

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 26~28 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：本邦における掌蹠角化症の実態解明

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
窪田泰夫	香川大学医学部皮膚科 教授
成清富貴子	香川大学医学部皮膚科 実験補助員
高村智子	香川大学医学部皮膚科 実験補助員

### 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。

平成 26 年度は、掌蹠角化症の全国疫学調査に先駆けて、掌蹠角化症の診断基準と重症度分類を作成した。併行して、和歌山県立医科大学が中心となり、先天性爪甲肥厚症の全国疫学調査の結果も 2015 年に報告した。

平成 27 年度は、掌蹠角化症についての全国疫学調査を行った。全国の皮膚科、小児科の 690 施設にアンケートを送付したところ、325 施設より回答があった。病型が明らかな家系は 113 家系、患者数は 147 名であった。掌蹠角化症のおおよそ 90% は、大学病院で診断されていた。

平成 28 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。最近の分子遺伝学の進歩により原因遺伝子は大部分の病型において、同定された。しかしまだ同定されていない病型も存在する。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 年度の掌蹠角化症の診断基準作成にあたっては、掌蹠角化症という病名を診断する場合、実際の皮膚科臨床の現場で役立つような診断基準を作成するように試みた。

この診断基準と重症度分類をもとにして全国疫学調査を開始することにした。平成 27 年度の調査は有病者数を知るための全国一次調査であった。

引き続き平成 28 年度は、掌蹠角化症の中でも、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

平成26年度は掌蹠角化症に関する文献を渉猟し、主要病型として、Unna-Thost型、Vörner型、線状・円型、点状掌蹠角化症、Meleda病、長島型、指端断節性（Vohwinkel）、先天性爪甲肥厚症、Papillon-Lefèvre症候群を選定した。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、食道癌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、眼瞼嚢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については、特殊型とした。掌蹠角化症の重症度分類については、過角化病変部の面積、紅斑、指趾の絞扼輪、爪変形の程度、発汗異常の程度によりスコア化を行った。

平成27年度は全国の500床以上の病院の皮膚科ならびに小児科にアンケート用紙を送付した。アンケート用紙のタイトルは、先天性掌蹠角化症全国疫学調査とした。6月下旬に発送、7月下旬までにファックスにて返事をもらうことにした。今回の調査では、過去5年間に期間を限定し、先天性掌蹠角化症の患者の家系数、患者名を答えてもらうようにした。型が明らかな家系についてはそれぞれの型の家系数、患者名を答えてもらうようにした。また、自由記載欄も設け、今回のアンケート調査についての感想・要望なども併せて記載してもらうようにした。

平成28年度であるが、まず、掌蹠角化症症候群の定義づけを行った。掌蹠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。

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

平成26年度であるが、掌蹠角化症の診断基準と重症度分類を作成し終えた。

平成27年度は、全国690施設の皮膚科ならびに小児科にアンケート用紙を送付した。うち325施設より回答を得た。病型が明らかな家系は113家系、患者数は147名であった。約9割は大学病院にて診断されていた。人口100万人あたりの患者数でみると、青森県が最多で、100万人当たり30.6人であった。全国平均は、100万人当たり2人であった。

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。そして、平成28年度中に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

まず、われわれは、掌蹠角化症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の大きな特徴は、それぞれの患者数の少ないUnna-Thost型、Vörner型、線状・円型、点状掌蹠角化症などをすべてひとまとめにし、掌蹠角化症として診断ならびに重症度分類が可能になるように配慮したことである。

引き続き掌蹠角化症有病者数についての全国一次調査を行った。掌蹠角化症の病型が明らかな家系は113家系、患者数は147名であった。診断が困難なのか、約9割は大学病院にて診断されていた。おそらく、大学病院以外では、角化型足白癬あるいは足底の慢性湿疹などと診断されているのであろう。

人口100万人あたりの患者数でみると、青森県が最多で、100万人当たり30.6人であった。全国平均は、100万人当たり2人であった。なぜ、青森県で患者数がずば抜けて多いのかは現時点では不明である。今後施行予定の二次調査で明らかになることが期待される。

平成28年度は、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。

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、非常に重要な疾患である掌蹠角化症ならびに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

われわれは掌蹠角化症の診断基準と重症度分類を作成し、全国疫学調査を施行した。そして掌蹠角化症のうち、より重症度の高い、掌蹠角化症症候群についても診断基準と重症度分類を作成した。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表（平成 26-28 年度）

### 論文発表

#### 英語論文

1. Yoneda K, Demitsu T, Kakurai M, Narita T, Nakai K, Kubota Y, Ishii N and Hashimoto T: Detection of apoptotic keratinocytes in a case of bullous pemphigoid developed after graft-versus-host disease. *Acta Derm Venereol* 94: 231-232, 2014
2. Moriue T, Yoneda K, Moriue J, Nakai K and Kubota Y: Multi-branched acquired periungual fibrokeratoma. *JAMA Dermatol* 150: 456-457, 2014
3. Yokoi I, Ishikawa E, Koura A, Hosokawa Y, Tamai A, Nakai K, Moriue J, Moriue T, Yoneda K and Kubota Y: Successful treatment of primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma with intralesional methotrexate therapy. *Acta Derm Venereol* 94: 319-320, 2014
4. Inaba Y, Kanazawa N, Furukawa F, Sakurane Y, Nakano H, Sawamura D, Yoneda K, Hamada T and Hashimoto T: Pachyonychia congenita in Japan: report of familial cases with a recurrent KRT16 mutation and review of the literature. *Eur J Dermatol* 24: 122-123, 2014
5. Nakai K, Yoneda K, Haba R, Kushida Y, Katsuki N, Moriue J, Moriue T, Ishikawa E, Inoue S and Kubota Y: Two cases of nevus sebaceous accompanying secondary tumors with  $\beta$  Klotho expression. *J Dermatol* 41: 171-172, 2014
6. Yoneda K, Demitsu T and Kubota Y: Novel *ATP2A2* mutation in a patient with Darier disease. *J Dermatol* 41: 349-350, 2014
7. Nakai K, Yoneda K, Imataki O, Kida J, Moriue T and Kubota Y: Transepidermal growth in disseminated *Fusarium* infection. *J Dermatol* 41: 770-771, 2014
8. Yoneda K, Moriue J, Demitsu T, Ishii N, Kubota Y and Hashimoto T: A case of mucous membrane pemphigoid having autoantibodies solely against the  $\gamma 2$ -subunit of laminin-332. *J Dermatol* 41: 766-767, 2014
9. Nakai K, Yoneda K, Murakami Y, Koura A, Maeda R, Tamai A, Ishikawa E, Yokoi I, Moriue J, Moriue T and Kubota Y: Effects of topical N-acetylcysteine on skin hydration/transepidermal water loss in healthy volunteers and atopic dermatitis patients. *Ann Dermatol* 27: 450-451, 2015

10. Demitsu T, Nagashima K, Nakamura T, Nakamura S, Yamada T, Kakurai M, Umemoto N, Dohmoto T, Imagawa I and Yoneda K: Keloidal basal cell carcinoma possibly developed from classical nodulo-ulcerative type of basal cell carcinoma: report of a case. *J Dermatol* 42: 427-429, 2015
11. Nakai K, Yoneda K, Hosokawa Y, Moriue T, Igarashi J, Kosaka H and Kubota Y: Phosphate buffer saline induces filaggrin and differentiation-associated protein expression in human epidermal keratinocyte cell line (HaCaT cells). *Dermatol Sin* 33: 179-180, 2015
12. Yoneda K, Nakai K, Demitsu T and Kubota Y: Polycystic kidney disease with steatocytoma multiplex: Evidences for a disruptive effect of mutated polycystin-1 on keratin 17 polymerisation. *Acta Derm Venereol* 95: 353-354, 2015
13. Koura-Nishiura A, Yoneda K and Kubota Y: Cellulitis-like skin eruption of purulent tenosynovitis caused by *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*. *Acta Derm Venereol* 95: 501-502, 2015
14. Nakai K, Yoneda K, Haba R, Kushida Y, Katsuki N, Moriue J, Moriue T, Koura A, Yokoi I, Ishikawa E, Inoue S and Kubota Y:  $\beta$  Klotho expression is reduced in human non-melanoma skin cancer. *Int J Dermatol* 54: e431-433, 2015
15. Yoneda K and Kubota Y: Lupus pernio-like skin metastasis of adenocarcinoma. *Int J Dermatol* 54: e543-545, 2015
16. Nakai K, Yoneda K, Murakami Y, Koura A, Maeda R, Tamai A, Ishikawa E, Yokoi I, Moriue J, Moriue T and Kubota Y: Effects of topical N-acetylcysteine on skin hydration/trans-epidermal water loss in healthy volunteers and atopic dermatitis patients. *Ann Dermatol* 27: 450-451, 2015
17. Nagashima K, Demitsu T, Nakamura T, Nakamura S, Yamada T, Kakurai M, Umemoto N, Dohmoto T, Imagawa I and Yoneda K: Keloidal basal cell carcinoma possibly developed from classical nodulo-ulcerative type of basal cell carcinoma: report of a case. *J Dermatol* 42: 427-429, 2015
18. Nakai K, Yoneda K, Nakagawa T, Moriue T and Kubota Y: Phosphate buffer saline induces filaggrin and differentiation-associated protein expression in human epidermal keratinocyte cell line (HaCaT cells). *Dermatol Sin* 33: 179-180, 2015
19. Yoneda K: Inherited ichthyosis: syndromic forms. *J Dermatol* 43: 252-263, 2016
20. Yoneda K and Kubota Y: Coccygeal pad associated with neurosyphilis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 30: 1039-1041, 2016
21. Sasaki T, Yoneda K, Yokoi I, Moriue J, Demitsu T and Kubota Y: Comorbidity of dermatofibromas and mucinous nevi. *Int J Dermatol* 55: e53-e55, 2016
22. 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

23. Koura-Nishiura A, Yoneda K, Nakai K, Demitsu T and Kubota Y: Clearance of atypical facial necrobiosis lipoidica with tacrolimus ointment. J Eur Acad Dermatol Venereol 30: 383-385, 2016
24. Nakai K, Yoneda K, Moriue J, Moriue T and Kubota Y: Hypokeratosis of multiple Bowen's disease of the palms. Dermatol Sin in press

#### 和文著書

1. 米田耕造：掌蹠角化症、平成 26 年度日本皮膚科学会研修講習会テキスト、日本皮膚科学会研修委員会編、日本皮膚科学会、東京、pp 1-4, 2014
2. 米田耕造：鶏眼、胼胝、皮膚疾患最新の治療 2017-2018，渡辺晋一、古川福実編、南江堂、東京、印刷中

#### 和文論文

1. 森上徹也、森上純子、中井浩三、横井郁美、米田耕造、窪田泰夫：タブレット型コンピュータとオンライン動画共有サービスを用いた小児アトピー性皮膚炎患児とその保護者に対する軟膏外用指導の有用性の検討、西日本皮膚科、77: 59-65, 2015
2. 森上徹也、西浦綾子、佐々木孝志、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：背部の癢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

#### 和文その他

1. 米田耕造：本邦における掌蹠角化症の実態解明、厚生労働省難治性疾患等克服研究事業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 26 年度～平成 27 年度総合研究報告書、pp 36-39, 2015

2. 米田耕造、中井浩三、出光俊郎、窪田泰夫：ケラチン 17 遺伝子が発症に関与したと考えられた多発性嚢胞腎患者の脂腺嚢腫、第 30 回角化症研究会記録集、pp 13-16, 2016

#### 学会発表

1. 米田耕造：掌蹠角化症、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 26 年度班会議、2014 年 11 月 7 日、高松
2. 米田耕造：掌蹠角化症、日本皮膚科学会研修講習会、2014 年 11 月 7 日、高松
3. 西浦綾子、森上純子、米田耕造、窪田泰夫：神経周囲浸潤を伴い再発を繰り返した顔面有棘細胞癌の一例、日本皮膚科学会第 372 回福岡地方会、2015 年 3 月 15 日、福岡
4. 中井浩三、米田耕造、石川絵美子、佐々木孝志、西浦綾子、横井郁美、森上純子、森上徹也、窪田泰夫：香川県では内臓脂肪過剰の尋常性乾癬患者が多い、日本皮膚科学会第 373 回福岡地方会、2015 年 7 月 4 日、久留米
5. 窪田泰夫、森上純子、森上徹也、中井浩三、横井郁美、石川絵美子、西浦綾子、佐々木孝志、玉井明日香、米田耕造：当科におけるインフリキシマブ導入経緯と Drug survival rate について、日本皮膚科学会第 56 回香川地方会、2015 年 4 月 11 日、高松
6. 佐々木孝志、米田耕造、窪田泰夫：Bazin 硬結性紅斑の 1 例、日本皮膚科学会第

56 回香川地方会、2015 年 4 月 11 日、高松

7. 横井郁美、森上純子、佐々木孝志、西浦綾子、石川絵美子、玉井明日香、中井浩三、森上徹也、米田耕造、窪田泰夫：背部に発症した隆起性皮膚線維肉腫の 1 例、日本皮膚科学会第 56 回香川地方会、2015 年 4 月 11 日、高松
8. 米田耕造、窪田泰夫：難聴を伴う掌蹠角化症（古典型ポーウィンケル症候群）モデル細胞の作製（VII）、日本皮膚科学会第 57 回香川地方会、2015 年 10 月 29 日、高松
9. 窪田泰夫、森上徹也、森上純子、中井浩三、横井郁美、玉井明日香、石川絵美子、佐々木 孝志、米田 耕造：レボセチリジン錠の服薬アドヒアランスの解析、日本皮膚科学会第 57 回香川地方会、2015 年 10 月 29 日、高松
10. 横井郁美、森上純子、佐々木孝志、石川絵美子、中井浩三、森上徹也、米田耕造、窪田泰夫：顆粒細胞腫の 1 例、日本皮膚科学会第 57 回香川地方会、2015 年 10 月 29 日、高松
11. 中井浩三、横井郁美、石川絵美子、佐々木孝志、米田耕造、森上純子、森上徹也、窪田泰夫：ニボルマブ投与により白斑が生じた悪性黒色腫の 1 例、日本皮膚科学会第 57 回香川地方会、2015 年 10 月 29 日、高松
12. 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
13. 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