

図2 代表的な中條-西村症候群症例の臨床像

A: 右足外側縁の凍瘡様紫紅色斑 (5歳時)。B: 下腿筋炎による尖足位。C: CTでの大脳基底核石灰化 (24歳時)。D: 骨シンチにおける関節部異常集積像。E: ヘリオオロブ様眼瞼紅斑を伴うやせて骨ばった顔貌 (27歳時)。F: 手掌の結節性紅斑様皮疹の病理組織像。G: 長く節くれだった指。H: 右手首、左手掌に結節性紅斑様皮疹を認める。I: 大腿筋のMRI像 (左よりT1, T2, ガドリニウム強調T1像, 24歳時)

(金澤伸雄ほか, 2011¹⁾より引用)

患の治療に応用されつつある一方で、プロテアソーム機能不全によって惹起される新たな慢性炎症カスケードとして注目される¹³⁾。

3. 臨床症状・診断

代表的な1症例における臨床像を図2に示す。幼小児期、とくに冬季に手足や顔面の凍瘡様皮疹にて発症し、その後四肢・体幹の結節性紅斑様皮疹や弛張熱を不定期にくり返すようになる。組織学的には、真皮から筋層に至るまで果状に、リンパ球・組織球を主体とした稠密だが多彩な炎症細胞の浸潤を認め、内皮の増殖を伴う血管障害を伴う。筋炎を伴うこともあるが、筋力は比較的保たれる。早期より大脳基底核の石灰化を認めるが、精神

発達遅滞ははっきりしない。次第に特徴的な長く節くれだった指と顔面・上肢を主体とする脂肪筋肉萎縮・やせが進行し、手指や肘関節の屈曲拘縮をきたす。LDH, CPK, CRP, AA, アミロイドのほか、α2グロブリン、とくにIgGが高値となる。さらに進行すると抗核抗体や各種自己抗体が陽性になることがある。早期より肝脾腫を認めるが、脂質代謝異常ははっきりしない。胸郭の萎縮を伴う拘束性呼吸障害や、心筋変性や心電図異常を伴う心機能低下のために早世する症例がある一方、著明な炎症所見を認めず病院を受診しない症例もある。

臨床診断基準案を表1に示すが、症状が出揃う前の、発症後間もない乳幼児期に診断することは容易ではない¹⁰⁾¹¹⁾。皮疹は凍瘡様あるいは結節性紅斑様であり、寒冷刺激で増悪する点はクリオピリン関連周期熱症候群や

表① 中條-西村症候群臨床診断基準案

1. 常染色体劣性遺伝 (血族婚や家族内発症あり)
2. 手足の凍瘡様紫紅色斑 (乳幼児期から冬期に出現)
3. 強い浸潤・硬結を伴う結節性紅斑が出現 (環状のこともある)
4. くり返す弛張熱 (周期熱: 必発ではない)
5. 手足の長く筋くれだった指・関節拘縮
6. 進行性の限局性脂肪筋肉萎縮・やせ (顔面・上肢に著明)
7. 肝脾腫
8. 大脳基底核石灰化

8項目中5項目以上陽性で他疾患を除外できれば確定
(金澤伸雄ほか, 2011¹⁾より引用)

Aicardi-Goutières 症候群と共通するため、萎縮や精神症状の有無で鑑別する。

4. 治療・予後

標準的治療法はない。ステロイド全身投与は発熱、皮疹などの炎症の軽減には有効だが、減量により容易に再燃し、また脂肪筋肉萎縮には無効である。むしろ小児期からのステロイド全身投与は、長期内服による成長障害、代償性肥満、緑内障、骨粗鬆症など弊害も多く、慎重な投与が必要である。他の自己炎症疾患と同様、抗TNF α 製剤や抗IL-1 β 製剤などの生物学的製剤、とくに病態から抗IL-6受容体抗体製剤が有効である可能性があり、小児例において全身型若年性特発性関節炎に準じた投与が奏効し quality of life (QOL) の回復に寄与したと報告されている¹⁶⁾。一方、JMP 症候群や CANDLE 症候群では、関節リウマチに準じてメトトレキサートや各種生物学的製剤が投与されているが、いずれもステロイドと同様、炎症には有効だが脂肪筋肉萎縮には無効と報告されている¹⁷⁾。最近では、IFN α シグナルの過剰活性化を抑制する janus kinase (JAK) 阻害薬の有効性も報告されている¹⁸⁾。

早期から拘束性呼吸障害や心機能低下をきたして30代で突然死する症例もあるが、心肺のほかにも肝臓などの障害が緩やかに進み、60代で亡くなる症例が多いようである。手の拘縮のほか、咬合不全や重度の鶏眼などにより QOL が低下する。

■ おわりに

古くより存在が知られていたものの、地域性が強く症例も散発的で広く顧みられることがなかった疾患であるが、変異遺伝子の同定によって疾患単位として確立し、同時に世界各地から報告が集積しつつある。プロテアソーム機能不全から症状発現に至る病態の解明にもとづき、早期に診断し介入することで、反復性炎症のみならず萎縮・拘縮の進行が抑制できる、有効な特異的治療の開発が望まれる。さらに各種慢性炎症性疾患におけるプロテアソーム機能不全の関与が明らかとなり、広く応用される治療となることが期待される。

■ 文献

- 1) 金澤伸雄ほか: 中條-西村症候群, 日本臨床免疫学会誌 34: 388-400, 2011
- 2) 中條 敦: 凍瘡ヲ合併セル続発性肥天性骨骨膜炎, 日本皮膚科泌尿器科雑誌 45: 77-86, 1939
- 3) 西村長應ほか: 2家族に発生した凍瘡様皮膚病変を併発した続発性肥天性骨骨膜炎, 日本皮膚病学会雑誌 60: 136-141, 1950
- 4) Garg A *et al*: An autosomal recessive syndrome of joint contractures, muscle atrophy, microcytic anemia, and panniculitis-associated lipodystrophy, *J Clin Endocrinol Metab* 95: E58-E63, 2010
- 5) Torrello A *et al*: Chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature (CANDLE) syndrome, *J Am Acad Dermatol* 62: 489-495, 2010
- 6) Agarwal AK *et al*: *PSMB8* encoding the $\beta 5i$ proteasome subunit is mutated in joint contractures, muscle atrophy, microcytic anemia, and panniculitis-induced lipodystrophy syndrome, *Am J Hum Genet* 87: 866-872, 2010
- 7) Arima K *et al*: Proteasome assembly defect due to a *PSMB8* mutation causes the autoinflammatory disorder, Nakajo-Nishimura syndrome, *Proc Natl Acad Sci USA* 108: 14914-14919, 2011
- 8) Kitamura N *et al*: A mutation in the immunoproteasome subunit *PSMB8* causes autoinflammation and lipodystrophy in humans, *J Clin Invest* 121: 4150-4160, 2011
- 9) Liu Y *et al*: Mutations in proteasome subunit β type 8 cause chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature with evidence of genetic and phenotypic heterogeneity, *Arthritis*

- Rheum* 64 : 895-907, 2012
- 10) Kunimoto K *et al* : A new infant case of Nakajo-Nishimura syndrome with a genetic mutation in the immunoproteasome subunit. An overlapping entity with JMP and CANDLE syndrome related to PMSB8 mutations. *Dermatology* 227 : 26-30, 2013
- 11) 石川智朗ほか: ヒト型抗 IL-6 受容体抗体(トシリズマブ)が著効した慢性炎症性疾患の1例. 日本小児科学会雑誌 113 : 310, 2009
- 12) Kluk J *et al* : CANDLE syndrome : a report of a novel mutation and review of the literature. *Br J Dermatol*, 2013 [Epub ahead of print]
- 13) 田中啓二: プロテアソーム(蛋白質分解酵素複合体)の動態と病態生理に関する研究動向. 日本臨床内科医会会誌 27 : 552-557, 2013
- 14) Mohty M *et al* : Effects of bortezomib on the immune system : a focus on immune regulation. *Biol Blood Marrow Transplant* 19 : 1416-1420, 2013
- 15) Almeida de Jesus A *et al* : A subset of up-regulated IFN regulated genes in CANDLE patients decrease with treatment with a JAK inhibitor. *Arthritis Rheum* 64 : S1124, 2012

13 サルコイドーシス

かなざわ のぶお
■ 金澤 伸雄

和歌山県立医科大学 皮膚科



金澤伸雄
1994年、京都大学医学部卒業。2001年、京都大学大学院医学研究科皮膚科助手。2003年、ドイツエアランゲン大学皮膚科ポスドクターフェロー。2006年、和歌山県立医科大学医学部皮膚科学講師。
研究テーマ：皮膚免疫炎症学
趣味：音楽、スポーツ、読書、登山など。

Key words：非乾酪性類上皮細胞肉芽腫，サルコイド型肉芽腫，Hamazaki-Wasenberg小体，アクネ菌

Abstract

サルコイドーシスは、組織学的に非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を呈する、原因不明の多臓器疾患と定義される。肺、リンパ節、皮膚、眼をはじめ、ほとんどすべての臓器が罹患しうるが、両側肺門部リンパ節腫脹で見つかる症例が多く、主に呼吸器疾患としての側面から研究されてきた。本稿においては、これまでに蓄積された病理学的、免疫学的、遺伝学的知見をできるだけ公平にまとめたうえで、本邦発のアクネ菌を中心とした病因病態論を解説するとともに、最近話題の特殊なサルコイドーシスにも言及し、その多様性と普遍性に迫りたい。

はじめに

近年、自然免疫の研究が飛躍的に進み、自己炎症や自然炎症といったキーワードのもとに、感染症やリウマチ性疾患のみならず、糖尿病や肥満といった内分泌代謝性疾患や痛までも、慢性炎症疾患としての側面から捉えられつつある。19世紀末に Boeck によって命名された「サルコイド」は、まさに慢性炎症の古典的プロトタイプの一つであり、病理形態学的に明確に特徴付けられるにもかかわらず、その病態生理は必ずしも明らかではない。

サルコイドーシスは、一言では「組織学的

に非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を呈する原因不明の多臓器疾患」と定義される。原因不明の」なる枕詞が強調されるが、感染症や異物肉芽腫などの誘因が明らかな疾患を除外したものすべてという意味であり、蕁麻疹から誘発できるものを、あるいは湿疹から接触皮膚炎を除外するのと同じように、むしろ皮膚科慢性疾患ではよくあることである。サルコイドーシスは「難病」とされるが、進行性で致命的になる症例がある一方、患者の多くは自覚症状がなかったり自然に軽快し、その症状や経過は多様性に富む。本稿においては、主に呼吸器疾患としての側面からこれまでに蓄積された病理学的、免疫学的、遺伝学的知見をできるだけ公平にまとめたうえで、本邦発のアクネ菌を中心とした病因病態論を解説するとともに、最近話題の特殊なサルコイドーシスにも言及し、その多様性と普遍性に迫りたい。

1. サルコイドーシスの病因・病態

1) 病理学的知見

サルコイド型非乾酪性類上皮細胞肉芽腫は胸郭・皮膚・リンパ節からの同定が多いが、肝臓、脾臓、上気道、唾液腺、結膜、筋肉、

Sarcoidosis: Nobuo Kanazawa, Department of Dermatology, Wakayama Medical University

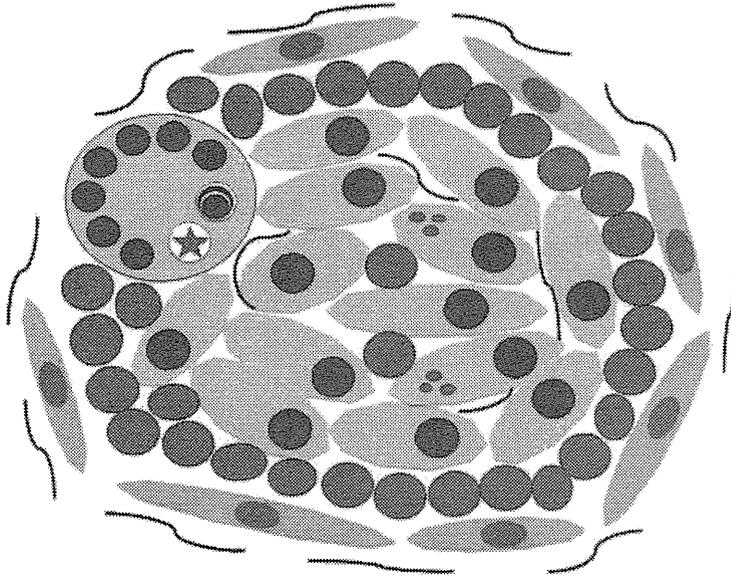


図1 サルコイドーシスでの類上皮細胞肉芽腫の病理学的特徴
Langhans型多核巨細胞内に貝殻状のSchaumann小体と星状のasteroid小体,類上皮細胞内にHamazaki-Wesenberg小体を含む。

消化管、骨・関節、生殖器など、剖検を含むと副腎以外の全ての臓器に見出されている。肺では主にリンパ管に沿って数珠状に融合して認められる。

サルコイド型肉芽腫は、単球・マクロファージ由来の類上皮細胞が絨毛の凹凸をはめ込みLFA-1/ICAM-1などの接着分子の結合を介して集合したコア (core) と、各種単核細胞がその周囲を取り囲むように集まった被殻 (rind) からなる。コアには $CD4^+$ T細胞が少数含まれるのみであるが、被殻には $CD4^+$ T細胞、 $CD8^+$ T細胞、 $CD11c^+$ ミエロイド系樹状細胞、 $CD68^+$ 活性化マクロファージが混在する。核が馬蹄形に並んだ特徴的な Langhans 型多核巨細胞を認めることもある。さらに線維芽細胞が辺縁を取り囲み、膠原線維が辺縁から類上皮細胞間に入り込んでかご状に取り巻くことによって、境界明瞭な細胞集塊が形成される^{2,3)}。

多核巨細胞内に Schaumann 小体と呼ばれる層状小体や asteroid 小体あるいは星芒体と呼ばれる星型で放射状に配列する封入体を認めることがあるが、これらは結核、ヒストプラズマ、異物肉芽腫などでも認められる。一方、小円形からラグビーボール状の小体で HE 染色では黄褐色を呈する Hamazaki-Wesenberg (H-W) 小体は、サルコイドーシスリンパ節の約 58% に特異的に見られる。類上皮細胞や多核巨細胞、マクロファージのファゴリソソーム内に多く見られるが、リンパ洞内にも存在する。この小体には IgA と IgM が顆粒状に沈着することが知られていたが、細菌壁ペプチドグリカンの共通成分である Muramyl Dipeptide (MDP) に対する抗体で染まり、アクネ菌の細胞膜に含まれるリボタイコ酸を認識する PAB 抗体によって外周が縁取り状に、またアクネ菌のリボゾーム結合性シャペロン

蛋白であるトリガーファクターを認識する TIG 抗体によって内部が点状に染まることが示され、さらに電顕にて出芽様分裂像が認められたことから、このH-W小体こそが潜伏感染する L (Latent) 型アクネ菌そのものと考えられている²³⁾。PAB 抗体での染色により、日独のサルコイドーシス患者の約 90% のリンパ節、74% の肺、さらに心臓、筋肉、脾臓、腎臓の肉芽腫で陽性所見が得られる一方、結核やサルコイド反応では陰性であり、その特異性が確認されている²⁴⁾。以上の病理学的特徴を図 1 に模式的に示した。

2) 遺伝学的知見

サルコイドーシスの発生率には性差、地域差、民族差が大きく、女性に多く、北に多く南に少ない。世界で有病率が最も高い北欧では 10 万対 50~60 であるが、本邦では 10 万対 0.3~1.7 である。また、アメリカの白人では 10 万対 11~14 であるが、黒人では 10 万対 35~64 でより重症である。各民族において特定の HLA タイプと特定の症状や重症度との関連が報告されており、日本人での疾患感受性アリルとしては白人ではほとんど見られない DRB1*08 (DR8)、疾患抵抗性アリルとしては白人と共通な DRB1*01 (DR1) が見出されている²⁵⁾。

また、ケースコントロールスタディにより、抑制性共刺激分子である *BTNL2* をはじめ、ケモカイン受容体の *CCR2*、*ACE* など病態に関係する様々な遺伝子の変異と特定の母集団との関連が報告されており、日本人においても、*BTNL2*、*IL18*、*IFNA* などとの相関が報告されている。さらに、ゲノムワイド遺伝子関連解析によって、*BTNL2* のほか、アポトーシスを制御する *ANXA11*、抗菌防御反応に関与する *RAB23* などの遺伝子が疾患感受性遺伝子として同定されている²⁶⁾。このように、サルコイ

ドーシスにおいては多くの遺伝子が複雑に関与すると考えられるが、それはこの疾患が多くのサブタイプの集合体であり、各サブタイプによって異なる遺伝子が寄与しているためとも考えられる²⁷⁾。

筆者らは、若年発症サルコイドーシスの原因遺伝子が、Blau 症候群と同じく、MDP の細胞内受容体である *NOD2* であることを報告したが、本疾患は単一遺伝子変異によって発症する唯一の遺伝性サルコイドーシスといえると同時に、もはや「原因不明の」サルコイドーシスではないともいえる²⁸⁾。興味深いことに、*NOD2* と相同性の高い細胞内細菌成分認識受容体である *NOD1* において、アクネ菌に対する応答を低下させるような機能喪失型変異が、日本人のサルコイドーシスと関連することが報告されている²⁹⁾。

3) 免疫学的知見

サルコイド型肉芽腫は不溶性抗原に対する遅延型過敏反応の結果と考えられるが、浸潤する T 細胞がもつ T 細胞受容体のクローン多様性を検討した結果、複数の臓器に共通なオリゴクローナルな細胞集団の存在が示されている³⁰⁾。気管支肺胞洗浄液中に $IFN\gamma$ を産生する Th1 細胞が主に見出されることが Th1 型反応である証拠とされたが、肉芽腫ではこれらの細胞は被殻にしか認められず、コアには IL-4 を産生する Th2 細胞が含まれる。被殻には IL-12、IL-18、MCP-1、MIP-1 α を産生する細胞が存在し、Th1 環境の形成に寄与していると考えられる。細胞傷害性の CD8⁺ T 細胞は、肉芽腫の成熟期に減少するが、治癒期には増加する。

一方、コアの類上皮細胞は被殻の活性化マクロファージに比べて TNF α 、GM-CSF などのサイトカインや増殖因子の産生は同等であるが、貪食能や抗原提示能は著しく劣る。成

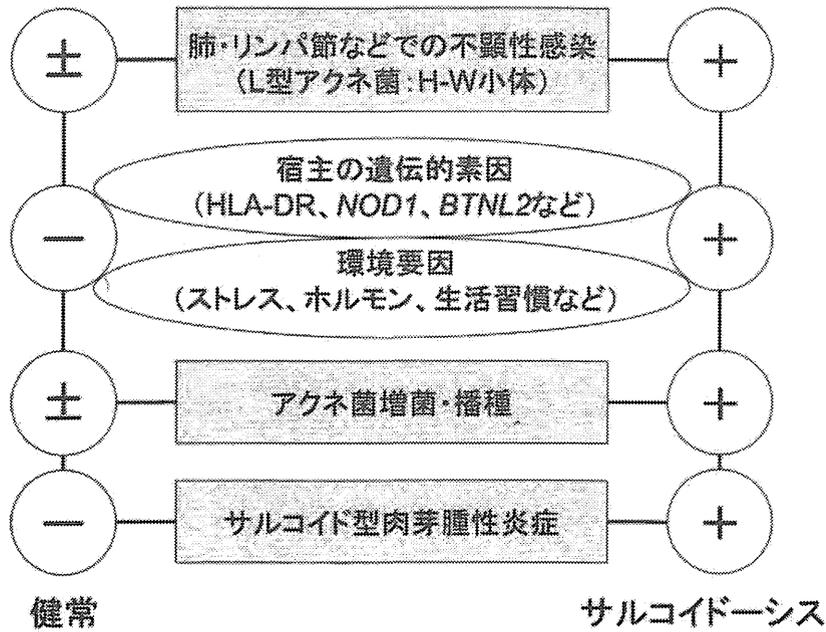


図2 アクネ菌を中心として想定されるサルコイドーシスの病態
 アクネ菌の不顕性感染をベースに、宿主の遺伝的素因と環境要因が重なって発症すると考えられる。

熟期には Fas と bcl-2 を発現するが、治療期には bcl-2 の発現が低下して TUNEL 陽性となり、アポトーシスに陥る^{2,12)}。

一方、被殺に存在し抗原特異的 T 細胞応答に重要と考えられるミエロイド系樹状細胞は、リンパ節の肉芽腫では CD83 や DC-LAMP などの成熟マーカーを発現しているのに対し、肺や皮膚などの末梢組織ではそれらの発現が弱く未成熟であり、抗原特異的なアネルギー(不応答)を誘導していると考えられる¹³⁾。またサルコイドーシスの活動性の高い時期において、ナイーブ制御性T細胞 (nTreg) が減少し活性化型制御性T細胞 (eTreg) が増加することから、ツベルクリン反応の陰転化に代表される全身性のT細胞性免疫の低下は、これらの樹状細胞の未成熟性や制御性T細胞の活性化によ

る可能性がある¹⁴⁾。また、サルコイドーシスにおいては、血中免疫グロブリンの増加や免疫複合体を認めるなど、B細胞のポリクローナルな活性化が示唆され、シェーグレン症候群に代表される自己免疫疾患の合併もしばしば認められる。IL-10 産生性の制御性B細胞の関与も報告されている¹⁵⁾。

すなわち、類上皮細胞肉芽腫は、超遅延型過敏反応とはいえ単純な Th1 型反応ではなく、Th1 と Th2、細胞性免疫と液性免疫、活性化と抑制の微妙なバランスの上に成立していると考えられる。L 型細菌などの不溶性抗原による持続的な弱い刺激にさらされたマクロファージは、活性化しながらも抗原を処理して死ぬことができず、集合してコアを形成するとともに、むしろ強い Th1 反応を抑制す

るために（あるいは有効な Th1 反応を誘導できないために）、リンパ球浸潤を排除した非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を成立すると考えられる。実際、ステロイドによる治療ではすべての浸潤細胞が同時に消失するのに対し、サリドマイドで治療すると血中 IL-12 が上昇し Th1 反応が亢進して治癒することが示されている¹⁶⁾。

以上の知見をもとに、アクネ菌を中心として想定される病態を図 2 にまとめた。多くのヒトでは、肺やリンパ節などにアクネ菌が不顕性感染し、L 型菌として共生状態を保っている。遺伝的にアクネ菌に対する応答が異常な宿主要因（自然免疫不全+獲得免疫不全/過剰?）がある個体において、ストレスなどの環境要因を契機に増菌したアクネ菌に対する免疫応答のアンバランスによってサルコイド型肉芽腫性炎症を生じるものと考えられる。

2. 特殊なサルコイドーシス

1) 免疫再構築症候群としてのサルコイドーシス

HIV 感染症においては、CD4⁺T 細胞の枯渇とそれによる日和見感染症を主たる病態とするため、免疫学的に肉芽腫形成を起こしにくいと考えられ、実際、サルコイドーシスの合併は非常に稀であった。ところが強力な抗ウイルス療法である HAART 療法によって CD4⁺T 細胞が回復したために、結核や非結核性抗酸菌の不顕性感染がかえって増悪したり、サルコイドーシスを発症する症例が報告され、免疫再構築に伴う合併症と考えられている。吉川らが報告した本邦で最初の報告では、通常のサルコイドーシスと同様に PAB 抗体で陽性に染まるアクネ菌が認められ、発症に関与したと考えられる¹⁷⁾。同じような事例が、白血球除去療法を行ったリウマチ患者などでも

認められている¹⁸⁾。原発性免疫不全症患者にしばしば見られる、原因菌が見出されないサルコイド様肉芽腫症も同じ範疇に入るものかもしれない¹⁹⁾。

2) I 型 IFN 投与により誘発されたサルコイドーシス

以前より、IFN α/β 製剤を注射した腎癌や悪性黒色腫の患者におけるサルコイドーシスの発生や再燃が報告されていたが、C 型肝炎に広く IFN α が投与されるようになって報告が増えている。IFN α 投与が誘因となる疾患として乾癬と全身性エリテマトーデスがあり、いずれもその病態に IFN α を大量に産生する形質細胞様樹状細胞の関与が指摘されているが、サルコイドーシスにおいては同様のメカニズムの関与は否定的である¹³⁾。むしろ IFN γ や IL-12 の産生を誘導することで Th1 応答を亢進させるためと説明されているが、IFN γ 製剤でサルコイドーシスが誘発されたという報告はない。サルコイドーシス患者の血中サイトカインを検討したところ、アメリカの黒人では TNF α が高値であるのに対し、白人においては IFN α/β が高値で、特に肺外病変を伴う症例で高いという興味深い報告もある²⁰⁾。

3) 若年発症サルコイドーシス・Blau 症候群

4 歳以下の幼少児期に発症するサルコイドーシスは苔癬様丘疹からなる皮疹と関節炎、ブドウ膜炎を 3 主徴とし、胸部所見を伴わない特殊なタイプとされ、若年発症サルコイドーシスと呼ばれていた。一方、同様の臨床的特徴を持つが明らかに優性遺伝する家系が見出され、サルコイドーシスとは異なる全身性肉芽腫症として Blau 症候群と呼ばれたが、双方に共通に *NOD2* 遺伝子の機能獲得型変異が見出されたことから、同一疾患と考えられている。*NOD2* 変異に伴い、マクロファージや樹状細胞などの NF- κ B が恒常的に活性化するこ

とによって肉芽腫が形成されると考えられるが、発症メカニズムにおけるサルコイドーシスとの異同、アクネ菌などの関与など、その詳細は不明である⁹⁾。

おわりに

サルコイドーシスとは、つまるところ、誘因となる何らかの刺激物質に対して類上皮細胞肉芽腫を作って対処する炎症パターンそのものである。アクネ菌病因論は決して新しいものではなく、1970年代に培養によって分離され注目を浴びていたものである。培養されたときの意味付けなど、脂漏性皮膚炎におけるマラセチアの関与と似ているようにも思えるが、皮膚科でのアクネ菌に対するイメージからはほど遠い。そもそも皮膚病変はサルコイドーシスの10から30%にしか認められず、呼吸器内科が対象としているサルコイドーシスと皮膚科で見るサルコイドーシス(皮膚サルコイド)が本当に同じものか、という疑問がある。皮膚サルコイドにおいてはシリカによる瘢痕浸潤を高率に認めるように、臓器によって異なる抗原物質が関与している可能性も想定される。皮膚病変の検討から、また新たな病因論が展開されることを期待したい。

文 献

- 1) サルコイドーシスの診断基準と診断の手引き 2006. 日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会雑誌, 2006; 27: 89-101.
- 2) 武村民子. サルコイド肉芽腫の病理形態学. 光顕及び電顕. 日本臨床, 2002; 60: 1704-1713.
- 3) 津田富康. サルコイド肉芽腫における免疫担当細胞の動態. 日本臨床, 2002; 60: 1720-1727.
- 4) 江石義信. *Propionibacterium acnes* とサルコイドーシス. 内因性感染症の新たな疾病発生機構. 腸内細菌学雑誌, 2009; 23: 23-29.
- 5) Negi M, Takemura T, Guzman J, *et al.* Localization of *Propionibacterium acnes* in granulomas supports a possible etiologic link between sarcoidosis and the bacterium. *Med Pathol*, 2012; 25: 1284-1297.
- 6) 石原麻美. HLA とサルコイドーシス. あたらしい眼科, 2006; 23: 1535-1541.
- 7) Zhang X. Genome-wide association study of skin complex diseases. *J Dermatol Sci*, 2012; 66: 89-97.
- 8) Haimovic A, Sanchez M, Judson MA, *et al.* Sarcoidosis: a comprehensive review and update for the dermatologist. *J Am Acad Dermatol*, 2012; 66: 699. e1-699. e18.
- 9) Kanazawa N, Okafuji I, Kambe N, *et al.* Early-onset sarcoidosis and CARD15 mutations with constitutive nuclear factor- κ B activation: common genetic etiology with Blau syndrome. *Blood*, 2005; 105: 1195-1197.
- 10) Tanabe T, Ishige I, Suzuki Y, *et al.* Sarcoidosis and NOD1 variation with impaired recognition of intracellular *Propionibacterium acnes*. *Biochim Biophys Acta*, 2006; 1762: 794-801.
- 11) Sawabe T, Shiokawa S, Sugisaki K, *et al.* Accumulation of common clonal T cells in multiple lesions of sarcoidosis. *Mol Med*, 2000; 6: 793-802.
- 12) 杉山幸比古, 押川克久. サルコイド肉芽腫の成立機序. 日本臨床, 2002; 60: 1728-1733.
- 13) Zaba LC, Smith GP, Sanchez M, *et al.* Dendritic cells in the pathogenesis of sarcoidosis. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2010; 42: 32-39.
- 14) 濱口真英, 坂口志文. Foxp3⁺制御性T細胞による炎症制御. 実験医学, 2011; 29: 1518-1523.
- 15) Saussine A, Tazi A, Feuillet S, *et al.* Active chronic sarcoidosis is characterized by increased transitional blood B cells, increased IL-10-producing regulatory B cells and high BAFF levels. *PLoS One*, 2012; 7: e43588.
- 16) Oliver SJ, Kikuchi T, Krueger JG, *et al.* Thalidomide induces granuloma differentiation in sarcoid skin lesions associated with disease improvement. *Clin Immunol*, 2002; 102: 225-236.
- 17) 吉川光浩, 荷見映理子, 志関真理子, 他. 抗ウイルス療法(HAART)後にサルコイドーシスを発症したHIV感染者の1例. 日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会雑誌, 2005; 25: 67-73.
- 18) 五味方樹, 浅野祐介, 平原和久, 他. 関節リウマチに対する白血球除去療法後に生じた免疫再構築症候群の1例. 臨床, 2010; 64: 133-136.
- 19) Ardeniz O, Cunningham-Rundles C, *et al.* Granulomatous disease in common variable immunodeficiency. *Clin Immunol*, 2009; 133: 198-207.
- 20) Sweiss NJ, Zhang W, Franek BS, *et al.* Linkage of type I interferon activity and TNF-alpha levels in serum with sarcoidosis manifestations and ancestry. *PLoS One*, 2011; 6: e29126.

別冊 **BIO Clinica** 慢性炎症と疾患

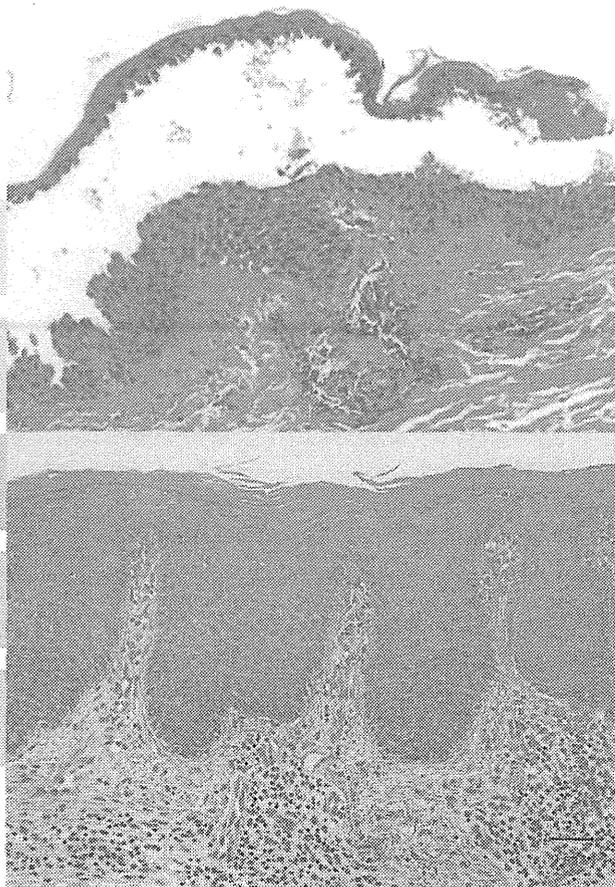
皮膚における 炎症性疾患

編集主幹
天谷雅行
(慶應義塾大学皮膚科)

Inflammatory diseases in the skin

カラーグラビア
アトラス 皮膚炎症性疾患
三橋善比古 (東京医科大学皮膚科学教室)

総論：天谷雅行



松井 毅
(理化学研究所統合生命医科学研究センター)

中島沙恵子・椛島健治
(京都大学大学院医学研究科皮膚科学教室)

平川聡史
(浜松医科大学医学部皮膚科学講座)

乃村俊史
(北海道大学病院皮膚科)

松岡悠美
(千葉大学医学部皮膚科)

照井 正
(日本大学医学部皮膚科)

本田哲也
(京都大学医学部附属病院皮膚科)

森田栄伸
(島根大学医学部皮膚科)

山上 淳
(慶應義塾大学医学部皮膚科学教室)

西江 涉
(北海道大学病院皮膚科)

浅野善英・佐藤伸一
(東京大学医学部皮膚科)

中川誠太郎・神戸直智 他
(千葉大学大学院医学研究院皮膚科学)

金澤伸雄
(和歌山県立医科大学皮膚科)

陳 科榮
(東京都済生会中央病院皮膚科)

大山 学
(慶應義塾大学医学部皮膚科学教室)

山崎研志
(東北大学大学院医学系研究科皮膚科学教室)

杉浦一充・秋山真志
(名古屋大学大学院医学系研究科皮膚病医学)

久保亮治
(慶應義塾大学医学部皮膚科学教室)

北隆館

IV 自己免疫性疾患

その他の炎症性疾患

中條-西村症候群

Nakajo-Nishimura syndrome

金澤 伸雄

Key words : 中條-西村症候群, 遺伝性自己炎症疾患, 脂肪筋肉萎縮, 免疫プロテアソーム, *PSMB8*

IV

自己免疫性疾患

1. 概念・定義

1939年に東北帝国大学皮膚科泌尿器科の中條により、血族婚家系に生じた兄妹例が‘凍瘡ヲ合併セル縦発性肥大性骨骨膜症’として報告されたのが、本疾患の最初の記載とされる¹⁾。凍瘡と骨膜肥厚を伴うばち状指を特徴とし、心不全に基づく末梢循環障害が原因として想定された。更に、1950年に血族婚の2家系に生じた3症例も同じ疾患だとして中條の報告を引用し、原発性の遺伝性疾患である可能性を指摘したのが、和歌山県立医科大学皮膚科泌尿器科の西村らである²⁾。その後も主に関西の皮膚科からの報告が続き、1985年に大阪大学皮膚科の喜多野らが自験4症例を含む8家系12症例をまとめ、我が国以外で報告のない新疾患‘a syndrome with nodular erythema, elongated and thickened fingers, and emaciation’として、初めて英文で報告した³⁾。

内科領域からも、膠原病類似疾患あるいは特殊なりボジストロフィーとして関東・東北の症例が報告され、皮膚科領域からの報告例と合わせ、新しい疾患‘hereditary lipo-muscular atrophy with joint contracture, skin eruptions and hyper- γ -globulinemia’として、新潟大学神経内科の田中らが、1991年に日本医事新報、更に、1993年にInternal Medicine誌に発表した⁴⁾。一方、小児例を集めた報告は1986年の和歌山県立医科大学小児科の杉野らの学会報告のみであったが、その後彼らは本疾患の周期性発熱と地

域的偏りに着目し、家族性地中海熱(familial Mediterranean fever)を模した‘familial Japanese fever’という疾患名を2006年に提唱している⁵⁾。

中條-西村症候群との疾患名は、2009年に本疾患が稀少難治性疾患として厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業の研究奨励分野177疾患の一つに採択された際に初めて正式に用いられ、*PSMB8*遺伝子変異の同定を報告した米国科学アカデミー紀要の論文により国際的に認められた⁶⁾。

2. 疫 学

中條の報告以来、東北・関東に5家系7症例(宮城、秋田、新潟、東京)、関西に20家系23症例(大阪、奈良、和歌山)あり、そのうち現在も継続してフォローされている症例は関西の10数例のみである⁷⁾。なかには、診断がつかないまま全身型若年性特発性関節炎に準じて抗IL-6受容体抗体製剤を投与したところ奏効したと報告されていたが、遺伝子解析にて本疾患であることが最近明らかとなった奈良の小児例もある⁸⁾。性別では男性20例、女性10例で、男性が多い。生年別では、1940年前後と1970年前後に生まれた集団に加え、2000年前後に生まれた患児が2例ある。

3. 病 因

近親婚や家族内発症が多くみられることから常染色体劣性遺伝性と予想されていたが、複数

Nobuo Kanazawa: Department of Dermatology, Wakayama Medical University 和歌山県立医科大学 皮膚科

0047-1852/14/¥60/頁/JCOPY

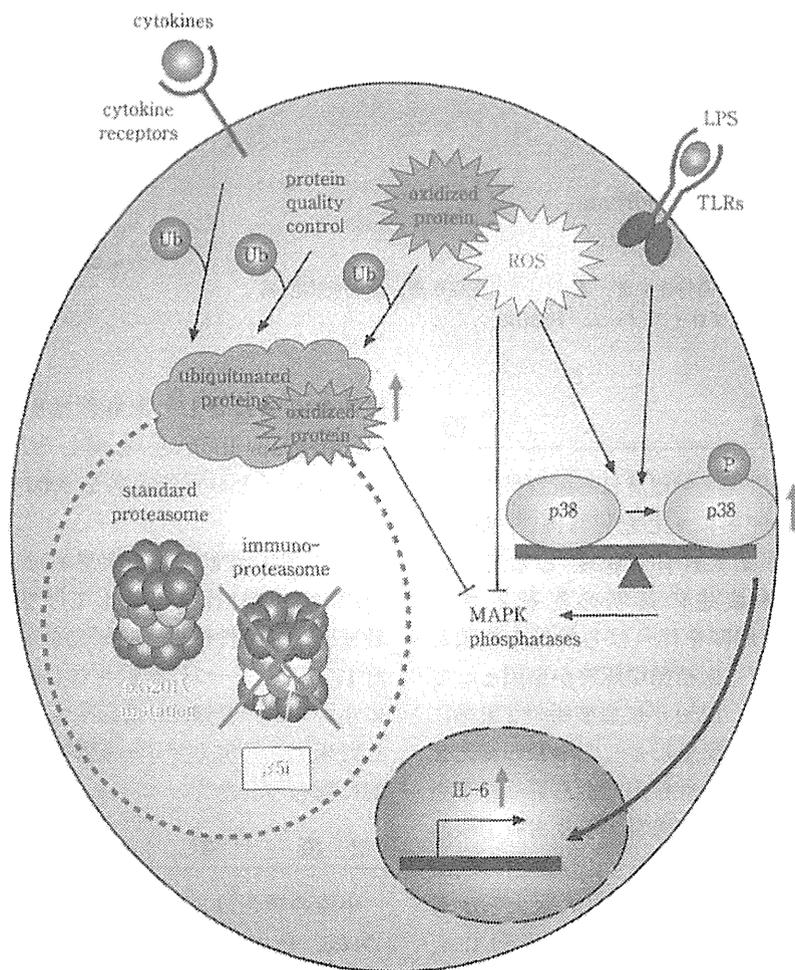


図1 中條-西村症候群において想定される炎症惹起メカニズム

PSMB8 変異のために免疫プロテアソームの機能が低下することによって免疫担当細胞をはじめ各種細胞にユビキチン化・酸化タンパク質が蓄積し、これがストレスとなって p38 MAPK が活性化し、IL-6 に代表されるサイトカイン産生が亢進する。

の家系の患者とその兄弟のゲノムを用いたホモ接合部マッピングによって、染色体 6p21.31-32 上にある *PSMB8* 遺伝子の、602 番目のグアニンのチミンへの変異 (602G>T) に伴う 201 番目のグリシンのバリンへの置換 (G201V) が原因として同定された³⁴⁾。検索したすべての症例に同じ変異がホモで存在し、強い創始者効果が認められている。

4. 病 態

プロテアソームはポリユビキチン鎖によって

ラベルされた分子を選択的に分解する巨大分子複合体であり、不要なタンパク質を除去するだけでなく、細胞周期やシグナル伝達など多彩な細胞機能にかかわる。酵素活性をもつ $\beta 1$ 、 $\beta 2$ 、 $\beta 5$ サブユニットが誘導型のより活性の高い $\beta 1i$ 、 $\beta 2i$ 、 $\beta 5i$ サブユニットに置き換わったものは免疫プロテアソームと呼ばれ、免疫担当細胞で恒常的に発現し、また体細胞においても炎症時などに interferon (IFN) γ によって誘導される。*PSMB8* 遺伝子はこの $\beta 5i$ サブユニットをコードし、G201V 変異によって、 $\beta 5i$ がもつ

キモトリプシン様活性が著しく低下するだけでなく、隣接サブユニット($\beta 4$, $\beta 6$)との接合面の変化のために複合体の形成不全が起こり、成熟した免疫プロテアソームの量が減少するとともに、 $\beta 1i$ と $\beta 2i$ がもつトリプシン様、カスパーゼ様活性も大きく低下する。その結果、患者の炎症局所に浸潤するマクロファージなど各種細胞内にユビキチン化・酸化タンパク質が蓄積する⁹⁾。

炎症発現に重要な転写因子の中で、nuclear factor(NF)- κB の活性化にはプロテアソームによるinhibitor of κB の分解が必須とされるが、患者細胞におけるNF- κB の活性化には明らかな差異はなく、むしろmitogen-activated protein kinase(MAPK)経路にあるリン酸化p38の核内貯留があり、p38 MAPKの活性化が認められた。患者血清と培養線維芽細胞培養上清中におけるinterleukin(IL)-6の過剰産生と合わせ、本来分解されるべき不要・不良タンパク質の貯留に対するストレス応答として、炎症や組織変性をきたすと考えられる(図1)。

2010年にポルトガル・メキシコから報告されたJMP(joint contractures, muscular atrophy, microcytic anemia and panniculitis-associated lipodystrophy)症候群と、スペイン・アメリカから報告されたCANDLE(chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature)症候群も、中條-西村症候群と臨床的に酷似し、PSMB8遺伝子の異なる変異が原因として同定されたことから、免疫プロテアーゼ機能不全という共通の病態を有する同一疾患群と考えられる^{12,13)}。

5. 診断と鑑別診断

代表的な1症例における臨床像を図2に示す。幼少児期、特に冬期に手足や顔面の凍瘡様皮疹にて発症し(図2-a)、その後四肢・体幹の結節性紅斑様皮疹や弛張熱を不定期に繰り返すようになる(図2-h)。ヘリオトロープ様の眼瞼紅斑を認めることもある(図2-e)。組織学的には、真皮から筋層に至るまで巣状にリンパ球・組織球を主体とした稠密だが多彩な炎症細胞の浸潤

を認め、内皮の増殖を伴う血管障害を伴う(図2-f)、筋炎を伴うこともあるが、筋力は比較的保たれる(図2-i)。早期より大脳基底核の石灰化を認めるが、精神発達遅滞ははっきりしない(図2-c)。次第に特徴的な長く節くれだった指と顔面・上肢を主体とする脂肪筋肉萎縮・やせが進行し、手指や肘関節の屈曲拘縮をきたす(図2-g)。LDH, CPK, CRP, AAアミロイドのほか、 γ -グロブリン、特にIgGが高値となる。IgEが高値となる例もある。更に進行すると抗核抗体や各種自己抗体が陽性になることがある。早期より肝脾腫を認めるが、脂質代謝異常は一定しない。胸郭の萎縮を伴う拘束性呼吸障害や、心筋変性や心電図異常を伴う心機能低下のために早世する症例がある一方、著明な炎症所見を認めず病院を受診しない症例もある⁹⁾。

これらの特徴を踏まえた臨床診断基準案を表1に示す。進行性の脂肪筋肉萎縮は本疾患の最大の特徴であるが、皮疹や発熱などの炎症症状が強い乳幼児期は脂肪萎縮が目立たず、大脳基底核石灰化が決め手になることもある^{10,11)}。ほかの遺伝性自己炎症疾患との鑑別に時に遺伝子解析が必要となり、特に寒冷刺激で症状が増悪する点はクリオピリン関連周期熱症候群と似る。凍瘡様皮疹と大脳基底核石灰化はAicardi-Goutieres症候群(家族性凍瘡様ループス)と共通だが、明らかな神経精神症状がない点で鑑別される。JMP症候群とCANDLE症候群は同一疾患群と考えられるが、前者では発熱がなく、強い萎縮・拘縮に加えて痙攣も報告されている¹⁴⁾。CANDLE症候群は中條-西村症候群と非常によく似るが、皮疹への浸潤細胞で好中球が目立ち、患者血液のmRNA発現アレイによってIFN γ シグナルの活性化が示されたことから、免疫プロテアソームの機能不全に対して、その誘導シグナルであるIFN γ が過剰に作用しているという病態が想定されている¹⁵⁾。

