

201128133A

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23年度総括・分担研究報告書

平成24年（2012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23年度総括・分担研究報告書

平成24年（2012年）3月

研究代表者

新関 寛徳

## 目 次

I. 平成23年度構成員名簿	1
II. 総括研究報告	
平成23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>肥厚性皮膚骨膜炎の全国疫学調査 2次調査結果</b>	11
研究代表者：新関寛徳 (国立成育医療研究センター皮膚科)	
研究分担者：関敦仁 (国立成育医療研究センター整形外科)、石河晃 (東邦大学皮膚科)、大塚篤司 (京都大学皮膚科)、桑原理充 (奈良県立医科大学皮膚科形成外科)	
研究協力者：栴島健治 (京都大学皮膚科)、十字琢夫 (国立病院機構相模原病院整形外科)、野崎誠 (国立成育医療研究センター皮膚科)	
<b>肥厚性皮膚骨膜炎における遺伝子診断法の確立</b>	31
奥山 虎之 (国立成育医療研究センター臨床検査部)	
<b>肥厚性皮膚骨膜炎における運動器の症状と治療に関する研究</b>	34
関 敦仁 (国立成育医療研究センター整形外科)	
<b>プロスタグランジン E2 定量および遺伝子検索を行った頭部脳回転状皮膚(肥厚性皮膚骨膜炎不全疑い)の1例</b>	36
石河 晃 (東邦大学皮膚科)	
<b>Pachydermoperiostosis における PGE2 上昇と HPGS 遺伝子変異の関係</b>	40
大塚 篤司 (京都大学皮膚科)	
<b>次世代シーケンサーを用いた肥厚性皮膚骨膜炎の原因遺伝子の探索</b>	43
工藤 純 (慶應義塾大学遺伝子医学)	
IV. 平成23年度研究成果に関する刊行一覧	49
V. 平成23年度第1回班会議プログラム・抄録	53
VI. 研究成果の刊行物・別冊	65

[ I ]

平成 2 3 年度構成員名簿

平成23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	独立行政法人 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	独立行政法人 国立成育医療研究センター臨床検査部	部 長
	関 敦仁	独立行政法人 国立成育医療研究センター整形外科	医 長
	石河 晃	東邦大学医学部第1皮膚科	教 授
	工藤 純	慶應義塾大学医学部遺伝子医学研究室	教 授
	桑原 理充	奈良県立医科大学皮膚科・形成外科	講 師
	大塚 篤司	京都大学医学部皮膚科	日本学術振 興会特別研 究員 (PD)
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
	椛島 健治	京都大学医学部皮膚科	准教授
	佐谷 秀行	慶應義塾大学医学部先端医科学研究所 遺伝子制御研究部門	教 授
	野崎 誠	独立行政法人 国立成育医療研究センター皮膚科	医 員

[ 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。最終年度では当該疾患では本邦初めて第2次全国調査を実施し、1次調査で得られた患者受療施設を含む総計97施設に調査票を配布したところ43症例について返答があった。そのうち重複例などの8症例を除き、33例を集計に用いた。33例の臨床亜計は完全型21例、不全型11例、3主徴のうち頭部脳回転様皮膚単独症例2例であった。

集計の結果、本邦ではじめて3主徴の発症順番が明らかになった。脳回転様皮膚の発症が一番遅いので、完全型、不全型の臨床亜型の診断は確定診断時に皮膚肥厚が進行性であればすぐに判定するべきではないことが明らかになった。治療効果では、NSAIDs有効例が投与症例の半数以上で有効であり、プロスタグランジン合成阻害効果の再検討が期待される。2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。HPGD遺伝子診断では遺伝子変異をみいださなかった。生化学検査では、完全型1例でPGE2高値を示す症例を確認した。エクソーム法による新規原因遺伝子探索を実施したところ、完全型患者1人、不全型患者2人の計3人がプロスタグランディントランスポーター(PGT)遺伝子SLCO2A1(solute carrier organic anion transporter family, member 2A1)に計5種類(ナンセンス変異、イントロン7のスプライドナーサイト変異、4アミノ酸欠失、2種類のミスセンス変異)の突然変異をコンパウンドヘテロ接合で有していることを発見し、常染色体劣性遺伝形式の新規の原因遺伝子と判定した。SLCO2A1遺伝子変異は不全型、完全型を超えて発見され、今後の臨床分類の再検討や既存治療の再検討に大きく貢献すると期待される。

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)  
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)  
工藤 純(慶應義塾大学医学部遺伝子医学研究室)  
桑原理充(奈良県立医科大学皮膚科形成外科)  
大塚 篤司(京都大学医学部皮膚科)  
椛島健治(京都大学医学部皮膚科)  
十字琢夫(国立病院機構相模原病院整形外科)  
佐谷秀行(慶應義塾大学医学部先端医科学研究所)  
吉田剛(慶應義塾大学医学部先端医科学研究所)  
野崎 誠(国立成育医療研究センター皮膚科)

佐々木貴史(慶應義塾大学医学部総合医科学研究センター)

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(1次)の実施と全国調査(2次)の準備を行った。

本年度活動目標は以下のとおりである。

1) 全国調査(2次)の実施、集計(新関、関、石

河、桑原、大塚、栴島、十字)。

2) PDP における病態を解明するために皮膚生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、佐谷、吉田、大塚、桑原)。

3) PDP 症例の集積と HPGD 遺伝子変異をさらに検討する(奥山、新関、石河、大塚、関)。

4) エクソーム解析法により新規原因遺伝子を探索する(工藤・佐々木)

## B. 研究方法

### 1) 全国調査(2次)

2010年10月の1次調査で得られた患者受療施設および、1989年以降の国内医療機関からの症例報告筆頭著者所属施設、および1次アンケート以降の研究代表者への紹介患者(紹介元)に対し、2次調査票(参考資料)を送付した。

回収した調査票は Excel2010 入力後、統計学的な検討は SPSSver19(IBM)により行った。用いた統計処理法は、結果に記載した。

### 2) 病理組織学的検討

昨年度に引き続き、皮膚生検標本における特殊染色を実施した。さらには酸化ストレス抵抗性獲得に重要な分子である CD44v8-10(以下 CD44v)および Wnt シグナルの下流分子である  $\beta$ -カテニンの抗体を用いて免疫組織化学染色を施行した。前者に関しては Ki-67(MIB-1)との蛍光二重染色を追加施行し、後者に対しては TissueFAXS 法を用いて各切片での  $\beta$ カテニン発現量を定量化した。

### 3) 遺伝子診断と生化学的検査

患者5名より DNA が得られた。型通りエクソンとその周囲のイントロンを含めて直接塩基配列決定法<sup>1)</sup>により変異の検索を行った。

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°C 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) エクソーム解析

当該班で収集した不完全型 PDP 患者のうち PDP 患者とその両親(非 PDP)の親子トリオを含む5症例7人を対象とし、アジレント社シユアセレクトとイルミナ社次世代シーケンサー GAIIX を用いたエクソーム解析を行った。得られたシーケンスデータのヒトゲノム標準配列へのマッピングと標準配列との比較による変異候補の検出、変異の遺伝子上での位置付けと変異の種類分類、多型情報の付加を行い、変異候補リスト(約4万個)を独自に作成した。遺伝子機能に重大な影響を及ぼす可能性の高い変異を約1万個抽出し、種々のデータベースに含まれる既知の多型を除いて150個/人程度の候補変異を抽出した。PDP で疑われる劣性遺伝形式に矛盾しない変異部位を有する遺伝子を抽出し、最終的に10種類の遺伝子候補を得た。

### (倫理面への配慮)

遺伝子診断、エクソーム解析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、国立成育医療研究センター倫理審査において承認を受けた(受付番号374)。2次調査内容についても臨床研究に関する倫理指針(H20.7.31)、を遵守し、同上の倫理委員会から承認を受けた(受付番号495)。

## C. 研究結果

### 1) 全国調査(2次)

総計97施設に調査票を配布したところ43症例について返答があった。そのうち重複例、記入辞退などの10症例を除き、33例を集計に用いた。33例の臨床亜計は完全型21例、不全型11例、3主徴のうち頭部脳回転様皮膚単独症例2例であった。

記入票の記載者は、通院中の所属機関が78.8%であったが、すでに他の機関へ転院されている患者は18.2%であった。受療状況では、「主に通院」が67.9%、ついで「入院と通院」が17.9%、「主に入院」がほとんどで、入院の経験のある患者は、2割程度である。

性別では女性例が1例あったが、大半が男性であった。

3 主徴以外の合併症頻度については皮膚症状、関節症状、その他の症状に分類した。Spearman の順位相関係数を検討したが分類を超えて相関のある項目はなかった(相関係数の絶対値が 0.4 以上)。

PDP の多彩な臨床症状について発症年齢はこれまで、あまり原著論文で集計してこなかった項目である。今回の調査により、ばち指が 16.81 歳に発症し、皮膚肥厚と骨膜肥厚は数年遅れで 19.76、19.17 歳である。すなわち 20 歳直前に 3 主徴そろい、確定診断されていることが示唆された。

3 主徴の進行活動性については 34.6 (ばち指)、24 (骨膜肥厚)、32 (皮膚肥厚)、31.6% (脳回転様頭皮)であった。皮膚症状、関節症状については 3 割以上が未だ進行活動性がある状態であった(新関、他の項参照)。その他の症状については、度数が低く、評価が困難であった。

治療選択に関しては回答率は悪くなかったが、治療を実施している症例があまり多くないことが明らかになった。

治療開始年齢の多くはばち指の発症年齢と同じ 10 代中盤であるが、滑膜除去術は 20 歳が最小年齢であった。

治療効果の回答数は少ないが、ステロイドは局注、全身投与ともに成績が良い。また、prostaglandin 合成阻害薬である、NSAIDs は有効である症例が明らかに存在する。

2 次調査でえられた各症状の頻度を患者・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

免疫染色において、皮膚肥厚部での CD44 と  $\beta$  カテニンの局在が一致していた。増殖汗腺、皮脂腺において Ki-67 と CD44v は相互排他的な発現像を認めた。定量化解析によって完全型では不全型と比較したが、汗腺、皮脂腺にける  $\beta$  カテニン発現量に有意差はみられなかった。

## 3) 遺伝子診断と生化学的検査

① HPGD 遺伝子診断(エクソン塩基配列) 3 例実施し、変異を認めなかった。

② 生化学的検査 3 症例で測定を実施した。完全型 1 例で ng オーダーを示し高値であった。

## 4) エクソーム解析

完全型患者 1 例、不全型患者 2 例を対象として、

次世代 DNA シーケンサーで全エクソン領域を解読した。完全型患者 1 例、不全型患者 2 例の計 3 例がプロスタグランディントランスポーター (PGT) 遺伝子 SLCO2A1 (solute carrier organic anion transporter family, member 2A1) に計 5 種類(ナンセンス変異、イントロン 7 のスプライスドナーサイト変異、4 アミノ酸欠失、2 種類のミスセンス変異)の突然変異をコンパウンドヘテロ接合で有していることを発見し、常染色体劣性遺伝形式の新規の原因遺伝子と判定した。さらに完全型患者 1 人について SLCO2A1 遺伝子の変異解析(サンガー法)を行ったところ、上記のスプライスドナーサイト変異をホモで有していた。患者 4 人中 3 人が有していたこのスプライスドナーサイト変異は、計 8 個の疾患変異アレルのうち 4 アレル (50%) を占めており、日本人患者における主要な創始者変異と考えられる。本遺伝子の発見により、本邦の大多数の PDP 患者について、遺伝子診断が可能となった。

## D. 考察

### 1) 全国調査 (2 次)

これまでの症例報告論文ではあまり触れられてこなかった個々の症状の発症年齢、進行活動性について、今回の調査票で検討することが出来た。

3 主徴については発症年齢の順番が明らかになった。すなわち、ばち指<皮膚肥厚、骨膜肥厚<脳回転様皮膚の順である。皮膚肥厚が進行性である症例なら、脳回転様皮膚の発症年齢を過ぎるまでは、不全型と診断すべきではないことが今回の調査で明らかになった。

治療については、今回我々が明らかにした原因(遺伝子)の機能を踏まえて、その作用機序から COX-2 阻害薬である NSAIDs の有効性が期待される。当該疾患の原因遺伝子 HPGD、SLCO2A1 はともプロスタグランジンの代謝に関わる遺伝子である(工藤の項参照)。疼痛や発熱時だけでなく、長期内服により皮膚症状、関節症状の進行活動の抑制効果が今後期待される。

### 2) 皮膚病理組織の検討

昨年度、皮膚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。今年はそれを受けて、酸化ストレス抵抗性獲得に重要な分子である CD44v8-10 および Wnt シグナルの下流分子である  $\beta$ -カテニンの抗体を用いて免疫組織化学染色の実験系を確立した。しかし、コントロール標本の入手が困難であり、完全型、不全型を直接比較した範囲では、発現量の高低の傾向はあるものの統計的有意差までは得られず、さらなる検討が必要であった。

### 3) 遺伝子診断と生化学的検査

2012年2月現在、日本人では HPGD 遺伝子変異は見つかっていない。我々が把握する限りでは日本人における PDP では、SLCO2A1 遺伝子変異しかみつからなかった(工藤の項)。分類不能群ではこの新規原因遺伝子上にも変異は見られなかったことより、3 主徴がそろっていることが診断に重要である。今後 PDP 患者の遺伝子診断では 2 種類の遺伝子の検討が必要である。

### 4) エクソーム解析

SLCO2A1 遺伝子を常染色体劣性遺伝形式の PDP の新規原因遺伝子として同定することに成功した。PDP の原因遺伝子として最初に報告された HPGD 遺伝子は、プロスタグランジン E2 (PGE2) の分解を司る NAD(+)-dependent 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase をコードしており、PGE2 の分解に障害を来すことによって、発症に至ると推定される。一方、SLCO2A1 遺伝子はプロスタグランジントランスポーター (PGT) と呼ばれ膜に局在する PGE2 の輸送タンパクであり、2つの遺伝子は共に PGE2 の生体内濃度を調節するための同一のパスウェイに関連する。今後、発症機構の解明や有効な治療法を開発する上で、標的とすべきパスウェイが明らかになった意義は大きいと思われる。

