

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4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：岩田 浩明 岐阜大学 教授

研究要旨

家族性良性慢性天疱瘡とダリエ病の診療ガイドラインを作成することを目的とする。いずれもカルシウムポンプの異常という病態の共通性があるため、診療ガイドラインの作成に向けてクリニカルクエスチョンや推奨度の評価について同時並行的に進めることとした。まず、治療エビデンスについて過去の論文のシステマティックレビューを実施した。治療を中心にクリニカルクエスチョン(CQ)作成とエビデンス評価した推奨度の決定、推奨文をそれぞれの疾患に対して作成している。一部病態あるいは症状、治療の異なる部分については個別に作成することとした。家族性良性慢性天疱瘡とダリエ病のシステマティックレビューでは、共通する治療と異なる治療エビデンスを分類した。それぞれの治療法に対して、疾患本体の治療と合併症に対する対応を分類して、診療ガイドラインに記載する位置づけを分類した。エビデンスの基礎となる臨床研究は稀少疾患のため、大規模研究はないため症例報告の集積が大部分であった。そのため、従来のMindsに診療ガイドラインの作成指針に沿ったエビデンスレベルの選定は、いずれの治療法も有効性を推奨するエビデンスは得られない。そのため、ベーチェット病で採用されている、エキスパートによる各治療に対する経験、評価をもとに各治療に対する同意度、推奨度評価を実施した。家族性良性慢性天疱瘡について、軽症と中等症以上に治療指針を大別。軽症には第一選択として2治療法、第二選択として2治療法、中等症以上に対して2治療法を選定した。その他、上記の治療が無効であった場合の対応として、7つの治療法について推奨度などを評価した。合併症に対する対応、予防的対応についてもそれぞれ項目を選定した。ダリエ病について、局所型・全身型に大別した治療指針を選定した。それぞれ、軽症と中等症以上に分類して治療指針を選定した。同様に、合併症に対する対応、予防的対応についてもそれぞれ項目を選定した。できる限り早期の診療ガイドラインの完成のため日本皮膚科学会にてガイドライン委員会による評価を受けている

さらにデータベース登録の構築のための準備を行っている。収集する情報の選定を行い、今後は実用に向けて REDCap システム構築と登録のための臨床研究の倫理審査手続きを主施設にて実施している。

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 ($\text{Ca}^{2+}/\text{Mn}^{2+}$ -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。その原因として、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ことがあげられる。

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 では癢痒を伴う。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とし、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。

本研究では、二つの疾患の治療法とエビデンスの共通点および相違点について検討、診療ガイドラインの作成において共通に進めていく方向性を確認した。両疾患の治療は、①薬物療法、②レーザー・手術療法など侵襲的治療、③症状悪化の予防・合併症対策、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・外用療法のある程度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薬物療法として、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。しかし、これら治療法が病態から考えられる治療法としては有効性の根拠に乏しいことは大きな課題である。

より病態に即した画期的な薬物治療の登場が期待される。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、症例報告が中心となる 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、侵襲的治療や予防的・合併症対応についても評価を行い診療ガイドライン策定に向けたエビデンスの検証を実施した。この際、稀少疾患である特徴からベテネット病の診療ガイドラインを参考に、エキスパートによる各治療の経験・同意度・推奨度の評価を行い少ないエビデンスの補完する手法をとった。

データベース構築による症例把握は、診断基準の適正化および重症度評価の適正化など多くの課題を解決するために大変重要である。そのためREDCapシステムを活用したデータベース構築を立ち上げる。

B. 研究方法

診療ガイドライン作成

Pubmed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>)にて、令和3年11月08日の時点で、以下の検索式の条件で文献検索した。

- #1 Hailey-Hailey disease
- #2 Hailey-Hailey
- #3 chronic benign pemphigus
- #1 and "treatment"
- #2 and "treatment"
- #3 and "treatment"
- #2 and #3
- #1 and #2
- #1 and #3

上記の検索で得られた論文についてシステマティックレビューを行い治療法についてエビデンスレベルに関係なく抽出した。

HHDの治療32を抽出した。これらについて診療ガイドライン作成メンバー15人による治療経験、HHDの治療に対する同意度をベネチエット病診療ガイドラインを参考にして5段階評価を行った（下記基準）。

同意度 10回中 内容

同意度	10回中	内容
5	9回以上	強く同意する
4	7回以上	同意する
3	5回以上	条件付きで同意する
2	4回以下	あまり同意できない
1	1回以下	同意できない

同様にDDについても実施して35治療について診療ガイドライン作成メンバー13人による治療経験、HHDの治療に対する同意度をベネチエット病診療ガイドラインを参考にして

5段階評価を行った。

平均 推奨 内容
同意度 度

平均 同意度	推奨 度	内容
3.5 以上	A	行うよう強く勧められる
3.0 以上	B	行うよう勧められる
2.5 以上	C1	行うことを考慮してもよいが、十分な根拠がない
	C2	根拠がないので積極的に勧められない
	D	行わないよう勧められる

データベース構築

REDCapシステムを用いて全国の施設よりデータ収集をすることを目的として、基盤となるフォーマットの作成および収集するデータ項目について策定を進めた。

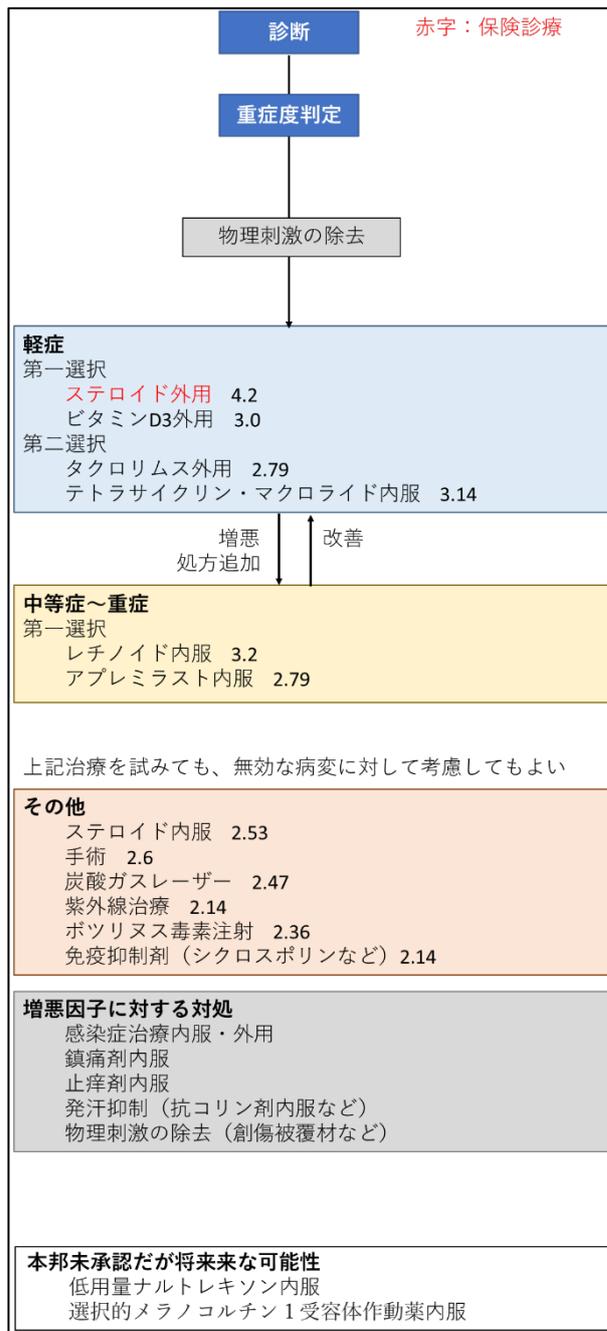
C. 研究結果

診療ガイドライン作成

HHDの治療エビデンスは、システマティックレビューにより32治療を抽出した（下記）。これら治療法について15名のエキスパートに治療経験の有無および同意度をアンケート調査を実施した結果、16治療法が少なくとも1人は経験があった。平均同意度のついては、およそ治療経験が多い治療が同意度が高い傾向がある。

各治療法に対する平均同意度から推奨度評価を以下のように行った。稀少疾患であり標準治療が定まっていないことを反映して、平均同意度で4.0を超える治療法はステロイド外用療法のみという結果であった。平均3.5点以上が「同意する」に相当と判断されるため推奨度A「行うよう強く勧められる」と分類した。以下、3.0点以上を推奨度B「行うよう勧められる」、2.5点以上を推奨度C1「行うことを考慮してもよいが、十分な根拠がない」とした。2点台前半は、同意度で「あまり同意できない」を意味するため推奨度C2「根拠がないので積極的に進められない」とした。

HHD	15人中	平均
抗生物質外用	15	3.53
ステロイド外用	14	4.20
テトラサイクリン・マクロライド内服	10	3.14
抗真菌剤外用	9	3.07
レチノイド内服	9	3.20
ビタミン D3 外用	8	3.00
鎮痛剤内服	8	3.15
ステロイド内服	7	2.53
創傷被覆材（抗菌剤含有も含む）	6	3.67
ゲンタマイシン外用（リードスルー）	5	2.80
アプレミラスト内服	3	2.79
タクロリムス外用	2	2.79
抗ウイルス剤外用	2	2.60
CO2 レーザー	2	2.47
紫外線治療	1	2.14
手術（植皮、アブレーション含む）	1	2.60
ボツリヌス毒素注射	0	2.36
レーザー治療	0	2.29
マグネシウム内服	0	2.21
免疫抑制剤内服 CyA・MTX・AZT	0	2.14
ナルトレキソン内服	0	2.14
デュピルマブ注射	0	2.14
PDT 療法	0	2.14
アフアメラノチド内服	0	2.07
抗コリン剤内服	0	2.07
ビタミン D 内服	0	2.00
エタネルセプト注射	0	2.00
抗コリン剤外用	0	1.93
神経遮断術	0	1.86
サリドマイド内服	0	1.79
電子線	0	1.64
5-FU 外用	0	1.43



さらに、これら治療法について治療アルゴリズムの位置づけをシステマティックレビューおよびエキスパートの意見を参考に表のように位置づけした。エキスパートの治療経験がない治療法においても、システマティックレビューを参考に本邦で他疾患の治療などで普及している治療あるいは海外で高い評価を受けているが本邦未承認治療は、将来的な治療選択肢の可能性として含めた。各治療の位置づけはガイドライン作成委員のメンバーにて本邦の実情に合わせて総合的に判断した。

アルゴリズムでは、まず診断および重症度

DD	13人中	平均
ステロイド外用	10	3.62
抗生物質外用	9	3.42
サリチル酸ワセリン外用	8	3.23
抗真菌剤外用	8	3.00
レチノイド内服	8	3.92
ビタミン D3 外用	7	3.54
鎮痛剤内服	6	2.92
テトラサイクリン内服	5	3.17
レチノイド外用	3	3.00
ジクロフェナクナトリウム外用	3	2.31
ステロイド内服	2	2.08
セチリジン	2	2.75

評価を指定難病（161）の診断基準および重症度評価に基づき行う。軽症と中等症以上に分類する。軽症の第一選択はステロイド外用あるいはビタミン D3 外用であり、それぞれ平均同意度が 4.2 あるいは 3.0 である。これら治療に抵抗性の症例においては、タクロリムス軟膏外用あるいはテトラサイクリン・マクロライド内服薬が選択される。テトラサイクリン・マクロライド内服は抗生物質としての機能ではなく、好中球抑制をはじめとした抗炎症効果を期待する治療選択肢である。症状が進展した中等症以上の症例では、現在も経験的に使用されるレチノイド内服あるいは本邦からの症例報告も散見するアプレミラスト内服を位置付けた。これら治療に関しては、平均同意度で 2.5 点以上あり推奨度 C1 以上の位置づけとしている。

