

抗生物質含有外用薬の使用 あり（_____歳頃）、なし
（あり、の方）治療効果：著効、有効、不変、悪化

アダバレンの使用 あり（_____歳頃）、なし
（あり、の方）治療効果：著効、有効、不変、悪化

6. 発熱・全身倦怠感・その他合併症に対する治療

副腎皮質ステロイドの全身投与 あり（_____歳頃）、なし
薬剤名（ _____ ）
（あり、の方）治療効果：著効、有効、不変、悪化
投与量（ _____ mg/kg/day）
投与期間（ _____ ）

<長期にわたる疾患の状況>

発症年齢 _____歳頃、不明

貴施設初診年齢 _____歳

貴診療科初診年齢 _____歳

現在の年齢 _____歳

記載年月日 _____年 _____月 _____日

進行・活動性の病変（自由記載してください）

進行・活動性がない病変（自由記載してください）

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

<過去の学会発表・症例報告論文> あり、なし、準備中

ありの方： 著者名

 題名

 雑誌名

 刊数

 ページ

 ー

 発行年

学会報告の場合：演者名

 題名

 学会名

 発表年月

 年

 月

 発表都市

過去 1989 年以降の本邦論文リストは肥厚性皮膚骨膜症ホームページ (<http://www.pdp-irp.org/>) をご覧
ください。

<メモ>欄外のスペースが足りない場合にお使いください。

[III]

分担研究報告

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

Pachydermoperiostosis の全国疫学調査1次調査結果

研究分担者 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

Pachydermoperiostosis の患者数の推計を行うことを目的に全国多施設を対象に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、3科合計1541件に送付した。882科より返送があり、26例の患者があった。返送率より算定し、本邦ではじめて推定患者数42.9を得た。この数字は過去の原著論文数39例とほぼ同等の数字と考えられ、現状を反映していると考えられた。1次調査により明らかになった患者の存在は、2次調査実施に必須であり、2次調査は患者数に加え臨床疫学像を明らかにすることができると思われた。

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学)

柊島 健治(京都大学医学部皮膚科)

大塚 篤司(京都大学医学部皮膚科)

桑原 理充(奈良県立医科大学皮膚科形成外科)

十字 琢夫(国立病院機構相模原病院整形外科)

宮川 俊一(川崎市立川崎病院皮膚科)

ホームページ(<http://www.pdp-irp.org/>)を立ち上げた。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312件に送付した。送付資料を資料1-3に示す。

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。

(倫理面への配慮)

2次調査内容につき倫理審査を受ける予定である。

A. 研究目的

本調査の目的は全国多施設を対象に1次調査を実施することによりPachydermoperiostosisの患者数の推計を行うことである。1次調査により明らかになった患者の存在は、2次調査実施に必須であり、2次調査は患者数に加え臨床疫学像を明らかにすることができる。

B. 研究方法

本調査は、「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)に準拠して実施された。まず当該研究班において、文献検索を主体として診断補助ツールを目的としたホームページ「肥厚性皮膚骨膜炎

C. 研究結果

表1に1次調査集計結果として、返送数、返送率、推定患者数を示す。患者あり、回答数は23件であったが、そのうち3件で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。

D. 考察

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。なお、今回は受療の期間を限定しなかったが、稀少疾患の場合には、限定した場合とあまり差がないことが知られている。少しでも多くの症例数を把握するために敢えて限定せずに、2次調査で受療期間を調査する予定ある。しかしながら、医師の転勤サイクルを考慮すると、せいぜい2,3年で、担当が変わることが考えられ、その際に定期通院が途絶える可能性を考えるとやはり、今回の結果は直近の2,3年の状況を反映していると思われる。2次調査で確認していく予定である。

E. 結論

Pachydermoperiosis の全国調査(1次)を行い、本邦ではじめて推定患者数42.9を得た。

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、椛島健治：
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

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、宮崎 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

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

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

	発送数 (1次+2次国立大新規) 再送分は含まない	返送		なし		ある		不明数	推定患者数
		返送数 (なし+あり+不明)	返送率	なし数	なし率 (なし数/返送数)	ある数*	ある率 (ある数/返送数)		
皮膚科	516	369	71.5%	355	96.2%	13	3.5%	1	18.2
整形外科	713	322	45.2%	315	97.8%	6	1.9%	0	13.3
形成外科	312	191	61.2%	184	96.3%	7	3.7%	0	11.4
計	1541	882	57.2%	854	96.8%	26	2.9%	1	42.9

表1 Pachydermoperiostosis の全国疫学調査(1次)結果

*3 科とも1施設ずつ2例の患者を持つ施設があるため、患者を有する施設の合計は22施設である。

2010年9月吉日

診療科 責任者様

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」班

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（国立成育医療研究センター臨床検査部部長）
関 敦仁（国立成育医療研究センター整形外科医長）
石河 晃（東邦大学医学部皮膚科教授）
椛島健治（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（独立行政法人国立病院機構相模原病院整形外科医長）

肥厚性皮膚骨膜炎の患者数把握のための全国調査への協力をお願い

拝啓

仲秋の候、時下ますますご清祥の段、お慶び申し上げます。

このたび、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」班により、稀少疾患である肥厚性皮膚骨膜炎の我が国における実態を把握するために全国調査を実施することとなりました。

つきましては、貴診療科における肥厚性皮膚骨膜炎に該当する可能性のある患者の有無を同封の調査票にご記入の上、2010年10月16日までにご返送下さいますようお願い申し上げます。

また、該当する患者がおられない場合も、全国の患者数推計に必要ですので、調査票の、「いいえ」に○をつけ、ご返送ください。ご不明な点がございましたら下記事務局まで問い合わせをお願いします。なお過去20年分の本邦症例について当該研究班でまとめましたので、診療の一助にいただければ幸甚です（<http://www.pdp-irp.org/>）。

ご多忙のところ大変恐縮ですが、ご協力のほど何卒よろしくお願い申し上げます。

敬具

全国調査事務局

〒157-8535 東京都世田谷区大蔵2-10-1

国立成育医療研究センター皮膚科（担当：新関寛徳）

niizeki-h@ncchd.go.jp

肥厚性皮膚骨膜炎ホームページ：<http://www.pdp-irp.org/>

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

参考資料2

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」班
全国臨床疫学調査（一次調査）

肥厚性皮膚骨膜炎肥厚症（完全型、不全型、初期型）
または原発性肥大性骨関節症およびそれらの疑い例が、これまで貴診療科に通院していたことが、

ある、ない

（どちらかに○をつけてください）

例

施設名	
部署	皮膚科、整形外科、形成外科、 その他（ ）
記入者氏名	
メールアドレス	
FAX番号	
電話番号	

参考資料 3

肥厚性皮膚骨膜炎

MIM#259100

＜同義語、関連疾患＞

Pachydermoperiostosis (PDP)

Touraine-Solente-Gole syndrome

Primary hypertrophic osteoarthropathy

Cranioosteoarthropathy, Curarrino idiopathic osteoarthropathy

(CIO; juvenile incomplete PDP with eczema and wide cranial sutures)

＜患者数＞

不明。本邦における報告例は2008年12月までにおよそ220例におよぶ。概算で年4-5例の報告ということになる。

＜疾患概念＞

肥厚性皮膚骨膜炎(pachydermoperiostosis, PDP)は、太鼓ばち状指（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主徴とする疾患である。当該課題では一次性を扱うが、2次性は肺がんなどの胸腔内疾患によるものも多く、肥大性骨膜炎 hypertrophic osteoarthropathy と称することが多い。

1868年、Friedreich¹⁾が、3徴を有する症例を最初に記載した。その後、種々の名称で報告されてきた当該疾患は1935年Touraineら²⁾によって本症の概念が明らかにされ、Touraine-Solente-Gole症候群と呼ばれるようになった。現在ではVague³⁾の提唱したpachydermoperiostosisの名称が一般によく用いられている。

＜原因とその解明状態＞

2008年原因遺伝子が同定されるまでは原因不明の疾患であった。Uppalら⁴⁾は、パキスタン人血族結婚家系から、染色体上に遺伝マーカーが完全一致する領域を見出し、最終的に第4染色体長腕に位置するNAD(+)-dependent 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase 遺伝子に変異を見出した。当該遺伝子はプロスタグランジン E2 の分解酵素であり、その欠損により患者には過剰のPGE2が残存し尿中に排泄される。驚くべきことにこの家系の変異はheterozygoteの症例でも発症しており、homozygoteになると重症化するsemi-dominant 遺伝形式であることが明らかになった。彼らは、ポーランド人家系も解析し、遺伝形式が常染色体劣性遺伝形式である変異(heterozygoteは保因者)も同時に報告している。

