, 2014.
12. Izumi K, Arita K, Horie K, Hoshina D, Shimizu H:
Localized cutaneous amyloidosis associated with poikilodermatous mycosis fungoides.
Acta Dermato-Venereologica 94: 225-226, 2014.
13. Ito T, Nomura T, Fujita Y, Abe R, Shimizu H:
Tubular apocrine adenoma clinically and dermoscopically mimicking basal cell carcinoma.
J Am Acad Dermatol 71: e45-46, 2014.
14. Ito T, Natsuga K, Tanimura S, Aoyagi S, Shimizu H:
Dermoscopic Features of Plasma Cell Cheilitis and Actinic Cheilitis.
Acta Derm Venereol 94: 593-594, 2014.
15. Ito T, Fujita Y, Nishie W, Hirata Y, Shimizu H:
Spontaneously resolving granulomatous tattoo reaction in multiple color regions.
J Dermatol 41: 647-648, 2014.
16. Hirata Y, Aoyagi S, Mizuno O, Homma E, Hata H, Shimizu H:
Bilateral axillary Paget's disease: diagnostic pitfalls of dermoscopic features.
Int J Dermatol 53: e126-127, 2014.
17. Hata H, Natsuga K, Aoyagi S, Homma E, Shimizu H:
Solitary fibrous tumour fluctuating in size with menstrual cycle.

- Clin Exp Dermatol 39: 753-755, 2014.
18. Hata H, Natsuga K, Aoyagi S, Homma E, Shimizu H:
Ultrasound B-mode and elastographic findings of angiomatoid fibrous histiocytoma.
Clin Exp Dermatol 39: 538-539, 2014.
 19. Hata H, Aoyagi S, Homma E, Muramatsu R, Shimizu H:
Lymphangiosarcoma with strong positivity of D2-40 and LYVE-1 presenting different clinical features from angiosarcoma.
J Dermatol 41: 656-657, 2014.
 20. Hata H, Abe R, Hoshina D, Saito N, Homma E, Aoyagi S, Shimizu H:
MUC5AC expression correlates with invasiveness and progression of extramammary Paget's disease.
J Eur Acad Dermatol Venereol 28: 727-732, 2014.
 21. Haga N, Nishie W, Hata H, Miyauchi T, Muramatsu K, Kitamura S, Osawa R, Shimizu H:
Two cases of pseudolymphoma on the lips.
Br J Dermatol 170: 1204-1206, 2014.
 22. Fujita Y, Aoyagi S, Tsujiwaki M, Homma E, Ujiie H, Fujita H, Hatanaka KC, Shimizu H:
Tubular Spitz Naevus Mimicking Eccrine Spiradenoma.
Acta Derm Venereol 94: 114-115, 2014.
 23. Aoyagi S, Hata H, Homma E, Shimizu H:
Technique for histological control of surgical margins in lip cancer.
J Dermatol 41: 316-318, 2014.
 24. Aoyagi S, Hata H, Homma E, Horie K, Shimizu H:
Intraoperative use of spectroscopic detection of protoporphyrin IX from oral 5-aminolevulinic acid on basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma during Mohs surgery.
Lasers Surg Med 46: 132-139, 2014.
- 学会発表
1. Watanabe M, Natsuga K, Nishie W, Shimizu H:
The relevance of type XVII collagen expression in epidermal differentiation and proliferation.
The 39th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology (JSID). Osaka, Japan, 2014/12
 2. Wada M, Nishie W, Ujiie H, Izumi K, Natsuga K, Kitagawa Y, Shimizu H:
Epitope-dependent pathogenicity of antibodies to collagen XVII/BP180 for blister formation.
The 39th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology (JSID). Osaka, Japan, 2014/12
 3. Suzuki S, Nomura T, Fujita Y, Nishie W, Akiyama M, Shimizu H:
Striking intrafamilial phenotypic variability in loritrin keratoderma.
The 44th Annual Meeting of the European Society for Dermatological Research. Copenhagen, Denmark, 2014/9
 4. Nishimura K, Abe R, Yamaguchi M, Ito T, Nakazato S, Hamada H, Saito N, Moriuchi R, Katsurada T, Watanabe M, Iitani MM, Shimizu H:
A case of toxic epidermal necrolysis with extensive intestinal involvement.
The 6th International Drug Hypersensitivity Meeting. Bern, Switzerland, 2014/04

5. Nihsie W, Natsuga K, Izumi K, Ujiie H, Hata H, Nakamura H, Shimizu H:
Context-dependent tight regulation of collagen XVII ectodomain shedding in skin.
The 39th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology (JSID). Osaka, Japan, 2014/12
6. Nihsie W, Natsuga K, Izumi K, Hata H, Nakamura H, Shimizu H:
Context-dependent tight regulation of collagen XVII ectodomain shedding in skin.
The 39th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology (JSID). Osaka, Japan, 2014/12
7. Natsuga K, Nishimura M, Nakamura H, Nihsie W, Shimizu H:
One amino acid deletion in collagen XVII-binding domain of plectin with a truncation mutation underlies epidermolysis bullosa simplex.
The 39th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology (JSID). Osaka, Japan, 2014/12
8. Mizuno O, Nomura T, Suzuki S, Takeda M, Ohguchi Y, Fujita Y, Nihsie W, Sugiura K, Akiyama M, Shimizu H:
Highly prevalent SERPINB7 founder mutation causes pseudodominant inheritance pattern in Nagashima-type palmoplantar keratosis.
The 44th Annual Meeting of the European Society for Dermatological Research. Copenhagen, Denmark, 2014/9
9. Kitamura S, Natsuga K, Imafuku K, Homma E, Yamane N, Aoyagi S, Matsumura T, Shimizu H:
Metal implant-induced skin ulcer mimicking scrofuloderma.
The 3rd The Eastern Asia Dermatology Congress. Che-ju do, Korea., 2014/9/24-26
10. Hata H, Aoyagi S, Homma E, Shimizu H:
Lessons from 28 cases of reconstruction by lenticular island pedicle flap at a single institution.
The 3rd The Eastern Asia Dermatology Congress. Che-ju do, Korea., 2014/9/24-26
- 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
9. Kitamura S, Natsuga K, Imafuku K, Homma E, Yamane N, Aoyagi S, Matsumura T, Shimizu H:
Metal implant-induced skin ulcer

(図と図の説明)

表 1 類天疱瘡の臨床的重症度別の BPDAI スコア

	軽症(のべn=8)		中等症(のべn=16)		重症(のべn=10)	
	びらん・水疱	膨疹・紅斑	びらん・水疱	膨疹・紅斑	びらん・水疱	膨疹・紅斑
BPDAI (平均)	10.9	15.2	25.8	21.6	48.4	38.9
標準 偏差	5.7	10.0	11.0	12.0	13.4	11.3

(図と図の説明)

表2 新たに策定した類天疱瘡の重症度分類

皮膚 部位	びらん／水疱 点数	膨疹／紅斑 点数
頭部・顔面	0・1・2・3・5・10	0・1・2・3・5・10
頸部	0・1・2・3・5・10	0・1・2・3・5・10
胸部	0・1・2・3・5・10	0・1・2・3・5・10
左上肢	0・1・2・3・5・10	0・1・2・3・5・10
右上肢	0・1・2・3・5・10	0・1・2・3・5・10
手	0・1・2・3・5・10	0・1・2・3・5・10
腹部	0・1・2・3・5・10	0・1・2・3・5・10
陰部	0・1・2・3・5・10	0・1・2・3・5・10
背部・臀部	0・1・2・3・5・10	0・1・2・3・5・10
左下肢	0・1・2・3・5・10	0・1・2・3・5・10
右下肢	0・1・2・3・5・10	0・1・2・3・5・10
足	0・1・2・3・5・10	0・1・2・3・5・10
合計	／120	／120

粘膜	びらん／水疱
部位	点数
眼	0・1・2・5・10
鼻腔	0・1・2・5・10
頬粘膜	0・1・2・5・10
硬口蓋	0・1・2・5・10
軟口蓋	0・1・2・5・10
上歯肉	0・1・2・5・10
下歯肉	0・1・2・5・10
舌	0・1・2・5・10
口腔底	0・1・2・5・10
口唇	0・1・2・5・10
後咽頭	0・1・2・5・10
外陰部	0・1・2・5・10
合計	／120

皮膚： びらん／水疱

0点 = なし

1点 = 1～3個 かつ 長径1cm以上の皮疹はない

2点 = 1～3個 かつ 長径1cm以上の皮疹が1個以上

3点 = 4個以上 かつ 長径2cm以上の皮疹はない

5点 = 4個以上 かつ 長径2cm以上の皮疹が1個以上

10点 = 4個以上 かつ 長径5cm以上の皮疹が1個以上または領域の全体に認める

注：上皮化した部分は含まない

皮膚： 膨疹／紅斑

0点 = なし

1点 = 1～3個 かつ 長径6cm以上の皮疹はない

2点 = 1～3個 かつ 長径6cm以上の皮疹が1個以上

3点 = 4個以上 あるいは 長径10cm以上の皮疹が1個以上

5点 = 4個以上 かつ 長径25cm以上の皮疹が1個以上

10点 = 4個以上 かつ 長径50cm以上の皮疹が1個以上または領域の全体に認める

注：炎症後の色素沈着は含まない

粘膜： びらん／水疱

0点 = なし

1点 = 1個

2点 = 2～3個

5点 = 4個以上 または 長径2 cm以上の粘膜疹が2個以上

10点 = 領域の全体に認める

下記①～③でそれぞれ判定を行い、最も高い重症度を採用する。

① 皮膚：びらん／水疱の合計スコア

1. 軽 症 ≤ 14 点

2. 中等症 15～34点

3. 重 症 ≥ 35 点

② 皮膚：膨疹／紅斑の合計スコア

1. 軽 症 ≤ 19 点

2. 中等症 20～34点

3. 重 症 ≥ 35 点

③ 粘膜：びらん／水疱の合計スコア

1. 軽 症 ≤ 9 点

2. 中等症 10～24点

3. 重 症 ≥ 25 点

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

膿疱性乾癬（汎発型）の診断・重症度基準と診療ガイドライン改訂

研究分担者 岩月啓氏 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科
皮膚科学 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

【研究要旨】

新知見と現在の医療水準に適合させるために1) 膿疱性乾癬（汎発型）の診断基準を見直し、2) 臨床統計データや臨床試験への応用を勘案した重症度基準、3) 臨床調査個人票を作成した。同時に、4) 2010年に発表した膿疱性乾癬（汎発型）診療ガイドラインを改訂した。新たな診療ガイドラインには、生物学的製剤や本邦で開発された顆粒球・単球吸着除去療法（GMA）を組み入れた。さらに、5) 小児慢性特定疾患における膿疱性乾癬（汎発型）と齟齬がないように整合性をとった。6) 難病指定医講習会テキスト作成と7) 難病情報センターと当研究班ホームページの掲載記述改訂を行い、医療関係者および患者との情報共有と啓発を行った。次年度にむけて、8) 皮膚難病に関する国際シンポジウム（2015年12月13日：岡山市）と、9) 診療ガイドライン普及と評価を目的として二回目のQOL調査を予定している。

共同研究者

杉浦一充 名古屋大学医学部皮膚科准
教授

新関寛徳 国立成育医療研究センター
皮膚科医長

5) 小児慢性特定疾患との整合性

6) 難病指定医講習会テキスト作成

7) Web記事とFAQ改訂

8) 皮膚難病に関する国際シンポジウム開催準備

9) 診療ガイドライン普及・評価を目的とするQOL調査準備

A. 研究目的

分担研究者として、次の研究目的を設定した。

- 1) 膿疱性乾癬（汎発型）診断基準改訂
- 2) 同重症度基準改訂
- 3) 臨床調査個人票改訂
- 4) 同診療ガイドライン改訂

B. 研究方法

- 1) 膿疱性乾癬（汎発型）診断基準改訂
膿疱性乾癬に関する新知見をもとに、現代医療水準に適合した診断基準に改訂する。