

研究項目：家族性良性慢性天疱瘡・ダリエ病

研究代表者：橋本 隆 大阪市立大学大学院医学研究科 皮膚病態学 特任教授
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（HHD：MIM#16960）とダリエ病（DD：MIM#124200）は責任遺伝子が細胞内器膜上のCaポンプをコードするため、皮膚Caポンプ病として類似した臨床症状・発症機序を示す。報告例や自験例の比較検討により両者の重症化要因には紫外線曝露や遷延化した二次感染、医原的要因という共通点があることが分かった。この点に着目し指定難病となったHHDに準じたDDの重症度分類、診断基準の試案を作成した（平成29年度）。DDの主要な増悪因子である紫外線（日光）曝露による発症と汎発化・重症化が確認された父娘例について検討した（平成30年度）。同一家系内での罹患患者の長期経過を含めた情報の蓄積と、遺伝子変異の種類や部位の解析を併せて行っていくことで、今後の重症化因子の解析などへの活用が期待できる。さらに、HHDの診療ガイドライン策定のためにシステマティックレビューを行った（令和元年度）。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HHDの治療アルゴリズム案を作成した。急性増悪を抑制する副腎皮質ステロイド外用薬と二次感染を制御する抗菌薬等の併用の治療がファーストラインと考えられた。セカンドライン治療として、抗コリン薬は発汗で増悪する患者のために、また、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をすべきと考えられた。さらに2015年以降に報告が相次いでいる新規治療薬も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期待される。HHDとDDとの治療上の類似点についても検討した。

A．研究目的

水疱症のHHDと角化症のDDは共に常染色体優性遺伝性疾患である。近年、それぞれの責任遺伝子は共に細胞内器膜上（HHDはゴルジ体、DDは小胞体）のカルシウムポンプの類似遺伝子として明らかにされた。従来別の皮膚疾患群と分類されていた両疾患が、分子レベルでは同一範疇と分類され皮膚カルシウムポンプ病と呼ばれるようになった。

HHDは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、びらん、痂皮を形成する。夏季に二次感染を伴

い悪化し、特に紫外線や機械的刺激、高温多湿に伴う感染が増悪因子になり、汎発化することがある。

DDは小児期から10歳代の発症で、顔面・頭頸部、胸腹部、鼠径部、背部など主に脂漏部位に角化性丘疹が集簇し症状局面となり、一部鱗屑や痂皮を伴う。掌蹠の皮膚、爪など四肢末梢と口腔粘膜にも特異的皮疹・粘膜疹が認められることがある。

病理組織学的特徴は、HHDは基底層直上から表皮上層までの棘融解、DDが表皮基底層直上の裂隙形成、異常角化細胞とされる。

DD の進行時には HHD に似た間擦部の肥厚性びらん局面形成 , 反対に HHD の汎発化時には DD 類似の角化性丘疹が顔面 , 頸部 , 躯幹 , 四肢に出現するなど類似した皮疹を呈し , 疣贅状肢端角化症の合併も類似している . さらに表皮細胞解離や棘融解細胞等が病理組織学的に認められ , 類似した発症病態の近似疾患とされてきた .

2015 年 7 月 1 日付の指定難病拡大で , HHD は指定難病(新規) (告示番号 161) となり , 認定基準 , 重症度分類および臨床調査個人票が公開された .

HHD 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 . そのため , 数年から数十年の長期にわたる皮膚症状・自覚症状や複数の医療機関からの治療経過のデータの収集と経過をもとにした疾患登録システム (患者レジストリ) 管理による一元的に収集 , 可視化した情報を構築することが必要である .

さらに現時点で指定難病となった HHD では , 臨床調査個人票の情報をもとにしたデータも活用できると考えられる . HHD の近縁疾患として , 指定難病の申請を目指している DD でも類似疾患として HHD と同様の対応をする必要がある .

平成 29 年度には , HHD 重症患者の長期経過の詳細と治療や感染に対する反応などの情報収集による DD との比較を行い , 類似疾患の観点から DD の診断基準および重症度の試案を作成した .

HHD と DD の臨床経過の類似点として , 様々な環境の影響下で長期にわたって増悪寛

解を繰り返すことが知られており , 皮疹が全身に拡大し汎発化したり , 治療に抵抗性となり重症化したりする .

平成 30 年度には強い日光曝露によって汎発化した DD の親子例を経験し , 重症化に関わる環境因子と長期臨床症状の経過の関連および遺伝的背景の影響について考察した . HHD ではこのような経過を追うことは間擦部のため困難であり両疾患の病態解明にも寄与できると考えられた .

HHD は増悪・寛解を繰り返しながら慢性に経過するため , 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治療と疾病管理が中心で困難を伴う .

そこで , 令和元年度には HHD 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マ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 . DD との治療上の類似点についても検討を加えた .

B . 研究方法

分担研究者の前任施設の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 HHD および DD 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 . 2015 ~ 2018 年に , 福岡歯科大学医科歯科総合病院皮膚科とその関連施設に受診後 , 精査・治療を行った DD の患者についての診療情報を抽出した . その中で , 重症例に該当する症例の経過や増悪因子について症例報告として検討した . (平成 29, 30 年度)

(倫理面への配慮)

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情報をもとにして行った(研究番号59)。厚生労働科学研究における利益相反(Conflict of Interest: COI)の管理に関する指針に関連した項目については，福岡歯科大 COI 委員会へ「経済的な利益関係」について報告し，当該研究の COI の審査を受けた。

DD の診断基準と重症度分類の作成については，HHD の総説，症例報告からの臨床情報をもとに HHD に準じた重症度分類の作成と重症度のスコア化が可能かを検討した。

さらに DD の診断基準と重症度分類の作成を行った。類縁疾患の HHD の診断基準と同じ体裁とし，臨床経過・治療経過を定量的に評価するスコアリングシステムによる重症度分類となるように配慮した。

DD の治療法について系統的レビューを行った(令和元年度)。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

1) DD, HHD の最重症患者の悪化因子と長期経過の検討(平成29年度)

HHD の患者で，「診断基準」と「重症度分類」の基準で最重症例に該当する患者について検討した。

主に二次感染をきっかけとして，あるいは治療法の変更(医原性の要因)により，皮疹の増悪拡大と自覚症状の悪化や合併症が生じ，その後，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症例がほとんどであった。

文献的には，HHD の重症例と症例報告された DD の重症化要因には共通点があり，DD では，顔面，頭頸部の HSV 感染と，脂漏部位，臀部の表在性細菌感染症が，一方 HHD では鼠径部，臀部，下肢の表在性・深在性細菌感染症(慢性膿皮症，蜂窩織炎)および陰部，鼠径部の HSV 感染と疼痛が関連していた。

2) DD 診断基準の作成(試案)(平成29年度)

以上の検討結果を背景として，指定難病となった HHD に準じて，DD の重症度分類，診断基準の試案を作成した。

増悪因子と合併症の存在を HHD と同様に参考項目とし，日光曝露，高温・多湿・多汗(夏季)，月経，細菌・真菌・ウイルスによる二次感染を挙げた。皮膚外症状の合併は HHD では認められず，DD では精神発達障害やてんかん，双極性障害など精神症状の発生率が有意に高いことを記載した。

3) 重症度分類の作成(試案)(平成29年度)

重症度分類については，HHD と同様のスコアリングシステムを採用し，HHD に準じて，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。

皮疹の体表面積に占める割合に基づくスコアに加え、症状と経過の重篤度のスコアを合計して形式を HHD に準じて採用した。

皮疹部の症状および悪臭、治療による改善効果と経過のスコアリングについては、ほぼ HHD に準じたものとした。

4) DD 父娘症例(重症化因子と長期経過について症例検討)(平成 30 年度)

いずれも強い日焼けをきっかけとして皮疹が拡大し難治性の角化性皮疹として持続、四肢など広範囲に分布したことや、ステロイド外用薬他の治療薬に対する治療反応性やステロイド外用薬による増悪傾向など親子の長期経過で多くの類似点が認められた。

5) HHD の治療法のシステマティックレビュー(令和元年度)

治療法の報告の内容の年次推移と症例報告で提案され有用性が確認できた主な治療法について検討した。

治療内容の年次推移であるが、ステロイド外用は急性増悪を抑制することで早期に寛解状態に持ち込む基本的治療で最も古くから広く使用されている。

その後、角化症の標準治療に準じたレチノイド治療や活性型ビタミン D3 外用、タクロリムスなど外用治療の新規治療薬が報告された。

さらにレーザー・光線機器による治療法の新規導入が 1980 年代に始まった。

その後、治療法のメリットデメリットが徐々に理解されるに従い 2010 年頃からは併用療法や用量の工夫により比較的短期間に改善し長期寛解維持した症例報告が増加した。

最後に、2015 年頃から、有用で副作用も少ない新規治療法として低用量経口ナルトレキソンなどの症例報告が目撃されている。

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。

重症例では、二次感染を合併していることが多いため、抗菌薬や抗真菌薬の外用と内服を併用する。

発汗過多には A 型ボツリヌス毒素局所注射、抗コリン薬の内服治療が有用である。

発症の母地となる表皮細胞を除去し皮膚付属器由来の細胞に入れ替えて棘融解を防ぐ治療として真皮乳頭層までの炭酸ガスレーザーによる剥皮術も有用と考えられており、この二つをセカンドライン治療とした。

新規治療薬として、アフメラノチドの皮下徐放剤、経口低用量ナルトレキソンがありナルトレキソンはダリエ病にも応用されている。

D. 考察

重症 DD, HHD 患者の情報収集と長期経過と重症化要因の比較検討(平成 29 年度)

HHD と DD では長期的な汎発化・重症化の原因として二次感染、紫外線曝露、医源性要因などが知られている。

これらは、発汗や肥満などの体格、生活習慣や就労状況、糖尿病などの生活習慣病、皮疹のびらんや滲出液の程度など様々な要因で左右される可能性がある。

今回長期経過におけるその影響を検討し、皮疹の一過性の拡大・増悪だけではなく、早期発症や、治療抵抗性の獲得、頻繁な再燃や遷延化などがあり、特に長期経過における重症化を引き起こす病態に密接にかかわっていることが分かった。

日光紫外線曝露(HSV)や高温多湿・発汗(細菌・真菌感染)なども感染の背景として重要な環境要因であることが示唆された。

DD 診断基準と重症度分類の作成(平成 29 年度)

DD 診断基準と重症度分類の試案を作成した。HHD と同様に重症度が上がると、皮疹の分布や面積の拡大、寛解期の消失とともに遷延化する症状と治療抵抗性が増加することに着目して重症度分類を作成した。

ダリエ病の父娘例の検討（平成 30 年度）

ダリエ病では ATP2A 遺伝子の両親どちらかの遺伝子に変異が生じてハプロ不全 Haploinsufficiency を生じ「常染色体顕性（優性）遺伝形式」で発症するとされている。

ダリエ病は「季節の影響による紫外線への曝露や二次感染、機械的な刺激、治療薬による医原性要因」などをきっかけに生じることや重症度に差異がみられることがこれまでに知られている。

DD でも HHD と同様に、DD の ATP2A2 遺伝子変異の種類や、カルシウムポンプ蛋白内での変異部位と臨床的重症度の関連性の検討について新規の 100 か所以上の変異について検討されてきた。ハプロ不全を示唆するような種類の遺伝子変異はホットスポットを示さず多数確認されたが、DD の臨床像や重症度とは明らかな関連がみられないとされている。

DD における解析を試みるのが非常に難しい理由として、新規突然変異を含む臨床報告の内容が不十分で一家系に一名の患者の臨床像しか示されていない点や、長期観察結果や環境因子の影響などがほとんど記載されていないことがある。

他の皮膚病、特に神経皮膚症候群などの母斑症では、遺伝子型と表現型（genotype-phenotype）の相関関係については、一卵性双生児や親子、同胞間などで臨床像の比較を行った研究が進められている。

本報告での家族内の罹患例のような同一家系での観察症例の蓄積と、遺伝子変異の種類や部位の解析と併せて検討することで、今後重症化因子の解析などに生かすことができる

のではないかと考えられた。

HHD の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（令和元年度）

HHD はその臨床的特徴から治療効果が比較検討しにくく RCT は困難であり、多数の症例報告と小規模な症例集積研究報告がある。

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ある。

A 型ボツリヌス毒素はエビデンスより、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同様であるもののさらに検討する必要がある。

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も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。

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。

E . 結論

長期的な汎発化・重症化の要因と家系内での類似性について（平成 29,30 年度）

HHD と DD では長期的な汎発化・重症化の要因として、二次感染に加えて様々な環境要因が考えられた。皮疹の一過性の拡大・増悪だけではなく早期発症や、治療抵抗性獲得、頻繁な再燃や遷延化などの病態に密接にかかわっており、日光紫外線曝露（HSV）や高温

多湿，発汗（細菌・真菌）などが感染の背景として共通する環境要因であることが示唆された。

DD の父娘例でその長期経過における皮疹の分布，重症化の要因，および治療反応性を詳細に調査したところ親子間で多くの類似点がみられることが分かった。

DD はハプロ不全で発症し，これまで数多くの突然変異の報告があるが，さらに同一家系内での罹患者の臨床像を調査し，本報告例のように同一家系内で複数の長期観察患者の情報が蓄積され，遺伝子変異の種類や部位の解析と併せて何らかの関連性を見出すことが可能であれば，重症化因子の検討に役立つだけでなく，個々の患者への治療を含めた対応などに生かすことができるのではないかと期待される。

症例の長期経過観察と遺伝子変異解析を併せて行えば，様々な表現型と重症度を示す患者がなぜ存在するかの機序の解明のために何らかの手掛かりが見いだせるかもしれない。

HHD 治療の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（令和元年度）

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。

F .研究発表(平成 29 年～令和元年度)

1. 論文発表

1) 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. 29(5):642-644,

2017.

2) 古村南夫 . 家族性良性慢性天疱瘡，押さえておきたい新しい指定難病(山上 淳編)，MB.Derma 257:29-40,2017.

3) 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

中村真由香，伊藤絵里子，古村南夫 . ダリエ病の父娘例 . 日本皮膚科学会第 386 回福岡地方会，2018,小倉 .

G . 知的所有権の取得状況

なし