

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
令和元年度分担研究報告書

皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究  
研究項目：家族性良性慢性天疱瘡・ダリエ病

研究分担者：古村 南夫 福岡歯科大学口腔歯学部 教授

**研究要旨**

家族性良性慢性天疱瘡は常染色体性優性遺伝性皮膚疾患で青壮年期以降に発症し、間擦部を中心とした皮疹を特徴とする。本疾患の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 遺伝子であり、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。臨床的には増悪・寛解を繰り返して慢性再発性に経過しランダム化比較臨床試験はできない。そこで、症例報告の集積研究に基づいたエビデンスの質的統合によるシステマティックレビューを診療ガイドライン策定のために行った。未だ根治的治療はなく治療は対症療法が主体となる、長期療養を必要とし日常・社会生活に支障をきたす重症例も存在するが、速やかに皮疹と自覚症状を寛解させ、日常生活に支障のない寛解状態を維持するために増悪因子を避ける生活指導も併せて行う。対症療法を行った症例報告や症例集積研究の論文を一般的治療法（外用・内服薬、光・レーザー機器治療、外科的治療）と新規治療法に分け、エビデンスレベルを確認し治療アルゴリズムを作成した。有用性と副作用のバランスから急性増悪を抑制する副腎皮質ステロイドを中心とした外用薬を用い抗菌薬等の併用により二次感染を制御する治療がファーストラインと考えられた。温熱と発汗が増悪因子となる患者には抗コリン薬による制汗が、びらん性浸軟性紅斑局面を呈する薬物治療抵抗性の患者には炭酸ガスレーザー剥皮術による表皮の入れ替え治療がエビデンスレベルと有用性からセカンドライン治療と考えられたが、副作用についてはさらに検討する必要がある。レチノイド、免疫抑制剤、DDS などの内服薬や、概ね 2015 年以降に報告が相次いでいる新規治療薬については、その有用性とエビデンスレベルからサードライン治療として分類した。類縁疾患のダリエ病との類似点も探った。

**A．研究目的**

常染色体優性遺伝を示す稀な遺伝性皮膚疾患であるヘイリー・ヘイリー病は本邦において約 300 例程度の報告が認められる。多くは青壮年期に発症し、腋窩・陰股部・頸部・肛門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。

病理組織学的に表皮基底層直上から中上層にかけて特徴的な角化異常・棘融解を認める。対症療法として、局所への副腎皮質ステロ

イドなどの外用，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)。

HHD 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。

本疾患は増悪・寛解を繰り返しながら慢性に経過する。そのため，ランダム化比較臨床試験等が困難で，症例報告や症例集積研究として，多くの治療オプションがこれまで提示されてきたが，対症療法を中心とした疾病管理は依然として挑戦的である。

今回は本疾患についての診療ガイドライン策定のために，本疾患の症例報告や症例集積研究に基づいたエビデンスの質的統合によるシステムティックレビューの策定を行い，治療アルゴリズム案を作成した。

## B . 研究方法

系統的レビュー (CALM の治療に用いられるピコ秒レーザーの有用性について)

Pubmed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) にて，令和 2 年 3 月 31 日の時点で，検索式 ("pemphigus, benign familial"[MeSH Terms] OR ("pemphigus"[All Fields] AND "benign"[All Fields] AND "familial"[All Fields])) OR "benign familial pemphigus"[All Fields] OR

("hailey"[All Fields] AND "hailey"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "hailey hailey disease"[All Fields]) AND ("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "treatment"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields]) の条件で文献検索した。

抽出された 330 論文を文献として渉猟し内容を読み合わせて，報告数の年次推移，対象となる治療法による分類，エビデンスレベルなどについて検討した。

## C . 研究結果

HHD の治療法の報告の年次推移と記載されている主な治療法について報告内容と報告数に着目し年次推移と治療法の変遷についてまず検討した (資料 4-1 : 図 1)。

1939 年に Hailey 兄弟によって初めて報告されて以来，HHD は Hailey-Hailey 病としても知られており，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ものの，未だ根治的治療はなく対症療法が主体となっている。

急性期治療に加えて，増悪因子の摩擦刺激，温熱・発汗，紫外線をできるだけ避けるような生活指導も重要と考えられている。

年次報告数の推移をみると，1948 年のステロイド外用の効果の報告に始まる急性増悪抑制作用のある薬剤で早期に寛解状態に持ち込むことが第一目標となる。生活指導により寛解後は軽快状態を出来るだけ長期維持することも重症化の予防に重要な役割を果たす。

ステロイド外用治療に続いて，レチノイド内服等角化症の標準治療に準じた治療が開始された。さらに活性型ビタミン D3，タクロリムスなど外用新規開発薬治療症例も見られた。続いてレーザーをはじめとした新規機器治療

が 1980 年代に始まった。これらの薬物治療，機器治療により 1980～2000 年代は年間 5 例強の報告がある。

その後，治療法のメリットデメリットが理解され，2010 年頃からは併用療法や用量の工夫により比較的早期に改善し長期寛解維持された症例が増加し年間報告数も 10 件前後と増加傾向となった。さらに 2015 年頃から，本疾患に特異的効果があり副作用も少ない新規治療法が相次いで発見され，年次報告数も平均 15 件程度に増加した。

