

201024229A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

肥厚性皮膚骨膜炎における遺伝子診断と  
生化学的検査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に関する研究

平成22年度総括・分担研究報告書

平成23年（2011年）3月

研究代表者

新関 寛徳

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

肥厚性皮膚骨膜症における遺伝子診断と  
生化学的検査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に関する研究

平成22年度総括・分担研究報告書

平成23年（2011年）3月

研究代表者

新関 寛徳

## 目次

I. 平成22年度構成員名簿	1
II. 総括研究報告	
平成22年度総括研究報告	3
新関寛徳 (国立成育医療研究センター皮膚科)	
III. 分担研究報告	
<b>Pachydermoperiostosis の全国疫学調査1次調査結果</b>	19
新関寛徳 (国立成育医療研究センター皮膚科)	
<b>Pachydermoperiostosis における頭部脳回転様皮膚の発生機序に関する病理組織学的検討 一その1</b>	27
石河 晃 (東邦大学医学部皮膚科学)	
<b>Pachydermoperiostosis における頭部脳回転様皮膚の発生機序に関する病理組織学的検討 一その2 続発性脳回転状皮膚との比較検討</b>	40
石河 晃 (東邦大学医学部皮膚科学)	
<b>Pachydermoperiostosis 患者皮膚生検組織からの HPGD 遺伝子変異検出の試み</b>	50
奥山虎之 (国立成育医療研究センター臨床検査部)	
<b>Pachydermoperiostosis における PGE2 上昇の特異性に関する知見</b>	57
椛島健治 (京都大学皮膚科)	
<b>本邦および英語原著論文の集計による手術治療の評価</b>	61
桑原理充 (奈良県立医科大学皮膚科、形成外科)	
<b>本邦および英語原著論文による整形外科治療の評価</b>	64
関 敦仁 (国立成育医療研究センター整形外科)	
IV. 平成22年度研究成果に関する刊行一覧	67
V. 平成22年度第1回班会議プログラム・抄録	71
VI. 研究成果の刊行物・別冊	81



[ I ]

平成 2 2 年度構成員名簿

「肥厚性皮膚骨膜炎における遺伝子診断と生化学的検査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に関する研究」班

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研 究 代 表 者	新関 寛徳	国立成育医療研究センター皮膚科	医 長
研 究 分 担 者	奥山 虎之 関 敦仁 石河 晃 椛島健治 桑原理充	国立成育医療研究センター臨床検査部 国立成育医療研究センター整形外科 東邦大学医学部皮膚科学 京都大学医学部皮膚科 奈良県立医科大学皮膚科・形成外科	部 長 医 長 教 授 准教授 講 師
研 究 協 力 者	十字琢夫	独立行政法人国立病院機構相模原病院整形外科	医 長



[ II ]

総括研究報告

## 肥厚性皮膚骨膜炎における遺伝子診断と生化学的検査を踏まえた 新しい病型分類の提言と既存治療法の再評価に関する研究

研究代表者 新関寛徳 国立成育医療研究センター皮膚科医長

### 研究要旨

当該研究班の目的は Pachydermoperiostosis (PDP、肥厚性皮膚骨膜炎) の病型分類について、遺伝子診断や生化学検査を導入することにより再検討を行ない、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である。第2年度では当該疾患では本邦初めて第一次全国調査を実施し、推定患者数 42.9 であった。2次調査に向けてのアンケート用紙も作成し、倫理審査申請を準備中である。1次調査で使用した資料は一般向けに再編集し、ホームページに収録した。当該研究班で渉猟した皮膚病理組織に特殊染色を交えて再検討し、不全型症例でも完全型症例と共通の変化を確認した。外傷性頭部脳回転様皮膚を報告し、PDP 組織との相違を検討した。遺伝子診断では昨年度までの直接塩基配列決定法で検出できない欠失を確認する2種類の方法を確立した。生化学検査では、当該疾患以外でも PGE2 高値を示す症例を確認した。再分類後の治療法の検討に向け、完全型の形成外科的治療、不全型で頻度の高い関節炎についての文献レビューを試みた。最終年度は2次調査を実施し、症例の確保とともに新規原因遺伝子発見を目指したい。

### 共同研究者

奥山 虎之(国立成育医療研究センター臨床検査部)

関 敦仁(国立成育医療研究センター整形外科)

石河 晃(東邦大学医学部皮膚科・教授)

栂島健治(京都大学医学部皮膚科・准教授)

桑原理充(奈良県立医科大学皮膚科形成外科・講師)

十字琢夫(国立病院機構相模原病院整形外科)

検にて採取した病理標本の特殊染色による詳細な検討(石河、新関、栂島、桑原)。

3) PDP 症例において HPGD 遺伝子変異をさらに検討する(奥山、新関)。

4) 不全型 PDP に特徴的な関節症状の治療に関する文献的に明らかにし、アンケート調査に反映させる(関、十字)。

完全型 PDP にみられる脳回転様皮膚の形成外科的(整容的)治療法について文献レビューする(桑原)。

### 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。

昨年度において、全国調査に向け、疾患概念や合併症の文献調査を行い、ホームページを立ち上げた。

本年度活動目標は以下のとおりである。

1) 全国調査(1次)の実施と全国調査(2次)の準備(新関、関、石河、栂島、桑原、十字)。

2) 完全型 PDP における病態を解明するために皮膚生

### B. 研究方法

1) 全国調査(1次)の実施と全国調査(2次)の準備

2010年10月に患者数推計のための1次調査を実施した。送付する医療機関は、疾患の特殊性を鑑み、病床規模が大きな病院に集まると仮定し、全国臨床研修病院一覧(<http://guide.pmet.jp/web2011/index.html>)より、専門医が常勤する皮膚科、整形外科、形成外科および臨床研修病院一覧に掲載されていない全国大学施設上記3科を含め、皮膚科 516 件、整形外科 713 件、形成外科

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
総括研究報告書

312 件に送付した。1 次調査で得られた報告患者数をもとに未回答施設を考慮した推計患者数を算出した。

2 次調査のアンケート内容を作成した。質問項目は、昨年度文献調査で明らかになった完全型・不全型を特徴づける症状を中心に構成した。

#### 2) 病理組織学的検討

昨年度までに班員が症例報告を行った症例 1)–5) および未発表 1 例の 6 例 8 標本および年齢・部位一致対照群 3 例について検討した。ヘマトキシリンエオジン (HE) 染色、エラスティカワンギーソン (EVG) 染色、アルシアンブルー (Alb) 染色、上皮細胞膜抗原 (EMA) 染色、Ki-67 染色を施行した。

#### 3) 遺伝子診断と生化学的検査

Comparative Genomic Hybridization (GH) array 法により、HPGD 遺伝子領域のエクソン単位の欠失の有無を検証した。プローブは、HPGD 遺伝子配列とその上流・下流 10 kbp 以内に設置された Agilent 社プローブおよび新たに設計したタイリングプローブにより上記領域内のプローブを網羅した。設計したプローブは、4x44K DNA マイクロアレイ上に搭載した。DNA の断片化、ハイブリダイゼーション、スキャンによる画像読取と数値化を行い重複、欠失を解析した。Reference には HapMap の DNA (NA19000:男性)を用いた。

皮膚生検組織からは RNA を抽出し、RT-PCR 法により cDNA が得られた。エクソン内にプライマーを設定し、直接塩基配列決定法により変異の検索を行った。

血中、尿中 Prostaglandin E2 濃度は、採取した血清、新鮮尿を一旦 -20℃ で凍結、保存し、測定前に解凍した。おのおの原液と 10 倍希釈にて ELISA Kit (Prostaglandin E2 Kit-Monoclonal, Cayman Chemical, USA) により測定した。

#### 4) 文献レビュー

Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) においてキーワード検索により文献 (形成外科的手術療法 20 件、整形外科治療 8 件) を抽出し、治療法、効果のレビューを行った。

#### (倫理面への配慮)

遺伝子診断および生化学的検査の実施に際しては、ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針 (H17.6.29)、臨床

研究に関する倫理指針 (H20.7.31)、を遵守し、国立成育医療センター倫理審査において承認を受けた。

#### C. 研究結果

##### 1) 全国調査 (1 次) の実施と全国調査 (2 次) の準備

患者ありと回答があった施設は 23 件であったが、そのうち 3 件では 1 施設で 2 例の患者数の報告があり、患者数の総計は 26 名であり、推定患者数は 42.9 名であった。

2 次調査のアンケート内容を作成した。質問項目は、新規が原案を作成し、2010 年 10 月 16 日の班会議において出席者により検討された (資料 1)。国立成育医療研究センター倫理審査において承認後、1 次調査で回答のあった施設に発送予定である。

1 次調査に用いた疾患概念や合併症のまとめを患者・一般向けに編集し、ホームページ上に公開した (<http://www.pdp-irp.org/>)。

##### 2) 皮膚病理組織の検討

完全型でみられる著明な皮膚肥厚を形成する病理所見として、脂腺の増殖、ムチン沈着、浮腫、汗腺増殖、線維化が種々の程度で認められた。一方、不全型では皮膚病理組織変化に乏しいが、真皮浅層に浮腫、ムチン沈着を伴う部位があり、その部に一致して弾力線維の減少がみられるなど、完全型と共通する所見が得られた。

今回、PDP の病態を考察する上で、外傷による続発性脳回転状皮膚を報告した。原因として鉗子分娩、異物肉芽腫が報告されているが、交通外傷後は初の症例である。組織所見として脂腺の著明な増殖・毛包周囲の同心円状の線維化・弾力線維の減少は特徴的であった。

##### 3) 遺伝子診断と生化学的検査

HPGD 遺伝子の CGH array 解析、mRNA (コーディング領域および 3' 非コーディング領域) の RT-PCR を行った。完全型 PDP 患者 1 例では明らかな欠失はみいだされなかった。

生化学的検査を新規 1 例で行い、高値であることが判明したが、3 主徴をみたさなかった。したがって、生化学的検査のみで確定診断するべきではないことが確認できた (椋島の項参照)。



#### 4) 文献レビュー(形成外科領域)

本邦症例過去 21 年間の原著論文および Pubmed による英文論文の検索した 20 例の PDP に対して手術を行った症例、および PDP ではない脳回転状皮膚に対して手術を行った 15 例の臨床情報を集計した。

この二群は臨床症状は似ているものの、皺の成因に違いがある可能性が高く、手術方法も異なったアプローチを取る必要があるのではないかと考えられた。

#### 5) 文献レビュー(整形外科領域)

本邦症例過去 21 年間の原著論文および Pubmed による英文論文の検索した 8 例の PDP 骨関節痛治療例の臨床情報をまとめた。

現時点では、ビスフォスフォネート製剤による骨関節痛の治療が推奨される。

### D. 考察

#### 1) 全国調査(1次)の実施と全国調査(2次)の準備

本調査により、今まで明らかではなかった全国推定患者数をはじめて調査することができた。患者数 42.9 は、過去 22 年(1989 年から 2010 年)の原著報告症例数 44 例なので、推定値とはいえ、現状を把握している数字と考えている。「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル」(1)では、患者数把握において、病床数ごとの集計を行い推定する方法を推奨しているが、疾患の性質を鑑み、診断に至るには病床数よりも専門医の存在が重要と考えて抽出病院を工夫した次第である。

#### 2) 皮膚病理組織の検討

昨年度の文献調査で、完全型に頻度が多く記載される所見として、脂漏、油性光沢、湿疹、痤瘡がある。これらの症状と今回明らかになった病理学的変化は一致するものであり、皮膚の肥厚が発生する機序として脂腺・汗腺の上皮系である皮膚付属器の増殖と、膠原線維の増生と弾力線維の消失という間葉系の変化があいまって特異な臨床像を形成すると考えられた。今後遺伝子異常、シグナル伝達機構との関連を考えるにあたり、疾患発生機序に示唆を与えることができたと考えられる。

外傷による続発性脳回転状皮膚の組織所見は PDP の顔面皮膚と共通する組織所見であり、脂腺増殖および周囲の線維化は PDP における脳回転状皮膚の一因である可

能性が示唆された。PDP の頭部脳回転状皮膚の完成像は毛包・脂腺系の萎縮・ムチン沈着を伴い、脳回転状皮膚の成因についてはさらなる検討を要する。

#### 3) 遺伝子診断と生化学的検査

今回検討した症例は昨年度の検討で、PGE2 が高値であった症例である。直接塩基配列決定では検出できない大きな欠損の可能性を昨年どの検索では否定できなかったため、今回は 2 種類の方法で検討したが異常は見いだされなかった。今後は、機能的に PGE2 分解経路に働く遺伝子などが、第 2 の(未知の)原因遺伝子として考えられる。最終年度はエクソーム法を用いてゲノムを網羅的に探索する予定であり、現在共同研究施設の倫理審査中である。

#### 4) 文献レビュー(形成外科領域)

今年度は、PDP ではない頭部脳回転状皮膚の症例も検討した。PDP に比べ、一般的な皺を伸ばす術式で良好な成績を得ていることがわかった。一方 PDP では一般的な方法(病変部より遠隔切除で皺を引っ張る方法ではうまく皺が伸びず、皺の直接切除を余儀なくされている報告がめだった。皺の直接切除は傷が比較的多く残る方法であり、異例な方法と言って良い。

#### 5) 文献レビュー(整形外科領域)

PDP に最も頻度の多い整形外科的症状は骨関節痛である。ビスフォスフォネート製剤は pamidronate とともに有効性を支持する文献が近年増えており、現在のところ骨関節痛の改善にもっとも期待できる薬物療法といえる。抗エストロゲン薬の tamoxifen も有効との報告が 2 件あるが、作用機序も含めてなお検討が必要と考える。また、痛風治療薬の colchicine は 1992 年の文献以降その有効性が支持されておらず、効果が期待されないと考える。また、本疾患に伴う関節炎に対しては抗リウマチ生物学的製剤が有効であったとの報告から、関節炎が重度となった場合は合併症に十分注意しながら投与を試みても良いと考える。

### E. 結論

本邦では初の PDP 全国調査(1次)を終了し、推定患者数は過去 20 余年の原著報告数と一致した。全国 2 次調査の準備として、アンケート項目、確定診断支援のための遺伝子診断、生化学的検査法、皮膚病理検査

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
総括研究報告書

が整備された。以上により症例を蓄積することにより原因遺伝子発見に繋がると考えられる。

<引用文献>

- 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、椛島健治：肥厚性皮膚骨膜炎の1例、臨床皮膚 64:751-53, 2010
- 2)種瀬啓士、若林亜希子、山本晃三、宮川俊一、今西智之：完全型 Pachydermoperiostosis の1例。臨床皮膚 64(3): 221-224, 2010
- 3)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 日本形成外科会誌 24 : 548-553, 2004
- 4)Kabashima K, Sakabe JI, Yoshiki R, Tabata Y, Kohno K, Tokura Y. Involvement of Wnt signaling in dermal fibroblasts. Am J Pathol 176(2): 721-32, 2010
- 5) 吉岡学、小林美和、戸倉新樹：西日本皮膚科 67(4):317-18, 2005

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

英語論文

1. Hayashi S, Okuyama T, 他 26 名 : Clinical application of array-based comparative genomic hybridization by two-stage screening for 536 patients with mental retardation and multiple congenital anomalies. J Hum Genet 56:110-24, 2011
2. Furukawa Y, Hamaguchi A, Nozaki I, Iizuka T, Sasagawa T, Shima Y, Demura S, Murakami H, Kawahara N, Okuyama T, Iwasa K, Yamada M: Cervical pachymeningeal hypertrophy as the initial and cardinal manifestation of mucopolysaccharidosis type I in monozygotic twins with a novel mutation in the alpha-L-iduronidase gene. J Neurol Sci 302(1-2): 121-5, 2011
3. Tanese K, Sato T, Ishiko A: Malignant eccrine spiradenoma: case report and review of the literature, including 15 Japanese cases. Clin Exp Dermatol 35: 51-55, 2010
4. Keiji Tanese, Mariko Fukuma, Akira Ishiko, Michiie Sakamoto: Endothelin-2 is upregulated in basal cell carcinoma under control of Hedgehog signaling pathway. Biochem Bioph Res Com 391(1), 486-491, 2010
5. 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(3), 308-316, 2010
6. Koji Nishifuji, Atsushi Shimizu, Akira Ishiko, Toshiroh Iwasaki, Masayuki Amagai: Removal of amino-terminal extracellular domains of desmoglein 1 by staphylococcal exfoliative toxin is sufficient to initiate epidermal blister formation. J Dermatol Sci Sep;59(3):184-191, 2010
7. Takeshi Ouchi, Mai Tamura, Shuhei Nishimoto, Tomotaka Sato, Akira Ishiko: A case of Blastomycosis-like pyoderma caused by mixed infection of Staphylococcus epidermidis and Trichophyton rubrum. Am J Dermatopathol (in press DOI: 10.1097/DAD.0b013e3181e5dfd7)
8. M. Kouno, R. Ko, A. Shimizu, T. Ouchi, K. Sueoka, T. Masunaga and A. Ishiko: A Japanese Specific Recurrent Mutation and A Novel Splice Site Mutation in the LAMC2 Gene Identified in two Japanese Families with Herlitz Junctional Epidermolysis Bullosa. Clin Exp Dermatol (in press Article first published online : 24 DEC 2010, DOI: 10.1111/j.1365-2230.2010.03982.x)
9. Kamo M, Ohyama M\*, Kosaki K, Amagai M, Ebihara T, Nakayama J, Ishiko A: Ichthyosis follicularis, alopecia, and photophobia (IFAP) syndrome: a case report and a pathological insight into pilosebaceous anomaly. Am J Dermatopathol (in press DOI:

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
総括研究報告書

- 10.1097/DAD.0b013e3181e8b562)
10. Hattori K, Nishikawa M, Watcharanurak K, Ikoma A, Kabashima K, Toyota H, Takahashi Y, Takahashi R, Watanabe Y, Takakura Y. 2010. Sustained exogenous expression of therapeutic levels of IFN- $\gamma$  ameliorates atopic dermatitis in NC/Nga mice via Th1 polarization. *J Immunol* 184: 2729-35
  11. Honda T, Nakajima S, Egawa G, Ogasawara K, Malissen B, Miyachi Y, Kabashima K. 2010. Compensatory role of Langerhans cells and langerin-positive dermal dendritic cells in the sensitization phase of murine contact hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 125: 1154-6 e2
  12. Nakahigashi K, Kabashima K, Ikoma A, Verkman AS, Miyachi Y, Hara-Chikuma M. 2010 (in press). Upregulation of Aquaporin-3 Is Involved in Keratinocyte Proliferation and Epidermal Hyperplasia. *J Invest Dermatol*
  13. Honda T, Otsuka A, Tanizaki H, Minegaki Y, Nagao K, Waldmann H, Tomura M, Hori S, Miyachi Y, Kabashima K. 2010 (in press). Enhanced murine contact hypersensitivity by depletion of endogenous regulatory T cells in the sensitization phase. *J Dermatol Sci*
  14. Yoshiaki R, Kabashima K, Sakabe J, Sugita K, Bito T, Nakamura M, Malissen B, Tokura Y. 2010. The mandatory role of IL-10-producing and OX40 ligand-expressing mature Langerhans cells in local UVB-induced immunosuppression. *J Immunol* 184: 5670-7
  15. Tomura M, Honda T, Tanizaki H, Otsuka A, Egawa G, Tokura Y, Waldmann H, Hori S, Cyster JG, Watanabe T, Miyachi Y, Kanagawa O, Kabashima K. 2010. Activated regulatory T cells are the major T cell type emigrating from the skin during a cutaneous immune response in mice. *J Clin Invest* 120: 883-93
  16. Tanizaki H, Egawa G, Inaba K, Honda T, Nakajima S, Moniaga CS, Otsuka A, Ishizaki T, Tomura M, Watanabe T, Miyachi Y, Narumiya S, Okada T, Kabashima K. 2010. Rho-mDial pathway is required for adhesion, migration, and T-cell stimulation in dendritic cells. *Blood* 116: 5875-84
  17. Sugita K, Kabashima K, Yoshiaki R, Ikenouchi-Sugita A, Tsutsui M, Nakamura J, Yanagihara N, Tokura Y. 2010. Inducible nitric oxide synthase downmodulates contact hypersensitivity by suppressing dendritic cell migration and survival. *J Invest Dermatol* 130: 464-71
  18. Sugita K, Kabashima K, Sakabe J, Yoshiaki R, Tanizaki H, Tokura Y. 2010. FTY720 regulates bone marrow egress of eosinophils and modulates late-phase skin reaction in mice. *Am J Pathol* 177: 1881-7
  19. Nakajima S, Honda T, Sakata D, Egawa G, Tanizaki H, Otsuka A, Moniaga CS, Watanabe T, Miyachi Y, Narumiya S, Kabashima K. 2010. Prostaglandin I<sub>2</sub>-IP signaling promotes Th1 differentiation in a mouse model of contact hypersensitivity. *J Immunol* 184: 5595-603
  20. Mori T, Ishida K, Mukumoto S, Yamada Y, Imokawa G, Kabashima K, Kobayashi M, Bito T, Nakamura M, Ogasawara K, Tokura Y. 2010. Comparison of skin barrier function and sensory nerve electric current perception threshold between IgE-high extrinsic and IgE-normal intrinsic types of atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 162: 83-90
  21. Moniaga CS, Egawa G, Kawasaki H, Hara-Chikuma M, Honda T, Tanizaki H, Nakajima S, Otsuka A, Matsuoka H, Kubo A, Sakabe J, Tokura Y, Miyachi Y, Amagai M, Kabashima K. 2010. Flaky tail mouse denotes human atopic dermatitis in the steady state and by topical application with *Dermatophagoides pteronyssinus* extract. *Am J Pathol* 176: 2385-93
  22. Kambe N, Longley BJ, Miyachi Y, Kabashima K. 2010. KIT Masters Mast Cells in Kids, Too. *J Invest Dermatol* 130: 648-50
  23. Keisuke Morimoto, Eri Manago, Hiroshi Iioka, Hideo Asada, Chiyo Nakagawa, Keiichi Mikasa, Shigeki Taniguchi, Masamitsu Kuwahara:



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
総括研究報告書

Rare Complication after Stripping Operation : A  
Case Report of Mycobacterium Abscessus Infection.  
Ann Vascular Diseases 3: 232-235, 2010

日本語論文

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：肥厚性皮膚骨膜炎の1例。臨床皮膚科 64: 751-54, 2010
  2. 野崎 誠、佐々木りか子、土井亜希子、重松由紀子、久保田雅也、関 敦仁、東 範行、小崎里華、新関寛徳：小児期のレックリングハウゼン病患者は初診時に何割が確定診断できるか？日本レックリングハウゼン病学会雑誌、印刷中
  3. 奥山虎之：ライソゾーム病の診断：わが国のライソゾーム病の病因、病態、診断、治療、血液フロンティア 20: 561-64, 2010
  4. 池上博泰、丹治敦、堀内行雄、高山真一郎、関敦仁、中村俊康、桃原茂樹、戸山芳昭：K-NOW 人工関節の特徴と臨床成績 関節外科 29:281-89, 2010
  5. 西本和代、船越建、橋本玲奈、齋藤昌孝、谷川瑛子、大山学、石河晃：左鼠径部に生じた後天性嚢胞状リンパ管腫の1例 臨床皮膚科 64(4)：315-318, 2010.04
  6. 石河 晃：MBDerma「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 MB Derma 164: 204-211, 2010
  7. 松本悠子、安岡英美、加茂真理子、大内健嗣、石河 晃、石井則久、天谷雅行：顔面神経麻痺をとものつた多菌型 Hansen 病の1例 臨床皮膚科 64(4)：387-341, 2010
  8. 大内健嗣、船越建、谷川瑛子、小堀有史、夏賀健、秋山真志、石河晃：筋ジストロフィー型単純型表皮水疱症の1例 日本小児皮膚科学会雑誌 29(1):43-48, 2010.05
  9. 大内健嗣、石河 晃：知っておきたい基礎用語 プレクチン(解説) 日本小児皮膚科学会雑誌 29(1):63-64, 2010.05
  10. 松本悠子、吉田和恵、久保亮治、石井健、天谷雅行、石河晃：2 回の生検により診断確定に至った Duhring 疱疹状皮膚炎の1例 臨床皮膚科 64(7): 464-467, 2010.06
  11. 石河 晃：皮膚疾患 遺伝子診療学(第2版)——遺伝子診断の進歩とゲノム治療の展望 日本臨床増刊号 68 suppl 8:428-433. 2010.8
  12. 角田和之、加藤 伸、大内健嗣、石河 晃：口腔粘膜に生じた白色海綿状母斑 皮膚病診療 32(9): 955-958, 2010
  13. 伊藤路子、青木見佳子、池田麻純、又吉武光、片山美玲、西澤善樹、石河 晃、川名誠司：出生時より重篤な皮膚症状を呈した水疱型魚鱗癬様紅皮症の1例 日本小児皮膚科学会雑誌 29(2): 109-113, 2010
  14. 石河 晃：知っておきたい基礎用語 表皮基底膜部接着関連分子について 日本小児皮膚科学会雑誌 29(2): 145, 2010
  15. 齋藤 京、田村梨沙、吉田和恵、石河 晃：Nuchal type fibroma の1例。臨床皮膚科 65(1): 31-34, 2011
- ## 2. 学会発表
1. 野崎誠、新関寛徳、幸田 太、重松由紀子、定平知江子、宮寄 治、小林由典、北野良博、小崎里華：Lenz-Majewski 症候群と診断した1例 第34回小児皮膚科学会学術大会、松山市、2010.7.3-4
  2. 野崎 誠、佐々木りか子、土井亜希子、重松由紀、久保田雅也、関 敦仁、東 範行、小崎里華、新関寛徳：小児のレックリングハウゼン病は初診時に何割が確定診断できるか？第2回 日本レックリングハウゼン病学会学術大会、東京、2010.11.14
  3. 野崎誠、佐々木りか子、土井亜希子、重松由紀子、松岡健太郎、中川温子、山本一哉、秋山真志、新関寛徳：ケラチン 10 遺伝子変異を確認した表皮融解性魚鱗癬の一例、第74回日本皮膚科学会東京支部学術大会、東京、2011.2.12
  4. 関敦仁、高山真一郎、日下部浩、高木岳彦、宮崎馨、佐々木康介：肥厚性皮膚骨膜炎の関節症状に関する文献的考察。第21回日本小児整形外科学会、松山、2010. 11
  5. Seki A, Takagi T, Morisawa Y, Miyazaki K, Sasaki K, Takayama S: A new osteotomy for

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
総括研究報告書

- Madelung deformity, 11<sup>th</sup> Triennial Congress of the International Federation of Society of the Hand, Seoul 2010 Nov.
6. 関敦仁, 高山真一郎, 細見僚, 斎藤治和, 森澤 妥: Madelug 変形に対する矯正骨切り術の工夫, 第 53 回日本手の外科学会学術集会, 新潟 2010. 4
  7. K Kabashima. Role of T cell subsets in the development of atopic dermatitis. LIAI Immunology Symposium, Tokyo, Dec. 2010
  8. K Kabashima. Helper T cell subsets in atopic eczema. New Trends in Allergy VII and 6<sup>th</sup> Georg Rajka Symposium. In Munich, Germany, July 2010
  9. K Kabashima. Recent advances in the mechanism of contact dermatitis. The 28<sup>th</sup> Annual meeting of the Korean Society for Contact Dermatitis and Skin. Seoul, Korea, June 2010
  10. 甲田とも, 高江雄二郎, 足立剛也, 大内健嗣, 谷川 瑛子, 石河 晃, 大山学, 海老原全: 眼窩内容物除去術を行った眼部悪性黒色腫の 2 例 第 109 回日本皮膚科学会総会 2010.4.16-18 大阪
  11. 樋口哲也, 吉田正己, 石河 晃, 中野創, 澤村大輔: 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
  12. 田村 舞, 川崎 洋, 定平知江子, 桜岡浩一, 石河 晃, 谷川瑛子, 米谷真理, 谷合美樹, 前大初美, 鈴木和子, 徳永秀明, 松浦恵子, 渡辺賢治, 海老原全: 当院におけるアトピー性皮膚炎患者への生活指導の実践 第 26 回日本臨床皮膚科医会臨床学術大会 2010.5.29-30 東京
  13. 栗原佑一, 橋本玲奈, 大山学, 海老原全, 天谷雅行, 石河 晃: 骨低形成、脂肪萎縮を伴った Becker nevus syndrome の 1 例 第 832 回日本皮膚科学会東京地方会 2010.6.19 東京
  14. 清水篤, 生駒忍, 永田雅彦, 村山信雄, 志村良治, 石河 晃: ニホンザルのエーラス・ダロス症候群の 1 例 第 37 回皮膚かたち研究学会 2010.7.25 東京
  15. 宮本樹里亜, 谷川瑛子, 亀山香織, 石河 晃: Nephrogenic systemic fibrosis における鉄染色の検討 第 37 回皮膚かたち研究学会 2010.7.25 東京
  16. 宇賀允悠, 角田和之, 加藤申, 小高利絵, 大内健嗣, 石河 晃, 中川種昭, 永井哲夫: ケラチン 13 遺伝子変異により生じた白色海綿状母斑の 1 例 大 20 回日本口腔粘膜学会総会 2010.7.31-8.1 大阪
  17. 橋本玲奈, 大内健嗣, 川島皓, 高江雄二郎, 石河 晃, 布袋祐子, 陳科栄: 両腋窩、左乳輪、外陰部の多発性の紅斑 第 26 回日本皮膚病理組織学会 2010.7.24 東京
  18. 本村緩奈, 関東裕美, 石河 晃, 吉原尚子, 吉原克則, 寺島史明, 木原美和: 細菌性髄膜炎に続発した電撃性紫斑の 1 例 第 832 回日本皮膚科学会東京地方会 2010.9.11 東京
  19. 中村元泰, 江野澤佳代, 関東裕美, 石河 晃: 皮膚原発未分化大細胞リンパ腫の 1 例 第 833 回日本皮膚科学会東京地方会 2010.11.20 東京
  20. 本村緩奈, 橋本由起, 関東裕美, 石河 晃, 金澤真作: 炎症性乳がんの 1 例 第 834 回日本皮膚科学会東京地方会 2010.12.18 東京
  21. 滝澤佐和, 渡辺哲郎, 関東裕美, 石河 晃: 右上腕に生じた色素沈着型エクリン汗孔腫の 1 例 第 835 回日本皮膚科学会東京地方会 2011.1.15 東京
  22. 伊藤崇, 中村元泰, 関東裕美, 石河 晃: 測定に生じた clear cell hidradenoma の 1 例 第 835 回日本皮膚科学会東京地方会 2011.1.15 東京
  23. 吉田憲司, 中村元泰, 関東裕美, 石河 晃, 荻原護久, 林健: 左中指熱傷瘢痕に生じた基底細胞癌の 1 例 第 74 回日本皮膚科学会東京支部総会 2010.2.11-12 東京
  24. 関東裕美, 吉田憲司, 福田裕子, 江野澤佳代, 鷺崎久美子, 石河 晃: 金属による全身性接触皮膚炎と考えた 1 例 第 74 回日本皮膚科学会東京支部総会 2010.2.11-12 東京
- H. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む。)該当なし。
1. 特許取得
  2. 実用新案登録
  3. その他

資料 1

<貴院患者コード> \_\_\_\_\_

<疾患概念>

主症状

太鼓ばち状指（ばち指）	あり（発症____歳頃、不明）、 なし、 不明 進行性・活動性の有無（あり、なし）
長管骨を主とする骨膜性骨肥厚	あり（診断____歳頃、不明）、 なし、 不明 進行性・活動性の有無（あり、なし）
皮膚肥厚性変化	あり、 なし、 不明 進行性・活動性の有無（あり、なし）
皮膚肥厚性変化ありの場合：	歳頃から、 不明 進行性・活動性の有無（あり、なし）
頭部脳回転状皮膚	あり（発症____歳頃、不明）、 なし、 不明 進行性・活動性の有無（あり、なし）

<家族歴>複数回答可

家族で同症または、疑いのある方はいますか？ はい、 いいえ、 不明

続柄 父、母、兄、弟、姉、妹、 その他（続柄を記入： \_\_\_\_\_）

今回貴施設の患者として、調査票に記載予定ですか？ はい（貴院患者コード \_\_\_\_\_）、  
いいえ（理由：貴院以外に通院、  
死亡、 そのほか）



<皮膚症状について>

顔面の脂漏、油性光沢	あり（発症 _____ 歳頃）、 なし 、 不明 進行性・活動性の有無（あり、なし）
ざ瘡	あり（発症 _____ 歳頃）、 なし 、 不明 進行性・活動性の有無（あり、なし）
脂漏性湿疹	あり（発症 _____ 歳頃）、 なし 、 不明 進行性・活動性の有無（あり、なし）
手足の多汗症	あり（発症 _____ 歳頃）、 なし 、 不明 進行性・活動性の有無（あり、なし）
皮膚肥厚部位の生検病理	あり（ _____ 歳）、 なし あり、の方:部位( _____ )
病理所見	( 脂腺の増生、ムチン沈着、線維化 その他記入してください

<原因不明の発熱>

あり（発症 _____ 歳頃）、 なし 、 不明
あり、の方:検査所見 血沈 mm(1時間値)
CRP mg/dl
進行性・活動性の有無（あり、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）  
総括研究報告書

<関節症状について>

関節の腫脹	あり（発症 _____ 歳頃）、 なし 、 不明 あり、の方：部位（ _____ ） 進行性・活動性の有無（あり、なし）
正座ができますか	はい 、 いいえ（ _____ 歳頃から）、不明
骨折歴	あり（ _____ 歳頃）、 なし
関節の痛み	あり（発症 _____ 歳頃）、 なし 、 不明 ありの方（ 安静時、運動時、不明 ） 進行性・活動性の有無（あり、なし）
関節水腫	あり（発症 _____ 歳頃）、 なし 、 不明 あり、の方：部位（ _____ ） 進行性・活動性の有無（あり、なし）
関節の熱感	あり（発症 _____ 歳頃）、 なし 、 不明 あり、の方：部位（ _____ ） あり、の方：診断法（ _____ ） 進行性・活動性の有無（あり、なし）
関節生検	あり（発症 _____ 歳頃）、 なし 、 不明 あり、の方：部位（ _____ ）
関節鏡所見	（記入してください）

<貧血>

あり（発症\_\_\_\_\_歳頃）、なし、不明  
あり、の方：原因（本症、本症以外、不明）  
本症以外の方：病名（\_\_\_\_\_）  
Hb \_\_\_\_\_ Hct \_\_\_\_\_ %  
進行性・活動性の有無（あり、なし）

<胃潰瘍・十二指腸潰瘍>

あり（発症\_\_\_\_\_歳頃）、なし、不明  
あり、の方：検査法：上部消化管造影、内視鏡  
所見：胃粘膜巨大皺壁あり、なし  
その他（\_\_\_\_\_）  
胃がん発症：あり（\_\_\_\_\_歳頃）、なし、不明  
進行性・活動性の有無（あり、なし）

<低カリウム血症・Bartter 症候群>

低カリウム血症、Bartter 症候群

あり（発症\_\_\_\_\_歳頃）、なし、不明  
血清カリウム値 \_\_\_\_\_ mEq/l  
血清レニン値 \_\_\_\_\_ ng/ml/h  
血清 aldosterone \_\_\_\_\_ ng/dl  
血圧 \_\_\_\_\_（収縮期） / \_\_\_\_\_（拡張期）  
進行性・活動性の有無（あり、なし）

<身長・体重>

身長 \_\_\_\_\_ cm  
体重 \_\_\_\_\_ kg



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
総括研究報告書

<精神神経症状>

思考力減退	あり（発症_____歳頃）、 なし 、 不明
自律神経症状	あり（発症_____歳頃）、 なし 、 不明
精神症状	あり（発症_____歳頃）、 なし 、 不明
	診断名（ _____ ）
学習障害	あり（発症_____歳頃）、 なし 、 不明
注意欠陥・多動	あり（発症_____歳頃）、 なし 、 不明
	進行性・活動性の有無（あり、なし）

<その他の症状>

頭蓋骨癒合不全	あり 、 なし 、 不明
	あり、の方：検査法：
動脈管開存	あり 、 なし 、 不明
	あり、の方：手術の有無：あり、なし、不明
女性化乳房	あり（発症_____歳頃）、 なし 、 不明
	進行性・活動性の有無（あり、なし）
粗毛症	あり（発症_____歳頃）、 なし 、 不明
	進行性・活動性の有無（あり、なし）
易疲労性	あり（発症_____歳頃）、 なし 、 不明
	進行性・活動性の有無（あり、なし）
その他（自由記載してください）	



### 3. 胃粘膜症状に対する治療

H2-blocker

あり（\_\_\_\_\_歳頃）、なし

あり、の方：治療効果：著効、有効、不変、悪化

制酸剤

あり（\_\_\_\_\_歳頃）、なし

（あり、の方）治療効果：著効、有効、不変、悪化

鎮痙剤の投与

あり（\_\_\_\_\_歳頃）、なし

あり、の方：治療効果：著効、有効、不変、悪化

その他の治療

\_\_\_\_\_歳頃

薬剤名（\_\_\_\_\_）

治療効果：著効、有効、不変、悪化

### 4. 皮膚肥厚・脳回転状皮膚に対する治療

形成術（除皺術）

あり（\_\_\_\_\_歳頃）、なし

（あり、の方）治療効果：著効、有効、不変、悪化

部位（\_\_\_\_\_）

観察期間（\_\_\_\_\_）

### 5. 脂漏、ざ瘡に対する治療

ミノサイクリン投与

あり（\_\_\_\_\_歳頃）、なし

（あり、の方）治療効果：著効、有効、不変、悪化

ビタミンB2, B6の投与

あり（\_\_\_\_\_歳頃）、なし

（あり、の方）治療効果：著効、有効、不変、悪化