

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

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 \pm 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 \pm 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に設定した。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 lorcrin 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, Hamade 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

(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	びらん/水疱	膨疹/紅斑
部位	点数	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	/ 1 2 0	/ 1 2 0

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2cm以上の粘膜疹が2個以上

10点 = 領域の全体に認める

下記 ～ でそれぞれ判定を行い、最も高い重症度を採用する。

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

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

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