

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原因遺伝子が特定されたものの、根治的治療法が未確立の再発性・難治性の希少皮膚疾患である。日常・社会生活に支障をきたす重症例も存在するため、早期に客観的な診断基準を確立し、指定難病として一定の基準を満たす患者への医療費助成が望まれていた。本研究では、厚生労働行政に沿った「エビデンスに基づいた医療」のための家族性良性慢性天疱瘡「診療ガイドライン」の作成に向けて調査研究を行う(2014年度)とともに、「指定難病」の認定申請を行うべく「診断基準」と「重症度分類」を作成した(2015年度)。2015年には新たな「難病法」のもと、医療費助成制度も拡充された。また、同年7月1日付の306疾患への指定難病拡大で本症も指定難病(新規)(告示番号161)となった。認定基準、臨床調査個人票に加え、一般向け解説、重症度分類を含む医療従事者向け診断・治療指針やFAQが難病センターHPで公開された(2015年度)。

常染色体性優性遺伝を示す本症は、青壮年期以降に発症し、間擦部を中心とした小水疱、びらん、痂皮形成を特徴とする。病因遺伝子はゴルジ体膜上のカルシウムポンプSPCA1をコードするATP2C1遺伝子で、細胞内カルシウム濃度の調節異常が発症に関与するとされる。約150種の遺伝子変異が既に報告され、変異の部位・種類は多彩である。本症の33家系を遺伝子解析したところ、32種の変異が同定され遺伝子変異の種類・部位と臨床的重症度との間に何らかの関連がある可能性が示唆された。変異による予後の推測や、変異別の特徴的臨床像から障害される機能と重症度の相関解明のために更なる症例の蓄積が必要と考えられた(2014年度)。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集約され、今後は研究班への解析データ提供が開始される予定となり本症でも活用が期待される。また、認定基準の改訂、および臨床症状や病因遺伝子の類似性が高い類縁疾患のダリエ病を併せて「指定難病」する場合、遺伝子検査やダリエ病類似の稀な臨床症状についてのデータが役立つ。さらに、次回の改訂に向けて「重症度分類」改訂の試案を作成するなど、今後の政策研究事業の継続に向けた準備も行った(2016年度)。

A. 研究目的

家族性良性慢性天疱瘡は、国内ではこれまでに約300例程度が報告されており、常染色体優性遺伝を示す稀な遺伝性皮膚疾患である、多くが青壮年期に発症し、腋窩・陰股部・頸部・肛囲などの間擦部に水疱やびらん、痂皮を形成する。夏季に悪化し、紫外線や機械的刺激、感染が増悪因子になることがある。生命予後は良好であるが、繰り返すびらん形成と疼痛のために重症患者では日常・社会生活が著しく障害されることが多い。治療は対症療法として、局所への副腎皮質ステロイドや活性型ビタミンD3の外用、レチノイドや免疫抑制剤などの全身療法が報告されているが、それらの効果について一定の知見はなく根治療法も現時点では存在しない。

本疾患はゴルジ体膜上に存在するSPCA1というカルシウムポンプをコードするATP2C1遺伝子の変異で発症することが報告された(Hu Z et al. Nat Genet 2000)。細胞内カルシウム濃度の調節異常が発症に関与するとされるが、これまでに約150種の遺伝子変異が報告されており、変異の部位・種類は多彩である。本研究では33家系の遺伝子解析を行い、臨床像との関連について検討した。久留米大学医学部皮膚科学教室では、患者DNAを用いたPCR法、denaturing gradient gel electrophoresis (DGGE)法、ダイレクトシーケンシング法により、家族性良性慢性天疱瘡の遺伝子解析を行い、複数の新規変異を同定・報告してきた(Hamada T et al. J Dermatol Sci 2008)。具体的には、久留米大学病院皮膚科で遺伝子解析を行った33家系について、それらの診療情報を詳細に比較、検討すると共にATP2C1遺伝子検索を行い、得られた結果に基づいた新たな診断基準の作成と遺伝子変異の種類・部位と臨床的重症度との相関について明らかにすることを目的とした。

