

研究項目：掌蹠角化症

研究代表者：橋本隆	大阪市立大学大学院医学研究科皮膚病態学 特任教授
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を目指すものである。われわれはすでに過去先天性爪甲肥厚症の全国疫学調査を行い、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た。また掌蹠角化症の全国疫学調査も実施した。並行して、掌蹠角化症のうち重症度の高い掌蹠角化症症候群についてもその診断基準と重症度分類を作成した。平成 29 年度は、EBM の手法を用いて、掌蹠角化症ならびに掌蹠角化症症候群の治療について検討を加えた。平成 30 年度は掌蹠角化症症候群を精密に定義し、掌蹠角化症症候群に含まれる疾患として 16 症候群を選定した。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について文献を調査し、掌蹠角化症症候群の疾患概念をリファインした。

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。

現在、掌蹠角化症ならびに掌蹠角化症症候群の皮膚過角化病変の治療法として、レチノイド内服、活性型ビタミン D₃ 軟膏外用、サリチル酸ワセリン外用、切削術、siRNA 治療などが成書や文献に記載されている。EBM の手法を用いることにより、それぞれの治療法の有効性についての検討を加えた。この検討は平成 29 年度に行った。

平成 30 年度と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群を抽出して、その臨床症状、病態生理について文献を読み検討を加えた。2年間にわたり、このプロジェクトを進行させたのは、掌蹠角化症症候群に属する疾患の数が多く、かつそれぞれの疾患の臨床症状が多彩であり、病態生理も複雑なためである。

B. 研究方法

レチノイド内服、 活性型ビタミン D₃ 軟膏外用、 サリチル酸ワセリン外用、 切削術、 siRNA 治療などの治療法に対して有効か否かのクリニカルエッセイの作成・文献渉猟を行った。これは平成 29 年度に行った。

平成 30 年度と令和元年度には、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

平成 29 年度には、上記の ~ のそれぞれの治療法について、推奨文ならびに推奨度を作成し終えた。

平成 30 年度と令和元年度は、それぞれ掌蹠角化症症候群の属すると考えられる 16 疾患群ならびに 10 疾患群を選定して検討を加えた。

D. 考察

平成 29 年度には、われわれは、掌蹠角化症ならびに掌蹠角化症症候群の治療として、レチノイド内服、 活性型ビタミン D₃ 軟膏外用、 サリチル酸ワセリン外用、 切削術、 siRNA 治療を選択し、クリニカルエッセイの作成、文献抽出、推奨文の作成を行った。掌蹠角化症ならびに掌蹠角化症症候群が、ともに希少疾患群であり、システマティック・レビューやランダム化比較試験が

行われた研究・論文は、皆無であった。

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)、血小板減少症をととも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。

令和元年度はこれら上記の症候群に付け加えて、難聴をとともう豪猪皮膚魚鱗癬、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。個々の疾患がすべて掌蹠角化症を合併すること、他臓器の異常をとともうことが確認できた。これらの疾患のうちいくつかは、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ため、患者の生命予後に関係することが分かった。これらの疾患は原因遺伝子も解明されているため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

今回われわれの研究は掌蹠角化症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. 研究発表

1. 論文発表

【書籍】

1. 米田耕造.(編集)渡辺晋一、古川福実. 鶏眼、胼胝. 皮膚疾患最新の治療 2017-2018、南江堂、東京. 2017: 150.

【雑誌】

英語論文

1. Nakai K, Yoneda K, Moriue J, Moriue T and Kubota Y. Hypokeratosis of multiple Bowen's disease of the palms. *Dermatol Sin.* 2017; 35: 100-101.
2. Nakai K, He Y-Y, Nishiyama F, Habu R, Kushida Y, Katsuki N, Moriue T, Yoneda K and Kubota Y. IL-17A induces heterogenous macrophages activation in the skin of mice. *Sci Rep.* 2017 Sep 29; 7 (1): 12473.
3. Yoneda K, Ishii N, Nakai K, Kubota Y and Hashimoto T. Localized nodular pemphigoid. *Int J Dermatol.* 2018; 57(5): 587-589.
4. Shimokawa 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.
5. 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.
6. 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.
7. Hayashi K, Shimokawa T, Yoneda K and Yamagata M. Inhibition of α 2-adrenoceptor is responsible in 5/6 nephrectomy-induced chronic kidney injury rats. *Eur J Pharmacol.* in press.

8. 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 cicatrical pemphigoid) in a patient with gastric cancer and liver metastasis. *Eur J Dermatol.* submitted.
9. Shimokawa T, Nakagawa T, Hayashi K, Yamagata M and Yoneda K. Distribution of α 2-adrenoceptor in the rat kidney. *Histochemistry and Cell Biology.* submitted.

2. 学会発表

1. 米田耕造、坂本圭、金澤伸雄、須賀康、山本明美、秋山真志、橋本隆：掌蹠角化症ガイドライン作成にむけて、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 29 年度班会議、2017 年 9 月 15 日、東京
2. 米田耕造：ペバシズマブによる掌蹠の過角化病変、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 29 年度関西支部班会議、2018 年 2 月 5 日、大阪
3. 米田耕造、坂本圭、金澤伸雄、須賀康、山本明美、秋山真志、橋本隆：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 30 年度班会議、2018 年 10 月 19 日、東京
4. 米田耕造：掌蹠角化症症候群、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 30 年度関西支部班会議、2019 年 2 月 5 日、大阪
5. 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
6. 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

G . 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし