

AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

日本皮膚科学会雑誌 (2006.01) 116巻1号:11~19.

角化症 掌蹠角化症と関連疾患

山本明美

掌蹠角化症と関連疾患

旭川医科大学皮膚科 山本明美

要旨

遺伝性掌蹠角化症の病型を臨床症状に基づいて随伴症状が比較的軽微なびまん性の掌蹠角化症、限局性掌蹠角化症、線状掌蹠角化症、点状掌蹠角化症、魚鱗癬や掌蹠外の角化性局面に掌蹠角化症を伴う場合、先天性爪甲厚硬症、角膜、神経症状を伴う掌蹠角化症、歯周炎を伴う掌蹠角化症、白板症、食道病変を伴う掌蹠角化症、難聴を伴う掌蹠角化症、外胚葉形成異常に掌蹠角化症を伴うその他の病型、心筋症を伴う掌蹠角化症、皮膚の脆弱性に掌蹠角化症を伴う病型に分類した。それぞれの病型について、原因や病態について最近の知見を紹介した。

はじめに

掌蹠角化症はさまざまな遺伝的あるいは、後天的要因によって生じる。多数の臨床病型があるが、悪性腫瘍や心筋症など重篤な合併症を伴う病型や、代謝異常による疾患で早期の食事療法が必要な疾患をみのがさないことが大切である。遺伝型式を正しく把握することも遺伝相談のために必須である。本稿では遺伝性掌蹠角化症にしぼって記載し、極めて稀な病型であっても疾患独立性の高いものはとりあげた。また、鑑別診断を容易にするために疾患は主要な随伴症状の有無によって大まかに分類し、それぞれの項でさらに個々の病型をあげた。同一分子の異常による疾患でも異なる群に属している場合があることに留意されたい。

総論

1) 概念

掌蹠皮膚の全体あるいは一部の過角化、異常角化を主症状とする疾患。

2) 臨床症状

掌蹠の角質が肥厚する。遺伝形式、原因遺伝子、発症年齢、掌蹠の角化がび慢性か、部分的か、他の部位の皮疹を伴うか、特有の組織像が見られるか、他臓器の症状を合併するかなどに基づいて分類される。後天性の掌蹠角化症や他の角化異常をきたす皮膚疾患が掌蹠に顕著にあらわれた場合を鑑別する。

3) 治療

角質融解剤の外用、角質を物理的に削る。加圧部位に限局するタイプでは機械的刺激を減らす工夫をする。ほとんどの病型でレチノイド内服が有効であるが Vörner 型では水疱形成が悪化することもある。手指の著しい絞扼輪や掌蹠の著しい角質肥厚に対しては植皮などの外科的治療も適応となる。早期の食事療法が有効な疾患、すなわち Richner-Hanhart 症候群をみのがさないことが肝要。悪性腫瘍、心疾患、聴力障害など重篤な合併症のある例ではその治療、対策もしなければならない。

疾患各論

随伴症状が比較的軽微なびまん性の掌蹠角化症

1) Unna-Thost 型掌蹠角化症

まれな常染色体優性遺伝性疾患。組織学的に epidermolytic hyperkeratosis がみられないことで Vörner 型と区別される。生直後に掌蹠の紅斑を生じ、しだいに角質が肥厚する。加圧部位に限局する場合と掌蹠全体に及ぶ場合がある。掌蹠の多汗、手指の絞扼も伴うことがある。本症の典型例は原因不明であるが下記の類症では K1 遺伝子変異が同定されている。

注) K1 の変異による non-epidermolytic palmoplantar keratoderma

ケラチン K1 の変異による疾患としては水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症がよく知られており、通常、掌蹠角化症も伴う。この場合はケラチンのロッドドメインの両端のアミノ酸置換変異によるものが大部分である。これとは異なる変異によって、次に示すような、掌蹠角化症を伴う別の表現形をきたす。

1. K1 の V1 領域の変異による優性遺伝性のびまん性掌蹠角化症の 1 家系がみついている¹⁾。この変異はケラチンが辺縁帯に架橋される位置におきており、細胞質と辺縁帯との間に裂

隙が生じ、角質細胞の扁平化もそこなわれている。症状は Unna-Thost 型の典型とやや異なり、臍囲、乳暈、手指背面などにも角質肥厚がみられる。

2. K1 のテールドメインのフレームシフト変異では掌蹠角化症を伴う重篤な魚鱗癬である Curth-Macklin 型豪猪皮状魚鱗癬をきたす（後述）²⁾。

3. 上記と良く似た K1 のテールドメインの変異によって優性遺伝性の限局性の掌蹠角化症のみがみられた家系も報告されている³⁾。

(変異の種類によっては後述の epidermolytic palmoplantar keratoderma をきたす。)

2) Vörner 型掌蹠角化症, epidermolytic palmoplantar keratoderma

最も多い遺伝性掌蹠角化症。常染色体優性遺伝性。掌蹠に発現するケラチン K9 の変異が約半数の患者で見つかる。まれに K1 の変異による本症も報告されている⁴⁾。出生時ないし直後から掌蹠にび漫性の過角化、境界部の紅斑がみられる。小児期ではときに水疱形成も伴う。ナックルパッドを伴う例もある⁵⁾。組織学的に epidermolytic hyperkeratosis を示すのが特徴。なお、水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症患者で報告されている K1 による症例であっても水疱形成が極めて軽く、皮疹も手足が主体で、掌蹠角化症と診断されていた例もある⁶⁾。

(K1 の 1A もしくは 2B ドメインのフレームシフトをおこさない大きな欠損変異ではびまん性の掌蹠角化症と、頸部、背部、耳介、腋窩、膝窩などに限局性の軽度の魚鱗癬をきたす⁷⁾。しかし、この家系では病理組織所見が記載されていないため、epidermolytic かどうか不明。)

3) 進行性掌蹠角化症, Greither 病, Sybert 型掌蹠角化症, keratosis palmoplantaris progressiva et transgrediens

まれな常染色体優性遺伝性疾患⁸⁾。掌蹠のびまん性角質肥厚が手背足背やアキレス腱部分に連続する。膝、肘、脛部、前腕に角化性病変があり進行性だが思春期には病勢は一定となり、中年以降に軽快。掌蹠多汗を伴う。

4) Meleda 病, mal de Meleda, keratosis extremitatum hereditaria transgrediens et progrediens

極めて希な常染色体劣性遺伝性疾患。生後間もなくから掌蹠の境界明瞭な、び漫性角質肥厚がみられ、手背、足背にも拡大する。手の屈曲拘縮、指趾の短縮や絞扼をきたす例もある。多汗、浸軟、悪臭、亀裂を伴うことが多い。肘頭、膝蓋の角化性病変、口囲の紅斑と角質肥厚、爪の異常がみられることもある。本症は表皮の顆粒層で強く発現している分泌蛋白 SLURP-1

(secreted Ly-6/uPAR related preteen-1) の遺伝子変異によって生じる^{9, 10)}。(この遺伝子に変異の見られなかった例もある¹¹⁾。) より軽症の類症もある (Gamborg-Nielsen 型¹²⁾、長島型¹³⁾)。

限局性掌蹠角化症 focal palmoplantar keratoderma

掌蹠の圧力が加わる部位に限局性の角質肥厚がみられる。ドミナントネガティブな K16 の変異がみつかっている^{14, 15)}。この場合、K16 の発現部位に一致して、口腔内、外陰部の病変、毛嚢の角化異常をとまなう。さらに軽度ではあるが爪の異常もみられる症例もあり、K16 変異による Jadassohn-Lewandowsky 型先天性厚硬爪甲症（後述）の近縁疾患ともとらえられる。

線状掌蹠角化症, hereditary palmoplantar keratoderma striata, PPKS

希な常染色体優性遺伝性疾患で、掌蹠に線状ないし加圧部位に限局した角質肥厚がみられる。デスモゾーム構成蛋白であるデスモグレイン 1 の変異による PPKS1 と、同じくデスモゾーム成分であるデスモプラキン変異による PPKS2 がある¹⁶⁻¹⁸⁾。発症機序は、いずれもナンセンス変異のヘテロ接合体に発症していることから haploinsufficiency によると考えられている。患部表皮ではデスモプラキン変異の場合では細胞間隙の開大が明らかであるが、デスモグレイン 1 変異の例ではあきらかではないものの、いずれでも、デスモゾーム数は減少している¹⁹⁾。なおデスモプラキンの C 末端（中間径線維結合部位）欠損変異のホモ接合体では線状掌蹠角化症に加

えてウール様の頭髪、左心室の心筋症を合併する (Carvajal 症候群) (後述)。

点状掌蹠角化症

1) I 型点状掌蹠角化症, punctate palmoplantar keratoderma type I, Buschke-Fischer-Brauer 病

常染色体優性遺伝性。小児期後期から中年期にかけて掌蹠に自覚症状のない、2 から 10 mm 大の多数の境界明瞭な過角化性丘疹を生じる。大腸癌、膵癌を伴う家系がある。遺伝子座は染色体 15q22-q24²⁰⁾、および 8q24.13-q24.21 に見つかった²¹⁾。

2) II 型点状掌蹠角化症, punctate palmoplantar keratoderma type II, Porokeratosis punctata palmaris et plantaris

思春期以降に、棘状の角質肥厚が掌蹠に見られ、組織学的に汗孔角化症の cornoid lamella に似た円柱状の錯角化が見られる²²⁾。常染色体優性遺伝性が示唆されている。

3) III 型点状掌蹠角化症, punctate palmoplantar keratoderma type III, Acrokeratoelastoidosis

常染色体優性遺伝性。卵形ないし多角形のクレーター状の角化性丘疹が手指足趾の辺縁、手首、手掌足底中央に見られる。真皮弾力線維の減少と断片化が特徴的で、無疹部にも認められる²³⁾。

4) Cole 病

出生時もしくは生後間もなくから、掌蹠の角質肥厚性丘疹と四肢の不完全色素脱失斑をみる、稀な常染色体優性遺伝性疾患²⁴⁾。

魚鱗癬や掌蹠外の角化性局面に掌蹠角化症を伴う場合

1) 亜型 Vohwinkel 症候群

きわめて稀な常染色体優性遺伝性疾患。蝟様光沢を有し、蜂の巣状の外観を呈する掌蹠のび慢性の角質肥厚、指趾の絞扼輪の形成が特徴的。魚鱗癬を伴う。古典的 Vohwinkel 症候群と異なって、聴力障害は伴わない。ロリクリンの遺伝子変異による²⁵⁾。この疾患を含め、ロリクリン C 末端の特殊なフレームシフト変異による角化症はロリクリン角皮症と総称され、顆粒層肥厚をとともなう錯角化と変異ロリクリンの核内異常凝集が特徴的²⁶⁾。

2) 水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症

K1 もしくは K10 遺伝子変異による常染色体優性遺伝性疾患。全身の水疱形成と角質肥厚が顕著であり、組織学的に epidermolytic hyperkeratosis を示す。ケラチンのロッドドメイン両端のアミノ酸置換変異によるものが多く、特に K1 変異の場合に掌蹠の過角化を伴うことが多い。

3) Curth-Macklin 型豪猪皮状魚鱗癬

掌蹠角化症に、体幹や四肢の魚鱗癬を伴う、稀な常染色体優性遺伝性疾患で、表皮角化細胞の核周囲が空胞化し、さらにその外側をフェルト状を呈するケラチン線維が囲むのが特徴的。水疱形成はみられない。K1 のテールドメインのフレームシフト変異が 1 家系で同定されている²⁾。

4) Ichthyin の変異による劣性遺伝性魚鱗癬

非水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症に掌蹠角化症を伴い、しばしばコロジオン児として出生する劣性遺伝性疾患で、染色体 5q33 上の遺伝子 ichthyin の変異のホモ接合体である。Ichthyin がコードするタンパクは機能不明な新規の細胞膜上の受容体である²⁷⁾。

5) Olmsted 症候群, Mutilating palmoplantar keratoderma with periorificial keratotic plaques

きわめて稀な、おそらくは常染色体優性遺伝性の疾患²⁸⁾。生後 1 ~ 2 年以内に掌蹠に有痛性の

進行性の角質肥厚が始まる。手指足趾の拘縮、絞扼、自然脱落をおこす。口、鼻、臍、陰部、股周囲に境界明瞭な角化性局面が見られる。肘、膝に線状の角化性皮疹、毛孔性角化症、口腔粘膜の白板症、爪甲形成不全、脱毛、掌蹠の多汗、低身長、関節の可動性亢進を伴うこともある。外科的治療が有効のこともある。四肢に有棘細胞癌を生じた例もある^{29, 30)}。

先天性爪甲厚硬症, *Pachyonychia congenita*

下記の二型があり、いずれも常染色体優性遺伝性。本症の原因であるケラチン遺伝子 K6、K16、K17 は掌蹠の表皮や毛包や爪床で発現している。創傷治癒過程のような表皮の増殖亢進状態でこれらのケラチンの発現が亢進することから、機械的刺激によって悪化することが理解される。

1) Jadassohn-Lewandowsky 型 (タイプ 1) 爪甲の過角化、掌蹠角化症、粘膜の白色の角化症、多汗症、時に水疱と毛孔角化症を伴う。爪甲、掌蹠、粘膜に発現する K6a、K16 の変異が見られる³¹⁾。このタイプと下記のタイプ 2 は臨床症状の違いから鑑別されているが、タイプ 1 の症状に加えて、タイプ 2 で特徴的な脂腺囊腫症を伴った 1 例でも K6a 遺伝子の変異がみつかり、臨床症状のみから正確に遺伝子変異型を推定することは困難である³²⁾。K16 の変異は爪の変化のない限局性の掌蹠角化症にも見つかっている^{14) 15)}。

2) Jackson-Lawler 型 (タイプ 2) 粘膜病変は伴わず、爪甲の過角化、多発性脂腺囊腫症などの毛包脂腺系の囊腫、毛髪や歯牙の異常を伴う。掌蹠の角化はあっても軽微である。爪甲、脂腺導管などにおいて発現する K17、K6b の変異が見られる^{33) 34)}。同一の K17 変異をもつ患者であっても、本症の典型を示す例と、多発性脂腺のう腫症のみを示す例がある^{35) 36)}。

角膜、神経症状を伴う掌蹠角化症

Richner-Hanhart 症候群、遺伝性高チロシン血症 II 型, tyrosinosis oculocutaneous type II 肝臓の細胞質チロシンアミノ基転移酵素の遺伝子異常によるまれな常染色体劣性遺伝性疾患³⁷⁾。掌蹠に小水疱、紅暈を伴う線状の有痛性の角化性丘疹、局面を生じる。角膜潰瘍、精神遅滞をともなう。フェニルアラニンとチロシンの制限食を早期に開始することが精神遅滞の予防に有効。

歯周炎を伴う掌蹠角化症

1) Papillon-Lefevre 症候群, *keratosis palmoplantaris with periodontitis*

極めて希な常染色体劣性遺伝性疾患。セリンプロテアーゼであるカテプシン C (dipeptidyl aminopeptidase I) 遺伝子の変異による^{38, 39)}。1 から 4 歳ころに紅斑を伴う掌蹠の角質肥厚と歯周炎で発症する。前者は手背、足背、アキレス腱部にも及ぶ。後者は歯槽膿漏による歯牙の脱落に至る。皮疹と歯周炎の重症度は相関しない⁴⁰⁾。その他、膝、肘の乾癬様病変、多汗、軽度の精神遅滞、皮膚の易感染性と肝膿瘍⁴¹⁾、硬膜の石灰化も報告されている。レチノイドの早期投与により永久歯の脱落を防ぐことができ、掌蹠角化も軽減する。

カテプシン C は上皮、多核白血球、マクロファージなどで強く発現し、タンパク分解とプロエンザイムの活性化にはたらく。特に、好中球のセリンプロテアーゼを活性化することが知られており⁴²⁾、実際に患者の多核白血球のセリンプロテアーゼ活性は欠損しており、これが歯周炎発症に関与していると考えられる⁴³⁾。

肢端骨溶解症、クモ状指、扁平足を伴う亜型は **Haim-Munk 症候群** と呼ばれるが、この場合もカテプシン C の変異による⁴⁴⁾。遅発型の Papillon-Lefevre 症候群も 6 例が報告されている。1 例で遺伝子検索がなされたが、カテプシン C の変異はみつからなかった⁴⁵⁾。

2) HOPP (*hypotrichosis-osteolysis-periodontitis-palmoplantar keratoderma*) 症候群

乏毛、点状の陥凹を伴う線状掌蹠角化症、爪甲鉤弯症、歯周炎、肢端骨溶解症に乾癬様皮疹をともなう^{46, 47)}。上述の Haim-Munk 症候群に類似しているが、掌蹠角化症の性状が線状および網目状であること、乏毛、皸裂舌、不整脈があり、扁平足はないなどの点で異なり、またカテプシン C 遺伝子に変異もみられない。

白板症、食道病変を伴う掌蹠角化症

1) Howel-Evans 症候群, tyrosinosis with esophageal carcinoma

常染色体優性遺伝性疾患で、10歳以降に掌蹠や四肢関節伸側の加圧部位に過角化が生じる。口腔粘膜の白板症、毛孔性角化症もしばしば伴い、成人期に食道の下3分の2に癌を生じる。原因遺伝子は染色体17q25の42.5 kbの範囲にマップされた⁴⁸⁾。

2) その他の白板症を伴う掌蹠角化症

白板症に限局性の掌蹠角化症を伴うその他の病型の報告がいくつかある。常染色体優性遺伝性の家系⁴⁹⁾、X染色体優性遺伝性が示唆される家系が報告されている⁵⁰⁾。

難聴を伴う掌蹠角化症

1) Vohwinkel 症候群

きわめてまれな常染色体優性遺伝性疾患。蠟様光沢を有し、蜂の巣状の外観を呈する掌蹠のび慢性の角質肥厚、手指足趾の絞扼輪の形成が特徴的。感音性難聴を伴う。ギャップジャンクションの構成成分であるコネキシン26の変異による⁵¹⁾。

なお、手指足趾の絞扼輪の形成は見ないものの、常染色体優性遺伝性に、小児期から掌蹠角化症、高音域の難聴が生じる家系で、コネキシン26変異による例があり⁵²⁾、Vohwinkel 症候群の近縁疾患とみなされる。

2) KID 症候群と HID 症候群

KID 症候群は稀な疾患で、多くは孤発例であるが、まれに優性、劣性遺伝性に発症した例もある。皮膚症状は多彩で、紅斑性角化性皮疹、毛孔性角化症、疣状の局面、掌蹠角化症などを示す。9割の症例が重度の難聴を伴う。小児期から羞明ではじまる角膜炎を伴い、失明に至ることもある。1から2割は毛髪の欠損を伴う。まれに皮膚や粘膜の有棘細胞癌を生じる。複数の症例でコネキシン26の変異が確認されている⁵³⁾。KID 症候群の症状に follicular occlusion triad を合併し、コネキシン26の新規のアミノ酸の置換をきたす点突然変異 (A40V) のヘテロ接合体であった例も報告された⁵⁴⁾。さらに、最近コネキシン30の変異による無毛を合併した KID 症候群の症例も報告され、Clouston 症候群との異同が問題となっている⁵⁵⁾。

HID 症候群 (hystrix-like ichthyosis deafness) 症候群は優性遺伝子のまれな疾患で、難聴と全身の棘状の角質肥厚を特徴とする。生後まもなく紅皮症として発症し、その後角質肥厚があらわれる。軽度の角膜炎を伴うこともある。本症は KID 症候群とは異なる疾患群として提唱されたが、全く同一のコネキシン26変異によって両者が生じることが明らかとなり、同一疾患である可能性が高い⁵⁶⁾。

また、最近、新規のコネキシン26変異によって Clouston 症候群 (後述) に似た頭髪の減少、爪の異常、紅斑性角化性皮疹に加えて難聴がみられた症例が報告され⁵⁷⁾、コネキシンの種類と臨床症状にはオーバーラップがあることがあきらかとなった。

3) Bart-Pumphrey 症候群

感音性難聴、掌蹠角化症、ナックルパッド、爪甲白斑を特徴とする、稀な常染色体優性遺伝性疾患。臨床症状は Vohwinkel 症候群や KID 症候群と共通する点があり、原因もコネキシン26の変異である点で共通している⁵⁸⁾。本症で見つかった変異は新規のミスセンス変異であった。

4) 母系遺伝性の難聴を伴う掌蹠角化症

ミトコンドリア遺伝子 tRNA^{Ser} (UCN) の変異により母系遺伝する例では小児期ないし青年期から掌蹠の部分的過角化と神経性難聴が見られる⁵⁹⁾。

外胚葉形成異常に掌蹠角化症を伴うその他の病型

1) Clouston 症候群 (Hidrotic ectodermal dysplasia)

優性遺伝性の外胚葉形成異常症で、10歳頃から進行性のび慢性掌蹠角化症が生じ、頭髪や体

毛が疎らで、爪甲のジストロフィーがみられる。通常角膜炎や聴力障害はきたさない。コネキシン 30 遺伝子の変異で生じる⁶⁰⁾。しかし最近本症と KID 症候群（上述）の一部にコネキシン 30 の同一変異が見つかった⁵⁵⁾。

2) Oculo-dento-digital dysplasia with palmoplantar keratoderma

本症は眼球の異常、鼻翼の低形成をともなう小さな鼻、手指足趾の癒合、歯牙のエナメル質の欠損を主徴とする疾患で、コネキシン43遺伝子のミスセンス変異によって生じることが知られている。皮膚科的症状としてはこれまでカールした頭髪しか報告がなかったが、最近、non-epidermolyticな掌蹠角化症をともなう本症の家系が報告され、この家系でコネキシン43遺伝子の新規の2塩基欠損変異が見つかった⁶¹⁾。

3) Huriez 症候群, scleroatrophic and keratotic dermatosis of the limbs, sclerolylosis, palmoplantar keratoderma with sclerodactyly, keratoderma with scleroatrophy of the extremities

常染色体優性遺伝性。原因遺伝子は染色体 4q23 にマップされた⁶²⁾。出生時、手足に紅斑と皮膚萎縮がみられる。掌蹠には角質肥厚があり爪甲の低形成がみられる。20 から 30 代に皮疹部に有棘細胞癌を生じることがある。

4) Naegeli-Franceschetti-Jadassohn 症候群, Dermatopathia pigmentosa reticularis

稀な常染色体優性遺伝性疾患。皮膚紋理の欠損、網状色素沈着、発汗低下、高温不対症を主徴とする。掌蹠角化症、爪の異栄養症、エナメル質の欠損もしばしば伴う。染色体17q11.2-q21 に原因遺伝子がマップされた⁶³⁾。

心筋症を伴う掌蹠角化症

1) Carvajal 症候群と近縁疾患

線状掌蹠角化症、ウール様の頭髪、左心室の拡張型心筋症をきたす劣性遺伝性疾患。患部の表皮では基底細胞より上層の細胞で細胞間隙の開大がみとめられる⁶⁴⁾。デスモプラキンの C 末端（中間径線維結合部位）欠損変異のホモ接合体に発症する⁶⁴⁾。後述のプラコグロビンの変異による Naxos 病と一括し cardiocutaneous disorder としてとらえられる見方もあるが、後者の場合より急激に心筋症が進行し、14±2 歳で 43%が心臓死する⁶⁵⁾。なお、デスモプラキン C 末端のアミノ酸置換変異 G2375R のホモ接合体ではウール状頭髪、限局性の天疱瘡様皮疹、右心室心筋症をきたす⁶⁶⁾。また、デスモプラキンの N 末端のアミノ酸置換変異 S299R では皮膚症状を伴わない優性遺伝性の右心室心筋症を生じる⁶⁷⁾。

2) Naxos 病

不整脈をともなう右心室の心筋症、掌蹠角化、ウール様の頭髪の三徴を示す劣性遺伝性疾患。ウール様の頭髪は出生時から明らかで、びまん性の掌蹠角化症も出生時あるいは生後間もなくから明らかとなる^{65, 68)}。掌蹠角化症は組織学的に non-epidermolytic である⁶⁸⁾。心異常は思春期ころまでに臨床的に明らかとなる。デスモゾームの構成蛋白プラコグロビン遺伝子のホモ接合体変異によって C 末端を欠くタンパクが発現している⁶⁹⁾。心臓死は 31%に、平均 32±13 歳で起きる Protonotarios, 2004 #4619)。なお、この変異のヘテロ接合体の一部には軽度のウール状頭髪と軽度の心電図、エコーの異常がみられる⁷⁰⁾。プラコグロビン遺伝子が原因から除外された家系も報告されている⁷¹⁾。

皮膚の脆弱性に掌蹠角化症を伴う病型

1) Ectodermal dysplasia/Skin fragility 症候群

プラコフィリン 1 の異常によって生じる常染色体劣性遺伝性疾患であり、表皮の脆弱性、手掌足底の痛性の過角化病変、頭髪、爪の異常、発汗異常などを示す⁷²⁾。

2) Skin fragility/woolly hair 症候群

デスモブラキンの特殊なナンセンス、ミスセンス変異の複合ヘテロ接合体では、水疱形成と皮膚の脆弱性が出生時よりみられ、限局性ないし慢性の掌蹠角化症、体幹四肢の角化性局面、脱毛、ウール様の頭髪をきたすが、心臓の異常はみられない⁷³⁾。

文献

1. Kimonis V, DiGiovanna JJ, Yang J-M, Doyle SZ, Bale SJ, Compton JG: A mutation in the V1 end domain of keratin 1 in non-epidermolytic palmar-plantar keratoderma, *J Invest Dermatol*, 103:764-769, 1994.
2. Sprecher E, Ishida-Yamamoto A, Becker OM, et al: Evidence for novel functions of the keratin tail emerging from a mutation causing ichthyosis hystrix, *J Invest Dermatol*, 116:511-519, 2001.
3. Whittock NV, Smith FJ, Wan H, et al: Frameshift mutation in the V2 domain of human keratin 1 results in striate palmoplantar keratoderma, *J Invest Dermatol*, 118:838-844, 2002.
4. Hatsell SJ, Eady RA, Wennerstrand L, et al: Novel splice site mutation in keratin 1 underlies mild epidermolytic palmoplantar keratoderma in three kindreds, *J Invest Dermatol*, 116:606-609, 2001.
5. Lu Y, Guo C, Liu Q, et al: A novel mutation of keratin 9 in epidermolytic palmoplantar keratoderma combined with knuckle pads, *Am J Med Genet*, 120A:345-349, 2003.
6. Terron-Kwiatkowski A, Terrinoni A, Didona B, et al: Atypical epidermolytic palmoplantar keratoderma presentation associated with a mutation in the keratin 1 gene, *Br J Dermatol*, 150:1096-1103, 2004.
7. Terron-Kwiatkowski A, Paller AS, Compton J, Atherton DJ, McLean WHI, Irvine AD: Two Cases of Primarily Palmoplantar Keratoderma Associated with Novel Mutations in Keratin 1, *J Invest Dermatol*, 119:966-971, 2002.
8. Leonard AL, Freedberg IM: Palmoplantar keratoderma of Sybert, *Dermatol Online*, 9:30, 2003.
9. Fisher J, Bouadjar B, Heilig R, et al: Mutations in the gene encoding SLURP-1 in Mal de Meleda, *Hum Mol Genet*, 10:875-880, 2001.
10. Mastrangeli R, Donini S, Kelton CA, et al: ARS Component B: structural characterization, tissue expression and regulation of the gene and protein (SLURP-1) associated with Mal de Meleda, *Eur J Dermatol*, 13:560-570, 2003.
11. Van Steensel MAM, van Geel MV, Steijlen PM: Mal de Meleda without mutations in the ARS coding sequence, *Eur J Dermatol*, 12:129-132, 2002.
12. Kastl I, Anton-Lamprecht I, Nielsen PG: Hereditary palmoplantar keratosis of the Gamborg Nielsen type. Clinical and ultrastructural characteristics of a new type of autosomal recessive palmoplantar keratosis, *Arch Dermatol Res*, 282:363-370, 1990.
13. 三橋善比古, 橋本功, 高橋正明 メレダ型掌蹠角化症(長島) *皮膚病診療* 11: 297-300, 1989.
14. Shamsher MK, Navsaria HA, Stevens HP, et al: Novel mutations in keratin 16 gene underly focal non-epidermolytic palmoplantar keratoderma (NEPPK) in two families, *Human Molecular Genetics*, 4:1875-1881, 1995.
15. Smith FJD, Fisher MP, Healy E, et al: Novel keratin 16 mutations and protein expression studies in pachyonychia congenita type 1 and focal palmoplantar keratoderma, *Exp Dermatol*, 9:170-177, 2000.

16. Rickman L, Simrak D, Stevens HP, et al:N-terminal deletion in a desmosomal cadherin causes the autosomal dominant skin disease striate palmoplantar keratoderma, *Human Mol Genet*, 8:971-976, 1999.
17. Whittock NV, Ashton GHS, Dopping-Hepenstal PJC, et al:Striate palmoplantar keratoderma resulting from desmoplakin haploinsufficiency, *J Invest Dermatol*, 113:940-946, 1999.
18. Armstrong DKB, McKenna KE, Purkis PE, et al:Haploinsufficiency of desmoplakin causes a striate subtype of palmoplantar keratoderma, *Hum Mol Genet*, 8:143-148, 1999.
19. Wan H, Dopping-Hepenstal PJC, Gratian MJ, et al:Striate palmoplantar keratoderma arising from desmoplakin and desmoglein 1 mutations is associated with contrasting perturbations of desmosomes and the keratin filament network, *Br J Dermatol*, 150:878-891, 2004.
20. Martinez-Mir A, Zlotogorski A, Londono D, et al:Identification of a locus for type I punctate palmoplantar keratoderma on chromosome 15q22-q24, *J Med Genet*, 40:872-878, 2003.
21. Zhang XJ, Li M, Gao TW, et al:Identification of a locus for punctate palmoplantar keratodermas at chromosome 8q24.13-8q24.21, *J Invest Dermatol*, 122:1121-1125, 2004.
22. Lestringant GG, Berge T:Porokeratosis punctata palmaris et plantaris. A new entity?, *Arch Dermatol*, 125:816-819, 1989.
23. Fiallo P, Pesce C, Brusasco A, Nunzi E:Acrokeratoelastoidosis of Costa: a primary disease of the elastic tissue?, *J Cutan Pathol*, 25:580-582, 1998.
24. Vignale R, Yusin A, Panuncio A, Abulafia J, Reyno Z, Vaglio A:Cole Disease: Hypopigmentation with Punctate Keratosis of the Palms and Soles, *Pediatr Dermatol*, 19:302-306, 2002.
25. Maestrini E, Monaco AP, McGrath JA, et al:A molecular defect in loricrin, the major component of the cornified cell envelope, underlies Vohwinkel's syndrome, *Nature Genet*, 13:70-77, 1996.
26. Ishida-Yamamoto A:Loricrin keratoderma: a novel disease entity characterized by nuclear accumulation of mutant loricrin, *J Dermatol Sci*, 31:2-8, 2003.
27. Lefevre C, Bouadjar B, Karaduman A, et al:Mutations in ichthyin a new gene on chromosome 5q33 in a new form of autosomal recessive congenital ichthyosis, *Hum Mol Genet*, 13:2473-2482, 2004.
28. Perry HO, Su WPD:Olmsted syndrome, *Seminars in Dermatology*, 14:145-151, 1995.
29. Yoshizaki Y, Kanki H, Ueda T, Ichihashi M, Ueda M:A further case of plantar squamous cell carcinoma arising in Olmsted syndrome, *Br J Dermatol*, 145:685-686, 2001.
30. Ogawa F, Udono M, Murota H, et al:Olmsted syndrome with squamous cell carcinoma of extremities and adenocarcinoma of the lung: failure to detect loricrin gene mutation, *Eur J Dermatol*, 13:524-528, 2003.
31. Bowden PE, Haley JL, Kansky A, Rothnagel JA, Jones DO, Turner RJ:Mutation of a type II keratin gene (K6a) in pachyonychia congenita, *Nature Genetics*, 10:363-365, 1995.
32. Ward KM, Cook-Bolden FE, Christiano AM, Celebi JT:Identification of a recurrent mutation in keratin 6a in a patient with overlapping clinical features of

- pachyonychia congenita types 1 and 2, *Clin Exp Dermatol*, 28:434-436, 2003.
33. Smith FJ, Jonkman MF, van Goor H, et al: A mutation in human keratin K6b produces a phenocopy of the K17 disorder pachyonychia congenita type 2., *Human Molecular Genetics*, 7:1143-1148, 1998.
 34. Celebi JT, Tanzi EL, Yao YJ, Michael EJ, Peacocke M: Identification of a germline mutation in keratin 17 in a family with pachyonychia congenita type 2, *J Invest Dermatol*, 113:848-850, 1999.
 35. Covello SP, Smith FJD, Smitt JHS, et al: Keratin 17 mutations cause either steatocystoma multiplex or pachyonychia congenita type 2, *Br J Dermatol*, 139:475-480, 1998.
 36. Hohl D: Steatocystoma multiplex and oligosymptomatic pachyonychia congenita of the Jackson-Sertoli type, *Dermatology*, 195:86-88, 1997.
 37. Natt E, Kida K, Odievre M, Di Rocco M, Scherer G: Point mutations in the tyrosine aminotransferase gene in tyrosinemia type II, *Proc Natl Acad Sci USA*, 89:9297-9301, 1992.
 38. Toomes C, James J, Wood AJ, et al: Loss-of-function mutations in the cathepsin C gene result in periodontal disease and palmoplantar keratosis, *Nature Genetics*, 23:421-424, 1999.
 39. Hart TC, Hart PS, Bowden DW, et al: Mutations of the cathepsin C gene are responsible for Papillon-Lefevre syndrome, *J Med Genet*, 36:881-887, 1999.
 40. Ullbro C, Crossner C-G, Nederfors T, Alfadley A, Thestrup-Pedersen K: Dermatologic and oral findings in a cohort of 47 patients with Papillon-Lefevre syndrome, *J Am Acad Dermatol*, 48:345-351, 2003.
 41. Almuneef M, Al Khenazian S, Al Ajaji S, Al-Anazi A: Pyogenic Liver Abscess and Papillon-Lefevre Syndrome: Not a Rare Association, *Pediatrics*, 111:e85-88, 2003.
 42. Adkison AM, Raptis SZ, Kelley DG, Pham CTN: Dipeptidyl peptidase I activates neutrophil-derived serine proteases and regulates the development of acute experimental arthritis, *J Clin Invest*, 109:363-371, 2002.
 43. de Haar SF, Jansen DC, Schoenmaker T, De Vree H, Everts V, Beertsen W: Loss-of-function mutations in cathepsin C in two families with Papillon-Lefevre syndrome are associated with deficiency of serine proteinases in PMNs, *Hum Mutat*, 23:524, 2004.
 44. Hart TC, Hart PS, Michalec MD, et al: Haim-Munk syndrome and Papillon-Lefevre syndrome are allelic mutations in cathepsin C, *J Med Genet*, 2000:88-94, 2000.
 45. Pilger U, Hennies HC, Truschnegg A, Aberer E: Late-onset Papillon-Lefevre syndrome without alteration of the cathepsin C gene, *J Am Acad Dermatol*, 49:240-243, 2003.
 46. Van Steensel MAM, Van Geel M, Steijlen PM: New syndrome of hypotrichosis, striate palmoplantar keratoderma, acro-osteolysis and periodontitis not due to mutations in cathepsin C, *Br J Dermatol*, 147:575-581, 2002.
 47. Brun AM, van Steensel MAM: A third case of HOPP syndrome - confirmation of the phenotype, *Br J Dermatol*, 150:1032-1033, 2004.
 48. Langan JE, Cole CG, Huckle EJ, et al: Novel microsatellite markers and single nucleotide polymorphisms refine the tylosis with oesophageal cancer (TOC) minimal region on 17q25 to 42.5 kb: sequencing does not identify the causative gene, *Hum Genet*, 114:534-540, 2004.

