

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2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（HHD：MIM#16960）とダリエ病（DD：MIM#124200）は常染色体優性遺伝性皮膚疾患で、責任遺伝子は各々異なるCaポンプをコードすることから皮膚Caポンプ病として位置付けられている。臨床的、病理学的に類似点が多く、加えて夏季の温熱と発汗、日光の紫外線による増悪傾向、二次感染の反復・遷延化による難治化・汎発化、外用薬による医原性悪化なども両疾患で共通している。病理組織学的には、表皮細胞間の接着障害（棘融解）と異常角化細胞が共に見られる。これまで、両疾患の診断基準、重症度分類をお互いのこのような共通点にポイントを置いて策定したが、今回は治療エビデンスの共通性について検討した。両疾患の治療は、①薬物療法、②難治皮疹のレーザー・手術療法、③症状悪化の予防的措置、の3つの柱からなる。薬物療法ではステロイド等抗炎症薬、表皮細胞増殖・角化抑制薬、免疫抑制剤等の内服・外用療法の有効性が両疾患で確認されている。それ以外の新規薬物については、有効例が両疾患で見られる場合もある。しかし発症機序はほとんど解明されていないため、予測される *in vivo* での薬物の作用点と実臨床での効果との接点に乏しいものもある。予防的措置をみると、温度・湿度調節、刺激回避のための日常生活指導やサンスクリーンなど多くが両疾患で共通している。制汗治療にはボツリヌス毒素や抗コリン薬の内服治療が使用されてきたが、最近、新規抗コリン外用薬や機器による制汗治療も登場しており、応用できるかを調査・検討した。近年、治療の進歩にオープンなガイドラインが求められており、症例報告のエビデンスにも目を向け新規治療薬の作用点を手掛かりに発症のキー分子の探索のための方向性を示すことも重視されている。類縁疾患に対する新規治療の果の比較などによって、より良い治療へのアプローチが出来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（Hailey-Hailey病、HHD）とダリエ病（Darier disease, DD）は稀な常染色体性優性遺伝性疾患である。

HHDでは責任遺伝子として *ATP2C1*、DDでは

*ATP2A2*が相次いで同定された。前者はゴルジ体膜上に存在するSPCA1というカルシウムポンプ（Ca²⁺/Mn²⁺-transport ATPase）、後者は小胞体カルシウムポンプのSERCA2をコードする。両疾患は臨床・病理学的に類似点が多く、皮膚Caポンプ病として類縁疾患と見なされて

いる。

HHD は多くが青壮年期に発症し、腋窩・陰股部・頸部・肛門などの間擦部に水疱やびらん、痂皮を形成し、症状は慢性に経過する。夏季に増悪し冬季に軽快する傾向がある。特に高温多湿で発汗時に増悪する。紫外線や機械的刺激、妊娠・出産、二次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。

ときに、細菌や真菌感染の合併を繰り返してより広範囲に皮膚病変が拡がること（汎発化）があり、胸部・腹部・背部・大腿部などに拡大する。

DD は学童期から 10 歳代の発症が多く、褐色調の角化性小丘疹が、顔面、側頸部、前額部、頭皮、耳介とその周囲、腋窩、前胸部、乳房下、腹部、鼠径部、肛門・陰股部などの脂漏部や間擦部を中心に生じ、融合して時に局面を形成し、鱗屑・痂皮を伴う。

夏に増悪し冬に軽快することが多い。夏の強い日光曝露などで皮疹が増悪し・拡大すると汎発化し通年性に悪化することがある。

掌蹠には点状症陥凹や角化性小結節がみられ、時に手背・足背の扁平疣状丘疹（疣贅状肢端角化症）を伴う。硬口蓋、口腔粘膜、食道、外陰、および直腸に白色の小丘疹が生じることがあり、密に集簇することが多い（粘膜症状、白板症）。皮膚・粘膜外症状として神経発達症群（ADHD）、てんかん、双極性障害、統合失調症などを合併することがある。

両疾患共にみられる爪甲異常は HHD の白色縦線条、DD では爪甲脆弱化による縦線条や V 字型の陥凹がほぼ必発で診断の一助となる。

また、両疾患の増悪時の自覚症状とし HHD では間擦部に疼痛を DD では瘙痒を伴う。DD 患者の発汗の多い間擦部では丘疹が融合して乳頭状からコンジローマ様増殖を来し、しばしば湿潤して悪臭を伴う。湿潤した気候で発汗時に間擦部から発生する臭気は、患者の QOL 低下につながる。HHD でも二次感染により悪臭が問題になることがある。

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、診断基準の試案を私共はこれまでに作成した。

今回は治療法とエビデンスの共通点について検討した。両疾患の治療は、①薬物療法、②難治皮疹のレーザー・手術療法、③症状悪化の予防的措置、の 3 つの柱からなる。

薬物療法ではステロイド等抗炎症薬、表皮細胞増殖・角化抑制薬、免疫抑制剤等の内服・外用療法の有効性が両疾患で確認されている。

HHD と DD は、病理組織学的に表皮に特徴的な角化異常・棘融解を認め、類似した所見を示す。このような病的状態を改善する目的で行われる対症療法として、局所への副腎皮質ステロイドなどの外用による炎症抑制、レチノイドによる角化制御や、免疫抑制剤による免疫反応の抑制などの全身療法が報告されている。それらの効果については患者ごとに限定的で不定で、それ以外の画期的な根治療法も現時点では存在しない。

画期的な薬物治療の登場が期待される新規薬物については、有効例が両疾患でみられる場合には症例数も多く有効性も期待できる。しかし発症機序はほとんど解明されていないため、in vivo での薬物の作用点と実臨床での効果との接点に乏しいものもあり、今回はその現況を、HHD と DD の治療薬のシステマティックレビューを比較して検証した。

更に、予防的措置をみると、温度・湿度調節、刺激回避のための日常生活指導やサンスクリーンなど多くが両疾患で共通している。制汗治療にはボツリヌス毒素や抗コリン薬の内服治療がこれまで使用されてきたが、最近、新規抗コリン外用薬や機器を用いた汗腺の破壊による制汗治療も登場しているため、今回は、実臨床で活用できるかを調査・検討した。

B. 研究方法

ダリエ病治療の系統的レビューのための検索式について。

Pubmed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>)にて、令和 3 年 3 月 31 日の時点で、検索式① (“darier disease”[MeSH Terms] OR “darier”[All Fields] AND “disease”[All

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

抽出された 738 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、昨年の HHD のシステムティックレビューと比較し、共通する新規薬剤による治療を中心に検討した。

多汗症に対する新規治療が近年相次いで国内承認されている。

原発性腋窩多汗症の局所外用抗コリン薬であるソフピロニウム臭化物のゲル剤が本年 9 月に国内製造承認されたが、そのメリットやデメリットについて最新の知見を収集した

2011 年に米国で認可発売された汗腺のマイクロ波加熱凝固器は、2018 年に重度の原発性腋窩多汗症の治療機器として国内薬事承認を取得した。

今回、家族性良性慢性天疱瘡やダリエ病患者の制汗治療として、腋窩以外の鼠径部など間擦部への応用の可能性等の情報やエキスパートオピニオンを渉猟した。協力医療機関の医療法人ひまわり会、しんあい会（福岡市）の治療担当医師、看護師、および国内代理店の(株)JMEC の情報提供担当者から機器や治療手技について情報を収集し検討した。

C. 研究結果

温熱刺激による発汗過多による皮疹部の湿潤と汚染は DD や HHD の増悪因子となるだけでなく、細菌や真菌による二次感染の母地となっており、十分な対策をせずに二次感染を繰り返すと皮疹増悪状態が遷延し、両疾患で汎発化・重症化の転機を辿ることが指摘されている。従って、抗菌薬投与など病原体に対する治療と並行して、発汗過多の症例に行うべき重要な治療の一つとして、制汗作用をもつ A 型ボツリヌス毒素局所注射および抗コリン薬内服の有用性が報告されており、様々な副作用

はあるもののセカンドライン治療候補の一つとして挙げられている。

しかし、抗コリン薬内服の問題点として、口渇、便秘に加えて、特に高齢者で問題となる中枢神経に対する副作用がある。高齢者医薬品適正使用ガイドラインでも抗コリン作用を持つ多くの薬剤についての適正使用が求められている。

一方、海外では、中枢神経作用（認知機能低下やせん妄の副作用発生）の少ない抗コリン薬として、グリコピロニウム臭化物（海外で多汗症に適応。中枢神経作用がほとんどない。国内：シーブリ吸入薬のみ。日本では消化性潰瘍治療薬として 1974 年承認後 1999 年品質に係る再評価医薬品に指定・販売中止。薬価が高い。）やオキシブチニン（国内：ポラキス）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。

臭化プロパンテリン（プロバンサイン、唯一国内で適応あり）は保険診療で用いられる内服薬であるが副作用も強く、中高年患者への長期投与には向かない。

内服投与の様な副作用を解決する投与方法として制汗外用薬がある。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 9 月エクロックとして保険適用となった。

エクロックは、汗腺が分布する皮膚中で活性があり、吸収後は体内で速やかに加水分解し代謝されることで全身性の副作用の懸念が少ないとされるため、内服療法より全身性の副作用の発現リスクが極めて少ない。しかも外用薬であり、A 型ボツリヌス毒素局所療法より侵襲性が低いなどの外用抗コリン薬のメリットは大きい。米国でもグリコピロニウム臭化物外用薬のグリコピロニウムトシレート (GT) が 9 歳以上原発性腋窩多汗症に対して FDA 承認された。外用薬として、皮疹への刺激などの問題が考えられるが、今回実際に HHD などの患者皮膚に投与した情報は得られなかった。

新規治療薬であるアフメラノチドは、 α メラノサイト刺激ホルモン (α -MSH) のアナログで抗酸化遺伝子を発現させる転写因子 Nrf2 を活性化し、抗酸化ストレス作用により HHD の表皮の損傷を抑制し 2 例で改善効果が認められた。 α -MSH の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難いが、ヨーロッパでオーファンドラッグとして HHD に認可された。DD では有用性報告が確認できなかった。

アフメラノチドの薬効類似薬について調べたところ、他の炎症性疾患では、Nrf2 アクチベーターであるフマル酸ジメチル (DMF, 国内承認薬, テクフィデラ[®]) が再発寛解型多発性硬化症 (relapsing-remitting multiple sclerosis, RRMS) の再発予防に有効とされる。さらに 3 種類 of フマル酸エステルと組み合わせた DMF は、もっぱらドイツにおいて乾癬の経口治療薬として認可されている。しかし、DMF が HHD, DD に有効という報告は確認できなかった。アフメラノチドのターゲット分子や抑制される経路について複数存在する可能性もあり、更に解明が必要であろうと考えられた。

経口低用量ナルトレキソンは、オピオイド μ 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 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効果の事例紹介が拡散し、新規治療薬として注目されるようになった。

本疾患での作用機序は、表皮基底層ケラチノサイトの μ 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^{2+} の増加を誘導し、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、レビューではセカンドライン治療として有望とされ、ダリエ病 6 例にも適用された。DD の重症 4 例は 4 週間改善後再燃したが、軽症～中等症 2 例は 12 週後ほぼ寛解した報告がある。

その他新規治療薬として、両疾患に有用の

報告のある塩化マグネシウム液の経口投与 (細胞内カルシウム動態の改善?), DD のみで有用と報告のあるマイクロジノン (Microgynon) は、1 相性の低用量ピルで有効成分として、第 2 世代黄体ホルモンのレボノルゲストレルと卵胞ホルモンのエチニルエストラジオールを含有し、3 相性のトリキュラーよりも低用量で副作用が少なく、DD の 1 例報告がある。5 例の DD 患者に皮疹の月経前増悪が見られたが、経口避妊薬内服により 4 例で皮疹が軽快した報告がある。DD と必須脂肪酸欠乏症の臨床的類似から脂肪酸サプリメントで日光による悪化が減少し、効果が見られた 13 例の報告がある。このような新規治療薬はいずれもエビデンスレベルが比較的 low 今後症例集積や作用機序の解明が待たれる。

マイクロ波照射による皮膚の真皮下層から脂肪組織上層にある汗腺に対する熱凝結作用 (熱分解) により腋窩多汗症の治療を行うミラドライ (miraDry, miraDry inc., Santa Clara, California) は 2011 年米国 FDA, 2018 年国内薬事承認された。

ミラドライは、冷却により表皮の損傷を抑えながら、マイクロ波の特性を利用し、真皮深層～皮下組織浅層を加熱する。

内蔵吸引システムが皮膚と下層組織を治療チャンバー内に数ミリ持ち上げる。治療サイクル中 (エネルギー送達時間及び前後の冷却時間から成る) は、皮膚に接するチャンバーに冷却液を流し、表皮～真皮上層を保護しつつ、5.8 GHz マイクロ波を照射。伝達経路の極性をもった水分子が振動し汗腺組織を加熱凝固破壊する。

