

厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）
平成 28 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：掌蹠角化症症候群の診断基準と重症度分類の作成

研究分担者：米田耕造 大阪大谷大学薬学部薬学科臨床薬理学講座 教授
共同研究者：金澤伸雄 和歌山県立医科大学皮膚科 准教授
須賀 康 順天堂大学医学部附属浦安病院皮膚科 教授
山本明美 旭川医科大学皮膚科 教授
秋山真志 名古屋大学医学部皮膚科 教授

研究要旨

本研究は本邦における掌蹠角化症の実態解明を目指すものである。われわれはすでに過去二年間の間に、掌蹠角化症の診断基準と重症度分類を作成し、引き続いて掌蹠角化症の全国疫学調査を開始した。今年度は、他臓器の異常をともなう掌蹠角化症（掌蹠角化症症候群）の診断基準と重症度分類を作成した。

A. 研究目的

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。臨床所見のみ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。さらに掌蹠角化症の診断を困難にしている原因の 1 つにその病型が多数存在することをあげることが出来る。代表的な病型として、Unna-Thost 型・Vörner 型、線状・円型などがあるが、それぞれ原因遺伝子はケラチン 1・9、デスモグレイン 1・デスモプラキンである。しかし、それぞれの病型自体の患者数は多くなく、平成 26 年度の診断基準作成にあたっては、掌蹠角化症という診断をくだす場合、現場で役立つような診断基準を作成するように留意した。この診断基準と重症度分類を用いることにより掌蹠角化症のより正確な診断が可能となった。

今年度は、掌蹠角化症の中で、他臓器の異常をともなう掌蹠角化症について、その診断基準と重症度分類を作成した。そして、このような重篤な掌蹠角化症を掌蹠角化症症候群とよぶことを提唱した。

B. 研究方法

まず、掌蹠角化症症候群の定義づけを行った（p.5 以降の資料）。掌蹠角化症症候群を、掌蹠角化症の臨床症状に加えて他臓器の異常をともなうまれな遺伝性疾患と定義した。角化症に関する文献を渉猟し、他臓器の異常をともなう掌蹠角化症（掌蹠角化症症候群）をリストアップした。現在、大部分の掌蹠角化症の原因となる遺伝子は解明されているので、臨床症状と原因遺伝子により、病型を分類した。最終的に、掌蹠角化症症候群の主要病型として 18 病型を選んだ（p.5 以降の資料）。

重症度分類については、スコア計算表を作成した。皮膚科の外来診療の現場でも、短時間で分類できるような計算表を作成した。6 つの項目によりスコア化を行い、その合計スコアにより、軽症、中等症、重症と分類することにした。

C. 研究結果

掌蹠角化症症候群の診断基準と重症度分類を作成し終えた。

D. 考察

今回われわれは、掌蹠角化症症候群の定義づけを行ない、その主要病型を選んだ。現在、掌蹠角化症症候群の原因遺伝子は、大体明らかになっている。ゆえに、臨床症状と遺伝子を適切に組み合わせることにより、掌蹠角化症症候群の主要 18 病型を設定した。

今回われわれが考案した掌蹠角化症症候群の診断基準と重症度分類の大きな特徴は、多忙な皮膚科外来診療の間でも簡潔に、軽症、中等症、重症のグレード化ができるように配慮したことである。

今後はこの希少ではあるが、非常に重要な掌蹠角化症症候群について難病への登録とガイドライン作成を行いたいと考えている。

E. 結論

今回われわれは掌蹠角化症症候群の診断基準と重症度分類を作成した。この診断基準と重症度分類は、掌蹠角化症症候群の日常診療のみならず研究・治療法開発にも非常に有益である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表（平成 28 年度）

論文発表

英語論文

1. [Yoneda K](#): Inherited ichthyosis: syndromic forms. *J Dermatol* 43: 252-263, 2016
2. [Yoneda K](#), [Kubota Y](#): [Coccygeal pad associated with neurosyphilis](#). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 30: 1039-1041, 2016
3. [Sasaki T](#), [Yoneda K](#), [Yokoi I](#), [Moriue J](#), [Demitsu T](#), [Kubota Y](#): [Comorbidity of dermatofibromas and mucinous nevi](#). *Int J Dermatol* 55: e53-e55, 2016
4. [Nakai K](#), [Yoneda K](#), [Moriue J](#), [Moriue T](#), [Kubota Y](#): [Case of a self-inflicted facial ulcer that improved after sepsis](#). *J Dermatol* 43: 576-577, 2016
5. [Koura-Nishiura A](#), [Yoneda K](#), [Nakai K](#), [Demitsu T](#), [Kubota Y](#): [Clearance of atypical facial necrobiosis lipoidica with tacrolimus ointment](#). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 30: 383-385, 2016
6. [Nakai K](#), [Yoneda K](#), [Moriue J](#), [Moriue T](#), [Kubota Y](#): Hypokeratosis of multiple Bowen's disease of the palms. *Dermatol Sin* in press

