

**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**  
**稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究**

**天疱瘡および類天疱瘡に対する自己抗体検査における**  
**化学発光酵素免疫測定法の有用性の検討**

**研究分担者 天谷雅行 慶應義塾大学医学部皮膚科 教授**  
**研究分担者 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・類天疱瘡の患者血清中の自己抗体の新しい測定法として、化学発光酵素免疫測定法（CLEIA法）が開発された。従来のELISA法と同様に、デスモグレイン1および3（天疱瘡）、BP180（類天疱瘡）の組み換えタンパクが用いられているが、CLEIA法では磁性粒子に抗原を結合させ、全自動臨床検査システムで測定するため検査時間が短縮され、より広域な抗体価測定が可能となった。当科の尋常性天疱瘡60例、落葉状天疱瘡46例、水疱性類天疱瘡52例の検体を用いて、CLEIA法とELISA法の抗体価を比較した。判定一致率は96から97%と保たれており、また臨床経過と抗体価を観察した30例のうち28例でCLEIA法による抗体価は臨床症状に伴って変動した。今回の研究から、ELISA法からCLEIA法への移行時には抗体価の変動に注意する必要があるものの、CLEIA法は同一症例の経過における病勢評価にはELISA法と同等に使用できるものと考えられた。

**研究協力者**

藤尾由美 慶應義塾大学医学部皮膚科 助教、平塚市民病院皮膚科 医長（現職）

**（利益相反申告）**

本研究は株式会社医学生物学研究所（MBL）との共同研究であり、本研究で使用されたCLEIA法およびELISA法によるデスモグレイン1および3、BP180に対する血清抗体価測定キットは、MBLから販売されている。

**A．研究目的**

天疱瘡・類天疱瘡は、自己抗体により皮膚および粘膜に水疱・びらんを形成する疾患群であり、患者血清中に存在する自己抗体の検出は、診断および病勢評価において重要である。標的抗原であるデスモグレイン（Dsg）1および3（天疱瘡）、BP180（類天疱瘡）の組み換え蛋白を用いたELISA法（enzyme-linked immunosorbent assay）が確立され、保険収載されて広く利用されている。2013年頃から、ELISA法よりも測定効率の高い化学発光酵素免疫測定法（chemiluminescent enzyme immunoassay；CLEIA法）が開発され、段階的に切り替わりつつある。本研究は、天疱瘡・類天疱瘡の診療の現場に立つ皮膚科

医から寄せられた、1.CLEIA法で測定された血清抗体価はELISA法と相関するか、2.CLEIA法で測定された抗体価はELISA法のように病勢評価に使用できるか、という疑問に答えるために計画された。

**B．研究方法**

慶應義塾大学病院皮膚科を受診した、臨床所見・組織所見・蛍光抗体直接法で診断が確実な以下の自己免疫性水疱症の症例・検体に対して、同一検体におけるCLEIA法とELISA法の比較、臨床症状の経過とCLEIA法およびELISA法の測定値の検討（各疾患10例ずつ）を行った。

尋常性天疱瘡（PV）	60例
落葉状天疱瘡（PF）	46例
水疱性類天疱瘡（BP）	52例

**（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**

CLEIA法とELISA法の測定値を比較すると、PVおよびPF患者検体におけるDsg1およびDsg3、BP患者検体におけるBP180、いずれも一定の相関性が見られたものの、CLEIA法の測定値からELISA法の抗体価を

推測する換算式を導き出すことは困難と考えられた。CLEIA 法による抗体価が ELISA による抗体価よりも高い検体が、Dsg1 では 48%、Dsg3 では 65%、BP180 では 86%で、CLIEA/ELISA 比は Dsg1 で 1.10、Dsg3 で 1.67、BP180 では 3.75 となっており、特に BP180 で CLEIA 法の抗体価が高い傾向が見られた。

ただし CLEIA 法と ELISA 法の陽性/陰性判定一致率を検討すると、Dsg1 では 97% (103/106 検体)、Dsg3 では 97% (103/106 検体)、BP180 では 96% (50/52 検体) となっており、CLEIA 法と ELISA 法で陽性/陰性の判定が異なる検体は少なかった。

臨床症状の経過と血清抗体価の推移を検討したところ、PV では 9/10 例、PF では 9/10 例、BP では 10/10 例で、CLEIA 法による抗体価は、臨床症状スコア (天疱瘡では pemphigus disease area index; PDAI, 類天疱瘡では bulous pemphigoid disease area index; BPDAI) の動きに一致して変動した。

#### **D . 考察**

CLEIA 法は、全自動臨床検査システムを使用して血中抗体価を測定するため、ELISA 法に比べて感度が高く免疫反応時間が短い、より広域な抗体価測定が可能、といった利点がある。今回の研究で、ELISA 法との陽性/陰性判定一致率の高さ、臨床経過における臨床症状を反映した変動が観察され、天疱瘡・類天疱瘡の診断と病勢評価において、ELISA と同等以上に有用であることが示唆された。

ただし、同一検体の CLEIA 法と ELISA 法の測定値に大きな差がある事例も確認されたため、患者の経過観察中に血清中抗体価の測定法が変更される場合には、抗体価の変動に注意が必要と考えられる。

#### **E . 結論**

より効率的に自己抗体価を測定できる CLEIA 法は、自己免疫性水疱症の診断および臨床の病勢評価において、従来用いられてきた ELISA 法と同等以上に有用であることが示された。

#### **F . 健康危険情報**

特になし。

#### **G . 研究発表 (平成 28 年度)**

##### 1. 論文発表

1. Fujio Y, Kojima K, Hashiguchi M, Wakui M, Murata M, Amagai M, Yamagami J. Validation of chemiluminescent enzyme immunoassay in detection of autoantibodies in pemphigus and pemphigoid. *J Dermatol Sci.* 85(3): 208-15, 2017

##### 2. 学会発表

1. 佐野里紗, 森泉友斉, 栗原佑一, 船越建, 天谷雅行, 山上淳. 天疱瘡治療における血漿交換療法 (単純膜濾過法) の抗体除去率から見た有用性の検討. 第 115 回日本皮膚科学会総会. 平成 28 年 6 月 5 日 京都

#### **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（難治性疾患政策研究事業）**  
**分担研究報告書**  
**稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究**

**類天疱瘡（後天性表皮水疱症を含む）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した。また、類天疱瘡の診断を最適化するために、新規に開発した全長17型コラーゲンELISAによる患者解析を行った。

**共同研究者**

氏家英之 北海道大学 皮膚科  
岩田浩明 北海道大学 皮膚科  
西江 渉 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。

また、我々が作製した新規17型コラーゲン(COL17)ELISAは、従来のCOL17NC16A ELISAでは検出できないCOL17非NC16A領域に対する抗体を検出することができるため非典型の類天疱瘡症例の診断に非常に有用である。本研究では、新規全長COL17ELISAを用いてDipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) 阻害薬関連水疱性類天疱瘡 (DPP-4i-BP) を適切に診断することで、これらの実態を正確に把握し、類天疱瘡診療ガイドラインの最適化を試みた。

**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。そこで挙げられた問題点について整理・検討し、最終案を日本皮膚科学会に提出した。日本皮膚科学会代議員によるパブリックコメントが寄せられた。それに対するガイドライン作成委員の意見を集約し、ガイドラインを修正したのち、日本皮膚科学会に再提出した。

また、類天疱瘡の診断の最適化を行うために、全長COL17ELISAによるDPP-4i-BPの解析を行った。

## （倫理面への配慮）

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（慶応大学皮膚科）、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（慶応大学皮膚科）、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）、西江涉（北海道大学皮膚科）、藤本亘（川崎医科大学皮膚科）、山上 淳（慶応大学皮膚科）。

診療ガイドラインは、I 概要、II 診断基準と重症度判定基準、III 治療指針、およびクリニカルクエスチョン（Clinical question: CQ）の構成とした。「I 概要」には、本邦および海外の疫学調査の結果や、水疱性類天疱瘡における神経疾患や薬剤との関連、悪性腫瘍との関連、病態生理、臨床症状、検査所見、治療および予後について概説した。「II 診断基準と重症度判定基準」には、2014年度に本研究班で作成した診断基準およびBPDAIに基づく重症度判定基準を記載した。

「III 治療指針」には、本ガイドラインのために作成したCQ（後述）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。最終版の治療アルゴリズムを図1~3に示す。

CQの欄には、本ガイドライン作成のために設定した水疱性類天疱瘡14問、粘膜類天疱瘡13問、後天性表皮水疱症12問について記載した（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。

日本皮膚科学会の代議員より寄せられたパブリックコメントについて委員会で検討し、以下の回答を行った。

1. 保険適用について。各種免疫抑制剤等、ステロイド以外のほぼ全ての内服薬が

保険適用外であることについて、付表には記載がありますが、本文に記載がありません。何らかのコメントを添えて、概要なりに明記してはいかがでしょうか。

【回答】概要の「治療」のところにそれぞれ追記いたしました。

2. 水疱性類天疱瘡の悪性腫瘍との関連。「因果関係はない」という報告も引用するのが公平だと感じました。

【回答】因果関係の有無について明確に立証した報告はありませんが、悪性腫瘍との相関がないと述べている報告が散見されますので、そのような報告に関して追記いたしました。

3. 臨床症状、病理所見および検査所見。抗BP180-NC16aに対する抗体は1割が陰性となることを強調し、蛍光抗体法の重要性に言及してもいいと思いました。

【回答】蛍光抗体直接法は診断基準においても重要な項目であり、また外注可能な項目であることから多くの施設で実施可能であるのに対し、蛍光抗体間接法は実施できる施設は限られます。そのため、特に直接法を強調する形で、ガイドラインに追記いたしました。

4. 治療。本邦では本疾患のそう痒に対して抗アレルギー薬を用いることがございます。現状はいかがでしょうか。

投与することが多いのか、必ずしも投与を検討する必要はないのか、専門家の意見を聴きたいと思います。

【回答】文献的に類天疱瘡に対する抗アレルギー薬の効果を検討したものはほとんどありませんし、実際、単独で大きな治療効果が期待できる治療法ではありません。また、海外の類天疱瘡ガイドラインにも抗アレルギー薬の記載は特にございません。臨床的に対症療法として使用する施設は多いと思われませんが、本ガイドラインでは特に言及しないことといたしました。使用に関しては各施設の裁量に一任したいと存じます。

5. クリニカルクエスチョン、BP-CQ14。委員会見解と併記なら「C1\* (A)」が正確ではないかと思えます。

【回答】強力ステロイド単独外用療法にかんしては、被験者数の多い臨床研究がいくつかありますが、いずれも同じグループからの論文であること、またほかのグループからの報告がほとんどないことを勘案し、

文献的推奨度はBとし、これまで通りC1\*(B)の記載とさせていただきます。

以上の回答を添えて、ガイドライン最終版を日本皮膚科学会に提出したところ、2017年2月の日本皮膚科学会理事会にて承認された。現在、日本皮膚科学会HPおよび日本皮膚科学会雑誌での公開に向けて準備中である。

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COL17ELISAによる検体解析を行った。これまで、全国から検索依頼のあった診断困難例309検体の解析を行った。現在解析結果の集計中である。当科で診断したDPP-4i-BP20例につき検討したところ、通常のCOL17NC16A ELISAの陽性率は60% (12/20例)であったのに対し、全長COL17 ELISAは全例で陽性であった(20/20例)。以上の結果から、新規全長COL17 ELISAはDPP-4i-BP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: COL17)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た。

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ため、あくまで参考にしかならない。今回、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を作成したが、今後もエビデンスを蓄積し、より正確かつ実用的なガイドラインを作成していく必要がある。具体的には、治療期間の適切な設定、再燃しやすいタイミングや再燃時の対処法についてのエビデンスの蓄積、重症例に対する追加治療の標準化、重症度判定基準の最適化などが必要と考えている。

本研究で、新規全長COL17 ELISAは従来の方法では診断が困難であったCOL17型粘膜類天疱瘡やDPP-4i-BPの診断に極めて有用であることが明らかになった。今後もこれらの疾患の疫学や病態の正確な把握のため、新規全長COL17 ELISAによる検体解析を継続し、得られたエビデンスを診療ガイドラインの最適化に用いる予定である。

#### E. 結論

類天疱瘡(後天性表皮水疱症を含む)診療ガイドラインが完成し、日本皮膚科学会の承認を得たので、公開に向けた作業を進めていく。今後も類天疱瘡に関するエビデンスの集積を継続し、また、全長COL17 ELISAを用いた診断困難例の検索を行っていくことで、診療ガイドラインの更なる最適化を目指す。

#### F. 健康危険情報

特になし。

## G . 研究発表 (平成 28 年度)

### 1.論文発表

1. Wada M, Nishie W, Ujiie H, Izumi K, Iwata H, Natsuga K, Nakamura H, Kitagawa Y, Shimizu H: Epitope-dependent pathogenicity of Abs targeting a major bullous pemphigoid autoAg collagen XVII/BP180  
J Invest Dermatol 136: 938-946, 2016.

2. Nishimura M, Nishie W, Shirafuji Y, Shinkuma S, Natsuga K, Nakamura H, Sawamura D, Iwatsuki K, Shimizu H: Extracellular cleavage of collagen XVII is essential for correct cutaneous basement membrane formation.  
Hum Mol Genet 25: 328-339, 2016.

3. Izumi K, Nishie W, Mai Y, Wada M, Natsuga K, Ujiie H, Iwata H, Yamagami J, Shimizu H:  
Autoantibody profile differentiates between inflammatory and noninflammatory bullous pemphigoid.  
J Invest Dermatol 136: 2201-2210, 2016.

4. Iwata H, Kamaguchi M, Ujiie H, Nishimura M, Izumi K, Natsuga K, Shinkuma S, Nishie W, Shimizu H: Macropinocytosis of type XVII collagen induced by bullous pemphigoid IgG is regulated via protein kinase C.  
Lab Invest 96: 1301-1310, 2016.

### 2.学会発表

1. Ujiie H, Sasaoka T, Nishie W, Natsuga K, Shinkuma S, Shimizu H: Intravenous immunoglobulin suppresses disease activity in mouse models for bullous pemphigoid.  
The 41th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology. Sendai, Japan,, 2016/12

2. Toyonaga E, Nishie W, Izumi K, Ujiie H, Shimizu H:  
Loss of C-terminal domain induces neopeptides on processed collagen

XVII.

Pathogenesis of Pemphigus and Pemphigoid 2016. Munich, Germany, 2016/09

3. Toyonaga E, Nishie W, Izumi K, Ujiie H, Shimizu H:  
Not only ectodomain shedding but also C-terminal cleavage induces neopeptides on proteolyzed collagen XVII.

The 46th annual meeting of the European Society for Dermatological Research. Munich, Germany, 2016/09

4. Toyonaga E, Nishie W, Izumi K, Ujiie H, Shimizu H:  
C-terminal cleavage of collagen XVII induces neopeptides which can be recognized by autoantibodies of linear IgA bullous dermatosis.

The 41th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology. Sendai, Japan,, 2016/12

5. Mai Y, Izumi K, Nishie W, Shimizu H:  
Dipeptidyl peptidase-IV inhibitor-associated bullous pemphigoid autoantibodies preferentially target the non-NC16A extracellular domain of collagen XVII.

Pathogenesis of Pemphigus and Pemphigoid 2016. Munich, Germany, 2016/09

6. Izumi K, Nishie W, Nishimura M, Ujiie H, Iwata H, Shimizu H:  
High prevalence of autoantibodies targeting collagen XVII in mucous membrane pemphigoid.

Pathogenesis of Pemphigus and Pemphigoid 2016. Munich, Germany, 2016/09

7. Izumi K, Nishie W, Nishimura M, Ujiie H, Iwata H, Shimizu H:  
Collagen XVII is the major autoantigen in mucous membrane pemphigoid.

The 46th annual meeting of the  
European Society for Dermatological  
Research. Munich, Germany, 2016/09

8. Iwata H, Ujiie H, Izumi K, Natsuga  
K, Shinkuma S, Nishie W, Shimizu H:  
Macropinocytosis of type XVII collagen  
induced by bullous pemphigoid IgG is  
regulated by protein kinase C.  
The 46th annual meeting of the  
European Society for Dermatological

Research. Munich, Germany, 2016/09

**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

### 水疱性類天疱瘡 (BP : bullous pemphigoid)

- BP-CQ1 : ステロイド全身投与は有用か？
- BP-CQ2 : テトラサイクリン、ミノサイクリンとニコチン酸アミドの併用療法は有用か？
- BP-CQ3 : ステロイド内服と DDS (ダブソン) 内服の併用は有用か？
- BP-CQ4 : ステロイドパルス療法は有用か？
- BP-CQ5 : 大量ガンマグロブリン静注療法は有用か？
- BP-CQ6 : ステロイド内服と血漿交換療法の併用は有用か？
- BP-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？
- BP-CQ8 : ステロイド内服とミゾリピン内服の併用は有用か？
- BP-CQ9 : ステロイド内服とシクロフォスファミド内服・パルス療法の併用は有用か？
- BP-CQ10 : ステロイド内服とシクロスポリン内服の併用は有用か？
- BP-CQ11 : 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？
- BP-CQ12 : メトトレキサートは有用か？
- BP-CQ13 : 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？
- BP-CQ14 : 強力ステロイド (super potent topical corticosteroids) 全身外用は有用か？

### 粘膜類天疱瘡 (MMP : mucous membrane pemphigoid)

- MMP-CQ1 : ステロイド全身投与は有用か？
- MMP-CQ2 : テトラサイクリン、ミノサイクリンとニコチン酸アミドの併用療法は有用か？
- MMP-CQ3 : ステロイド内服と DDS (ダブソン) 内服の併用は有用か？
- MMP-CQ4 : ステロイドパルス療法は有用か？
- MMP-CQ5 : ステロイド内服と血漿交換療法の併用は有用か？
- MMP-CQ6 : ステロイド内服とアザチオプリン内服の併用は有用か？
- MMP-CQ7 : シクロフォスファミド内服は有用か？
- MMP-CQ8 : ステロイド内服とシクロフォスファミドパルス療法の併用は有用か？
- MMP-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？
- MMP-CQ10 : メトトレキサートは有用か？
- MMP-CQ11 : 大量ガンマグロブリン静注療法は有用か？
- MMP-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？
- MMP-CQ13 : 強力なステロイド (clobetasol propionate) 外用は有用か？

### 後天性表皮水疱症 (EBA : epidermolysis bullosa acquisita)

- EBA-CQ1 : ステロイド全身投与は有用か？
- EBA-CQ1 : コルヒチンは有効か？
- EBA-CQ3 : ステロイド内服と DDS (ダブソン) 内服の併用は有用か？
- EBA-CQ4 : ステロイドパルス療法は有用か？
- EBA-CQ5 : ステロイド内服と血漿交換療法の併用は有用か？
- EBA-CQ6 : ステロイド内服とアザチオプリン内服の併用は有用か？
- EBA-CQ7 : ステロイド内服とシクロスポリン内服の併用は有用か？
- EBA-CQ8 : ステロイド内服とシクロフォスファミド内服・パルス療法の併用は有用か？
- EBA-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？
- EBA-CQ10 : メトトレキサートは有用か？
- EBA-CQ11 : 大量ガンマグロブリン静注療法は有用か？
- EBA-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？



図1 水疱性類天疱瘡治療アルゴリズム

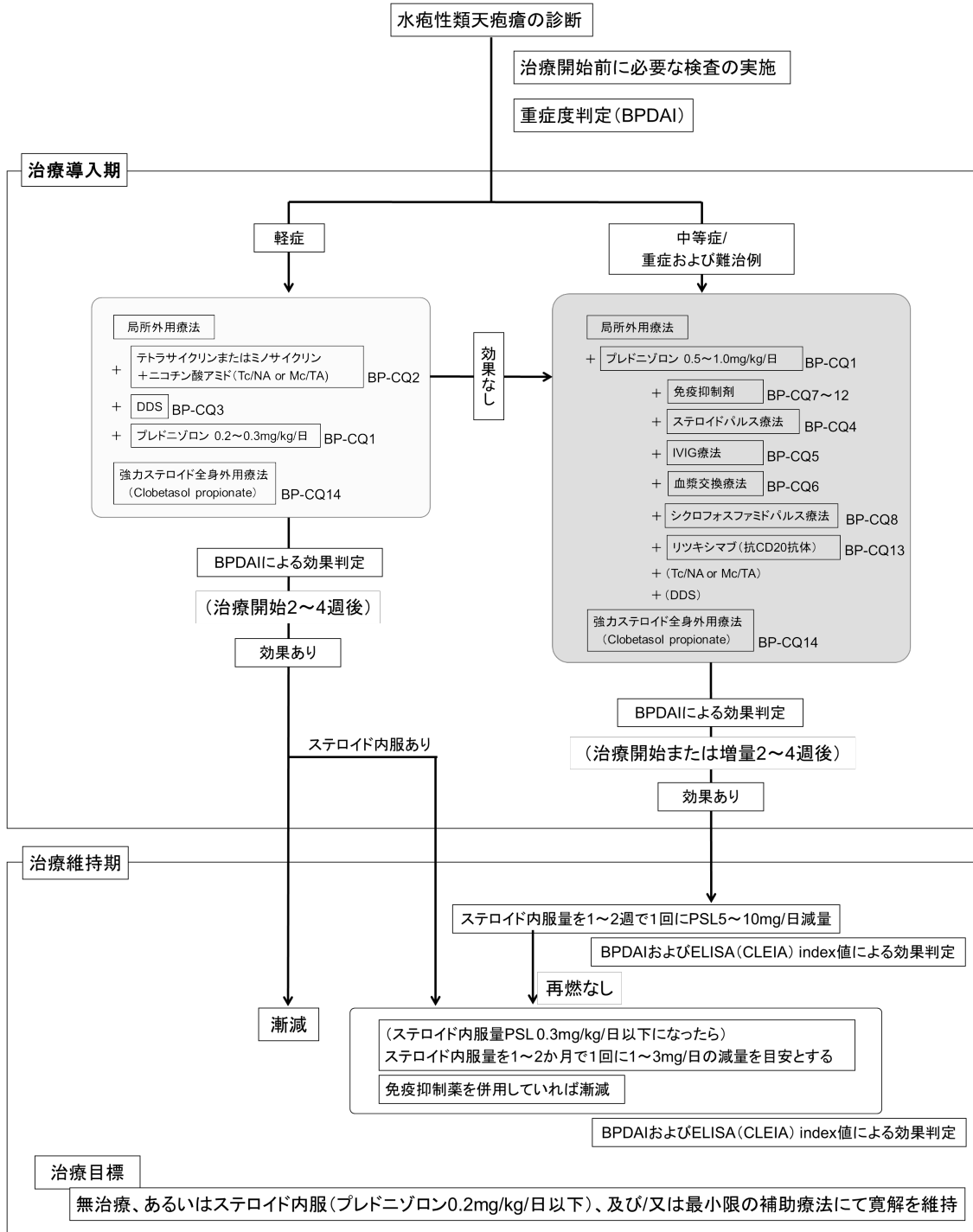


図2 粘膜類天疱瘡治療アルゴリズム

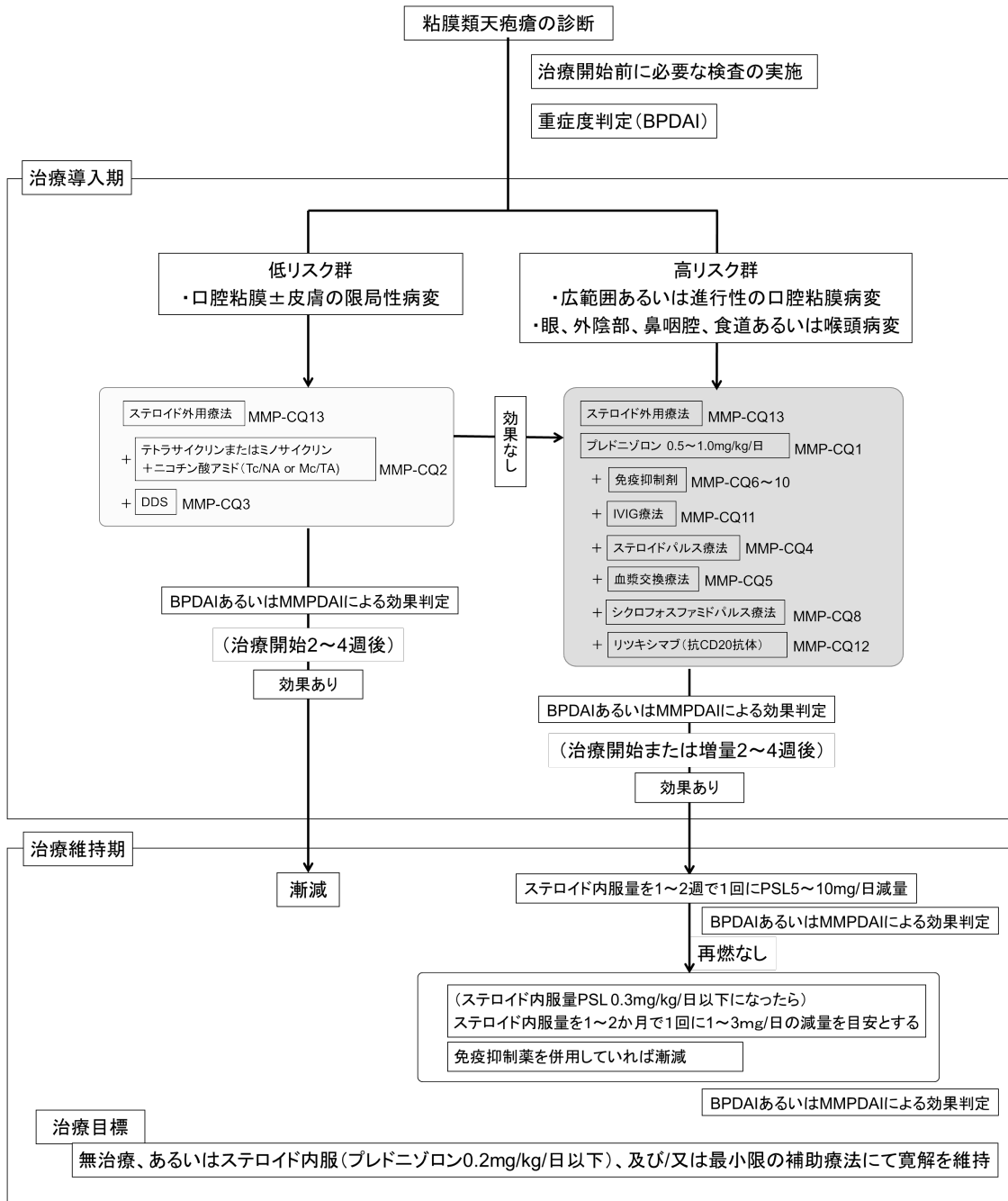
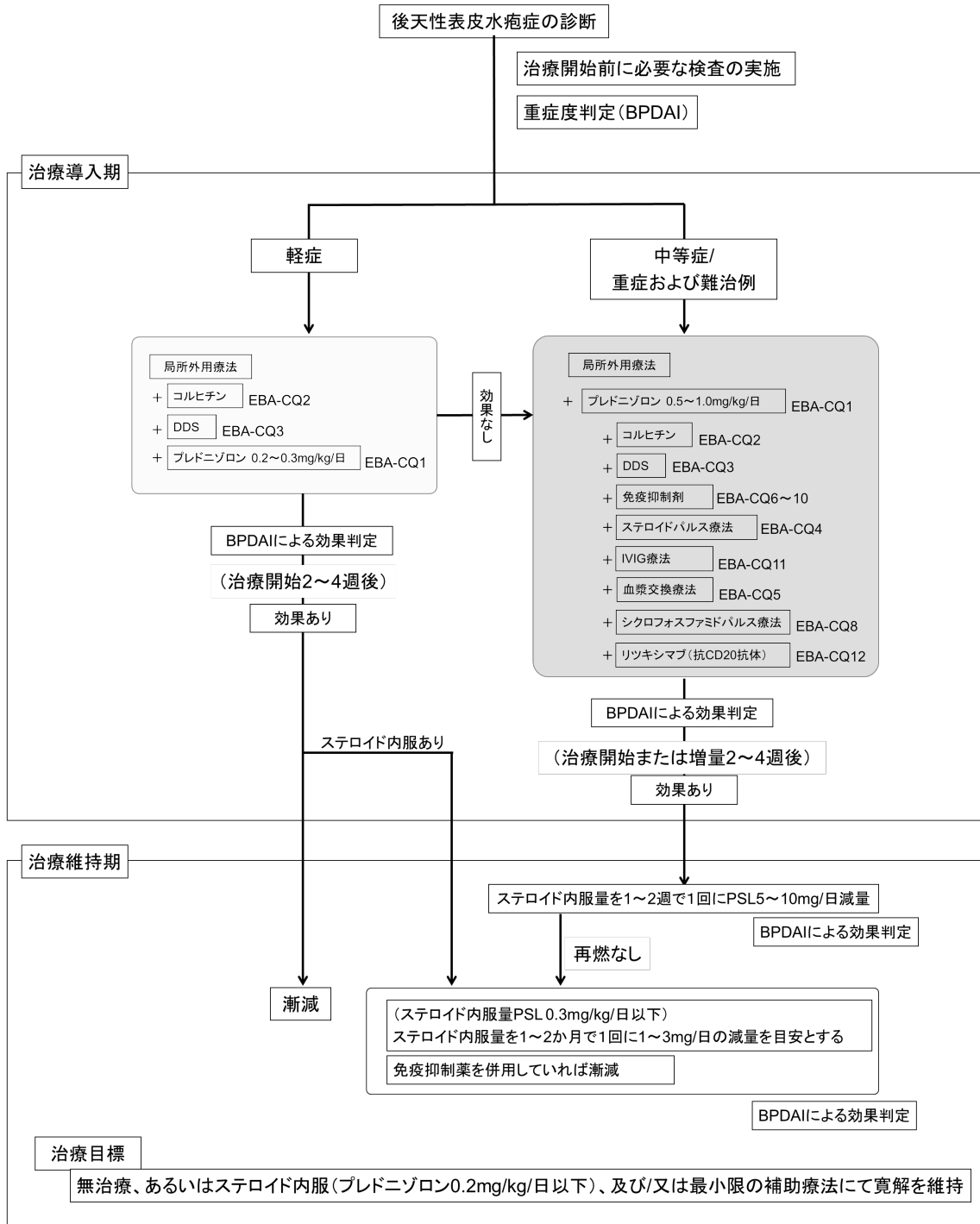


図3 後天性表皮水疱症治療アルゴリズム



# 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

### 稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究

#### DPP4 阻害剤関連類天疱瘡の実態調査

研究分担者 青山裕美 川崎医科大学皮膚科 教授

#### 研究要旨

水疱性類天疱瘡は基底膜接着分子である 型コラーゲン(BP180)に対する自己抗体で発症する自己免疫性水疱症である。最近糖尿病治療薬のジペプチジルペプチダーゼ 4(DPP-4)阻害薬(グリブチン製剤)内服中に発症した類天疱瘡の報告が相次いでいるが、自己抗体を生じる機序は解明されていない。今回われわれは、研究班の診療拠点病院を対象に実態調査を行い臨床的な特徴を検討した。今後、診療ガイドラインの策定に役立つと期待できる。

#### 分担研究者

川崎医科大学皮膚科学

教授 藤本 亘

講師 杉山 聖子

研究補助員 林田 優季

#### A. 研究目的

自己免疫性水疱症は、表皮接着構造に対する自己抗体によって発症する皮膚や粘膜に水疱を生じる疾患で、水疱性類天疱瘡と天疱瘡が主な病型である。最近糖尿病治療薬のジペプチジルペプチダーゼ 4(DPP-4)阻害薬(グリブチン製剤)内服中に発症した類天疱瘡の報告が相次いでいる。2011年から2015年までに国内外で20例の文献報告があり、これらの報告に触発され国内皮膚科関連学会でも報告例が急増している。DPP-4阻害剤関連水疱性類天疱瘡の症例を集積し、病態と治療経過を解析し、DPP-4阻害剤関連水疱性類天疱瘡への対応指針を難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班で検討するために、一次調査として調査を行った。DPP-4阻害剤内服後に発症した患者の疫学情報をもとに、DPP-4阻害剤内服中止で軽快するか、ステロイド内服治療で軽快するか、疾患の特徴を調査し、調査対象を拡大するか検討した。

#### B. 方法 (倫理面への配慮)

各病院内で該当患者を調査し調査要旨に記載し、それを集計し検討した。研究期間は倫理委員会承認日から2017年3月までを研究期間とした。研究対象者は2011年1月1日から2016年8月31日までに自己免疫性水疱症と診断され、DPP-4阻害剤の内服歴がある患者である。調査対象のDPP-4阻害剤はグラクティブ、ジャヌビア、エクア、ネシーナ、トラゼンタ、テネリア、スイニー、オングリザ、ザファテック、マリゼブ、リオベル、エクメットとした。

倫理面の配慮：川崎医科大学倫理審査通知書

(承認)、受付番号2541、課題名DPP4阻害剤関連自己免疫水疱症の実態調査、研究者名 皮膚科学教授 青山裕美、同 藤本 亘、講師 杉山聖子、研究補助員 林田優季。

#### C. 研究結果

調査対象 症例数63人(男性50人、女性13人)

診断：水疱性類天疱瘡非炎症型44例(重症5例(7.9%)、中等症20例(31.7%)、軽症19例(30.2%))、水疱性類天疱瘡炎症型18例(重症15例(23.8%)、中等症3例(4.8%))、ラミニン 類天疱瘡1例(中等症1例(1.6%))

\*臨床病型と重症度についてカイ2乗検定で有意差を認めた( $p<0.0001$ )

(ラミニン 類天疱瘡は省いて検定)

重症度：重症20例(31.7%)、中等症24例(38.1%)、軽症19例(30.2%)

BP180NC16aELISA陽性44例、陰性19例(陽性率69.8%)

BP180全長ELISA陽性50例、陰性5例(陽性率79.4%)

BP180全長ELISAのみ陽性16例(25.4%)、

BP180NC16aELISAのみ陽性2例(3.2%)

(BP180全長ELISAのみ陽性患者の重症度 重症3例(4.8%)、中等症7例(11.1%)、軽症6例(9.5%))

Salt splitで真皮側に陽性2例

投与薬剤：エクア31例(49.2%)、トラゼンタ11例(17.5%)、テネリア9例(14.3%)、グラクティブ/ジャヌビア6例(9.5%)、ネシーナ/リオベル6例(9.5%)

DPP4阻害剤内服開始から水疱症発症までの期間：平均18.7か月 $\pm$ SD10.6(最小値1か月、最大値39か月)

DPP4 阻害剤内服中止：あり 54 例、なし 9 例  
DPP4 阻害剤内服中止のみによる臨床的寛解：あり 13 例 (24.1%)、なし 24 例 (44.4%)  
DPP4 阻害剤内服中止による寛解群：非炎症型 12 例、炎症型 1 例  
DPP4 阻害剤内服中止の非寛解群：非炎症型 17 例、炎症型 6 例  
\* 臨床病型と寛解についてカイ 2 乗検定で有意差を認めなかった (p=0.1804)  
DPP4 阻害剤内服中止による寛解群：重症 2 例、中等症 2 例、軽症 9 例  
DPP4 阻害剤内服中止での非寛解群：重症 4 例、中等症 14 例、軽症 5 例  
\* 重症度と寛解についてカイ 2 乗検定で有意差を認めた (p=0.0129)  
中止から寛解に要した期間：平均 2.1 か月 ± SD1.5 (最小値 1 か月、最大値 6 か月)  
ステロイド投与：あり 44 例 (69.8%)、なし 18 例 (28.6%)  
ステロイド投与量：0.5mg/kg/day 以上 30 例 (68.2%)、0.5mg/kg/day 以下 12 例 (27.2%)  
ステロイド投与による臨床的寛解：あり 37 例 (84.1%)、なし 1 例 (2.3%)  
透析あり 4 例 (6.3%)、なし 57 例 (90.5%)  
脳梗塞、麻痺の有無 あり 11 例 (17.5%)、なし 50 例 (79.4%)  
血清クレアチニン値 平均 1.41 ± SD1.35mg/dl  
HbA1c 平均 7.27 ± 1.01%

#### D. 考察

DPP4 阻害剤関連自己免疫性水疱症発症の原因は不明であるが、内服中止だけで軽快するグループがあった。今回の検討で、非炎症型皮疹を

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. 杉本 佐江子, 神谷 浩二, 白藤 宜紀, 西江 渉, 岩月 啓氏, 青山 裕美. 抗 BP180NC16a 抗体陰性であった水疱性類天疱瘡の臨床的多様性. 臨床皮膚科 70(13)1045-1049, 2016.
2. 久留 敏晴, 川平 尚生, 地村 望, 有村 亜希

呈する水疱性類天疱瘡患者は有意に重症度が低かった。また、重症度の低い場合は有意に DPP4 阻害剤中止のみで臨床的寛解が起こることが分かった。炎症型皮疹か、非炎症型皮疹かという皮疹の臨床病型と DPP4 阻害剤中止により寛解が得られるかについて統計学的に有意差は見られなかった。しかし、これは今回の調査の母集団が小さいことによる可能性がある。今回の結果から DPP4 阻害剤関連自己免疫性水疱症の治療としては、重症でなければ、2 か月程度中止のみで経過をみるのが有用といえるかもしれない。安易なステロイド全身投与を避ける指標となりえる。ただし、DPP4 阻害剤中止だけで寛解しないグループもあり総合的に判断する必要があるであろう。どのようなサブグループにおいて DPP4 阻害剤内服中止だけで寛解するのか検討する必要がある。今後全国調査を行い、さらに検討する予定である。

#### E. 結論

一次調査を行い、本調査の方向性を確認した。今回の結果から検討を加え、全国調査を速やかに行い、DPP4 関連水疱性類天疱瘡の概念、治療方法の提案を目指す。

子, 勝江 浩未, 下川 充芳, 藤井 一恭, 東 裕子, 青山 裕美, 金蔵 拓郎. 後天性血友病を合併した腫瘍随伴性天疱瘡. 皮膚病診療 38(11) 1113-1116, 2016.

3. 若嶋 千恵, 中島 英貴, 中島 喜美子, 神谷 浩二, 青山 裕美, 佐野 栄紀. 口腔粘膜病変が難治で大量ガンマグロブリン療法が奏効した尋常性天疱瘡. 皮膚病診療 38(11)1089-1092, 2016.

4. 青山裕美 . DPP-4 阻害薬内服患者に生じる薬  
剤関連水疱性類天疱瘡 . 皮膚病診療 38(10) 964-  
970, 2016.

5. 青山裕美 . 水疱症・膿疱症 尋常性天疱瘡、  
落葉状天疱瘡、水疱性類天疱瘡 . 日本医師会雑  
誌 145 ( 特別 2 ) S241-S242, 2016.

6. 青山裕美 . DPP-4 阻害薬による薬剤性水疱性  
類天疱瘡 . 糖尿病の最新治療 7(4) 190-195,

2016.

#### **H . 知的財産権の出願・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**  
**稀少難治性皮膚疾患に関する研究**

**膿疱性乾癬の疫学調査と QoL 調査、ならびに診療ガイドラインの改訂**

**研究分担者 岩月啓氏 岡山大学医学部皮膚科 教授**  
**研究分担者 照井 正 日本大学医学部皮膚科 教授**

**研究要旨**

本邦におけるガイドラインは改訂が終了し広く使用されている。我々は国際的に通用するガイドラインを作成するために診療ガイドラインの英訳化を行っている。またアウトカムの評価として患者の QoL 調査を施行中である。治療中の患者に関しては統計学的に解析が可能な数が集まっており、解析を進めていくとともにさらに症例数を増やす予定である。

**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) 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。
- 2) 診療ガイドラインの普及と、そのアウトカムを QoL 調査を通じて評価する。

**（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-151110-3

**C . 研究結果**

- 1) 昨年度までに改定した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、平成 29 年度に投稿予定である。
- 2) 生物学製剤治療の導入の前後で治療、QoL および Q I 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調査を開始している。  
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、参加施設を募った。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 を調査した。現在 148 施設より回答があり、治療中の患者 56 名の情報が得られている。以前に集めたデータ（97 名）と比較し、次年度に中間報告を行う予定である。

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-151110-3）、承認を得ている。

**D . 考察**

本邦におけるガイドラインは改訂が終了し、広く使用されている。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したい。またアウトカムの評価として患者の QoL 調査を施行中である。治療中の患者に関しては統計学的に解析が可能な数が集まっており、解析を進めていくとともにさらに症例数を増やす予定である。

**E . 結論**

膿疱性乾癬（汎発型）の今年度の研究目標と事業計画をほぼ達成し、次年度以降の研究の準備が整った。

**F . 健康危険情報**  
特になし。

Dermatol, 2016, doi:  
10.1016/j.jid.2016.10.016. [Epub  
ahead of print]

**G . 研究発表（平成 28 年度）**

論文発表

1. 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. J Dermatol 43(7):767-78, 2016
2. Morizane S, Mizuno K, Takiguchi T, Sugimoto S, Iwatsuki K; The involvement of serum amyloid A in psoriatic inflammation: J Invest

学会発表

なし

**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（難治性疾患政策研究事業）**  
**分担研究報告書**  
**稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究**

**「表皮水疱症の診療ガイドライン作成」**

**研究分担者 玉井克人** 大阪大学大学院医学系研究科再生誘導医学寄附講座  
**研究分担者 池田志孝** 順天堂大学大学院医学研究科皮膚科学・アレルギー学  
**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  
**研究分担者 澤村大輔** 弘前大学大学院医学研究科皮膚科学

**研究要旨**

平成 26 年より難病の患者に対する医療などに関する法律（難病法）が成立し、医療費の自己負担の軽減（公費負担）を受けられる疾患が特定疾患から指定難病に移行し、それに伴い表皮水疱症も特定疾患であった接合部型および栄養障害型に加えて、新たに単純型およびキンドラー症候群が指定難病として追加された。そのため、表皮水疱症の病態、診断、治療について広く全般的な知識と診療技術が求められることとなったため、診断基準、重症度判定基準に加え、平成 28 年度の研究として診療ガイドラインの作成を進めた。

**研究協力者**

表皮水疱症診療ガイドライン作成委員会  
藤田靖幸 北海道大学大学院医学研究科皮膚科学分野  
新熊 悟 北海道大学大学院医学研究科皮膚科学分野  
赤坂英二郎 弘前大学大学院医学研究科皮膚科学  
久保亮治 慶応大学医学部皮膚科学教室  
石河 晃 東邦大学医学部皮膚科学教室

**A . 研究目的**

表皮水疱症は、従来の特定疾患として認定されていた接合部型および栄養障害型に加えて、単純型およびキンドラー症候群が指定難病として認定されたことから、表皮水疱症全般に関わる最新の知識を整理すると共に、診断および治療法選択について標準的医療提供を可能にすることを目的として診療ガイドラインの作成を進めた。

**B . 研究方法**

本研究では、稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班で表皮水疱症に関わる班員およびその所属施設で表皮水疱症診療に携わる皮膚科医に表皮水疱症診療ガイドライン作成委員会メンバーに就任いただき、表皮水疱症の疫学、病態、診断、治療のそれぞれについて必要な最新情報を整理するために 35 項目の内容を立案し、ガイドライン委員会メンバーの中から執筆分担者を選定して作業を進めた。

**（倫理面への配慮）**

本研究はヒトや動物を対象とした介入や個人情報管理を必要としないため、特に倫理面での配慮を要する内容を伴わない。

**C . 研究結果**

以下の 35 項目の QA を基にした表皮水疱症診療ガイドラインを作成した（別添資料参照）。

- 1 本邦における各病型の発現頻度は？
- 2 各病型の遺伝形式は？
- 3 各病型における遺伝子変異解析の現状は？
- 4 新たに追加された単純型の症状と原因遺伝子は？
- 5 各病型の鑑別に有用な臨床症状は？
- 6 皮膚生検の際に注意すべき点は？
- 7 免疫蛍光染色の具体的な進め方は？
- 8 電顕検査は診断に有用か？
- 9 電顕検査の具体的な進め方と観察すべきポイントは？
- 10 遺伝子検査を依頼する手続きは？
- 11 出生前診断、着床前診断は可能か？

- 12 新生児型 (BDN) の診断を確定するには？
- 13 新生児の臨床的予後を判定するには？
- 14 新生児の遺伝的予後を判定するには？
- 15 水疱に対する処置は？
- 16 潰瘍に対する処置は？
- 17 創傷被覆材による局所療法は有効か？
- 18 創傷被覆材の選択の仕方は？
- 19 局所の感染に対する対策は？
- 20 敗血症の合併頻度と対策は？
- 21 皮膚のかゆみに対する治療法は？
- 22 皮膚の痛みに対する治療法は？
- 23 表皮水疱症にステロイド外用は有効か？
- 24 表皮水疱症にステロイド内服は有効か？
- 25 劣性単純型の筋ジストロフィーに対する治療法は？
- 26 重症接合部型の予後規定因子は？
- 27 重症接合部型新生児の管理は？
- 28 幽門閉鎖の治療法は？
- 29 栄養障害型の皮膚癬痕に対する治療法は？
- 30 栄養障害型の食道狭窄に対する治療法は？
- 31 栄養障害型の有棘細胞癌内臓転移に対する化学療法は？
- 32 表皮水疱症に骨髄移植は有効か？
- 33 表皮水疱症に間葉系幹細胞移植は有効か？
- 34 表皮水疱症に遺伝子治療は有効か？
- 35 表皮水疱症に対する iPS 細胞治療の可能性は？

#### D . 考察

表皮水疱症は、その希少性から皮膚科研修医が日常臨床で遭遇することは殆どなく、皮膚科専門医であっても主治医として定期的に臨床症状を追う機会は少ない。それ故、平成 26 年度に作成した診断基準、平成 27 年度に作成した重症度判定基準は、表皮水疱症診療の経験が少なくても皮膚科専門医であれば診断および重症度判定が可能となるように心がけた。

平成 28 年度の研究として、表皮水疱症の臨床経験が少なくとも皮膚科専門医であれば標準診療の実施が可能となるように、表皮水疱症の疫学、病態、診断、治療のそれぞれについて必要十分な項目を選

定し、本邦において表皮水疱症診療を実践しているエキスパートを表皮水疱症診療ガイドライン作成委員としてご就任いただき、その中から分担執筆者を選定して診療ガイドライン作成を進めた。

完成した診療ガイドラインは、皮膚科専門医のみならず、皮膚科研修医であっても、表皮水疱症診療の実践に際して生じた疑問に対する回答やその背景となる最新知識を得るために極めて有用である。

今後、実際の運用を通じて内容の改定作業を図ると共に新たな情報を取り込んで、常に最新かつ充実した表皮水疱症診療を可能とするためのガイドラインを完成・維持したい。

#### E . 結論

本邦における表皮水疱症診療の標準化を可能にするために、表皮水疱症診療ガイドラインを作成した。

#### F . 健康危険情報

特になし。

#### G . 研究発表 (平成 28 年度)

##### 1 . 論文発表

- 1 ) Aikawa E, Fujita R, Asai M, Kaneda Y, and Tamai K, Receptor for advanced glycation end products (RAGE)-mediated signaling impairs the maintenance of bone marrow mesenchymal stromal cells in diabetic model mice. *Stem Cells and Development*, 25:1721-1732, 2016.
- 2 ) 玉井克人、イラスト&ビジュアル「表皮水疱症」、*Clinical Derma* 18:3-6, 2016.
- 3 ) 玉井克人、表皮水疱症に対する遺伝子治療の現状と展望、今、着実に実り始めた遺伝子治療 最新研究と今後の展開、*遺伝子医学 MOOK*, 30:158-163, 2016.
- 4 ) 玉井克人、末梢循環間葉系細胞の生体損傷組織再生メカニズムを利用した再生誘導医薬開発、*Bio Clinica*, 31:34-38, 2016.

##### 2 . 学会発表

- 1 ) 玉井克人、骨髄由来間葉系幹細胞に

よる体内再生誘導メカニズム、第 115 回日本皮膚科学会総会、2016 年 6 月、京都

- 2) 玉井克人、表皮水疱症の再生医学：基礎から臨床へ、第 67 回日本皮膚科学会中部支部学術大会、2016 年 10 月、大阪

#### 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

#### 表皮水疱症診療ガイドライン

##### エビデンスレベル

- A：ランダム化研究レベル
- B：非ランダム化比較試験レベル
- C：症例報告レベル
- D：専門家の意見レベル

#### 1 本邦における各病型の発現頻度は？

推奨文：栄養障害型が最も多く、単純型がそれに続き、接合部型は稀である。

推奨度：C

解説：下表参照

4 大病型	主要病型	原因タンパク質（遺伝子名）[別名]	発現頻度
単純型 (EBS)	基底上層型 (Suprabasal EBS)	トランスグルタミナーゼ 5 (TGM5)	本邦報告なし 本邦で数例 本邦報告なし 本邦報告なし
		プラコフィリン 1 (PKP1)	
		デスモブラキン (DSP)	
		プラコグロビン (JUP)	
		その他不明 <sup>b</sup>	極めて稀
	基底型 (Basal EBS)	ケラチン 5 (KRT5)	本邦で 200 人程度、 実際にはもっと多 いと考えられる。
		ケラチン 14 (KRT14)	

		プレクチン ( <i>PLEC</i> ) ジストニン ( <i>DST</i> ) [ <i>BPAG1</i> , <i>BP230</i> ] エクソフィリン 5 ( <i>EXPH5</i> )	極めて稀 本邦報告なし 本邦報告なし
接合部型 ( JEB )	ヘルリッツ型 ( JEB, Herlitz )	ラミニン 332 ( <i>LAMA3</i> , <i>LAMB3</i> , <i>LAMC2</i> )	出生###に 1 例程度
	その他 ( JEB, others )	ラミニン 332 ( <i>LAMA3</i> , <i>LAMB3</i> , <i>LAMC2</i> ) XVII 型コラーゲン ( <i>COL17A1</i> ) [ <i>BPAG2</i> , <i>BP180</i> ] 6 4 インテグリン ( <i>ITGA6</i> , <i>ITGB4</i> ) 3 インテグリン ( <i>ITGA3</i> )	稀 稀 稀 稀
栄養障害 型 ( DEB )	優性型 ( Dominant DEB )	VII 型コラーゲン ( <i>COL7A1</i> )	本邦で 150 人程度 ?
	劣性型 ( Recessive DEB )	VII 型コラーゲン ( <i>COL7A1</i> )	本邦で 200 人程度 ?
Kindler 症候群		キンドリン 1 ( <i>FERMT1</i> ) [ <i>KIND1</i> ]	稀

## 2 各病型の遺伝形式は ?

推奨文 : 原因蛋白によって常染色体優性または常染色体劣性の遺伝形式が決まる。

推奨度 : C

解 説 : 下表参照

4 大病型	主要病型	原因タンパク質 ( 遺伝子名 ) [ 別名 ]	遺伝形式
単 純 型 ( EBS )	基底上層型 ( Suprabasal EBS )	トランスグルタミナーゼ 5 ( <i>TGM5</i> ) プラコフィリン 1 ( <i>PKP1</i> ) デスモプラキン ( <i>DSP</i> ) プラコグロビン ( <i>JUP</i> )	常染色体劣性
		その他不明 <sup>b</sup>	不明
	基底型 ( Basal EBS )	ケラチン 5 ( <i>KRT5</i> ) ケラチン 14 ( <i>KRT14</i> )	常染色体優性 ( 極めて稀に常染色体劣性 )
		プレクチン ( <i>PLEC</i> ) ジストニン ( <i>DST</i> ) [ <i>BPAG1</i> , <i>BP230</i> ] エクソフィリン 5 ( <i>EXPH5</i> )	常染色体劣性
接合部型 ( JEB )	ヘルリッツ型 ( JEB, Herlitz )	ラミニン 332 ( <i>LAMA3</i> , <i>LAMB3</i> , <i>LAMC2</i> )	常染色体劣性
	その他 ( JEB, others )	ラミニン 332 ( <i>LAMA3</i> , <i>LAMB3</i> , <i>LAMC2</i> ) XVII 型コラーゲン ( <i>COL17A1</i> ) [ <i>BPAG2</i> , <i>BP180</i> ] 6 4 インテグリン ( <i>ITGA6</i> , <i>ITGB4</i> ) 3 インテグリン ( <i>ITGA3</i> )	常染色体劣性
栄養障害 型 ( DEB )	優性型 ( Dominant DEB )	VII 型コラーゲン ( <i>COL7A1</i> )	常染色体優性

	劣性型 (Recessive DEB)	VII 型コラーゲン (COL7A1)	常染色体劣性
Kindler 症候群		キンドリン 1 (FERMT1) [KIND1]	常染色体劣性

<sup>a</sup> 一部改変

<sup>b</sup> Superficial type の EBS は原因遺伝子が明らかでない。

### 3 各病型における遺伝子変異解析の現状は？

推奨文：一部の単純型を除いて、殆どの病型で原因遺伝子が解明されている。

推奨度：C

解説：

現在までに、superficial type の単純型表皮水疱症を除いて、ほとんどの病型の原因遺伝子が明らかになっている。ただし、実際の臨床における遺伝子診断において、確実な原因遺伝子変異を同定できる率は7割程度であると考えられる。その理由としては、エクソン以外の非コーディング領域の変異が原因であったり、大きな範囲の遺伝子欠失が原因であったりした場合、通常に行われている遺伝子変異の検索方法では異常を見つけることができないからである。いずれにしても、遺伝子変異の検索のみで診断を確定することは危険であり、組織学的検査（通常の HE 染色、免疫染色による基底膜蛋白の発現スクリーニング、電子顕微鏡観察による水疱形成位置の解析）と遺伝子検査の両方を行い、それらの結果を総合して、診断をくだすことが望ましい。

遺伝子変異解析については、これまでの方法では原因遺伝子を推測し、その遺伝子について1つ1つ Sanger シーケンシングにて変異検索を行ってきました。しかし近年は、次世代シーケンサが登場し、一部の施設では、次世代シーケンサを用いた網羅的な変異検索が可能となっています。例えば、VII 型コラーゲンやラミニンなど、遺伝子のサイズの大きいものについては、通常の Sanger シーケンシング法による変異検索は、人的・時間的・金銭的な負担が大きく、対応できる施設が少なくなっており、次世代シーケンサを用いた解析に解析方法が移り変わりつつある。ただし、次世代シーケンサは、偽遺伝子や配列のよく似た遺伝子が多数ある場合に、遺伝子変異を正しく同定できない場合があり、特にケラチンの解析が苦手という弱点がある。次世代シーケンサを用いた方法では、表皮水疱症を引き起こすことがわかっている遺伝子の全てについて同時に網羅的に変異検索が可能なることも特徴である。すなわち、臨床症状から病型診断が困難な場合であっても、遺伝子診断によって病型・原因遺伝子変異を決定できることがある。

### 4 新たに追加された単純型の症状と原因遺伝子は？

推奨文：単純型表皮水疱症に、基底上層型として4つの亜型が追加された。

推奨度：C

解説：

1) トランスグルタミナーゼ5変異による acral peeling skin 症候群：

トランスグルタミナーゼ5変異による本症が、新しく単純型表皮水疱症に分類された。組織学的には角質と顆粒層の間での裂隙形成であり、臨床症状としては、物理的な力により容易に皮膚のピーリングが起き、ピーリング後は紅斑となり、瘢痕を残さずに治癒する。

2) プラコフィリン1およびデスモブラキン変異による単純型表皮水疱症：

以前は、プラコフィリン1変異による Skin fragility syndrome/ ectodermal dysplasia (発見者の名前を取って McGrath syndrome と呼ばれていた)、デスモブラキン変異による Skin fragility/woolly hair syndrome として、外胚葉異形成に分類されていた症候群が、今は単純型表皮水疱症に分類されるようになった。両疾患とも、常染色体劣性遺伝形式をとり、症状は生下時より全身に認めらる。症状としては、外力による容易なびらん形成、徐々に進行する脱毛、びらんや亀裂形成を伴い、時として痛みにより歩行困難を来す掌蹠角化、などが見られる。世界で数十例、本邦では数例のみが報告されている、非常に稀な疾患である。

3) エクソフィリン5 (EXPH5) 変異による単純型表皮水疱症：

2012年に報告された、常染色体劣性遺伝を示す新しい単純型表皮水疱症である。臨床像としては、外力(外傷やテープ剥離)により小水疱や血痂を生じる。自発的な水疱形成は稀とされている。びらんは軽度の皮膚萎縮と淡い色素沈着を残して治癒する。出血傾向や神経症状、易感染性は無い。臨床像からの鑑別診断は困難で、診断には遺伝子検査が必要である。本邦での報告例はまだ無い。

4) 致死性棘融解型表皮水疱症 (Lethal acantholytic epidermolysis bullosa)

2005年に報告された、常染色体劣性遺伝形式を示す新しい単純型表皮水疱症である。症状は生下時より認められ、全身性に起こります。デスモブラキン蛋白のC末が欠損する変異を両アレルに持つことにより、発症することが報告されている。同じデスモブラキン蛋白の、本変異とは異なる変異では、上記の Skin fragility/woolly hair syndrome の表現型を示すが、本症とは症状が大きく異なる。致死性棘融解型表皮水疱症では、新生児の皮膚において、表皮が広範囲にわたってシート状にむけ、滲出性びらんを形成する。口腔内もびらんを呈する。報告されている症例は、生後5日目には皮膚の90%がびらんとなり、生後10日で全身皮膚からの体液喪失により死亡している。本邦での報告例はまだ無い。

## 5 各病型の鑑別に有用な臨床症状は？

推奨文：各病型に特徴的な臨床症状を観察することは、病型診断の手掛かりとなりうる。

推奨度：C

解説：

表皮水疱症国際コンセンサス会議では、水疱の形成部位により単純型、接合部型、栄養障害型、キンドラー症候群の4型に分類した後、皮疹の分布（限局もしくは全身）皮膚や皮膚外の症状から亜型に分類することを推奨している。しかし実際の臨床現場では、すべての症例で水疱の形成部位を同定することはできない。また、臨床症状の完成していない出生直後や乳幼児期に臨床症状から病型を確定することは困難であることが多い。そのような状況の中、病型診断の手掛かりとなりうる各病型に特徴的な臨床症状を熟知することは重要である。

単純型表皮水疱症のほとんどは常染色体優性遺伝形式をとるが、まれに劣性遺伝形式をとることもある。水疱は瘢痕や萎縮を残さず治癒する。また、夏季、温熱により増悪傾向を示す。表皮水疱症は基本的に全身いずれの部位にも水疱を形成しうるが、限局型単純型表皮水疱症は水疱が手掌や足底に限局する。一方、重症単純型表皮水疱症は全身性の水疱が疱疹状に環状配列を示し、小児期以降に掌蹠の過角化を認める。側頸部や四肢近位部、体幹部の点状～網状色素沈着を認めた場合は、mottled pigmentation 型単純型表皮水疱症を考える。筋ジストロフィー合併型単純型表皮水疱症は幼少時期から成人後に筋ジストロフィーを発症する。幽門閉鎖を認めた場合は、幽門閉鎖合併型単純型表皮水疱症や幽門閉鎖合併型接合部型表皮水疱症を疑う。

接合部型表皮水疱症は常染色体劣性遺伝形式をとり、水疱は萎縮を残し治癒する。接合部型表皮水疱症では、頭髪のびまん性脱毛やエナメル質形成不全による歯牙形成異常を伴う。また、喉頭病変に伴う嚙声を認めることもある。全身性水疱に加えて顔面、特に口囲に水疱および隆起性肉芽腫性変化を認める場合は、最重症型接合部型表皮水疱症を疑う。

栄養障害型表皮水疱症は、常染色体優性遺伝形式をとる優性栄養障害型と常染色体劣性遺伝形式をとる劣性栄養障害型に大別される。稗粒腫や水疱治癒後の瘢痕を認める場合は栄養障害型を疑う。優性栄養障害型は、変形した爪甲のみみられるもの（爪限局型）から、前脛骨部に限局するもの（前脛骨型）、結節性痒疹様の皮疹を認めるもの（痒疹型）ど、多彩な臨床症状を呈する。一方、劣性栄養障害型は重症型や一部の

中等症型では手指の癒着がみられる。また、有棘細胞癌や食道狭窄を認めることが多い。

キンドラー症候群は、水疱形成に加え、光線過敏、進行性の多形皮膚萎縮がみられる。指趾の癒着を伴うこともある。臨床症状がキンドラー症候群様であっても手指硬化が強い場合は、COL17A1 遺伝子に p.R1303Q 変異を有する稀な病型のことがあるため、注意を要する。

## 6 皮膚生検の際に注意すべき点は？

推奨文：水疱の形成部位を同定するため、新生水疱を一部含むよう皮膚生検を行う。

新生水疱が無い場合は、擦過により水疱や表皮剥離を作製し、皮膚生検を行う。

推奨度：C

解説：

表皮水疱症の診断や病型の確定に際し、免疫蛍光染色や電顕検査による水疱形成部位の同定および表皮真皮境界部構成タンパクの量的・形態学的解析を行う。これらの検査を正しく施行するためには、適切な検体採取が肝要である。特に裂隙形成部位を同定するためには、水疱の一部を含むように皮膚生検を行う必要がある。古い病変の検体では炎症や表皮の再生によって正しい診断に至らないこともあるため、新生後 12 時間以内の新しい水疱から生検する。新生水疱が認められない場合は、消しゴムやノック式ボールペンのペン先（ペンを出していない状態）で皮膚を水疱や皮膚剥離が生じるまで擦過し、擦過中止後数分経過してから 3～4 mmパンチ生検を施行する。また、その他の方法として、非水疱部から検体をパンチ生検し、さらに採取後の検体の表皮に注射シリンジの先端（4mm パンチ生検の場合）や注射針（3mm パンチ生検の場合）を密着させ、プランジャを引くことにより、表皮に陰圧をかけ、採取した皮膚に水疱を作製する *ex vivo* 水疱形成法が有用なことがある。免疫蛍光染色と電顕検査を行う場合は、検体を半割することも可能であるが、重症型の表皮水疱症では表皮と真皮が完全に離開してしまう恐れがあるため、それぞれの検査用に 2 か所から皮膚生検を行うことも考慮する。

採取した免疫蛍光検査用の検体は、ただちに生理食塩水や Michel 's medium に入れる。組織のアーチファクトによる裂隙形成やタンパクの分解を避けるため、数日以内に OCT コンパウンドなどに包埋し、凍結保存する。電顕検査用の検体は検体採取後ただちに 2～5%のグルタルアルデヒドに漬ける。電顕用の検体は凍結により微細構造が破壊されるため、凍結しないよう注意する。グルタルアルデヒドはタンパクを強



力に変性させるため、グルタルアルデヒドのついた鑷子などで免疫蛍光検査用の検体を扱わないように注意する。

#### 7 免疫蛍光染色の具体的な進め方は？

推奨文：免疫蛍光染色は表皮水疱症の病型診断で最初に行うべき検査である。

推奨度：B

解説：

表皮 真皮境界部構成タンパクに対する抗体を用いた免疫蛍光染色では、蛍光強度によりタンパクの発現量を半定量的に判定できる。さらに凍結切片に新生水疱が含まれる場合は、裂隙形成部位を同定できる。表皮水疱症の診断に際し、感度および特異度が電顕検査と比較し免疫蛍光染色が優れているとの報告がある。また、免疫蛍光染色は比較的安価かつ簡便で、短時間で標本を作製できるため、表皮水疱症国際コンセンサス会議において、免疫蛍光染色は表皮水疱症の診断で最初に行うべき検査と認識されている。しかし、使用する抗体の感度や特異度、術者の手技によって結果に差が生じるため、習熟した術者が免疫蛍光染色を施行し、判定することが望ましい。

少なくとも4型コラーゲン、7型コラーゲン、17型コラーゲン、ラミニン332に対する抗体を用いて免疫蛍光染色を行う。裂隙が17型コラーゲンやラミニン332より表皮側で形成されている場合は、単純型表皮水疱症を疑う。17型コラーゲンやラミニン332が水疱蓋および水疱底に認められる場合は接合部型表皮水疱症を疑う。ラミニン332が欠損もしくは著明に減弱している場合は重症汎発型の接合部型表皮水疱症を、ラミニン332の減弱や17型コラーゲンの欠損もしくは減弱を認める場合は中等症汎発型接合部型表皮水疱症を疑う。4型コラーゲンより真皮側で裂隙が認められる場合は栄養障害型表皮水疱症と診断し、7型コラーゲンが欠損もしくは著明に減弱している場合は重症汎発型劣性栄養障害型表皮水疱症を、減弱～正常の場合は中等症汎発型劣性栄養障害型表皮水疱症や優性栄養障害型表皮水疱症を疑う。複数の層で裂隙が形成され、4型コラーゲンや7型コラーゲンが重層化している場合はKindler症候群を疑う。*COL17A1* 遺伝子に p.R1303Q 変異を有する稀な病型でも同様に基底膜の重層化が見られるため、注意を要する。

#### 8 電顕検査は診断に有用か？

推奨文：熟練した専門家による電顕検査は3大病型分類、亜型分類に有用である。

推奨度：C

解説：

電子顕微鏡による患者皮膚の観察は、水疱形成の深さを直接観察する最良の方法であり、また、ケラチン線維、ヘミデスモソーム、係留細線維、係留線維の形態、数量により亜型分類に役立つ。電顕でケラチン線維の凝集を観察することで Dowling-Meara 型単純型表皮水疱症の診断が遺伝子検査なしでも可能であり、電顕を施行することが勧められる。しかし、水疱形成部位の判定は蛍光抗体法による基底膜抗原マッピングによっても可能であり、また、遺伝子診断を行うことが出来れば電顕観察は必須ではない。電顕的観察はアーチファクトとの区別が重要であり、診断経験を有するものに意見を聞くべきである。

#### 9 電顕検査の具体的進め方と観察すべきポイントは？

推奨文：電顕検査は 1) 皮膚生検、2) 電顕標本作製、3) 電顕観察のプロセスをとる。

推奨度：C

解説：

##### 1) 皮膚生検時のポイント

電顕観察は水疱形成部位を正しく観察する必要があるため、新生した水疱（水疱出現 2 日以内が望ましい）の水疱辺縁部が含まれるように生検を行う。また、非水疱部位の観察も重要であるため、非水疱部も充分含まれる必要がある。一方で表皮水疱症患者皮膚は脆弱であり、生検操作により容易に水疱が周辺に拡大するため、極めて愛護的に生検、検体処理を行う必要がある。具体的には紡錘形のデザインの先端部に水疱を含み、大部分が非水疱部位となるようにデザインし、紡錘形に生検、そのまま電顕固定液にて固定してから水疱辺部を切り出すのが最善の方法である。操作に慣れていれば固定前に紡錘形サンプルを長軸方向に半割し蛍光抗体法のために凍結しても良い。

##### 2) 電顕標本作製のポイント

電顕標本作製は通常の方法が用いられる。2~2.5% グルタルアルデヒドにて前固定、1% オスミウム酸にて後固定、アルコール脱水の後エポキシ樹脂包埋し熱重合により電顕ブロックを完成させる。生検時には電顕用固定液を前もって準備し、標本採取後すぐに固定を行うのが良い。作成したブロックから光顕用切片を切り出し、トルイジンブルー染色を施し光顕観察し、水疱辺縁部が含まれるようにトリミングを行い、最終的に 0.5~1mm 角、厚み 70~90nm の超薄切片を作成する。定法に従い酢酸ウラニウム溶液とクエン酸鉛溶液にて二重染色を施し、電顕観察を行う。

##### 3) 観察のポイント

水疱部と非水疱部を観察する。水疱部では水疱形成部位が表皮内、接合部、真皮内のいずれであるかを判断する。水疱形成部位は水疱形成に伴う二次的な変化がありうることを留意すべきである。観察するのにふさわしい部位かどうか、炎症による変性や再上皮化がないことを確認する。また、陳旧性の水疱の観察では水疱形成部位は再生表皮の存在により正しく判定できない。外力が加わった皮膚では「ちぎれ現象」とよばれるアーチファクト、すなわち接合部型において表皮がちぎれて水疱底の一部に表皮が観察されたり、単純型にもかかわらず、接合部でちぎれて水疱底に表皮細胞がなかったりすることがあるので注意を要する。

非水疱部ではアーチファクトは少ない。表皮細胞内のトノフィラメントの異常凝集の有無、ヘミデスモソーム接着板の形成不全、係留細線維の形成不全、係留線維の形成不全に関して観察を行う。

#### 10 遺伝子検査を依頼する手続きは？

推奨文：遺伝子検査は該当する倫理指針および法律に従って行われる必要がある。本邦で表皮水疱症の遺伝子検査を実施している主な機関は北海道大学皮膚科、弘前大学皮膚科、慶応大学皮膚科である。

推奨度：B

解説：

伝子検査は、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」および「個人情報保護法」に基づいて行われる必要がある。すなわち、患者さんが検査を受ける施設（以下、依頼元施設）の倫理委員会において、遺伝子解析を行うことについて倫理申請が行われ、承認を得ている必要がある。遺伝子検査を外注検査として自費で行う場合は、患者さんのサンプルをその検査会社に提出することについて依頼元施設の倫理委員会の承認を得ておく必要がある。他施設（例えば、以下の北海道大学、弘前大学、慶應義塾大学。以下、依頼先施設）に遺伝子解析研究として依頼する場合には、患者さんのサンプルを依頼先施設に提出することについて、依頼元施設の倫理委員会の承認を得ておく必要があるとともに、依頼先施設においても、共同研究施設として依頼元施設を登録し、依頼先施設の倫理委員会の承認を得ておく必要がある。

##### 1) 弘前大の場合：

弘前大学では Sanger シーケンシング法により一部の亜型を除き、ほぼすべての表皮水疱症の原因遺伝子について遺伝子変異検索を行なっている。遺伝子変異検索を行なうためには、弘前大学医学部附属病院皮膚科を受診していただくか、依頼元施設で採血を行い、サンプルを弘前大学皮膚科に送付していただくこととなる。遺伝子変異

検索依頼の詳細については、弘前大学大学院医学研究科皮膚科学講座のホームページ (<http://www.med.hirosaki-u.ac.jp/~derma/>)より、「遺伝子診療」をクリックして専用ページへ進み、「遺伝子診断のご案内」を参照して頂きたい。まずはメールにて中野 創(なかの はじめ：[hnakano@hirossaki-u.ac.jp](mailto:hnakano@hirossaki-u.ac.jp))までご連絡いただく。

## 2) 北大の場合：

患者やその家族が遺伝子検査を希望した場合、北海道大学で承認されている遺伝子解析検査の説明文に則り同意書に署名の上、遺伝子検査を行う。各医療機関にて EDTA 採血もしくは唾液採取し、クール宅急便で北海道大学皮膚科に送付いただく。北海道大学皮膚科にて genomic DNA を抽出し、各病型の責任遺伝子の全エクソンおよびエクソン - イントロン境界部の遺伝子配列をサンガー法にて解析する。まずはメールにて表皮水疱症担当者(夏賀 健(なつが けん))

([hokudaihi fuka@med.hokudai.ac.jp](mailto:hokudaihi fuka@med.hokudai.ac.jp))までご連絡いただく。

## 3)

### 慶應大の場合：

慶應大では次世代シーケンサを用いて、既知の全ての原因遺伝子について変異スクリーニングを行っている。慶應大皮膚科を直接受診すれば、遺伝子検査を受けることが可能である。また、遺伝子解析研究における慶應大の共同研究施設(以下の一覧を参照)を受診すれば、遺伝子検査を受けることが可能である。共同研究施設は随時追加しているので、慶應での倫理申請内容に基づいた倫理申請を依頼元施設で行い、依頼元施設を共同研究施設として慶應大の倫理申請に登録すれば、依頼元施設で採血を行い、サンプルを慶應大に送付することで遺伝子検査を行うことが可能になる。

慶應大の共同研究施設(2016年11月現在)

北海道地区：

旭川医科大学皮膚科

関東地区：

国立成育医療研究センター皮膚科

東京医科大学病院皮膚科

東邦大学医学部附属大森病院皮膚科

中部地区

浜松医科大学医学部附属病院皮膚科

関西地区

京都大学医学部附属病院

大阪市立大学医学部附属病院皮膚科

近畿大学医学部附属病院皮膚科  
四国地区  
四国こどもとおとなの医療センター  
九州地区  
産業医科大学病院皮膚科

11 出生前診断、着床前診断は可能か？

推奨文：出生前診断は倫理的側面と技術的側面から個別に判断が必要

推奨度：C

解説：

出生前診断が可能かどうかは、(1)倫理的に出生前診断を行うことが可能かどうか、(2)技術的に出生前診断が可能かどうか、という2つのファクターから、個別に判断する必要がある。(1)について、一般論としては、精神遅滞がなく、成人して結婚・出産が可能な病型は、出生前診断・着床前診断の対象にはならない。(2)については、遺伝子診断がはっきりとついていること(劣性遺伝性の疾患であれば、ホモもしくはコンパウンドヘテロな病原性変異が確定していること、優性遺伝性の疾患であれば、ヘテロな病原性変異が確定していること)が必須条件である。すなわち、項目9における遺伝子診断の依頼先に、まずは相談することが望ましい。また、出生前診断を行うにあたっては、あらかじめ遺伝カウンセリングをおこない、出生前診断を受けるかどうかを選択するための正しい知識を提供することが必須である。

出生前診断には、妊娠10週前後に胎盤の一部の絨毛細胞をとって検査する絨毛検査と、妊娠12-17週頃に羊水をとって検査する羊水検査がある。どちらも胎児の細胞を培養して、遺伝子検査をおこなう。ただし、出生前診断によって破水や流産(その率は、絨毛検査では30人に1人(約3%)、羊水検査では300人に1人(約0.3%)程度とされている)などの合併症を引き起こす可能性がある。また、出生前診断には、タイムリミットがある。疾患を理由として墮胎が認められるのは妊娠21週6日までであり、それまでに胎児の遺伝子診断を正確に下しておく必要がある。

着床前診断とは、体外における人工受精後、4~8細胞期の胚より細胞を採取し、そこから精製したゲノムDNAを用いて遺伝子診断を行う方法である。メリットとしては、墮胎の必要がないことが挙げられる。一方、デメリットとしては、出生前診断に比べて診断の確実性が低く診断を間違える可能性があること、日本産婦人科学会の倫理委員会の承認が1例ごとに必要であり、実施の準備に時間がかかること(実施が許可されない場合もあります)が挙げられる。また、胚より細胞を採取し着床前診断を行

った後、一部の細胞を失った胚を子宮に戻すことになるが、そこから成長した胎児に、着床前診断を行ったことによる悪影響が全くないかどうかについては、まだ長期観察例がないために確定していない。

## 12 新生児型(Bullous dermolysis of the newborn; 以下 BDN)の診断を確定するには？

推奨文：臨床症状から病型を確定する。水疱形成は出生直後もしくは新生児期に水疱が初発するが、水疱形成は一過性であり、多くは数か月で自然消褪し、その後再燃しない。

推奨度；C

新生児型(Bullous dermolysis of the newborn; 以下 BDN)の診断でもっとも重要となる特徴は、臨床的に水疱形成が一過性であることである。報告例の多くは出生直後もしくは新生児期に水疱が初発し、1~7ヶ月で自然消褪する。最新の表皮水疱症の分類2では、BDNの臨床的特徴は下記のように記されている。すなわち、常染色体優性・劣性いずれの遺伝形式もとりうる、出生時もしくは乳児期に発症する、水疱は全身に分布する、稗粒腫・萎縮性の瘢痕・爪甲の萎縮もしくは脱落がみられる、皮膚外症状および皮膚癌の発症を伴わないこと、である。しかしながら、まれに生後1年を超えても水疱が存在する症例や、水疱がいったん自然消褪したのち、他の病型として水疱が再発する症例もある。したがって、水疱が自然消褪したのちも慎重に経過観察を行い、水疱形成が一過性であり新生がないことを確認することでBDNの病型を確定できる。VII型コラーゲンの免疫蛍光染色では、基底層部のケラチノサイトの細胞質内に顆粒状の沈着がみられることがあり特徴的である。この所見はBDNに特異的ではなく、他の臨床病型でもみられることがあるが、BDNではより多くの顆粒状沈着がみられる傾向にあり、また新生児期にみられていた顆粒状沈着が、臨床症状が自然消褪するとともにみられなくなるBDN症例も報告されている。したがって、出生直後あるいは新生児期に水疱形成がみられ、免疫蛍光染色で基底層部ケラチノサイトの細胞質内にVII型コラーゲンの顆粒状沈着がみられることは、BDNの病型確定の一助となりうる所見であるが、先に述べた通り臨床的に水疱形成が一過性であり自然消褪することが必要不可欠である。電子顕微鏡所見も特徴的でBDNの病型確定の一助となりうる。すなわち基板直下での水疱形成、係留線維の減少または消失、そして特徴的なStellate bodiesを含有する拡張した粗面小胞体が見られる。しかし、このような電顕所見は他の病型でも見られることがあるため特異的な所見ではなく、また電子顕微鏡による検討を施行できる施設は限られている。遺伝子変異については、BDNに特異的なVII型コラーゲン遺伝子の変異はないため、遺伝子型のみから病型確定は困難である。

### 13 新生児の臨床的予後を判定するには？

推奨文：新生児の臨床的予後を判定するには正確な病型診断が必要である。

推奨度：C

表皮水疱症において、一般に新生児期は幼児期以降に比べて外力に対する抵抗性が弱く、軽症例であっても比較的広範囲に水疱、潰瘍を形成することが少なくない。また各病型特異的な合併症が完成していないことが多く、臨床的予後を判定するためには病型診断が必要である。

まず、問診により家系図の作成を進める。両親のいずれかが表皮水疱症に罹患している場合には優性遺伝、両親に症状は無く同朋（兄弟姉妹）に罹患者を認める場合には劣性遺伝である。優性遺伝であればケラチン 5 または 14 遺伝子の変異による単純型または VII 型コラーゲン遺伝子の変異による優性栄養障害型のいずれかであり、その他の病型と比較して軽症であることが多く、経過とともに水疱、潰瘍ともに減少していく場合が多い。一方、劣性遺伝であれば劣性栄養障害型あるいは接合部型のいずれかで、稀にプレクチン遺伝子異常の劣性単純型の可能性がある。いずれの病型も優性遺伝型と比較して臨床的予後は不良である。いずれにせよ、家系内に親または同朋の罹患者がいる場合、その臨床症状および検査成績から病型診断を得ることは比較的容易であり、新生児の臨床的予後も、生活環境及び行動様式が大きく異ならない限り、家族内発症者と略同様の臨床的予後を辿る。

家系内に罹患者を認めない場合（孤発例）は、両親がキャリアーの劣性型と、両親いずれかの性腺モザイク（生殖細胞突然変異）の両者の可能性があり、臨床症状から病型の手掛かりが得られない新生児の鑑別診断は困難である。この場合は、1）組織学的水疱形成レベルの検索、2）免疫蛍光染色による欠損蛋白の検索、3）患児および両親の遺伝子変異検索を進めることにより、それぞれ病型決定、蛋白完全欠損型か否かの判定、遺伝形式決定が可能（両親の体細胞に遺伝子変異が無い場合は両親いずれかの性腺モザイクによる優性遺伝型、両親の体細胞に遺伝子変異がある場合は両親はキャリアーで罹患した新生児は劣性遺伝型）となり、結果に応じた臨床的予後の判断が可能となる。

### 14 新生児の遺伝的予後を判定するには？

推奨文：表皮水疱症新生児の遺伝的予後判定は、家系内に罹患者家族がいる場合は容易だが、家系内孤発例の場合、とくに栄養障害型では遺伝子診断による遺伝形式の決定が必要となる。

推奨度：C

表皮水疱症はいずれの病型においても浸透率はほぼ 100%と考えられることから、新生児が表皮水疱症に罹患している場合、両親のいずれかが表皮水疱症に罹患していれば優性遺伝、両親は罹患せず、同朋（兄弟姉妹）が罹患していれば劣性遺伝と診断できる。優性遺伝型の場合、患者は対立遺伝子の片方に病的変異を持つため、病的遺伝子が子に伝わる次子罹患率は  $1/2$ （50%）、患児が将来挙子した際の子の罹患率も 50%である。一方劣性遺伝型の場合は、両親は対立遺伝子の片方に病的変異を持つキャリアーで、次子挙子の際に両親からともに病的遺伝子が子に伝わる次子罹患率は  $1/2 \times 1/2 = 1/4$ （25%）であり、また患児が将来挙子した場合は子に病的遺伝子が伝わるものの、配偶者がキャリアーである可能性は極めて低い（ $1/100$  以下）ため、子はキャリアーとなり、罹患する確率は 1%に満たない。

栄養障害型表皮水疱症の場合、極めて少ない確率ながら、優性遺伝型を発症している親と劣性遺伝型変異のキャリアーの親を両親に持つ場合があり、その場合、子は  $1/4$  が正常、 $1/4$  が劣性遺伝型変異のキャリアー、 $1/4$  が優性遺伝型を発症、 $1/4$  が優性遺伝型変異と劣性遺伝型変異を併せ持つ重症型を発症する。優性遺伝型を発症している親と比較して、優性遺伝型変異と劣性遺伝型変異を併せ持つ子は明らかに重症となることから、新生児の臨床症状が優性栄養障害型の親と比較して明らかに重症と思われる場合は、上述した可能性も考慮して遺伝子診断を進める。この場合、罹患した新生児が将来挙子した際には、配偶者がキャリアーでない限り、その子は  $1/2$ （50%）の確立で優性栄養障害型を発症し、 $1/2$  の確率でキャリアーとなる。

新生児が家系内孤発例の場合、単純型及、接合部型、キンドラー症候群は遺伝子診断により異常遺伝子を明らかにすれば自ずと遺伝形式が決定される。しかし、栄養障害型は VII 型コラーゲン遺伝子（COL7A1）変異の種類により優性遺伝型と劣性遺伝型を取りうるため、遺伝子診断のみでは遺伝形式を確定できない。この場合、前述したように、両親の体細胞に患児と同じ遺伝子変異を認めた場合は劣性栄養障害型、両親の体細胞に患児と同じ遺伝子変異を認めない場合は両親いずれかの性腺モザイク（生殖細胞突然変異）による優性栄養障害型と決定できる。

#### 15 水疱に対する処置は？

推奨文：水疱の拡大を防ぐため、早期のうちに滅菌した注射針などを用いて水疱を穿刺して内容液を排出する。水疱の穿刺後は水疱蓋を皮膚に密着させ、非固着性の創傷被覆材や十分量の軟膏を塗布したガーゼを貼布して被覆する。

推奨度：C



解説：

疾患の希少性から、表皮水疱症の創部処置について十分なエビデンスを伴った治療法は存在しない。その一方で、expert opinionとして複数の文献やガイドラインが存在し、概ねコンセンサスが形成されている。表皮水疱症で新生した水疱を放置すると、内容の入った水疱へ機械的刺激が加わることで水疱が拡大する場合がある（Nikolsky 現象）。また時間の経過とともに水疱内容液の血漿が凝固するため、水疱が新生した際には可及的速やかに水疱内容液を除去することが基本的な考え方である。水疱の穿刺においては清潔な注射針やメス先を用い、1箇所の水疱に対して下方を中心に複数箇所切開を加える。穿刺箇所が1箇所であった場合、内容液の排出が不十分になり水疱の拡大をきたす可能性がある。清潔なガーゼ等で水疱内容液を十分に吸収させたら、水疱蓋は除去せずに水疱底にそのまま密着させると処置後の疼痛が少なく、水疱蓋が創傷被覆材の代わりとなって上皮化が促進される。その後、非固着性の創傷被覆材や十分量の軟膏を塗布したガーゼを貼布して被覆する。腫脹発赤などの感染徴候がなければ、抗菌薬を含有した創傷被覆材や軟膏を使用する必要はない。

単純型の水疱病変に対してプフェキサマククリーム外用や塩化アルミニウム外用、テトラサイクリン内服によるランダム化比較試験が実施されているが、いずれもプラセボと比して優位性を示すことができなかった。また、劣性栄養障害型においてカテキン的一种である没食子酸エピガロカテキン（epigallocatechin-3-gallate）内服によるランダム化比較試験が米国で行われたが、20%以上の水疱新生の減少を達成した患者が実薬群 50%、プラセボ群 31%（ $P=0.78$ ）であり、有意差を認めなかった<sup>8)</sup>。従って上記の治療法は現時点において積極的に推奨されない。

## 16 潰瘍に対する処置は？

推奨文：潰瘍の深さ・部位・滲出液や感染徴候も含めた状況に合わせた外用薬や創傷被覆材を選択する必要がある。特に慢性に経過する潰瘍の場合、局所感染と有棘細胞癌の発生に留意する必要がある。

推奨度：C

解説：

表皮水疱症においては、物理的刺激が加わりやすい頸部や四肢末端などで水疱を繰り返すことにより、難治性の潰瘍化をきたすことがある。表皮水疱症では、その病型によって潰瘍の頻度や深さ、治癒のしやすさが異なるため、治療の反応性を考慮するにあたって正確な診断が必要になる。潰瘍に対しては MEASURE（measure（大きさ・深さ・部位）、exudate（滲出液の性状と量）、appearance（創部底面の性状）、suffering

(疼痛)、undermining (ポケット)、reevaluate (定期的な観察)、edge (辺縁皮膚の状態)) を考慮して適切な外用薬や創傷被覆材を選択する。治癒が遷延する潰瘍では局所感染をきたしている可能性があるため、定期的に評価を行い必要に応じて抗菌薬を使用する。また、難治性の潰瘍で特に過角化を一部で伴ってくる場合は、有棘細胞癌を生じている可能性がある。病型や有棘細胞癌の既往などを踏まえ、疑った場合は積極的に皮膚生検を実施することが望ましい。

表皮水疱症、特に劣性栄養障害型における潰瘍への治療法としては、トリメトプリム内服(4mg/kg/day)によるランダム化比較試験が米国で実施されている。10名の患者に対して実施され、潰瘍面積の平均縮小率はプラセボと比較して65.1%対45.5%( $P=0.08$ )であり有意差を認めなかった。豪州では同種線維芽細胞の局所注射による移植療法がランダム化比較試験として実施され、細胞投与群および細胞培養上清投与群で潰瘍面積の有意な改善を認めた。その一方で、VII型コラーゲンの回復が免疫染色や電子顕微鏡等では証明されず、有効性についてはさらなる検証が必要と考えられる。症例報告レベルでは自家培養表皮移植、同種培養真皮移植、(後天的に遺伝子が正常化する復帰変異モザイク部位からの)自家植皮術、CO<sub>2</sub>フラクショナルレーザーなどの治療報告がある<sup>13-17</sup>)。また後述するように、近年は同種骨髄移植や同種間葉系幹細胞移植が報告されている(CQ29, 30)。潰瘍を含めた疾患に対する根本的な治療となりうる一方で、重症接合部型に対する同種幹細胞移植は予後不良であった報告も最近なされており、適応については慎重な検討を要する。

#### 17 創傷被覆材による局所療法は有効か？

推奨文：適切な創傷被覆材による局所療法は患者の疼痛緩和、創傷治癒促進の観点から行うよう勧められる。

推奨度：C (専門家の意見)

解説：

表皮水疱症の患者の創傷ケアに関する統一見解はPopeらによる“A consensus approach to wound care in epidermolysis bullosa1)”とDenyerらによる“International consensus -Best practice guidelines for skin and wound care in epidermolysis bullosa2)”の2報あり、疼痛の緩和および創の保護のために創傷被覆材の使用を推奨している。毎日必要な創処置にかかる時間の短縮につながり、患者および処置を行う家族のQOL向上にも役立つ。しかし、エビデンスのある統計的解析は行われていない。

#### 18 創傷被覆材の選択の仕方は？

推奨文：創傷被覆材の選択の仕方は潰瘍大きさや深さ、潰瘍の部位で決定する。

推奨度：C

解説：

我が国で2016年4月現在使用出来る創傷被覆材は表の如くである。脆弱皮膚を有する表皮水疱症患者に求められる創傷被覆材の性能は1.創傷が治癒しやすい湿潤環境ができること2.適度な浸出液の吸収力があること3.体の彎曲に適度な追従性があること4.適度な粘着力があること5.表皮を痛めずに剥がすことができること6.感染しにくいこと、があげられている（エキスパートナーズ）。広い面積の浅い潰瘍を被覆するものとしては浸出液吸収のためのフォーム製剤で、追従性の良い比較的薄いもの、そして適度な粘着力と剥離性を兼ね備えた創接着面にソフトシリコンゲルを使用したメピレックスライト®、ハイドロサイトAD ジェントル®などが多く使われている。一般にこれらの創傷被覆材では通常の皮膚潰瘍に対する使用の際、感染がなく浸出が少なければ最長7日間まで貼付したままでもよいとされるが、表皮水疱症での使用においては清潔を維持する必要性から毎日あるいは隔日の被覆材交換が望ましい。

やや深い潰瘍、感染が疑われ浸出の多い創、屈曲部でフォーム製剤の貼付が難しい際にはアクアセル Ag®、出血がある場合にはソープサン®、カルトスタット®、アルゴダーム®などの親水性ファイバー製剤の使用もよい。

一方で乳幼児の手指など、細かい部分の創保護には厚手の創傷被覆材は使用しづらいため非固着性ガーゼ（アダプティックドレッシング®、トレックス®、ウルゴチュール®、メピテル®、エスアイメッシュ®など）を状況に合わせて使用するのがよい。

また、創傷被覆材の端が刺激となり水疱を惹起するような場合には古典的な軟膏+ガーゼも選択肢となる。この際使用するガーゼは非固着性の創接着面を有するもの（メロリンガーゼ®など）が望ましい。

創傷被覆材は通常医師が診療現場において処置を行う時のみ保険請求できるものであるが、皮膚科あるいは形成外科の医師が表皮水疱症患者の在宅処置に対して指導を行うと、在宅難治性皮膚疾患処置指導管理料1000点を算定することができ、算定した患者に対し特定保健医療材料を提供し、その費用を保険請求することができる。

#### 19 局所の感染に対する対策は？

推奨文：抗菌薬の内服および抗菌薬含有軟膏による外用処置を基本とするが、同一の外用剤を2-6週間以上使用しないよう留意する。

推奨度：C

解 説：

表皮水疱症患者の水疱および潰瘍部位では、ほぼ全例でブドウ球菌属が検出される。Brandling-Bennett らによる検証では、ブドウ球菌属 93.3% (うちメチシリン感受性 76.7%、メチシリン抵抗性 6.7%)、レンサ球菌属 43.3%、緑膿菌 36.7%、カンジダ 36.7%、単純ヘルペスウイルス 6.7%が創部表面から検出されている。大部分は創部汚染 (contamination) や生着 (colonization) であり無害であるが、これらの微生物による創傷治癒遅延や感染症のリスクに留意する必要がある。感染リスクの軽減には、一般的に定期的な入浴による表在菌の洗い流しが有効とされる。欧米では次亜塩素酸によるブリーチ浴の有効性が示唆されている。また、食塩水浴が疼痛の軽減のみならず、局所の感染予防に寄与しうる後ろ向き研究も存在する。局所の感染に対しては抗菌薬の内服や抗菌薬含有軟膏による外用処置が行われるが、耐性菌の出現予防のため、同一部位に同一の抗菌薬外用は 2-6 週間以内にとどめることが推奨されている。スルファジアジン銀外用 (ゲーベン®クリーム) や銀配合創傷被覆材は広範な抗菌スペクトラムを有し、表皮水疱症の局所処置にも有効と考えられるが、長期間の使用によりまれに銀皮症をきたす点に留意する必要がある。

## 20 敗血症の合併頻度と対策は？

推奨文：特に接合部型や重症単純型の乳児期において敗血症の頻度が高いため、予防的な局所処置を含めた対応が必要である。

推奨度：C

解 説：

重症の表皮水疱症では、広範囲なびらん潰瘍により、特に乳児期に局所感染から敗血症に移行しやすいことが知られている。敗血症の頻度についての大規模な検討は、米国におけるレジストリー研究が知られている。それによると、生後 1 年までの敗血症による累積死亡率は、接合部型 (非 Herlitz 型、現在の中等症汎発型) で 19.5%、接合部型 (Herlitz 型、現在の重症汎発型) で 11.4%、重症単純型 (Dowling-Meara 型) で 1.9%、劣性栄養障害型で 0.4%であった。また、いずれの病型においても生後 1 年までの間に敗血症を発症・死亡することが多いが、1 歳以降では急激に死亡率が下がる。これは、1 歳以降では重症例の生存者が減少することや、表皮水疱症患者では黄色ブドウ球菌に対する抗体価が健常人と比較して上昇していることなどが理由として推測されるが、さらなる検証を要する。敗血症への対策としては、CQ13~16 にあるような予防的な局所処置を前提として、発症早期に十分な全身抗菌薬投与を含めた対応を行う

必要がある。そのためには、処置方法や感染症の初期にみられる症状について、患者や家族に指導を継続的に実施することが必要不可欠である。

## 21 皮膚のかゆみに対する治療法は？

推奨文：抗ヒスタミン剤で十分な効果が得られない場合には、ガバペンチンやプレガバリンなどの神経作動薬、SSRI や NaSSA などの抗うつ薬、またはその他の薬剤の使用を考慮してもよい。ただし、いずれも痒痒に対しては、現段階では国内で薬事承認されていない。

推奨度：A

解説：

EBは稀少疾患であり、EBに付随するかゆみに対するエビデンスレベルの高いランダム化研究は存在しないが、システマティックレビューが存在する。抗ヒスタミン薬は一般的に用いられている。睡前には沈静性（ジフェンヒドラミン、ヒドロキシジン、クロルフェニラミンなど）、日中は非沈静性（セチリジン、ロラタジン、フェキソフェナジンなど）の抗ヒスタミン薬が好まれる。ガバペンチンおよびプレガバリンの神経作動性薬剤は、熱傷後のかゆみ含む慢性治療抵抗性のかゆみを、抗ヒスタミン薬よりも有意に抑制することが、複数のランダム化比較試験において明らかになっている。また、抗うつ薬の慢性の皮膚痒痒症に対する効果も明らかになっており、セロトニン選択的取り込み阻害薬（SSRI；パロキセチン・セルトラリン・フルボキサミン・など）や [ノルアドレナリン作動性・特異的セロトニン作動性抗うつ薬](#)（NaSSA；ミルタザピンなど）も、d 複数のランダム化試験において皮膚痒痒症に対する効果が認められている。これらの薬剤については、EBのかゆみに対する有効性を検討した文献はないが、その効果が期待されている。低用量シクロスポリン投与により DEB による全身のかゆみが軽減した症例報告が2例ある。また三環系抗うつ薬（ドキシペピン、アミトリプチリン、ノルトリプチリンなど）、オピオイド拮抗薬（ナロキソン、ナルトレキソンなど）、受容体作動薬（ブトルファノール、デキストロメトルファン、ナルブフィンなど）、セロトニン 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬（グラニセトロン、ドラセトロン、オンダンセトロンなど）、抗精神病薬（オランザピン、ピモジドなど）の薬剤は、表皮水疱症のかゆみの治療に有効であったとの症例報告が散見される。専門家の意見として NK-1 受容体拮抗薬（アプレピタント）の有用性も報告されているが、有用性を示唆するエビデンスはない。EBの痒痒に対する治療は、良質なエビデンスに基づく研究がなされず、基本的に慢性の皮膚痒痒に準じて治療することが望ましい。抗ヒスタミン剤に抵抗性であれば、低用量シクロスポリンやガバペンチン・プレガバリン、SSRI、

NaSSA の投与を考慮し、それらが無効、または副作用などで投与が困難な場合は、シクロスポリンをはじめ他の薬剤の使用を検討する。また、薬物療法以外にも、皮膚乾燥の是正、皮膚の刺激のすくない処置法、栄養状態や貧血の管理、掻破行動の抑制（爪切り、かゆい部位を被覆するなど）、皮膚を温めすぎない、などのアプローチも重要となる。

## 22 皮膚の痛みに対する治療法は？

推奨文：栄養管理，病勢コントロール、皮膚感染症の予防などの非薬物治療を行いながら、NSIADs、アセトアミノフェン、トラマドール、オピオイドを個々の症例に合わせて用いる。これら薬剤の使用にあたっては、長期使用に伴う副作用に十分注意する。必要に応じて局所麻酔薬の外用剤を併用してもよい。

推奨度：A

解説：

表皮水疱症（Epidermolysis bullosa; EB）の痛みに対しては、まず皮膚潰瘍やびらん

の創傷治癒を促進すること（非固着性の創傷被覆材を用いる）と栄養状態を良好に保つ、掻痒をコントロールして掻破による皮膚の損傷を防ぐ、皮膚の感染症を予防することが重要となる。全身療法については、エビデンスレベルの高いランダム化比較試験はないが、NSIADs、アセトアミノフェン、トラマドール、オピオイドが個々の症例に合わせて用いられており、効果的であることが多い。オピオイドを長期投与する症例では、嘔気、便秘、皮膚掻痒などとともに、性腺機能低下、骨減少症、思春期遅発症などの内分泌異常も副作用として注意する必要がある。広範囲の皮膚潰瘍やびらん

は、神経障害性疼痛を伴うこともあるが、EB に伴う神経障害性疼痛に対しては、三環系抗うつ薬やガバペンチンが奏功したとの報告がある<sup>2)</sup>。三環系抗うつ薬はQT 延長を引き起こすことがあり、EB では拡張型心筋症を併発するリスクが高いため、使用にあたっては心機能を注意深く評価していく必要がある。疼痛の局所治療として、リドカインゼリーやリドカイン・プロピトカイン配合クリームが皮膚の疼痛緩和に効果的であることは良く知られており、EB の疼痛に関しても効果が期待される。ただしリドカイン・プロピトカイン配合クリームは添付文書上、使用上の注意として損傷皮膚に使用しないとされており、本邦においてはEB の皮膚疼痛に対する適応はないので注意が必要である。

## 23 表皮水疱症にステロイド外用は有効か？

推奨文：表皮水疱症にステロイド外用は基本的に使用すべきではない。

推奨度：C

ステロイド外用薬は水疱びらの改善や予防に無効であるばかりか、その長期使用は創傷治癒を遷延させ、局所感染のリスクを負うため、他の特別な理由がない限り使用すべきではない。しばしば合併する癒痕部の痒痒に対して使用されることがあるが、効果は限定的である。

#### 24 表皮水疱症にステロイド内服は有効か？

推奨文：表皮水疱症にステロイド内服は基本的に使用すべきではない。

推奨度：C

解説：

ステロイド内服薬は水疱びらの改善や予防に無効であるばかりか、その長期使用は創傷治癒を遷延させ、局所感染のリスクを負うため、他の特別な理由がない限り使用すべきではない。

#### 25 劣性単純型の筋ジストロフィーに対する治療法は？

推奨文：劣性単純型表皮水疱症の筋ジストロフィーに対する有効な治療法はない。一部の症例では筋無力症を合併することがあり、pyridostigmine や 3,4-diaminopyridine が有効な場合がある。

推奨度：C

解説：

プレクチンに遺伝子異常のある劣性単純型表皮水疱症患者では、遅発性の筋ジストロフィーを併発することがある。現在、プレクチンに関連する筋ジストロフィーの症状を改善する治療法はない。プレクチン欠損筋線維では、タンパク質のフォールディングに重要なシャペロンが過剰に発現しているにも関わらずタンパク凝集が生じる。そこで Winter らは、ケミカルシャペロンである 4-phenylbutyrate (4-PBA) をこのプレクチン欠損筋線維細胞に投与することにより、タンパク凝集が抑制され、サルコメアが安定化することを明らかにした。将来、プレクチン異常を伴う筋ジストロフィーに対し、シャペロンを用いた治療が可能になるかもしれない。

筋ジストロフィー合併型単純型表皮水疱症に筋無力症候群を合併する症例が報告されている。生下時から生後 10 歳頃までに筋無力症候群の症状を生じる非常に稀な病型で、筋症状に対し、コリンエステラーゼ阻害薬である pyridostigmine やカリウムチャンネル遮断薬である 3,4-diaminopyridine が有効なことがある。

## 26 重症接合部型の予後規定因子は？

推奨文：敗血症による死亡が最も高頻度である。また、生後初期における十分な体重増加が生命予後を改善する。

推奨度：B

解説：

重症接合部型（Herlitz型）では生後1年以内に44.7-90%の患者が死亡し、3年以上生存する例はきわめてまれである。その多くの死因は局所感染から波及した敗血症であることが、豪州や米国の後ろ向き研究により判明している<sup>29, 32)</sup>。一方、生後3ヶ月以内の死亡においては、口腔咽頭部の潰瘍による低栄養が原因となることが多い<sup>32)</sup>。低栄養は接合部型に限らず全ての重症型表皮水疱症においてほぼ必発であり、直接的ないし間接的な死因となる。オランダにおける22名の重症接合部型における検証では平均生存期間が5.8ヶ月であり、91%の患者において低栄養がみられ、低栄養が関与する死亡は41%であった。さらに、生後初期（おおむね1-2ヶ月間）における体重増加のパターンにより分類したところ、体重不変群（平均生存期間2.2ヶ月）や不十分増加群（同4.7ヶ月）と比較して、成長カーブに即した十分な体重増加を認めた群（同12.0ヶ月）において有意に生命予後が改善したと報告している。その他の生命予後に関わる合併症として、呼吸不全、肺炎、貧血等が挙げられる。重症接合部型では、難治性かつ拡大する水疱びらんのために長期間の入院を余儀なくされる場合が多く、入院に伴う各種合併症が生じやすい点に留意する。

## 27 重症接合部型新生児の管理は？

推奨文：敗血症、肺炎、低栄養、呼吸不全に対する治療と管理が基本になる。

推奨度：C

解説：

CQ23で述べたように、重症接合部型表皮水疱症の多くは生後1年以内に死亡する。重症接合部型新生児には、直接的、間接的な死因となりうる敗血症、肺炎、低栄養、呼吸不全に対する治療と管理が基本になる。根治的な治療がなく致死的なことが多いため、侵襲的治療は行わず、緩和的治療を中心に行うことも選択肢になり得る。

敗血症や肺炎に対しては発症早期に十分な全身抗菌薬投与を含めた治療を行うが、予防として、可能な限りの外的刺激を排除し水疱の新生を避けること、また水疱や潰瘍に対してはCQ13～16にあるような局所的な処置を行うことが重要である。重症接合部型では、その他の表皮水疱症で用いられるソフトシリコン・ポリウレタンフォーム材



などの有効性が不十分なことがある。そのような場合、Urgotul®のようなりびッドコロイドを貼付し、さらにハイドロゲル充填ガーゼで被覆することが有効なこともある。

体重不変群に比し、体重増加を認めた群で有意に生命予後が改善するため、栄養管理は重要である。しかし、栄養学的介入は効果不十分であることが多く、予後改善よりもむしろ QOL 改善が目的となることが多い。チューブの挿入部周囲および留置部の潰瘍形成や胃内容物の漏出などの問題から、経口、経鼻胃管や胃瘻は一般的に推奨されない<sup>42</sup>。タンパク漏出性腸症が疑われる場合は専用の粉ミルクを投与する。

重症接合部型では、慢性的な嘔声、弱い泣き声、吸気性喘鳴などの上気道症状がみられることが多い。喉頭横隔膜症や喉頭狭窄および水疱、浮腫、進行性の瘢痕形成や肉芽組織による物理的な気道閉塞を続発的に生じることもある。上気道症状が認められた場合は、ステロイドやアドレナリン吸入、レーザーやメスを用いた切除、肉芽組織へのマイトマイシン C の塗布を行うことがある。進行性の気道狭窄に対するバイパス術として気管切開術は有効であるが、その下気道側で再度閉塞することがあるため注意を要する。

## 28 幽門閉鎖の治療法は？

推奨文：幽門閉鎖を早期に診断し、補液で脱水を是正しながら、幽門形成術を含む手術を行う。ただし、適切な手術が施行されたとしても、表皮水疱症にともなう幽門閉鎖では、術後の感染症などにより死亡率は極めて高い。

推奨度：C

解説：

幽門閉鎖は単純型表皮水疱症 (Epidermolysis bullosa simplex; EBS) および接合部型表皮水疱症 (Junctional epidermolysis bullosa; JEB) に合併することがある。それぞれ Plectin,  $\alpha 6 \beta 4$  integrin の変異により生じる EBS with pyloric atresia (EBS-PA) と、 $\alpha 6 \beta 4$  integrin 変異により生じる JEB with pyloric atresia (JEB-PA) という病型に分類され、いずれも遺伝形式は常染色体劣性遺伝性である。

幽門閉鎖の治療法は、補液と手術療法である。現在は超音波検査により、羊水過多および胃の拡張所見から幽門閉鎖は出生前診断が可能である。また、出生後の症状として、非胆汁性嘔吐、脱水、呼吸促拍がみられ、腹部単純 X 線では胃の拡張と他の消化管の無ガス像がみられ、上部消化管造影では胃の膨張所見がみられ、十二指腸以降の腸管が造影されない。これらから幽門閉鎖を早期に診断し、適切な補液で脱水を是正する必要がある。

手術療法に関しては、幽門閉鎖のタイプに応じて様々な幽門形成術が行われる。幽門閉鎖は3つのタイプに分類されており、すなわち幽門部が膜様物により閉塞するタイプ1 (pyloric diaphragm)、閉塞部の間に索状物があるタイプ2 (pyloric atresia without gap、37%)、腸間膜が閉塞部の間でなくなっているタイプ3 (pyloric atresia with gap、9%)である。タイプ1では、幽門輪を中心に前壁に縦切開を加え、膜様物を切除し、横に縫合して幽門を広げる Heineke-Mikulicz 法が広く行われている。タイプIIでは索状物を除去し Heineke-Mikulicz 法の切開線をさらに延長して、幽門部-十二指腸間に逆U字形の吻合を施す Finney 法などがもちいられる。タイプ3ではい十二指腸吻合術が行われる。幽門閉塞を合併する表皮水疱症では、そのほかの腸管閉塞や奇形を併発していることもあり、手術方法は症例により異なる。ただし、適切な手術を行っても、術後数週間から数か月で致死性となることが多い。Dankらは、手術を行った幽門閉鎖を合併する JEB51 例中 35 例が平均生後 70 日で死亡している、適切な手術が行われても皮膚の剥離にともなう体液や電解質の喪失、やバリア機能の低下にともなう敗血症などの感染、経口摂取不良や吸収障害。タンパク漏出性腸症による下痢などが主な死因であり、これらの管理も併せて重要となる。

## 29 栄養障害型の皮膚瘢痕に対する治療法は？

推奨文：栄養障害型表皮水疱症の皮膚瘢痕や手指足趾の pseudosyndactyly に対する有効な治療法や予防法は現段階では存在しない。Pseudosyndactyly に対する指趾分離手術については、推奨するほどの十分な根拠がない。行うとしても患者および家族と十分に協議したうえで慎重に適応を選択すべきである。足の関節拘縮解除を目的とした手術は歩行機能が障害されている症例に対して考慮してもよい。

推奨度：D

解説：

栄養障害型表皮水疱症 (Dystrophic epidermolysis bullosa; DEB) の皮膚瘢痕に対する有効な治療法は存在しない。瘢痕に伴う癢痒については CQ18 を参照されたい。DEB に伴う皮膚瘢痕で最も問題となるのは手足の関節拘縮および pseudosyndactyly である。

Luria らは 4 例の RDEB 患者の手指の pseudosyndactyly において手指分離術を行い、再発率が高く再手術が必要になったが、手術前に比較して趣旨の機能はある程度改善し、意義があると報告している。しかし、手指離断術は一時的に効果は見られるものの、2-5 年で pseudosyndactyly が再発することが非常に多いため、手指の pseudosyndactyly に対して手術を行う強い根拠はないとする報告もある。足に関して

は、Sternickらは、足の関節拘縮や尖足をともなう表皮水疱症（Epidermolysis bullosa; EB）患者6例に手術を行い、全例満足のいく結果を得られ、靴を履いて歩行可能になったと報告しており、関節拘縮に関しては、診断がついた段階で早期に手術治療を行うべきであるとしている。また、足趾の pseudosyndactyly は分離手術を行っても高率に再発を来し、また pseudosyndactyly 自体は歩行機能をしないため、分離手術は行うべきではないと報告している。

これらの報告から、足の関節拘縮解除を目的とした手術は歩行機能が障害されている症例に対して考慮してもよいが、手足ともに pseudosyndactyly の指趾分離手術については、推奨するほどの十分な根拠がなく。患者および家族と十分に協議したうえで慎重に適応を選択すべきである。

Breitenbachらは、RDEB患者の pseudosyndactyly の手の皮膚組織から mRNA を抽出し、瘢痕部では tenascin-C、interleukin-1、and interleukin-6 の発現が上昇していることを明らかにし、psudosyndactyly や手指の拘縮が完成する前に抗線維化あるいは抗炎症性薬剤を投与すれば pseudosyndactyly を予防できる可能性があると推測している。実際に、単純型表皮水疱症では IL-1 $\alpha$  のシグナル伝達阻害剤である diacerein 投与により水疱形成を抑制したというランダム化比較試験があるが、RDEB においてはそのような検討はなされていない。

### 30 栄養障害型の食道狭窄に対する治療法は？

推奨文：慢性的にきたす食道狭窄に対してはバルーン拡張術を考慮し、該当科（消化器内科・小児外科など）と十分な連携のうえで施行する。

推奨度：C

解説：

表皮水疱症では経過中に食道のびらんや瘢痕治癒とを繰り返し、線維性に狭窄することがある。単純型（0-2%）や接合部型（0-5%）、優性栄養障害型（0-4%）と比較して、劣性栄養障害型（65-87%）で高頻度にみられる。臨床的には嚥下困難による機能的な摂食障害がみられ、表皮水疱症患者における低栄養状態の一因となる。日常生活に支障をきたす程度の食道狭窄をきたした場合は治療介入を必要するが、該当科（消化器内科・小児外科など）と十分な連携のうえで施行する必要がある。近年はX線透視下でのバルーンによる食道拡張術が選択されやすい。内視鏡下でのバルーン拡張術も施行されているが、咽頭部への刺激による水疱びらんを生じやすいため注意が必要である。バルーン拡張術により通常は翌日から摂食が可能になり、効果は平均1年間持続する。重症例では一時的ないし恒久的な胃瘻造設も選択肢になるが、本邦で

は普及していない。また、海外ではブデソニド経口懸濁液が食道狭窄に対して試みられており、臨床症状の有意な改善がみられているが、本邦では実施されていない。

### 31 栄養障害型の有棘細胞癌内臓転移に対する化学療法は？

推奨文：栄養障害型表皮水疱症の有棘細胞癌において，手術や放射線療法が困難な症例に対する代替療法、あるいは緩和療法として Cisplatin を基盤とした化学療法を行うことを考慮してもよい。ただし骨髄抑制をきたした際に皮膚潰瘍からの細菌感染による敗血症の危険性が高いため，適応の有無について十分に検討する必要がある。

推奨度：A

解説：

栄養障害型表皮水疱症 (Dystrophic epidermolysis bullosa; DEB) の有棘細胞癌内臓転移に対する化学療法については，詳細な検討がなされた研究は多くないが，皮膚有棘細胞癌 (cutaneous squamous cell carcinoma; cSCC) を合併した表皮水疱症 (Epidermolysis bullosa; EB) について報告されている 69 論文 117 例のシステマチックレビューにその記載がある。この報告によると sSCC は EB のすべての主要病型で起こりうるが、報告例の 75.2% は DEB であり、とくに劣性栄養障害型表皮水疱症 (Recessive dystrophic epidermolysis bullosa; RDEB) が 69.2% と最多であった。38.5% が多発例であり、初発年齢の中央値は 36 歳と若年発症の傾向にあった、皮膚転移・リンパ節転移は 15.9%、内臓転移は 22.7%、局所再発は 22.2% にみられ、予後について記載のある論文のうち 41.0% は原病死している。また Fine らは National EB Registry に登録された EB 症例 3280 例の症例対象研究を行い、RDEB の最重症型 (Generalized-severe 型) では 35 歳までに 67.8% が cSCC を発症し 57.2% が死亡、55 歳までに 80.2% が cSCC を発症し 87.3% が死亡するとしている。またこの報告では、遠隔転移が見つかった EB 関連 cSCC 患者のうち、全身化学療法を受けのものは 5.7% であったと報告している。

皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン第 2 版では手術不能な cSCC の原発巣・所属 リンパ節転移・遠隔転移に対する化学療法については推奨度 C1 であり，cSCC において，手術や放射線療法が困難な症例に対する代替療法，あるいは緩和療法として化学療法を行うことを考慮してもよいとしている。少数例についての報告がほとんどであるが、Peplomycin sulfate 単剤投与，Cisplatin・Doxorubicin の併用療法，Cisplatin・5-fluorouracil・Bleomycin の併用療法、CPT-11 単剤投与し、Cisplatin と Epinephrine の局所注入療法などが奏功したとの報告がある。EB に伴う cSCC における化学療法についてもこの考え方に準ずるが、EB 関連 cSCC では、化学療法の副作用による骨髄抑制に

より、皮膚のびらん・潰瘍の細菌感染から敗血症を呈する危険性が高いため、化学療法の導入には慎重な検討が必要である。Lentzらは肺転移・リンパ節転移を伴うRDEB関連cSCC患者2例にCisplatin 20 mg/m<sup>2</sup>を週1回投与、Cisplatin 85 mg/m<sup>2</sup>/day (Day1)、5-fluorouracil 1000 mg/m<sup>2</sup>/day (Day1-4)を4週間に1回投与し、いずれも部分奏功を得ている。また近年、EGFRに対するモノクローナル抗体製剤であるCetuximabを用いて治療したEB関連cSCCの報告例も散見される。Arnoldらはリンパ節転移を有しCisplatin・5-fluorouracil併用療法およびCarboplatin・Paclitaxel併用療法で効果が得られなかったRDEB関連cSCCに対してCetuximabを投与し良好な反応を得たと報告している。Kimらは肺転移およびリンパ節転移を有し、免疫染色でEGFRが強陽性であったRDEB関連cSCCの患者2例に、手術および放射線療法後にCetuximabを投与(初回500mg、2回目以降300mg、週1回)したが、いずれも病状は進行し原病死している。EB患者におけるcSCCに対するCetuximabの有効性はまだ明らかになっておらず、術前のNeoadjuvantとしての用法も含め、今後の症例の蓄積と検討が必要である。

### 32 表皮水疱症に骨髄移植は有効か？

推奨文：栄養障害型表皮水疱症患者に対する骨髄細胞移植が米国ミネソタ大学で実施されており、一定の有効性が示されている。但し、敗血症合併による死亡例があり、骨髄移植の危険性と有用性については慎重な評価が必要である。長期予後の改善についての情報は無い。

推奨度：C

解説：

重症栄養障害型表皮水疱症に対する骨髄移植の有用性評価に関する非臨床研究としては、重症劣性栄養障害型表皮水疱症モデルマウス(VII型コラーゲン欠損マウス)への胎仔循環に緑色蛍光タンパクGFP(green fluorescent protein)遺伝子トランスジェニックマウス由来骨髄細胞移植実験により、移植骨髄細胞が表皮水疱症皮膚で線維芽細胞へと分化して皮膚基底膜部にVII型コラーゲンを供給し、皮膚病態を改善して生存率を著明に向上させることがしめされた。さらに、致死量放射線照射後の成体マウスにGFP骨髄細胞を移植した後、その背部にVII型コラーゲン欠損マウス新生仔皮膚を移植した実験で、表皮水疱症マウス皮膚への骨髄由来表皮細胞の出現と基底膜へのVII型コラーゲン供給が確認された。また、XVII型コラーゲン欠損マウスへのGFP骨髄細胞移植実験により、骨髄由来表皮再生と皮膚基底膜部へのXVII型コラーゲン供

給が確認された。これらの実験事実により、骨髄移植による表皮水疱症治療の可能性が示された。

臨床研究では、米国ミネソタ大学が世界で初めて栄養障害型表皮水疱症に対する骨髄移植を6例に実施し、皮膚症状の有意な改善効果、皮膚基底膜部のVII型コラーゲン発現増強効果が明らかとなった。但し、HLA遺伝子ミスマッチドナー移植した1例は移植骨髄細胞拒絶により移植183日目に敗血症で死亡している。

以上の基礎的、臨床的検討から、表皮水疱症に骨髄移植治療が有効であることが明らかとなった。骨髄移植の致死性合併症リスクをどのように制御するかが課題である。

### 33 表皮水疱症に間葉系幹細胞移植は有効か？

推奨文：栄養障害型表皮水疱症に対する局所または全身性間葉系幹細胞移植の有効性が示されている。

推奨度：C

解説：

基礎研究では、GFP骨髄移植マウスに対するVII型コラーゲンノックアウトマウス皮膚移植実験系において、骨髄由来間葉系幹細胞が末梢循環を介して植皮片に遊走し、炎症反応を抑制的に制御しつつ、VII型コラーゲンを供給していることが明らかとなった。

臨床研究では、南米チリの研究チームがVII型コラーゲン完全欠損の重症劣性栄養障害型表皮水疱症2症例に対する他家培養骨髄間葉系幹細胞移植臨床研究を実施し、移植1週後の皮膚生検で間葉系幹細胞移植部皮膚基底膜にVII型コラーゲン発現を確認、その後に潰瘍上皮化促進効果が得られること、その効果は約半年間持続することを報告した。一方、英国の研究グループは、他家培養骨髄間葉系幹細胞を栄養障害型表皮水疱症患者に静脈内投与し、表皮水疱症皮膚潰瘍に与える影響を検討した。その結果、炎症反応の抑制、掻痒の軽減、潰瘍上皮化促進などの効果が観察されている。本邦においても、現在、栄養障害型表皮水疱症患者の難治性皮膚潰瘍に対して健常家族骨髄血由来培養間葉系幹細胞移植臨床研究が進行中で、有効性が示されている。

これらの基礎的、臨床的検討より、骨髄間葉系幹細胞を利用した表皮水疱症治療の有効性、安全性が確立しつつある。

### 34 表皮水疱症に遺伝子治療は有効か？

推奨文：患者由来ケラチノサイトに対し、レトロウイルスを用いた遺伝子治療の有効性が示されている。

推奨度：C

解説：

表皮水疱症に対する最初の遺伝子治療は、2006年にイタリアの研究グループにより XVII 型コラーゲン遺伝子変異を持つ接合部型表皮水疱症患者 1 例に対して実施された。XVII 型コラーゲン完全欠損型変異を持つ患者では XVII 型コラーゲンに対する免疫寛容が破綻している可能性があるため、対象として XVII 型コラーゲン遺伝子のアミノ酸置換型変異を持つ患者が選定された。具体的には、患者皮膚から表皮幹細胞を培養した後、レトロウイルスベクターを用いて XVII 型コラーゲン遺伝子を導入し、遺伝子導入表皮細胞を用いて培養表皮シートを作成して大腿部の難治性潰瘍部皮膚に移植した。移植部皮膚はその後水疱形成を生じず、また移植半年後及び 1 年後に生検した皮膚の基底膜領域に XVII 型コラーゲンの発現が確認された。同グループからその後の追跡調査がなされ、遺伝子導入表皮幹細胞移植部位で皮膚の状態が良好に保たれていることが示されている。

接合部型表皮水疱症に対するレトロウイルスを用いた遺伝子治療の成功を受けて、次々と表皮水疱症に対する遺伝子治療が実施されると期待された。しかし、レトロウイルスを用いた重症複合免疫不全症 (severe compound immune deficiency) 患者を対象とした遺伝子治療で白血病が発症して以来、レトロウイルスによる遺伝子治療の危険性が議論され、以後表皮水疱症に対する遺伝子治療の実施は途絶えていた。その後のレトロウイルスによる白血病発症原因究明研究の進展を受けて、現在米国スタンフォード大学チームは VII 型コラーゲン遺伝子のアミノ酸置換型変異を持つ栄養障害型表皮水疱症患者に対し、イタリアグループと同様に患者由来培養表皮幹細胞に対してレトロウイルスを用いて VII 型コラーゲン遺伝子を導入した後、培養表皮シートを作成して難治性皮膚潰瘍面に移植する *ex vivo* 遺伝子治療を再開し、その有効性が示されつつある。

### 35 表皮水疱症に対する iPS 細胞治療の可能性は？

推奨文：皮膚はモニタリングに最適で、容易に切除可能であるため、iPS 細胞の臨床応用化にあたり根治的治療法がない表皮水疱症は適していると言えるが、iPS 細胞治療の実用化にむけた安全面の問題解決が待たれる。

推奨度：C

解説：

Induced pluripotent stem (iPS) 細胞は無限の増殖能と多様な細胞に分化する多分化能を持つ。すでに、様々な疾患患者由来 iPS 細胞から神経、心筋、肝、膵などの細胞が作製され、病態解明、新薬の開発、細胞移植治療などの再生医療に関する研究がなされている。皮膚科領域では、iPS 細胞からケラチノサイト、線維芽細胞、メラノサイトへの誘導や iPS 細胞から毛包などの付属器の再現に成功している。

表皮水疱症は iPS 細胞を活用した研究が最も進んでいる疾患の一つである。実際に表皮水疱症患者由来の線維芽細胞、ケラチノサイト、T 細胞から iPS 細胞が作製され、さらにこれらの患者由来 iPS 細胞のケラチノサイトや線維芽細胞への分化誘導や 3D 皮膚シートの作製に成功している。しかし、患者由来の iPS 細胞は遺伝子変異を伴うため、根治的な治療法とはならない。そこで、患者由来 iPS 細胞や iPS 細胞にリプログラミングする前の線維芽細胞に対し、欠損タンパクの cDNA の遺伝子挿入や遺伝子編集技術などを用いた相同組み換えや非同相末端結合による遺伝子治療と、iPS 細胞技術を組み合わせた研究が進められている。しかし、これらの遺伝子治療には安全面での問題が指摘されている。近年、一部の表皮水疱症患者では、水疱をほとんど形成しない部位が後天的に出現し、そのような部位では遺伝子変異が自然に正常化していることが明らかになった（復帰変異モザイク）。遺伝子操作や allogeneic なドナーを用いることなく復帰変異モザイク部位の正常細胞から iPS 細胞を誘導し、皮膚などの体細胞に分化させることにより、理想的な再生医療が可能になると考えられている。

この iPS 細胞技術が広く臨床応用されるまでには幾つかの課題を克服する必要がある。複数の遺伝子を体細胞に導入することにより iPS 細胞が作製されるが、この導入段階で別の遺伝子異常を引き起こすリスクがある。また、iPS 細胞から様々な細胞に分化させる際、全ての細胞が正しく分化しているわけではなく、移植細胞に未分化な細胞や目的としない細胞が混在する可能性がある。さらに、これらの安全性の課題を克服したとしても、それぞれの患者に対し iPS 細胞を作製する必要があり、コスト面にも配慮する必要がある。

皮膚はモニタリングに最適で、容易に切除可能であるため、iPS 細胞の臨床応用化にあたり皮膚科疾患は適していると言える。また、重症例では若年期に死に至る表皮水疱症において根治的な治療法の開発は喫緊の課題であるため、比較的早い段階で表皮水疱症への iPS 細胞治療の臨床応用が始まると予想される。iPS 細胞治療の実用化に向けた安全面の問題解決が待たれる。



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  
稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究

「表皮水疱症の重症度判定基準について  
～栄養障害型表皮水疱症患者の重症度判定を通じて～」

研究分担者 澤村大輔 弘前大学大学院医学研究科皮膚科学講座 教授  
研究分担者 玉井克人 大阪大学大学院医学系研究科再生誘導医学寄附講座 教授

## 研究要旨

2015年1月1日に施行された「難病の患者に対する医療等に関する法律」において、表皮水疱症は、従来からの接合部型・栄養障害型のみならず単純型・Kindler症候群を含めたすべての病型において、中等症および重症の症例が指定難病の公費対象となった。それにともない新たな重症度スコアおよび判定基準が設けられている。本研究では、実際に栄養障害型表皮水疱症患者において新判定基準を用いた重症度スコアを算定し、新基準の有用性・妥当性について検討した。その結果、新判定基準は、多くの新たな評価項目を加えたことで、水疱・びらん・潰瘍以外にも種々の症状に苦しむ多くの表皮水疱症患者を公的扶助の対象に含めることが可能である、すべて項目をスコア化することで重症度を的確に反映する、どんな医師が判定しても簡便かつ正確にスコア算定できる、という点で妥当性・汎用性・客観性に優れた基準であると考えられた。

研究協力者  
赤坂英二郎 弘前大学大学院医学研究科皮膚科学講座

### A．研究目的

表皮水疱症は、従来から特定疾患治療研究事業対象疾患であったが、対象は接合部型および栄養障害型に限られていた。2015年1月1日に施行された「難病の患者に対する医療等に関する法律」において、表皮水疱症は引き続き指定難病とされ、接合部型・栄養障害型のみならず、単純型・Kindler症候群を含めたすべての病型において、中等症および重症の症例が指定難病の公費対象となった。それにともない新たな重症度スコアおよび判定基準が設けられている。本研究では、新判定基準を用いた重症度スコア判定の、有用性と妥当性を検討することを目的とする。

### B．研究方法

本研究では、平成26年4月から平成29年3月までに弘前大学医学部附属病院皮膚科を受診した栄養障害型表皮水疱症(DEB)患者2名について、実際に重症度スコアに基づいた判定を行った。それぞれの臨床病型を確定したのち重症度スコアを算出し、新重症度スコア判定基準の有用性・汎用

性・妥当性について検討した。

### (倫理面への配慮)

遺伝子変異検索については、「人を対象とする医学系倫理指針」に基づいて行われ、弘前大学医学研究科倫理委員会の承認を得ている。

### C．研究結果

まず新判定基準について概説する。平成27年以降の個人調査票では、公費対象となるのが、中等症から重症の表皮水疱症となり、従来からの接合部型、栄養障害型に加え、単純型やキンドラー症候群も含まれるようになった。臨床所見の記載は、「皮膚症状」、「合併症」、「その他」に細分化され、患者の生命予後の悪化や生活の質の低下を来しうる評価項目が新たに追加された。また、すべての評価項目が0～3点にスコア化され、「皮膚症状」スコアと「合併症」スコアを合算して個々の重症度スコアを算出することで、軽症(3点以下)、中等症(4～7点)、重症(8点以上)に客観的に分類することが可能となった。中等症・重症が公費扶助の対

象となる。また「その他」の項目が1項目でも当てはまる症例は、重症度スコアに関わらず重症に分類されるようになった。

以下、実際の DEB 症例での重症度スコアの算定について述べる。

症例1は35歳、男性。臨床亜型は DEB の中で最重症の劣性全身重症型である。幼少時より全身の皮膚に水疱やびらんの形成を繰り返しており、現在は手指の棍棒状癒着もみられる。また、これまでに20か所以上の皮膚有棘細胞癌の切除歴がある。重症度スコアは「皮膚症状」22点、「合併症」4点の合計26点であり重症となる。また、この症例では、「その他」で、重症劣性栄養障害型の診断がついていること、有棘細胞癌の既往があること、の2項目が該当するため、仮に皮膚症状や合併症のスコアが低いとしても、重症型に分類される。

症例2は38歳、女性。初診時の臨床症状は足趾爪の肥厚性変化のみであり、水疱やびらんはなかった。遺伝子診断により優性栄養障害型表皮水疱症の爪甲限局型と診断された。重症度スコアは「皮膚症状」1点、「合併症」0点で軽症に分類された。しかし、初診の2年後、躯幹四肢に強い掻痒を伴う痒疹様結節が多発するようになり、臨床亜型として痒疹型の臨床像を呈するようになった。この時点での重症度スコアは、「皮膚症状」9点、「合併症」0点で合計9点となり、重症に分類された。

#### D. 考察

新基準で新たに追加された項目として、「皮膚症状」では、潰瘍・びらんの面積、哺乳障害・半年以上続く潰瘍、掻破による症状悪化、「合併症」では歩行障害、開口障害、眼瞼癒着、角膜混濁、翼状片、心不全、貧血、低栄養、ネフローゼ症候群が挙げられる。表皮水疱症患者の症状は、皮膚の水疱・びらん・潰瘍のみではなく、多岐にわたる。今回追加された新項目をスコア化することで、仮に現段階で水疱の新生がなくとも、種々の症状で生活の質の低下を来し苦しんでいる表皮水疱症患者の多くを、公費扶助の対象にできるようになると考えられる。

実際の重症度スコアの算定は、そのほとんどが問診、一般診察室での診療、一般採血で評価可能となっており、各項目のスコア

の定義も非常にわかりやすく、客観性・汎用性に優れている。本研究において、最重症型の劣性全身重症型では26点、優性痒疹型では9点、最軽症の優性爪甲限局型では1点と、それぞれの臨床亜型の重症度をスコアが的確に表しているといえる。また、症例2では、初診時は爪甲限局型で「軽症」に分類されていたにもかかわらず、臨床症状の悪化により重症度スコアが上昇し「重症」となった。したがって、病勢の評価にも有用であり、かつ最軽症の症例を的確に対象から除外していることから、軽症・中等症・重症のスコア設定も妥当であると考えられる。

以上から、今回検討した新基準は種々の症状に苦しむ多くの表皮水疱症患者を公的扶助の対象に含めることができる、重症度を的確に反映する妥当性を有する、水疱症や遺伝性疾患を専門とする医師でなくとも簡便かつ正確にスコア算定できる汎用性と客観性を有する、という点で優れた基準であると考えられる。

#### E. 結論

表皮水疱症は、一見皮膚症状が軽症に見えても、強い掻痒や著しい歩行時疼痛など、生活の質を下げる因子があるため、このような項目を的確に評価して必要な患者を認定できるようになった。表皮水疱症の新たな重症度スコアおよび判定基準は、妥当性・汎用性・客観性・に優れた有用な基準である。

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表(平成28年度)

##### 1. 論文発表

Akasaka E, Sawamura D, et al. Multiple Milia as an isolated skin manifestation of DDEB: Evidence of phenotypic variability. *Pediatr Dermatol*. 2016. in press.

##### 2. 学会発表

赤坂英二郎, 澤村大輔, ほか. 稗粒腫を初発症状とし家系内で異なる臨床病型を呈した優性栄養障害型表皮水疱症の1家系例. 第115回日本皮膚科学会総会. 2016年6月3-5日, 京都.

**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（難治性疾患政策研究事業）**  
**分担研究報告書**  
**稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究**

**先天性魚鱗癬の重症度とQOL 調査：表皮融解性魚鱗癬に対する継続調査**

<b>研究分担者</b> 池田志孝	順天堂大学大学院医学研究科 皮膚科学・アレルギー学 教授
<b>研究分担者</b> 秋山真志	名古屋大学大学院医学系研究科 皮膚病態学分野 教授
<b>研究分担者</b> 黒沢美智子	順天堂大学医学部衛生学 准教授

**研究要旨**

先天性魚鱗癬(表皮融解性魚鱗癬)患者の重症度分類を確立することと、患者のQOLに重症度や症状がどのように影響しているのか明らかにするために調査を開始した。対象は当班が2003、2010年に実施した先天性魚鱗癬全国疫学調査の協力施設、当班疾病登録の協力施設、医中誌の検索で表皮融解性魚鱗癬の症例報告があった施設の46施設56例とした。H27年1月順天堂大医学部倫理審査の承認が得られ、2月に調査を開始した。現在まで8施設(重症度調査票9例、QOL調査票7例)から回収され、今回中間解析結果を報告したが、回収された症例数が少ないため、未報告施設に再依頼を行い、調査を継続する。

**A . 研究目的**

平成26年5月「難病の患者に対する医療等に関する法律(難病法)が成立し、当研究班で作成された先天性魚鱗癬の診断(認定)基準をもとに、平成27年1月1日に先天性魚鱗癬も医療費の公費助成対象となった。

当研究班では先天性魚鱗癬が指定難病となる前から、本疾患の重症度分類の確立を目標に掲げている。

本研究の目的は表皮融解性魚鱗癬患者の重症度分類を確立すること、そして患者のQOLに重症度や症状がどのように影響しているのか定量的に把握することである。

**B . 研究方法**

対象は当班が2003、2010年に実施した先天性魚鱗癬全国疫学調査の協力施設、当班疾病登録の協力施設、医中誌の検索で表皮融解性魚鱗癬の症例報告があった施設の46施設56例とした。

H27年1月順天堂大医学部倫理審査の承認が得られ、2月に調査を開始した。対象施設に依頼状と調査流れ図(資料1)、重症度調査票(資料2)、QOL調査票(DLQI)<sup>1)</sup>、調査説明書と同意書を送付し、記載された調査票の返信を依頼した。自記式のQOL調査票の対象は16歳以上であるため、16歳未満の対象者は重症度調査票のみ担当医に記

入を依頼した。

その結果、8施設9例について解答がえられた。残りの症例の再調査を目的に、再度順天堂大学に倫理申請を行い、H28年8月31日に再度承認が得られた(受付番号:16-077、課題名:厚生労働科学研究(難治性疾患政策研究事業)稀少難治性皮膚疾患に関する研究班、先天性魚鱗癬の重症度とQOL調査)ため、残りの施設に依頼状と調査流れ図(資料1)、重症度調査票(資料2)、QOL調査票(DLQI)<sup>1)</sup>、調査説明書と同意書を送付した。

**(倫理面への配慮)**

本調査の実施計画はH27年1月ならびにH28年8月31日に順天堂大医学部倫理審査の承認を得た。

**C . 研究結果とD . 考察**

現在まで8施設(重症度調査票9例、QOL調査票7例)から回収された。該当症例なしの連絡は(5施設7例)からあった。回収された重症度調査票9例の年齢は20歳未満4例、30~40歳代3例、60歳代2例であった。

重症度調査票の重症度分類はMAGEC(France)の魚鱗癬重症度スコアが用いられている。重症度スコアシステム:鱗屑を認める範囲(0~100%)の平均は78.8%(±33.9)(図1)、同じく紅斑を認める範囲は

77.2%(±32.8)であった(図2)。

そう痒 VAS スコアは0点(かゆみなし)から10点(想像できる最高のかゆみ)まであり、本調査では最近3日間の平均は3.4点(±2.8)であった。皮膚の痛み VAS スコアは0点(痛みなし)から10点(想像できる最高の痛み)まであり、平均点は2.9点(±2.6)であった。

10種類の重症度スコアは鱗屑:体、鱗屑:頭、掌蹠の角化、紅斑、皮膚の亀裂(掌蹠を除く)、硬直:手、硬直:足、機能障害、眼瞼、口(口角の亀裂は除く)について、各々症状なし0点、軽度1点、中等度3点、重度6点となっており、合計は0~60点となる。図3に各症状のスコアの分布を示す。重度の割合が最も多かったのは掌蹠の角化であった。眼瞼と口の症状に重度の症例はなかった。10症状の合計点の平均は21.3(±14.8)であった。

魚鱗癬重症度最終スコア(0点~100点)はA(鱗屑を認める範囲)/10 + B(紅斑を認める範囲)/10 + C(そう痒 VAS スコア) + D(皮膚の痛み VAS スコア) + E(10種の症状の重症度スコア合計点)で計算される。本調査の平均は45.0点(±20.4)であった。

QOL 調査票の分析対象6例について図4にQOL(DLQI)得点結果を示す。DLQI<sup>1)</sup>は10項目からなる調査票で皮膚疾患のQOLを客観的に評価する調査票である。DLQIは「症状・感情」、「日常活動」、「レジャー」、「仕事・学校」、「人間関係」、「治療」の6尺度から構成され、得点が高いほどQOLの状態が良くないことを示す<sup>1)</sup>。DLQIの検証に用いられたニキビ患者204例の結果<sup>1)</sup>と比較すると本調査対象者は「症状・感情」、「日常生活」、「レジャー」、「治療」の尺度と総合得点がニキビ患者の得点より高く、QOLが良くないことがうかがえた。

しかし、今回検討した症例数は少なく、未報告施設に再依頼を行い、症例数を増やし、重症度分布の確認、および重症度とQOLとの関連を分析したいため、残りの症例の再調査を目的に、再度順天堂大学に倫理申請を行い、依頼状と調査流れ図、重症度調査票、QOL調査票、調査説明書と同意書を送付した。また、指定難病先天性魚鱗癬の平成27年臨床調査個人票データについて、厚労省と検討したいと考えている。

## E. 結論

先天性魚鱗癬(表皮融解性魚鱗癬)患者の重症度分類を確立すること、患者のQOLに重症度や症状がどのように影響しているのか明らかにするために調査を開始した。

対象は当班が2003、2010年に実施した先天性魚鱗癬全国疫学調査の協力施設、当班疾病登録の協力施設、医中誌の検索で表皮融解性魚鱗癬の症例報告があった施設の46施設56例とした。H27年1月ならびにH28年8月に順天堂大医学部倫理審査の承認が得られ、2月に調査を開始した。現在まで8施設(重症度調査票9例、QOL調査票7例)から回収され、今回中間解析結果を報告したが、回収された症例数が少ないため、未報告施設に再依頼を行い、調査を継続している。また、指定難病となった先天性魚鱗癬の平成27年臨床調査個人票データについても、今後厚労省と検討したい。

## F. 健康危険情報

特になし。

## G. 研究発表(平成28年度)

論文発表

Ukawa S, et al: Clinical and histopathological characteristics of patients with prostate cancer in the BioBank Japan project. J Epidemiol. 2017 Feb 17. pii: S0917-5040 (16) 30105-8. doi: 10.1016/j.je.2016.12.008.

Amagai M, Ikeda S, et al: A randomized double-blind trial of intravenous immunoglobulin for bullous pemphigoid. J Dermatol Sci. 2017; 85: 77-84.

Kiatsurayanon C, et al: Angiogenic peptide (AG)-30/5C activates human keratinocytes to produce cytokines/chemokines and to migrate and proliferate via MrgX receptors. J Dermatol Sci. 2016; 83: 190-9.

Kamijo S, et al: Subcutaneous Allergic Sensitization to Protease Allergen Is

Dependent on Mast Cells but Not IL-33: Distinct Mechanisms between Subcutaneous and Intranasal Routes. *J Immunol.* 2016; 196: 3559-69.

Shimura S, et al: Similar articles Epicutaneous Allergic Sensitization by Cooperation between Allergen Protease Activity and Mechanical Skin Barrier Damage in Mice. *J Invest Dermatol.* 2016; 136: 1408-17.

Takagi A, Kamijo M, Ikeda S: Darier disease. *J Dermatol.* 2016; 43: 275-9.

Ikeda S: Preface to Journal of Dermatology special issue: Inherited keratinization disorders. *J Dermatol.* 2016; 43: 241.

Kamijo M, Ikeda S: Prostaglandin E receptor 4 inhibition restores UVB-induced downregulation of ATP2A2/SERCA2 in cultured normal human keratinocytes. *J Dermatol Sci.* 2016; 81: 69-71.

Kono M, Matsumoto F, Suzuki Y, Suganuma M, Saitsu H, Ito Y, Fujiwara S, Moriwaki S, Matsumoto K, Matsumoto N, Tomita Y, Sugiura K, Akiyama M: Dyschromatosis symmetrica hereditaria and Aicardi-Goutières syndrome 6 are phenotypic variants caused by ADAR1 mutations. *J Invest Dermatol.* 2016; 136: 875-8.

Suzuki S, Nomura T, Miyauchi T, Takeda M, Nakamura H, Shinkuma S, Fujita Y, Akiyama M, Shimizu H. Revertant mosaicism in ichthyosis with confetti caused by a novel frameshift mutation in *KRT1*. *J Invest Dermatol.* 2016; 136: 2093-5.

Takeichi T, Liu L, Abdul-Wahab A, McMillan JR, Stone KL, Akiyama M, et al. Large intragenic *KRT1* deletion

underlying atypical autosomal dominant keratinopathic ichthyosis. *J Invest Dermatol.* 2016; 136: 2095-8.

Zhong FL, Mamaï O, Sborgi L, Boussofara L, Hopkins R, Robinson K, Szeverényi I, Takeichi T, Balaji R, Lau A, Tye H, Roy K, Bonnard C, Ahl PJ, Jones LA, Baker P, Lacina L, Otsuka A, Fournie PR, Malecaze F, Lane EB, Akiyama M, et al. Germline NLRP1 mutations cause skin inflammatory and cancer susceptibility syndromes via inflammasome activation. *Cell.* 2016; 167: 187-202. e17.

Lee JYW, Hsu C-K, Michael M, Nanda A, Liu L, McMillan JR, Pourreyaon C, Takeichi T, Tolar J, Reid E, Hayday T, Blumen SC, Abu-Mouch S, Straussberg R, Basel-Vanagaite L, Barhum Y, Zouabi Y, Al-Ajmi H, Huang H-Y, Lin T-C, Akiyama M, et al. Large intragenic deletion in *DSTYK* underlies autosomal recessive complicated spastic paraparesis (SPG23). *Am J Hum Genet.* 2017; 100: 364-70.

Hirabayashi T, Anjo T, Kaneko A, Senoo Y, Shibata A, Takama H, Yokoyama K, Nishito Y, Ono T, Taya C, Muramatsu K, Fukami K, Muñoz-Garcia A, Brash A, Ikeda K, Arita M, Akiyama M, Murakami M. PNPLA1 has a crucial role in skin barrier function by directing acylceramide biosynthesis. *Nat Commun.* 2017; 8: 14609.

学会発表  
なし

**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

## 1. 参考文献

1) 福原俊一 監修 . 皮膚疾患の QOL 調

査 . DLQI, Skindex29, 日本語マニュアル . NPO  
健康医療評価機構, 2004.

図1. 魚鱗癬重症度スコア：鱗屑を認める範囲(0～100%)

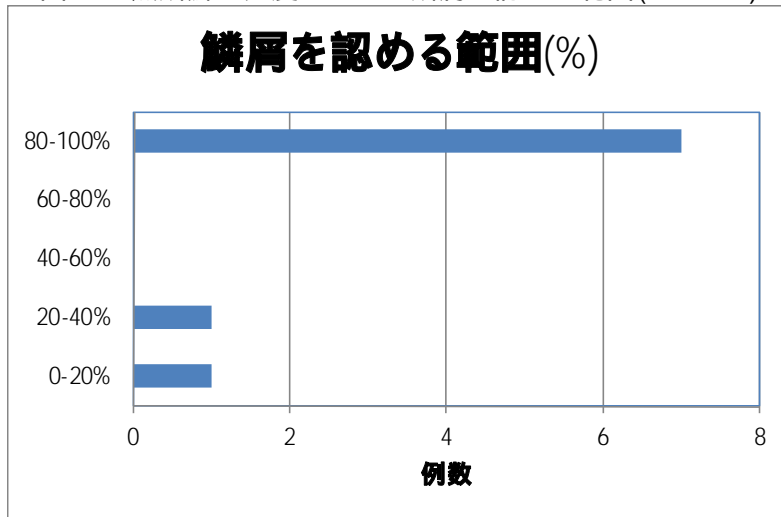


図2. 魚鱗癬重症度スコア：紅斑を認める範囲(0～100%)

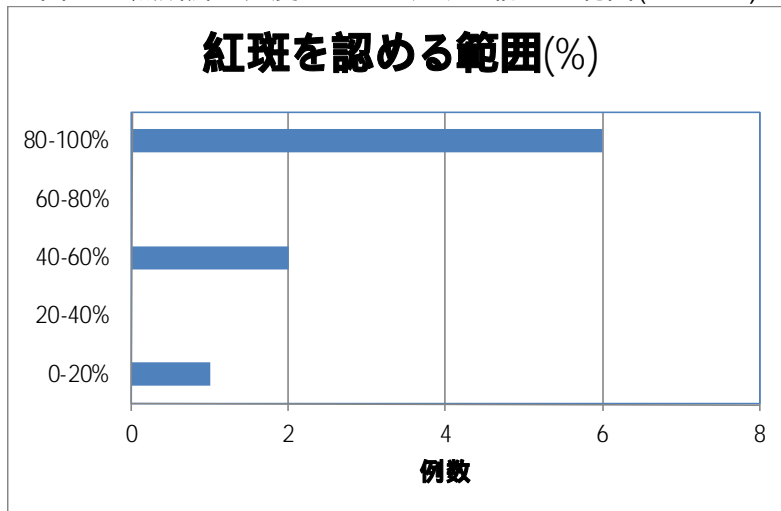


図3. 10種の症状の重症度スコア

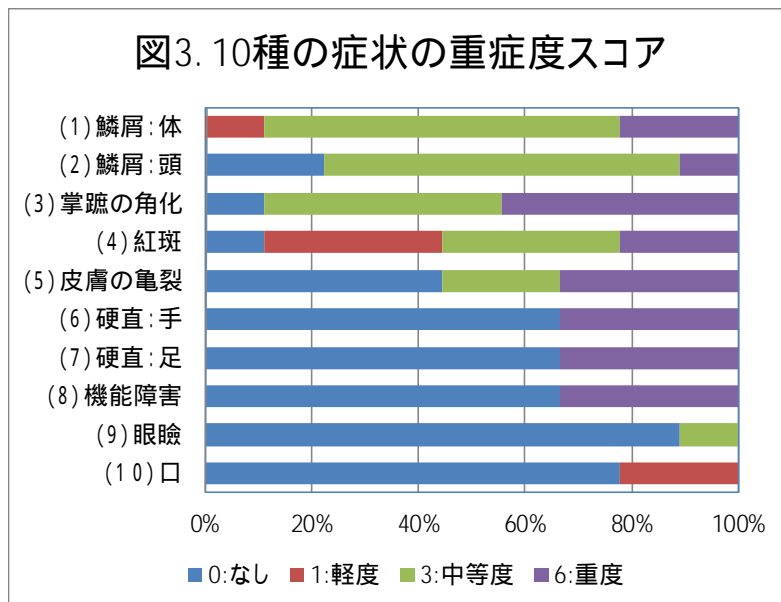
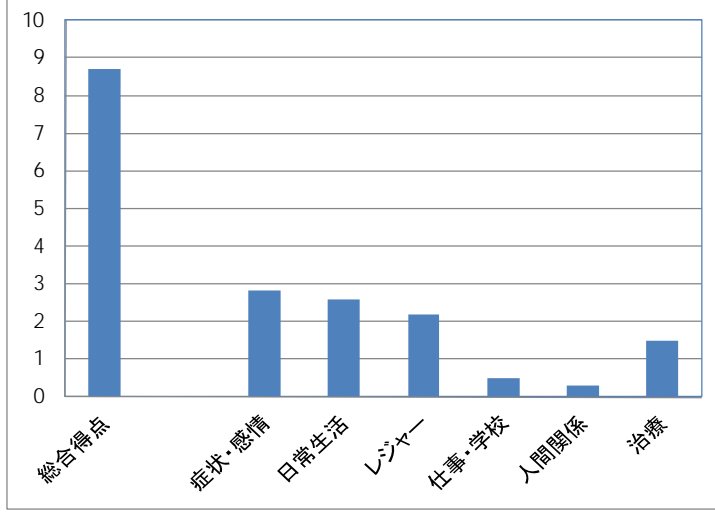




図4. 表皮融解性魚鱗癬6名のQOL(DLQI)



**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**  
**稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究**

**本邦弾性線維性仮性黄色腫患者の重症度判定ならびにガイドライン作成**

**研究分担者（平成28年4月～11月）**

**宇谷厚志 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 皮膚病態学 教授**

**研究分担者（平成28年11月～平成29年3月）**

**小池雄太 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 皮膚病態学 助教**

**研究要旨**

弾性線維性仮性黄色腫（PXE）は、弾性線維の変性、石灰化により結合組織の構築的損傷を起こし、皮膚症状、視力障害、虚血性の心・脳・消化管障害などをもたらす。本疾患は重症度が個人で大きく異なり、予後の正確な予測は困難である。そのため、全国的実態調査、さらにそれに基づいた診断基準、重症度判定基準を作成し、本邦患者の重症度の解析と国外のPXE患者との重症度、遺伝子変異を比較検討した。また診療ガイドラインの作成のため、委員を選任し、ガイドラインの草案を作成し、日本皮膚科学会へ提出した。2017年度での診療ガイドライン完成を目指す。

研究協力者

岩永 聡 長崎大学病院 皮膚科・アレルギー科 医員

大久保佑美 九州大学病院油症ダイオキシン研究診療センター 助教

**A．研究目的**

2010年度から本邦初の弾性線維性仮性黄色腫の病態調査による把握を行い、遺伝子解析を立ち上げ、2012年度に診断基準を作成した。

2014年度は、全国的疫学調査を4年ぶりに実施し、登録患者の臨床経過、また新たな患者の掘り起こしを行い、診断基準を改訂し、重症度判定基準の作成を開始したほか、診療ガイドライン作成委員を募り作成を開始した。

2015年度は、調査結果をもとに重症度判定基準を作成し、PXEは指定難病となった。

2016年度は診療ガイドラインのクリニカルクエスチョンを作成し、診療ガイドラインの草案を作成して日本皮膚科学会に提出した。

2017年度は診療ガイドラインの完成を目指す。

**B．研究方法**

PXE患者の実態調査に基づいた診療ガイドラインの完成を目指す。

2017年度まで

2010年に全国1,000以上の皮膚科、眼科、循環器科へ臨床調査個人票を送る方法で、150名弱の患者登録を行った。また新たな未登録患者の発見（年間10名程度）を目指した。

1)実態調査：皮膚・眼・心血管症状・病歴・治療を調査した。これらの病態の正確な把握に皮膚科医、眼科医、循環器科医を配置し調査項目を決定した。統計学的解析には医療統計の専門科を配置した。

2)ガイドライン作成：実態調査の解析に参加するメンバーを中心に作成委員会を発足し、クリニカルクエスチョンを作成した。それをもとに、診療ガイドラインの草案を作成し、日本皮膚科学会に提出した。

2017年度以降

1)2015年度までの実態調査（臨床経過のデータを含む）の結果をもとに皮膚科のみならず眼科、循環器科などを含めた医師が利用できる実用的ガイドライン作成を完了する。

2)臨床データによる重症度の解析、国外

患者との比較を行うことで、予防・予後の改善手段に取り組む。また、本邦患者の臨床、遺伝子変異情報を既存のデータベースへ登録する。

### （倫理面への配慮）

登録症例のプライバシーは、氏名を明記せず暗号化し、入力されたコンピュータはインターネットに接続せず、またパスワードで厳重に管理している。多施設患者登録ならびに遺伝子解析については倫理委員会の審査を受け、さらに患者より文書で同意を得てから行っている。

長崎大学で事前に審査を受けている研究は以下の通りである。

多施設患者登録システムによる、弾性線維性仮性黄色腫患者の臨床像、自然経過、予後、病因、治療の反応性の解析（平成 22 年 8 月 2 日～平成 32 年 3 月 31 日、承認番号 100802191-3）

### C . 研究結果

診断基準の改定をおこない、より平易な既述とすることで一般診療医の使用しやすいものとなった。また、スコア化により重症度を評価することで、疾患重症度判定が容易となり、全国の現状がより詳細に把握できた（別表ならびに図 1-5 参照）。

国外との比較では、本邦 PXE 患者は重症度が低い傾向が有意差をもって示された（図 6）。

ガイドライン委員を全国から選別し、ガイドライン草案を作成した。

### D . 考察

国外に比べ、本邦 PXE 患者の重症度が低いことは、注目に値する。この理由が人種差や遺伝的背景、ライフスタイルなどに起因する可能性がある。

### E . 結論

本邦 PXE 患者のデータが集積できている。そのデータを基に診療ガイドラインを完成し、さらなる追跡調査を行う。

### F . 健康危険情報

特になし。

### G . 研究発表（平成 28 年度）

#### 1. 論文発表

1. Oiso N, Okubo Y, Utani A, Kawada A: Pseudoxanthoma elasticum with peculiar acne scar of the neck: Dermoscopic features of tissue bridges as intact skin between crater-like acne scars. *J Dermatol*, 43: 454-6, 2016

2. Iwanaga A, Okubo Y, Yozaki M, Koike Y, Kuwatsuka Y, Tomimura S, Yamamoto Y, Tamura H, Ikeda S, Maemura K, Tsuiki E, Kitaoka T, Endo Y, Mishima H, Yoshiura K. I, Ogi T, Tanizaki H, Wataya-Kaneda M, Hattori T, Utani A: Analysis of clinical symptoms and ABCC6 mutations in 76 Japanese patients with pseudoxanthoma elasticum. *J Dermatol*, online, 2017

3. 佐藤之恵、原 肇秀、大久保佑美、鋤塚大、宇谷厚志：【鑑別に苦慮した皮膚病(2)】<臨床例>弾性線維性仮性黄色腫との鑑別を要した腋窩の多発性丘疹の 2 例. *皮膚病診療*, 38: 595-598, 2016

4. 宇谷厚志：弾性線維性仮性黄色腫. *皮膚科研修ノート* (佐藤伸一、藤本 学編, 診断と治療社(東京)), 2016, pp.386-387

#### 2. 学会発表

1. Oiso N, Okubo Y, Utani A, Kawada A: Severe acne scar of the neck in pseudoxanthoma elasticum: Acne as a modifier? *The 13th International Congress of Human Genetics* (2016/4/3～4/7, 京都市・京都国際会議場)

2. 岩永 聡、大久保佑美、与崎マリ子、小池雄太、鋤塚 大、富村沙織、山本洋介、池田聡司、前村浩二、築城英子、北岡 隆、田村 寛、遠藤雄一郎、三嶋博之、吉浦孝一郎、荻 朋男、谷崎英明、金田眞理、服部友保、宇谷厚志：本邦における弾性線維性仮性黄色腫 76 人の解析. *日本皮膚科学会第 328 回長崎地方会例会* (2016/4/10, 長崎市・長崎大学医学部第 1 講義室)

3. 大久保佑美、岩永聡、増山律子、荻 朋男、遠藤雄一郎、田村 寛、宇谷厚志：PXE-like syndrome の皮膚線維芽細胞で見られた石灰化. *第 23 回分子皮膚科学フォーラム* (2016/4/15～4/16, 大阪市・ホテルグランヴィア大阪)

4. 高橋美咲、福田英嗣、大谷綾子、与崎マ

- り子、宇谷厚志、大原関利章、向井秀樹：  
Pseudoxanthoma elasticum-like papillary  
dermal elastolysis の 2 例。第 32 回日本  
臨床皮膚科医会総会・臨床学術大会  
(2016/4/23～4/24, 岡山市・岡山コンベン  
ションセンター)
5. 岩永 聰、大久保佑美、與崎マリ子、宇谷  
厚志：Pseudoxanthoma elasticum-like  
papillary dermal elastolysis の 11 例。第  
115 回日本皮膚科学会総会 (2016/6/3～  
6/5, 京都市・国立京都国際会館)
6. 琴 基天、李 民、東 直行、宇谷厚志：  
弾性線維性仮性黄色腫の 1 例。日本皮膚  
科学会東京地方会第 866 回例会(四地区分  
会) (2016/6/18, 千代田区・日本大学駿  
河台病院)
7. 岩永 聰、大久保佑美、与崎マリ子、小  
池雄太、鋤塚 大、富村沙織、山本洋介、  
田村 寛、荻 朋男、宇谷厚志：日本人  
PXE 患者 76 人における臨床症状と ABCC6  
遺伝子変異。第 48 回日本結合組織学会  
学術大会 (2016/6/24～6/25, 長崎市・長  
崎大学医学部良順会館・記念講堂)
8. 大久保佑美、岩永 聰、中沢由華、荻  
朋男、田口晃弘、林 良雄、宇谷厚志：弾  
性線維性仮性黄色腫患者のナンセンス変  
異に対するリードスルー治療。第 48 回  
日本結合組織学会学術大会 (2016/6/24～  
6/25, 長崎市・長崎大学医学部良順会館・  
記念講堂)
9. 齊藤 亨、川口雅一、鈴木民夫、西勝弘、  
宇谷厚志：スライド供覧：弾性線維性仮性  
黄色腫の 1 例。日本皮膚科学会東北六県  
合同地方会第 374 回例会 (2016/7/9～  
7/10, 仙台市・仙台サンプラザ)

#### 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

## 別表 重症度分類

指定難病で医療費支援を受けることが出来るための要件

<重症度分類>

重症度分類を用いて、皮膚、眼、心・血管、消化管のうち、いずれかの病変で重症を有する症例を対象とする。

### 重症度分類

軽症	S0-1,	E0-1,	CV (Co0, Pe0-1, He0, Br0-1),	GI0
中等症	S2,	E2,	CV (Co1, Pe2, He1, Br2),	GI1
重症	S3,	E3,	CV (Co2-3, Pe3, He2-3, Br3),	GI2

### 皮膚病変 S

- S0 なし
- S1 黄白色丘疹
- S2 黄白色丘疹の癒合した局面
- S3 弛緩し垂れ下がった皮膚

### 眼病変 E

- E0 矯正視力 0.7 以上、かつ異常視野欠損なし
  - E1 矯正視力 0.7 以上、かつ異常視野欠損あり
  - E2 矯正視力 0.7 未満、0.3 以上、かつ異常視野欠損あり
  - E3 矯正視力 0.3 未満、かつ異常視野欠損あり
- 注：矯正視力、視野ともに、良好な方の眼の測定値を用いる。

### 心・血管病変 CV

#### Co) 冠動脈疾患

- Co0 狭心痛の出現なし
- Co1 激しい労作にて、狭心痛あり（負荷心電図にて異常あり。）
- Co2 軽労作にて、狭心痛あり
- Co3 心筋梗塞の発症/既往

#### Pe) 末梢動脈

- Pe0 症状なし
- Pe1 冷感やしびれ感あり 脈の触知が弱い
- Pe2 間欠性跛行あり
- Pe3 安静時疼痛や皮膚潰瘍/壊死あり

#### He) 心不全

- He0 症状なし
- He1 激しい労作にて、呼吸困難や動悸が出現する
- He2 軽労作にて、呼吸困難や動悸が出現する
- He3 安静時にも、呼吸困難や動悸が出現する

#### Br) 脳卒中

- Br0 明らかな障害が無い（介護区分：自立）
- Br1 日常の身体活動は介助なしに行える（介護区分：要支援 1-2）
- Br2 日常の身体活動に部分的な介助を要する（介護区分：要介護 1-2）
- Br3 日常の身体活動の全てに介助が必要である（介護区分：要介護 3 以上）

### 消化管病変 GI

- GI0 異常なし
- GI1 内視鏡検査を施行し粘膜下の血管異常  
または造影CTでの異常動脈網や動脈瘤などの形成あり
- GI2 上部消化管からの動脈性出血またはその既往あり

图1 重症度別皮膚病変 (人)

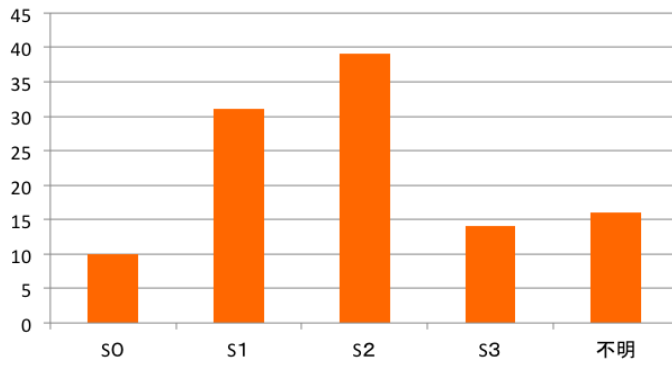


图2 重症度別眼病変

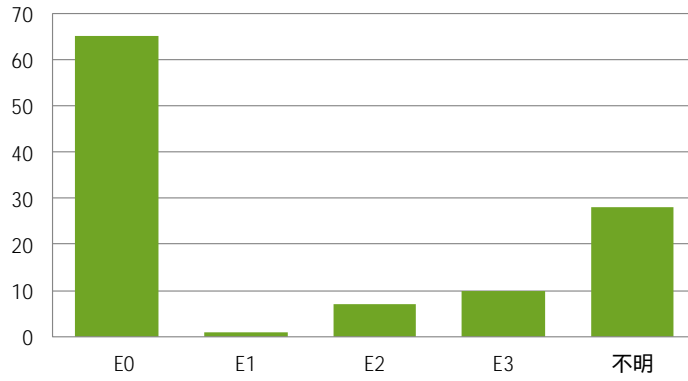


图3 重症度別心血管病変 冠動脈

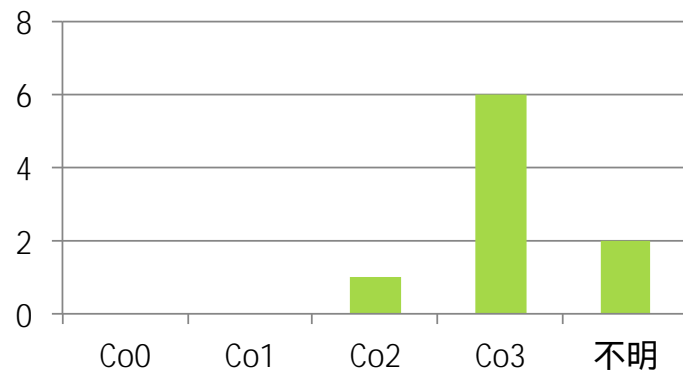


図4 重症度別心血管病変 末梢動脈

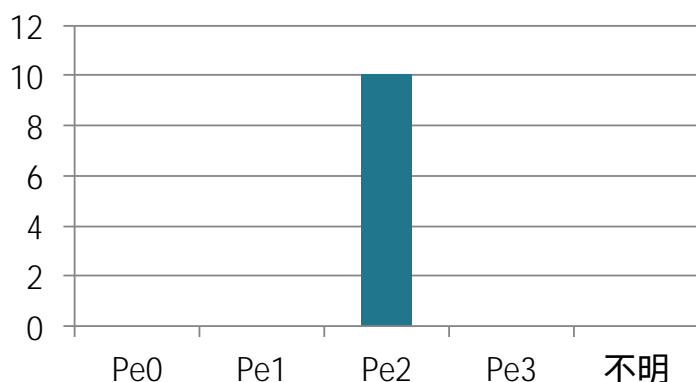


図5 重症度別心血管病変 脳卒中

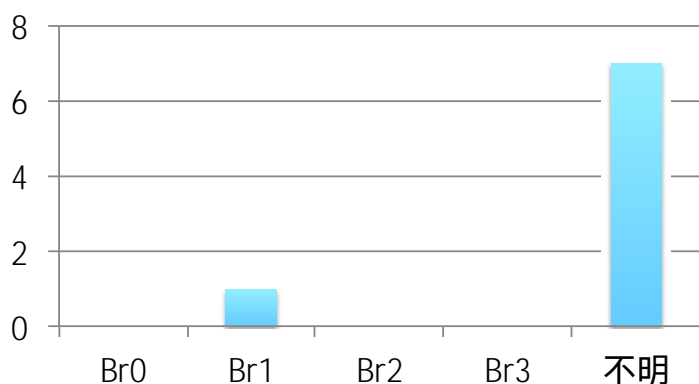


図6 本邦 PXE 患者 (75 人) と外国患者 (LOVD 登録~500 人) の比較 (H27 年度)

	Age	Skin	Eye	Vascular	Cardio	Gastro
Japanese PXE patients	53.9	0.97	1.83	0.53	0.31	0.06
Recorded in LOVD	45.4	2.17	2.29	1.26	0.30	0.09
P Value (T test)	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.824	0.393

Phenodex™ score of skin (S), eye (E), gastro (G), vascular (V) and cardio (C)  
 S0, no sign; S1, papules/bumps; S2, Plaques of coalesced papules; S3, lax and redundant skin;

E0, no sign; E1, peaud' orange; E2, angioid streaks; E3, bleeding and/or scarring;

G0, no sign; G1, bleeding must be diagnosed as related to PXE;

V0, no sign; V1, weak or absent pulses; V2, intermittent claudication; V3, vascular surgery;

C0, no sign; C1, chest pain/angina/abnormal EKG or abnormal stress test with no symptoms; C2, heart attack

**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**  
**稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究**

**眼皮膚白皮症に関する研究：診療ガイドライン最適化に向けて**

**研究分担者 鈴木民夫 山形大学医学部皮膚科学講座 教授**

**研究要旨**

2014年に発表された日本皮膚科学会眼皮膚白皮症診療ガイドラインの中では、診断基準と重症度分類について明確な記載がない。そこで、本研究班で策定した診断基準案と重症度分類案をガイドラインに盛り込んだ補遺を作成し、公表した。生活指導においては、眼科的な視点が必須であるため、眼科医と協力しながら進めた。

**A．研究目的**

眼皮膚白皮症が難病疾患に指定されたことから、2014年に公表した眼皮膚白皮症診療ガイドラインを難病申請にも役立つように最適化することを目的とする。

**B．研究方法**

ガイドライン作成委員を募り、その中でワーキング・グループを作り、まずはどのような形で最適化を行うかを議論し、その議論に基づいて、改定案を作成、そして、作成委員全員でその改定案について議論した。実際の議論は、すべて電子メールで行った。

**（倫理面への配慮）**

研究内容については山形大学医学部倫理委員会の承認を得ている。また、個人の特定がなされないように十分な配慮を行なった。

**C．研究結果**

皮膚科医3人、眼科医2人でワーキング・グループを作り、ガイドラインの最適化方法について議論した。その結果、2014年に作成した診療ガイドライン発表以降にガイドラインに引用すべき新しい文献がなく、新しい調査結果もないことから、診断基準、病型診断、重症度基準をまずは作製し、診療ガイドラインの補遺という形で公表することになった。

眼皮膚白皮症では、皮膚の紫外線に対する障害と視力障害が大きな問題となる。また、合併症を伴う症候型とメラニン合成障害による症状以外の症状を伴わない非症候型に分類されるが、症候型の一部の症例では生命予後に係る合併症が高率に発症する。そのため、生命予後、視力障害をキー

ワードにして、診断基準、病型診断、重症度基準を作製した。

ワーキング・グループで作製した案をガイドライン作成委員全員で議論し、最終案とした。そして、日本皮膚科学会雑誌（2017年2月号）に補遺として発表した。

**D．考察**

眼皮膚白皮症の診断基準を策定し、臨床的に使用しやすい様に検査値や客観的な症状の有無による重症度基準を合わせて策定し、日本皮膚科学会雑誌に公表したことにより、ガイドラインが一般皮膚科医にとっては使用しやすくなったものと思われる。

眼皮膚白皮症は稀な疾患（日本人では数万人に1人程度）であり、1人の皮膚科医が日常診療において実際の患者に接する機会は多くない。地域や担当医師による診断の格差が緩和されることが期待される。

**E．結論**

臨床的に使用しやすい診断基準、病型基準、および重症度基準を作製し、眼皮膚白皮症診療ガイドラインの補遺として発表した。

**F．健康危険情報**

特になし。

**G．研究発表（平成28年度）**

**1. 論文発表**

深井和吉、他、眼皮膚白皮症診断ガイドライン作成委員会：眼皮膚白皮症診療ガイドライン補遺、日本皮膚科学会雑誌 2017、127 巻（2）、133-135



Okamura K, et al.: Genetic analyses of oculocutaneous albinism types 2 and 4 with eight novel mutations. *J Dermatol Sci.* 81(2):140-142 (2106)

Okamura K, et al.: Behavior of melanocytes and keratinocytes in reticulate acropigmentation of Kitamura. *Pigment Cell Melanoma Res.* 29(2):243-246 (2016)

Araki Y et al.: Incontinentia pigmenti with retinal vascular anomaly and deletion of exons 4-10 in NEMO. *J Dermatol.* (2016)

Araki Y, et al.: Whole-exome sequencing confirmation of multiple MC1R variants associated with extensive freckles and red hair: Analysis of a Mongolian family. *J Dermatol Sci.* 84(2):216-219 (2016)

Iwata Y, et al.: Case of Japanese Hermansky-Pudlak syndrome patient with deeply invasive squamous cell carcinoma and multiple lesions of actinic keratosis on the face and neck. *J Dermatol.* (2016)

Yanagishita S, et al.: Dyschromatosis symmetrica hereditaria complicated by intracranial hemangiomas and Parry-Romberg syndrome. *J Dermatol.* (2016)

Ozaki S, et al.: Melanotic Malignant Melanoma in Oculocutaneous Albinism Type 4. *Acta Derm Venereol.* 97(2):287-288 (2017)

## 2.学会発表

岩田洋平、その他：Hermansky-Pudlak症候群 1 型に合併した右頬部有棘細胞癌の 1 例、第 32 回日本皮膚悪性腫瘍学会学術大会、かごしま県民交流センター、2016 年 5 月 28 日

西本周平、その他：眼皮膚白皮症 4 型の 1 例 Author：第 79 回日本皮膚科学会東京・東部支部合同学術大会、京王プラザホテル、2016 年 2 月 20 - 21 日

鈴木民夫、その他：ワールデンブルグ症候群 2E 型 (WS2E) の日本人症例、東海地方会第 275 回例会、名古屋国際会議場レセプションホール、2016 年 3 月 20 日

谷田佳世、その他：眼皮膚白皮症 2 型 (OCA2) の 1 例、宮城地方会第 373 回例会、宮城県建設産業会館、2016 年 3 月 5 日

鈴木民夫：日本人の皮膚色決定にかかわる遺伝子、北海道地方会第 405 回例会、ホテルロイトン札幌、2016 年 3 月 19 日

鈴木民夫、その他：眼皮膚白皮症 4 型 (OCA4) の 1 例、岩手地方会第 373 回例会、マリオス盛岡地域交流センター、2016 年 2 月 6 日

## 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

\* H28 分担研究報告書 別表. 白皮症ガイドライン (補遺) あり

## 眼皮膚白皮症診療ガイドライン補遺

眼皮膚白皮症は、平成 27 年より医療費助成対象疾患（指定難病）にふくまれることとなった。医療費助成を受けるにあたり、その診断基準、病型診断の診断基準および重症度基準が示されている。そこで、眼皮膚白皮症診療ガイドラインにおいても、日常診療における眼皮膚白皮症の診断・診療に役立つことを目的として、それらの基準を取り入れた。

### 1) 診断基準

臨床的に眼皮膚白皮症が明確であり、白皮症の原因遺伝子に病的変異が同定されている場合を Definite とする。臨床的に眼皮膚白皮症が明確であって、遺伝子診断は明らかではないものの、他の色素異常症が臨床的に鑑別できるものを Probable とする。以上、Definite と Probable については、眼皮膚白皮症と診断される。臨床的には眼皮膚白皮症と診断されるが、遺伝子診断ができておらず、また他の色素異常症が完全に否定できない場合を Possible とする。Possible は「眼皮膚白皮症の疑い」という扱いとなる。（表 1）（表 2）

### 2) 病型診断のカテゴリー

白皮症のうち、症候性の白皮症か否かについて明確にするための診断基準項目が追加されている。症候性の白皮症としてヘルマンスキー・パドラック症候群、チェディアック・東症候群、グリセリ症候群がこれらに含まれている。表 3 にその病型診断のための診断基準項目を、表 4 にそれぞれの疾患の診断基準をしめす。

### 3) 医療費助成のための重症度基準について

非症候性の眼皮膚白皮症では、視力 0.3 以下を基準としている。症候性眼皮膚白皮症では、明らかな合併する症候の有無による。（表 5）

表1 . 診断基準

A. 症状	
(皮膚症状) 1. 皮膚が色白であり、日焼け (tanning) をしない	1. 該当 2. 非該当 3. 不明
2. 生下時より毛髪の色調が白色、淡黄色、黄色、淡い茶色、銀灰色のいずれかである	1. 該当 2. 非該当 3. 不明
(眼症状) 3. 虹彩低色素が観察される	1. 該当 2. 非該当 3. 不明
4. 眼振が観察される	1. 該当 2. 非該当 3. 不明
B. 検査所見	
1. 眼底検査にて、眼底低色素や黄斑低形成が観察される	1. 該当 2. 非該当 3. 不明
2. 視力検査にて、矯正不可能な低視力がある	1. 該当 2. 非該当 3. 不明
C. 鑑別診断	
下記の疾病を鑑別し、除外できる。なお、除外できた疾病には、☑を記入すること	1. 除外可 2. 除外不可 3. 不明
まだら症 脱色素性母斑 尋常性白斑 炎症後脱色素斑	
D. 遺伝学的検査	
遺伝子検査の実施	1. 実施 2. 未実施
上記実施した場合、下記項目の変異がある項目について、☑を記入すること	
TYR P TYRP1 SLC45A2 SLC24A5 C10orf11	
HPS1 AP3B1 HPS3 HPS4 HPS5 HPS6 DTNBP1 BLOC1S3 PLDN AP3D1	
LYST MYO5A RAB27A MLPH	
備考	
( )	

表2 . 診断のカテゴリー

Definite: A-1, -2 と B-1 をすべて満たし、さらに A-3, -4, B-2 のいずれか 1 つ以上を満たし、C の鑑別すべき疾患を除外し、D を満たすもの
Probable: A-1, -2 と B-1 をすべて満たし、さらに A-3, -4, B-2 のいずれか 1 つ以上を満たし、C の鑑別すべき疾患を除外したもの
Possible: A-1, -2 と B-1 を満たすもの

表3 . 病型診断のための診断基準（眼皮膚白皮症のうちどの病型であるか。）

A . 眼皮膚白皮症の診断基準で、Definite か、Probable であること	1. 該当 2. 非該当 3. 不明
B . 出血傾向	
1 . 出血傾向がある場合、血液検査により血小板機能異常を認める	1. 該当 2. 非該当 3. 不明
C . 毛髪の色が銀灰色(silver-gray)の特異な光沢をしめす(下記の該当する項目にチェックを入れて下さい)	1. 該当 2. 非該当 3. 不明
1.白血球内部の巨大顆粒を認める	
2.皮膚病理組織で色素細胞に巨大メラノソームを認める	

表4 . 病型診断のカテゴリー ( 表3のAを満たし、さらに以下を満たす場合、病型を診断できる。 )

1 .ヘルマンスキー・パドラック症候群 :B - 1 を認める場合、あるいは、次のいずれかの遺伝子変異( HPS1, AP3B1, HPS3, HPS4, HPS5, HPS6, DTNBP1, BLOC1S3, PLDN, AP3D1 ) を認める
2 .チェディアック・東症候群 : 毛髪の色が銀灰色(silver-gray)の特異な光沢を呈し、C-1, -2 をともに認める場合、あるいは、LYST 遺伝子変異を認める
3 .グリセリ症候群 : 毛髪の色が銀灰色(silver-gray)の特異な光沢を呈するが、C-1, -2 をいずれも認めない場合、あるいは、次のいずれかの遺伝子変異 ( MYO5A, RAB27A, MLPH ) を認める
4 . 非症候型の眼皮膚白皮症 :B とC を共に認めない場合、あるいは、次のいずれかの遺伝子変異 ( TYR, P, TYRP1, SLC45A2, SLC24A5, C10orf11 ) を認める

表5 . 重症度を判定する基準

A . 症候型の眼皮膚白皮症 ( ヘルマンスキー・パドラック症候群、チェディアック・東症候群、グリセリ症候群 ) と診断され、以下の症状のうち少なくとも一つを満たす場合	
1 . ヘルマンスキー・パドラック症候群 ( 下記の該当する項目にチェックを入れて下さい)	1. 該当 2. 非該当 3. 不明
矯正不能な視力障害 ( 両眼視力がそれぞれ 0.3 以下 ) 血小板機能障害による出血 汎血球減少 炎症性腸疾患 肺線維症	
2 . チェディアック・東症候群 ( 下記の該当する項目にチェックを入れて下さい)	1. 該当 2. 非該当 3. 不明
急性増悪状態 ( 発熱と黄疸をともない、肝脾腫、全身のリンパ節腫脹、汎血球減少、出血傾向をきたした病態 ) 繰り返す全身感染症 神経症状 ( 歩行困難、振戦、末梢神経障害 )	
3 . グリセリ症候群 ( 下記の該当する項目にチェックを入れて下さい)	1. 該当 2. 非該当 3. 不明
てんかん 筋緊張低下 末梢神経障害 精神発育遅滞 汎血球減少 繰り返す全身感染症	

B. 非症候型の眼皮膚白皮症と診断され、さらに両側の視力がそれぞれ0.3以下であり、矯正不能である	1. 該当 2. 非該当 3. 不明
<b>判定</b>	
AあるいはBを満たす場合、重症とする	1. 該当 2. 非該当 3. 不明

**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**  
**稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究**

**遺伝性血管性浮腫に関する研究**

**研究分担者 秀 道広 広島大学大学院医歯薬保健学研究院 皮膚科学 教授**

**研究要旨**

遺伝性血管性浮腫（hereditary angioedema：HAE）は、非発作時は全く無症状でありながら突然死に至り得る重篤な浮腫が現れる疾患であり、現在我が国では唯一 C1-INH 製剤（ペリナート P<sup>®</sup>）が発作時の治療薬として有効である。今後、海外で用いられている数種類の作用機序の異なる HAE 治療薬が我が国に導入される予定にあることを受け、これらの治療薬の適切な使用法と治療体制の構築に向け、患者自身が回答する治療実態のアンケート調査を施行するとともに患者レジストリ構築のための課題を抽出した。

**A．研究目的**

HAE は、C1 インヒビター（C1 inhibitor：C1-INH）遺伝子の異常により皮下や粘膜に血管性浮腫を繰り返す疾患である。特に顔面、四肢、消化管に重篤な血管性浮腫をきたし、適切な治療がなされないと死に至ることもある疾患である。発作時の治療薬としては、現在、我が国では C1-INH 製剤（ペリナート P<sup>®</sup>）のみ使用可能である。

一方、海外では作用機序の異なる数種類の HAE 治療薬が用いられており、かつ、発作時以外の予防投与および発作時の患者自己投与の体制作りが進められている。一方、我が国では現在イカチバントを初めとする複数の HAE 治療薬の治験が開始もしくは開始に向けた準備が進行中であるが、患者数およびその重症度の実態はほとんど不明確で、発作時の自己投与も認められていない。そのため、早急に我が国での HAE の治療薬の位置付けと使用方法、患者の重症度などの患者の実態を明らかにし、医学的および社会的な側面からより良い HAE の治療体制を構築する必要がある。

**B．研究方法**

患者会、ならびに全国で HAE 診療に当たっている医師の協力を得て、患者自身が回答する HAE 患者実態調査のアンケート調査を施行した。

また、我が国に適した治療体制を構築するため、海外で使用されている患者レジス

トリ（RUDY）の状況を調査し、HAE に適したレジストリ構築に向けてその構成案を作成した。

**（倫理面への配慮）**

アンケート調査については、広島大学倫理委員会の承認を得たのち、患者ごとに研究計画書を提示しながら説明を行い、同意を得て施行した。

**C．研究結果**

HAE 患者実態調査について、平成 28 年 7 月から 11 月にかけて、アンケートを行った。アンケートの結果、HAE 患者 1 人あたり 1 年間で平均 18 回の発作があり、生活の制限や精神的な不安を感じながら日常生活を送っており、約 70% の患者が自己注射を希望していることが判明した。

HAE レジストリの構築は、患者レジストリ（RUDY）を我が国で立ち上げを行っている大阪大学の協力の元、最適な web 上で登録可能なプラットフォームを検討した。

**D．考察**

また、患者主体のアンケート調査で、患者 1 人あたりの発作回数は平均 18 回と頻回であり、多くの患者が自己注射を希望していることが明らかとなった。我が国の HAE 治療は、国際的な治療水準から比べると治療オプションが限られているため、国際標準に合わせた在宅治療を早急に導入することが必要である。

## E . 結論

我が国での国際標準と同等な HAE の治療体制の構築には、今後導入される可能性のある新規治療薬の適切な使用体制が必要となる。

## F . 健康危険情報

特になし。

## G . 研究発表 (平成 28 年度)

### 1. 論文発表

1. 秀 道広, 血管性浮腫, 皮膚科研修ノート, 診断と治療社 (東京), 275-277, 2016
2. Miyake M, Oiso N, Ishii K, Hide M, Kawada A., Angioedema associated with excessive sweating and sweat allergy, J Dermatol, in press
3. 岩本和真、秀 道広, クインケ浮腫, MB Derma, 251: 11-16, 2016
4. 岩本和真、秀 道広, 血管性浮腫の治療展望, アレルギーの臨床, 37: 143-146, 2017

### 2. 学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

1. Hide M. Burden of Chronic Spontaneous Urticaria on patients in Japan. The 41th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology. P144, 2016.12.9
2. Hide M. Histamine and LPS synergistically increase vascular hyperpermeability via tissue-factor expression. GA<sup>2</sup>LEN Global Urticaria Forum2016, 2016.12.1
3. 秀 道広 . アナフィラキシーと鑑別すべき遺伝性血管浮腫の診断と管理 . 第 33 回日本小児難治喘息・アレルギー疾患学会 . 2016.7.17
4. 秀 道広 . 慢性蕁麻疹患者を対象としたオマリズマブ日韓共同第 III 相臨床試験 (POLARIS 試験) : 膨疹と痒痒の評価項目における有効性の解析 . 第 46 回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会 .

2016.11.5(日皮アレルギー・接触皮膚炎会誌 10(4): 449)

5. 秀 道広 . 我が国の慢性蕁麻疹診療における患者の負担と課題 . 第 46 回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会 . 2016.11.5 日皮アレルギー・接触皮膚炎会誌 10(4): 379)
6. 秀 道広 . 皮膚疾患の痒みに対する抗ヒスタミン薬の役割を問い直す . 第 46 回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会 . 2016.11.6(日皮アレルギー・接触皮膚炎会誌 10(4): 372)
7. 秀 道広, 石井 香, 秀 道広 . 血管性浮腫を伴うコリン性蕁麻疹の 11 例 . 第 46 回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会 . 2016.11.6(日皮アレルギー・接触皮膚炎会誌 10(4): 447)
8. 秀 道広 . 蕁麻疹のかたち . 第 68 回日本皮膚科学会西部支部学術大会 . 2016.11.19
8. 秀 道広 . 新しい蕁麻疹ガイドラインに向けた国内外の動き . 第 68 回日本皮膚科学会山口地方会 . 2016.12.11
9. 秀 道広 . 皮膚疾患に対するアレルギー治療薬 . 日本アレルギー学会 第 3 回総合アレルギー講習会 . 2016.12.17
10. 秀 道広 . 蕁麻疹の診療ガイドライン . 第 80 回日本皮膚科学会東京支部学術大会 . 2017.2.12
11. 秀 道広 . 蕁麻疹を通して見えてきた新たな IgE の役割 . 第 80 回日本皮膚科学会東京支部学術大会 . 2017.2.12
12. 秀 道広 . アレルギー疾患における治療目標と抗ヒスタミン薬の位置づけ . 第 117 回日本皮膚科学会静岡地方会 . 2017.3.11

## 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（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書  
稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究

膿疱性乾癬の合併症(関節症)発症リスク分析  
臨床調査個人票データベースを用いて

研究分担者 黒沢美智子 順天堂大学医学部衛生学講座 准教授

## 研究要旨

本研究は研究班の症例登録事業に資することを目的に、臨床調査個人票データベースを用いて膿疱性乾癬発症初期の情報からどのような要因が数年後の関節症合併リスクを高くしているか分析した。2004～8年新規申請データ5年分を4年後までの更新データと連結させ、分析用データセットを作成した。膿疱性乾癬5年分の新規申請データは471例であったが、発症から2年以内、新規申請時の関節症発症例を除くと、4年後の更新データと連結できたのは110例、関節症発症は8例(7.3%)となった。膿疱性乾癬新規申請から4年後の関節炎発症の有無でベースライン時の特徴を比較し、関節炎発症例に尋常性乾癬既往が多いことがわかり、尋常性乾癬による関節炎発症が含まれる可能性があることが示唆された。治療についてはシクロスポリンやメトトレキサート使用で関節炎発症が多く、申請時に関節炎の症状があった可能性を否定できなかった。多重ロジスティックモデルによる分析結果から膿疱性乾癬発症初期の症状が重症であることが4年後の関節症合併に関連する要因と考えられたが、有意ではなかった。今回の分析に用いたデータセットは本データベースで利用可能な最大数であり、性別や既往歴で層別化した分析は困難であった。膿疱性乾癬の関節症合併発症のリスクは症例登録事業で300例程度を5年以上良好に追跡できれば分析可能になると思われる。

## 共同研究者

照井 正 日本大学医学部皮膚科学系皮膚科学分野 教授  
青山 裕美 川崎医科大学医学部 教授  
岩月 啓氏 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚学 教授  
池田 志孝 順天堂大学大学院医学研究科皮膚科学・アレルギー学教授  
天谷 雅行 慶応大学医学部皮膚科 教授

## A．研究目的

膿疱性乾癬の臨床調査個人票2010年の更新データ約1000例を発症からの経過年別に確認したところ、関節症合併は発症1年目2.3%、2年目2.4%、3年目10.5%、4年目11.8%と上昇していることがわかった。研究班の症例登録事業に資することを目的に、2004～2012年までの臨床調査個人票データベースを用いて膿疱性乾癬発症初期の情報から、どのような要因が数年後の関節症合併リスクを高くしているか分析する。関節炎はQOLを低下させるので、リスク因子を分析することには意義があると考えた。

## B．研究方法

膿疱性乾癬の関節症合併を分析するためには数年以上の追跡データが必要である。

そこで、2004～8年新規申請データ5年分を4年後までの更新データと連結させ、分析用データセットを作成した。そして、多重ロジスティックモデルを用いて、性・年齢を調整した上で、発症から4年後の関節症合併に膿疱性乾癬発症初期のどのような要因が影響しているか分析した。目的(従属)変数は関節症合併の有無とし、説明変数を新規申請時の情報(既往歴、各症状の重症度、発症誘因、治療、検査結果等)とした。

### (倫理面への配慮)

臨床調査個人票データベースは全て匿名化されており、研究班の分担研究者が個人を特定することはできない。

## C．研究結果

膿疱性乾癬5年分の新規申請データは

471 例であったが、発症から 2 年以内の症例に限ると 250 例、さらに新規申請時に既に関節症を発症していた症例を除くと 243 例となった。4 年後の更新データと連結できたのは 110 例と少なく、関節症発症は 8 例 (7.3%) であった (表 1)。

表 2~4 に膿疱性乾癬初回申請 4 年後の関節炎合併の有無別に比較したベースライン (初回申請) 時の特徴 (属性、経過、症状、検査値、治療) を示す。膿疱性乾癬新規申請から 4 年後に関節炎を発症していた人の特徴は女性に多く、平均年齢は 49.3 歳 ( $\pm 20.3$  歳) でなしの人よりやや低く、家族例のある症例はなしだった。発症初期の経過は軽快がやや多く、尋常性乾癬既往ありは 6 例 (75.0%) と多く、初年度に再燃ありは 0 例だった。膿疱性乾癬発症誘因は妊娠や薬剤は 0 例で誘因なしが 6 例 (75.0%) と多かった。ベースラインデータ時の症状は再悪化時の紅斑: ほぼ全身、膿疱形成: ほぼ全身、膿海あり、発熱 38 以上の割合が関節炎ありに多かった。検査値は関節炎ありで、白血球数 10000 以上、赤沈 (mm/60 分) 50 以上と高く、赤沈の平均値は関節炎ありが 60.3mm/H ( $\pm 29.6$ ) と高かった。CRP 値も関節炎ありでは 7.0 以上の割合が多く、RA 陽性割合も高かった。治療については関節炎ありで、シクロスポリンやメトトレキサート使用の割合が多かった。

表 5 に多重ロジスティックモデルによる膿疱性乾癬発症 4 年後の関節症合併リスク (症状、検査値、治療) を示す。尋常性乾癬の既往あり、紅斑: ほぼ全身、膿疱形成: ほぼ全身、白血球 10000 以上、赤沈 (mm/60 分) 50 以上、CRP 値 7.0 (mg/dl) 以上、RA 陽性のオッズ比が 2 以上と高かったが有意ではなかった。治療に関してはエトレチナートのオッズ比が 0.11 と有意に低く、メトトレキサートとシクロスポリンのオッズ比は高かったが有意ではなかった。

#### D . 考察

本研究では新規発症の膿疱性乾癬受給申請 1 年後の関節症発症割合は 111 例中 8 例 (6.7%) であった。カナダで 2006 年から行われた乾癬患者 464 例を追跡したコホート研究<sup>1)</sup>によると 8 年間の関節炎発症率は 11%、2.7%/年である。膿疱性乾癬の症例には尋常性乾癬既往ありが 46.4% 存在し (表 2)、関節

炎を発症した 8 例のうち、尋常性乾癬既往ありは 6 例 (75%)、関節炎発症がなく尋常性乾癬ありの 45 例 (44.1%) と比べて多いため、尋常性乾癬による関節炎発症の可能性があるとと思われる。

表 2~4 の結果から関節炎を発症した膿疱性乾癬患者のベースライン (初回申請) 時の特徴が示された。治療に関してシクロスポリンやメトトレキサート使用の割合が多かったのはすでに申請時に関節炎の症状があった可能性を否定できない。

表 5 の分析結果より膿疱性乾癬発症初期の症状が重症であることが 4 年後の関節症合併に関連する要因と考えられたが、有意ではなかった。治療についてはその治療法が選択された背景に考慮すべきと思われる。

今回の分析に用いた連結データは本データベースで利用可能な最大数 (限界) であり、性別や既往歴で層別化した分析は困難であった。膿疱性乾癬の関節症合併発症のリスク要因は症例登録事業で 300 例程度を 5 年以上良好に追跡できれば分析可能であると思われる。

#### E . 結論

本研究は研究班の症例登録事業に資することを目的に、臨床調査個人票データベースを用いて膿疱性乾癬発症初期の情報から、どのような要因が数年後の関節症合併リスクを高くしているか分析した。2004~8 年新規申請データ 5 年分を 4 年後までの更新データと連結させ、分析用データセットを作成した。膿疱性乾癬 5 年分の新規申請データは 471 例であったが、発症から 2 年以内、新規申請時の関節症発症例を除き、4 年後の更新データと連結できたのは 110 例、関節症発症は 8 例 (7.3%) であった。膿疱性乾癬新規申請から 4 年後の関節炎発症の有無でベースライン時の特徴を比較し、関節炎発症例に尋常性乾癬既往が多いことがわかり、尋常性乾癬による関節炎発症の可能性があると示唆された。治療については関節炎ありにシクロスポリンやメトトレキサート使用の割合が多く、申請時に関節炎の症状があった可能性を否定できない。多重ロジスティックモデルによる分析結果から膿疱性乾癬発症初期の症状が重症であることが 4 年後の関節症合併に関連する要因と考えられたが、有意ではなかった。今回の分析

に用いた連結データは本データベースで利用可能な最大数(限界)であり、性別や既往歴で層別化した分析は困難であった。膿疱性乾癬の関節症合併発症のリスクは症例登録事業で300例程度を5年以上良好に追跡できれば分析可能になると思われる。

## F. 健康危険情報

特になし。

## G. 研究発表(平成28年度)

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1. 黒沢美智子, 中村好一, 横山和仁, 北村文彦, 武藤剛, 縣俊彦, 稲葉裕: 難病医療受給者の就労割合, 第26回日本疫学会学術総会, 米子, 1/21-23, 2016.

2. 黒沢美智子, 中村好一, 横山和仁, 北村文彦, 武藤剛, 縣俊彦, 稲葉裕: 就労年齢にある難病医療受給者の平成24年度男女別就労割合. 第75回日本公衆衛生学会総会, 大阪, 10/26-28, 2016.

3. 黒沢美智子, 照井正, 青山裕美, 岩月啓氏, 池田志孝, 天谷雅行, 中村好一, 稲葉裕, 横山和仁: 膿疱性乾癬の関節症合併リスク(臨床調査個人票データベースを用いて), 第87回日本衛生学会学術総会, 宮崎, 3/26-28, 2017.

## 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

## I. 参考文献

1. Eder L, Haddad A, Rosen CF, Lee KA, Chandran V, Cook R, Gladman DD.; The Incidence and risk factors for Psoriatic Arthritis in patients with Psoriasis. *Arthritis Rheumatol.* 68:4:915-923, 2016.

表1. 膿疱性乾癬2004~2008年新規申請者の追跡1~4年後の関節炎合併症発症割合(GPP発症2年以内の症例、申請時の関節炎を除く)

年	新規申請数	発症2年以内	除申請時の関節炎	1年後更新	2年後更新	3年後更新	4年後更新
2004	90	44	41	1/25 (4.0%)	1/22 (4.5%)	1/16 (6.3%)	0/19 (0.0%)
2005	92	52	50	2/18 (11.1%)	0/10 (0.0%)	1/13 (7.7%)	0/28 (0.0%)
2006	82	47	47	0/18 (0.0%)	1/18 (5.6%)	0/23 (0.0%)	2/20 (10.0%)
2007	90	40	40	3/19 (15.8%)	1/21 (4.8%)	3/21 (14.3%)	2/15 (13.3%)
2008	117	67	65	2/40 (5.0%)	3/38 (7.9%)	3/38 (7.9%)	4/28 (14.3%)
計	471	250	243	8/120 (6.7%)	6/109 (5.5%)	8/111 (7.2%)	8/110 (7.3%)

表2 膿疱性乾癬初回申請4年後の関節炎合併の有無別に比較したベースライン(初回申請)時の特徴(属性、経過)

属性、経過	関節炎なし(102例)	関節炎あり(8例)
女性	49(48.0%)	5(62.5%)
平均年齢	54.4(±18.8)	49.3(±20.3)
家族歴あり	7(6.8%)	0(0.0%)
経過-軽快	41(40.2%)	6(75.0%)
-不変・徐々に悪化	25(24.5%)	0(0.0%)
-急速に悪化	34(33.3%)	1(12.5%)
尋常性乾癬あり	45(44.1%)	6(75.0%)
初年度再燃あり	28(27.5%)	0(0.0%)
発症誘因- 上気道感染	16(15.7%)	2(25.0%)
- 妊娠	3/49(6.1%)	0(0.0%)
- 薬剤	12(11.8%)	0(0.0%)
- なし	60(58.8%)	6(75.0%)

表3 膿疱性乾癬初回申請4年後の関節炎合併の有無別に比較したベースライン  
(初回申請)時の特徴(症状)

症状	関節炎なし(102例)	関節炎あり(8例)
紅斑(最悪化時) -ほぼ全身 -体表面積50% -一部の皮膚	63(61.8%) 21(20.6%) 4(3.9%)	7(87.5%) 0(0.0%) 1(12.5%)
膿疱形成(最悪化時) -ほぼ全身 -体表面積50% -一部の皮膚 -なし	27(26.5%) 41(40.2%) 16(15.7%) 3(2.9%)	5(62.5%) 2(25.0%) 1(12.5%) 0(0.0%)
発症誘因- 上気道感染 - 妊娠 - 薬剤 - なし	16(15.7%) 3/49(6.1%) 12(11.8%) 60(58.8%)	2(25.0%) 0(0.0%) 0(0.0%) 6(75.0%)
紅斑(最悪化時) -ほぼ全身 -体表面積50% -一部の皮膚	63(61.8%) 21(20.6%) 4(3.9%)	7(87.5%) 0(0.0%) 1(12.5%)
膿疱形成(最悪化時) -ほぼ全身 -体表面積50% -一部の皮膚 -なし	27(26.5%) 41(40.2%) 16(15.7%) 3(2.9%)	5(62.5%) 2(25.0%) 1(12.5%) 0(0.0%)
膿海(最悪化時)あり	55(53.9%)	6(75.0%)
粘膜疹(最悪化時)あり	17(16.7%)	0(0.0%)
発熱(最悪化時) -39 以上 -38~39 -38 未満 -なし	25(24.5%) 34(33.3%) 17(16.7%) 12(11.8%)	2(25.0%) 6(75.0%) 0(0.0%) 0(0.0%)

表 4 膿疱性乾癬初回申請 4 年後の関節炎合併の有無別に比較したベースライン  
(初回申請)時の特徴(症状、検査値、治療)

検査値、治療	関節炎なし(102 例)	関節炎あり(8 例)
白血球数 - 10,000 未満	45(44.1%)	2(25.0%)
- 10,000 ~ 15000	35(34.3%)	3(37.5%)
- 15,000 以上	22(21.6%)	3(37.5%)
赤沈(mm/60 分)-16 未満	20(29.4%)	0( 0.0%)
-16 ~ 50 未満	19(27.9%)	1(25.0%)
-50 以上	29(42.6%)	3(75.0%)
赤沈(mm/60 分)平均値	40.3(±31.3)	60.3(±29.6)
血清アルブミン(g/dl)		
- 3.8 以上	45(46.9%)	3(42.9%)
- 3.0 ~ 3.8 未満	28(29.2%)	3(42.9%)
- 3.0 未満	23(24.0%)	1(14.3%)
CRP(mg/dl) - 0.3 未満	16(16.0%)	0( 0.0%)
- 0.3 ~ 7.0 未満	48(48.0%)	3(37.5%)
- 7.0 以上	36(36.0%)	5(62.5%)
RA 陽性	8(11.9%)	2(40.0%)
エトレチナートあり	56(54.9%)	1(12.5%)
シクロスポリンあり	53(52.0%)	6(75.0%)
メトトレキセートあり	7( 6.2%)	2(25.0%)
副腎皮質ステロイド内服あり	29(28.4%)	2(25.0%)
副腎皮質ステロイド外用あり	94(92.5%)	7(87.5%)
活性ビタミン D3 外用あり	68(66.7%)	6(75.0%)
光線療法あり	14(13.7%)	0( 0.0%)

表5 多重ロジスティックモデルによる膿疱性乾癬発症4年後の  
関節症合併リスク(症状、検査値)

項目	Odds 比(95%CI)	p 値
尋常性乾癬なし あり	1.00 4.32(0.80-23.27)	0.089
紅斑(最悪化時)-体表面積 50%以下 -ほぼ全身	1.00 2.75(0.32-23.78)	0.357
膿疱形成(最悪化時) -体表面積 50%以下 -ほぼ全身	1.00 3.53(0.76-16.27)	0.106
膿海(最悪化時)なし あり	1.00 1.64(0.31- 8.72)	0.564
発熱(最悪化時)-39 未満 -39 以上	1.00 0.80(0.15-4.34)	0.796
白血球数- 10,000 未満 - 10,000 ~ 15000 - 15,000 以上	1.00 2.08(0.32-13.35) 2.88(0.44-18.76)	0.536
赤沈(mm/60分)-50 未満 -50 以上	1.00 3.12(0.30-32.27)	0.340
血清アルブミン(g/dl) - 3.8 以上 - 3.8 未満	1.00 1.42(0.29- 6.99)	0.667
CRP(mg/dl) - 7.0 未満 - 7.0 以上	1.00 3.48(0.73-16.74)	0.119
RA 陰性 陽性	1.00 4.92(0.54-45.27)	0.159
エトレチナートなし あり	1.00 0.11(0.01- 0.98)	0.048
シクロスポリンなし あり	1.00 2.54(0.48-13.43)	0.274
メトトレキサートなし あり	1.00 5.97(0.75-47.60)	0.091
副腎皮質ステロイド内服なしあり	1.00 0.72(0.13- 4.10)	0.709
副腎皮質ステロイド外用なし あり	1.00 0.31(0.03- 3.40)	0.338
活性ビタミン D3 外用なし あり	1.00 1.29(0.23- 7.16)	0.774

注 1) 性・年齢を調整。

**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**  
**稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究**

**稀少難治性皮膚疾患に関する医療情報提供と啓発**

**研究分担者 橋本 隆 久留米大学皮膚細胞生物学研究所 教授**

**研究要旨**

本研究の目的は、稀少難治性皮膚疾患について、患者・医療関係者・一般市民にその医療情報を提供と社会啓発をすることである。実際には、ホームページによる情報提供を行った。同時に、天疱瘡・類天疱瘡、魚鱗癬、先天性表皮水疱症の3患者会を医学的観点からサポートすると共に、市民ないし医療関係者向けの公開講座開催に関するアンケート調査を行った。この研究により臨床現場における医療の質の向上を図り、国民への研究成果の還元を促進する。

共同研究者

石井文人 久留米大学医学部皮膚科

**A．研究目的**

稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班の研究対象疾患である天疱瘡、類天疱瘡、先天性魚鱗癬様紅皮症、先天性表皮水疱症に対する社会的認知度は未だ低く、臨床症状や診断・治療法、厚生労働科学研究を含む研究成果、患者の生活環境などの情報を積極的に公開し普及させることは非常に重要である。そのため、本研究の施行は、公開講座や患者会への参加、ホームページやパンフレットにて、一般市民・患者とその家族に対して啓発活動を推進すること、地域の一般臨床医や医療従事者へ新しい医療情報を提供することに基づく教育活動を行うことなどを目的とする。

**B．研究方法**

患者や医療従事者が情報を得やすいようにホームページ掲載を継続した。また、天疱瘡、表皮水疱症、魚鱗癬の患者会について、医学的側面からのサポートを行うと共に、患者会会員からの情報収集を行った。

**（倫理面への配慮）**

久留米大学倫理委員会は、ヒトゲノム・遺伝子解析研究や遺伝子治療臨床研究の他、ヒトの生命の根幹に係る研究に関する事項を審査する「生命に関する倫理委員会」と、生命に関する倫理委員会において審議するものを除く全ての一般的な研究および医療に係る事項を審査する「医療に関する

倫理委員会」の二つの専門委員会を設置している。それぞれの委員会は、医学部教授以外に、医学部看護学科教授、倫理および法律関係の有識者によって構成されている。研究プロトコル、患者への説明文書ならびに同意書の様式等について、ヘルシンキ宣言および我が国の各倫理指針に従い、倫理的および科学的側面から審査される。本研究で実施する研究ならびに臨床試験はすでに倫理委員会により承認済みのものおよび新規に実施計画書が作成され倫理委員会による審査を受けるものからなる。本研究では、すべての研究は「ヘルシンキ宣言」ならびに「臨床研究に関する倫理指針」を遵守して実施される。研究代表者がすべての患者に対して、事前に本研究の意義、目的、方法、予測される結果、被験者が被るおそれのある不利益、個人情報保護の方法、試料の保存および使用方法、遺伝カウンセリングの利用に関する情報などについて記載した文書を交付して、十分な説明を行った上で自由意思に基づく文書による同意（インフォームドコンセント）を受けてから、試料などの提供を受ける。また、試験開始後も、学内に設置された臨床試験監査委員会による監査が実施され、倫理委員会により承認された実施計画書にもとづいた試験が実施されているかチェックされる体制が確立している。これまでに「自己免疫性水疱症の遺伝子解析研



究」(久留米大学研究番号 127)について久留米大学倫理委員会の承認を得ている。

### C . 研究結果

平成 28 年 4 月 24 日に福岡県福岡市で開催された「第 6 回 天疱瘡・類天疱瘡友の会学習会」に参加した。また天疱瘡・類天疱瘡友の会ホームページの情報更新を行った。それ以外に魚鱗癬及び先天性表皮水疱症の患者会に公開講座やその他要望及びアンケートの回答を依頼した。

### D . 考察

本研究では、ホームページ・パンフレット継続により、医療従事者、患者、一般市民、マスコミなどに医療情報の提供を続けた。また、該当する疾患の患者会を医学的にサポートできた。また、それらの患者会に対して行ったアンケートにより、今後、行う公開講座への要望や提案を得た。これらの結果をまとめて、次年度から、医療従事者、患者、一般市民、マスコミなどを対象に、各種の公開講座を行う予定である。

### E . 結論

医療情報提供と社会啓発活動により、希少難治性皮膚疾患に対する国民・患者・医療従事者の理解や協力が得られ、各疾患の調査・研究の発展が期待される。

### F . 健康危険情報

特になし。

### G . 研究発表(平成 28 年度)

#### 1.論文発表

- 1.Namba C, Tohyama M, Hanakawa Y, Murakami M, Shirakata Y, Matsumoto T, Suemori K, Ishii N, Hashimoto T, Sayama K: Paraneoplastic pemphigus associated with fatal bronchiolitis obliterans and intractable mucosal erosions: Treatment with cyclosporine in addition to steroid, rituximab and IVIG. J Dermatol 43(4):419-422, 2016.
- 2.Sato-Shibuya M, Dainichi T, Egawa G, Honda T, Otsuka A, Hashimoto T, Miyachi Y, Kabashima K: Case with Brunsting-Perry-like localized

- subepidermal blister formations and IgG antibodies against unidentified basement membrane zone antigen. J Dermatol 43(4):426-428, 2016.
3. 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 autoantibodies against desmoglein 3 and desmocollin 3. J Dermatol 43(4):429-431, 2016.
4. Hashimoto T, Hirako Y, Tsuruta D: 4 integrin in hereditary and acquired mucocutaneous diseases. Exp Dermatol 25(4):267-268, 2016.
5. Arakawa M, Ohata C, Tsuruta D, Ishii N, Sogame R, Nakama T, Yasumoto S, Yokoyama Y, Takeishi E, Hashimoto T: A severe and prolonged case of pemphigoid gestationis successfully treated with combination therapies. Br J Dermatol 174(4):925-927, 2016.
6. Maki N, Demitsu T, Umemoto N, Nagashima K, Nakamura T, Kakura M, Nakamura S, Yamada T, Ishii N, Hashimoto T: Possible paraneoplastic syndrome case of bullous pemphigoid with immunoglobulin G anti-BP180 C-terminal domain antibodies associated with psoriasis and primary macroglobulinemia. J Dermatol 43(5):571-574, 2016.
7. Nishikawa R, Takahashi H, Matsuda M, Imaoka K, Ogawa M, Teye K, Tsuchisaka A, Koga H, Komorowski L, Probst C, Hachiya T, Fritzler M, Ishii N, Ohata C, Furumura M, Krol P. R, Muro Y, Morita E, Hashimoto T: Anti-early endosome antigen 1 autoantibodies were detected in a pemphigus-like patient but not in the majority of pemphigus diseases. Exp Dermatol 25(5):368-574, 2016.
8. Teye K, Suga Y, Numata S, Soejima M, Ishii N, Krol RP, Ohata C, Matsuda M, Honma M, Ishida-Yamamoto A, Hamada T, Koda Y, Hashimoto T: A founder deletion of corneodesmosin

- gene is prevalent in Japanese patients with peeling skin disease: identification of 2 new cases. *J Dermatol Sci* 82(2):134-137, 2016.
9. 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* 55(6):657-665, 2016.
  10. Hayakawa T, Teye K, Hachiya T, Uehara R, Hashiguchi M, Kawakami T, Li X, Tsuchisaka A, Ohara K, Sogame R, Koga H, Hamada T, Ohata C, Furumura M, Ishii N, Fukano H, Shimozato K, Hashimoto T: Clinical and immunological profiles of anti-BP230-type bullous pemphigoid: Restriction of epitopes to C-terminal domain of BP230 shown by novel ELISAs of BP230-domain specific recombinant proteins. *Eur J Dermatol* 26(2):155-163, 2016.
  11. Dainichi T, Hayden MS, Park SG, Oh H, Seeley JJ, Grinberg-Bleyer Y, Beck KM, Miyachi Y, Kabashima K, Hashimoto T, Ghosh S: PDK1 Is a Regulator of Epidermal Differentiation that Activates and Organizes Asymmetric Cell Division. *Cell Rep* 15(8):1615-1623, 2016.
  12. Imanishi A, Imanishi H, Hiroyasu S, Ozawa T, Koga H, Ishii N, Kitajima Y, Hashimoto T, Tsuruta D: Anti-BP180-type mucous membrane pemphigoid immunoglobulin G shows heterogeneity of internalization of BP180/collagen XVII into keratinocyte cytoplasm. *Med Mol Morphol* 49(2):89-97, 2016.
  13. Geller S, Gat A, Zeeli T, Schmidt E, Ishii N, Hashimoto T, Zillikens D, Sprecher E: A refractory, cutaneous, subepidermal bullous disease. *Clin Exp Dermatol* 41(5):573-575, 2016.
  14. Teye K, Numata S, Ohzono A, Ohyama B, Tsuchisaka A, Koga H, Hachiya T, Tsuruta D, Ishii N, Hashimoto T: Establishment of IgA ELISAs of mammalian recombinant proteins of human desmogleins 1-3. *J Dermatol Sci* 83(1):75-77, 2016.
  15. Inoue-Nishimoto T, Hanafusa T, Hirohata A, Mabuchi-Kiyohara E, Mizoguchi N, Matsumoto K, Ishii N, Hashimoto T, Ikegami R: IgG/IgA Pemphigus representing Pemphigus vegetans caused by low titers of IgG and IgA antibodies to desmoglein 3 and IgA antibodies to desmoglein 3. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 30(7):1229-1231, 2016.
  16. Li X, Qian H, Sogame R, Hirako Y, Tsuruta D, Ishii N, Koga H, Tsuchisaka A, Jin Z, Tsubota K, Fukumoto A, Sotozono C, Kinoshita S, Hashimoto T: Integrin 4 is a major target antigen in pure ocular mucous membrane pemphigoid. *Eur J Dermatol* 26(3):247-253, 2016.
  17. Winge MC, Ohyama B, Dey CN, Boxer LM, Li W, Ehsani-Chimeh N, Truong AK, Wu D, Armstrong AW, Makino T, Davidson M, Starcevic D, Kislat A, Nguyen NT, Hashimoto T, Homey B, Khavari PA, Bradley M, Waterman EA, Marinkovich MP: RAC1 activation drives pathologic interactions between the epidermis and immune cells. *J Clin Invest* 126(7):2661-2677, 2016.
  18. Numata S, Teye K, Krol RP., Okamoto Y, Hashikawa K, Matsuda M, Fortugno P, Di Zenzo G, Castiglia D, Zambruno G, Hamada T, Hashimoto T: A compound synonymous mutation c.474G>A with p.Arg578X mutation in SPINK5 causes splicing disorder and mild phenotype in Netherton syndrome. *Exp Dermatol* 25(7):568-570, 2016.
  19. Hashimoto T, Jin Z, Ishii N: Clinical and immunological studies for 105 Japanese seropositive patients of epidermolysis bullosa acquisita examined at Kurume University. *Expert Rev Clin Immunol*

- 12(8):895-902, 2016.
20. Witte M, Koga H, Hashimoto T, Ludwig RJ, Bieber K: Discovering potential drug-targets for personalized treatment of autoimmune disorders - what we learn from Epidermolysis bullosa acquisita. *Expert Opin Ther* 20(8):985-998, 2016.
  21. Otsuka Y, Ueno T, Kaneko A, Ito M, Osada S, Funasaka Y, Teye K, Ishii N, Hashimoto T, Kawana S: Case of paraneoplastic pemphigus with immunoglobulin (Ig)G and IgA antibodies to various antigens. *J Dermatol* 43(8):944-946, 2016.
  22. Numata S, Teye K, Karashima T, Matsuda M, Hamada T, Hashimoto T: Functional study of TGM1 missense mutations in autosomal recessive congenital ichthyosis. *Exp Dermatol* 25(8):657-659, 2016.
  23. Hashimoto T: Collaboration between dermatologists and dentists in autoimmune bullous diseases and IgA antibodies in pemphigus. *Br J Dermatol* 175 (1):15-16, 2016.
  24. Teye K, Numata S, Ishii N, Krol RP, Tsuchisaka A, Hamada T, Koga H, Karashima T, Ohata C, Tsuruta D, Saya H, Haftek M, Hashimoto T: Isolation of all CD44 Transcripts in Human Epidermis and Regulation of their Expression by various Agents. *Plos One* 11(8):e0160952, 2016.
  25. Hashimoto T, Tsuruta D, Yasukochi A, Imanishi H, Sekine H, Fujita T, Wanibuchi H, Gi M, Karpati S, Sitaru C, Zone JJ, Endo D, Abe S, Nishino T, Koji T, Ishii N: Granular C3 dermatosis. *Acta Derm Venereol* 96(6):748-753, 2016.
  26. Yasukochi A, Teye K, Ishii N, Hashimoto T: Clinical and Immunological Study of 332 Japanese Patients Tentatively Diagnosed as Anti-BP180-type Mucous Membrane Pemphigoid: A Novel BP180 C-terminal Domain Enzyme-linked Immunosorbent Assay. *Acta Derm Venereol* 96(6):762-767, 2016.
  27. Ikawa T, Tada Y, Ohnishi T, Miyagaki T, Watanabe R, Ishii N, Hashimoto T, Watanabe S: Bullous Pemphigoid with Immunoglobulin G anti-LAD-1 Antibodies without Evident Erythema and Eosinophil Infiltration. *Acta Derm Venereol* 96(6):832-833, 2016.
  28. Oyama N, Matsuda M, Hamada T, Numata S, Teye K, Hashimoto T, Hasegawa M: Two novel missense mutations of STS gene underlie X-linked recessive ichthyosis: understanding of the mutational and structural spectrum. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 30(9):1629-1631, 2016.
  29. Florea F, Koch M, Hashimoto T, Sitaru C: Autoimmunity against laminins. *Clin Immunol* 170:39-52, 2016.
  30. Kanwar AJ, Vinay K, Sawatkar GU, Dogra S, Minz RW, Ishii N, Hashimoto T: Clinical and immunological study of mucous membrane pemphigoid in a cohort of Indian patients. *Int J Dermatol* 55(10):e557-e561, 2016.
  31. Yamase A, Kono K, Ishii N, Hashimoto T, Saeki H: An autoimmune bullous dermatosis with clinical, histopathological, and immunological features of bullous pemphigoid and epidermolysis bullosa acquisita in an adult. *Br J Dermatol* 175(4):790-793, 2016.
  32. Kawano H, Kayama H, Nakama T, Hashimoto T, Umemoto E, Takeda K: IL-10-producing lung interstitial macrophages prevent neutrophilic asthma. *Int Immunol* 28(10):489-501, 2016.
  33. Inoue T, Yagami A, Iwata Y, Ishii N, Hashimoto T, Matsunaga K: Mucous membrane pemphigoid reactive only with BP230. *J Dermatol* 43(10):1228-1229, 2016.
  34. Hashimoto T, Tsuruta D, Koga H,

- Fukuda S, Ohyama B, Komai A, Karashima T, Ohata C, Teye K, Ishii N: Summary of results of serological tests and diagnoses for 4774 cases of various autoimmune bullous diseases consulted to Kurume University. *Br J Dermatol* 175(5):953-965, 2016.
35. Tomida E, Kato Y, Ozawa H, Hasegawa H, Ishii N, Hashimoto T, Akiyama M: Causative drug detection by drug-induced lymphocyte stimulation test in drug-induced linear IgA bullous dermatosis. *Br J Dermatol* 175(5):1106-1108, 2016.
36. Adachi A, Komine M, Suzuki M, Murata S, Hirano T, Ishii N, Hashimoto T, Ohtsuka M: Oral Colchicine Monotherapy for Epidermolysis Bullosa Acquisita: Mechanism of Action and Efficacy. *J Dermatol* 43(11):1389-1391, 2016.
37. Koga H, Recke A, Vidarsson G, Pas HH, Jonkman MF, Hashimoto T, Kasprick A, Ghorbanalipoor S, Tenor H, Zillikens D, Ludwig RJ: PDE4 inhibition as potential treatment of epidermolysis bullosa acquisita. *J Invest Dermatol* 136(11):2211-2220, 2016.
38. Irie H, Dainichi T, Fujita M, Endo Y, Fujisawa A, Tanioka M, Ishii N, Hashimoto T, Kabashima K, Miyachi Y: Anti-BP180 mucous membrane pemphigoid associated with acquired hemophilia A in a patient who suffered from life-threatening mucosal bleeding. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 30(12):e199-e201, 2016.
39. Męcińska-Jundziłł K, Hashimoto T, Kowalewski C, Woźniak K, Ishii N, Czajkowski R: Discrepancies among clinical, histological and immunological findings in IgA pemphigus: a case report and literature survey. *Postepy Dermatol Alergol* 33(6):480-484, 2016.
40. García-Díez I, Martínez-Escala ME, Ishii N, Hashimoto T, Mascaró Galy JM, Pujol RM, Herrero-González JE: Usefulness of a Simple Immunohistochemical Staining Technique to Differentiate Anti-p200 Pemphigoid From Other Autoimmune Blistering Diseases: A Report of 2 Cases. *Actas Dermosifiliogr* 108(1):e1-e5, 2017.
41. Kieny A, Hashimoto T, Ishii N, Antal MC, Boehm N, Lipsker D: Granular pemphigus-like IgM deposition around keratinocytes in a patient with Waldenström's macroglobulinaemia: a so far unreported finding. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 31(1):e47-e49, 2017.
42. Wijayanti A, Zhao CY, Boettiger D, Chiang YZ, Ishii N, Hashimoto T, Murrell DF: The Reliability, Validity and Responsiveness of Two Disease Scores (BPDAL and ABSIS) for Bullous Pemphigoid: Which One to Use? *Acta Derm Venereol* 96(7):24-31, 2017.
43. Amagai M, Ikeda S, Hashimoto T, Mizuashi M, Fujisawa A, Ihn H, Matsuzaki Y, Ohtsuka M, Fujiwara H, Furuta J, Tago O, Yamagami J, Tanikawa A, Uhara H, Morita A, Nakanishi G, Tani M, Aoyama Y, Makino E, Muto M, Manabe M, Konno T, Murata S, Izaki S, Watanabe H, Yamaguchi Y, Matsukura S, Seishima M, Habe K, Yoshida Y, Kaneko S, Shindo H, Nakajima K, Kanekura T, Takahashi K, Kitajima Y, Hashimoto K; Bullous Pemphigoid Study Group: A randomized double-blind trial of intravenous immunoglobulin for bullous pemphigoid. *J Dermatol Sci* 85(2):77-84, 2017.
44. Hashimoto T, Tsuruta D, Ishii N: IgE autoantibodies in bullous pemphigoid detected by IgE ELISAs and perspectives. *JAMA Dermatol* 153(1):15-17, 2017.
45. Hashimoto T, Teye K, Ishii N:

- Clinical and immunological studies of 49 cases of various types of intercellular IgA dermatosis and 13 cases of classical subcorneal pustular dermatosis examined at Kurume University. *Br J Dermatol* 176(1):168-175, 2017.
46. Sawamura S, Kajihara I, Makino K, Makino T, Fukushima S, Jinnin M, Oyama B, Hashimoto T, Ihn H: Systemic lupus erythematosus associated with myasthenia gravis, pemphigus foliaceus and chronic thyroiditis after thymectomy. *Australas J Dermatol*. 2016 Jun 7. doi: 10.1111/ajd.12510. [Epub ahead of print].
47. Hashimoto T, Ohzono A, Teye K, Numata S, Hiroyasu S, Tsuruta D, Hachiya T, Kuroda K, Hashiguchi M, Kawakami T, Ishii N: Detection of IgE autoantibodies to BP180 and BP230 and their relationship to clinical features in bullous pemphigoid. *Br J Dermatol*. 2016 Oct 7. doi: 10.1111/bjd.15114. [Epub ahead of print].
48. Kawahira H, Higashi Y, Matsuoka A, Fujii K, Ishii N, Hashimoto T, Kanekura T: Pyodermatitis vegetans with antibodies to bullous pemphigoid antigen 180. *J Dermatol*. 2016 Dec 3. doi: 10.1111/1346-8138.13703. [Epub ahead of print].
49. Orime M, Tomiyama K, Hashidate H, Yoshida S, Hokari S, Tsuda A, Yokoyama H, Narita JI, Uchida Y, Kanekura T, Abe R, Ishii N, Hashimoto T, Kawai K: Non-paraneoplastic autoimmune subepidermal bullous disease associated with fatal bronchiolitis obliterans. *J Dermatol*. 2016 Dec 3. doi: 10.1111/1346-8138.13706. [Epub ahead of print].
50. Nomura H, Mukai M, Niimi Y, Egami S, Yokoyama T, Sugiura M, Inazumi T, Ishii N, Hashimoto T: Coexistence of acquired perforating dermatosis and bullous pemphigoid: three cases. *Eur J Dermatol*. 2016 Dec 22. doi: 10.1684/ejd.2016.2944. [Epub ahead of print].
51. Hayakawa T, Hirako Y, Teye K, Tsuchisaka A, Koga H, Ishii N, Karashima T, Kaneda M, Oyu Y, Tateishi C, Sugawara K, Yonamine A, Shinkuma S, Shimizu H, Fukano H, Shimozato K, Nguyen NT, Marinkovich MP, Tsuruta D, Hashimoto T: Unique mouse monoclonal antibodies reactive with maturation-related epitopes on type VII collagen. *Exp Dermatol*. 2017 Jan 23. doi: 10.1111/exd.13306. [Epub ahead of print].
52. Teye K, Numata S, Krol RP, Ishii N, Matsuda M, Lee JB, Hamada T, Hashimoto T: Prevalence of filaggrin gene mutations in patients with atopic dermatitis and ichthyosis vulgaris in Kyushu area of Japan and South Korea. *J Dermatol Sci*. 2017 Jan 22. pii: S0923-1811(16)30846-5. doi: 10.1016/j.jdermsci.2017.01.009. [Epub ahead of print].
53. Hashimoto T: Induced autoimmune bullous diseases. *Br J Dermatol*, 2016 in press.
54. Hashimoto T, Teye K, Numata S, Suga Y, Hamada T, Ishii N: Detection of SERPINB7 mutation can distinguish Nagashima-type palmoplantar keratoderma from other keratodermas with palmoplantar lesions. *Clin Exp Dermatol*, 2016 in press.
55. Yasuda H, Kanazawa N, Matsuda M, Hamada T, Furumura M, Hashimoto T, Nakama T, Furukawa F: A case of Hailey-Hailey disease with a novel nonsense mutation in the ATP2C1 gene. *Ann Dermatol*, 2016 in press.
56. Koga H, Ishii N, Hashimoto T, Nakama T: A case of shift from linear IgA bullous dermatosis (LABD) to pemphigus herpetiformis (PH) for a short period of time. *J Dermatol*, 2016 in press.
57. Bunimovich YL, Teye K, Ishii N, Ho

- J, Hashimoto T, Patton TJ: IgG/IgA Pemphigus with Autoantibodies to Desmoglein 1 and Desmocollin 3, and Associated Lung Cancer. *J Clin Cosmet Dermatol* 1(1): doi <http://dx.doi.org/10.16966/jccd.102>, 2016 in press.
58. Hashimoto T, Mizoguchi A: IL10-producing B-cells in autoimmune bullous diseases. *Br J Dermatol*, 2017 in press.
59. Aizawa N, Asahina A, Ishii N, Hashimoto T, Nakagawa H: The nose as a predilection site of pemphigus. *Clin Exp Dermatol*, 2017 in press.
60. Ohashi M, Takagi H, Mizutani Y, Seishima M, Koga H, Hashimoto T: A case of pemphigoid with IgG autoantibodies to the  $\alpha 3$  subunit of laminin 332 associated with psoriasis vulgaris. *Eur J Dermatol*, 2017 in press.
61. Tani S, Ishii N, Hashimoto T, Tsujioka K: Bullous pemphigoid arising in a patient with acquired perforating dermatosis. *Clin Exp Dermatol*, 2017 in press.
62. Okahashi K, Oiso N, Ishii N, Sato M, Uchida S, Matsuda H, Kitano M, Hida J, Kawai S, Sano A, Hashimoto T, Kawada A: Paraneoplastic pemphigus associated with Castleman disease: Progression from mucous to mucocutaneous lesions with epitope-spreading phenomena, *Br J Dermatol*, 2017 in press.
2. 学会発表  
(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)
1. 沼田早苗、Kwesi Teye、Krol Rafal、夏秋洋平、大畑千佳、名嘉眞武国、橋本隆 アトピー性皮膚炎患者由来 iPS 細胞を用いた病態解析および治療法の研究 第 115 回日本皮膚科学会総会(平成 28 年 6 月 3 日~5 日、京都)
  2. Kwesi Teye、須賀康、沼田早苗、副島美貴子、石井文人、本間大、山本明美、濱田尚宏、神田芳郎、橋本隆 SNP 解析により peeling skin disease における corneodesmosin 遺伝子の広範囲欠失が創始者効果によることが明らかとなった他 第 31 回角化症研究会(平成 28 年 7 月 30 日、東京)
  3. 橋本隆 第 30 回表皮細胞研究会(平成 28 年 11 月 11 日~13 日、青森)
  4. 角田孝彦、矢口順子、佐藤文子、泉健太郎、西江渉、橋本隆 DPP 4 阻害剤によると思われる類天疱瘡の 3 例 他 第 38 回水疱症研究会(平成 28 年 11 月 26 日~27 日、埼玉)
- 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（難治性疾患政策研究事業）**  
**分担研究報告書**  
**稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究**

**稀少難治性皮膚疾患の克服推進に向けた生体試料バンクの運営事業**

**研究分担者 武藤正彦 山口大学 名誉教授**

**研究要旨**

平成 21 年度に厚生労働科学研究費補助金を得て設立した生体試料バンク事業では、指定難病になっている稀少難治性皮膚疾患 9 疾患（天疱瘡、膿疱性乾癬（汎発型）、表皮水疱症、先天性魚鱗癬、神経線維腫症、色素性乾皮症、結節性硬化症、類天疱瘡（後天性表皮水疱症を含む）、弾性線維性仮性黄色腫）に関する生体試料（DNA）の集積を現在に至るまで継続して管理・運営を行ってきた。生体試料は国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所資源バンク（難病バンク）に寄託されており、本研究班班員および班外の研究者から生体試料の分譲申請がなされれば、審査・承認の手続を経た後、無償分譲し、その研究成果は診療ガイドラインの最適化などに供している。

**共同研究者**

秋山真志 名古屋大学大学院医学系研究科  
皮膚病態学分野 教授  
天谷雅行 慶應義塾大学医学部  
皮膚科 教授  
池田志孝 順天堂大学医学部皮膚科教授  
石河 晃 東邦大学医学部皮膚科学講座  
教授  
岩月啓氏 岡山大学大学院医歯薬学総合研  
究科皮膚科学分野 教授  
宇谷厚志 長崎大学大学院医歯薬学総合研  
究科皮膚病態学  
分野 教授  
金田真理 大阪大学大学院医学系研究科皮  
膚科学分野 講師  
清水 宏 北海道大学大学院医学研究科皮  
膚科学分野 教授  
下村 裕 山口大学大学院医学系研究科皮  
膚科学分野 教授  
新関寛徳 国立成育医療研究  
センター 皮膚科医長  
  
錦織千佳子 神戸大学大学院医学  
研究科皮膚科学分野  
教授  
橋本 隆 久留米大学皮膚細胞生物  
学研究所 教授  
松山晃文 医薬基盤・健康・栄養研究所難  
病研究資源バンク  
山西清文 兵庫医科大学皮膚科学  
主任教授

**A．研究目的**

難病指定になっている 9 種類の稀少難治性皮膚疾患（天疱瘡、膿疱性乾癬（汎発型）、表皮水疱症、先天性魚鱗癬、神経線維腫症、色素性乾皮症、結節性硬化症、類天疱瘡（後天性表皮水疱症を含む）、弾性線維性仮性黄色腫）を生体試料収集のための研究対象疾患（以下、当該 9 疾患と略す）として、全国レベルで多施設共同研究の形をとり、持続可能な生体試料バンクの管理・運営を行っていくことを目的とする。

**B．研究方法**

生体試料を集積するためのネットワークシステムは、平成 21 年度厚生労働科学研究費補助金の助成により構築した（アドレス：<http://www.bsbank.jp>）。本研究班に参加している各々の研究機関から寄託された生体試料（DNA）は、国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所難病研究資源バンク（難病バンク）との共同事業として推し進め、研究者（本研究班内および班外）から生体試料の使用申請が出されれば、本研究班内に設置された生体試料提供管理委員会で審議し妥当と判断されれば、先方当事者との間で契約締結後、当該生体試料を無償分譲することにした。この際、両当事者間における知的財産権の保護にも留意した。

**（倫理面への配慮）**

研究課題名：稀少難治性皮膚疾患克服の

ための生体試料の収集に関する研究。山口大学医学部附属病院において、上記課題名にて倫理審査を受け、承認を得ている（H23-33-4）。なお、多施設共同研究の体制をとるので関連する研究機関でも各々承認を得ている。

### C . 研究結果

当該9疾患に係る生体試料(DNA)の内訳は、天疱瘡6検体、膿疱性乾癬5検体、色素性乾皮症7検体、表皮水疱症(単純型)3検体、先天性魚鱗癬(先天性魚鱗癬様紅皮症)4検体、神経線維腫症(I型)3検体、結節性硬化症1検体、類天疱瘡5検体、であり、弾性線維性仮性黄色腫に関しては収集できていない。生体試料の品質を維持するために、原因遺伝子が同定されているものについては、当該遺伝子の変異情報を付与するように努めた。また、生体試料の補充作業も必要になるので、患者からの同意を得られたものについては余剰検体を再度収集し、難病バンクからの追加要請に対応できるように配慮した。

生体試料分科会が管理しているホームページに関して、生体試料に係る医療情報データベースおよび班員の研究業績の更新を行った。

### D . 考察

本研究班が運用している生体試料バンクは、高品質を維持した生体試料を作成し提供することを当初から企画し、正確な臨床型(表現型)を記載する、できる限り家系情報を付与しておく、を心がけてきた。

ゲノム情報を活用した政策医療への国民の期待が高まりつつある。膿疱性乾癬(汎発型)では、その原因遺伝子であるIL36RN遺伝子の変異情報の記載が臨床個人調査票および診療ガイドラインになされた。研究成果の社会への還元につながった好例といえる。稀少疾患であるがゆえに、大量の生体試料を収集することはできないが、当該9疾患に加えて収集すべき疾患の種類を増やし

ていき、診断・治療の質の向上および医療費の最適化に貢献していく予定である。

### E . 結論

当該9疾患を軸にして、難治性疾患政策研究事業の推進の基盤整備としての持続可能なバンク事業を目指して、今後も生体試料の収集および分譲業務など管理・運営に努めていく予定である。

### F . 健康危険情報

特になし。

### G . 研究発表(平成28年度)

論文発表

1. Muto M.: Immunogenetic approach to psoriasis. Bull Yamaguchi Medical School. 63:35-40, 2016.
2. 山口道也、中野純二、岡田悠、松山法道、武藤正彦: 難治性粘膜皮膚型尋常性天疱瘡。皮膚病診療、38:1077-1080, 2016.

学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

1. Muto M, Naniwa K., Matsumoto K.: The risk of coronary artery disease in psoriasis is not associated with HLA-C\*06:02. Asia-Pacific Combined Dermatology Research Conference, August 25-28, 2016, Noosa, Australia.

### 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（難治性疾患政策研究事業）**  
**分担研究報告書**  
**稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究**

**ガイドライン最適化に伴うゲノム解析**

**研究分担者 下村 裕 新潟大学 大学院医歯学総合研究科 准教授**

**研究要旨**

本研究では、日本人における天疱瘡をはじめとする稀少難治性皮膚疾患の発症に関与する遺伝的背景を明らかにすることを通じ、ガイドラインの最適化に貢献することを目的とする。平成 28 年度は、48 名の天疱瘡の患者試料を用いてゲノム解析を行い、過去に解析を施行した患者のデータと合わせて統計学的検討を行った。

**A . 研究目的**

日本人における天疱瘡や類天疱瘡などの多因子疾患の発症に関与する遺伝的背景の検索はほとんど行われていない。近年の分子遺伝学の進歩には目覚ましいものがあり、遺伝子型に基づく治療薬の選択などが実際に行われる時代を迎えている。すなわち、疾患ガイドラインにもゲノム解析の結果を反映させることで、医師と患者双方にとって有益な情報を提供可能と考えられる。そのような背景を踏まえ、本研究では、天疱瘡をはじめとする日本人の稀少難治性皮膚疾患に関して過去に施行されたゲノム解析のデータおよび新規に施行する解析データを用いて詳細に分析を行い、各疾患における遺伝的背景や遺伝子型と臨床症状との相関関係等を明らかにすることで疾患ガイドラインの最適化に貢献することを目的とする。

**B . 研究方法**

[新規の患者試料の収集]

本研究を施行する上で、できる限り多くの患者試料を収集することが極めて重要なステップである。そのために、全国の大学病院および生体試料バンクとの連携体制を整える。収集した血液試料についてはゲノム DNA を抽出し、品質チェック後に凍結保存する。

[ゲノム解析]

本研究班では、日本人の天疱瘡患者 144 名のゲノム DNA を SNP アレイ (Affymetrix 社) に乗せて得られたデータを既に保有している。新規に収集した 48 名分の患者試料については、同様に SNP アレイで解析する (注: 本研究とは別の研究費で施行)。上記で得られた計 192 名分の患者データ

を、情報公開されている日本人健常人のゲノムデータと比較することで、天疱瘡の発症に関与していると考えられる疾患感受性遺伝子の候補を抽出する。

**(倫理面への配慮)**

本研究計画は、ヘルシンキ宣言に則り行われるものとする。また、以下の研究テーマについて、本学遺伝子倫理委員会の承認を得ている (天疱瘡における遺伝的背景の検索; 承認番号 408)。

**C . 研究結果**

平成 28 年度内に、新規に 48 名の天疱瘡患者から血液試料を収集し、良質のゲノム DNA を抽出した。その後、それらの試料を SNP アレイで解析し、過去に SNP アレイに乗せた 144 名の患者データと合わせ、健常人日本人のゲノムデータと比較して統計学的処理を行い、*p*-value と odds ratio を算出した。その結果、疾患感受性遺伝子の候補が複数同定された。

locus	gene	protein/function	SNP	p-value	OR
1p32-p31	<i>MACF1</i>	microtubule-actin crosslinking factor 1	rs668556	9.99E-40	8.24
1p32.3	<i>KTI12</i>	KTI12 chromatin associated homolog	rs2783175	2.34E-136	110.03
2p16.2	<i>TSPYL6</i>	TSPY like 6	rs843704	1.61E-08	2.5
2p22-p21	<i>LTBP1</i>	latent transforming growth factor beta binding protein 1	rs2290427	3.63E-19	6
4q35.1	<i>WWC2</i>	WW and C2 domain containing 2	rs3814422	1.66E-56	13.67
5q13.3	<i>ANKRD31</i>	ankyrin repeat domain 31	rs961098	8.68E-56	12.85
8p21.1	<i>TREM1</i>	triggering receptor expressed on myeloid cells 1	rs2234237	6.64E-31	6.04
8p21.1	<i>OSRP1</i>	unknown	rs2242655	1.50E-18	3.85
7p22	<i>ANKRD61</i>	ankyrin repeat domain 61	rs2302334	3.69E-11	2.73
8p22	<i>SLC7A2</i>	solute carrier family 7 member 2	rs1134975	1.06E-19	4.04
9q32	<i>SVEP1</i>	EGF and pentraxin domain containing 1	rs379451	6.46E-135	90.95
9q32	<i>COL27A1</i>	collagen type XXVII alpha 1 chain	rs2567705	2.61E-130	80.26
9q34.13	<i>SETX</i>	senataxin	rs882709	1.34E-11	2.78
10p11.23	<i>KIAA1462</i>	unknown	rs3739998	4.86E-93	35.45
10q24	<i>WNT5B</i>	Wnt family member 5B	rs3753771	6.97E-70	19.25
10q24-q26	<i>NRAP</i>	nebulin related anchoring protein	rs2270182	3.21E-96	27.25
11p15.3	<i>SCUBE2</i>	CUB domain and EGF like domain containing 2	rs3751057	1.19E-146	127.47
11p15.4	<i>OR52M1</i>	unknown	rs2657167	7.92E-13	2.98
11p15.4	<i>DNHD1</i>	dynein heavy chain domain 1	rs11603869	6.80E-06	3.06
11p15.4	<i>OR4D6</i>	olfactory receptor family 4 subfamily D member 6	rs1453542	1.02E-53	12.07
13q13.3	<i>EPST11</i>	epithelial stromal interaction 1	rs1044896	7.35E-125	70.96
14q11.2	<i>METTL7</i>	methyltransferase like 7	rs2297717	1.92E-150	152.41
16q24.1	<i>ATP2C2</i>	ATPase secretory pathway Ca2+ transporting 2	rs247897	1.58E-28	5.65
17q11.2	<i>ALDH3A1</i>	aldehyde dehydrogenase 3 family member A1	rs2228100	3.46E-15	3.32
18q21.3	<i>SERPINF3</i>	serpin family B member 3	rs3180227	5.49E-126	78.63
18q21.31	<i>ALPK2</i>	alpha kinase 2	rs3809972	6.20E-20	4.11
20q11.2	<i>TGM3</i>	transglutaminase 3	rs214814	1.86E-05	2.54
22q12.2	<i>PLA2G3</i>	phospholipase A2 group III	rs2072193	2.42E-28	5.69

**D . 考察**

今回の解析により、HLA の遺伝子座の近

傍に局在する遺伝子や、表皮に発現している遺伝子上の SNP が患者群と健常人群で有意差を示した。興味深いことに、複数の遺伝子が共通の遺伝子座に局在していることから、天疱瘡の発症に関与する染色体上の領域（疾患感受性領域）が同定されてきたと考えられる。今後、さらに良質の健常人のゲノムデータと比較検討することで、より信頼度の高い結果が得られると予想される。

#### **E . 結論**

192 名分の患者のゲノムデータは極めて貴重であり、これらのデータを再利用することで、さらに有用な情報を提供できると期待できる。

#### **F . 健康危険情報**

特になし。

#### **G . 研究発表（平成 28 年度）**

##### 1. 論文発表

該当なし。

##### 2. 学会発表

（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）

該当なし。

#### **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