

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）

令和 2 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

研究代表者：橋本隆	大阪市立大学医学部皮膚病態学 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	兵庫医科大学皮膚科 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ま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 2 年度は、これまでに設定してきた掌蹠角化症の治療に関する具体的なクリニカルクエスチョンについて、推奨文、同意度、推奨度を決定することを試みた。

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、患者病変皮膚の病理組織像（H.E.染色ならびに特殊染色）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、点状掌蹠角化症、Meleda 病、長島型、Greither 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。

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。

これまでわれわれは、掌蹠角化症の治療に関して、9個のクリニカルクエスチョン（CQ）を設定した。その内訳は、下記のごとくである。

CQ1:レチノイド内服は有用か？

CQ2:活性型ビタミンD3軟膏外用は有用か？

CQ3:サリチル酸ワセリン外用は有用か？

CQ4:尿素軟膏外用は有用か？

CQ5:アダパレン軟膏外用は有用か？

CQ6:切削法は有用か？

CQ7:核酸医薬低分子干渉 RNA (siRNA) による治療は有用か？

CQ8:リードスルー薬による治療は有用か？

CQ9:遺伝カウンセリングは有用か？

今回の研究では、これまでの研究で設定してきた上記9個のクリニカルクエスチョン（Clinical Question: CQ）について、推奨文を作成し、同意度、推奨度を決定した。

B. 研究方法

文献を渉猟して、9個のクリニカルクエスチョンに対してエビデンスレベルならびに推奨度を決定した。

(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

CQ1:レチノイド内服は有用か？

推奨文：掌蹠角化症の治療にレチノイド内服は有用である

同意度：4.73

推奨度：B

CQ2:活性型ビタミンD3軟膏外用は有用か？

推奨文：活性型ビタミンD3軟膏外用を行うことを考慮してもよい

同意度：4.68

推奨度：B

CQ3:サリチル酸ワセリン外用は有用か？

推奨文：掌蹠角化症患者に対してサリチル酸ワセリン外用を行うことを考慮してもよい

同意度：4.47

推奨度：B

CQ4:尿素軟膏外用は有用か？

推奨文：掌蹠角化症患者に対して尿素軟膏外用を行うことを考慮してもよい

同意度：4.31

推奨度：B

CQ5:アダパレン軟膏外用は有用か？

推奨文：レチノイド内服と併用することにより、効果が期待できる

同意度：4

推奨度：C1

CQ6:切削法は有用か？

推奨文：掌蹠角化症患者に対して行うことは考慮してもよい

同意度：4.26

推奨度：B

CQ7:核酸医薬低分子干渉 RNA (siRNA) による治療は有用か？

推奨文：掌蹠角化症の治療に対して、核酸医薬低分子干渉 RNA (siRNA) 投与は将来実行可能な方法であるが未だ明らかになっていない部分もある

同意度：4.1

推奨度：C1

CQ8:リードスルー薬による治療は有用か？

推奨文：掌蹠角化症患者に対して将来有望な治療薬である

同意度：4.16

推奨度：C1

CQ9:遺伝カウンセリングは有用か？

推奨文：疾患の原因遺伝子が明らかになっている場合、患者とその家族は遺伝カウンセリングを受ける方がよい

同意度：4.74

推奨度：B

D. 考察

上記 9 個のクリニカルクエスチョンについて、推奨文、同意度、推奨度を決定することができた。

これらの結果は、臨床の現場で掌蹠角化症の患者を診察・加療するときに役立つものと考えられる。

E. 結論

今回われわれは、掌蹠角化症の治療について推奨文を作成しそれらの同意度ならびに推奨度を決定した。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表（令和 2 年度）

論文発表

英語論文

1. Simokawa T, Yoneda K, Yamagata M, Hayashi K and Tomita S: Yohimbine ameliorates lipopolysaccharide-induced acute kidney injury in rats. Eur J Pharmacol 871: 172917 Epub 2020 Jan 11.
2. Kawakami T, Akiyama M, Ishida-Yamamoto A, Nakano H, Mitoma C, Yoneda K and Suga Y: Clinical practice guide for the treatment of perforating dermatosis. J Dermatol, 47: 1374-1382, 2020
3. Hayashi K, Shimokawa T, Yamagata M and Yoneda K: Inhibition of α 2-adrenoceptor is renoprotective in 5/6 nephrectomy-induced chronic kidney injury rats. J Pharmacol Sci, 145: 79-87, 2021
4. Yoneda K, Kubo A, Nomura T, Ishida-Yamamoto A, Suga Y, Akiyama M, Kanazawa N and Hashimoto T: Japanese guidelines for the management of palmoplantar keratoderma. J Dermatol in press
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, Nakagawa T, Hayashi K, Yamagata M and Yoneda K: Subcellular distribution of $\alpha 2$ -adrenoceptor subtypes in rodent kidney. Histochemistry and Cell Biology in press

7. 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.
Dermatol Sin submitted

学会発表

1. 米田耕造、：掌蹠角化症症候群知見補遺、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 2 年度班会議、2020 年 11 月 12 日、Web 開催

H. 知的所有権の出願・登録状況（予定を含む）

特になし

