

**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 Q O L、Q I 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/](http://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: FcRγ 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 IgEα 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、致命的であった乾癬の 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