

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4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もなう希少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。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。令和4年度は、掌蹠角化症レジストリ（疾患登録システム）を構築することを目的として、その準備に着手した。

#### 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。われわれはすでに過去の研究で得られた結果をまとめ、掌蹠角化症診療ガイドライン（掌蹠角化症診療の手引き）を作成している。令和4年度は近い将来、患者のレジストリを実施することを前提にその具体的な項目立てを考えた。

## B. 研究方法

すでに作成済みの診療ガイドラインを参考にしてレジストリの項目立てを決定した。

### （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

レジストリとはある特定の疾患に罹患した患者を登録し、(1)患者数、患者分布を把握、(2)疾患に関する種々のデータ（臨床所見、検査データ、治療内容、予後など）、(3)新薬の治験、臨床研究に役立たせることを目的としたデータベースである。登録患者に関する事項として「病院名」、「部署」、「担当者（主治医）」、「メールアドレス」、「電話番号」を、主治医に登録してもらうことにした。患者についての事項としては、「生年月日」、「性別」、「家族歴」、「家系図」を選んだ。病名診断についての事項は以下のごとくとした。「掌蹠の角質肥厚」、「乳幼児期に発症し長期間にわたり症状が持続する

かどうか」、「掌蹠角化症に特徴的な病理学的事項（過角化・表皮肥厚・顆粒変性）が存在するかどうか」、他臓器病変の有無、もし他臓器病変が存在する場合はその「具体的な疾患名」も登録してもらうこととした。とりわけ掌蹠角化症に合併してくる他臓器病変のうちでは「難聴」が、重要であるので、「難聴」を独立した項目として設定することとした。特記すべき事項として「増悪因子の存在：高温・多湿、機械的刺激」「局所の合併症の存在：細菌・真菌・ウイルスによる二次感染」「掌蹠の皮疹の分布パターン」をその項目とした。「病名診断」では、掌蹠角化症ガイドライン（掌蹠角化症診療の手引き）中の病名診断を踏襲し、「掌蹠の角質肥厚」「乳幼児期に発症し長期間にわたり症状が持続する」「明らかな鶏眼・胼胝・ウイルス性疣贅の除外」の諸条件のすべてを満たし「病理学的事項」をも、満たすものを掌蹠角化症として診断することにした。原因遺伝子が同定されているものについては別項目として、取り扱うこととした。掌蹠角化症の臨床上特徴としての「Transgrediens」「土踏まずの病変」「爪甲厚硬症」「巨大鶏眼」「疼痛」も項目に含むこととした。掌蹠角化症を構成する大部分の疾患は単一遺伝子疾患である。よって遺伝子検査を行うことが重要なので、「遺伝子検査（実施の有無）」も項目としてあげた。「病因遺伝子同定」「病因遺伝子が同定できた場合の具体的遺伝子名」「重症度」も項目に含むこととした。臨床現場では、患者に対して治療を行わねばならない。「実施した治療」の内訳としては「レチノイド内服」「活性型ビタミンD3外用」「ベタメタゾンジプロピオン酸エステル含有活性型ビタミンD3外用」「サリチル酸ワセリン外用」「アダパレン外用」「ステロイド外用」「抗生物質軟膏

外用」「抗真菌剤外用」「切削法」「遺伝カウンセリングの実施」「その他の治療内容、及び効果」も項目として入れた。実際に回答するときには、これらの項目はプルダウンメニューから選ぶことができる予定である。

#### D. 考察

掌蹠角化症はわが国において推定患者数が1万人程度と考えられている。今回、掌蹠角化症患者のレジストリを構築する手はじめとして、その具体的な項目立ての概略を決めることができた。この項目立ては、掌蹠角化症患者レジストリを構築するときに役立つと考えられる。

#### E. 結論

われわれは、掌蹠角化症患者のレジストリの具体的な項目立てを作成することができた。これは令和4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2-4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. Shimokawa T, Nakagawa T, Hayashi K, Yamagata M and Yoneda K: Subcellular

distribution of  $\alpha 2$ -adrenoceptor subtypes in rodent kidney. Cell Tissue Res, 387: 303-314, 2022

##### 日本語論文

1. 米田耕造、久保亮治、乃村俊史、山本明美、須賀 康、秋山真志、金澤伸雄、橋本 隆: 日本皮膚科学会診療の手引き: 掌蹠角化症診療の手引き、日本皮膚科学会雑誌、130: 2017-2029, 2020

##### 学会発表

1. 米田耕造: 掌蹠角化症患者レジストリ構築に向けて、皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究班令和4年度班会議、2022年10月25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

