

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硬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トについて、推奨文、同意度、推奨度を決定することを試みた。令和3年度は、これらの研究結果をまとめ、診療ガイドラインを作成した。

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

多数存在することである。代表的な病型として、長島型掌蹠角化症、Vörner型びまんせい掌蹠角化症（Unna-Thost型を含む）、線状掌蹠角化症などがある。個々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することを心がけた。掌蹠角化症主要病型としては、わが国での発症頻度も考慮して、Vörner型びまんせい掌蹠角化症（Unna-Thost型を含む）、長島型掌蹠角化症、Bothnia型掌蹠角化症、Greither型掌蹠角化症、Meleda病、限局型掌蹠角化症、線状掌蹠角化症、先天性爪甲厚硬

症、Cole 病、点状掌蹠角化症、指端断節型 (Vohwinkel) 掌蹠角化症、Papillon-Lefèvre 症候群を選定した。

今回の研究では、過去の研究で得られた結果をまとめ、診療ガイドラインを作成することを試みた。

## B. 研究方法

これまでの研究で得られた結果をまとめ、診療ガイドラインの項目立てを決定、その後、各項目についてその詳細な内容を記載した。

(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

掌蹠角化症診療ガイドラインの内容であるが、「掌蹠角化症診療ガイドラインの位置づけ」「掌蹠角化症の概要」「診断基準と重症度判定基準」「クリニカルクエスチョン (Clinical Question: CQ)」の順に記載することとした。

「掌蹠角化症の概要」という項目においては、主要病型それぞれについて概説し、その症状と病理所見を簡潔に記載した。掌蹠角化症の疫学・治療・予後についてもこの項目で述べた。

「診断基準と重症度判定基準」の項目では、臨床の現場での病名診断、引き続いての病型診断の方法、そして確定診断の仕方、ならびに診断がついた後、必要になってくる遺伝カウンセリングについて記載した。重症度分類については、過角化病変部の面積、手掌の潮紅・多汗、指趾の絞扼輪、爪変形の程度、がんの発生など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診断と重症度の判定を客観的に行うことが可能となった。そして正確な病型診断を、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る。

「クリニカルクエスチョン」の項目では、令和2年度に推奨文・同意度・推奨度を決定した下記のCQの内容をそのまま採用することとした。

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?

エビデンスレベルと推奨度の決定基準には、日本皮膚科学会編集、皮膚悪性腫瘍診療ガイドラインにて採用されたエビデンスレベルの分類と推奨度の分類基準を用いた。

図は1個作成した。この図では掌蹠角化症の病型診断アルゴリズムの流れを、簡単にまとめた。すなわちこのアルゴリズムを利用することにより掌蹠角化症の主要病型を簡単に推測することができる。表は3個作成した。表1では、びまん性角化を示す掌蹠角化症の特徴をまとめた。表2では、限局性・先天性爪甲肥厚症・線状・点状掌蹠角化症についてその特徴をまとめた。表3では、掌蹠角化症症候群について記載した。

## D. 考察

これまでの研究内容をまとめることにより、掌蹠角化症診療ガイドラインを完成さ

せることができた。

このガイドラインは、臨床の現場で掌蹠角化症患者を診察・加療するときに役立つと考えられる。

## E. 結論

われわれは、掌蹠角化症診療ガイドラインを作成することができた。これは令和3年度の成果である。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表（令和3年度）

### 論文発表

#### 英語論文

1. 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, 48: e353-e367, 2021 Jun 13. doi: 10.1111/1346-8138.15850. Online ahead of print.
2. Yoneda K, Nakai K, Demitsu T and Kubota Y: The sign of Leser-Trélat in a case of Waldenström macroglobulinemia. Indian J Dermatol, 66: 225, 2021
3. Hayashi K, Shimokawa T, Yamagata M and Yoneda K: Inhibition of  $\alpha$ 2-adrenoceptor is renoprotective in 5/6 nephrectomy-induced chronic kidney injury rats. J Pharmacol Sci, 145: 79-87, 2021

4. Maki N, Demitsu T, Nagato H, Okada O, Yoneda K, Hashimoto T, Hasunuma N, Osada S-I and Manabe M: Symmetrical skin lesions on the gluteal region in a patient with anti-laminin-332 mucous membrane pemphigoid. Acta Dermatovenerolo Croat, 29: 105-107, 2021
5. Shimokawa T, Nakagawa T, Hayashi K, Yamagata M and Yoneda K: Subcellular distribution of  $\alpha$ 2-adrenoceptor subtypes in rodent kidney. Cell Tissue Res, 2021 Nov 27. doi: 10.1007/s00441-021-03558-w. Online ahead of print.

### 学会発表

1. 米田耕造：掌蹠角化症診療の手引きについて、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3年度班会議、2021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