6. 治療と予後

副腎皮質ステロイド(ステロイド)全身投与は発熱、皮疹などの炎症の軽減には有効だが、減量により容易に再燃し、また脂肪筋肉萎縮には

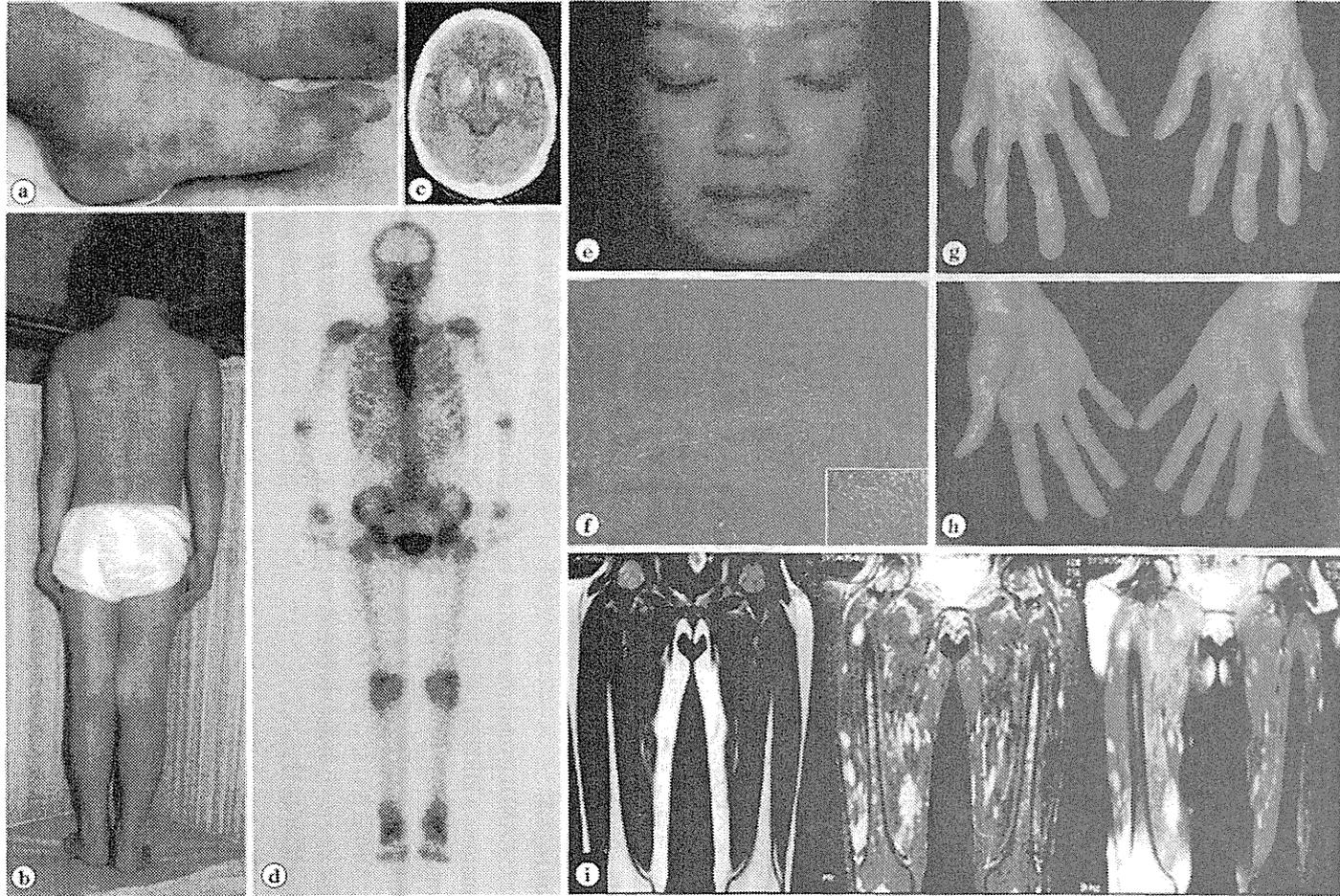


図2 代表的な中條-西村症候群症例の臨床像

a. 右足外側縁の凍瘡様紅斑(5歳時). b. 下腿筋炎による尖足位. c. CTでの大脳基底核石灰化(24歳時). d. 骨シンチにおける関節部異常集積像.
e. ヘリオロープ様眼瞼紅斑を伴うやせて骨ばった顔貌(27歳時). f. 手掌の結節性紅斑様皮疹の病理組織像. g. 長く節くれだった指. h. 右手首、
左手掌に結節性紅斑様皮疹を認める. i. 大腿筋のMRI像(左よりT1, T2, ガドリニウム強調T1像, 24歳時).

表1 中條-西村症候群臨床診断基準案

1. 常染色体劣性遺伝(血族婚や家族内発症あり)
2. 手足の凍瘡様紫紅色斑(乳幼児期から冬期に出現)
3. 強い浸潤・硬結を伴う結節性紅斑が出現(環状のこともある)
4. 繰り返す弛張熱(周期熱: 必発ではない)
5. 手足の長く節くれだつた指・関節拘縮
6. 進行性の限局性脂肪筋肉萎縮・やせ(顔面・上肢に著明)
7. 肝脾腫
8. 大脳基底核石灰化

8項目中5項目以上陽性で他疾患を除外できれば確定

無効である。むしろ幼少児期からのステロイド全身投与は、長期間服による成長障害、中心性肥満、緑内障、骨粗鬆症など弊害も多く、慎重な投与が必要である²⁾。ほかの自己炎症疾患と同様、抗tumor necrosis factor α 製剤や抗IL-1 β 製剤などの生物学的製剤、特に病態から抗IL-6受容体抗体製剤が有効である可能性があり、小児例において全身型若年性特発性関節炎に準じた投与が奏効し quality of life(QOL)の回復に寄与したと報告されている¹⁰⁾。JMP症候群やCANDLE症候群では、関節リウマチに準じてメトトレキサートや各種生物学的製剤が投与されているが、いずれもステロイドと同様、炎症には有効だが脂肪筋肉萎縮には無効と報告されている^{12,13)}。最近では、IFN γ シグナルの過剰活性化を抑制するJanus kinase阻害薬の有効性も報告されている¹⁴⁾。

脂肪萎縮に関しては、PSMB8が脂肪細胞の分化に関与するという報告があるが、患者由来 induced pluripotent stem細胞から脂肪細胞への

正常な分化も確認されており(未発表データ)、今後更なる検討が必要と思われる¹⁵⁾。糖や脂質の代謝異常は一定しないが、最近脂肪萎縮症に対してレプチン補充療法が承認されたことから、今後試みてよい治療の一つと思われる。

皆同じ変異をもつにもかかわらず、発症時の炎症の程度や萎縮の進行の速さ、程度には個人差が認められる。心肺のほか肝臓などの障害がゆるやかに進み、60歳代で亡くなる例が多いようであるが、早期から拘束性呼吸障害や心機能低下をきたして30歳代で突然死する重症例もあり、注意が必要である。また脂肪筋肉萎縮に伴う手の拘縮のほか、咬合不全や重度の鶏眼などによりQOLが低下する。

遺伝子変異に連なる病態の解明に基づいた有効かつ副作用の少ない治療法が開発され、発症早期に正確に診断し治療を開始することで、反復性炎症のみならず萎縮や拘縮の進行が抑制できる日が一日も早く実現することが望まれる。

■ 文 献

- 1) 中條 教: 凍瘡ヲ合併セル続発性肥大性骨骨膜症. 皮膚科泌尿器科雑誌 45: 77-86, 1939.
- 2) 西村長應ほか: 2家族に発生した凍瘡様皮膚病変を併発した続発性肥大性骨骨膜症. 皮膚科性病科雑誌 60: 136-141, 1950.
- 3) Kitano Y, et al: A syndrome with nodular erythema, elongated and thickened fingers, and emaciation. Arch Dermatol 121: 1053-1056, 1985.
- 4) 田中正美ほか: リポジストロフィーの新しい病型の提唱—関節拘縮, 結節性紅斑, 高 γ -グロブリン血症を伴う常染色体劣性遺伝形式を示す脂肪筋萎縮症—. 日本医事新報 3495: 32-34, 1991.
- 5) Tanaka M, et al: Hereditary lipo-muscular atrophy with joint contracture, skin eruptions and hyper- γ -globulinemia: a new syndrome. Intern Med 32: 42-45, 1993.
- 6) 杉野禮俊ほか: Partial lipodystrophyに酷似した外観を呈し、凍瘡様皮膚疹、長く節くれ立った指、基底核石灰化を伴い、炎症反応陽性を示す遺伝性疾患の4小児例. 疾患単位と考えたい. 日小

- 児会誌 90: 727, 1986.
- 7) 杉野禮俊ほか: Familial Japanese fever: partial lipodystrophy に酷似した外観を呈し, 凍瘡様皮疹, 長く節くれ立った指, 関節拘縮, 基底核石灰化などを伴う遺伝性発熱症候群. 日小児科医学会報 32: 106, 2006.
 - 8) Arima K, et al: Proteasome assembly defect due to a proteasome subunit beta type 8 (PSMB8) mutation causes the autoinflammatory disorder, Nakajo-Nishimura syndrome. Proc Natl Acad Sci USA 108: 14914-14919, 2011.
 - 9) 金澤伸雄ほか: 中條-西村症候群. 日臨免疫会誌 34: 388-400, 2011.
 - 10) 石川智朗ほか: ヒト型抗 IL-6 受容体抗体 (トシリズマブ) が著効した慢性炎症性疾患の 1 例. 日小児会誌 113: 310, 2009.
 - 11) Kitamura A, et al: A mutation in the immunoproteasome subunit PSMB8 causes autoinflammation and lipodystrophy in humans. J Clin Invest 121: 4150-4160, 2011.
 - 12) Agarwal AK, et al: PSMB8 encoding the $\beta 5i$ proteasome subunit is mutated in joint contractures, muscle atrophy, microcytic anemia, and panniculitis-induced lipodystrophy syndrome. Am J Hum Genet 87: 866-872, 2010.
 - 13) Liu Y, et al: Mutations in PSMB8 cause CANDLE syndrome with evidence of genetic and phenotypic heterogeneity. Arthritis Rheum 64: 895-907, 2012.
 - 14) Kunimoto K, et al: A new infant case of Nakajo-Nishimura syndrome with a genetic mutation in the immunoproteasome subunit: An overlapping entity with JMP and CANDLE syndrome related to PSMB8 mutations. Dermatology 227: 26-30, 2013.
 - 15) Almeida de Jesus A, et al: A subset of up-regulated IFN regulated genes in CANDLE patients decrease with treatment with a JAK inhibitor. Arthritis Rheum 64: S1124, 2012.

別冊日本臨牀 新領域別症候群シリーズ No.27 (2014年3月20日発行) 別刷

神経症候群(第2版)

—その他の神経疾患を含めて—

II

IV 自己免疫性疾患

その他の炎症性疾患

中條-西村症候群

金澤 伸雄

平成 26 年度日本皮膚科学会
研修講習会テキスト
—西部支部企画研修講習会（選択コース）—

掌蹠角化症

香川大学医学部皮膚科

米田 耕造



日本皮膚科学会

2014 年度

2014/11/7

掌蹠角化症

香川大学医学部皮膚科

米田 耕造

診断基準

1. 概念

掌蹠角化症とは、主として先天的素因により、手掌と足底の過角化を主な臨床症状とする一連の疾患群である。掌蹠角化症の特徴は症状が多彩なことである。掌蹠にのみ過角化が限局する狭義の掌蹠角化症以外に、掌蹠外の皮疹を伴う病型もある。原因遺伝子も一部の病型でしか同定されていない。臨床所見だけで病型を決定するのは困難な場合が多く、遺伝歴の詳細な聴取、患者病変皮膚のH.E.病理組織像の検討、最終的には遺伝子変異の同定が必要となることが多い。根本的治療は未だなく、対症療法が主となる。

2. 病名診断（掌蹠角化症であるか否かの診断）

(1) 主要事項

①臨床的事項

- (a) 掌蹠に過角化病変が存在する。過角化病変はびまん性のこともあれば限局性のこともある。
- (b) 原則として乳幼児期に発症し、長年月にわたり症状が持続する。

②病理学的事項：病理組織像では過角化をみとめる。不全角化をともなう場合も、ともなわない場合もある。

(2) 判定：① (a) (b) のすべてを満たし、かつ②を満たすものを掌蹠角化症と診断する。

3. 病型診断

臨床症状の詳細な解析、病理組織像の検討、遺伝子変異の同定により、次ページの主な病型に分類される(表1)。ただし、これらのいずれの病型にも分類できない特殊型も存在する。

4. 各病型の概要

(1) Unna-Thost 型掌蹠角化症

①概説

常染色体優性遺伝。KRT1, KRT6C, KRT16 遺伝子の変異による。掌蹠に限局したびまん性の過角化。

②症状

生後数カ月経過してから症状が出現してくる。びまん性の過角化は手指背、手背、足趾背、足背におよぶことはない。手掌ならびに足蹠に発赤も見られる。過角化の辺縁において潮紅が顕著である。掌蹠の多汗がみられる症例もある。悪臭を放つ症例もある。足白癬を合併することが多い。

③病理所見

不全角化を伴わない過角化。顆粒層は厚くなる。表皮肥厚もみられる。顆粒変性はみられない。汗腺組織の過増殖がみられることもある。

(2) Vörner 型掌蹠角化症

①概説

常染色体優性遺伝。KRT1, KRT9 遺伝子の変異による。掌蹠に限局したびまん性の過角化。一見しただけでは Unna-Thost 型掌蹠角化症と区別できない。

H.E.病理標本で棘層中層から顆粒層にかけて顆粒変性がみられる。

②症状

生後数カ月経過してから症状が出現してくる。手掌ならびに足蹠の潮紅を伴う過角化。びまん性の過角化が手指背、手背、足趾背、足背におよぶことはない。爪甲の変化、掌蹠の多汗が存在する場合がある。

③病理所見

過角化。不全角化を伴う症例も、伴わない症例も存在。表皮有棘層中層から顆粒層にかけて、顆粒変性がみられる。

表 1 掌蹠角化症の主要病型

病型	遺伝形式	原因蛋白/遺伝子
Unna-Thost 型	常染色体優性	ケラチン 1・6C・16
Vörner 型	常染色体優性	ケラチン 1・9
線状・円型	常染色体優性	デスモグレイン 1 デスモブラキン
点状掌蹠角化症	常染色体優性	AAGAB
Meleda 病	常染色体劣性	SLURP-1
優性 Meleda 病	常染色体優性	(不明)
長島型	常染色体劣性	SERPIN7
指端断節性 (Vohwinkel)	常染色体優性	ロリクリン, コネキシン 26
先天性厚硬爪甲症	常染色体優性	ケラチン 6A・6B・16・17
Papillon-Lefèvre 症候群	常染色体劣性	カテプシン C
特殊型の例:		
Sybert 型		
Greither 型		
Gamboug-Nielson 型		
Clouston 型		
Naxos 病		
Richner-Hanhart 症候群		
貨幣状		
限局型		
常染色体劣性表皮融解性		
食道瘻を合併する掌蹠角化症		
口囲角化を合併する掌蹠角化症		
指趾硬化型掌蹠角化症		
皮膚脆弱症候群		
眼瞼囊腫と多毛を伴う掌蹠角化症		
ミトコンドリア遺伝性神経性難聴を伴う掌蹠角化症 など		

(3) 線状・円型掌蹠角化症

①概説

常染色体優性遺伝. *DSG1*, *DSP* 遺伝子の変異による. 掌蹠に線状, 帯状あるいは円型の過角化がみられる.

②症状

手掌ならびに足蹠の潮紅がまず出現する. 遅れて線状, 帯状あるいは円型の角化性病変が出現してくる. 症状が完成するのは青年期以降のことが多い. 同一家系内, 同一患者内で症状に多様性がみられる. すなわち, 線状の過角化病変を主とする罹患者もいれば, 同一家系内であるのに, 円型の過角化病変を呈する罹患者もいる. 同一患者内で, 手掌と足底の過角化病変の形態が異なることもある.

③病理所見

過角化. 不全角化を伴う症例も, 伴わない症例も存在.

(4) 点状掌蹠角化症

①概説

常染色体優性遺伝. *AAGAB* 遺伝子の変異による. 掌蹠に点状の過角化病変を生じる. 他の掌蹠角化症に比較して, 発症時期が遅い.

②症状

症状の発現は青年期以降である. 掌蹠に点状の透明な角化性小丘疹が生じる. この丘疹は次第に角化し直径も増大する. 鶏眼状や胼胝状になることもある. 鶏眼や胼胝やウイルス性疣贅と鑑別しなければならない.

③病理所見

過角化. 不全角化を伴う症例も, 伴わない症例も存在する. 表皮肥厚, 角層の厚さ, 顆粒層の肥厚は症例により様々である.

(5) Meleda 病

①概説

常染色体劣性遺伝. *SLURP-1* 遺伝子の変異による. アドリア海沿岸にあるムリエト島 (Mljet) 島に大きな家系がある. Mljet はクロアチア語で, イタリア語で