その詳しい機序として、マイクロ波の伝導性、誘電率が異なる為、皮下組織で反射し、真皮皮下組織境界付近で電界強度が上がり、熱を強く発生させることにより、温熱性発汗のエクリン汗腺と臭汗症にかかわるアポクリン汗腺が存在する真皮深層・皮下組織上層に高温加熱領域が形成される。設定やハンドピースのサイズなどは腋窩に特化しており、鼠径部など腋窩以外の部位への使用は想定されていない。

治験で得られた効果の情報として、国内薬事承認された第 4 世代機は、アメリカ、カナ

ダの第2, 第3世代の重度の原発性腋窩多汗症の治験結果を日本人に外挿(皮膚構造に個人差または男女差を越える程の人種差はなく, 本品が, 真皮と皮下組織の境界部付近に存在する水に作用する機序を考慮)し, 副作用については第4世代の腋窩臭汗症の治験結果を外挿して国内審査された。

麻酔は, ツメッセント麻酔(希釈したE入りカルボカイン等を22Gで3-4ミリ深部に扇状に高容量注入)で, 各腋窩ごとに約20分のマイクロ波照射を行う。発汗量が80%程度の患者で50%ほど減少するが, 2回目の施術は, 初回施術後約3ヵ月に行い, 効果不十分例の再治療による制汗効果増強や, タッチアップ治療などが可能である。照射前冷却は0.5~3秒, 後冷却は20秒のソフトウェア制御で熱傷を予防している

米国の前向き, 多施設共同, 並行群間, 無作為化, 盲検試験無作為シヤムコントロールの120例の治験では(治療群:81例 対照群(シヤム群):39例), 主要評価項目である, 30日後追跡調査時の多汗症疾患重症度(HDSS)がベースライン時の3/4から1/2に改善した割合は, 治療群88.9%, 対照群(シヤム群)53.8%であり, 統計学的に有意であった。副次的評価はベースラインと比較した, 30日目の発汗の平均減少率, 安全性は有害事象の収集, 上腕囲測定値の増加チェックでリンパ浮腫の徴候, 治療中のVAS疼痛確認など多面的に12か月後まで評価されている。

カナダの治験では有効性評価について, 主要評価項目である30日後追跡調査時のHDSSがベースライン時の3又は4から1又は2に改善した割合は, 95%信頼区間で90.3%であった。探索的評価項目で, 30日後追跡調査時の重量測定法による発汗量の50%減少率は, 95%信頼区間で90.3%であり, 発汗量の平均減少率は83.1%であった。

実際のコスト面では, 使い捨てヘッド(バイオチップ)の使用時間の制限があり, 複数部位に使用する事は難しい。またバイオチップの消耗品代から通常, 治療価格は36-40万円, 2回目は半額程度に設定されている。2回目は1年以内に効果不十分と感じられる場合

やタッチアップ治療なども行われる。問題として, 腋窩のみに特化しており, それ以外の部位に使用するためには異なるハンドピースの開発, 照射設定変更の必要性や, ツメッセント麻酔の手技面や時間(20-30分)や副作用の問題などがある。

D. 考察

HHDとDDの両疾患は, 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実際の疾病管理は挑戦的である。

HHDとDDは病理病態から治療法, 患者ケアまで, 多くの共通点や共通した問題点があるが, 現在, HHDのみが指定難病となっており, DD患者の強い要望もありDDの指定難病認定も待ち望まれている。

しかし, これまで長年別疾患の扱いで, 責任遺伝子は別であり, 近年類縁疾患としてCaポンプ病とみなされていることや様々な点での類似性を勘案しても, 類縁疾患としての指定難病の追加認定は多数の疾病の指定難病認定後では難しいという指定難病検討委員会の見解がある。

ガイドラインについては, 一般論として現在広く用いられている治療のエビデンスを示すことが最も重要である。また, 免疫細胞やサイトカインによる炎症機構が, HHDとDDの臨床像(重症度)に強く関与することが予想され, 病態解明と新しい治療法の発見には, 皮膚での転写因子の機能や遺伝子発現の変化, 免疫関連蛋白の作用状況などから新しい治療標的を探索することが求められている。