また、エビデンスに基づいた医療のための診療ガイドライン作成に向けた取り組みとしては、遺伝子診断項目を含めて作成した診断基準を公開し、さらに病状の程度に見合った公的医療制度拡充が始まったことに対応して、臨床経過で重症度を定量的・客観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実際に運用できるように認定基準とともに作成した。2015年7月1日付の指定難病拡大で、本症も指定難病(新規)(告示番号161)となり、認定基準および臨床調査個人票を公開した。臨床調査個人票に加え、一般向け解説、医療従事者向け診断・治療指針やFAQを難病センターHPに公開した。

家族性良性慢性天疱瘡の臨床現場でみられる問題点として、本症は慢性に経過する生命予後良好な遺伝性皮膚疾患のため、確定診断がなされず、慢性に繰り返す湿疹病変や皮膚表在性真菌症として一般医が経過観察している症例も多い。また、皮疹の部位的な問題もあり、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

も相当数存在すると推測される。

今後、疾患別基盤研究分野の難治性疾患政策研究事業の目的に沿って、科学的エビデンスをさらに集積・分析し、患者の実態把握を行い、客観的な指標に基づく診断基準・重症度分類の改訂や類縁疾患の追加、医療水準の向上などを目指す患者啓発活動などの方策を進めることが重要と考えられる。

B. 研究方法

1) 診療情報収集(2014年度)

2000~2011年に、久留米大学病院皮膚科において遺伝子解析を行った家族性良性慢性天疱瘡33家系の患者について臨床所見を集計し検討した。

2) ATP2C1 遺伝子検査(2014年度)

末梢血由来のゲノムDNAから、PCR法にてATP2C1遺伝子断片を増幅した。ATP2C1遺伝子には28のエクソンが存在し、DGGE法により検索した。変異が疑われた場合、ダイレクトシーケンシング法により遺伝子変異を同定した。

3) 遺伝子異常の部位・種類と臨床的重症度との相関(2014年度)

各患者遺伝子変異と、RNAとタンパク質レベル、臨床症状とを比較解析して遺伝子異常の部位・種類と臨床的重症度との相関について検討した。

4) 診断基準と重症度分類の作成(2015年度)(表)

診療情報および臨床項目として抽出された特徴的所見や、遺伝子変異との関連を取りまとめて、家族性良性慢性天疱瘡の診断基準と、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。

5) 重症度分類の改訂試案(2016年度)(表)

重症度分類項目である「症状」のスコアリングについては、「難病指定を受けた皮膚疾患に関する日本皮膚科学会での承認手続」に際し、日本皮膚科学会医療戦略委員会委員からの意見を頂いた。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ヶ月のうち何日などという指摘を受けたため、改訂の準備作業として、現時点での試案を作成した。(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、久留米大学の生命の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ため、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) *ATP2C1* 遺伝子変異と臨床的重症度の関連性の検討

家族性良性慢性天疱瘡 33 家系に 32 種の変異を検出した。新規の変異を多く認め、32 種のうち 27 種 (84%) が過去に報告の無い新規変異であった。変異の種類は、nonsense と insertion/deletion が各々 11 種 (34%)、missense と splice-site が各々 5 種 (15%)、種類別ではナンセンス変異と欠失・挿入が多く、変異は *SPCA1* 内の様々な部位に存在しホットスポットは認めなかった。存在部位の内訳は、膜ヘリックスが 11/32 種 (34%)、細胞内ドメインが 21/32 種 (66%) で、細胞内ドメインでは A (Actuator) ドメイン 5/21 種、P (Phosphorylation) ドメイン 7/21 種、N (Nucleotide 結合) ドメイン 4/21 種、その他 5/21 種であった。

遺伝子変異の部位・種類には多様性があり、臨床的重症度との有意な相関を明らかにすることは困難であった。

しかし、splice-site 変異患者に軽症例が多い傾向があり、splice-site 変異患者の中で、*SPCA1* 上の変異の部位と重症度については、症例数が少なくはつきりとした傾向をつかむのは困難ではあるものの、軽症例は膜ヘリックスに変異が存在するものにやや多い傾向がみられた。

2) 診断基準の作成・公開 (表)

青壮年期に出現し、間擦部に好発する再発性の水疱・びらんを特徴的徴候とするため、皮疹やその経過に関連する臨床診断項目が主要項目として比較的容易に抽出された。初発年齢については、10 代未満の発症は認められず、20 歳代～50 歳代の発症が 33 例中 80% 以上を占めたため、好発年齢は青壮年期として問題ないと考えられた。再発性で慢性の経過をとるが、皮疹は数ヵ月～数年の周期で増悪、寛解を繰り返すことも特徴的である。常染色体優性遺伝疾患であるが、皮疹の部位の問題で家族内の発症が不明の症例も多く、家族歴が明らかにできない孤発例もこれまでの報告では 3 割程度みられることも記載した。

さらに、臨床診断項目のなかで、主要項目につづく参考項目として、増悪因子と二次感染などの合併症の存在を第一に挙げた。疫学的に有意な相関関係は未だ明らかではないが、臨床経過中にほぼ全例で認められる、高温・多湿・多汗 (夏季)、機械的刺激を増悪因子として示した。悪性腫瘍を併発した例が数例症例報告されているが、悪性腫瘍発生については定まった見解がなく、偶然合併した可能性も否定できないとされるため記載しなかった。さらに、Darier 病 (#MIM124200) は、家族性良性慢性天疱瘡と臨床・病理組織学的に重複する要素を有するが、両疾患の発症には類似する遺伝子背景があり、Darier 病では *ATP2A2* 遺伝子がコードする sacro/endoplasmic reticulum Ca^{2+} ATPase isoform 2 (SERCA2; *SPCA1* と同じ P-type Ca^{2+}

-ATPase ファミリー) の異常が明らかにされている。この Darier 病にみられるものと類似した臨床症状として、その他の稀な症状の存在 (爪甲の白色縦線条、掌蹠の点状小陥凹や角化性小結節、口腔内～食道病変) を記載した。

病理診断の重要性に関しては、以下に述べる疾患との鑑別を目的とする場合を含めて、病理組織学的な確定診断を行う際に、その所見が重視されることから、診断基準項目のなかで、病理診断項目として臨床的診断項目と並べて記載した。家族性良性慢性天疱瘡の病理組織学的所見の特徴として、光顕上は表皮マルピギー層の基底層直上を中心に棘融解による表皮内裂隙を形成し、裂隙中の棘融解した角化細胞は少数のデスモソームで緩やかに結合しており、崩れかけたレンガ壁 dilapidated brick wall と表現される。

鑑別疾患としては、汎発性に皮疹が拡大した本症の症例で、脂漏性皮膚炎に類似した皮疹が頭部でみられたとの 1 例報告がある。間擦部でも紅斑のみで水疱形成の不明な本症症例と脂漏性皮膚炎は、皮疹だけでなく、増悪・寛解をいずれも繰り返しステロイド外用薬で一時的に軽快するなど、臨床的な類似点もあり、病理組織学的鑑別が必要と考えられる。