49. Laskaris G, Vareltzidis A, Avgerinou G:Focal palmoplantar and oral mucosa hyperkeratosis syndrome: a report concerning five members of a family, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 50:250-253, 1980.
50. Sharma P, Rath N, Chauhan R, Sharma S, Kar H:X-linked dominant inheritance in palmoplantar keratoderma with leukokeratosis: a study of the pedigree of two cases, *J Dermatol*, 30:816-821, 2003.
51. Maestrini E, Korge BP, Ocana-Sierra J, et al:A missense mutation in connexin26, D66H, causes mutilating keratoderma with sensorineural deafness (Vohwinkel's syndrome) in three unrelated families, *Hum Mol Genet*, 8:1237-1243, 1999.
52. Heathcote K, Syrris P, Carter ND, Patton MA:A connexin 26 mutation causes a syndrome of sensorineural hearing loss and palmoplantar hyperkeratosis (MIM 148350), *J Med Genet*, 37:50-51, 2000.
53. Richard G, Rouan F, Willoughby CE, et al:Missense mutations in GJB2 encoding connexin-26 cause the ectodermal dysplasia keratitis-ichthyosis-deafness syndrome, *Am J Hum Genet*, 70:1341-1348, 2002.
54. Montgomery JR, White TW, Martin BL, Turner ML, Holland SM:A novel connexin 26 gene mutation associated with features of the keratitis-ichthyosis-deafness syndrome and the follicular occlusion triad, *J Am Acad Dermatol*, 51:377-382, 2004.
55. Jan AY, Amin S, Ratajczak P, Richard G, Sybert VP:Genetic Heterogeneity of KID Syndrome: Identification of a Cx30 Gene (GJB6) Mutation in a Patient with KID Syndrome and Congenital Atrichia, *J Invest Dermatol*, 122:1108-1113, 2004.
56. Van Geel M, Van Steensel MAM, Kuster W, et al:HID and KID syndromes are associated with the same connexin 26 mutation, *Br J Dermatol*, 146:938-942, 2002.
57. van Steensel MAM, Steijlen PM, Bladergroen RS, Hoefsloot EH, van Ravenswaaij-Arts CM, van Geel M:A Phenotype Resembling the Clouston Syndrome with Deafness Is Associated with a Novel Missense GJB2 Mutation, *J Invest Dermatol*, 123:291-293, 2004.
58. Richard G, Brown N, Ishida-Yamamoto A, Krol A:Expanding The Phenotypic Spectrum of Cx26 Disorders: Bart-Pumphrey Syndrome is Caused by a Novel Missense Mutation in GJB2, *J Invest Dermatol*, 123:856-863, 2004.
59. Seviour KB, Hatamochi A, Stewart IA, et al:Mitochondrial A7445G mutation in two pedigrees with palmoplantar keratoderma and deafness, *Am J Med Genet*, 75:179-185, 1998.
60. Lamartine J, Essenfelder GM, Kibar Z, et al:Mutations in GJB6 cause hidrotic ectodermal dysplasia, *Nature Genetics*, 26:142-144, 2000.
61. van Steensel MA, Spruijt L, van der Burgt I, et al:A 2-bp deletion in the GJA1 gene is associated with oculo-dento-digital dysplasia with palmoplantar keratoderma, *Am J Med Genet*, 132A:171-174, 2005.
62. Lee Y-A, Stevens HP, Delaporte E, Wahn U, Reis A:A gene for an autosomal dominant scleratrophic syndrome predisposing to skin cancer (Huriez syndrome) maps to chromosome 4q23, *Am J Hum Genet*, 66:326-330, 2000.
63. Sprecher E, Itin P, Whittock NV, et al:Refined Mapping of Naegeli-Franceschetti- Jadassohn Syndrome to a 6 cM Interval on Chromosome 17q11.2-q21 and Investigation of Candidate Genes, *J Invest Dermatol*, 119:692-698, 2002.
64. Norgett EE, Hatsell SJ, Carvajal-Huerta L, et al:Recessive mutation in

desmoplakin disrupts desmoplakin-intermediate filament interactions and causes dilated cardiomyopathy, woolly hair and keratoderma, *Hum Mol Genet*, 9:2761-2766, 2000.

65. Protonotarios N, Tsatsopoulou A:Naxos disease and Carvajal syndrome: Cardiocutaneous disorders that highlight the pathogenesis and broaden the spectrum of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, *Cardiovasc Pathol*, 13:185-194, 2004.

66. Alcalai R, Metzger S, Rosenheck S, Meiner V,Chajek-Shaul T:A recessive mutation in desmoplakin causes arrhythmogenic right ventricular dysplasia, skin disorder, and woolly hair, *J Am Coll Cardiol*, 42:319-327, 2003.

67. Rampazzo A, Nava A, Malacrida S, Beffagna G, Bauce B, Rossi V, Zimbello R, Simionati B, Basso C, Thiene G, et al:Mutation in human desmoplakin domain binding to plakoglobin causes a dominant form of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, *Am J Hum Genet*, 71:1200-1206, 2002.

68. Coonar AS, Protonotarios N, Tsatsopoulou A, et al:Gene for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with diffuse nonepidermolytic palmoplantar keratoderma and woolly hair (Naxos disease) maps to 17q21, *Circulation*, 97:2049-2058, 1998.

69. McKoy G, Protonotarios N, Crosby A, et al:Identification of a deletion in plakoglobin in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with palmoplantar keratoderma and woolly hair (Naxos disease), *Lancet*, 355:2119-2124, 2000.

70. Protonotarios N, Tsatsopoulou A, Anastasakis A, et al:Genotype-phenotype assessment in autosomal recessive arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (Naxos disease) caused by a deletion in plakoglobin, *J Am Coll Cardiol*, 38:1477-1484, 2001.

71. Stuhmann M, Bukhari IA, El-Harith el HA:Naxos disease in an Arab family is not caused by the Pk2157del2 mutation. Evidence for exclusion of the plakoglobin gene, *Saudi Med J*, 25:1449-1452, 2004.

72. Whittock NV, Haftek M, Angoulvant N, et al:Genomic amplification of the human plakophilin 1 gene and detection of a new mutation in ectodermal dysplasia/skin fragility syndrome, *J Invest Dermatol*, 115:368-374, 2000.

73. Whittock NV, Wan H, Morley SM, et al:Compound heterozygosity for non-sense and mis-sense mutations in desmoplakin underlies skin fragility/woolly hair syndrome, *J Invest Dermatol*, 118:232-238, 2002.

Palmoplantar Keratoderma and Related Disorders

Akemi Ishida-Yamamoto

Department of Dermatology, Asahikawa Medical College, Asahikawa, Japan

Clinical symptoms and molecular defects of hereditary palmoplantar keratoderma (PPK) are reviewed. Various PPK forms are classified into the following groups: diffuse PPK with minimal other symptoms, focal PPK, striated PPK, punctuate PPK, PPK with ichthyosis or other keratotic plaques, pachyonychia congenital, PPK with keratitis and mental retardation, PPK with periodontitis, PPK with oral leukoplakia and esophageal cancer, PPK with deafness, PPK with ectodermal dysplasia, PPK with cardiomyopathy, and PPK with skin fragility.