

**厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）**  
**皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究**  
**分担研究報告書**

**家族性良性慢性天疱瘡**

**研究分担者      古村 南夫      福岡歯科大学総合医学講座皮膚科学分野 教授**

**研究要旨**

家族性良性慢性天疱瘡は、2015年7月に指定難病となり難病新法施行による新しい臨床調査個人票と難病指定医による高精度データが本疾患でも集約されることとなった。新調査票のデータベース化は2015年7月に運用が開始されたが入力作業のインフラ整備が遅れ、過去1年間のデータをフィードバックして今回検討することは出来なかった。しかし、来年度には研究班への解析データ提供が開始される予定で活用が期待される。今後の認定基準の改訂や、臨床症状や病因遺伝子の類似性が高いダリエ病を類縁疾患として申請する場合にも、遺伝子検査やダリエ病類似の稀な臨床症状についての情報を含む、この新しいデータが役立つと考えられる。認定基準と重症度判定については、今回、日本皮膚科学会にて難病指定直後に審査を受け、医療戦略委員会委員から重症度分類の皮疹の症状をより具体的に示すような改訂の必要性が示唆された。重症度分類の記載を一部見直す試案を作り、さらに実際に経験した過去の家族性良性慢性天疱瘡患者の中から重症例についてピックアップして問題点について検討した。新しい指定難病の医療費助成の新制度では、重症患者への特定医療費支給（自己負担2割と負担上限設定）に加え、重症度を満たさない診断確定患者への軽症者特例（軽症高額該当）も開始されている。家族性良性慢性天疱瘡は多くが軽症であるが、未診断のままの潜在的家系の構成員や遺伝子変異検索により初めて確定診断できるような患者の中には、長期間寛解状態でも外的な増悪因子によって急激に悪化し、医療費負担が高額になる患者も存在し、今回報告した症例でもそのような傾向がみられたため、軽症高額該当制度の本症での活用や、遺伝子診断の必要性も今後高まるのではないかと考えられる。

## A. 研究目的

家族性良性慢性天疱瘡は常染色体優性遺伝性皮膚疾患で、国内ではこれまでに約 300 例程度が報告されている。ほとんどの患者が青壮年期に発症し、間擦部（腋窩・陰股部・頸部・肛囲）に水疱、びらん、痂皮などの皮疹を形成する。増悪因子として温熱、紫外線や機械的刺激、感染が知られており、そのため夏季の増悪が特徴的である。びらの形成を間擦部に繰り返すと、湿潤性・びらん性紅斑局面となり、さらに慢性化する。そのような重症患者では日常・社会生活が著しく障害されることもある。これは滲出液と真菌・細菌感染による汚染、悪臭や搔痒に加え、びらんや亀裂などが生じると接触時や動作時の間擦部周辺の疼痛が強くなるためであるが、生命予後は良好である。

家族性良性慢性天疱瘡は2015年7月に指定難病となり、認定基準、臨床調査個人票と診断・治療指針が難病センターHPで公開された。また、2015年1月の難病新法施行後、新しい臨床調査個人票と難病指定医による高精度データが本疾患でも集約される運びとなった。昨年7月に運用が開始されたウェブ入力形式を前提とした臨床個人調査票データのデータベースへの格納は、現時点ではまだ入力作業のインフラ整備が遅れており、本年度中に利用できる見込みはなく、今回は、本疾患に関する入力されたデータをフィードバックして検討することは出来なかった。しかし2017年度中にはデータ活用の申請手順、依頼内容に対する解析データの提供などが研究班で可能になる予定で、来年度中にはデータ利用が開始できる状況であるとされる。今後、本症の認定基準の改訂や、臨床症状や病因遺伝子で類似性の高いダリ工病の類縁疾患としての難病指定へ向けて、新しいデータが役立つと考えられ、本疾患と同様にダリ工病についても、遺伝型/表現型（重症度）の相関関係等も検討中である。

既に難病指定された本症を含む8つの皮膚疾患の日本皮膚科学会としての確認と承諾について委員からの意見聴取では承認することになり、現在学会会員からの意見募集が終了している。重症度分類の皮疹の症状をより具体的に決めて、重症度をより定量的に判定できるような改訂の必要性が指摘されたため、重症度を一部見直した試案を作成し、さらに実際に経験した症例の中から重症例を症例提示して検討した。また医療費助成の新制度では、重症患者への特定医療費支給（自己負担2割と負担上限設定）に加え、重症度を満たさない診断確定患者への軽症者特例（軽症高額該当）も開始され、軽症で未診断のままの潜在的な家系や変異検索により初めて確定診断できる患者の遺伝子診断の必要性も高まると考えられる。

本症の日常診療上の問題として、慢性に経過する遺伝性皮膚疾患で根治療法も無いことや、病理診断

や遺伝子診断に基づく確定診断が十分に行われていないことが挙げられる。さらに、繰り返す湿疹病変や皮膚表在性真菌症に対する皮膚科専門医による精査や診断が確実に行われないうまま他科の医師が湿疹あるいは皮膚感染症として本症を治療・経過観察している例も多い。また人目に付きにくい、見せることが憚られる部位に、見た目が清潔でない感じを与える皮疹が生じるため、再発のたびに診断不詳のまま異なった医療機関で対症療法を繰り返し受けている患者も相当数存在することが推測される。今回、このような問題を持つ家族性良性慢性天疱瘡の診断と治療が難病指定医の指定を受けた皮膚科専門医に委ねられることとなり、難病対策の一環として医療機関での対応の改善が期待される。また、知事の指定を受けた医療機関等（指定医療機関）が行う医療に限り、患者が助成を受けることができ、診断・治療などの医療機関の機能集約化による充実も望まれる。

## B. 研究方法

### 1) 診療情報

2000～2015年に、島根大学病院皮膚科と久留米大学病院およびその関連病院を受診後、精査・治療を行った家族性良性天疱瘡の患者についての診療情報を抽出し重症例に該当する症例の経過や増悪因子と指定難病認定前後の対応策などについて検討した。

### 2) 診断基準、重症度分類の改定に向けた試案の作成

昨年度までに、診療情報の詳細と臨床項目として抽出された特徴的所見や、遺伝子変異の結果をとりまとめた。これをもとに2015年に本研究班にて、家族性良性慢性天疱瘡の指定難病としての診断基準の作成を行い、臨床経過を定量的に評価できるスコアリングシステムによる重症度分類を作成した。また、医療従事者向け診断・治療指針の作成も並行して行い、我が国の日常診療の現場で家族性良性慢性天疱瘡の診療にあたる医療従事者に対して、現時点での標準的な診療指針を提供する目的を達成した。さらに現時点における最善かつ標準的な治療とその推奨度を広く社会に示しつつも、今後の修正が必要な箇所、改訂の見直しなども検討しながら、ホームページ上に公開するとともに、日本皮膚科学会の承認を受けるために日本皮膚科学会医療戦略委員会にて委員からの意見聴取を受けた。

（倫理面への配慮）

本研究のうち、相手方の同意・協力を必要とする研究、個人情報取り扱いの配慮を必要とする研究、生命倫理・安全対策に対する取組を必要とする研究は、久留米大学生命倫理委員会の承認を得て行った（研究番号59）。検体提供にあたり倫理委員会の示すインフォームドコンセントを全ての患者に対して得た。個人情報を伴うアンケート調査・インタビュー調査は含まない。動物実験も含まれていない。

め、実験動物に対する動物愛護上の配慮等を必要としない。

## C. 研究結果

### 1) 重症患者の検討

「診断基準」と「重症度分類」の基準を満たせば医療費助成の対象となる。本症と診断された患者で該当すると考えられた、最重症の2例を提示する。

【症例1】80歳代男性

【主訴】鼠径部～下肢および頸部～顔面の湿潤性紅斑局面とびらん・痂皮

【現病歴】50歳頃から夏季に間擦部の皮疹が繰り返し出現し、徐々に増悪した。68歳頃、鼠径部の皮疹が下肢全体に、頸部の皮疹も顔面に拡大し、通年性に皮疹の治療を必要とするようになった。

【生活歴・既往歴】喫煙歴 20本/日×55年。COPDに対して在宅酸素療法を継続中。合併症として80歳で水疱性類天疱瘡を発症。

【家族歴】姉に同症あり。

【現症】80歳時の患者の間擦部および下肢の臨床写真を示す(図)。

【診断】鼠径部の紅斑局面から皮膚生検した。病理組織学的には本症に特徴的な所見で、表皮内水疱形成と棘融解が認められた。水疱形成は基底層直上が主体であるが、一部有棘層中層にも及んでいた。一部に dyskeratotic cell や、corpus ronds も認められ、全体的に dilapidated bricks 様であった。蛍光抗体直接法は陰性であった。これらの所見と臨床症状より、診断基準上、臨床的診断項目Aの主要項目1のa, b, cを全て満たし、かつ病理診断項目Bの1, 2の両方を満たすため、本症と診断された。

【経過】繰り返すびらん・痂皮形成に加え、湿潤性紅斑局面が間擦部以外にも出現し、角化と亀裂による接触痛と掻痒などの自覚症状が常に認められた。夏季には二次感染(カンジダ性間擦疹、体部白癬)を併発し、びらん部の細菌感染による悪臭のある滲出液が広範囲に認められる。湿潤した皮疹部からは細菌培養にて黄色ブドウ球菌が検出され、亀裂部からの細菌感染により下肢の蜂窩織炎を年に数回繰り返している。リンパ管炎も併発し、下肢のリンパ浮腫が生じている。フランカルボン酸モメタゾン(フルメタ)軟膏、抗菌薬含有軟膏や亜鉛華単軟膏の連日外用に加え、プレドニン1-10mg/日内服を継続しており、年間で9か月程度は皮疹が増悪状態にあったが、80歳ごろから少しずつ寛解期間が延長している。

【症例2】50歳代男性

【主訴】鼠径部と腋窩の湿潤性紅斑局面とびらん・痂皮、刺激痛、灼熱痛

【現病歴】22歳から夏季に、30歳頃からは通年性に腋窩、鼠径部に皮疹が繰り返し出現。

20年来、スルファジアジン軟膏とジフルコルトロン吉草酸エステル(テクスメテン)軟膏外用と二次感

染に対するアモキシシリン・クラバン酸カリウム内服にて近医皮膚科にて経過観察されていた。通院先医院の閉院に伴い転院したところ、皮膚科医からMRSA感染による難治性膿疱疹性湿疹と診断され、外用薬をステロイドから3%酢酸親水ワセリンに全面的に変更したため、強い刺激感、灼熱感と大量の滲出液を伴いびらんが拡大し、皮疹が著明に悪化したため受診した。

【生活歴・既往歴】2型糖尿病と5年前に診断され食事・運動療法中。以前から年に数回陰部単純ヘルペスが再発性に出現。

【家族歴】父に同症あり。

【現症】両鼠径部、会陰部、肛門と両腋窩に大型のびらん、痂皮をともなう湿潤性の紅斑局面を認める。痛みが強いときは、陰茎の再発性陰部単純ヘルペス出現後数日経過して、本症の間擦部の皮疹周囲にヘルペス様小水疱と点状のびらんと多数認める。

【治療経過1】

受診後まず、ベリーストロングからストロンゲストクラスのステロイド外用薬の塗布を再開した。湿潤性紅斑局面のカンジダ二次感染に対してイトラコナゾール100mg/日内服、滲出液の対するマクロゴール軟膏、MRSAをはじめとした細菌感染にスルファジアジンクリームを使用した。びらん・滲出液は軽快せず、明らかな治療効果は認められなかった。

そのため、併用療法としてプレドニゾン20mg/日内服投与継続や疼痛に対して、ボルタレン錠などのNSAIDs、リリカ150mg/日の内服追加にて皮疹、接触痛はやや改善傾向を示したため約3か月間継続治療した。

治療開始約3か月後、マロリー・ワイス症候群による突然の大量吐血があり、更に胃前庭毛細血管拡張症(GAVE)の増悪による出血が続き血清ヘモグロビン値が著しく低下、昏睡状態となって救急搬送され止血と精査のために近医に入院となった。

入院中は安静により本症の自覚症状はやや軽減していたが、退院後建設業を再開したところ、再度皮疹が以前より悪化し社会復帰が困難となった。ステロイド内服治療の再開・継続が胃出血で困難なため、DDSやレチノイド内服などを試みるも効果がみられなかった。

現在、ミノサイクリン100mg/日内服とベリーストロングクラスのステロイド軟膏および活性型ビタミンD3軟膏を併用する外用治療にて経過観察中である。

びらん面はやや縮小し、接触痛などもやや軽減したが、持続性の皮疹部の自覚症状が非常に強く、種々の治療でも強い自覚症状に対する効果はほとんど認められず寛解期も消失した状態である。

2)重症度分類の改定に向けた試案の作成  
重症度分類について

重症度分類の解説：増悪時の皮疹の面積、症状および治療効果(経過)をそれぞれ4段階に分類後に、スコア化(スコア0, 1, 2, 3)し、その合計点

で重度、中度、軽度に分類する。3項目のスコアの合計点数が重度：8点以上 中度：3～7点 軽度：2点以下となる。8点以上の患者が指定難病の特定医療費の助成の対象となる。

皮疹面積（体表面積に占める割合）の目安については4段階の各々で、概ね以下の皮疹の分布に対応している。すなわち、1%未満＝皮疹1カ所のみもしくは小型の皮疹が数カ所、1%以上5%未満＝皮疹が2～4カ所の間擦部に限局している状態、5%以上10%未満＝皮疹が5カ所以上、鼠径部、腋窩以外に会陰部や殿裂部、頸部などにも存在、10%以上＝さらに皮疹が躯幹や四肢にも拡大している状態であり、各々スコア0～3を付与している。

症状については、難病指定を受けている皮膚疾患に関しての日本皮膚科学会での承認について医療戦略委員会委員からの意見を頂き、重症度分類の「皮疹の症状」をより具体的に決めたほうがよいのでは、および、「頻度」とするなら、「一時的」は1ヶ月のうちに何日などという指摘を受けた。

我々の研究班でも、次回改定時に向けて準備を始めているが、現時点で作成した試案を示す(表)。

## D. 考察

### 1) 重症患者の検討

10年以上にわたり皮膚科での様々な治療を受けた病歴がある上記2症例は、二次感染や治療法の変更（医原性の要因）などをきっかけとして、皮疹の増悪拡大と自覚症状の悪化や合併症が生じた結果、治療に抵抗性で寛解期間がほとんどない最重症となった。

このような経過を辿る本症患者の重症度判定は、皮疹面積の拡大や悪化に加えて、蜂窩織炎やヘルペスウイルス感染症などを繰り返しており、強い痛みなどの自覚症状や滲出液による悪臭、感染症による発熱・全身症状など様々な状態が、社会生活やQOLへ及ぼす影響を十分考慮する必要がある。

本症と診断された場合にも、長期経過中に再燃することもあるため、軽症高額該当の活用ができるのではないかと考えられた。

難病医療費助成の認定審査は、診断基準と重症度分類の2つをもとにして行われ、両方を満たせば認定される。しかし、診断基準は満たすものの、適切な治療によって症状改善し再発が抑制されている状態では、重症度基準を満たさない軽症と判断され助成が受けられない可能性がある。特に、本症では増悪因子と治療による抑制の微妙なバランスが崩れると寛解状態から、数年以上の間隔で著しく増悪する例もしばしばみられ、二次感染や環境の変化により緊急入院を余儀なくされる様なこともあり患者の経済的負担は大きい。このように、一定期間内に高額な医療費がかかっている患者を医療費助成の対象として認定し、自己負担軽減を図るものが「軽症高額該当」(軽症かつ高額の制度)であり、本症患者への

活用も進めていくべきではないかと考えられた。

### 2) 重症度分類の改定に向けた試案

重症患者の検討から、他の指定難病のような「病期」をもとに本症の重症度を判断することは困難であると考えられる。入力簡便化との兼ね合いもあり、重症度分類では、皮疹の状態と自覚症状が軽度、中等度、重症に分類されている。難病指定医として皮膚科専門医が実際に臨床調査個人票に記入する場合には判断できるが、今後の改訂では、さらに定量的な表現にしたほうが専門外の医師も理解でき、皮膚科学会の承認時も同様の指摘があったため、本症の重症度を皮疹の状態と関連して具体的に記載することを検討中である。

## E. 結論

稀少遺伝性皮膚疾患である家族性良性慢性天疱瘡は、疫学や症状、治療などについて今日まで十分な検討がなされてこなかった。

確定診断がなされないままに慢性に繰り返す湿疹病変や皮膚表在性真菌症として皮膚科専門医以外の一般医が経過観察している症例も多いと推測される。また、間擦部に生じる頑固な水疱・びらんに伴う疼痛により患者の日常生活が時に著しく障害されるなど、他の皮膚疾患と異なった対応をすべき点などの課題も多い。

反復性で夏季に増悪する場合には、細菌感染や真菌感染症が、年余にわたり反復性に皮疹を生じている場合には、ヘルペスウイルス感染症も鑑別の対象となる。従って、このような皮膚の感染症との鑑別診断のためには微生物学的検査に加えて、本症の確定診断に必須とされる皮疹部の生検による病理組織学的診断を行うことが必須となる。

今回検討した最重症の症例を含めた問題点としては、長期間反復性の間擦部の皮疹で微生物学的検査が陽性で皮膚感染症と診断され、本症であることをこれまでに見落とされている症例も見られたことである。このような患者では、再発する度に異なった医療機関で様々な診療科を受診し、長期の受診歴があることが多い。さらに、間擦部位の皮膚感染症や湿疹に対して対症的に処方された抗菌薬、抗真菌薬、非ステロイド抗炎症外用薬および消毒薬などによる副作用（接触皮膚炎など）を生じて難治性となった症例もあり、本疾患では、二次感染に加えて治療行為などの医原性の要因でも増悪することがあることに特に留意する必要がある。

今後、診療ガイドラインの作成により社会的認知度が高まり、サポート体制も拡充されると考えられる。しかし、その基本となる、本疾患の疫学調査や実態把握は今日まで十分に行われていない。治療方法や経過を含めた臨床個人調査票のデータを基にした、全国的なアンケート調査を実施して、本疾患の正確な背景を明らかにする必要がある。

**F . 健康危険情報**

なし

**G . 研究発表（平成 28 年度）**

## 1. 論文発表

1) Matsuda M, Hamada T, Numata S, Teye K, Ishii N, Ohata C, Furumura M, Nakama T, Hashimoto T. A three-dimensional in vitro culture model of Hailey-Hailey disease. *Exp Dermatol.* 24(10):788-9, 2015.

2) Iino Y, Kano T, Adachi F, Suzuki M, Nishikawa R, Ishii N, Ohata C, Furumura M, Hamada T, Hashimoto T. A case of bullous pemphigoid associated with psoriasis vulgaris showing Hailey-Hailey disease-like histopathological changes in regenerated epidermis without genomic mutation in ATP2C1 or ATP2A2 gene. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 29(8):1646-8, 2015.

**H . 知的財産権の出願・登録状況**

なし