上記のsemi-dominantな遺伝形式は当該疾患の遺伝形式において推定不能例が多数存在することをよく説明している。また、PDPが同一原因遺伝子による2つの遺伝形式が存在する疾患であることも証明している。

しかし、この発見によっても本邦の当該疾患での男女比15:1⁵⁾という大きな差は説明不能である。驚くべきことに諸外国の報告では男女比4:1⁶⁾であり、本邦の統計とは大きく異なる。しかし、本邦の統計^{5),7)}は、PDPのみを集計したもので、のちにTouraine-Solente-Gole症候群をはじめ、5つの同義の呼称すべてを検索することにより女性例が多く見出された⁸⁾。

このことを踏まえて 2008 年までの約 220 例を集計すると 40 数例が女性例（約 20%）であることがわたしどもの予備調査であきらかになった。

以上を踏まえてもまだ semi-dominant 遺伝形式で、男女比を説明するのは困難である。性染色体劣性遺伝形式をとる第 2 の原因遺伝子の存在や、第 1 の原因遺伝子が PGE2 の分解酵素遺伝子であることを踏まえて、PGE2 の反応性・代謝における性差（女性では影響を受けにくいメカニズム）などが考えられる。実際、女性例では不全型（脳回転様頭皮を欠く）の比率が多く、PDP よりも原発性肥大性骨関節症という病名で報告されやすい、といった経緯もあり、症状のプロフィールに性差が存在することも予備調査で判明した。

<主な症状>

多くの症例では思春期に発症し、10 数年進行した後に症状が安定する。

当該疾患は Touraine により 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

この分類は、後年、脳回転状頭皮（Cutis verticis gyrata）を拡大解釈し、脳回転状前額皮膚も含めて、脳回転状皮膚(Cutis gyrate)としてまとめるようになった。これに顔面の深いしわ（顔面皺壁）をくわえて Pachydermia と称する場合もある。また、さらには脳回転状頭皮を生じるものの、ばち指を欠く症例も報告されており、これを不全型に含めて分類するなど、諸家の集計によって少なからぬ混乱がある。

原因遺伝子が検索できるようになり、類縁疾患である、cranio- osteoarthritis も同一遺伝子の異なる部位の変異(allelic)によることが明らかになった⁴⁾。PDP にも幅があり、通常の思春期発症よりも若年発症で、骨症状中心であり、pachydermia が目立たない症例が報告されており、頭蓋骨癒合不全や動脈管開存の合併が知られている^{4),9)}。

<主な合併症>

多岐にわたるのが特徴である。

多汗症（44.6%）、四肢疼痛、関節腫脹、ざ瘡、湿疹、女性化乳房、粗毛症、易疲労性、思考力減退、自律神経症状、精神症状、貧血、胃粘膜巨大皺壁、胃・十二指腸潰瘍などが挙げられている¹⁰⁾。

<主な治療法>

対症療法が試みられている。一時期関節症にコルヒチンが用いられたが、効果は十分ではなかった。最近では 1 例報告でビスフォスフェートと関節滑膜除去術などが試みられている¹¹⁾。顔面皮膚皺壁や脳回転様頭皮には形成外科的なアプローチが試みられている^{10),12)}。今のところ発症を遅らせるような治療法はない。

<長期にわたる疾患の状況>

皮膚科領域では軽症例の報告が多く、その典型例は思春期に発症し10数年を経て進行が止まる症例である。しかし、本邦若年発症例の報告や、随伴する皮膚症状が何歳ころでやすいのかといった詳細な検討はいまだなされておらず、多くは初診時現症にとどまっている。

しかし前述のごとく症状は多岐にわたるが、それらを踏まえた臨床病型分類が皮膚症状のみで成立しており、詳細な症状同志の関連を解析した報告はない。

過去20年間の本邦論文のリストは肥厚性皮膚骨膜症ホームページ (<http://www.pdp-irp.org/>) をご覧ください。

引用文献

- 1) Friedreich N: Hyperostose des gesamten skelettes. Virchows Arch [a] 1986; 43: 83-87.
- 2) Touraine A, Solente G, Gole L: Un syndrome ostéodermopathique: la pachydermie plicaturée avec pachypériostose des extrémités. Presse Med 1935; 43: 1820-1824.
- 3) Vague J: La pachydermoperiostose. Ann Méd 1950; 51: 152.
- 4) Uppal S, Diggle CP, Carr IM, et al: Mutations in 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase cause primary hypertrophic osteoarthropathy. Nat Genet 2008; 40: 789-93.
- 5) 東根達也(大田病院), 三谷郁生, 向山新, 沢田実: Pachydermoperiostosis の1例および本邦報告例130例の文献的考察. 内科 1990; 64: 948-952.
- 6) Castori M, Sinibaldi L, Mingarelli R, Lachman RS, Rimoin DL, Dallapiccola B: Pachydermoperiostosis: an update. Clin Genet 2005; 68: 477-86.
- 7) 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 1991; 101: 461-467.
- 8) 石崎千明, 野崎恵美, 宋寅傑, 飯島雅文, 藤澤龍一: 家族内発生をみた pachydermoperiostosis の1例. 臨床皮膚科 1994; 483: 307-312.
- 9) Latos-Bielenska A, Marik I, Kuklik M, Materna-Kirylyuk A, Povysil C, Kozłowski K: Pachydermoperiostosis-critical analysis with report of five unusual cases. Eur J Pediatr 2007; 166: 1237-43.
- 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 2004; 58: 44-46.
- 11) Jojima H, Kinoshita K, Naito M: A case of pachydermoperiostosis treated by oral administration of a bisphosphonate and arthroscopic synovectomy. Mod Rheumatol 2007; 17: 330-2.
- 12) 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症の手術例. 日本形成会誌 2004; 24: 548-553.

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
—その1

分担研究者 石河 晃 東邦大学医学部皮膚科学 教授

研究要旨

Pachydermoperiostosis (PDP) 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。現時点では脳回転状皮膚の発生機序は全く不明であるといっても過言ではない。昨年度の研究にて脳回転状頭皮の存在と脂漏・油性光沢・湿疹・瘻瘻との間に強い相関が認められ、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。これを受け、今回、過去に報告された PDP 症例で脳回転状皮膚につき生検標本入手可能であった 6 症例につき、病理組織学的に検討を加えた。具体的には HE 染色像の他、アルシアンブルー染色、エラスティカワンギーソン染色、EMA 染色、Ki-67 染色を施行し、脂腺増殖と弾力線維の変化に注目して観察を加えた。その結果、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有な臨床像を形成すると考えられた。

共同研究者

新関 寛徳(国立成育医療研究センター皮膚科)

宮川俊一(川崎市立川崎病院皮膚科)

柘島健治(京都大学医学部皮膚科)

大塚篤司(京都大学医学部皮膚科)

桑原理充(奈良県立医科大学皮膚科形成外科)

坂部純一(産業医科大学皮膚科)

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、我々研究班の集計により、3主徴全てを有するものを完全型、いずれかの症状を欠くものを不全型とする分類が当面使用されるべきであるとの結論を得た。すなわち完全型は男性例のみであり、不全型は関節炎・骨炎の頻度が有意に高く、脳回転状頭皮のみを欠く不全型は

兄弟発生例を多く認め、疾患の多様性を内在していることが示唆された。今回、脳回転状皮膚の発生機序を検討するため、過去に報告された PDP 症例で皮膚生検標本が入手可能であった 6 症例 8 検体につき、病理組織学的に検討を加えた。

B. 研究方法

標本提供可能な 5 施設にホルマリン固定パラフィン包埋された皮膚の未染色切片の作成を依頼し、送付を受けた。また、コントロールとして慶應大学皮膚科にて採取された 40 歳～50 歳の額部、前頭部皮膚腫瘍の周囲正常皮膚を使用した。

SRLにて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8検体、3コントロールにつき染色した。

(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

集積症例

集積された症例の一覧を表1に示す。不全型が2例、詳細不明が2例含まれた。年齢は19歳から50歳で平均

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

32.7歳、全例男性であり、検体採取部位は頭皮が1検体、前額が6検体、顎が1検体であった。

病理組織所見

不全型: 検体1(図1)では脳回転状皮膚を伴わず、油性光沢のみが皮膚症状である。病理組織は変化が軽微ではあるが、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た。検体6ではわずかな線維化を認めるのみで、浮腫、ムチン沈着等はなかった(図2)。この2症例は不全型であり皮膚症状に乏しいため、後の完全型とは分けて考えるべきと考えられた。

完全型: 頭皮: 頭皮の生検である検体2では真皮ほぼ全層に渡る著明な浮腫と膠原線維間のムチン沈着が認められた(図3)。脂腺の増殖は軽度であった。アルシアンブルー染色にて浮腫部に一致したムチンの増加を確認した(図4A)。またEVG染色でも同部位に弾力線維の減少を認めた(図4B)。膠原線維の増加はあまり明らかではなかった。

完全型: 前額部

年齢、臨床症状の進行度により所見の程度の差が認められるが、総じてみられる所見は真皮の浮腫、ムチン沈着、脂腺増殖、汗腺増殖、真皮深層～皮下組織の線維化、弾力線維の減少ないし消失であった。その代表的症例を変化の弱い順に示す。

検体5(図5): 真皮中層から皮下にかけて膠原線維の増生を認め、脂腺周囲の膠原線維間にはムチンの沈着と、弾力線維の減少をみる。

検体3(図6): 真皮全層に渡り著明な脂腺の増殖をみる。脂腺周囲の膠原線維は増生し、ムチンの沈着、弾力線維の消失をみる。

検体4(図7): 肥厚した皮膚全層に渡り著明な脂腺増殖を認め、脂腺間には膨化した膠原線維の密な増生をみる。脂腺周囲には汗腺の増生を伴っていた(図7B)。増殖した脂腺間には豊富なムチン沈着を認め(図8A)、弾力線維は真皮全層を通じて痕跡的なものしか認めなかった(図8B)。

臨床情報が明らかでなかった検体7, 8においても脂腺の増殖、ムチン沈着、浮腫、汗腺増殖、線維化は種々の程度に認め、弱拡大像における皮膚の肥厚から、これらは完全型にみられる皮膚の肥厚に一致すると考えられ

たため、後述の所見集計に加えた。また、これらの所見が本症の基本的変化であることが明らかとなった。

D. 考案

PDPの皮膚病理所見はこれまで散発的な症例報告の中で述べられているに過ぎなかった。清書には上述した所見が種々の程度にみられるとの記載があるが、皮疹の進行に合わせた病理組織像の考察はなされていない。

今回我々は8例の症例を渉猟し、検討を加えた。脳回転状皮膚を伴わない不全型においては皮膚病理所見が軽微であった。しかし、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た。このことは完全型、不全型の両者に共通するものとして間質の浮腫、ムチン沈着、弾力線維の減少という所見が常に密接に関連して生じており、本症の発症機序に関わる減少である可能性が示唆された。

一方完全型においては真皮浅層に浮腫、ムチン沈着、弾力線維の減少に加えて、皮疹が著明になるにつれ、脂腺の増殖がみとめられた。症例4に至っては真皮ほぼ全層に渡る脂腺過形成がみられ、真皮を置換するほど著明であった。弾力線維は痕跡的に認められるに過ぎず、間質は膨化した膠原線維に占められていた。また、汗腺の増加を症例4と7において認めた。

完全型におけるそれぞれの所見の出現頻度を集計してみた。皮膚全体の肥厚を病理組織学的に認めなかった検体2は除外した。検体2は浮腫とムチン沈着のみを認めた症例である。

所見	例数
間質の浮腫	2/5
膠原線維間のムチン沈着	3/5
膠原線維増生	4/5
脂腺増殖	5/5
汗腺増殖	2/5

以上を鑑みると脳回転状皮膚を発症する順は初期には膠原線維間の浮腫とムチン沈着を認め、次第に脂腺増殖、脂腺周囲の線維化が起こり、一方でムチン沈着部を中心として弾力線維の減少、消失を来す。症例によっては脂腺周囲の汗腺も増生を認める。結果として脂腺増殖と線維化による肥厚した皮膚と、弾力線維消失による弾力のない皮膚が生じ、深い皺襞を伴う独特な脳回転状

皮膚が完成してゆくものと考えられた。

E. 結論

脳回転状頭皮がある症例では有意に脂漏、油性光沢、湿疹、痤瘡が合併している症例が多く、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有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る。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. K. Tanese, T. Sato and A. Ishiko: Malignant eccrine spiradenoma: case report and review of the literature, including 15 Japanese cases. *Clin Exp Dermatol* 35: 51-55, 2010
2. Keiji Tanese, Mariko Fukuma, Akira Ishiko, Michiie Sakamoto: Endothelin-2 is upregulated in basal cell carcinoma under control of Hedgehog signaling pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 391(1), 486-491, 2010
3. 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
4. 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
5. 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
6. 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
7. 大内健嗣, 船越建, 谷川瑛子, 小堺有史, 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
8. 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
9. 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 Dühring 疱疹状皮膚炎の1例 *臨床皮膚科* 64(7): 464-467, 2010.06
10. 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
11. 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
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. Takeshi Ouchi, Mai Tamura, Shuhei Nishimoto, Tomotaka Sato, Akira Ishiko: A case of Blastomycosis-like pyoderma caused by mixed infection of *Staphylococcus epidermidis* and

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

- Trichophyton rubrum. Am J Dermatopathol (in press
DOI: 10.1097/DAD.0b013e3181e5dfd7)
16. 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)
17. 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
18. 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:
10.1097/DAD.0b013e3181e8b562)
- ## 2. 学会発表
1. 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
2. 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
3. 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
4. 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
5. 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・ダンロス症候群の
1 例 第 37 回皮膚かたち研究学会 2010.7.25 東
京
6. 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
7. 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
8. 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
9. 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
10. 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
11. 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
12. 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
13. 伊藤崇、中村元泰、関東裕美、石河 晃:足底に生
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
14. 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
15. 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
1. 特許取得

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

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

図とその説明

表 症例一覧と皮膚病理組織所見

No.	年 齢	性 別	患 部	病 型	病 史	病 状 評 価	HE	免疫組織化学	所見
1	19	男	前額	不全型		無し	ムチンやや増加	～	弾力繊維浅層で減少
2	41	男	頭皮	完全型		中等度	浮腫++、膠原線維減少	ムチン増加	全体的に減少
3	41	男	前額	完全型	2と同一症例		脂腺増殖、脂腺周囲線維化有り、浮腫軽微	ムチン増加	全体的に著明減少
4	25	男	前額	完全型		高度	脂腺増殖著明、線維化有り	部分的ムチン増加	全体的に著明減少
5	50	男	前額	完全型			線維化軽微	脂腺周囲に増加	やや減少
6	38	男	前額	不全型			線維化軽微	軽度増加	わずかに減少
7	23	男	額	不明			脂腺増殖、浮腫軽度、汗腺増殖	ムチン増加	線維化がある部分に弾力線維減少
8	23	男	前額	不明			皺の下に線維化著明、脂腺増殖軽微、皮下に至る線維化	汗腺周囲のみムチンあり	線維化がある部分に弾力線維減少著明

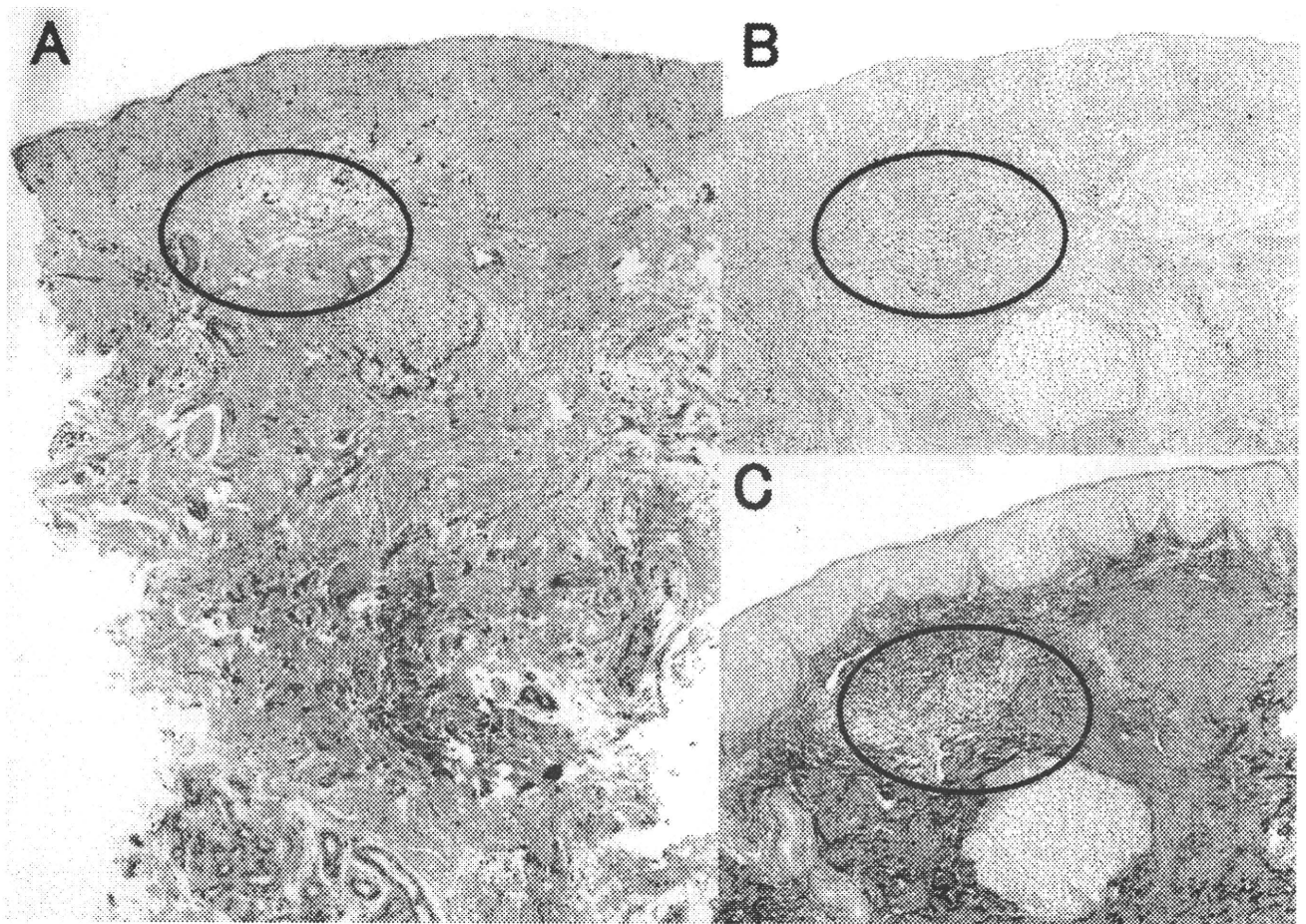


図1 検体1のA.HE染色、B.Alb染色、C.EVG染色像。真皮浅層に軽度の浮腫と、同部位に一致したムチン沈着、弾力線維の消失をみる。(○印)

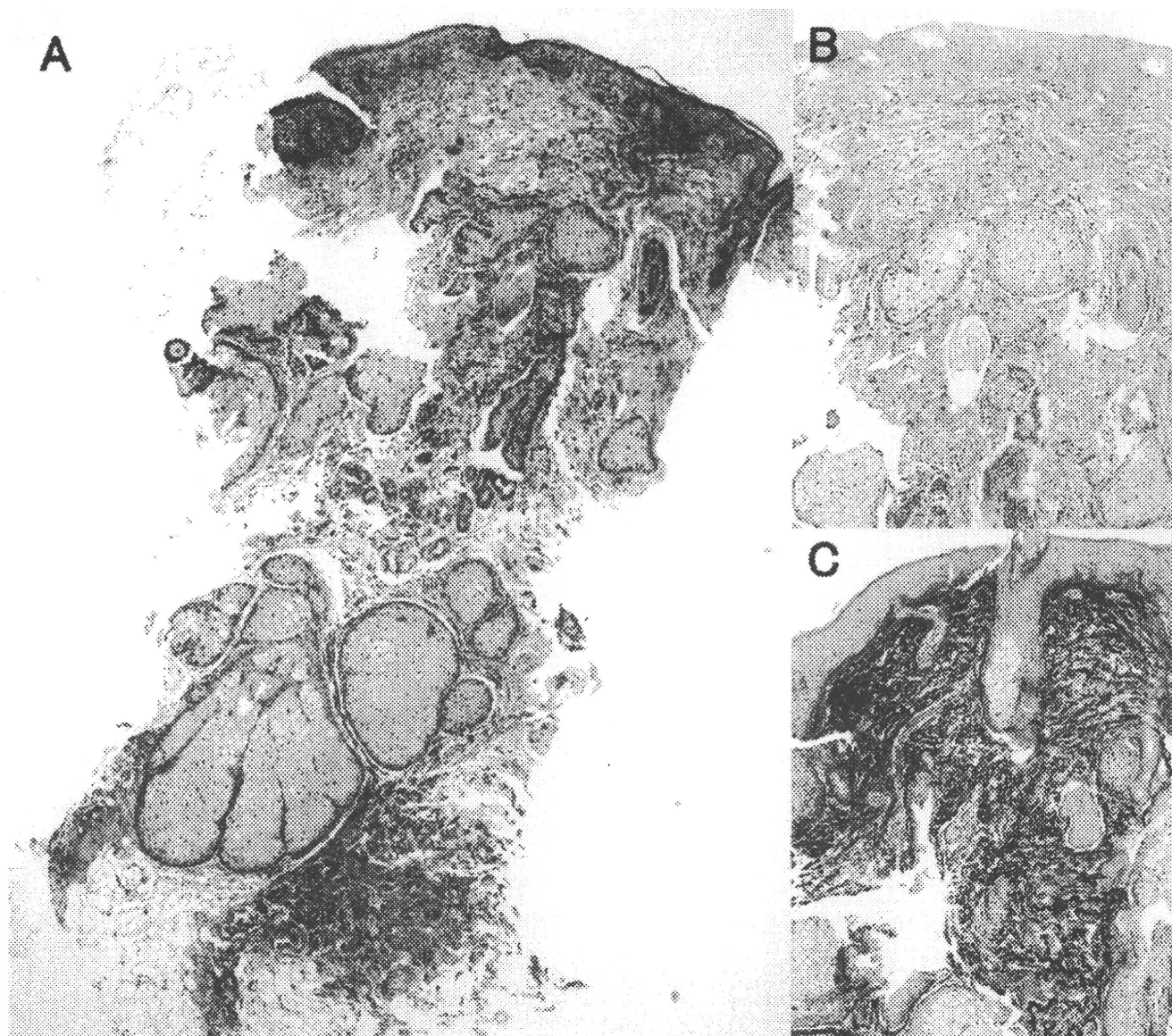


図 2

検体6の皮膚病理組織像 A.HE 染色、B.Alb 染色、C.EVG 染色像。わずかな線維化を認めるのみであり、浮腫、ムチン沈着、弾力線維の減少は明らかではない。

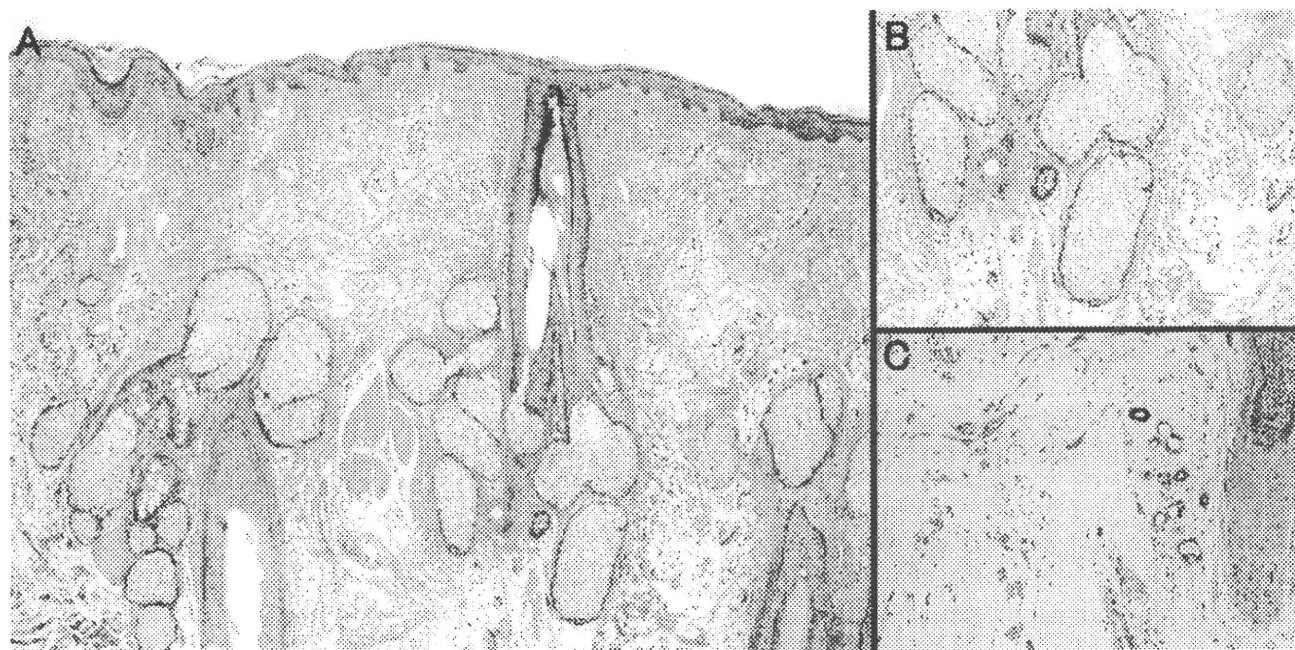


図3

検体2のHE染色像。真皮ほぼ全層に渡る著明な浮腫と膠原線維間のムチン沈着が認められた。軽度の脂腺増殖をみる。