和文論文

1. [森上徹也](#)、[佐々木孝志](#)、[西浦綾子](#)、[石川絵美子](#)、[玉井明日香](#)、[横井郁美](#)、[中井浩三](#)、[森上純子](#)、[米田耕造](#)、[窪田泰夫](#)：背部のそう痒性皮膚病変に対する自己外用補助具の開発とその有用性の検討、[西日本皮膚科](#)、78: 395-400, 2016

学会発表

1. [米田耕造](#)、[金澤伸雄](#)、[窪田泰夫](#)、[橋本隆](#)：掌蹠角化症について、第 31 回角化症研究会、2016 年 7 月 30 日、東京
1. [米田耕造](#)、[金澤伸雄](#)、[須賀康](#)、[山本明美](#)、[秋山真志](#)、[窪田泰夫](#)、[橋本隆](#)：掌蹠角化症の診断基準・重症度分類ならびに全国疫学調査、稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班・皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究班平成 28 年度合同班会議、2016 年 10 月 7 日、東京

H. 知的所有権の出願・登録状況（予定を含む）

特になし

資料

掌蹠角化症症候群診断基準

1. 概念

掌蹠角化症症候群とは掌蹠角化症の皮膚症状にくわえて、他臓器の異常をともなうまれな遺伝性疾患である。ちなみに、掌蹠角化症とは、主として先天的素因により、手掌と足底の表皮肥厚・過角化を主な臨床症状とする一連の疾患群である。掌蹠角化症は掌蹠および周辺皮膚にのみ過角化が限局する狭義の掌蹠角化症と掌蹠角化症症候群に大別することができる。掌蹠角化症症候群の原因遺伝子は一部の病型でしか同定されておらず不明のものも残存する。掌蹠角化症症候群の根本的治療は未だなく、対症療法が主となる。

2. 病名診断(掌蹠角化症症候群であるか否かの診断)

(1) 主要事項

臨床的事項

- (a) 手掌あるいは足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。ただし、明らかな鶏眼・胼胝は除外する。
- (b) 原則として乳幼児期に発症し、長期間にわたり症状が持続する。
- (c) 他臓器の異常をともなう。

病理学的事項:過角化病変の病理組織像では通常、過角化、表皮肥厚をみとめる。不全角化や顆粒変性をともなう場合もともなわない場合もある。

- (2) 判定: (a)(b)(c)のすべてを満たし、かつ を満たすものを掌蹠角化症症候群と診断する。

3. 病型診断

臨床症状の詳細な解析、遺伝歴の詳細な聴取とその検討、病理組織像、病因遺伝子の同定などにより、病型診断を行う。以下の主な病型に分類される。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. 重症度分類

重症度分類を用いて2点以下を軽症、3~5点を中等症、6点以上を重症とする。

表: 掌蹠角化症候群の主要病型

病型	掌蹠外皮膚症状	他臓器の異常	遺伝形式	原因蛋白/遺伝子
線状・円型	紅皮症、乏毛症	好酸球性食道炎 心室中隔欠損症	AR	デスマグレイン 1/ <i>DSG1</i>
(別名 Carvajal 型)	羊毛状毛髪	拡張型心筋症	AR	デスマブラキン/ <i>DSP</i>
	羊毛状毛髪	拡張型心筋症 エナメル質形成不全	AD	デスマブラキン/ <i>DSP</i>
(別名 Naxos 型)	羊毛状毛髪	拡張型心筋症	AR	プラコグロビン/ <i>JUP</i>
	羊毛状毛髪	右心室形成不全	AD, AR	デスマコリン 2/ <i>DSC2</i>
点状	皮膚癌		AD	アルファ・ガンマ-アダプチン 結合蛋白/ <i>AAGAB</i>
(別名 Richner- Hanhart 型)		角膜病変 知的障害	AR	チロシニアミノトランスフ ェラーゼ/ <i>TAT</i>
指端断節性 (Vohwinkel)	魚鱗癬	感音性難聴	AD	ロリクリン、コネキシ ン 26/ <i>LOR, GJB2</i>
先天性爪甲厚硬症	皮膚良性腫瘍 爪甲病変	口腔白板症	AD	ケラチン 6A・6B・16・ 17/ <i>KRT6A・6B・16・17</i>
Papillon-Lefèvre 症候群		歯周病 易感染性	AR	カテプシン C/ <i>CTSC</i>
Haim-Munk 症候群	歯周病	クモ指症 肢端骨溶解症	AR	カテプシン C/ <i>CTSC</i>
Greither 病	皮膚癌		AD, AR	コネキシン 30.3, 31, 43/ <i>GJB4, GJB3, GJA1</i>
Howell-Evans 症候群		食道癌	AD	ロンボイド 5・ドロソフ イラ・ホモログオプ 2/ <i>RHBPF2</i>
Olmsted 症候群	口囲角化 皮膚紅痛症 全頭性脱毛症		AD	トランジェント・レセプター ・ポテンシャル・カ チオン・チャネル・サブ ファミリー V・メンバー 3/ <i>TRPV3</i>
Clouston 症候群	全頭性脱毛症 爪異常栄養症	感音性難聴	AD	コネキシン 30/ <i>GJB6</i>
ミトコンドリア遺伝 神経性難聴合併型	感音性難聴		母系遺伝	ミトコンドリア DNA/ <i>mtDNA</i>
Huriez 症候群		扁平上皮癌	不明	R-スポンジンファミリーメ ンバー 1/ <i>RSPO1</i>

AD: 常染色体優性遺伝 AR: 常染色体劣性遺伝

重症度分類

下記のスコア計算表にもとづいて算定する。軽症、中等症、重症(の3グレード)に分類。

	¹ 皮膚・爪の異常、毛髪の異常、歯の異常、クモ指症、角膜病変	² 指趾の拘縮・絞扼輪、疼痛	³ 皮膚癌、食道癌、扁平上皮癌	心臓病	⁴ 感音性難聴、知的障害、肢端骨溶解症	易感染性にもとづく蜂窩織炎などの二次性細菌感染症
スコア0	なし	なし	なし	なし	なし	なし
スコア1	あり	あり		検査異常のみ		要治療
スコア2				自覚症状あり(要治療・可逆性)		入院加療が必要
スコア3			あり	機能廃絶(非可逆性)	あり	指・肢切断
該当スコア	()	()	()	()	()	()

¹ 皮膚・爪の異常、毛髪の異常、歯の異常、クモ指症、角膜病変のうち複数個存在してもスコア1と計算する² 指趾の拘縮・絞扼輪、疼痛のうち複数個存在してもスコア1と計算する³ 皮膚癌、食道癌、扁平上皮癌のうちいずれかひとつ存在するだけでスコア3と計算する⁴ 感音性難聴、知的障害、肢端骨溶解症のうちいずれかひとつ存在するだけでスコア3と計算する

6項目の合計スコアより算定

軽症:2点以下

中等症:3~5点

重症:6点以上

皮膚・爪の異常:紅皮症、魚鱗癬、皮膚良性腫瘍、口腔白板症、爪甲病変、口囲角化、皮膚紅痛症、爪異栄養症、水疱形成のいずれかあるいはすべて

毛髪の異常:全頭性脱毛症、乏毛症、羊毛状毛髪、短毛髪のいずれかあるいはすべて

歯の異常:エナメル質形成不全、歯周病のいずれかあるいはすべて

疼痛:掌蹠角化症により、皮膚に亀裂を生じるかあるいは亀裂が生じそうになり、発生する不快な感覚体験および情動体験を、掌蹠角化症症候群に伴う疼痛と定義する。痛み**の強さ(程度)**の評価には、Numerical Rating Scale(NRS)を用いる。NRSは、痛みを0から10の11段階に分け、痛みが全くないのを0、考えられるなかで最悪の痛みを10として、痛みの点数をスコア化したものである。1~3を軽度、4~6を中等度、7~10を高度と定める。4以上すなわち中等度以上を「あり」とする。

感音性難聴:両耳で70dB以上の聴覚障害を「あり」とする。ちなみに70dB以上の聴覚障害とは耳の近くで大声でも聞こえない程度の障害である

知的障害:IQが70未満であれば、「あり」とする。