本症に真菌、細菌、ウイルスが二次感染し皮疹の増悪、汎発化、自覚症状の悪化や滲出液の出現が生じることがある。また、感染症に対する治療により症状が警戒することがあるため、治療効果による鑑別よりは、家族歴、皮疹の状態と分布、病理組織像、臨床経過などにより鑑別するほうが確実と考えられる。皮膚真菌感染症では、間擦部に生じる疾患で臨床所見の類似した疾患として、最も頻度が高い股部白癬や体部白癬などの生毛部白癬との鑑別がまず必要である。皮疹の特徴としては、円形～楕円形、あるいは環状の発疹で、中心治癒傾向を示し、しかも痒みを伴うなどの間擦部にみられる皮疹が本症と類似している。また、家族性良性慢性天疱瘡の増悪期にみられる浸軟や白苔、びらんを伴う紅斑局面に類似する疾患としては、カンジダ性間擦疹が、さらに、びらんの周囲に小水疱や紅斑が出現し痂皮もみられる場合は皮膚細菌感染症である伝染性膿痂疹や膿痂疹性湿疹との鑑別が問題になる。さらに、Kaposi 水疱様発疹症は単純ヘルペスの初感染あるいは再活性化によって起こる。皮疹部にまず発症し、びらんと水疱の急激な悪化と拡大、強い疼痛を引き起こす時に疑うべきウイルス二次感染として知られている。また、紅斑局面を生じることが多い炎症性角化症では、乾癬のうち間擦部に皮疹が出現する inverse psoriasis に加えて、家族性良性慢性天疱瘡と臨床・病理組織学的に重複する要素を有する遺伝性角化症の Darier 病との鑑別も必要となり、病理組織学的な棘融解像の分布の違いを確認する。皮膚腫瘍では、鼠径部や腋窩に発生する乳房外パジェット病も病理組織学的に鑑別が可能である。さらに、自己免疫性

水疱症のうち、尋常性天疱瘡および増殖性天疱瘡が類似した臨床像と病理組織像を示すことがある。病理組織像の詳細な鑑別に加えて、家族歴、天疱瘡抗体の検出（デスモグレインを用いた ELISA 法または蛍光抗体法）にて鑑別する。基本的には、本症では直接蛍光抗体法にて自己抗体が検出されなければ、鑑別が可能となるため病理所見の項に記載した。

確定診断については“確定”に記載のとおりである。皮疹・自覚症状が主要項目 a. に合致しても、家族歴のはっきりしない孤発例や発症時期や経過が典型例と異なるものでは主要項目の“a,b,c”を全て満たすことはできないため、遺伝子診断で *ATP2C1* 遺伝子変異陽性の場合に確定とする。

他方、注）として診断基準に記載されているように、“1. 主要項目 a.” が一致する、すなわち本症と類似した皮疹を示す一連の疾患との鑑別が必要である（上記“鑑別疾患”についての記載を参照）。確定診断に際して、本症は再発性で慢性の経過をとるため、発症初期で増悪期が認められないものについては、後日再度増悪があるかどうかを再度確認する必要がある。

3) 重症度分類の作成・公表と改訂試案作成(表)

重症度分類については、スコアリングシステムを採用し、皮疹面積、皮疹部の症状および悪臭、治療による改善効果と経過、の 3 項目について、スコア 0~3 の 4 段階評価を行い、その合計点数により判定することとした。重症度については、8 点以上を重症、3~7 点を中等症、2 点以下を軽症とした。以前、研究班では、皮疹の部位の数に基づいた重症度分類を提案していたが、スコア化するにあたり複数の評価基準によるスコアを合算する方法が妥当と今回判断したため、皮疹の体表面積に占める割合を分類したスコアに加えて、症状と経過の重篤度のスコアを合計して判断する形式に変更した。今回作成した重症度分類によれば、今回の 33 症例中重症は 1 - 2 例、中等症は 10 例弱、軽症が 20 例前後になると考えられる。今後も臨床経過や合併症についてさらに診療情報を収集して検討する必要がある。

ATP2C1 遺伝子検査は確定診断のために重要と考えられるが、診断基準項目としては臨床的診断基準、病理診断項目を記載し、診断基準項目とともに遺伝子診断として併記した。しかし、皮膚における *ATP2C1* 遺伝子発現と SPCA 1 タンパク質の発現を調べる real-time PCR 法や免疫組織化学染色の有用性はこれまでの我々の検討結果からも未だ明確ではなく、これらを補助診断項目として診断基準に追加を考慮することは、収集症例が少ないことや全ての施設で簡便に施行できる検査ではないことから、今後さらに検討する必要がある。

D. 考察

本研究では、国内外から収集した家族性良性慢性天疱瘡 33 家系について、診療情報の検討と *ATP2C1*

遺伝子検査を行った。ほとんどの症例が青年期以降に発症し、間擦部に限局して小水疱とびらんを繰り返す臨床像であった。*ATP2C1* 遺伝子検査では、全ての症例において変異を検出し 32 種のうち 27 種が新規のものであったが、変異には多様性があり、遺伝子変異の部位・種類と臨床的重症度との有意な相関について確認することは困難であった。

しかしながら、認められた傾向として、splice-site 変異患者に軽症例が多く、splice-site 変異患者の中で、SPCA1 上の変異の部位と重症度については、症例数が少なくはっきりとした傾向の確認は困難ではあるものの、軽症例は膜ヘリックスに変異が存在するものにやや多い傾向がみられた。本症の発症病態として nonsense 変異、frame shift では nonsense-mediated mRNA decay により SPCA1 のタンパク発現量が減少し発症に関わると考えられる。その一方、splice-site 変異では SPCA1 のタンパク発現量は保たれるが、機能不全のポンプが発現し発症に関わると考えられる。これらの差異が臨床的な重症度の差として表れる可能性があり、変異の検索により予後の推測が可能かもしれない。また、スプライトサイト変異、ミスセンス変異ではそれぞれの症例で障害されているポンプの機能が異なっていると仮定すると、変異による特徴的な臨床像を明らかにしたうえで、障害される機能と臨床症状の重症度などの相関の検討のためには、今後の更なる症例の蓄積が必要である。

これまでの遺伝子診断の成果が評価され、本疾患の遺伝子検査依頼が寄せられている状況であり、遺伝子検査の結果は個々の患者に正確な診断をもたらす、稀な遺伝病の症状・経過に対する適切な説明を行うことを可能にする「インフォームド Consent」の理念に沿った医療提供につながる。また、診療ガイドライン作成の一環としての診断基準と重症度分類を元に、個々の症例においてエビデンスに基づいて適切な治療が行われることが期待される。

E. 結論

家族性良性慢性天疱瘡は原因遺伝子が特定されたものの、根治的治療法が未確立の再発性・難治性の希少皮膚疾患である。日常・社会生活に支障をきたす重症例も存在するため、早期に客観的な診断基準を確立し、指定難病として一定の基準を満たす患者への医療費助成が望まれてきた。

本研究では、厚生労働行政に沿った「エビデンスに基づいた医療」のための家族性良性慢性天疱瘡「診療ガイドライン」の作成に向けて調査研究を行い(2014 年度)、「指定難病」の認定申請を行うべく「診断基準」と「重症度分類」を作成した(2015 年度)。2015 年には新たな「難病法」のもと、医療費助成制度も拡充された。同年 7 月 1 日付の 306 疾患への指定難病拡大で本症も指定難病(新規)(告示番号 161)となった。認定基準、臨床調査個人票に加え、一般

向け解説，重症度分類を含む医療従事者向け診断・治療指針や FAQ が難病センターHP で公開された (2015 年度)。

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 26～28 年度）

1. 論文発表

1) Matsuda M, Hamada T, Numata S, Teye K, Okazawa H, Imafuku S, Ohata C, Furumura M, Hashimoto T. Mutation-dependent effects on mRNA and protein expressions in cultured keratinocytes of Hailey-Hailey disease. *Exp Dermatol* 23:514-6, 2014

2) 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.

3) 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.

2. 学会発表

1) 飯島茂子，神崎美玲，真壁 郁，濱田尚宏，古賀弘嗣，石井文人，大畑千佳，古村南夫，橋本 隆：特異な臨床像と経過を示した Hailey-Hailey 病の兄妹例 遺伝子解析での確定例，第 113 回日本皮膚科学会総会，2014

H．知的財産権の出願・登録状況

なし