その一方で, 将来の画期的な治療の進歩に向けたオープンなガイドラインの役目も重視されるようになった。

新規治療に関連する症例報告レベルのエビデンスにも着目することは, 現在根治療法のない難病発症のキー分子を治療効果から同定する可能性も期待できる。また, 2つの類縁疾患があり新規治療の効果を比較ことであれば, そのようなアプローチで一層役立つと期待される。

このような点も配慮して、診療ガイドライン策定の方法について専門家の意見をまとめた。

まず、類縁疾患として便宜的に一つのガイドラインにしてはという意見があるが、今後DDを新規指定難病として疾病追加する作業の為には、すでに指定難病のHHDと新規認定を希望するDDについては別の診療ガイドラインがあった方がよいという意見がある。また、①DDでの皮膚外症状として神経発達症群(ADHD)、てんかん、双極性障害、統合失調症などを合併することがあり、HHDでは数家系の例外的な症例報告を除き原則みられないこと、すなわち精神神経疾患の合併の有無が明らかであること、②QOLの低下を決定する症状の違いなど、実診療面での対応など、患者ケアの観点から異なる点があることなどが理由としてあげられた。

また、最新の治療方法について、最新のHHDとDDの治療法のレビューをみると、DDではレチノイドが頻用される以外は、治療法の分類や新規治療について互いに共通点が多く、両疾患のCQを同時に検討していただくように依頼し2つの疾患の個別ガイドラインを、内容的には治療アルゴリズムを含めて、双方で共通した事項については同じ担当者が並行して検討しながら作成していく形にすることになった。

家族性良性慢性天疱瘡やダリエ病では、発汗抑制は皮疹の増悪を防ぐとともに二次感染の予防と自覚症状やQOL改善につながり、寛解期間の延長による長期予後の改善も期待できる。

汗をかくこと自体が皮疹の悪化要因となり、自覚症状悪化によるQOL低下が著しい場合に発汗のコントロールを患者が強く希望することがある。QOL改善に欠くことのできないアンメットニーズとして、制汗療法を治療アルゴリズムのファーストラインで試みるべきとする意見もある。

今回は最新の制汗療法がHHDやDDの患者に活用できるかについて検討した。

まず、外用抗コリン剤は安全性や副作用の面で配慮されており、汎用性も高く皮膚への吸収や汗腺の深さまでの浸透など十分であり、

内服抗コリン薬と同様の効果が期待できる様であればHHDやDD患者に応用できると考えられた。

一方、問題点としては、有効性や薬剤の皮疹に対する刺激性に加えて、複数の病変部位に対して制汗のための大量塗布や、汎発化症例では特に広範囲に及ぶこと。さらに、夏季の発汗抑制が重症化抑制の鍵となるが、多汗症の傾向があり発汗量が多い場合にも十分な発汗抑制効果は得られるのか。また、現在外用抗コリン薬は国内で原発性腋窩多汗症の保険適用のみであり、治療コスト負担の問題(自費診療)も考えられた。しかし、A型ボツリヌス毒素注射で憂慮される治療時間、治療場所(繰り返し通院の必要性など)の問題については、内服抗コリン薬と同様に、毎日の投薬で効果を得られれば大きなメリットになると思われた。

制汗のための機器治療については、両疾患への施術部位の問題が大きく、腋窩治療のために特化された機器の為、ハンドピースや設定はほとんど変更することが出来ず、応用できるかどうかについて現時点で結論を得ることはできなかった。また、機器としての安全性などの認定、保証の範疇外となることもネックとなると考えられた。

E. 結論

エビデンスレベルの評価とクリニカルクエスチョンに基づいたHHDとDDの診療ガイドライン策定のために、両疾患で共通する新規治療について一般的治療法とともに評価し、病態の解明につながる知見や将来的な課題について検証した。

近年、治療の進歩にオープンなガイドラインが求められており、症例報告のエビデンスに着目し、新規治療薬の作用点を手掛かりに発症のキー分子を探索する方向性を示すことが重視されている。HHDとDDについても、個別ガイドラインを並行して策定することによって、類縁疾患に対する新規治療の効果の比較などが可能となり、より効率的なアプローチとなるのではないかと考えられる。

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) 中村真由香, 伊藤絵里子, 古村南夫, 古江増隆. Darier 病の父娘例. 皮膚病診療 42:682-685, 2020.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし