

指定難病の検討資料

(研究病名) 掌蹠角化症

一、指定された疾病の病名等に関する資料

①当該疾病は行政的に1つの疾病として取り扱うことが適当である(注1)

はい

②別名がある場合は全て記載して下さい

③表記の病名も含めて医学的に最も適切な病名を記載して下さい(注2)

掌蹠角化症

④主として関係する学会(注3)

日本皮膚科学会

⑤その他関係する学会(注4)

日本小児科学会 、 日本小児皮膚科学会 、 角化症研究会

(注1)一定の客観的指標を伴う診断基準を満たす患者の集合を一つの疾病単位として、多くの傷病が入りうる病態を指し示すものは適切とは言えない(例:気道狭窄など)。また、重症例や難治例のみの一つの疾病の一部を切り出した病名は適切とは言えない(例:重症腭炎→腭炎とすべき)。

(注2)科学的根拠に基づき最も適切な病名をできる限り日本語提示して下さい。必要に応じて根拠となる日本語の文献を求めます。

(注3)学会として意見を聞く場合に最も適切と考えられる日本医学会の分科会である学会名を記入して下さい。

(注4)その他関係する学会名を記載して下さい。

二、指定された疾病について、指定難病の要件に関する資料

①悪性腫瘍と関係性について以下のいずれに該当しますか 答(c)

a.悪性腫瘍である b. 全く関係ない c.その他 d.定まった見解がない

※c.を選択した場合は、以下に具体的に記載して下さい(例:前癌病変、悪性腫瘍を含む概念、〇割の患者が合併する、悪性腫瘍の側面がある、悪性腫瘍のリスクが高くなるなど)

答 (食道癌を合併する掌蹠角化症 が存在する)

②精神疾患と関係性について以下のいずれに該当しますか 答(b)

a.精神疾患である b.精神疾患ではない c.その他 d.検討中、定まった見解がない

※c.を選択した場合は、以下に具体的に記載して下さい(例:精神疾患という整理がされることもある、一部に精神疾患を伴うなど)

答 ()

③「発病の機構が明らかでない」ことについて以下のいずれに該当するか 答(e)

- a.外傷や薬剤の作用など、特定の外的要因によって発症する
 - b.ウイルス等の感染が原因(□一般的に知られた感染症状と異なる場合はチェック)
 - c.何らかの疾病(原疾患)によって引き起こされることが明らかな二次性の疾病
 - d.生活習慣が原因とされている
 - e.原因不明または病態が未解明
 - f.検討中、定まった見解がない
- (混在している場合は重複回答可)

④関連因子の有無について以下のいずれに該当するか 答(a)

(関連因子は、原因とは断定されないものの疫学的に有意な相関関係があるもの)

a.遺伝子異常 b.薬剤 c.生活習慣 d.その他 e.特になし

※それぞれの内容を具体的に記載して下さい(例:アルコール摂取によりオッズ比が〇倍になる、遺伝的要因を示唆するデータもあるなど)

答 ()

⑤「治療方法が確立していない」ことについて以下のいずれに該当するか 答(b. c.)

(混在している場合は複数回答可)

- a.治療方法が全くない。
- b.対症療法や症状の進行を遅らせる治療方法はあるが、根治のための治療方法はない。
- c.一部の患者で寛解状態を得られることはあるが、継続的な治療が必要。
- d.治療を終了することが可能となる標準的な治療方法が存在する
- e.定まった見解がない

注)移植医療については、機会が限定的であることから現時点では完治することが可能な治療方法には含めないこととする。

⑥「長期の療養を必要とする」ことについて以下のいずれに該当するか 答(d)

(通常の治療を行った場合に多くの症例がたどる転帰をお答え下さい)

- a.急性疾患
- b.妊娠時など限られた期間のみ罹患
- c.治療等により治癒する
- d.発症後生涯継続または潜在する
- e.症状が総じて療養を必要としない程度にとどまり、生活面への支障が生じない
- f.定まった見解がない

⑦「患者数が本邦において一定の人数に達しないこと」について以下のいずれに該当するか 答(a)

- a.疫学調査等により患者数が推計できる

本邦における患者数の推計: 500人程度

根拠となった調査:平成27年度橋本班による全国疫学調査

- b.本邦での確定診断例は極めて少なく、本邦での症例報告の累計からも、患者数は100人未満と予想される

根拠となった検索:(医中誌などで)〇年～〇年の検索で合計〇例の報告

- c.疫学調査を行っておらず患者数が推計できない
- d.複数の疫学調査があり、ばらつきが多く推計が困難

※なお、この患者数について、難治性などの接頭語を用いて疾患概念の一部を切り分けて患者数を割り出すことは適切ではない。

三、指定された疾病の診断基準、重症度分類等についての資料

①診断基準について以下のいずれに該当するか 答(b)(研究班名:皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究班)

- a.学会で承認された診断基準あり (学会名:○○学会)
- b.研究班で作成した診断基準あり (研究班名:○○の研究班)
- c.広く一般的に用いられている診断基準あり (出典及び活用事例:○○病診断ガイドラインに掲載など具体的に記入)
- d.診断基準未確立または自覚症状を中心とした診断基準しかない

※あるとされる場合はいずれも客観的な指標を伴い文献的根拠のある日本語の診断基準とする。原著が英語論文である場合にはその訳も含めて、日本において広く受け入れられていることを示す必要があります(学会の専門医試験で活用されていたり、ガイドラインに掲載されるなど)。

②重症度分類等について以下のいずれに該当するか 答(b)(研究班名:皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究班)

- a.学会で承認された重症度分類あり
- b.研究班で作成した重症度分類あり
- c.広く一般的に用いられている重症度分類あり
- d.重症度分類がない

※d.を選択した場合、利用できる可能性のある指標がありましたらお示し下さい。
答 ()

四、指定された疾病について、概要などのとりまとめられた資料

別紙様式に従って記入をお願いいたします。

掌蹠角化症

○ 概要

1. 概要

掌蹠角化症とは、主として先天的素因により、手掌と足底の表皮肥厚・過角化を主な臨床症状とする一連の疾患群である。

2. 原因

不明。原因遺伝子も一部の病型でしか同定されていない。

3. 症状

手掌と足底の過角化(角質増殖)。

4. 治療法

外用療法、皮膚切削術(角層削皮術)、内服療法、合併症(皮膚以外の臓器症状や感染症、皮膚がんなど)に対する治療。

5. 予後

皮膚がん、食道がん、歯周病、心筋症、真菌症、細菌感染症などの合併症が重篤にならない限り、致命的ではない。しかし、角質増殖による圧迫、亀裂やびらんなどのために疼痛を合併することがほぼ必発で、QOLの著しい低下が常に存在する。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

500名程度。

2. 発病の機構

不明(複数の遺伝子の関連が示唆されている)。

3. 効果的な治療方法

未確立(対症療法のみである)

4. 長期の療養

必要(進行性である)

5. 診断基準

あり(橋本研究班作成の診断基準)。

6. 重症度分類

橋本班により作成された重症度分類を用いて3点以上(中等症以上)を対象とするが、スコア3に該当する病変がある場合、そのみでも指定対象とする。

○ 情報提供元

「皮膚の遺伝関連性希少難治性疾患群の網羅的研究班」

研究代表者 久留米大学皮膚細胞生物学研究所 教授 橋本隆

○ 掌蹠角化症の診断基準と重症度分類

診断基準

1. 概念

掌蹠角化症とは、主として先天的素因により、手掌と足底の表皮肥厚・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(角質増殖)が限局する狭義の掌蹠角化症以外に、掌蹠外にも皮疹の進展を伴う病型もある。原因遺伝子も一部の病型でしか同定されていない。臨床所見だけ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、患者病変皮膚からの病理組織像の検討、最終的には遺伝子変異の同定が必要となることが多い。根本的治療は未だなく、対症療法が主となる。

2. 病名診断(掌蹠角化症であるか否かの診断)

(1) 主要事項

① 臨床的事項

(a) 手掌あるいは足蹠に過角化病変が存在する。過角化病変はびまん性のこともあれば限局性のこともある。ただし、鶏眼・胼胝は除外する。

(b) 原則として乳幼児期に発症し、長期間にわたり症状が持続する。

② 病理学的事項: 病理組織像では通常、過角化、表皮肥厚をみとめる。不全角化や顆粒変性をともなう場合もともなわない場合もある。

(2) 判定: ①(a)(b)のすべてを満たし、かつ②を満たすものを掌蹠角化症と診断する。

3. 病型診断

臨床症状の詳細な解析、病理組織像の検討、遺伝子変異の同定により、以下の主な病型に分類される。ただし、これらのいずれの病型にも分類できない特殊型も存在する。

表: 掌蹠角化症の主要病型

病型	遺伝形式	原因蛋白/遺伝子
Unna-Thost 型	常染色体優性	ケラチン 1、9/ <i>KRT1,9</i>
Vörner 型	常染色体優性	ケラチン 1、9/ <i>KRT1,9</i>
線状・円型	常染色体優性	デスモグレイン 1/ <i>DSG1</i> デスモプラキン/ <i>DSP</i>
点状掌蹠角化症	常染色体優性	アルファ・ガンマ-アダプチン結合蛋白/ <i>AAGAB</i>
Meleda 病	常染色体劣性	分泌型 LY6/PLAUR ドメイン含有蛋白-1/ <i>SLURP-1</i>
優性 Meleda 病	常染色体優性	(不明)
長島型	常染色体劣性	セルピン・ペプチダーゼ・インヒビター、クラージェB、メ

ン

指端断節性(Vohwinkel)	常染色体優性	バー7/ <i>SERPINB7</i>
先天性爪甲厚硬症	常染色体優性	ロリクリン、コネキシン 26/ <i>LOR, GJB2</i>
Papillon-Lefèvre 症候群	常染色体劣性	ケラチン 6A・6B・16・17/ <i>KRT6A・6B・16・17</i> カテプシン C/ <i>CTSC</i>

特殊型:

Sybert 型
Greither 型
Gamborg-Nielson 型
Clouston 型
Naxos 病
Richner-Hanhart 症候群
Carvajal 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 (Howell-Evans 症候群)
口囲角化を合併する掌蹠角化症 (Olmsted 症候群)
指趾硬化型掌蹠角化症 (Huriez 症候群)
皮膚脆弱症候群 (Skin fragility 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
羊毛状毛髪を伴う掌蹠角化症
上記いずれにも分類できないもの など

4. 各病型の概要

(1) Unna-Thost 型掌蹠角化症

① 概説

常染色体優性遺伝。*KRT1*、*KRT9* 遺伝子の変異による。掌蹠に限局したびまん性の過角化。

② 症状

生後数カ月経過してから症状が出現してくる。びまん性の過角化は手指背、手背、足趾背、足背におよぶことはない。手掌ならびに足蹠に発赤も見られる。過角化の辺縁において潮紅が顕著である。掌蹠の多汗がみられる症例もある。悪臭を放つ症例もある。足白癬を合併することが多い。

③ 病理所見

不全角化を伴わない過角化。顆粒層は厚くなる。表皮肥厚もみられる。顆粒変性はみられない。汗腺組織の過増殖がみられることもある。

(2) Vörner 型掌蹠角化症

① 概説

常染色体優性遺伝。*KRT1*、*KRT9* 遺伝子の変異による。掌蹠に限局したびまん性の過角化。臨床症状のみでは Unna-Thost 型掌蹠角化症と区別できない。

H.E.病理標本で有棘層中層から顆粒層にかけて顆粒変性がみられる。

② 症状

生後数カ月経過してから症状が出現してくる。手掌ならびに足蹠の潮紅を伴う過角化。びまん性の過角化が手指背、手背、足趾背、足背におよぶことはない。角質増殖の周囲に潮紅が目立つ症例もある。指趾の拘縮や爪甲の変化、掌蹠の多汗が存在する場合がある。

③ 病理所見

過角化。不全角化を伴う症例も、伴わない症例も存在。表皮有棘層中層から顆粒層にかけて、顆粒変性がみられる。

(3) 線状・円型掌蹠角化症

① 概説

常染色体優性遺伝。*DSG1*、*DSP* 遺伝子の変異による。掌蹠に線状、帯状あるいは円型の過角化がみられる。

② 症状

手掌ならびに足蹠の潮紅がまず出現する。遅れて線状、帯状あるいは円型の角化性病変が被刺激部位、加重部位を中心に出現してくる。症状が完成するのは青年期以降のことが多い。同一家系内、同一患者内で症状に多様性がみられる。すなわち、線状の過角化病変を主とする罹患者もいれば、同一家系内であるのに、円型の過角化病変を呈する罹患者もいる。同一患者内で、手掌と足底の過角化病変の形態が異なることもある。

③ 病理所見

過角化。不全角化を伴う症例も、伴わない症例も存在。

(4) 点状掌蹠角化症

① 概説

常染色体優性遺伝。*AAGAB* 遺伝子の変異による。掌蹠に点状の過角化病変を生じる。他の掌蹠角化症に比較して、発症時期が遅い。

② 症状

症状の発現は青年期以降である。掌蹠に点状の透明な角化性小丘疹が生じる。この丘疹は次第に角化し直径も増大する。鶏眼状や胼胝状になり、疼痛を訴えることもある。鶏眼や胼胝やウイルス性疣贅と鑑別しなければならない。

③ 病理所見

過角化。不全角化を伴う症例も、伴わない症例も存在する。表皮肥厚、角層の厚さ、顆粒層の肥厚は症例により様々である。

(5) Meleda 病

① 概説

常染色体劣性遺伝。*SLURP-1* 遺伝子の変異による。アドリア海沿岸にあるムリエト島 (Mljet) 島に大きな家系がある。Mljet はクロアチア語で、イタリア語では Meleda のように表記される。全世界より報告がある。

② 症状

生後間もなく手掌と足底の過角化病変が出現する。やがて過角化病変は手掌と足蹠にとどまらず、手背と足背にまで拡がってくる。肘ならびに膝の近くまで角化性病変が及んでくる。潮紅を伴う過角化が特徴である。角化が高度になると黄色調を呈するようになる。病変の形状であるが、びまん性の過角化を示すこともあれば黄色角化性局面が正常皮膚の中にみられることもある。過角化病変と健常部位の境界は明瞭である。掌蹠多汗をともなう。指趾の拘縮をともなうことがある。

③ 病理所見

過角化と表皮肥厚。不全角化を伴う症例も、伴わない症例も存在する。汗腺組織の増殖がみられることが多い。

(6) 優性 Meleda 病

① 概説

常染色体優性遺伝。原因遺伝子は不明。潮紅を伴う比較的軽度の過角化。1991 年に大草と長島が初めて記載した。

② 症状

4~5 歳時より、手掌と足蹠にまず潮紅が出現する。潮紅はやがて手指、足趾背側にまで拡大してくる。潮紅と比較的軽度の過角化は手背、アキレス腱部、足背に及ぶようになる。掌蹠多汗をともなう。

③ 病理所見

過角化と表皮肥厚。真皮上層の血管拡張と赤血球貯留。血管周囲のリンパ球浸潤。

(7) 長島型掌蹠角化症

① 概説

常染色体劣性遺伝。長島と三橋らにより独立した疾患概念として確立された。*SERPINB7* 遺伝子の変異による。日本において最も頻度の高い掌蹠角化症。

② 症状

生後まもなく、手掌と足蹠にまず潮紅が出現する。掌蹠の潮紅の中に過角化病変が出現してくる。この過角化は手指、足趾背側、手背、足背にまで拡大してくる。過角化病変は手関節や足関節を越えて前腕やアキレス腱部に達する。これらの過角化病変とは独立して非連続的に肘部、膝蓋部に過角化病変が出現することもある。手指、指趾の絞扼輪はない。掌蹠多汗をともなう。足白癬や疣贅を合併することも多い。短時間の浸水で患部が白色に浸軟するという特徴がある。

③ 病理所見

過角化と表皮肥厚。真皮上層の血管拡張と赤血球貯留。血管周囲のリンパ球浸潤。

(8) 指端断節性掌蹠角化症 (Vohwinkel)

① 概説

常染色体優性遺伝。LOR, GJB2 遺伝子の変異による。

② 症状

乳幼児期より過角化病変が出現してくる。手掌、足蹠では過角化病変は表面が細かい顆粒状を呈するハニカム型過角化病変である。指趾の関節周囲に絞扼輪を生じ、進行すると指趾先が脱落する。LOR 遺伝子の変異による場合は全身皮膚に魚鱗癬を伴う。GJB2 遺伝子の変異による場合は手指、足趾背側、手背、足背では過角化病変は不規則な星型のヒトデ状過角化病変が出現し、感音性難聴を伴う。

③ 病理所見

顕著な過角化・錯角化が見られる。真皮上層に炎症細胞浸潤が存在。

(9) 先天性爪甲厚硬症

① 概説

常染色体優性遺伝。KRT6A, KRT6B, KRT16, KRT17 遺伝子の変異による。2つの亜型が存在する。Jadassohn-Lewandowsky 型 (pachyonychia congenita-1) は、爪甲肥厚、手掌足蹠の限局性過角化病変、毛孔性角化、口腔粘膜の白板症がみられる。Jackson-Lawler 型 (pachyonychia congenita-2) では、新生児歯牙、新生児歯、多発性脂腺囊腫、手掌足底の限局性過角化病変などがみられる。Jadassohn-Lewandowsky 型は、KRT6A, KRT16 遺伝子の変異が、Jackson-Lawler 型では KRT6B, KRT17 遺伝子の変異が原因である。

② 症状

出生時まもなく、遅くとも生後1~2年までに爪床部と掌蹠に発赤が見られるようになる。その後、掌蹠の被刺激部位や加重部位には限局性過角化病変がみられるようになる。著明な爪甲厚硬が存在する。

③ 病理所見

過角化。錯角化を伴う症例も、伴わない症例も存在する。

(10) Papillon-Lefèvre 症候群

① 概説

常染色体劣性遺伝。CTSC 遺伝子の変異による。掌蹠を含む四肢末端部の潮紅と過角化、歯周病、易感染性が3徴候である。

② 症状

乳幼児期に手掌、足蹠に潮紅が出現してくる。潮紅は手背、足背にまで及ぶ。さらに、この潮紅はアキレス腱部を越えて、下腿にまで及ぶ。過角化病変は乾癬様である。

③ 病理所見

過角化。錯角化を伴う。真皮上層の血管拡張と血管周囲のリンパ球浸潤。

重症度分類

下記のスコア計算表にもとづいて算定する。軽症、中等症、重症(の3グレード)に分類。

	過角化病変部の面積	手掌の潮紅・多汗	指趾の拘縮・絞扼輪	爪変形(爪甲異常)の程度	疼痛(自発痛・圧痛・亀裂など)	皮膚がんに、食道がん	心筋症	歯周病	蜂窩織炎などの二次性細菌感染症	
スコア0	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	
スコア1	10%以上 20%未満			軽症(2箇所以下)			検査異常のみ	治療を要さない	要治療	
スコア2	20%以上 30%未満			中等症(3箇所以上5箇所以下)			自他覚症状あり(要治療・可逆性)	要治療	入院加療が必要	
スコア3	30%以上	あり	あり	著明(5箇所以上)	あり	あり	機能廃絶(非可逆性)	総義歯	指・肢切断	
該当スコア	()	()	()	()	()	()	()	()	()	()

8項目の合計スコアより算定

軽症:2点以下

中等症:3~5点

重症:6点以上

過角化病変部の面積:transgrediensの面積も含めて、手掌と足底の全表面積に対する比率として計算。

上記重症度分類を用いて3点以上(中等症以上)を対象とする。

参考文献

1. 米田耕造:遺伝性皮膚角化症の病態、第30回研修講習会必須Aコーステキスト、日本皮膚科学会研修委員会編、日本皮膚科学会、東京、pp 1-31, 2000
2. 大草康弘、長島正治:優性遺伝を示したメラダ型掌蹠角化症、臨床皮膚科、45:197-201, 1991
3. 三橋善比古、橋本功、高橋正明:メラダ型掌蹠角化症(長島)、皮膚病診療、11:297-300、1989

※なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者もあるが、高額な医療を継続することが必須な者については、医療費助成の対象とする。