本疾患は増悪・寛解を繰り返しながら慢性に経過する。そのため，ランダム化比較臨床試験は困難である。症例報告や症例集積研究にて治療法が多数提示されており，治療法別レジメとエビデンスレベルを基に推奨も記載した(資料 4-3: 家族性良性慢性天疱瘡の治療法とエビデンスレベル(その 1))，資料 4-4: 家族性良性慢性天疱瘡の治療法とエビデンスレベル(その 2))。

対症療法を行った症例報告や症例集積研究の治療法別分類については，一般的治療(外用・内服薬，光・レーザー機器治療，外科的治療)(資料 4-3: 家族性良性慢性天疱瘡の治療法とエビデンスレベル(その 1))と新規治療法(資料 4-4: 家族性良性慢性天疱瘡の治療法とエビデンスレベル(その 2))に大分類し，個々の治療法について，エビデンスレベル：  
(I) 前向き比較研究 (II) 後ろ向き研究または大規模症例集積研究(10 人以上の患者)；  
(III) 小規模症例集積研究(患者 10 名未満)または個別の症例報告の基準にて，エビデンスレベルを確認した。エビデンスレベル I の治療法の報告はなかった。

併用療法については個々の症例数も少なく多岐にわたるため，今回，一般的療法の UVB とレチノイド併用を除き検討しなかった。

対症療法の概要は，皮膚病変局所へのステ

ロイド軟膏外用がファーストラインの治療法とされている。新生をある程度抑制し，患者の約 80% 以上で有用の報告がある。外用カルシニューリン阻害薬(タクロリムスなど)への代替治療例やビタミン D 3 外用薬(タカルシトール)が有効であった報告もあり，これらもファーストラインに含めた。

軽症例では，皮膚病変局所の冷湿布，ドレッシング剤や包帯による保護，strong クラス以下の副腎皮質ステロイド外用薬および抗菌薬の外用が行われる。

重症例では，二次感染を合併していることが多く，抗菌薬や抗真菌薬の外用と内服および strong～very strong クラスのステロイド外用薬の併用，あるいはステロイド治療前に感染症の治療を行う。

局面化した難治性の皮疹には，very strong～strongest クラスの副腎皮質ステロイド外用薬も使用されるが，強力な外用ステロイド長期連用は皮疹部をさらに脆弱化させ推奨されない。この副作用を防止に，外用カルシニューリン阻害薬(タクロリムスなど)が併用あるいは単独で用いられることがある。

増悪因子で温熱刺激による発汗過多による皮疹部の湿潤と汚染は，細菌や真菌による二次感染の母地として重要で，さらに二次感染を繰り返し，加えて増悪期が遷延化すると本症の多くが重症化することもこれまで指摘してきた。

従って，二次感染の合併症を治す抗菌薬などの病原体に対する治療と並行して同じ重要性をもって考慮すべきものとして，A 型ボツリヌス毒素局所注射および発汗過多を抑制(制汗)する作用をもつ抗コリン薬内服が報告されている。様々な副作用はあるもののセカンドライン治療の候補の一つとした。

海外では，A 型ボツリヌス毒素の局所注射や，中枢神経作用の少ない抗コリン薬のグリ

コピロニウム臭化物内服やオキシブチニン内服による治療が試みられている。制汗作用によって長期にわたり寛解した報告がある。

他方、制汗外用薬として、グリコピロニウムトシル酸塩は、9歳以上の患者の原発性腋窩多汗症に対してFDA承認された局所抗コリン薬である。本邦でも原発性腋窩多汗症治療剤「BBI-4000」(一般名：ソフピロニウム臭化物)が製造販売承認申請され、2020年度中に発売される予定であり、HHDに対する抗コリン外用薬の検討が予想される。

外科的処置は、本疾患の表皮細胞間の細胞接着の脆弱性の母地となる表皮細胞を除去し皮膚付属器由来のケラチノサイトに入れ替えることによって棘融解状態を予防する治療であり、有用性の高い治療とされている。

その手段として外科的切除後分層植皮が一部で試みられてきた。機械的物理的なダームアブレーションや決められた深さ(真皮乳頭層まで)をレーザーにて剥皮する炭酸ガスレーザーも有用である。特に、炭酸ガスレーザーは10600nmの水に吸収されやすいレーザーの皮膚表面から順に蒸散するため、表皮と真皮乳頭層の速やかな除去が可能である。毛包や皮膚付属器上皮からの再上皮化で細胞接着に異常が認められなくなることが1987年に初報告された。治療後重篤な再発はなくなる。

従来の治療に抵抗性の場合に炭酸ガスレーザー治療は有用で、低侵襲であることが最近のシステマティックレビュー(Arora H 2016)の23例の検討結果から示された。

副作用は軽度の癬痕化が1例、肥厚性癬痕が2例であった。13例の後ろ向きコホート研究でも、すべての患者でQOL改善。治療部位での再発はない。ほとんどの患者で長期間あるいは永続的な寛解がみられQOLの改善で満足度は高い。副作用は比較的軽微で、肥厚性癬痕発生の頻度も低い。

日本国内でも費用面や機器普及状況からみて比較的導入しやすい治療として抗コリン薬内服とともにセカンドライン治療として治療アルゴリズムに加えた。

その他として、ファーストライン、セカンドライン治療薬に抵抗性の難治例に限り用いられる経口免疫抑制剤やレチノイドなどの細胞分化・機能調整薬などがある。一部の症例で寛解などがみられたが、報告例は少なく、投与終了後の再燃などの問題がある。

新規治療薬として、アフメラノチドは、 $\alpha$ メラノサイト刺激ホルモン( $\alpha$ -MSH)のアナログで抗酸化ストレス作用により表皮の損傷を抑制する。メラニン生成増強により、肌の色が黒くなる副作用があり東洋人では使いづらい。

経口低用量ナルトレキソンは、オピオイド $\mu$ 受容体拮抗薬でモルヒネ・アルコール依存症の治療薬である。2015年頃から複数のYouTubeビデオを含むソーシャルメディアプラットフォームで、HHD患者に対する低用量のナルトレキソン治療が、治療効果の事例紹介の形でまず広まった。

本疾患での作用機序は、表皮基底層ケラチノサイトの $\mu$ オピオイド受容体刺激が創傷治癒機転の促進。表皮基底層ケラチノサイトのTLR4阻害が、内因性リガンドの活性化や細胞内Ca<sup>2+</sup>増加、炎症シグナルを抑制すると考えられている。

低用量ナルトレキソンは副作用が少なく、速やかな皮疹の消失と寛解の維持が可能で、投与例では14名中2名で、16か月間持続改善し、残りは改善なしと再発であった。副作用が少なく、セカンドライン治療として可能とされ、ダリエ病6例にも適用されている。12週間の投与で重症4例は4週間改善後再燃したが、軽症~中等症2例は12週後ほぼ寛解の報告がある。

## D . 考察

これまでの HHD の系統的レビュー<sup>1)2)</sup> の評価も参考にして、治療アルゴリズム案(資料 4-2)を策定した。一般的治療法のうち、局所コルチコステロイドがファーストラインであり、全ての局所治療法の中で最も裏付けデータが多い。

一方、ステロイド内服は、最重症例の急性増悪期以外は、短期使用でもリバウンドを生じやすくや長期投与時の副作用から私共の経験からも推奨できない。

A 型ボツリヌス毒素はエビデンスレベルが高く、低コストならばファーストライン治療に含めるべきとされるがセカンドライン治療とした。同じく経口抗コリン薬も理論的にはボツリヌス毒素と効果を示すが検討が必要である。

外用抗コリン薬はまだ HHD 症例報告が無く評価は未定である。

薬物全身投与の治療では、経口抗菌薬は有用性に関するエビデンスが最も多い。ファーストラインと併用すると、抗菌効果と局所の抗炎症作用の効果によりテトラサイクリン系抗菌薬が有用性を示す可能性がある。

機器治療では連続波炭酸ガスレーザー療法が最もエビデンスがあり、一次治療に反応しない患者の代替手段として使用でき、その有用性からセカンドライン療法として位置付けたい。

これらの治療は、基本的にファーストラインにセカンドラインを併用しても有益な結果をもたらす可能性がある。

新規治療法のうち、低用量ナルトレキソンはエビデンスが多く、低コストで深刻な副作用がない点で優れていると考えられた。

その他、有用性を支持するエビデンスは限られているが ATP2C1 遺伝子のナンセンス変

異(約 20%)の read through 治療として、ゲンタマイシン局所外用が 1402C>T 変異の患者に効果がみられた 1 例報告があり、病原性変異により特定の患者に利益をもたらす可能性もある。

## E . 結論

エビデンスの評価とクリニカルクエスチョンに基づいた HHD の診療ガイドライン策定のために、症例報告や症例集積研究に基づいたエビデンスの質的統合によるシステマティックレビューを行なった。

本疾患に対する一般的治療法と新規治療法について評価し、治療アルゴリズム案を作成した。

### 参考文献

- 1: Farahnik B, Blattner CM, Mortazie MB, et al. Interventional treatments for Hailey-Hailey disease. J Am Acad Dermatol. 76(3):551-558, 2017.
- 2: Ben Lagha I, Ashack K, Khachemoune A. Hailey-Hailey Disease: An Update Review with a Focus on Treatment Data. Am J Clin Dermatol 21(1):49-68, 2020.

## F . 健康危険情報

なし

## G . 研究発表(令和元年度)

### 1. 論文発表

- 1) 古村南夫. 家族性良性慢性天疱瘡,新薬と臨牀 68(1):120-125,2019.

### 2. 学会発表

なし

## H . 知的財産権の出願・登録状況

なし