

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 1 RT-PCR に使用した primer の組み合わせと予想されるバンドの長さ

forward primer	reverse primer	PCR product size (bp)
1F	1R	82
	2R	189
	3R	269
	4R	402
	5R	493
	6R	580
	7R	779

Primer の横に示した色は表 1 で使用したプライマーそれぞれの色に対応する。

## Pachydermoperiostosis における PGE2 上昇の特異性に関する知見

分担研究者 花島健治 京都大学医学研究科 皮膚科 准教授

### 研究要旨

Pachydermoperiostosis (肥厚性皮膚骨膜炎;以下 PDP と略)において、15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase (HPGS)の遺伝子変異が同定され、その変異に伴う Prostaglandin E2 (PGE2)の上昇が本疾患の腫瘍所見の一つとされた。しかしながら、本疾患における PGE2 の特異性を検証した研究はない。我々は、PDP との診断に苦慮した一例を経験し、PGE2 の測定を実施した。その結果、PDP の診断基準を満たさないにもかかわらず PGE2 の高値を認めた。この一例は、PDP の診断基準や分類を進めていく上で、重要なものを示唆していると考えられる。

### 共同研究者

大塚篤司 (京都大学医学研究科 皮膚科)

### (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。

### A. 研究目的

Pachydermoperiostosis (肥厚性皮膚骨膜炎; PDP)は、1935年に Touraine が提唱した疾患分類が現在に至っても用いられているが、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。

2008年に Uppalらにより報告された PDP における 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase (HPGS)の遺伝子変異が認められたことより、HPGSの機能不全により血中、尿中の PGE2 値が上昇することが示された。

しかしながら、血中 PGE2 値が PDP の病態、病型分類に反映されるか、また、特異性についての検討はなされていない。

我々は、PDP との鑑別に苦慮した一例を経験した。本症例における血清 PGE2 値や臨床症状を検討することにより、血清 PGE2 測定の PDP の診断や病型分類における意義を検証することを本研究の目的とする。

### B. 研究方法

健常者 5 例と PDP 疑いの患者の血清を回収し、PGE2 値を ELISA 法にて測定した。

### C. 研究結果

〔主訴〕 頸部、両肩、腰部、大腿後面の痛み

〔既往歴〕 Graves病 (25年前)。その他特になし

〔家族歴〕 特記事項なし。

〔現病歴〕 57 才男性。

2年ほど前から手指関節に結節ができて動かしにくいことを自覚していた。2009年末から、昼になると腰部の疼痛のため動けなくなった。NSAIDs (ペオン錠80) 処方受けたが無効であった。

2010年4月頃より両肩が疼痛のため挙がらなくなり、両足首が突っ張る感じも現れた。更衣・書字困難であり、ボタンはめは可能であったが、下の物をとる、寝返り、靴下をはくことが非常に困難となった。

症状は急速に完成し、膝関節痛のため階段の昇降が困難になった。歩行はゆっくりなら30分程度可能であり、四肢のしびれはなかった。排尿、排便に問題はなかった。

膠原病内科より、乾癬性関節炎、SAPHO などの除外目的にて皮膚科へコンサルトを受けた。

CBC: 正常

Ferritin: 716 ng/mL

ANA, RF, CCP 抗体: n.p.

Xp:仙腸関節炎、手指の骨形成像、脊椎の仮骨

形成(+)

CT: n.p.

骨シンチ: 両側胸鎖関節周囲に集積充進あり。  
他, 両側膝関節や足関節周囲にも淡い集積充進が  
あり, 炎症性変化を反映している可能性

呼吸器機能検査: n.p.

血清 PGE2: 263 pg/ml (健常者 9.3+/-3.7  
pg/mL)

#### D. 考察

本症例の鑑別診断として、以下のものがあげられ  
る。

① リウマチ性多発筋痛症: 発症経過が比較的急  
速であったこと, 両側肩の痛みやこわばり, 初診時  
赤沈40mm 以上(96mm), 両側上腕の把握痛を認  
めるものの, 高齢発症ではないこと, 圧痛部位は筋  
肉よりも筋付着部であることより否定的であった。

② 乾癬性関節炎(皮疹が後発): 胸鎖関節炎を生  
じる疾患としてSAPHO症候群や乾癬の有無につ  
いて鑑別する必要性があると考えたが, 明らかな乾  
癬を疑う所見はなく, 座唐様の発疹もないのでSAP  
HOなどの可能性は低い。

③ 肥大性皮膚骨膜炎不全型: RF因子陰性脊椎  
関節症であり, ばち指を生じる疾患として二次性肥  
大性骨関節症(HOA)も鑑別に上がったが長管骨  
の骨膜炎増殖はなく, ばち指, 関節腫脹・疼痛のみが  
一致した。HOAはバセドウ病が関与することもある  
が, バセドウ病の既往は25年前であり, 関与は否定的  
であった。

しかしながら, 以下の診断基準

1. 完全型 complete form: 皮膚肥厚、ばち状指、  
骨膜炎性骨肥厚、脳回転状頭皮などのすべての症状  
を有する。
2. 不完全型 incomplete form: 脳回転状頭皮を欠  
く。
3. 初期型: 骨変化が欠如または頸度で皮膚肥厚  
のみを有する。

において、本症例は PDP のいずれにも合致しなかつた。

#### E. 結論

ばち指と関節痛を認めたが、明らかな皮膚症上を  
認めないため、PDP の診断基準に合致しない症例  
を経験した。しかしながら、HOA/PDP の特徴の一つ  
と考えられる PGE2 の上昇を認めた。今後の臨床デ  
ータの蓄積と、本症例の臨床経過を慎重にフォロー  
し、PDP における PGE2 の特異性や病型分類におけ  
る意義付けの解明が今後も重要である。

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. 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
2. 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
3. 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*
4. 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*

5. Yoshiki 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
6. 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
7. 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-mDia1 pathway is required for adhesion, migration, and T-cell stimulation in dendritic cells. *Blood* 116: 5875-84
8. Sugita K, Kabashima K, Yoshiki 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
9. Sugita K, Kabashima K, Sakabe J, Yoshiki 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
10. Nakajima S, Honda T, Sakata D, Egawa G, Tanizaki H, Otsuka A, Moniaga CS, Watanabe T, Miyachi Y, Narumiya S, Kabashima K. 2010. Prostaglandin I2-IP signaling promotes Th1 differentiation in a mouse model of contact hypersensitivity. *J Immunol* 184: 5595-603
11. 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

12. 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
13. Kambe N, Longley BJ, Miyachi Y, Kabashima K. 2010. KIT Masters Mast Cells in Kids, Too. *J Invest Dermatol* 130: 648-50

## 2. 学会発表

1. K Kabashima. Role of T cell subsets in the development of atopic dermatitis. LIAI Immunology Symposium, Tokyo, Dec. 2010
2. 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
3. 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

## 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

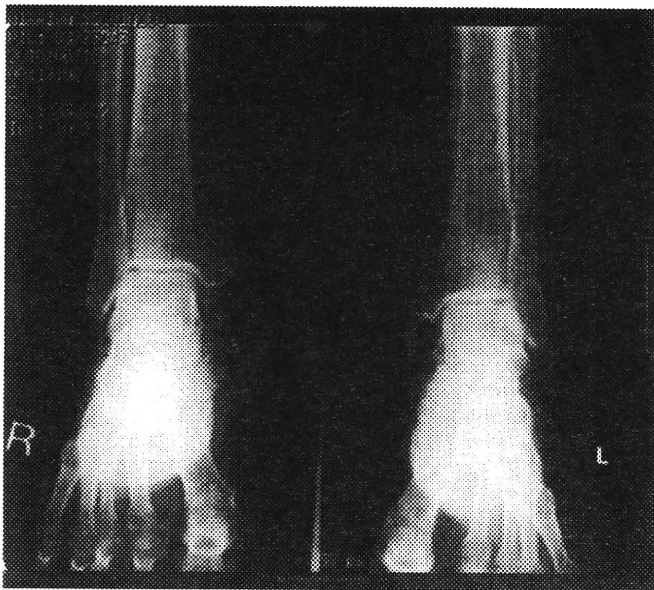
なし

図とその説明

図1:患者の臨床写真



図2:下肢のレントゲン写真



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

分担研究課題：本邦および英語原著論文の集計による手術治療の評価

研究分担者 桑原 理充 奈良県立医科大学皮膚科形成外科・講師

研究要旨

主に、Pachydermoperiostosis に対して形成外科的手術治療を行った症例について、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により、その内容のまとめを行った。

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)

椎島 健治(京都大学医学部皮膚科)

宮川 俊一(川崎市立川崎病院皮膚科)

新関 寛徳(国立成育医療研究センター皮膚科)

verticis gyrata (CVG) のみ 12 件 (15 例) を検討した

2) 症例リストの作成

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）、手術時年齢、性別、3主徴（clubbed fingers、periostosis、cutis verticis gyrata 頭部脳回転様皮膚）、主訴、手術部位、手術しなかった部位、手術内容、回数、経過観察期間、その他意見など。文献中の3主徴の記載等から PDP または CVG を判断した。20 例の内訳、および PDP と関連しない CVG の 15 手術症例をリスト表示した。

A. 研究目的

当該課題では、pachydermoperiostosis (PDP、肥厚性皮膚骨膜炎) および Cutis verticis gyrata (CVG、脳回転状皮膚) に対して形成外科的手術を行った症例を検索、検討を行ない、両者を比較することにより、効果的な手術方法を検討することを目的とする。

B. 研究方法

1) 対象

Pubmed において、抄録を除き、検索キーワードとして Cutis verticis gyrata surgery 38 件、Pachydermoperiostosis surgery 108 件、Touraine-Solente-Gole surgery 7 件がヒットした。

そのうち、形成外科的手術治療を行った英語論文を選択したところ 25 件 (29 例) であった。PDP と関連しない Cutis verticis gyrata が手術対象であったと判断できた症例を除くと 14 件 (14 例) であった。これに 1989 年から 2009 年の形成外科的手術を行った PDP 日本語論文症例 6 件 (6 例) を加えた。合計 PDP 20 件 (20 例) Cutis

C. 研究結果

1) 各症状・所見の集計結果

表 1 に 20 例、および 15 例の集計結果を示す。太線で囲んだボックスが PDP 20 症例、それ以外は PDP ではないと考えられた、CVG のみの 15 症例

2) PDP の手術治療対象、手術内容について

大きく 2 つの症状が手術対象となっていた。

- ① 眼瞼下垂、眼瞼肥厚 に対して、挙筋短縮術、上下眼瞼中央部または外側の楔状切除が行われることが多かった。
- ② 脳回転状皮膚といわれる、深い皺により異様な顔貌、頭皮に対して、皺を直接切除する術式が多かった。

3) PDP ではないと考えられた症例について

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

症状、手術対象は、主に頭皮、次に頬部に認められた。6名の女性例を認めた。新生児例を認めた。眼瞼が手術対象となったものは無かった。手術方法は、皺の直接切除ではなく、エキスパンダーにより皮膚を伸ばしたり、皮下を剥離し皮膚を伸ばす方法、部分的に縫縮することにより、周囲の皺を伸ばす方法などが勧められていた。

#### D. 考察

##### 1) PDPの皺、皮膚肥厚に伴う症状の特徴

顔面皮膚肥厚により手術が必要と考えられるほど、額、頬部さらには頭部、顎に深い皺を形成する。鼻翼の肥厚を起こすことがある。肥厚は上眼瞼、下眼瞼にも生じ、原因ははっきりしないが、眼瞼下垂を起こすことがある。これらの症状は一連のもので全身的PDP症状が強ければ強いほど、早期にすべてのものが出現する可能性があるのではないかと考えられた。症例1,3,6,7の場合、triadには、Cutis verticis 脳回転状皮膚があったと記載されているが、主訴には含まれず、皺に対する手術は記載されていない。見た目の皺の改善より目の機能改善が優先されている傾向があるのではないかと考えられた。また、頭部は程度の差はあるが、論文中症例写真に認められることがあり、症状が大変強くないと手術対象となっていない印象を持った。

##### 2) PDPに対する手術の特徴

眼瞼下垂に対して一般的な挙筋短縮術に加え、瞼板および、眼瞼の切除が行われている点が一般的な手術方法と異なっていた。非常に希な術式であり、眼瞼、瞼板の肥厚の程度がそれほどまでに強いと考えられた。

皺に対しては一般的に、皺から少し離れた目立たない場所を縫い縮めることにより皺を伸ばそうとするような術式が選択されることが多い。しかし症例8,12,16,17,19,20で指摘されているように、前述したような術式を選択しようとしたものの、前額の場合などでは、前頭筋と皮膚の密

着が著しいとされ、うまく皺が伸びず手術を変更し、皺の直接切除が良い方法であると述べている論文が多い。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。

##### 3) PDPでないと言われた症例の特徴

一般的なの皺を伸ばす術式で良好な結果を得ている。術式の変更や皺とその下の筋層との癒着について言及している文献は症例21~24を除き無かった。症例21~24の場合(1例の女性例を含む)文献タイトル、症状記載からCVGとしている。ぱち指症状が無いと記載されているが、治療対象病変が額、頬などPDPに多い症状であり、手術も直接切除が勧められていることからこれらのうち、いくつかはPDPに含まれる可能性も高いと考えられた。

#### E. 結論

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。

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

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1 20+15例のまとめ ND :not described

症例番号	既往				手術部位(眉間は額に、鼻唇溝は額に含め統一したはずべて両側)	手術しなかった部位	手術 回数 内容 (その他、意見など)	経過観察期間(月)		
	性別	年齢	ばち指	骨質症						
1	M	39	+++	+	上眼瞼	眼輪筋と皮膚切除	眼瞼複状切除 輪廓側からの眼瞼切除	ND		
2	M	30	ND	ND	+	+	上眼瞼	眼輪筋と皮膚切除 眼瞼複状切除 輪廓側からの眼瞼切除	12	
3	M	29	+++	+	+	+	上眼瞼	眼瞼全層切除	2	
4	M	29	+++	ND	+	+	上眼瞼	前庭で一度施行されている。1回 華筋短縮術 上眼瞼lateral tarsal strip	13	
5	M	43	+	ND	ND	+	+	上眼瞼	眼瞼下整形成形術	ND
6	M	32	+++	+	+	+	上下眼瞼	1回目上下眼瞼複状切除 2回目眼瞼板切除 華筋短縮 3回目上眼瞼皮膚切除	3	
7	M	24	+++	+	+	+	上眼瞼	眼瞼板切除、複状切除	ND	
8	M	33	+++	+	+	+	上下眼瞼	眼瞼複状切除、眼瞼板切除、眼瞼複状切除 (眼は直接切除が良い)	6	
9	M	36	+++	+	+	+	上下眼瞼	4回に分けた上下眼瞼皮膚切除、眼瞼複状切除、眼瞼複状切除、鼻翼複状切除。顔全体dermabrasion	ND	
10	M	30	+++	+	+	+	下眼瞼	下眼瞼、頬、唇、眼瞼切除 眼は冠状切開、前額筋を切開 眼伸ばし	ND	
11	M	18	ND	+	+	+	眼瞼	1回目冠状切開mask subperiosteal facelift、galea frontalisの切除 真皮を切開 2回目 SMASectomy face lift	12	
12	M	25	+++	+	+	+	眼瞼	1回目はエキスパンダー導入 2回目は抜去、眼瞼切除と同時に導入。3回目抜去、眼瞼切除。その後眼瞼2回	15	
13	M	28	+++	+	+	+	眼瞼	1回目眼瞼の眼瞼切除 3ヶ月後再発。2回目眼瞼の眼瞼切除 再発無し 3回目眼瞼切除 鼻翼縮小 4回目下眼瞼 術後のW形成	3	
14	M	17	+++	+	+	+	眼瞼	眼瞼切除	8	
15	M	27	+++	+	+	+	眼瞼	眼瞼切除	3	
16	M	26	+++	+	+	+	眼瞼	額、眉間の額に対して、前額筋筋膜上を剥離する術式から、直接眼瞼切除に変更し、骨膜上を鏡的に剥離切除。	ND	
17	M	27	+	ND	+	+	眼瞼	眼瞼生え障を複切開、頬皮を複切開 眼瞼皮弁のガリアを切開。前額皮膚を前額筋より挙上、皮下組織を全部切除しないと腫は伸びず。前額皮弁の一部が壊死し、	36	
18	M	26	+++	+	+	+	眼瞼	眼瞼の腫の骨膜下内視鏡的除腫術 眉間の眼瞼切除	6	
19	M	27	ND	+	+	+	眼瞼	眼瞼切除 (一般的な前額筋剥離術は発効、直接切除が良い)	6	
20	M	29	+++	+	+	+	眼瞼	額、眉間T字型に切除。(皮膚と前額筋との鏡的な剥離から鏡的方法に変更。) 2回目鼻唇溝をZ形成、鼻部の眼瞼切除	ND	
21	M	28	ND	+	+	+	眼瞼	forehead-liftingの手法によって、改善せず、眼瞼切除	12	
22	M	49	-	ND	+	+	眼瞼	1回目眼瞼の切除 2回目はmid face lift	24	
23	M	65	-	ND	+	+	眼瞼	眼瞼切除	6~18	
24	M	41	-	ND	+	+	眼瞼	眼瞼切除	6~18	
25	F	39	-	ND	+	+	眼瞼	眼瞼切除	6~18	
26	M	1	ND	ND	+	+	眼瞼	頬皮冠状切開、ガリア上を剥離、両側部を切除	8	
27	F	18	-	-	+	+	眼瞼	1回目エキスパンダー導入 2回目余剰眼瞼切除 生え障位置を下方へ修正 眉間定	6	
28	F	18	ND	ND	+	+	眼瞼	エキスパンダーによる2期的再建 眼、鼻切除 生え障ラインの修正	6	
29	M	26	ND	ND	+	+	眼瞼	Y字型に切開し、眉間のガリアに切開、余剰皮膚を切除	18	
30	M	19	ND	ND	+	+	眼瞼	眼瞼切除	ND	
31	M	37	ND	ND	+	+	眼瞼	局所麻酔下で subcision technique (18ゲージ針による皮下剥離)	24	
32	F	46	ND	ND	+	+	眼瞼	円形に切除後、風車型に縫い寄せた。	12	
33	F	20	-	-	+	+	眼瞼	1回目 切離植皮 2回目エキスパンダー2回による手術	ND	
34	F	2	ND	ND	+	+	眼瞼	エキスパンダー2回による手術 (Turner syn.)	24	
35	M	49	-	-	+	+	眼瞼	Y字型に切開し余剰皮膚を切除 (末梢肥大症)	16	

症例22~24は一件の論文中の4例 (前額の腫が大変強く、読書に支障している場合、直接切除が望ましい、今回の4症例はどれも要く癒着していた。)



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

分担研究課題：本邦および英語原著論文による整形外科治療の評価

研究分担者 関 敦仁（独）国立成育医療研究センター病院整形外科・医長  
研究協力者 十字琢夫（国立病院機構相模原病院整形外科・医長）

研究要旨

Pachydermoperiostosis に対して骨関節痛に対して治療した症例について、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により、その内容のまとめを行った。現時点ではビスフォスフォネート製剤の効果がもっとも期待できる。

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・部長）

石河 晃（慶應義塾大学医学部皮膚科・准教授）

柁島 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京成外科・講師）

種瀬 啓士（川崎市立川崎病院皮膚科・副医長）

新聞 寛徳（国立成育医療研究センター皮膚科医長）

A. 研究目的

当該課題では、pachydermoperiostosis (PDP、肥厚性皮膚骨膜炎)に対して整形外科的治療を行った症例を検索、検討を行ない、治療の現状について検討することを目的とする。

B. 研究方法

1) 対象

Pubmed において、検索キーワードとして Pachydermoperiostosis treatment 173 件、Pachydermoperiostosis surgery 109 件がヒットした。

そのうち、2次性肥厚性骨関節症は除外し、PDPによる骨関節症状に対して整形外科的治療を行った英語論文を選択したところ6件であった。これに1989年から2009年の骨関節症状に対して治療を行ったPDP日本語論文2件を加え、合計PDP8件を検討した

2) 骨関節治療症例リストの作成

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）、治療（骨関節に対する手術療法か薬物療法）、効果について。

C. 研究結果

治療方法と効果

表に8件の集計結果を示す。手術療法は膝関節痛に対する関節鏡視下滑膜切除術が1件報告された。薬物療法では骨関節痛に対してビスフォスフォネート製剤 (pamidronate, risedronate) が2件みとめたが、その内1件は前述の滑膜切除術後に投与されていた。痛風発作治療薬 (colchicine) 2件、抗エストロゲン薬 (tamoxifen citrate) 2件、抗リウマチ生物学的製剤 (infliximab) 1件、胎盤抽出物1件であった。効果はビスフォスフォネート製剤、抗エストロゲン薬、抗リウマチ生物学的製剤と胎盤抽出物で有効であり、痛風発作治療薬のコルヒチンでは無効、又は一部有効と意見が分かれた。また、コルヒチンで無効であった症例も次第に関節症状が沈静化したとの報告があった。

D. 考察

1) PDPの骨関節痛に対する治療

2009年度の調査報告では、文献39例と自験1例のうち何らかの関節痛を訴えた症例が21例で、約半数に見られることが分かった。痛みに対してはまず消炎鎮痛剤が投与されたが明らかな改善は期待できなかった。しか

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

し、痛みは年を経るにつれて軽減し、限定的であった。今回の調査では治療抵抗性の関節炎に対して積極的に滑膜切除を行い有効であったとの報告があるが、ビスフォスフォネート製剤の risedronate を併用していることから、外科的治療単独の有効性は判然としない。一方、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。

## 2) PDP の骨関節症状

昨年度の報告では程度にかかわらず関節痛を訴えた症例が 40 例中 21 例であり、その内関節水腫をともなった関節痛または関節炎は 9 例であった。長引くものや重度の例では滑膜の増生が観察されており、関節液中のサイトカイン (IL6) 上昇も認められていることから関節滑膜炎が引き起こされていることが分かる。単なる関節痛から滑膜増生を伴った関節炎まで症状は多彩であるが長期経過で自然緩解が見込めることから、重度の関節炎に際しては関節リウマチと同様に滑膜切除を行い、軽快した状態を保つべくビスフォスフォネート製剤を継続使用する治療法を推奨したい。

## E. 結論

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。

## F. 健康危険情報

特になし。

## G. 研究発表

1. 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
2. 関敦仁、新関寛徳: 肥厚性皮膚骨膜炎の不完全型は関節症状が重い. 平成 22 年度第 1 回厚労省難治性疾患克服研究事業班会議, 東京, 2010.10
3. Seki A, Takagi T, Morisawa Y, Miyazaki K, Sasaki K, Takayama S: A new osteotomy for Madelung deformity, 11<sup>th</sup> Triennial Congress of the International Federation of Society of the Hand, Seoul 2010 Nov.
4. 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

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

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 PDP 骨関節痛治療 9 文献のまとめ

（ビスフォ製剤：ビスフォスフォネート製剤、抗リウマチ生物：抗リウマチ生物学的製剤）

文献	治療法	薬剤	症例数	効果	発表年
1	滑膜切除+投薬	ビスフォ製剤	1	有効	2007
2	保存療法	ビスフォ製剤	3	有効	2000
3	保存療法	痛風治療薬	1	無効	2003
4	保存療法	痛風治療薬	14	一部有効	1992
5	保存療法	抗エストロゲン	1	有効	2007
6	保存療法	抗エストロゲン	1	有効	2000
7	保存療法	抗リウマチ生物	1	有効	2010
8	保存療法	胎盤抽出物	2	有効	1992

文献

- Jojima H, Kinoshita K, Naito M: A case of pachydermoperiostosis treated by oral administration of a bisphosphonate and arthroscopic synovectomy. *Mod Rheumatol.* 2007 17(4):330-332.
- Guyot-Drouot MH, Solau-Gervais E, Cortet B, Deprez X, Chastanet P, Cotten A, Delcambre B, Flipo RM: Rheumatologic manifestations of pachydermoperiostosis and preliminary experience with bisphosphonates. *J Rheumatol.* 2000 27(10):2418-2423
- Matsumoto T, Tsurumoto T, Shindo H: A case of pachydermoperiostosis associated with arthritis. *Mod Rheumatol.* 2003 13:371-373.
- Matucci-Cerinic M, Ceruso M, Lotti T, Pignone A, Jajic I: The medical and surgical treatment of finger clubbing and hypertrophic osteoarthropathy. A blind study with colchicine and a surgical approach to finger clubbing reduction. *Clin Exp Rheumatol.* 1992 10 Suppl 7:67-70.
- Okten A, Mungan I, Kalyoncu M, Orbak Z: Two cases with pachydermoperiostosis and discussion of tamoxifen citrate treatment for arthralgia. *Clin Rheumatol.* 2007 26(1):8-11.
- Maeda H, Kumagai K, Konishi F, Katayama Y, Hiyama K, Ishioka S, Yamakido M: Successful treatment of arthralgia with tamoxifen citrate in a patient with pachydermoperiostosis. *Rheumatology (Oxford).* 2000 39(10):1158-1159.
- da Costa FV, de Magalhães Souza Fialho SC, Zimmermann AF, Neves FS, Werner de Castro GR, Pereira IA: Infliximab treatment in pachydermoperiostosis: a rare disease without an effective therapeutic option. *J Clin Rheumatol.* 2010 16(4):183-184.
- 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. *日本皮膚会誌.* 1992 102(11):1295-1299.

[ IV ]

平成 2 2 年度研究成果に関する  
刊行一覽



## 別紙4

## 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
重松由紀子、新聞寛徳、野崎誠、佐々木りか子、堀川玲子、関敦仁、中川温子、土居博美、栴島健治	肥厚性皮膚骨膜炎の1例	臨床皮膚科	64	751-54	2010
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、新聞寛徳	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	2010
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	281-289	2010
Okuyama T, Tanaka A, Suzuki Y, Ida H, Tanaka T, Cox GF, Eto Y, Orii T.	Japan Elaprase((R)) Treatment (JET) study: Idursulfase enzyme replacement therapy in adult patients with attenuated Hunter syndrome (Mucopolysaccharidosis II, MPS II)	Mol Genet Metab.	Jan (1)	18-25	2010
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.	Dec 20. [Epub ahead of print]		2010
Hayashi S, Imoto I, Aizu Y, Okamoto N, Mizuno S, Kurosawa K, Okamoto N, Honda S, Araki S, Mizutani S, Numabe H, Saitoh S, Kosho T, Fukushima Y, Mitsubuchi H, Endo F, Chinen Y, Kosaki R, Okuyama T, Ohki H, Yoshihashi H, Ono M, Takada F, Ono H, Yagi M, Matsumoto H, Makita Y, Hata A, Inazawa J.	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	Oct 28 [Epub ahead of print]		2010
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	561-564	2010
Tanese K, T. Sato, Ishiko A	Malignant eccrine spiradenoma: case report and review of the literature, including 15 Japanese cases.	Clin Exp Dermatol	35	51-55	2010

## 別紙4

Tanese K, Mariko Fukuma, Akira Ishiko, Michie Sakamoto	Endothelin-2 is upregulated in basal cell carcinoma under control of Hedgehog signaling pathway.	Biochem Bioph Res Com	391	486-491	2010
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	308-316	2010
西本和代, 松越建, 橋本 玲奈, 齋藤昌孝, 谷川 瑛子, 大山路, 石河晃	左鼠径部に生じた後天性 囊胞状リンパ管腫の1例	臨床皮膚科	64	315-318	2010
石河 晃	魚鱗癬、魚鱗癬様紅皮症、 魚鱗癬症候群	MBDerma「小児皮 膚診療パーフェク トガイド」	164	204-211	2010
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	387-341	2010
大内健嗣, 松越建, 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	43-48	2010
大内健嗣, 石河 晃	知っておきたい基礎用語 プレクテン(解説)	日本小児皮膚科 学会雑誌	29	63-64	2010
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	464-467	2010
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	68増刊号8	428-433	2010
Nishifuji K, Atsushi Shimizu, Ishiko A, 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	59	184-191	2010
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	955-958	2010

## 別紙4

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	109-113	2010
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	145	2010
Takeshi Ouchi, Mai Tamura, Shuhei Nishimoto, Tomotaka Sato, <u>Ishiko A</u>	A case of Blastomycosis-like pyoderma caused by mixed infection of Staphylococcus epidermidis and Trichophyton rubrum.	Am J Dermatopathol	in press (Epub)	DOI: 10.1097/DAD.0b013e3181e5dfd7	2010
M. Kouno, R. Ko, A. Shimizu, T. Ouchi, K. Sueoka, T. Masunaga, <u>Ishiko A</u>	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 (Epub)	DOI: 10.1111/j.1365-2230.2010.03982.x	2010
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	31-34	2010
Kamo M, Ohyama M, Kosaki K, Amagai M, Ebihara T, Nakayama J, <u>Ishiko A</u>	Ichthyosis follicularis, alopecia, and photophobia (IFAP) syndrome: a case report and a pathological insight into pilosebaceous anomaly	Am J Dermatopathol	in press (Epub)	DOI: 10.1097/DAD.0b013e3181e8b562	2010
Honda T, Miyachi Y, <u>Kabashima K</u>	The role of regulatory T cells in contact hypersensitivity.	Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov	4	85-9	2010
Honda T, Tokura Y, Miyachi Y, <u>Kabashima K</u>	Prostanoid receptors as possible targets for anti-allergic drugs: recent advances in prostanoids on allergy and immunology.	Curr Drug Targets	11	1605-13	2010
Kambe N, Longley BJ, Miyachi Y, <u>Kabashima K</u>	KIT Masters Mast Cells in Kids, Too.	J Invest Dermatol	130	648-50	2010
Moriaga CS, Egawa G, Doi H, Miyachi Y, <u>Kabashima K</u>	Histamine modulates the responsiveness of keratinocytes to IL-17 and TNF-alpha through the H1-receptor.	J Dermatol Sci	61	79-81	2010

## 別紙4

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, <u>Kabashima K.</u>	Flaky tail mouse denotes human atopic dermatitis in the steady state and by topical application with <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> extract.	Am J Pathol	1763	2385-9	2010
Mori T, Ishida K, Mukumoto S, Yamada Y, Imokawa G, <u>Kabashima K.</u> Kobayashi M, Bito T, Nakamura M, Ogasawara K, Tokura Y.	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	2010
Nakajima S, Honda T, Sakata D, Egawa G, Tanizaki H, Otsuka A, Moniaga CS, Watanabe T, Miyachi Y, Narumiya S, <u>Kabashima K.</u>	Prostaglandin I2-IP signaling promotes Th1 differentiation in a mouse model of contact hypersensitivity.	J Immunol	184	5595-603	2010
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, <u>Kabashima K</u>	Rho-mDia1 pathway is required for adhesion, migration, and T-cell stimulation in dendritic cells.	Blood	116	5875-84	2010
Hattori K, Nishikawa M, Watcharanurak K, Ikoma A, <u>Kabashima K.</u> Toyota H, Takahashi Y, Takahashi R, Watanabe Y, Takakura Y.	Sustained exogenous expression of therapeutic levels of IFN-gamma ameliorates atopic dermatitis in NC/Nga mice via Th1 polarization.	J Immunol	184	2729-3	2010
Tomura M, Honda T, Tanizaki H, Otsuka A, Egawa G, Tokura Y, Waldmann H, Hori S, Cyster JG, Watanabe T, Miyachi Y, Kanagawa O, <u>Kabashima K.</u>	Activated regulatory T cells are major T cell type emigrating from sensitized skin.	J Clin Invest	120	883-93	2010
Honda T, Nakajima S, Egawa G, Malissen B, Ogasawara K, Miyachi Y, <u>Kabashima K</u>	Compensatory role of Langerhans cells and Langerin positive dermal dendritic cells in the sensitization phase of mouse contact hypersensitivity.	J Allergy Clin Immunol.	125	1154-6 e2	2010
Sugita, K., <u>Kabashima K.</u> , Yoshiki, R., Ikenouchi-Sugita, A., Tsutsui, M., Nakamura, J., Yanagihara, N., Tokura, Y.	Inducible Nitric Oxide Synthase Downmodulates Contact Hypersensitivity by Suppressing Dendritic Cell Migration and Survival.	J Invest Dermatol	130	464-71	2010



別紙4

Honda T, Otsuka A, Tanizaki H, Minegaki Y, Nagao K, Waldmann H, Tomura M, Hori S, Miyachi Y, Kabashima K.	Enhanced murine contact hypersensitivity by depletion of endogenous regulatory T cells in the sensitization phase.	J Dermatol Sci	61	144-7	2011
Nakahigashi K, Kabashima K, Ikoma A, Verkman AS, Miyachi Y, Hara-Chikuma M	Upregulation of aquaporin-3 is involved in keratinocyte proliferation and epidermal hyperplasia.	J Invest Dermatol	in press (Epub)		2010
Keisuke Morimoto, Eri Manago, Hiroshi Iioka, Hideo Asada, Chiyo Nakagawa, Keiichi Mikasa, Shigeki Taniguchi, Masamitsu Kuwahara	Rare complication after stripping operation : A case report of Mycobacterium abscessus infection	Ann Vascular Dise	3	232-235	2010

## 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
新聞寛徳	湿疹、皮膚炎(9章 皮膚)	石井栄三郎	小児科臨床ピクセル24、症状別検査の選び方・進め方	中山書店	東京	2011	200-203
野崎 誠、新聞寛徳	小児の頬部紅色丘疹(ジアンotty症候群)、	宮地良樹	皮膚で見つける全身性疾患～頭のとっぺんからつま先まで～	メディカルビュー社	東京	2011	89
野崎 誠、新聞寛徳	レース状紅斑(伝染性紅斑)	宮地良樹	皮膚で見つける全身性疾患～頭のとっぺんからつま先まで～	メディカルビュー社	東京	2011	100
野崎 誠、新聞寛徳	手足の小水疱(手足口病)	宮地良樹	皮膚で見つける全身性疾患～頭のとっぺんからつま先まで～	メディカルビュー社	東京	2011	113
關敦仁、土室 逐夫	母指変形再建のコツ	木村友厚	リウマチ診療の要点と盲点	文光堂	東京	2010	190-195
關敦仁、土室 逐夫	リウマチ性手指変形	井樋栄二	アトラス骨・関節画像診断-関節上肢	中外医学社	東京	2010	78-80
關敦仁、日下部浩	斜頸	里見昭	小児科臨床ピクシス21	中山書店	東京	2010	92-94
栂島健治	皮膚科との接点	清野宏	臨床粘膜免疫学	シナジー	東京	681-691	2010
栂島健治	脂質メディエーターと皮膚免疫・アレルギー疾患	横溝岳彦	脂質生物学(実験医学増刊)	羊土社	東京	3395-3340	2010
本田哲也、栂島健治	樹状細胞	戸倉新樹	ファーストステップ皮膚免疫学	中外医学社	東京	11-22	2010
江川形平、栂島健治	接触皮膚炎の免疫学的メカニズム	戸倉新樹	ファーストステップ皮膚免疫学	中外医学社	東京	99-105	2010

[ V ]

平成22年度第1回班会議  
プログラム・抄録

平成 22 年度

厚生労働省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

第 1 回班会議

研究代表者 新関寛徳

日時：平成 22 年 10 月 16 日（土）14:00-18:00

場所：国立成育医療研究センター研究所

(2 階 セミナールーム)

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臨床検査部  
TEL：03-3416-0181（代表）（事務局内線 2607、担当：宮坂）  
FAX：03-3417-2238  
E-mail：[miyasaka-y@ncchd.go.jp](mailto:miyasaka-y@ncchd.go.jp)  
URL：<http://www.ncchd.go.jp/>