

## HPGD 遺伝子の報告されている変異の位置

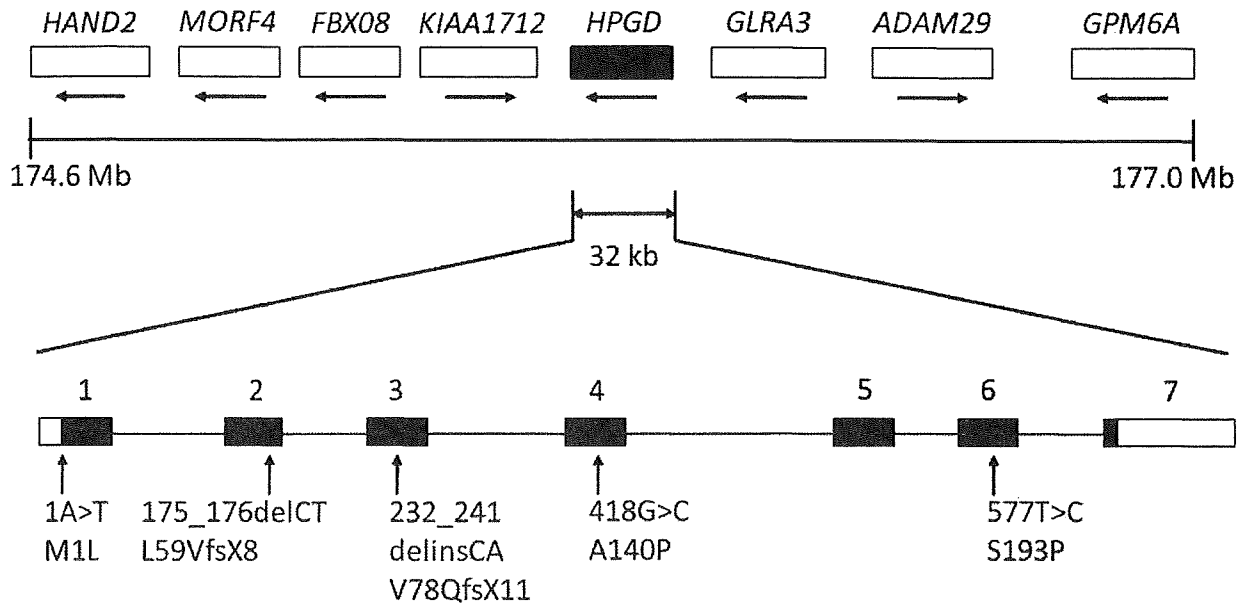


図1 第4染色体 HPGD 伝子付近の遺伝子地図と、HPGD 遺伝子内の変異の部位

表 1

**HPGD遺伝子のPCRプライマーの配列**

Exon	Forward	Reverse	product size (bp)
1	GCTGGCTTGACAGTTTCCTC	CAGCCTCAGCTTCAGCAAAT	381
1-2	GCTTGTTTTGTTCGGAGTC	GAGTGTGTGGCAGAGAAAT	573
2	TTGCTGAAGCTGAGGCTGT	TCTTGCCTTTCTTTCGGTTT	487
3	TCCACAAACCACACATTGAGA	CCAGCTTCTGTAACTTCCCTTT	412
4	TAGGCAAACCCAAAGAAATCC	CACATGGGAGCAGAGACATC	652
5	CCTGGGGAGGCAGAAAAA	TTTATTTGGTCTTTATGTGATCTGA	514
6	TGCAGAGTTCAGTAGATAAGAGAAGC	TGCTTGGAAATTTAGGCAGAGA	746
7	TTGGAAGTAGCAATAGTTTAATGACA	TCACCAAGTGCATGAAGGAA	403

表 2 血中、尿中プロスタグランジン E2 濃度

	pg/ml
control1(blood)	28
control2(blood)	11
control3(blood)	20
control4(blood)	15
Case #1(serum)	30
Case #1 (urine)	128
Family, case #1(serum)	29.5
Family, case #1(urine)	65.5
Case #2(serum)	83
Case #2(urine)	2940
Family, case #2(serum)	21.5
Family, case #2(urine)	179
Case #3(serum)	
	3880
Case #3(urine)	
	68160

## 肥大性皮膚骨膜炎における遺伝形式を踏まえた新しい病型分類の提言と既存治療法の再評価

### 分担研究課題：過去 21 年間の本邦原著論文の集計による臨床亜型に特徴的な症状・所見の 検討

研究分担者 新関寛徳 国立成育医療センター皮膚科医長

#### 研究要旨

過去 21 年分の本邦症例 21 年間の原著論文に記載のある 39 例の臨床症状・所見の検討を行った。完全型には脂漏など、不全型には家族歴、関節炎などの頻度が高いことがわかった。このような特徴は未だ論文では論じられておらず、今後の診断や経過観察に有用である。

#### 共同研究者

奥山 虎之(国立成育医療センター臨床検査部・部長)  
関 敦仁(国立成育医療センター整形外科・医長)  
石河 晃(慶應義塾大学医学部皮膚科・准教授)  
桑原理充(奈良県立医科大学皮膚科形成外科・講師)  
椛島健治(京都大学医学部皮膚科・准教授)  
種瀬啓士(川崎市立川崎病院皮膚科・副医長)

56 件がヒットした。

そのうち、総説と EMO 症候群（甲状腺疾患に伴う二次性肥大性骨関節症）を除き、さらに本文を検討し、二次性 pachydermoperiostosis と判断できた症例（題名から二次性であると判定できなかった）を除くと 36 件（40 例）であった。さらに内容を検討したところうち 2 件の論文は、同一施設の異なる診療科による同一症例と考えられたので、39 例が対象となった。

#### 2) 症例リストの作成

班員が分担して論文を閲覧し、以下の項目について所見を抽出し、表にまとめた：文献情報（著者、所属、雑誌名など）、年齢 1（初診時）、年齢 2（発症時）、性別、家族歴、病名（論文中の記載）、臨床亜型（論文中の記載）、3 主徴（clubbed fingers、periostosis、cutis verucitosis gyrata 頭部脳回転様皮膚）、pachydermia（皮膚肥厚）、ざ瘡、湿疹、発熱、精神症状、その他の所見・合併症（油性光沢、脂漏、多汗症、関節症状、貧血、胃・十二指腸潰瘍、低カリウム血症）、治療法。その他の所見・合併症は自由記載とし、閲覧後、表に記載された項目である（治療法については、種瀬啓士の稿参照）。以上のうち、「ざ瘡、湿疹、油性光沢、脂漏」は関連項目と考えられたので、後にひとつの項目として集計した。実際に HP に掲載した項目を表 1 に示す。

#### 3) 統計処理

完全型、不全型など病型間の症状、所見などの頻度は Student's t test により、P 値 5%以下を有意差ありと

#### A. 研究目的

当該課題では、pachydermoperiostosis (PDP、肥厚性皮膚骨膜炎)の病型分類について、再検討を行ない、新しい分類に基づき従来使用されていた薬剤の治療効果を再検討することを目的とする。初年度である平成 21 年度にはアンケート調査の事前準備として、当該疾患の認知普及を推進することを目的に、文献調査、データベースの HP 公表を行う。第 1 次全国調査以前に、公共性のある資料が簡便に入手可能になっていることが、超稀少な疾患において症例の掘り起こし、正確な患者数把握に繋がると考えられる。

#### B. 研究方法

##### 1) 対象

1989 年までは、松井ら<sup>1)</sup>、東根ら<sup>2)</sup>のすぐれた集計があるので、1989 年より 2009 年（9 月）までを対象とした。医中誌 Web, version 4.0 において、抄録を除き、検索キーワードとして pachydermoperiostosis または原発性肥大性骨関節症 を用いて検索したところ

判定した。

#### 4) データベースのホームページ（HP）化

抽出した 40 例の所見および原著論文の抄録を検索機能付のデータベースとしてホームページに掲載した (<http://www.pdp-irp.org/>)。著作権については医学中央雑誌の許諾を得て、その旨本文中に記載した。

#### （倫理面への配慮）

現在のところHPに掲載している症例は、すでに原著論文として出版されている症例である。今後、未発表症例のデータベース化にあたっては、倫理審査委員会で検討ののちに掲載内容には個人情報保護の留意する。

### C. 研究結果

#### 1) 当該疾患の診断名について

39 例の病名の内訳を示す。

Pachydermoperiostosis(OMIM#167100) : 31 例、肥大性皮膚骨膜炎 : 2 例、肥厚性皮膚骨膜炎 : 1 例、肥大性骨関節症 : 5 例であった。和訳せずに用いている論文が多いことがわかった。

#### 2) 各症状・所見の集計結果

表 2 に 39 例の集計結果を示す。太線で囲んだボックスが不全型、それより上に「その他」（完全型、不全型の分類に当てはまらない症例、初期型を含む）、ボックスの下に完全型を示す。表中の「臨床亜型（論文中の記載）」と一致しないのは、頭部脳回轉様皮膚がない症例を完全型と分類している論文があるためである（それらの多くは前額部の脳回轉様皮膚をもつ）。今回の集計では原著の定義に従って、頭部のみの脳回轉様皮膚によって分類した。

不全型では一見して、家族歴と関節炎が多い（いずれも  $P < 0.005$ ）であることがあきらかである（関敦仁の稿参照）。また、完全型では、脂漏が多いことがわかった（石河晃の稿参照）。

### D. 考察

#### 1) 当該疾患の診断名の混乱について

「肥大性皮膚骨膜炎」（当該研究班に用いた疾患名）は、同義の疾患名が比較的多い疾患で、このことがこれまで文献検索を困難にしてきた。これまで使用され

てきた主な病名は次のごとくである 1)

Pachydermoperiostosis(OMIM#167100)、2)

Primary hypertrophic osteoarthropathy

(OMIM#259100)。この 2 つの病名は和訳される際に 4 つの病名を生み出した。すなわち 3) 肥大性皮膚骨膜炎、4) 肥厚性皮膚骨膜炎、5) 肥厚性骨関節症、6) 肥大性骨関節症である。1=4 (pachy=肥厚性)、2=6

(hypertrophic=肥大性) が直訳として妥当であると考えられるが、肥厚性、肥大性が入れ替わって使用されているのが現状である。当該研究班で行った過去 21 年間の文献調査では 39 例中で 1)31 例、3)2 例、4)1 例、6)5 例であった。当該研究班では Pachydermia を皮膚肥厚と和訳することから 1=4 の和訳を用いたい。平成 22 年度の申請時より研究課題を変更する予定である。

#### 2) 不完全型の分類について

これまで、完全型の分類について、脳回轉様皮膚（頭部、前額のいずれでもよい、広義）と頭部脳回轉様皮膚を有する症例のみ（原著の定義、狭義）と解釈する論文がある。今回は後者のみを完全型としたため、論文タイトルよりも不全型の集計が多くなったわけである。しかし、これにより不全型と家族歴、関節炎との関係が明らかになり、2008 年に発見された原因遺伝子 HPGD が不全型と関連することが強く示唆された。今後は不全型症例の診断、治療を考える上で、プロスタグランジン過剰症という観点での考察を加えていきたい。日本人 HPGD 遺伝子異常第 1 例の発見にも努め、この仮説を証明していくことが望まれる。

#### 3) 完全型の特徴について

完全型は、関節症状が少なく、代わりに皮膚肥厚が顕著な症例であることがわかった。皮膚肥厚と関連して皮脂腺の増大があり、脂漏、ざ瘡、油性光沢、脂漏性湿疹といった症状がおこりうることが容易に推測される。家族歴から考えて、HPGD とは異なる遺伝子による単発例が多いかもしれない。血族結婚家系が発見されれば技術的には 1 家系のみで原因遺伝子に到達することは不可能ではないので班会議の課題にしたい。

### E. 結論

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

本邦21年間の原著論文より39例の臨床情報を集計した。頭部脳回転状皮膚の有無にて臨床亜型に分類することにより、不全型と家族歴、関節炎・骨炎、完全型と脂漏、油性光沢、湿疹、ざ瘡との関係が明らかになった。2つの臨床亜型は、定義に用いる臨床所見以外にも相違点が存在することが明らかになった。今後の当該疾患の診断、経過観察に有用な情報と考えられる。

<引用文献>

1. 松井喜彦、西井芳夫、前田求、岡田奈津子、吉川邦彦:肥大性皮膚骨膜症の1例、日本皮膚会誌 101:461-467、1991
2. 東根達也、三谷郁生、向山新、沢田実: Pachydermoperiostosis の1例および本邦130例の文献的考察、内科 64: 948-952

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 重松由紀子、新関寛徳、野崎誠、佐々木りか子、堀川玲子、関敦仁、中川温子、土居博美、梶島健治:Pachydermoperiostosis の1例、臨床皮膚、掲載決定（2010.09 予定）

2. 学会発表

重松由紀子、新関寛徳、定平知江子、野崎誠、佐々木りか子、堀川玲子、関敦仁、中川温子: Pachydermoperiostosis の1例、第826回日本皮膚科学会東京地方会、東京、2009.9.12

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

特になし。

1. 特許取得

2. 実用新案登録

3. その他

表1 HPキーワード項目

\*原著閲覧後に抽出したキーワード

- 文献情報(著者、所属、雑誌名など)
- 年齢1:初診時
- 性別
- 家族歴
- 病名:論文中の記載
- 臨床亜型:論文中の記載
- 3主徴
  - clubbed fingers
  - Perisotosis
  - cutis vercitis gyrata
- Pachydermia
- 脂漏、油性光沢、湿疹、ざ瘡\*
- 多汗症\*
- 発熱
- 関節症状\*
- 貧血\*
- 胃・十二指腸潰瘍\*
- 低K血症(およびBartter症候群)\*
- その他の所見・合併症
- 治療法

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

表2 39例のまとめ

@pachydermia(前額部など)、@@脂漏、油性光沢、湿疹、ざ瘡、\*Arthritis/Periostitis、\*\*胃・十二指腸潰瘍、#いずれにも属さない、##not described、\$monosymptomatic form、Box：不全型（頭部脳回転状頭皮がない）、家族歴+と関節炎+を灰色のボックスで示す。

case#	age	性別	家族歴	病名(論文中の記載)	臨床亜型 (論文中の記載)	triad			脂漏 @@	多汗症	関節炎*	発熱	貧血	潰瘍**
						ばち指	骨膜症	cutis verticis gyrata						
90-20	15	M	-	pachydermoperiostosis	不明#	-	+	+	-	ND##	+	ND	ND	ND
00-01	15	M	-	pachydermoperiostosis	初期型	+	+	-	-	ND	+	-	-	ND
00-26	35	F	+	pachydermoperiostosis	mono\$	-	+	-	+	ND	ND	-	ND	+
90-11.3	39	F	-	肥大型骨関節症	不全型	-	+	-	-	ND	ND	+	+	ND
90-11.2	19	F	+	肥大型骨関節症	不全型	+	+	ND	-	ND	ND	+	+	ND
90-10	20	M	+	原発性肥大型骨関節	ND	+	+	-	+	+	+	-	ND	ND
90-03	26	M	+	特発性肥大型骨関節	ND	+	+	-	+	-	ND	+	-	ND
90-11.1	44	M	+	肥大型骨関節症	完全型	+	+	-	+	ND	ND	+	+	ND
90-09	29	M	+	pachydermoperiostosis	不全型	+	+	ND	+	+	ND	+	ND	-
90-13	21	M	+	pachydermoperiostosis	不全型	+	+	-	+	ND	ND	-	ND	ND
90-17	26	M	+	pachydermoperiostosis	不全型	+	+	-	+	ND	ND	ND	ND	ND
90-16	26	M	+	pachydermoperiostosis	ND	+	+	ND	+	+	ND	ND	ND	+
90-07.1	28	M	-	pachydermoperiostosis	完全型	+	+	ND	+	ND	+	+	ND	+
00-03	30	M	-	皮膚骨膜肥厚症	ND	+	+	-	+	ND	ND	+	+	+
00-07	22	M	-	pachydermoperiostosis	ND	+	+	-	+	ND	ND	+	+	ND
90-12	36	M	-	肥大型皮膚骨膜症	不全型	+	+	-	+	ND	ND	ND	-	ND
00-04	58	M	-	pachydermoperiostosis	完全型	+	+	ND	+	-	+	ND	ND	-
00-11	33	M	ND	pachydermoperiostosis	ND	+	+	ND	+	+	ND	ND	ND	ND
00-08	26	M	-	pachydermoperiostosis	完全型	+	+	-	+	ND	+	ND	ND	-
90-25.2	35	M	-	pachydermoperiostosis	ND	+	+	-	+	+	+	ND	ND	-
90-07.2	38	M	-	pachydermoperiostosis	完全型	+	+	+	+	ND	+	-	ND	ND
90-25.1	37	M	-	pachydermoperiostosis	ND	+	+	+	+	+	ND	ND	ND	+
00-16	27	M	-	pachydermoperiostosis	ND	+	+	+	+	ND	ND	-	+	+
90-15	31	M	+	pachydermoperiostosis	完全型	+	+	+	+	+	ND	-	+	-
00-15	18	M	-	pachydermoperiostosis	完全型	+	+	+	+	+	ND	+	+	ND
90-29	28	M	-	pachydermoperiostosis	完全型	+	+	+	+	+	ND	+	ND	-
00-24	30	M	-	pachydermoperiostosis	完全型	+	+	+	+	+	ND	ND	+	-
90-14.2	40	M	-	pachydermoperiostosis	ND	+	+	+	+	+	ND	-	ND	-
90-02	26	M	-	pachydermoperiostosis	完全型	+	+	+	+	+	+	-	ND	-
00-21	29	M	-	pachydermoperiostosis	完全型	+	+	+	+	ND	+	-	ND	ND
90-01.1	27	M	-	pachydermoperiostosis	完全型	+	+	+	+	+	+	-	ND	ND
90-01.2	39	M	-	pachydermoperiostosis	完全型	+	+	+	+	+	+	-	ND	ND
90-26	26	M	-	pachydermoperiostosis	完全型	+	+	+	+	+	+	-	ND	-
00-14	25	M	-	肥大型皮膚骨膜症	完全型	+	+	+	+	+	+	-	ND	-
90-18	61	M	-	pachydermoperiostosis	完全型	+	+	+	+	+	+	-	ND	ND
90-14.1	31	M	-	pachydermoperiostosis	ND	+	+	+	+	+	ND	-	ND	-
90-18	17	M	-	pachydermoperiostosis	完全型	+	+	+	+	+	ND	-	ND	-
90-04	29	M	-	pachydermoperiostosis	完全型	+	+	+	+	+	ND	ND	ND	-
00-09	50	M	-	pachydermoperiostosis	完全型	+	+	+	+	ND	ND	ND	-	ND



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

表 3 臨床病型別の各書状・所見の頻度

臨床病型	完全型(N=19)	不全型(N=16)	その他(N=4)	P value
年齢(y/o)	32	30	26	
性別(M/F)	19/0	15/1	2/2	
家族歴	1/19 (5.3%)	8/15(53%)	1/4(25%)	P=0.0024
clubbing	19/19	16/16	1/4	
periostosis	19/19	16/16	4/4	
脳回転状頭皮	19/19	0/10	1/4	P=4.99E-08
pachydermia	19/19	14/16	1/4	
脂漏、他	15/15	5/7	0/0	
多汗症	8/8	5/5	2/2	
発熱	4/4	4/5	1/2	
関節炎・骨炎	2/15	7/9	1/3	P=0.003
貧血	2/13	3/8	1/2	
胃・十二指腸潰瘍	4/4	4/5	0/0	

## 肥厚性皮膚骨膜炎における関節症状の文献的考察

研究分担者 関敦仁 国立成育医療センター整形外科 医長

**研究要旨** 肥厚性皮膚骨膜炎は原因が特定されておらず、症状も多岐にわたる疾患である。我々は報告された本疾患の症状に関する記載から、本疾患を完全型（ばち状指、骨膜性骨肥厚、脳回転状頭皮の三徴を有するもの）と不完全型（いずれかを欠くもの）に分け、特徴的な症状の有無を検討した。また、家族発生例の記載から遺伝形式を推察した。結果は三徴を有する完全型は男性のみであり、伴性劣性遺伝が示唆された。症状では約半数に軽度の関節痛を訴えた。不全型はより重篤な関節炎・骨炎の発症頻度が高く、また、脳回転状頭皮のみを欠く不完全型では兄弟発生例を多く認めた。

共同研究者  
新関寛徳  
国立成育医療センター皮膚科 医長

では対症療法が散見される程度であったが、ビスフォスフォネート製剤投与も試みられている。膝関節炎には滑膜切除により奏功したとの報告が2例あった。

### A. 研究目的

肥厚性皮膚骨膜炎は原因が特定されておらず、症状も多岐にわたる疾患である。その症状や家系発生から疾患を分類し、群ごとの臨床的特徴や遺伝形式について知見を得ることを目的とする

### B. 研究方法

文献に記載された39症例を検討する。症状を皮膚症状と骨膜炎に分けて本疾患を分類する。また、程度が様々である臨床症状について、群ごとに特徴があるかどうかを検証する。また、家族発生例を検討し、遺伝形式についても考察する。

### C. 研究結果

本疾患を完全型（ばち状指、骨膜性骨肥厚、脳回転状頭皮の三徴を有するもの）と不完全型（いずれかを欠くもの）に分類できることが分かった（表）。臨床症状の特徴について、完全型では関節痛を9例（そのうち関節炎1例）に認めるが、不全型では膝や足関節に痛みを訴えたのは20例中11例で、そのうち重篤な関節炎・骨炎の発症をみとめた例が7例であった。

また、脳回転状頭皮のみを欠く不完全型では兄弟発生例を多く認めた。完全型では女性例の報告がないことから伴性劣性遺伝が示唆された。治療について、関節痛に対し

### D. 考察

3徴候がそろいかどうかで分類することにより、関節症状に関する予後予測がある程度可能になった。すなわち不全型は関節炎・骨炎の発症頻度が高く、経過中に注意を要する。しかし、関節炎の有無については今後も検証が必要である。関節炎を疑った場合、造影MRIによる滑膜増生の有無により判定可能であるので、関節水腫が遷延する症例については本検査により診断を行う必要がある。また、完全型は伴性劣性遺伝が疑われること、不完全型では兄弟発生例を多く認めたものの母親に同様の症状を認めた例もあり、表現として同じ症状を持つ本疾患の中にも遺伝形式が異なる場合があり、症候群としてとらえるべきであろう。近年 HPGD 遺伝子変異が本疾患発症に係わるとの報告があり、特に不完全型との関連に注目して調査を進めていきたい。

### E. 結論

ばち状指、骨膜性骨肥厚、脳回転状頭皮の三徴を有する完全型は男性のみであり、約半数に軽度の関節痛を訴えた。不全型は関節炎・骨炎の発症頻度が有意に高く、また、脳回転状頭皮のみを欠く不完全型では兄弟発生例を多く認めた。

<引用文献>

1. 白浜彰彦, 最上敦彦,  
金子和夫, 大林治, 岩瀬秀明 : A case of  
pachydermoperiostosis treated by  
oral administration of a  
bisphosphonate and arthroscopic  
synovectomy. Mod Rheumatol:17  
330-332, 2007
2. JojimaHiroshi, KinoshitaKoichi,  
NaitoMasatoshi : A case of  
pachydermoperiostosis treated by  
oral administration of a  
bisphosphonate and arthroscopic  
synovectomy Mod  
Rheumatol. 17:330-332, 2007
3. MatsumotoTomoko, TsurumotoToshiyuki,  
ShindoHiroyuki A case of  
pachydermoperiostosis associated  
with arthritis Mod Rheumatol  
13:371-373, 2003
4. 野々村淳一, 萩原博嗣, 中家一寿, 徳  
永真巳 : 膝関節水症を主訴とした特発  
性肥大性骨関節症の兄及び弟の症例整  
形外科と災害外科  
45(4):1265-1268, 1996
5. 下野哲朗, 酒匂崇, 吉国長利,  
上原祐史, 小桜博幸 : 原発性肥大性骨  
関節症の一例. 整形外科と災害外科  
42(2):577-579, 1993
6. 高木信博, 吉沢浩, 武井寛,  
笹木勇人, 豊島定美, 石井淳二, 浜崎  
允, 桑原修一 : 肥大性骨関節症の3例.  
東北整災紀要 35(2):278-281, 1991
7. 森本高史, 河原史郎, 榎本晃芳, 安藤  
宗治, 浜崎広洋 :  
Pachydermoperiostosis の1例. 和歌山  
医学 42(4):887-890, 1991
8. 宮島良博, 久保敬, 梶川和徳, 原田 昭,  
佐藤 洋 : Pachydermoperiostosis の1  
例. 愛媛医学 10(2):258-263, 1991
9. 新妻克宜, 波床光男, 多田英之, 田中  
文, 萬木聡 : 頭部脳回転状皮膚を呈し  
た肥大性皮膚骨膜炎の手術例. 日本形  
成外科学会会誌 24 (9) :548-553, 2004
10. 芳賀貴裕, 松永純, 相場節也, 沼田透  
効, 笹井収, 田上八朗 :  
Pachydermoperiostosis の1例. 臨床皮  
膚科 58 (1) :44-46, 2004
11. 高木誠司, 藤川昌和, 升岡健, 伏見博  
彰, 原元潮 : Pachydermoperiostosis に  
伴う前頭部皺襞に対する Endoscopic  
Forehead Lifting の応用. 日本形成外  
科学会会誌 17 (4) :232-237, 1997
12. 松永純, 松永直子, 佐藤俊樹, 富田靖 :  
Pachydermoperiostosis (肥大性皮膚骨  
膜炎) の手術例. 皮膚科の臨床 38  
(9) :1485-1487, 1996
13. 平林慎一, 吉村浩太郎, 岡部勝行, 軽  
部幸子, 矢尾板英夫 :  
Pachydermoperiostosis の1例. 形成外  
科 32 (7) :745-749, 1989
14. 田中由比, 安部正瑞, 浦田裕次, 大原  
国章 : pachydermoperiostosis. 皮膚病  
診療 10 (7) :615-618, 1988

15. 新谷ちひろ, 谷岡未樹, 是枝哲, 宇谷厚志, 宮地良樹: 先端肥大症との鑑別を要した pachydermoperiostosis の 1 例. 臨床皮膚 61(13):1072-1074, 2007
16. 山崎啓, 矢寺和博, 國本政瑞沖, 西田千夏, 川波敏則, 中村武博, 吉本美華, 吉井千春, 城戸優光: 多発性肺嚢胞を伴った強皮骨膜炎の 1 例. 26(10) 950-951 .2007
17. Ikeda Fusao, Okada Hiroyuki, Mizuno Motowo, Kawamoto Hirofumi, Okano Nobuaki, Okazaki Hiroaki, Hamazaki Shuji, Shiratori Yasushi: Pachydermoperiostosis associated with juvenile polyps of the stomach and gastric adenocarcinoma. 39 370-374. 2004
18. 塩屋敬一, 楠元志都生: pachydermoperiostosis の 1 例. 医療 55(7):347-349, 2001
19. 増田邦男, 森脇真一, 瀧川雅浩, 古川福実, 東芝輝臣, 深水秀一: Pachydermoperiostosis の 1 例. 臨床皮膚科 54 (6) :398-401, 2000
20. 富家文孝, 飯田茂晴, 伊藤博敏, 岡本将裕, 加藤武晴, 徳弘光邦, 山下智裕, 山崎知機, 中野亜希子, 中村敏行, 一島茂樹, 川瀬友子: Pachydermoperiostosis の 2 例. 画像診断 18 (2) :209-213, 1998
21. 東滋, 中林肇, 皆川冬樹, 竹田亮祐, 岡林陽三: 長期の臨床経過を観察しえた pachydermoperiostosis の 2 症例. 日本内科学会雑誌 83 (7) :1181-1182, 1994
22. KishidaKeiko, FukumotoShiro, WatanabeMakoto, Kyoichi Adachi, Kazutoshi Amano, Miyako Ohtani, Noriyuki Arima, Satoru Ikeda, Yoshihiro Shimada: 水様下痢, 巨大な胃のひだ, および内分泌異常を伴った pachydermoperiostosis の 1 症例. Digestive Endoscopy3:546-551, 1991
23. 梅林芳弘, 行木弘真佐, 斎藤義雄: 頭部脳回転状皮膚(Cutis Verticis Gyrata) Pachydermoperiostosis の 1 型と考えられた症例. 西日本皮膚科 52(5):923-927, 1990
24. 松田やよい, 丸田哲史, 井手千晴, 渡邊聰正, 小森圭司, 坂井義之, 平松真祐, 小河淳: 先端肥大症疑いで紹介され Pachydermoperiostosis 初期型と診断した一例. 臨床と研究, 85(10):1475-1478, 2008
25. NakajimaMakoto, HiranoTeruyuki, ItohKiyotaka, UchinoMakoto: Atherothrombotic brain infarction in a patient with pachydermoperiostosis. Mod Rheumatol18:281-284, 2008
26. 吉岡学, 小林美和, 戸倉新樹: 図説 Pachydermoperiostosis. 西日本皮膚科 67(4):317-318, 2005
27. 後藤美保子, 金沢孝彦, 福島千之, 木村康一, 小野芳男: Pachydermoperiostosis の下顎骨に発生した中心性線維腫の 1 例. 日本口腔外科学会雑誌 45(9):586-588, 1999
28. 石崎千明, 野崎恵美, 宋寅傑, 飯島正文, 藤澤龍一: 家族内発生をみた

- pachydermoperiostosis の 1 例. 臨床皮膚科 48(3):307-312, 1994
29. 石井清英, 山田裕道: 肥大性皮膚骨膜炎. 臨床皮膚科 47(2):118-119, 1993
30. 後藤重己, 福井良昌, 松本義也, 大橋勝: ヒト胎盤抽出物の長期筋注投与により症状の改善がみられた  
pachydermoperiostosis の 2 例. 日本皮膚学会誌 102(10):1295-1299, 1992
31. TanakaHideo, MaehamaShuji, ImanakaFumio, Sakai A, Abe K, Hamada M, Yamashita J, Kimura A, Imamura N, Fujimura K, Kuramoto A: 骨髄線維症, 貧血を伴った Pachydermoperiostosis 複数の原因による貧血にステロイド pulse 療法と非経口鉄剤が奏効した 1 例. Jpn J Med 30(1):73-80, 1991
32. 矢野裕, 島照夫, 玉置繁憲, 住田安弘, 三崎盛春, 鈴木司郎: 骨カルシウム代謝関連マーカーを検討した  
Pachydermoperiostosis の 1 例. 診断と治療 1:177-179, 1991
33. 大井成子, 梶村昌良, 及川哲郎, 渡辺文利, 山田正美, 伊藤剛, 小林貴明, 金子栄蔵, 本田西男: 消化性潰瘍を合併した pachydermoperiostosis の 2 例. 日消誌 86(3):253-256, 1990
34. 金子健蔵, 植村淳子, 岡田耕治, 熊倉忍, 石川三衛, 斉藤寿一, 葛谷美一: Bartter 症候群を合併した pachydermoperiostosis の 1 例. 日内会誌 77(1):63-68, 1988
- F. 健康危険情報  
特になし。
- G. 研究発表（平成 21 年度）
1. 論文発表  
英語論文 なし  
日本語論文 なし
2. 学会発表
1. 重松由紀子, 新関寛徳, 定平知江子, 野崎誠, 佐々木りか子, 堀川玲子, 関敦仁, 中川温子:  
Pachydermoperiostosis の 1 例、第 826 回日本皮膚科学会東京地方会、東京、2009. 9. 12
2. 関敦仁, 高山真一郎, 日下部浩, 細見僚, 家田友樹, 高尾英龍, 森澤妥, 斎藤治和: Madelung 変形に対する矯正骨切り術の工夫、第 20 回日本小児整形外科学会、松山、2009. 12. 4
- G. 知的所有権の出願・登録状況（予定を含む）
1. 特許取得 なし  
2. 実用新案登録 なし  
3. その他 特になし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

分担研究報告書

表とその説明：表中の太枠内はばち指・骨膜肥厚・脳回転状頭皮を有する完全型、それ以外はいずれかを欠く不完全型である。関節症状について完全型では関節痛をほぼ半数に認めるが、不全型ではより重篤な関節炎・骨炎の発症頻度が高く、また、脳回転状頭皮のみを欠く不完全型（細枠内）では劣性遺伝形式を疑う兄弟発症例を多く認めた。完全型では女性例の報告がないことも判明した。ND:記載なし

表

case#	age1	性別	家族歴	triad			家族歴内訳	関節痛のみ、または関節炎
				clubbed fingers	periostosis	cutis verticis gyrata		
90-20	15	M	-	-	+	+		
00-01	15	M	-	+	+	-		
00-26	35	F	+	-	+	-	父、祖父(父方)	四肢関節痛
90-11.3	39	F	-	-	+	-		両膝関節炎
90-11.2	19	F	+	+ 軽度	+	ND	母	肘関節炎
90-10	20	M	+	+	+	-	父	膝関節痛
90-03	26	M	+	+	+	-	弟	膝関節炎
90-11.1	44	M	+	+	+	-	兄	膝関節炎
90-09	29	M	+	+	+	ND	兄	膝関節炎
90-13	21	M	+	+	+	-	祖父(母方)、 弟	関節痛
90-17	26	M	+	+	+	-	兄	
90-16	26	M	+C	+	+	ND	血族	
90-07.1	28	M	-	+	+	ND		両側膝関節痛
00-03	30	M	-	+	+	-		骨炎
00-07	22	M	-	+	+	-		多発性関節炎
90-12	36	M	-	+	+	-		
00-04	58	M	-	+	+	ND		
00-11	33	M	ND	+	+	ND		
00-08	26	M	-	+	+	-		
90-25.2	35	M	-	+	+	-		
90-07.2	38	M	-	+	+	+		
90-25.1	37	M	-	+	+	+		
00-16	27	M	-	+	+	+		膝関節痛
90-15	31	M	+	+	+	+	父、同胞2人	両側膝関節痛
00-15	18	M	-	+	+	+		膝・足関節炎
90-29	28	M	-	+	+	+		両膝関節痛
=90-24	28	M	-	+	+	+		
00-24	30	M	-	+	+	+		
90-14.2	40	M	-	+	+	+		四肢の関節痛
90-02	26	M	-	+	+	+		足関節痛
00-21	29	M	-	+	+	+		肘関節炎
90-01.1	27	M	-	+	+	+		両側膝関節痛
90-01.2	39	M	-	+	+	+		両側膝関節痛
90-26	26	M	-	+	+	+		
00-14	25	M	-	+	+	+		
90-18	61	M	-	+	+	+		
90-14.1	31	M	-	+	+	+		
00-18	17	M	-	+	+	+		
90-04	29	M	-	+	+	+		
00-09	50	M	-	+	+	+		

## Pachydermoperiostosis 当院症例の報告

研究分担者 石河 晃 慶應義塾大学医学部皮膚科学 准教授

### 研究要旨

Pachydermoperiostosis(肥大性皮膚骨膜症;以下 PDP と略)については、現行の分類は経過、予後、遺伝形式を反映するものではなく、新しい臨床分類の確立が望まれている。現在のところ、生涯にわたり緩徐に進行するとされる本疾患において、その詳細な経過について記録した資料はきわめて少ない。我々は平成 13 年(15 歳時)より現在(23 歳時)まで約 8 年間、PDP1 症例の経過を観察した。顔貌の変化はさほど顕著ではなかったが、経骨骨幹部骨皮質の肥厚、末端の骨膜性骨肥厚については明らかな進行がみられた。PDP の経過は、その病因、治療法と同じく不明であり定説はない。PDP の臨床経過について、記録を蓄積してゆくことの意義は大きく、新しい臨床分類の確立の一助ともなることが期待される。

### 共同研究者

横内麻里子(慶應義塾大学医学部皮膚科)

### A. 研究目的

Pachydermoperiostosis(肥大性皮膚骨膜症)は、現在も 1935 年に Touraine が提唱した疾患分類が用いられているが、この分類は経過、予後、遺伝形式を反映するものではないため、新しい臨床分類の確立が望まれている。

現在まで、本邦報告例は約 120 例を数えるが、その詳細な経過について記録した資料はきわめて少ない。

生涯にわたり緩徐に進行するとされる本疾患において、その臨床経過を記録することの意義は大きく、新しい臨床分類の確立の一助ともなることが期待されるため、当院で経験した長期観察例を記載する。

### B. 研究方法

平成 13 年(15 歳時)より現在まで、その経過を観察し得た PDP の一例につき、約 8 年間の臨床経過を報告する。

(倫理面への配慮)

個人が同定されるような情報を削除した。

### C. 研究結果

患者は現在 23 歳、男性。2004 年 2 月 26 日(15 歳時)

当院初診。主訴は手足末端の肥大である。既往歴、家族歴に特記すべきことはなかった。

幼少時より手指の太さ、手掌の発汗過多を自覚していた。12 歳頃より両手足の肥大、関節の動きにくさを自覚。14 歳時に国立小児病院を紹介受診し PDP と診断され、15 歳時、精査加療目的にて当院を紹介受診した。

初診時、全指趾の末端は太く、太鼓ばち状を呈し、爪甲は時計皿様であった(図 1a,b)。

下腿遠位部から足背にかけて、皮膚・軟部組織の肥厚を認めた(図 1c)。頭部脳回転状皮膚は認められなかったが、顔面前額部に横走る数本の皺襞を認め、頬部にも年齢不相応な深い皺襞がみられ、皮膚の肥厚を示唆していた。顔面、胸部の脂漏はなく、ざ瘡もみられなかった。両手掌に発汗過多を認めた。

骨 X 線では長管骨骨端に骨膜性骨肥厚像がみられた(図 2)。

血液、尿一般検査、生化学検査、電解質は正常であった。成長ホルモンを含め各種ホルモン検査に異常なく、画像検査で呼吸器系・循環器系・内分泌系の疾患は認めなかった。本症例の鑑別疾患として重要な先端巨大症、二次性肥厚性骨関節症も否定的であり、PDP(現行の分類にあてはめると不全型)と確定診断した。

現在まで約 8 年間、額部の皺襞(図 3)、経骨骨幹部骨皮質の肥厚、末端の骨膜性骨肥厚は緩徐に進行している(図 4)が、他の症状の出現などはみられていない。今

後とも引き続き長期にわたり臨床経過を観察していく予定である。

#### D. 考察

PDPの経過に関しては、思春期に発症し十数年進行した後に症状が安定するとの報告、加齢とともに新たな症状が出現してくるとの報告もあるが一定の見解は得られていない。

#### E. 結論

PDPは生命予後は良好であるものの、症状の進行とともに著しい醜形をきたし形成外科的手術を要するケースも存在する。PDPを臨床症状で分類するとともに、それぞれの経過について把握することは患者カウンセリング上重要であり、今後とも症例の蓄積が望まれる。

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- Ikue Nemoto-Hasebe, Masashi Akiyama, Saori Kudo, Akira Ishiko, Atsushi Tanaka, Ken Arita, Hiroshi Shimizu: Novel mutation p.Gly59Arg in GJB6 encoding connexin 30 underlies palmoplantar keratoderma with pseudoainhum, knuckle pads and hearing loss. *Br J Dermatol* 161: 452-455, 2009
- 石河 晃: 皮膚科セミナーウム遺伝子診断「遺伝カウンセリング」日本皮膚科学会雑誌 119: 1219-1224, 2009
- M. Saito, T. Masunaga and A. Ishiko: A novel de novo splice-site mutation in the COL7A1 gene in dominant dystrophic epidermolysis bullosa (DDEB): specific exon skipping could be a prognostic factor for DDEB pruriginosa. *Clin Exp Dermatol* 34: e934-936, 2009
- Natsuga K, Nishie W, Akiyama M, Nakamura H, Satoru S, McMillan JR, Nagasaki A, Has C, Ouchi T, Ishiko A, Hirako Y, Owaribe K, Daisuke S, Bruckner-Tuderman L, Shimizu H: Plectin expression patterns determine two distinct subtypes of epidermolysis bullosa simplex. *Hum*

*Mut* 31: 208-316, 2009

- 石河 晃: 先天性表皮水疱症小児科診療 72: 2089-2095, 2009
- 石河 晃: 電子顕微鏡による検査法 *Derma* 151: 109-115, 2009
- Hitoshi Saito, Atsushi Shimizu, Kazuyuki Tsunoda, Masayuki Amagai, Akira Ishiko: Subcellular localization of desmosomal components is different between desmoglein3 knockout mice and pemphigus vulgaris model mice. *J Dermatol Sci*: 55: 108-115, 2009
- 石河 晃: 小児皮膚診療パーフェクトガイド「魚鱗癬、魚鱗癬様紅皮症、魚鱗癬症候群」*Derma* (印刷中)
- 石河 晃: 皮膚疾患 遺伝子診療学—遺伝子診断の進歩とゲノム治療の展望 日本臨床増刊号(印刷中)

##### 2. 学会発表

- 加茂真理子、清水智子、大山学、石河 晃、天谷雅行、海老原全: IFAP (Ichthyosis follicularis, alopecia and photophobia) 症候群と考えた1例 第33回日本小児皮膚科学会学術大会 2009.7.4-5 幕張
- 大内健嗣、船越建、谷川瑛子、石河 晃: 筋ジストロフィー合併型単純型表皮水疱症の1例 第33回日本小児皮膚科学会学術大会 2009.7.4-5 幕張
- 栗原佑一、馬場あゆみ、高江雄二郎、石河 晃、谷川瑛子、東谷迪昭: 経皮経管血管形成術を試みた皮膚結節性多発動脈炎(CPN)の1例 第827回日本皮膚科学会東京地方会 2009.11.14 東京 3.
- 角田和之、栗原佑一、大内健嗣、石河 晃: White sponge nevus の1例 第36回皮膚かたち研究学会学術大会 2009.11.21-22 宮崎
- 大内健嗣、河野通良、新関寛徳、佐々木りか子、石河 晃: 軽微な症状と部分的な自然軽快を示した CHILD 症候群の1例 第36回皮膚かたち研究学会学術大会 2009.11.21-22 宮崎
- 甲田とも、高江雄二郎、小林彩華、中村善雄、田村舞、谷川瑛子、石河 晃、天谷雅行: ステロイドパルス・大量免疫グロブリン療法が爪甲した高齢者重症尋常性天疱瘡の1例 第73回日本皮膚科学会東京支部総会 2010.2.20-21 東京
- 樋口哲也、吉田正己、石河 晃、中野創、澤村大輔:



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

単純型表皮水疱症の一例 第 109 回日本皮膚科学会総  
会 2010.4.16-18 大阪

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

図とその説明

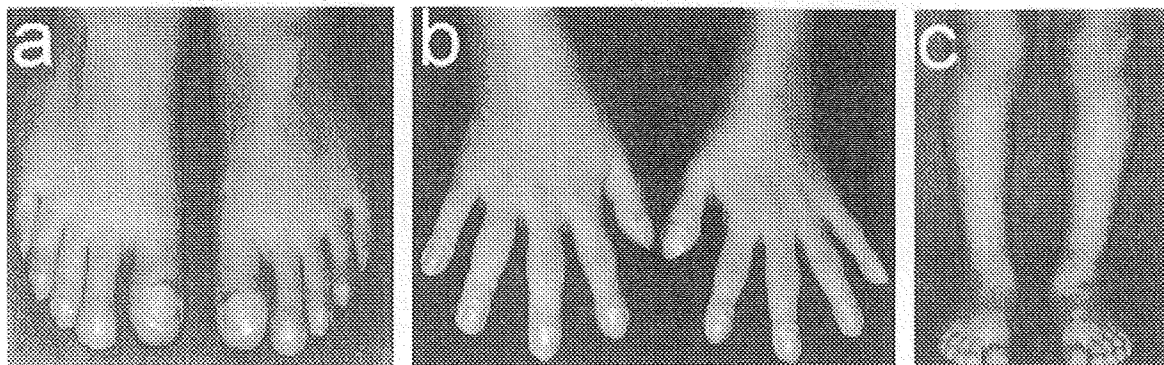


図1 平成13年(15歳時)の臨床像

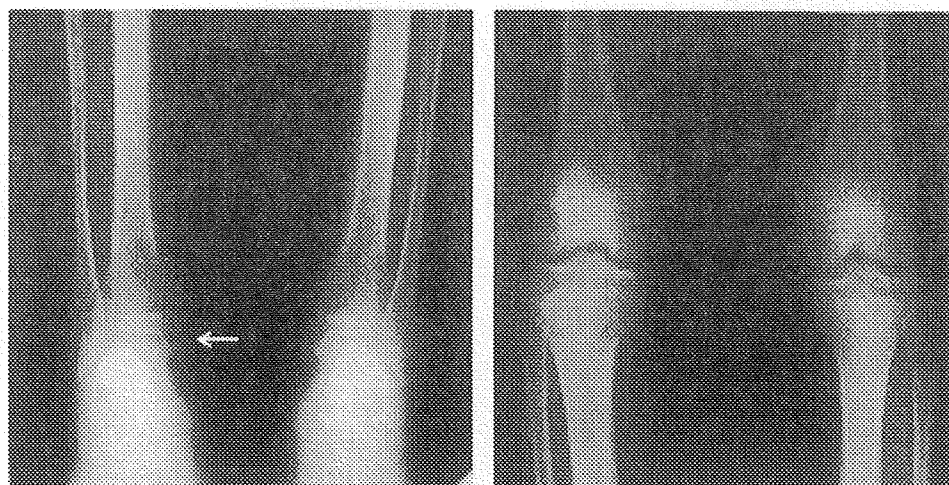


図2 平成13年(15歳時)の骨X線像

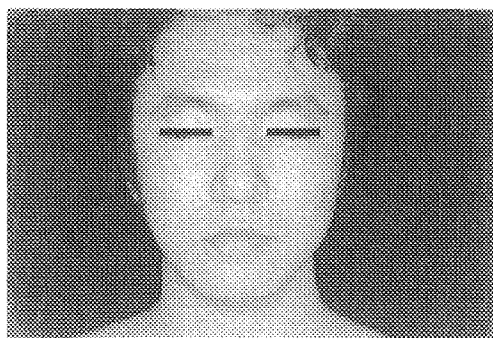


図3 平成13年(15歳時)の臨床像

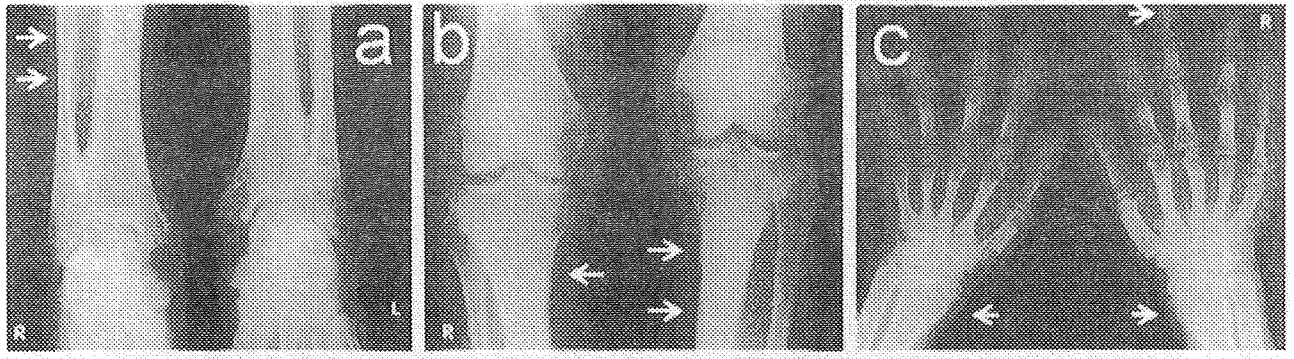


図4 平成21年(23歳時)の骨X線像

## Pachydermoperiostosis における頭部脳回転様皮膚と他症状との相関について

研究分担者 石河 晃 慶應義塾大学医学部皮膚科学 准教授

### 研究要旨

Pachydermoperiostosis は太鼓ばち指、長管骨を主とする骨膜性骨肥厚、皮膚肥厚性変化（脳回転状頭皮を含む）を3主徴とする。一方肥大性骨関節症は骨、関節症状、バチ指を呈するが脳回転状頭皮を欠くものに対して使われている傾向があるが、Pachydermoperiostosis との異同については明らかではない。この両者の使い分けに最も使われている脳回転状頭皮に着目し、その有無と、そのほかの症状との間に相関関係があるかどうか、検討した。その結果、脳回転状頭皮の存在と脂漏・油性光沢・湿疹・痤瘡との間に強い相関が認められた。脳回転状頭皮の形成に脂腺増殖刺激が関与している可能性が示唆されたとともに、Pachydermoperiostosis と肥大性骨関節症は発症原因に若干の差があることが示唆された。

### A. 研究目的

Pachydermoperiostosis は太鼓ばち指、長管骨を主とする骨膜性骨肥厚、皮膚肥厚性変化（脳回転状頭皮を含む）を3主徴とする遺伝性疾患である。Touraine により以下の3型により分類され、この分類が現在も用いられている。完全型 complete form: 皮膚肥厚、ばち状指、骨膜性骨肥厚、脳回転状頭皮などのすべての症状を有する。不完全型 incomplete form: 脳回転状頭皮を欠く。初期型: 骨変化が欠如または軽度で皮膚肥厚のみを有する。

一方、肥大性骨関節症は本症と同様の骨、関節症状、バチ指を呈するが脳回転状頭皮を欠くものに対して使われている傾向があるが、その異同については明らかではない。近年肥大性骨関節症の原因遺伝子として第4染色体長腕に位置する NAD(+)-dependent

15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase (HPGD) 遺伝子が同定されたが、未だ本邦で遺伝子変異が明らかにされた症例はない。従って遺伝子解析による診断は現時点では今案である。この両疾患の責任遺伝子が同一ものであるか、異なるものであるかにつき、示唆を与えるため、この2疾患を区別するのに最も使われている脳回転状頭皮に注目し、他の症状との相関関係の有無を検討した。

### B. 研究方法

今回集計された 39 例の中から脳回転状頭皮有記

載されている 20 例と脳回転状頭皮が無いと記載されている 13 例につき他の症状の合併頻度に差があるか、カイ二乗検定にて検討した。

### （倫理面への配慮）

個人情報が含まれないよう配慮した。

### C. 研究結果

1. 脳回転状頭皮とそれ以外の皮膚肥厚（前額部など）との相関

脳回転状頭皮とそれ以外の皮膚肥厚（前額部など）との相関関係を集計した（表 1）。脳回転状頭皮がある症例は 20 例、無い症例は 13 例であるが、脳回転状頭皮とそれ以外の皮膚肥厚の両者が存在する症例が 14 例あるのに対し、脳回転状頭皮があり、他の皮膚肥厚がないものは 1 例のみしかなかった。逆に他の皮膚肥厚があり、脳回転状頭皮が無いものは 9 例も存在した。

2. 脳回転状頭皮とそのほかの症状との相関

脳回転状頭皮と脂漏・痤瘡（表 2）、発熱（表 3）、多汗症（表 4）、関節症状（表 5）、貧血（表 6）、胃十二指腸潰瘍（表 7）につき 2×2 表を作成し、p 値を算出したところ、それぞれ 0.00027、0.480、0.590、0.515、0.643、0.736 であり、脂漏・痤瘡との相関が強いことが明らかとなった。またそのほかの症状とは相関しないことが明らかとなった。