

C. 研究結果

対象となった患者の内訳は、尋常性天疱瘡 39 例、落葉状天疱瘡 20 例、増殖性天疱瘡 3 例であった。男性 22 例、女性 40 例で、年齢は 18.0 歳から 90.7 歳（平均 54.6 歳）となっていた。臨床症状スコア PDAI (pemphigus disease area index) は、7 点から 117 点（平均 32.2 点、中央値 26 点）に分布しており、重症（PDAI が 25 点以上）32 例、中等症（PDAI が 9 点から 24 点）27 例、軽症（PDAI が 8 点以下）3 例であった。ステロイドの初期投与量は、PSL 1mg/kg/日が 56 例（治療開始時の PDAI の平均：34.0）、0.5mg/kg/日が 6 例（治療開始時の PDAI の平均：15.3）であった。

治療の結果、寛解が導入された症例は 58 例（93.5%）であった。寛解までの期間は 4.6 から 32.4 ヶ月（中央値 9.5 ヶ月）で、治療開始から 1 年以内の寛解は 40 例（64.5%）、2 年以内が 56 例（90.3%）となっていた。免疫抑制薬の併用は、アザチオプリン 50 例、シクロスポリン 3 例であった。初期治療が不十分だった場合の追加治療として、免疫グロブリン大量静注療法（IVIG）16 例（25.8%）、ステロイドパルス療法 13 例（21.0%）、血漿交換療法 10 例（16.1%）が用いられていた。

有害事象は、実に 45 例（72.6%）で生じており、感染症 24 例（38.7%；ウイルス 10 例、細菌 9 例、真菌 4 例、ニューシスチス肺炎 1 例）、薬剤性肝障害 23 例（37.1%）、糖尿病 13 例（21.0%）であった。重篤な有害事象（有害事象共通用語基準 CTCAE grade3 以上）として、メチシ

リン耐性ブドウ球菌性皮膚膿瘍、サイトメガロウイルス感染症、ニューモシスチス肺炎、白血球減少症、大腿骨頸部骨折、深部静脈血栓症/肺塞栓が見られた。

D. 考 察

今回の調査結果で、天疱瘡診療ガイドラインに準拠した治療の有効性が示された一方で、治療経過中の有害事象も多く、天疱瘡患者が大きな負担を強いられながら治療を受けていることが浮き彫りとなった。今後の課題として、治療に伴う有害事象の頻度を下げる工夫、寛解に至らなかった症例および再燃例のリスク因子の抽出、追加治療の評価方法の検討などが挙げられた。

E. 結 論

当科において、93.5%の症例で寛解を導入できていることから、天疱瘡診療ガイドラインに準拠した治療の高い有効性が示された。ただし 72.6%の症例で治療経過中に有害事象が起きており、その一部は重篤であることから、その予防および対処法の確立が重要と考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表（平成 27 年度）

論文発表

1. Saleh MA, Hashimoto R, Kase Y, Amagai M, Yamagami J. Low pathogenicity of anti-desmoglein 3 immunoglobulin G autoantibodies contributes to the atypical clinical

phenotypes in pemphigus. J Dermatol
42(7): 685-9, 2015

学会発表

1. 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 114 回日本皮膚科学会
総会. 平成 27 年 5 月 29 日 横浜
2. 栗原佑一, 山上淳, 鳥居与作,
早川宇宙, 木村佳史, 船越建,
天谷雅行. 天疱瘡・類天疱瘡の
治療経過における臨床症状スコ
ア (PDAI/BPDAI) の推移の検討.
第 37 回水疱症研究会. 平成 27
年 9 月 26 日 福島

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

落葉状天疱瘡におけるデスモグレイン 1 抗体エピトープの病期による比較

分担研究者 青山裕美 川崎医科大学医学部皮膚科学 教授

【研究要旨】

落葉状天疱瘡は表皮細胞間接着因子デスモグレイン (Dsg) 1 に対する自己抗体による自己免疫性水疱症である。臨床症状が軽快するとともに抗体価も減少し、治療の指標として活用されている。しかしながら、寛解期でも抗体価の高い症例をしばしば経験する。われわれは、これまでに尋常性天疱瘡患者で、寛解期に検出される抗体はデスモグレインの結合部位以外の部位に結合し、エピトープのスクリーニングに EDTA 処理 Dsg3 ELISA 法を考案した。落葉状天疱瘡患者抗 Dsg1 抗体のエピトープを EDTA 処理 Dsg1 ELISA 法で検討した。

結果、落葉状天疱瘡患者血清の抗 Dsg1 抗体は活動性に拘わらず立体構造に結合した。Dsg1 は立体構造の中に接着に重要な部位とそうでない部位を有することが推察され、EDTA 処理 Dsg1 ELISA 法は落葉状天疱瘡患者血清の病因性スクリーニングには応用できないことが明らかになった。

研究協力者

岩月啓氏 岡山大学大学院医歯薬学総合
研究科 皮膚科学
神谷浩二 浜松医科大学皮膚科
山上 淳 慶應義塾大学医学部皮膚科

A. 研究目的

背景：これまでにわれわれは Dsg 抗原 ELISA プレートに EDTA 処理カルシウム依存性立体構造を変換（EDTA 処理 ELISA 法）することで、天疱瘡患者に検出される抗 Dsg 抗体のエピトープを区別し、病因性を区別できることを報告してきた。
目的：本研究では落葉状天疱瘡患者に検出される抗 Dsg1 抗体の臨床的特徴を調べ、EDTA 処理 ELISA 法がスクリーニング検査として使用可能か検討した。

B. 研究方法

EDTA 処理 ELISA 法

Dsg1 リコンビナントタンパクを固層化した ELISA プレートのマイクロカップを 0.5 mM EDTA にて室温 30 分処理をし、その後、従来の ELISA プロトコールに従い吸光度 (OD450) を測定した。

（倫理面への配慮）

本研究の実施にあたっては、岡山大学倫理委員会にて承認を得た。試料提供者からは本委員会での検討、承認された説明文書に準じて、同意を得た上で試料を採取・収集した。

C. 研究結果

すでにエピトープのわかっているモノクローナル抗体を用いて、EDTA 処理した ELISA プレートへの結合性を検討した。

立体構造に結合する scFv 抗体と直線構造に結合する p23 抗体を用いて検討した。

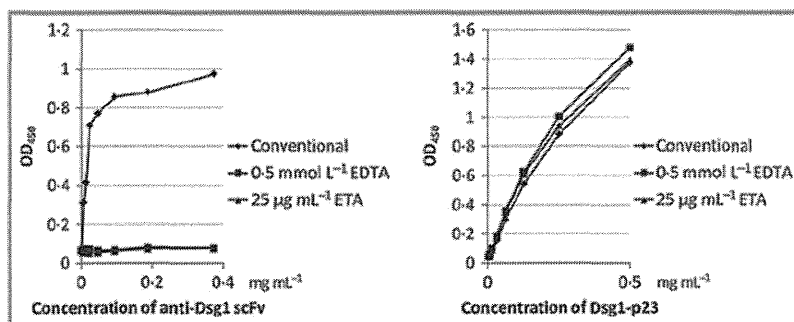
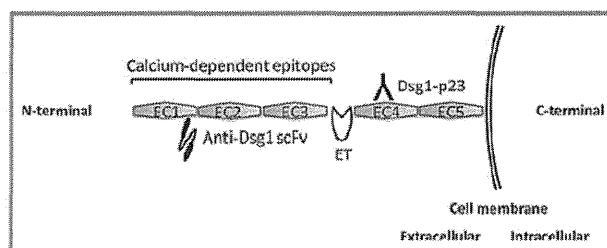


Fig 1. Affinities of antidesmoglein (anti-Dsg)1 single-chain variable fragment (scFv) and anti-Dsg1 monoclonal antibody (Dsg1-p23) to the 0.5 mmol L^{-1} ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA)-treated Dsg1 recombinant protein and 25 µg mL^{-1} exfoliative toxin A (ETA)-treated Dsg1 recombinant protein. The affinity of anti-Dsg1 scFv diminished with the EDTA-treated and ET-treated Dsg1. In contrast, the affinity of Dsg1-p23 was not affected. OD₄₅₀, optical density at 450 nm.

EDTA 処理した Dsg1 ELISA プレートは、エピトープのスクリーニングに使用できることがわかった。

患者血清の検討 活動期 (A) の病因性の高い抗 Dsg1 抗体と寛解期 (I) の非病因性抗 Dsg1 抗体を含む患者血清を用いてエピトープをスクリーニングした。右図に示すように、5 症例でいずれの時期の血清も EC1-3 に結合する抗体が主体であることが明らかになった。

免疫沈降ウエスタンブロッティング法を用いたエピトープ解析さらに詳細なエピトープ解析をリコンビナントタンパクを用いた免疫沈降法で行った。

Table2 に示すように、免疫沈降法では活動期に立体構造と非立体構造に結合

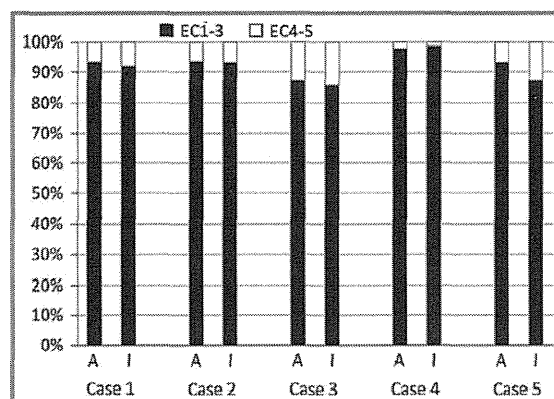


Fig 3. The ratios of antidesmoglein (anti-Dsg)1 antibodies recognizing extracellular domains (EC)1-3 and EC4-5 in the active and inactive phases. The antibodies recognizing EC1-3 were the predominant antibodies in all patients with pemphigus foliaceus in both the active phase (A) and the inactive phase (I).

する抗体が存在し、寛解期に立体構造に対する抗体のみが残存するという結果を得た。EDTA-ELISA 法の結果とは解離する結果であった。

Table 2 Summary of the desmoglein (Dsg)1 epitope profiles of the five patients with pemphigus foliaceus whose Dsg1 enzyme-linked immunosorbent assay index values were > 100 in the inactive phase

Patient	Age (years)/sex	Active phase					Inactive phase				
		EC1	EC2	EC3	EC4	EC5	EC1	EC2	EC3	EC4	EC5
1	57/female	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-
2	55/male	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-
3	53/female	+	-	-	-	+	+	-	-	-	-
4	67/female	+	+	-	-	+	+	+	-	-	-
5	45/female	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-

EC, extracellular domain.

D. 考 察 および E. 結 論

落葉状天疱瘡では、寛解期に検出される抗 Dsg1 抗体のエピトープから病因性を推定する目的で EDTA-Dsg1ELISA 法を応用することはできないことが明らかになった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

1. Kamiya K, Aoyama Y, Yamasaki O, Kamata A, Yamagami J, Iwatsuki K, Tokura Y. Epitope analysis of antidesmoglein 1 autoantibodies from patients with pemphigus foliaceus across different activity stages. Br J Dermatol. 2015

学会発表

1. Kamiya K, Aoyama Y, Yamasaki O, Kamata A, Yamagami J, Iwatsuki K, Tokura Y. Epitope analysis of antidesmoglein 1 autoantibodies from patients with pemphigus foliaceus across different activity stages.JSID. 2015.Dec Okayama Japan

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

類天疱瘡診療ガイドラインの作成

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が含まれる。これら 3 疾患は 1 つの疾患群として、2015 年に厚生労働省の指定難病に追加された。本研究では、最新のエビデンスに基づいた類天疱瘡診療ガイドラインを作成する。

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
岩田浩明 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、その後改訂版は公表されていない。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ため、

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。2014 年度に、本研究班で BPDAI 用いた類天疱瘡の重症度分類を策定した。

2015 年度には、類天疱瘡（水疱性類天疱瘡、粘膜類天疱瘡）、および同じく表皮基底膜部自己免疫性水疱症である後天性表皮水疱症本研究の 3 疾患が厚生労働省の指定難病に追加された。本研究の目的は、新しい重症度分類を用いて、最新のエビデンスに基づく類天疱瘡診療ガイドラインを作成する事である。

B. 研究方法

幅広く意見を集約するために、自己免疫性水疱症の診療拠点となっている全国 8 つの大学病院皮膚科からなる「類天疱瘡診療ガイドライン作成委員会」を組織した。クリニカルクエスション（Clinical question: CQ）の設問を作成し、各委員で分担し執筆した。それに基づいて、診療ガイドラインの原稿初稿を作成し、各委員から再度意見を集約した。それに基づいて改訂したものを資料として、2016

年2月20日に、「類天疱瘡診療ガイドライン作成委員会」を開催し、検討項目について討論を行った。

また、類天疱瘡の診断の最適化を行うために、2014年度に引き続き、全長17型コラーゲンELISAによる粘膜類天疱瘡の解析を行った。なお、この研究で用いた検体は、北海道大学病院倫理委員会で承認された研究計画に基づいて、患者の同意のもと採取されたものである。

C. 研究結果

類天疱瘡診療ガイドライン作成員会は、以下の構成員で組織した。(以下、50音順、敬称略) 青山裕美(川崎医科大学皮膚科)、天谷雅行(慶應義塾大学皮膚科)、池田志孝(順天堂大学皮膚科)、石井文人(久留米大学皮膚科)、岩月啓氏(岡山大学皮膚科)、岩田浩明(北海道大学皮膚科)、氏家英之(北海道大学皮膚科)、黒沢美智子(順天堂大学衛生学)、澤村大輔(弘前大学皮膚科)、清水 宏(北海道大学皮膚科)、谷川瑛子(慶應義塾大学皮膚科)、鶴田大輔(大阪市立大学皮膚科)、名嘉眞武國(久留米大学皮膚科)、西江渉(北海道大学皮膚科)、藤本亘(川崎医科大学皮膚科)、山上 淳(慶應義塾大学皮膚科)。

本ガイドライン作成の為に設定したCQは、水疱性類天疱瘡(BP)18問、粘膜類天疱瘡(MMP)14問、後天性表皮水疱症(EBA)12問の計44問であった(表1)。それらの資料収集や解説文の作成を、各委員で分担した。CQの結果に基づき、診療ガイドラインの原稿初稿を作成した。診療ガイドラインは、1. 診療ガイドラインの位置づけ、2. 各疾患の概要(定義、疫学、病態生理、臨床症状、病理所

見および検査所見、治療、予後、悪性腫瘍との関連)、3. 診断基準と重症度判定、4. 治療指針(治療における心構え、治療方針、病勢評価、再燃時)、5. CQ一覧、で構成することとした。新しい重症度分類に基づき、重症度ごとの治療指針を示した治療アルゴリズムを作成した。初稿時点での治療アルゴリズムを図1~3に示す。2016年2月20日に東京で開催された「類天疱瘡診療ガイドライン作成委員会」には13名の委員が出席し、20以上の検討項目について議論された。

また、類天疱瘡の診断を最適化するために、我々が新規に開発した全長17型コラーゲンELISAによる粘膜類天疱瘡の解析を行った。解析した抗BP180型粘膜類天疱瘡11例を既存のBP180NC16A ELISAで解析したところ、8/11例(73%)で陽性であったが、全長17型コラーゲンELISAを用いたところ11/11例(100%)陽性となった。以上の結果から、新規全長17型コラーゲンELISAはBP180型粘膜類天疱瘡の診断に有用であり、診療ガイドラインの最適化に資する検査法であることが明らかとなった。

D. 考 察

類天疱瘡群は表皮基底膜部にIgG自己抗体が線状に沈着する表皮下水疱症であり、類天疱瘡と後天性表皮水疱症に大別される。類天疱瘡の主な亜型として、水疱性類天疱瘡(主に皮膚に症状)と粘膜類天疱瘡(主に粘膜に症状)が存在する。水疱性類天疱瘡の標的抗原はBP180(17型コラーゲン)やBP230であり、粘膜類天疱瘡の標的抗原は主にBP180やラミニン332である。一方、後天性表皮水疱症の標的抗原は7型コラーゲンである。これらの標的抗原は全て表皮基底膜部に存

在する。その臨床症状、病理学的所見、蛍光抗体法所見から、類天疱瘡と後天性表皮水疱症を鑑別することはしばしば困難であるため、類天疱瘡として診断、治療されている後天性表皮水疱症患者も少なからず存在すると推測される。従って、厚生労働省指定難病では両疾患は同一の疾患群として運用されている。以上の経緯より、現在作成している診療ガイドラインでは水疱性類天疱瘡、粘膜類天疱瘡および後天性表皮水疱症を取り扱うこととしている。これらの疾患の病態は未知の部分が多く、症状の現れ方や重症度、および治療反応性も症例により違いが大きい。診断と重症度判定基準は厚生労働省研究班で提唱したものに準じ、診療上判断を必要とするいくつかの問いに対して evidence based medicine (EBM) に基づく推奨度を記載し、国内外から発表された新しい知見を踏まえて臨床医が類天疱瘡および後天性表皮水疱症の診療を行うための指針となるよう作成している。

本ガイドラインで取り扱う3疾患のうち、特に粘膜類天疱瘡や後天性表皮水疱症は、エビデンスレベルの高いRCTに乏しいため、治療アルゴリズムの作成には、委員会見解、すなわちエキスパートオピニオンによるところが大きい。ヨーロッパや米国で発表されている類天疱瘡診療ガイドラインも参考にしているが、人種の違いによる薬物代謝や体格の違い、承認されている薬剤の違いなどが大きいいため、あくまで参考にしかならない。今後、更に検討を重ね、本邦の現状に即した類天疱瘡診療ガイドラインの作成を急ぐ予定である。

E. 結 論

類天疱瘡（後天性表皮水疱症を含む）の厚生労働省指定難病の追加に伴い、類天疱瘡診療ガイドラインの作成を開始した。今後更に議論を重ね、速やかなガイドラインの策定及び公表を目指す。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表（平成27年度）

論文発表

1. Watanabe M, Ujiie H, Saito N, Abe R, Shimizu H:
Kimura disease associated with severe visual dysfunction due to remarkable periorbital involvement.
J Dermatol 42: 924-925, 2015.
2. Watanabe M, Ujiie H, Nishimura K, Kamiyama T, Abe R, Shimizu H:
Mycosis fungoides associated with splenic infarction and muscle involvement.
Br J Dermatol 173: 1100-1102, 2015.
3. Vorobyev A, Ujiie H, Recke A, Buijsrogge JJ, Jonkman MF, Pas HH, Iwata H, Hashimoto T, Kim SC, Hoon Kim J, 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 135: 1565-1573, 2015.
4. Toyonaga E, Nishie W, Komine M, Murata S, Shinkuma S, Natsuga K, Nakamura H, Ohtsuki M, Shimizu H:
Skipped exon in COL7A1 determines the clinical phenotypes of dystrophic epidermolysis bullosa.
Br J Dermatol 172: 1141-1144, 2015.

5. Suzuki S, Nomura T, Mizuno O, Fujita Y, Shimizu H:
Identification of previously unknown SERPINB7 splice variants in patients with Nagashima-type palmoplantar keratosis reveals the importance of the CD-loop of SERPINB7.
Br J Dermatol 173: 1288-1290, 2015.
6. Nomura T, Mizuno O, Miyauchi T, Suzuki S, Shinkuma S, Hata H, Fujita Y, Akiyama M, Shimizu H:
Striate palmoplantar keratoderma: Report of a novel DSG1 mutation and atypical clinical manifestations.
J Dermatol Sci 80: 223-225, 2015.
7. Nishie W, Natsuga K, Iwata H, Izumi K, Ujiie H, Toyonaga E, Hata H, Nakamura H, Shimizu H:
Context-Dependent Regulation of Collagen XVII Ectodomain Shedding in Skin.
Am J Pathol 185: 1361-1371, 2015.
8. Nakayama C, Iwata H, Haga N, Hamade Y, Mizuno O, Nishie W, Shimizu H:
The different intensity of autoantibody deposits in bullous pemphigoid associated with psoriasis vulgaris.
Eur J Dermatol 25: 70-71, 2015.
9. Moriuchi R, Nishie W, Ujiie H, Natsuga K, Shimizu H:
In vivo analysis of IgE autoantibodies in bullous pemphigoid: A study of 100 cases.
J Dermatol Sci 78: 21-25, 2015.
2. Natsuga K, Nishie W, Shinkuma S, Nakamura H, Watanabe M, Kambe M, Hatamochi A, Kimura U, Suga Y, Shimizu H:
A single laminin subunit deficiency alters other laminin expression depending on the mutated genes.
The 40th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology. Okayama, Japan, 2015/12
3. Iwata H, Imafuku K, Izumi K, Wada M, Natsuga K, Ujiie H, Nishie W, Shimizu H:
Autoantibodies to parts of type XVII collagen outside of the non-collageneous 16A domain lead to mild bullous pemphigoid due to the non-depletion of autoantigen.
The 45th annual meeting of the European Society for Dermatological Research. Rotterdam, The Netherlands, 2015/09
4. Matsumura W, Fujita Y, Shinkuma S, Ujiie I, Nakayama C, Matsumoto K, Nomura T, Abe R, Shimizu H:
Generation of transgene-free induced pluripotent stem cells from keratinocytes of recessive dystrophic epidermolysis bullosa patient.
The 40th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology. Okayama, Japan, 2015/12
5. Suto A, Abe R, Koshihara T, Fujioka Y, Ohba Y, Shimizu H:
Mitochondria move along keratin 14, with potential implications for epidermolysis bullosa simplex pathogenesis.
The 74th Annual Meeting of the SOCIETY FOR INVESTIGATIVE DERMATOLOGY. Atlanta, U.S.A., 2015/05
6. Ujiie I, Fujita Y, Matsumura W, Suzuki S, Shinkuma S, Nomura T, Abe R, Shimizu H:

学会発表

1. Izumi K, Nishie W, Mai Y, Wada M, Natsuga K, Ujiie H, Iwata H, Shimizu H:
Autoantibody profile differentiates between inflammatory and non-inflammatory bullous pemphigoid.
The 40th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology. Okayama, Japan, 2015/12

Analysis of wound healing-related
chemokines in the sera of epidermolysis
bullosa patients.

The 40th Annual Meeting of the Japanese
Society for Investigative Dermatology.

Okayama, Japan, 2015/12

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

表 1 CQ 一覧 (案)

【水疱性類天疱瘡】

- CQ1:BP180NC16AELISA 法は有用か
- CQ2:ステロイド全身投与は有用か
- CQ3:テトラサイクリン/ニコチン酸アミド併用療法は有用か
- CQ4:ミノサイクリン/ニコチン酸アミド併用療法は有用か
- CQ5:ステロイド内服と DDS (ダブソン) 内服の併用は有用か
- CQ6:ステロイドパルス療法は有用か
- CQ7:大量ガンマグロブリン静注療法は有用か
- CQ8:ステロイド内服と血漿交換療法の併用は有用か
- CQ9:ステロイド内服とアザチオプリン内服の併用は有用か
- CQ10:ミゾリビン内服とステロイド内服の併用は有用か
- CQ11:ステロイド内服とシクロフォスファミドの併用は有用か
- CQ12:ステロイド内服とシクロスポリン内服の併用は有用か
- CQ13:ステロイド内服とミコフェノール酸モフェチル内服の併用は有用か
- CQ14:メトトレキセートは有用か
- CQ15:ステロイド内服とリツキシマブ (抗 CD20 抗体) の併用は有用か
- CQ16:強力なステロイド外用は有用か
- CQ17:悪性腫瘍の検索は必要か
- CQ18:神経疾患の合併は多いか

【粘膜類天疱瘡】

- CQ1: (BP180NC16A) ELISA 法は有用か
- CQ2:ステロイド全身投与は有用か
- CQ3:テトラサイクリン/ニコチン酸アミド併用療法は有用か
- CQ4:ステロイド内服と DDS (ダブソン) 内服の併用は有用か
- CQ5:ステロイドパルス療法は有用か
- CQ6:ステロイド内服と血漿交換療法の併用は有用か
- CQ7:ステロイド内服とアザチオプリン内服の併用は有用か
- CQ8:ステロイド内服とシクロフォスファミドの併用は有用か
- CQ9:ステロイド内服とミコフェノール酸モフェチル内服の併用は有用か
- CQ10:メトトレキセートは有用か
- CQ11:大量ガンマグロブリン静注療法は有用か
- CQ12:ステロイド内服とリツキシマブ (抗 CD20 抗体) の併用は有用か
- CQ13:強力なステロイド (clobetasol propionate) 外用は有用か
- CQ14:悪性腫瘍の合併は多いか

【後天性表皮水疱症】

CQ1: (COL7) ELISA 法は有用か

CQ2: ステロイド全身投与は有用か

CQ3: ステロイド内服と DDS (ダブソン) 内服の併用は有用か

CQ4: ステロイド内服と血漿交換療法の併用は有用か

CQ5: ステロイド内服とアザチオプリン内服の併用は有用か

CQ6: ステロイド内服とシクロスポリン内服の併用は有用か

CQ7: ステロイド内服とシクロフォスファミドの併用は有用か

CQ8: ステロイド内服とミコフェノール酸モフェチル内服の併用は有用か

CQ9: メトトレキセートは有用か

CQ10: 大量ガンマグロブリン静注療法は有用か

CQ11: ステロイド内服とリツキシマブ (抗 CD20 抗体) の併用は有用か

CQ12: コルヒチンは有効か

図1 水疱性類天疱瘡治療アルゴリズム（案）

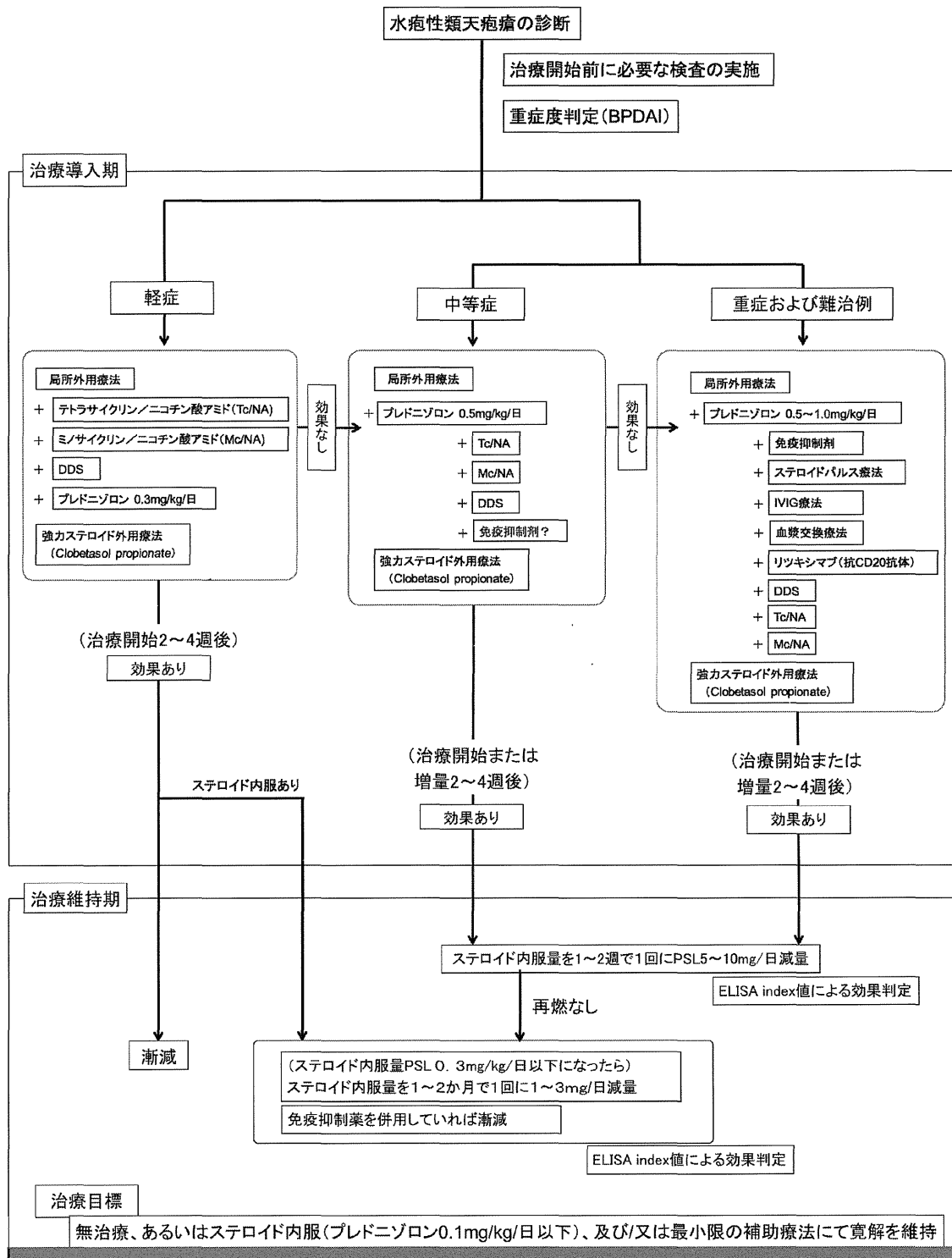


図2 粘膜類天疱瘡治療アルゴリズム（案）

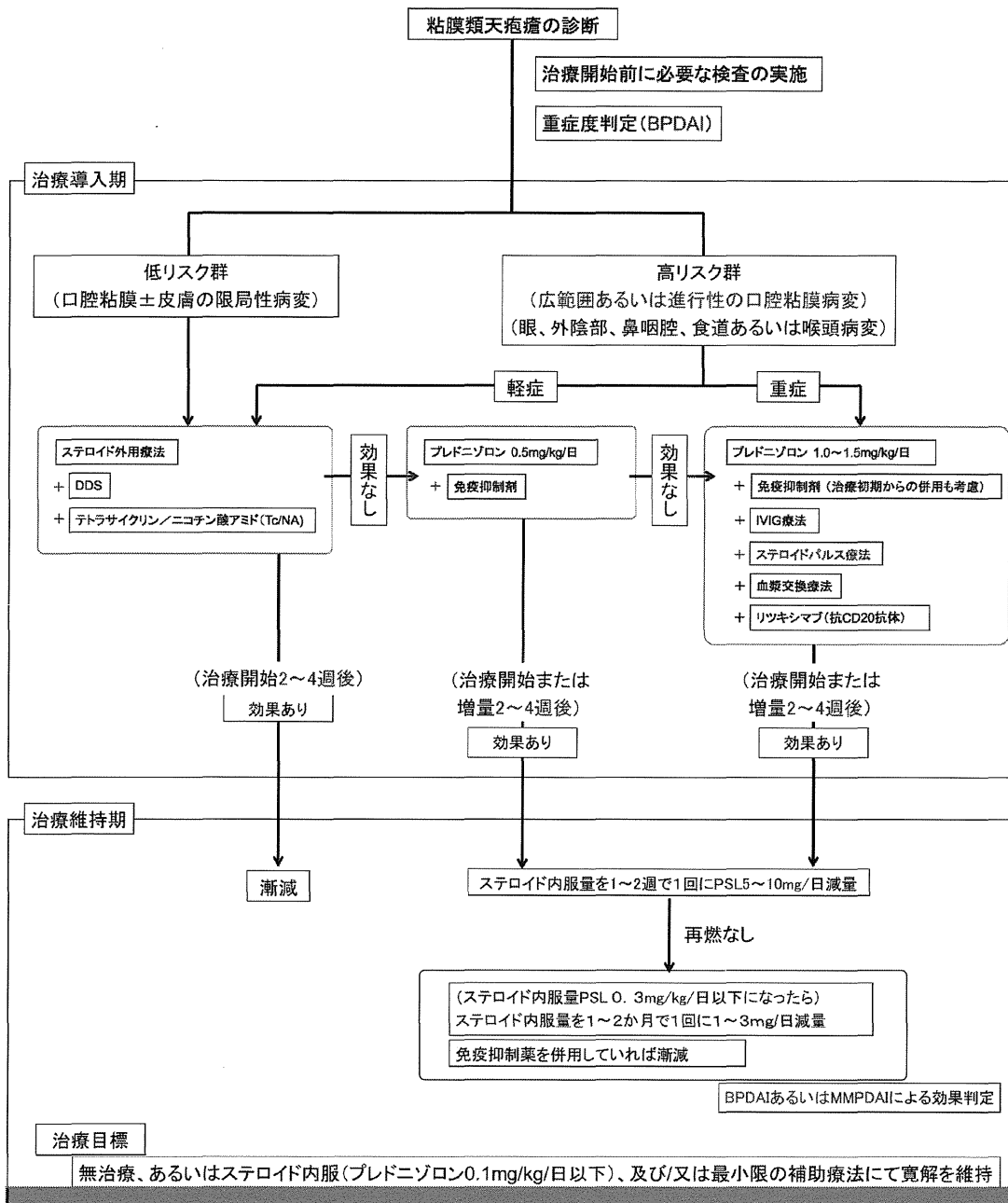
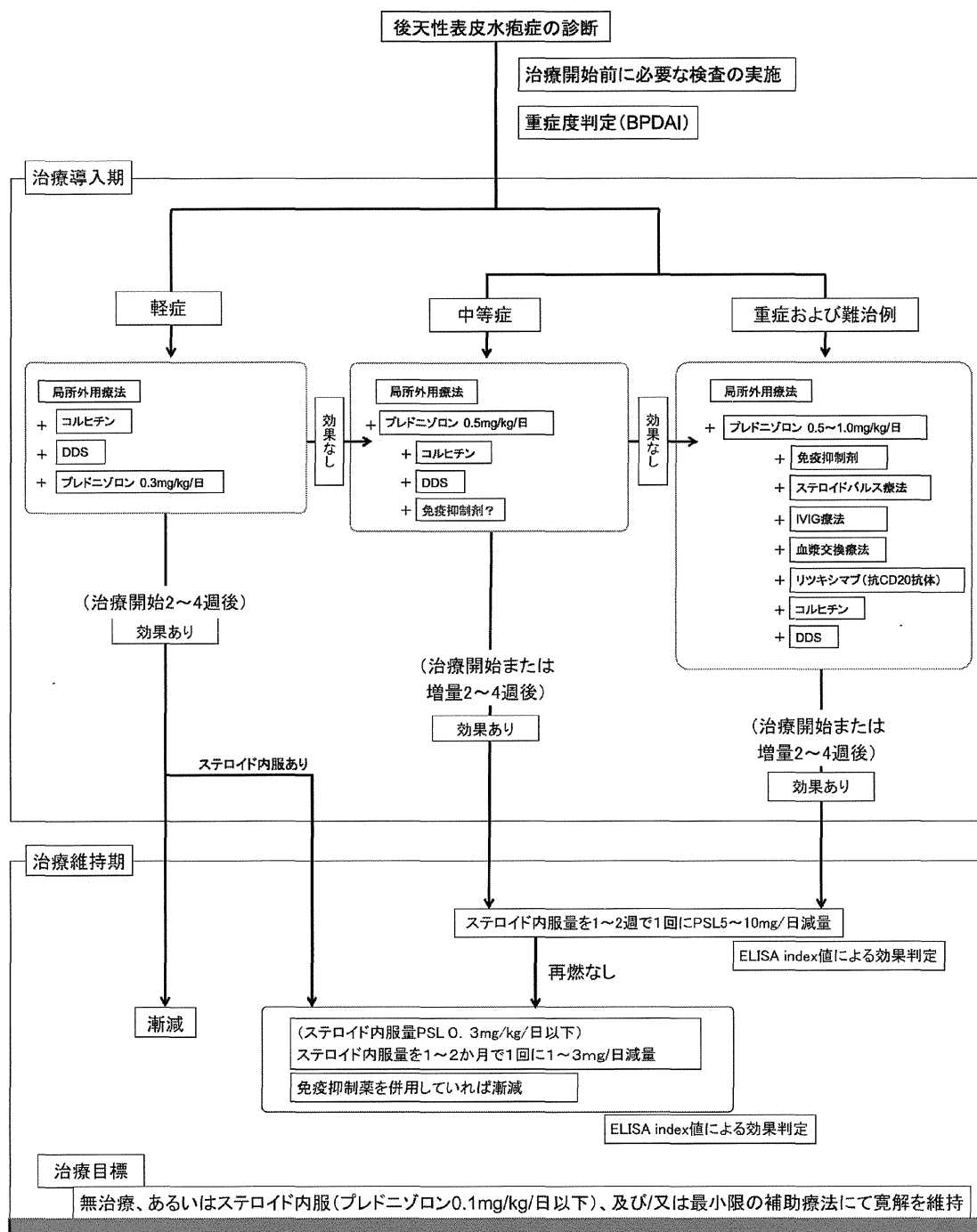


図3 後天性表皮水疱症治療アルゴリズム（案）



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

膿疱性乾癬（汎発型）の診断・重症度基準作成と診療ガイドラインを
通しての国際的情報共有

分担研究者 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】

膿疱性乾癬（汎発型）の診断基準・特定疾患認定基準・重症度分類の修正点を再検証し、日本皮膚科学会に指定難病報告をした。これらの診断基準について小児慢性特定疾病基準との整合性をとり、ホームページに掲載した。膿疱性乾癬の診断的検査の進歩と、保険適用となった新規治療薬や今後の新薬開発を見込んで、臨床調査個人票の入力項目を再検証した。診療ガイドライン（改訂版）を日本皮膚科学会承認のうえ学会誌に発表した。皮膚難病に関する国際シンポジウムを開催し、国際的情報共有を行った。診療ガイドライン（改訂版）の英語版を作製中である。診療ガイドライン公開後の患者 QOL を調査し、平成 17－18 年度の QOL 調査結果と比較する準備し、最終年度までに調査を実施する予定である。

A. 研究目的

膿疱性乾癬（汎発型）が指定難病として認定されるために必須の診断基準・特定疾患認定基準・重症度分類を整備し、小児慢性特定疾病と整合性をとる。データベースとして活用される臨床調査個人票を作成し、国際的に通用する診療ガイドラインの改訂を行う。ガイドラインの有用性を検証・評価するための準備を行う。

B. 研究方法

- 1) 膿疱性乾癬（汎発型）の診断基準・特定疾患認定基準・重症度分類を整備する。
- 2) 小児慢性特定疾病と齟齬のないシームレスな認定を可能にする。

- 3) 現代の医療水準に適合し、症例レジストリとして有意義な臨床調査個人票の作成
- 4) 新治療のエビデンスに基づいた診療ガイドラインの改訂
- 5) 英語版診療ガイドラインを作成し、国際的に通用するガイドラインを目指す。
- 6) 皮膚難病の分類や診療に関する国際的な情報共有を目的とした国際シンポジウム開催
- 7) 診療ガイドラインの普及と、そのアウトカムを QOL、QI 評価する準備を行い、次年度以降に調査を実施する。

(倫理面への配慮)

施設における倫理講習を受講し、CTCI Japan 修了。関連する研究課題については、倫理委員会承認を得て実施した。

- ・研究課題名「汎発性膿疱性乾癬患者のQoL調査」2015年12月29日承認。承認番号：RK-15110-3

C. 研究結果

- 1) 膿疱性乾癬（汎発型）の診断基準・特定疾患認定基準・重症度分類は、平成26年10月に完成し、難病情報センターに掲載中である。今年度の改変はない。
- 2) 小児慢性特定疾病情報センター(URL: www.shouman.jp/) の皮膚疾患群、9膿疱性乾癬（汎発型）として情報提供し、「診断の手引き」の該当ページを執筆した。
- 3) 臨床調査個人票改訂を次の必要性から実施した。膿疱性乾癬における遺伝子変異 *IL36RN*をはじめ新たな遺伝子変異検査が実臨床に応用されていること。新たに保険適用を取得した薬剤の治療評価を組み入れるため。
- 4) 診療ガイドラインに生物学製剤、顆粒球・単球吸着療法（GMA）などを組み入れて改訂した。日本皮膚科学会雑誌(vol 125; 2211-21257, 2015)に発表した。
- 5) 上記ガイドラインをもとに、英語版診療ガイドラインを作成中であり、次年度中に完成の予定である。
- 6) 難治性疾患克服事業のうち皮膚科関連難病を研究対象とする三班（天谷班、尹班、錦織班）の協力を得て、2015年12月13日（日）に岡山市において「皮膚難病に関する国際シンポジウ

ム」を開催した。各研究班からの事業紹介に加えて、G. Zambruno 先生（ローマ）、M. Trojanowska 先生（ボストン）、A. Sarasin 先生（フランス）の講演と、討論会を実施した。約150名の参加者があり、JSIDに参加した海外の参加者のうち約30名が本シンポジウムに参加した。

- 7) 生物学製剤治療の導入の前後で治療、QOLおよびQIアウトカムを評価する計画で、準備を進めている。生物学的製剤組み入れた診療ガイドライン2010と、その改訂版2014が公開されたことを受けて、最終年度までに準備を完了し、次年度からの調査を予定している。

具体的には以前に行った調査と比較して統計学的に患者のQOLがどのように変化したかを解析する。さらに新規の患者の場合は初診時、生物学的製剤導入時、導入後半年にそれぞれQoL調査を行い、治療によるQOLの改善を評価する。現在、本アンケート調査の参加の可否を問う1次アンケートを作成した。現在、日本皮膚科学会の定める研修指定施設に送付しており、参加施設を募っている。参加いただける施設にはさらにSF-36を含む2次アンケートを送付し、患者のQOLを調査する予定である。患者の個人情報扱うため、日本大学医学部の倫理委員会に申請し研究課題名「汎発性膿疱性乾癬患者のQoL調査」(承認番号:RK-15110-3)、承認を得ている。

D. 考 察

膿疱性乾癬（汎発型）が指定難病として満たすべき診断基準・特定疾患認定基

準・重症度分類は完備できた。診療ガイドラインおよび手引き書（2013年版：岩月班にて作成）も完成しており、2015年度はその見直しを実施した。同時に、小児慢性特定疾病との連携をとることができた。

診療ガイドライン作成にあたっては、膿疱性乾癬（汎発型）の新治療として、顆粒球・単球吸着療法（GMA）や生物学製剤をどのように組み入れるかについて、科学的根拠に基づいて検証した。今後、診療ガイドラインの普及と、生物学製剤の使用によって膿疱性乾癬（汎発型）患者のアウトカムQOL、QIがどのように改善してきたかを検証する計画を進めており、現在、参加施設を募っている。

今年度は、関連する皮膚難病研究班が合同で国際シンポジウムを開催したことにより、本邦における難病医療と医療制度を欧米諸国およびアジア諸国に紹介することができ、新医療開発へ向けて有意義な討論ができた。診療ガイドラインの英訳化を通して、国際的な情報共有を促進する予定である。

E. 結 論

膿疱性乾癬（汎発型）の研究目標と事業計画をほぼ達成し、最終年度への準備が整った。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表（平成 27 年度）

論文発表

1. 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, 78: 77-79, 2015.

2. Miyake T, Umemura H, Doi H, Kousogabe J, Tsuji K, Hamada T, Sugiura K, Aoyama Y, Akiyama M, Iwatsuki K: Annular pustular psoriasis with a heterozygous IL36RN mutation. Eur J Dermatol, 25: 349-350, 2015.
3. Kamiya 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, 42: 572-579, 2015.
4. Kamiya K, Aoyama Y, Yamaguchi M, Tokura Y, Iwatsuki K: Detection of autoantibodies against the calcium-dependent epitopes of desmoglein 3 by ethylenediaminetetraacetic acid-treated enzyme-linked immunosorbent assay with mammalian cell expression system. J Dermatol, 42: 825-827, 2015.
5. Kajita A, Morizane S, Takiguchi T, Yamamoto T, Yamada M, Iwatsuki K: Interferon-Gamma Enhances TLR3 Expression and Anti-Viral Activity in Keratinocytes. J Invest Dermatol, 135: 2005-2011, 2015.
6. 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 G autoantibodies against desmoglein 3 and desmocollin 3. J Dermatol, [Epub ahead of print].
7. Hayama K, Takano Y, Tamaura J, Tagami H, Terui T. Effectiveness of a heparinoid-containing moisturiser to treat senile xerosis. Australas J Dermatol, 56: 36-9, 2015

8. Torii H, Terui T, Matsukawa M, Takesaki K, Ohtsuki M, Nakagawa H; Japanese Dermatological Association (JDA) PMS committee: Safety profiles and efficacy of infliximab therapy in Japanese patients with plaque psoriasis with or without psoriatic arthritis, pustular psoriasis or psoriatic erythroderma: Results from the prospective post-marketing surveillance. Safety profiles and efficacy of infliximab therapy in Japanese patients with plaque psoriasis with or without psoriatic arthritis, pustular psoriasis or psoriatic erythroderma: Results from the prospective post-marketing surveillance. *J Dermatol*, 2015 [Epub ahead of print]
9. Ozaki Y, Fujiwara K, Ikeda M, Ozaki T, Terui T, Soma M, Inazawa J, Nagase H: The oncogenic role of GASC1 in chemically induced mouse skin cancer. *Mamm Genome*, 26: 591-597, 2015.
10. Goto-Hamano H, Ito K, Sakamoto-Kimura K, Terui T, Ohyama B, Hashimoto T, Hara H: Autoantibodies against multiple epitopes in BP180 and laminin gamma-1 in subepidermal blistering skin disease associated with psoriatic erythroderma. *Indian J Dermatol*, 60: 521, 2015.
11. Nunomura S, Okayama Y, Matsumoto K, Hashimoto N, Endo-Umeda K, Terui T, Makishima M, Ra C: Activation of LXRs using the synthetic agonist GW3965 represses the production of pro-inflammatory cytokines by murine mast cells. *Allergol Int*, 64 (Suppl) :S11-17, 2015.
12. Izaki S, Mitsuya J, Okada T, Koga H, Hashimoto T, Terui T: A case of linear IgA/IgG bullous dermatosis with anti-laminin-332 autoantibodies. *Acta Derm Venereol*, 95: 359-360, 2015.
13. Nunomura S, Ohtsubo-Yoshioka M, Okayama Y, Terui T, Ra C: FcR γ promotes contact hypersensitivity to oxazolone without affecting the contact sensitisation process in B6 mice. *Exp Dermatol*, 24: 204-208, 2015.
14. Nunomura S, Okayama Y, Terui T, Ra C: Treatment of murine mast cells with IgE κ and protein L enhances apoptotic cell death induced by IL-3 withdrawal. *Biochem Biophys Res Commun*, 456: 700-5, 2015.
15. 岩月啓氏: EB ウイルス関連皮膚 T/NK リンパ球増殖症—種痘様水疱症と蚊刺過敏症—、日本小児血液・がん学会雑誌、52: 317-325, 2015.
16. 杉本佐江子、青山裕美、岩月啓氏: 地固め期と治療維持期の天疱瘡に対する免疫抑制剤によるアドオン効果の検討、日本皮膚科学会雑誌、125: 2911-1917, 2015.
17. 中原とも子、高木 敦、住吉孝二、山上 淳、神谷浩二、青山裕美、岩月啓氏、池田志孝: 抗デスモグレイン 3 抗体価が高値・蛍光抗体間接法が陰性を示す尋常性天疱瘡寛解例 2 例の血清解析、日本皮膚科学会雑誌、125: 1593-1599, 2015.
18. 照井 正. 皮膚科医のための臨床トピックス 乾癬性関節炎の診断と重症度基準. *臨床皮膚科* 2015; 69: 154-156.
19. 照井 正. 乾癬性関節炎の発症メカニズムと治療戦略. *J Environ Dermatol Cutan Allergol*. 2015; 9: 207-211.
20. 葉山惟大、照井 正. 慢性蕁麻疹と自己抗体. *臨床免疫・アレルギー科*. 2015; 64: 255-260.
21. 葉山惟大、照井 正. 【皮膚アレルギーの診断と治療】 蕁麻疹. *医学と薬学* 2015; 72: 1667-1673.

学会発表

1. 杉本佐江子、青山裕美、岩月啓氏：
組織所見から診断に至った
epidermolysis bullosa simplex with
mottled pigmentation の母子例、第
264 回日本（一般演題）、岡山、
2015. 1. 17
2. 土井裕子、香曾我部純子、三宅智子、
濱田利久、青山裕美、杉浦一充、秋
山真志、岩月啓氏：IL36RN ヘテロの
変異を認めた circinate annular 型
尋常性乾癬、日本皮膚科学会第 372
回福岡地方会今福信一皮膚科主任教
授就任記念、福岡、2015. 3. 14-15
3. 安井陽子、片山博子、橋本倫子、岩
月啓氏、青山裕美、山口麻里：尋常
性天疱瘡、落葉状天疱瘡、水疱性類
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 265
回日本皮膚科学会岡山地方会、岡山、
2015. 5. 16
4. 杉本佐江子、岩月啓氏、神谷浩二、
青山裕美、白藤宜紀、西江 渉：抗
BP180NC16a 抗体陰性であった水疱性
類天疱瘡の特徴のまとめ、第 265 回
日本皮膚科学会岡山地方会、岡山、
2015. 5. 16
5. 妹尾明美、牧原亜矢子、斉藤まり、
森本尚孝、阿達啓介、野村知代、眞
部恵子、岩月啓氏：8 年間経過を追
い、致死的であった乾癬の 1 例、第
265 回日本皮膚科学会岡山地方会、岡
山、2015. 5. 16
6. 山口麻里、青山裕美、神谷浩二、山
上 淳、天谷雅行、岩月啓氏：増殖
性天疱瘡における病因シグナル解析、
第 114 回日本皮膚科学会総会、横浜、
2015. 5. 29-31
7. 石井まどか、藤田英樹、葉山惟大、
照井 正：当科における尋常性乾癬
に対するドボベツ軟膏®の有用性、
第 30 回日本乾癬学会、名古屋、
2015. 9. 4-5.
8. 遠藤嵩大、葉山惟大、藤田英樹、西
脇農真、井汲菜摘、野崎高正、武井

正美、照井 正：尋常性乾癬が先行
した皮膚筋炎の 1 例、第 30 回日本乾
癬学会、名古屋、2015. 9. 4-5.

9. Hayama K, Izaki S, Nunomura S,
Fujisawa D, Hatada Y, Fujita H, Chisei
R, Okayama Y, Terui T. Usefulness of
flow cytometry measurement of reactivity
between FcεRIα on gene-transfected
CHO cells and its autoantibody in
chronic spontaneous urticaria. World
Congress of Dermatology, Vancouver,
Canada, 2015.6/8-13.

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