難治症例はしばしば経験されるためこれら治療でも症状コントロールができない症例では、その他の選択肢として候補を上げている。しかし、これら治療選択肢はシステマティックレビューによるエビデンスレベルは決して高くなく、またエキスパートの評価においても推奨する治療ではない。

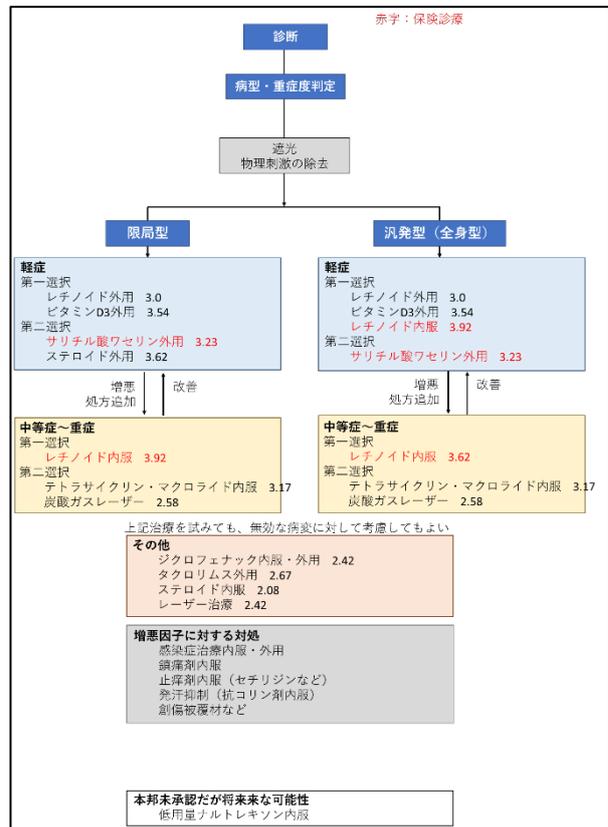
また、本邦未承認ながら海外では比較的エビデンスのある 2 つの治療法について本邦に

おける将来的な可能性として記載している。

DD については、同様にシステマティックレビューシステマティックレビューにより 35 治療を抽出した（下記）。これら治療法について 13 名のエキスパートに治療経験の有無および同意度をアンケート調査を実施した結果、21 治療法が少なくとも 1 人は経験があった。

同様に各治療に対する同意度から推奨度評価を実施した。4.0 を超える高い同意度を得る治療法は存在しなかった。

これらの治療に対して HHD 同様にガイドライン作成メンバーの協議の下で、治療アルゴリズムを作成した（表）。



HHD 同様に診断基準・重症度評価を行う。DD の診断基準および重症度評価は昨年度までの本研究班で提案した基準を用いて行う。HHD との相違点として、限局型と汎発型（全身型）に分類される点がある。そして、それぞれに対して重症度評価により軽症あるいは中等症以上として治療指針を分類した。

限局型は軽症ではレチノイド外用あるいはビタミン D3 外用治療が第一選択であり，無効例に対して第二選択してサリチル酸ワセリン外用あるいはステロイド外用を位置付けた．一方，汎発型では第一選択に外用に加えてレチノイド内服を位置付けている．

それぞれ，中等症以上にはレチノイド内服が第一選択となり，無効例に対してテトラサイクリン・マクロライド内服が抗炎症目的として第二選択としている．また，DD の特徴として炭酸ガスレーザーが比較的エビデンスが多くあり，エキスパートには 1 人しか経験者はいないが中等症以上の第二選択肢として位置付けている．

いずれの治療にも抵抗性の症例に対して，その他としてジクロフェナック内服などの選択肢を挙げているが，推奨度は高いものはない．

HHD・DD いずれの疾患も日常生活における摩擦刺激あるいは DD では特に紫外線が増悪因子となることが知られているため，これらに対する回避は治療に先立ちすべての症例において実践が望ましい．また，感染症や疼痛管理，被覆材などを適切に組み合わせて使用することは症状の軽減につながるため合併症の治療として列挙している．

ジクロフェナクナトリウム内服	2	2.42
創傷被覆材	2	2.85
タクロリムス外用	1	2.67
抗ウイルス剤外用	1	2.50
アプレミラスト内服	1	2.75
ビタミン D 内服	1	2.42
CO2 レーザー	1	2.58
レーザー治療	1	2.42
紫外線治療	1	2.17
手術（植皮、アブレーション含む）	0	2.33
マグネシウム内服	0	2.33
ボツリヌス毒素注射	0	2.25
PDT 療法	0	2.25
メトロニダゾール外用	0	2.17
ナルトレキソン内服	0	2.17
アフアメラノチド内服	0	2.08
マイクロジノン（ピル）内服	0	2.08
大量 γ グロブリン注射	0	2.00
免疫抑制剤内服	0	1.92
抗コリン剤内服	0	1.92
サリドマイド内服	0	1.83
電子線/放射線	0	1.83
5-FU 外用	0	1.67

データベース構築

HHDのデータベース登録をREDCapを用いて作成を開始した。データベース収集の目的として以下の3点を挙げる。

- 1) 診断基準の見直し
- 2) 重症度基準の見直し
- 3) 治療エビデンスの創出

1) に関して、遺伝子検査を除外したより実臨床に基づく診断基準の策定の要望がある。データベースを活用して遺伝子検査なしで診断が確実にできるかどうか、またどのような項目を加えることで診断感度・特異度をあげることができるかを把握し、最終的に診断基準の改定が可能かどうかを判断する。

2) に関して、現在の重症度判定基準は治療経過、主観的評価が含まれている。一時点での重症度をより正確に反映する指標へ改定する。

3) 診療ガイドライン作成で収集した本邦で実施されている治療を中心に実施状況と有効性の評価を行う。

個人調査票およびデータ入力を行う項目について添付のように抽出した。

Field Label	Choices, Calculations, OR Slider Labels
項目ラベル	選択肢、計算式など
Record ID	
(登録者) 病院名	
(登録者) 部署	
(登録者) ご担当者氏名	
(登録者) メールアドレス	
(登録者) 電話番号	
「臨床調査個人票」の有無	1, あるのでアップロードする 0, ない
「臨床調査個人票」のファイル (1)	
「臨床調査個人票」のファイル (2)	
「臨床調査個人票」のファイル (3)	
「臨床調査個人票」のファイル (4)	
「臨床調査個人票」のファイル (5)	
「臨床調査個人票」のファイル (6)	
「臨床調査個人票」のファイル (7)	
生まれ年	
性別	1, 男 2, 女
詳細	
発症年	
症状の概要、経過、特記すべき事項など A. 頸部や腋窩、鼠径部、肛門などの間擦部位に、小水疱と痂皮を付着したびらん性ない1, 該当 0, 非該当 99, 不明 B. 青壮年期に発症後、症状を反復し慢性に経過する 1, 該当 0, 非該当 99, 不明 C. 常染色体優性遺伝を示す 1, 該当 0, 非該当 99, 不明 D. 増悪因子と合併症の存在: 高温・多湿・多汗(夏季)、機械的刺激、細菌・真菌・ 1, あり 0, なし 99, 不明 E. 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、 1, あり 0, なし 99, 不明 a. 光顕上、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す2 1, あり 0, なし 99, 不明 b. 直接蛍光抗体法で自己抗体が検出されない 1, 該当 0, 非該当 99, 不明 遺伝子検査の実施 1, 実施 0, 未実施 遺伝子検査: ATP2C1 1, 実施 0, 未実施 確定診断 ★ 上記で自動判定に変更する 1, 診断確定1; A, B, Cを全て満たし、かつBのa, bの両方を満たすもの 2, 診断確定2; AとBのa, b 実施した治療【複数選択可能】 0, === いずれの治療もなし ste_ex, ステロイド外用 vd3_ex, ビタミンD3外用 tac_ex, タクロリ	
ステロイド外用	1, 効果あり 0, なし
ビタミンD3外用	1, 効果あり 0, なし
タクロリムス外用	1, 効果あり 0, なし
創傷被覆材 (抗菌剤含有も含む)	1, 効果あり 0, なし
抗生物質外用	1, 効果あり 0, なし
抗真菌剤外用	1, 効果あり 0, なし
抗ウイルス剤外用	1, 効果あり 0, なし
レチノイド内服	1, 効果あり 0, なし
ダブソン内服	1, 効果あり 0, なし
ステロイド内服	1, 効果あり 0, なし
アプレミラスト内服	1, 効果あり 0, なし
テトラサイクリン・マクロライド内服	1, 効果あり 0, なし
その他の治療内容、及び効果	
皮疹面積	0, 1%未満 1, 1%以上5%未満 2, 5%以上10%未満 3, 10%以上
皮疹部の症状および悪臭	0, なし 1, 軽度 (一時的) 2, 中等度 (頻繁) 3, 重度 (常時)、日常・社会生活の障害 (整容上
治療による改善効果と経過	0, 軽快 (再熱なし) 1, 改善効果あり (増悪期間:罹患期間の50%未満) 2, 改善効果あり (増悪期
合計点	sum([sev_rash_area_cat],[sev_cond_cat],[sev_effect_prog_cat])
腋窩	2, 両側 1, 片側 0, なし
腋窩の詳細 (最大サイズ)	1, 10cm未満 2, 10cm以上
鼠径	2, 両側 1, 片側 0, なし
鼠径の詳細 (最大サイズ)	1, 10cm未満 2, 10cm以上
頸部	1, あり 0, なし
頸部の詳細 (最大サイズ)	1, 10cm未満 2, 10cm以上
肛門	1, あり 0, なし
肛門の詳細 (最大サイズ)	1, 10cm未満 2, 10cm以上
臍	1, あり 0, なし
臍の詳細 (最大サイズ)	1, 10cm未満 2, 10cm以上
乳房下	2, 両側 1, 片側 0, なし
乳房下の詳細 (最大サイズ)	1, 10cm未満 2, 10cm以上
その他	1, あり 0, なし
その他の詳細 (部位)	
その他の詳細 (最大サイズ)	1, 10cm未満 2, 10cm以上
疼痛VAS	

D. 考察

HHD および DD はいずれも稀少疾患のため、大規模な前向き研究は存在しない。そのような状況で、Minds 診療ガイドライン作成指針に沿った診療ガイドライン作成は必ずしも容易ではない。そのため、本研究では同じく稀少疾患であるベーチェット病で採用されているエキスパートによる治療法に対する同意度評価を参考にすることとした。しかし、HHD・DD いずれの疾患も標準的治療とされる概念すら乏しい状況のため、エキスパートの間でも同意度が著しく高い治療はほとんど存在しないことは、これら治療の難しさを反映していると思われる。

各治療選択肢については、エキスパートの経験の有無を重要視し、経験者のいない治療についてはシステマティックレビューを参考に本邦の医療状況を反映してアルゴリズムに取り上げるか判断をした。そのため、HHD に対するボツリヌス毒素治療などは海外では比較的高いエビデンスがある治療として取り上げている。

診療ガイドラインでは、将来的治療選択肢の可能性を示すことも重要な事である。そのため、本邦では未承認薬であるが海外で比較的高いエビデンスの豊富なナルトレキソンなどを取り上げている。しかし、これら治療について人種差など検証事項は多くある。

E. 結論

HHD・DD のいずれの疾患も責任遺伝子は同定された遺伝性皮膚疾患であるが、発症機序の詳細は不明である。そのため、病態に基づく治療指針の作成には程遠い。

本研究では、現在までの治療エビデンスとエキスパートの経験に基づき本邦における診療ガイドライン作成を第一に目的として進めている。将来的には、病態に基づく治療の前向き試験を踏まえた治療指針の作成につながる研究となることを目指す。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表（令和四年度）

1. 論文発表

Yamaga M, Miyauchi T, Peh JT, **Iwata H**, Nomura T, Ujiie H:
Difference in outcomes between two cases of Hailey-Hailey disease treated with apremilast
Front Genet 13: 884359, 2022

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし