

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
令和元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

研究分担者：米田耕造 大阪大谷大学薬学部臨床薬理学講座 教授  
共同研究者：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学 教授  
金澤伸雄 和歌山県立医科大学皮膚科 准教授

### 研究要旨

本研究の目的は本邦における掌蹠角化症の実態解明と新規薬物治療の開発である。われわれはかつて先天性爪甲肥厚症の全国疫学調査を行い、その後引き続いて掌蹠角化症の診断基準と重症度分類を作成してきた。また掌蹠角化症の一次全国疫学調査も実施した。さらに、EBMの手法を用いて、掌蹠角化症の診療・治療についても検討を加えてきた。並行して、掌蹠角化症のうち、一定の他臓器に異常をともなうまれな疾患である掌蹠角化症症候群についてその定義付けをおこなった。令和元年度は、掌蹠角化症症候群に属すると考えられる疾患を追加で調べることにより、掌蹠角化症症候群の疾患概念をリファインすることを試みた。

### 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。しかし、それぞれの病型自体の患者数はそれ程多くはなく、診断基準の作成にあ

たっては、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してきた。掌蹠角化症主要病型として、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、食道がん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については、特殊型とした。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。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。そしてより正確な病型診断を、分子遺伝学的手法を用いて行うことにより、わが国における掌蹠角化症の実態解明が著しく前進することが期待された。

さて、掌蹠角化症の皮膚症状に加え、一定の他臓器の先天異常をともなうまれな遺伝性疾患を総称して掌蹠角化症症候群と呼ぶ。他臓器の異常として、皮膚以外の臓器のがん、歯周病、心筋症、皮膚以外の臓器の真菌あるいは易感染性などの合併症がある。これらの合併症が重篤なばあい、致命的になることもある。今回の研究では、平成 30 年度に引き続いて掌蹠角化症症候群と考えられる疾患群についてさらなる検討を加えた。

## B. 研究方法

文献を渉猟して、掌蹠角化症症候群と考えられる疾患群を抽出して、その臨床症状・病態生理を調べた。

(倫理面への配慮)

今回の研究は、文献調査だったので、倫理面への配慮は行わなかった。

## C. 研究結果

掌蹠角化症症候群の主要病型として、平成 30 年度は、16 症候群を選定して、それらの他臓器の異常、遺伝形式、原因蛋白・遺伝子について詳細に検討した。令和元年度は、あらたに 10 疾患群を追加して検討を加えた。

## D. 考察

平成 30 年度には、われわれは、掌蹠角化症症候群として SAM 症候群、Carvajal 型線状・円型掌蹠角化症、紅斑角皮症心筋症症候群、Naxos 型線状・円型掌蹠角化症、ARVC11 型線状・円型掌蹠角化症、Richner-Hanhart 型点状掌蹠角化症、指端断節

性掌蹠角化症、KID 症候群、先天性爪甲肥厚症、変動性紅斑角皮症(含 Greither 病)、血小板減少症をともなう進行性対称性紅斑角皮症、Papillon-Lefèvre 症候群、Haim-Munk 症候群、Howell-Evans 症候群、ミトコンドリア遺伝性神経難聴合併型掌蹠角化症、Olmsted 症候群を選んだ。これらの疾患は、いずれも皮膚以外の臓器のがん、歯周病、心筋症、皮膚以外の臓器の真菌あるいは細菌感染などを合併する。令和元年度はこれら上記の症候群に付け加えて、難聴をともなう豪猪皮状魚鱗癬、Bart-Pumphrey 症候群、KLICK 症候群、Clouston 症候群、Naegeli-Franceschetti-Jadassohn 症候群、歯爪真皮異形成症、Schöpf-Schultz-Passarge 症候群、皮膚脆弱症候群、Huriez 症候群、Cowden 病(Cowden 症候群 1 型)をあらたに掌蹠角化症症候群に属する疾患として選んだ。文献を読み込んでこれらの疾患の原因遺伝子、その臨床的・病理組織学的特徴について調査をおこなった。

次世代シーケンサーの普及により掌蹠角化症症候群罹患患者における原因遺伝子変異を臨床の現場でも簡便に検出できる日が近いと考えられる。

## E. 結論

今回われわれはほぼ大部分の掌蹠角化症症候群についてその実態と定義を明らかにすることができた。今回の研究は、掌蹠角化症ならびに掌蹠角化症症候群の日常診療のみならず将来の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

### 1. 論文発表 英語論文

1. Simokawa T, Tsutsui H, Miura T, Takama M, Hayashi K, Nishinaka T, Terada T, Yoneda K, Yamagata M and Yukimura T. Post-treatment

with JP-1302 protects against renal ischemia/ reperfusion-induced acute kidney injury in rats. J Pharmacol Sci. 2019; 139(3): 137-142.

2. Yoneda K, Nakai K, Demitsu T and Kubota Y. The sign of Leser-Trélat in a case of Waldenström macroglobulinemia. Indian J Dermatol. in press.
3. Shimokawa T, Yoneda K, Yamagata M, Hayashi K, Miura K and Tomita S. Yohimbine ameliorates lipopolysaccharide-induced acute kidney injury in rats. J Pharmacol Sci. in press.
4. Hayashi K, Shimokawa T, Yoneda K and Yamagata M: Inhibition of  $\alpha 2$ -adrenoceptor is responsible in 5/6 nephrectomy-induced chronic kidney injury rats. Eur J Pharmacol. in press.
5. Maki N, Demitsu T, Nagato H, Okada O, Yoneda K, Hashimoto T, Hasunuma N, Osada S-I and Manabe M. Anti-laminin-332-type mucous membrane pemphigoid (anti-epiligrin cicatricial pemphigoid) in a patient with gastric cancer and liver metastasis. Eur J Dermatol. submitted.
6. Shimokawa T, Nakagawa T, Hayashi K, Yamagata M and Yoneda K. Distribution of  $\alpha 2$ -adrenoceptor in the rat kidney. Histochemistry and Cell Biology submitted

## 2. 学会発表

1. 米田耕造、：掌蹠角化症症候群（Ⅱ）皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究班令和元年度班会議、2019年10月18日、東京

2. 米田耕造：掌蹠角化症症候群（Ⅲ）皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究班令和元年度関西支部班会議、2020年2月4日、大阪

## H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし