

**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。クリニカルクエスチョン（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委員会は、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)、名嘉真武國(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-collagenous 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, Koshiba 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 (ダプソン) 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 (ダプソン) 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)

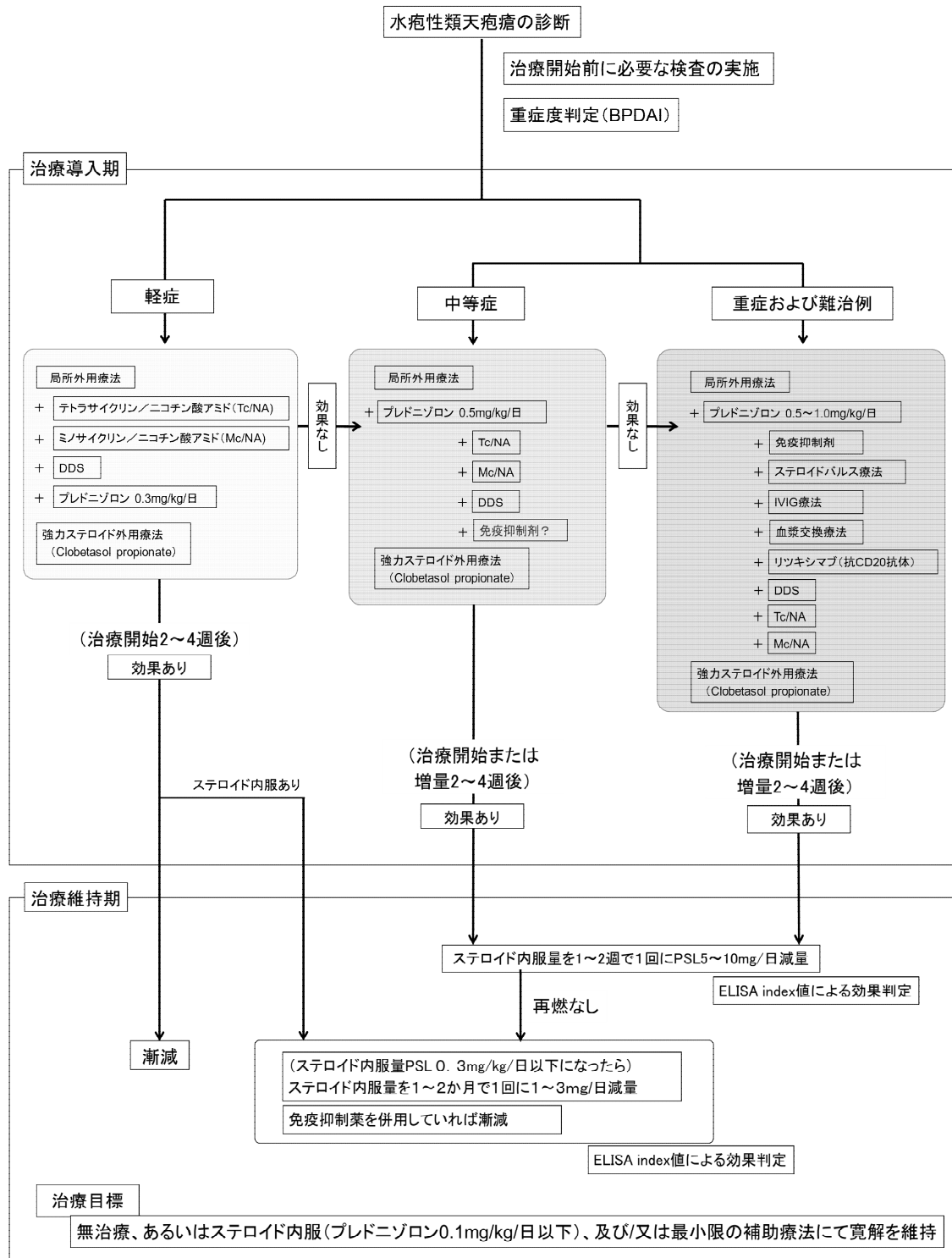


図2 粘膜類天疱瘡治療アルゴリズム (案)

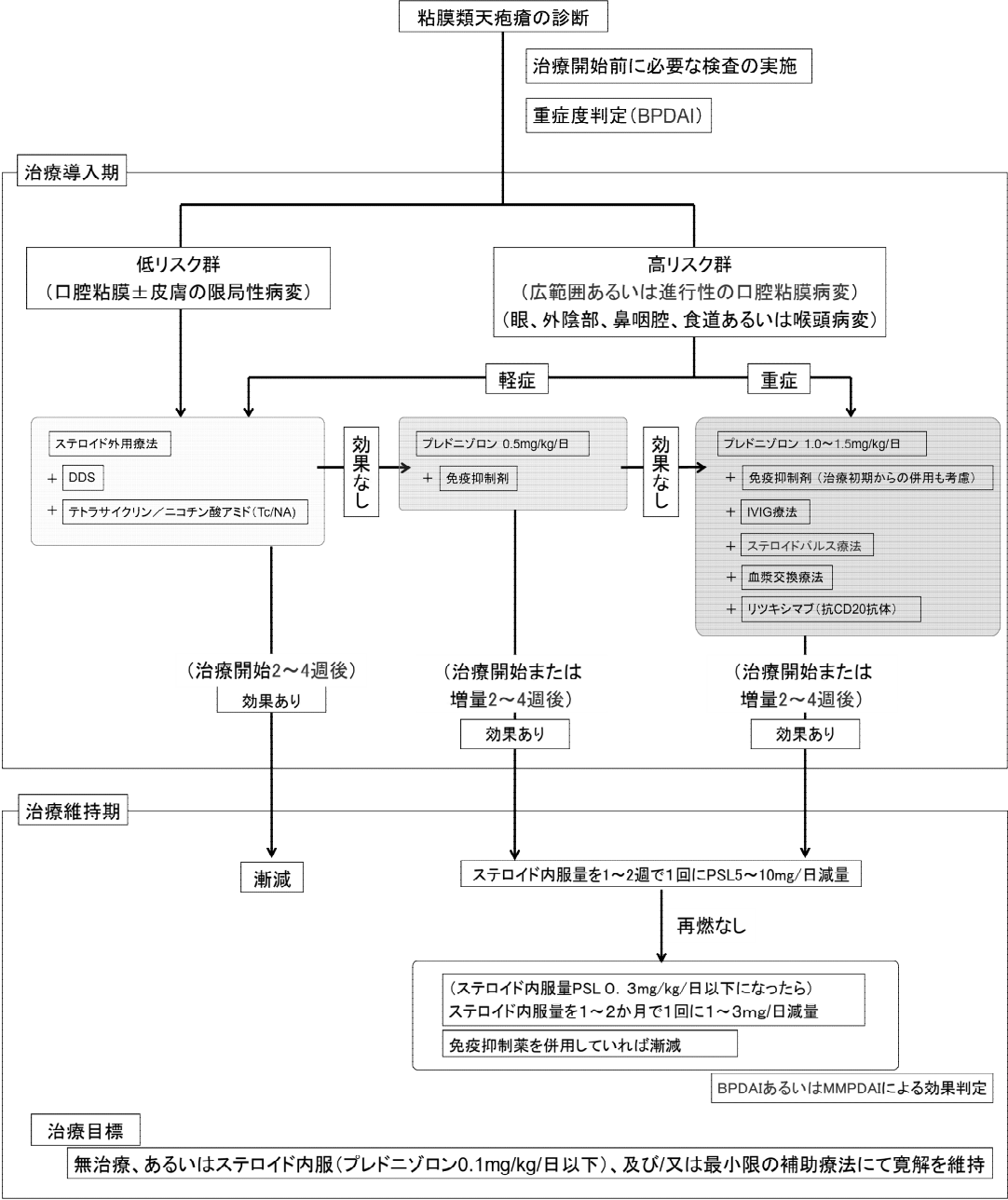


図3 後天性表皮水疱症治療アルゴリズム (案)