これまで日本人 PDP 患者においては HPGD 遺伝子に変異を有する例は 1 例も報告されていない。一方、新規に発見した SLCO2A1 遺伝子については、今回調べた完全型患者 2 名、不全型患者 2 名で全例から遺伝子変異が検出されており、我が国の PDP の主要な原因遺伝子であると考えられる。今後は SLCO2A1 遺伝子診断により、大多数の PDP 患者の確定診断が可能になったと思われる。

## 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。

## 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. Morisawa Y, Takayama S, Seki A, Nakamura T, Ikegami H: Reconstruction of the first web in congenital thumb anomalies. *Hand Surg*16(1):63-67, 2011
2. Ohshima H, Takiwaki H, Washizaki K, Ishiko A, Itoh M, Kanto H: Quantitative evaluation of patch test reactions: a comparison between visual grading and erythema index image analysis. *Skin Res Technol* 17: 220-225, 2011
3. Kouno M, Ko R, Shimizu A, Ouchi T, Sueoka K, Masunaga T, 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* 36: 386-392, 2011
4. Miyamoto J, Tanikawa A, Igarashi A, Hataya H, Kobayashi K, Ikegami M, Sotome A, Nagai Y, Kameyama K, Ishiko A: Detection of iron deposition in dermal fibrocytes is a useful tool for histologic diagnosis of nephrogenic systemic fibrosis. *Am J Dermatopathol* 33: 271-276, 2011
5. Ouchi T, Tamura M, Nishimoto S, Sato T, Ishiko A: A case of Blastomycosis-like pyoderma caused by mixed infection of *Staphylococcus epidermidis* and *Trichophyton rubrum*. *Am J Dermatopathol* 33: 397-399, 2011

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

6. 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* 33: 403-406, 2011
7. Yoshihashi H, Ohki H, Torii C, Ishiko A, Kosaki K: Survival of a Male Mosaic for PORCN Mutation with Mild Focal Dermal Hypoplasia Phenotype. *Pediatr Dermatol* 28: 550-554, 2011
8. Tsunoda K, Ota T, Saito M, Hata T, Shimizu A, Ishiko A, Yamada T, Nakagawa T, Kowalczyk AP, Amagai M: Pathogenic relevance of IgG and IgM antibodies against desmoglein 3 in blister formation in pemphigus vulgaris. *Am J Pathol* 179: 795-806, 2011
9. Hirose M, Andreas Recke, Tina Beckmann, Shimizu A, Ishiko A, Katja Bieber, Jürgen Westermann, Detlef Zillikens, Enno Schmidt, Ralf J. Ludwig: Repetitive immunization breaks tolerance to type XVII collagen and leads to bullous pemphigoid in mice. *J Immunol* 187: 1176-1183, 2011
10. Argenziano G, Cerroni L, Zalaudek I, Staibano S, Hofmann-Wellenhof R, Arpaia N, Bakos RM, Balme B, Bandic J, Bandelloni R, Brunasso AM, Cabo H, Calcara DA, Carlos-Ortega B, Carvalho AC, Casas G, Dong H, Ferrara G, Filotico R, Gómez G, Halpern A, Ildardi G, Ishiko A, Kandiloglu G, Kawasaki H, Kobayashi K, Koga H, Kovalyshyn I, Langford D, Liu X, Marghoob AA, Mascolo M, Massone C, Mazzoni L, Menzies S, Minagawa A, Nugnes L, Ozdemir F, Pellacani G, Seidenari S, Siamas K, Stanganelli I, Stoecker WV, Tanaka M, Thomas L, Tschandl P, Kittler H: Accuracy in melanoma detection: A 10-year multicenter survey. *J Am Acad Dermatol* 10.1016/j.jaad.2011.07.019. published online
11. Kuwahara M, Yurugi S, Mashiba K, Iioka H, Niitsuma K, Noda T, Manago E: Aesthetic reconstruction of a defect in the skin of the upper lip using a hatched flap. *Journal of Plastic Surgery and Hand Surgery*(In press)
12. Morito H, Kitamura K, Fukumoto T, Kuwahara M, Asada H: Drug eruption with eosinophilia and systemic syndrome associated with reactivation of human herpesvirus 7, not human herpesvirus 6. *The Journal of Dermatology Article* first published online: 13, 2011
13. 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
14. Otsuka A, Kubo M, Honda T, Egawa G, Nakajima S, Tanizaki H, Kim B, Matsuoka S, Watanabe T, Nakae S, Miyachi Y, Kabashima K: Requirement of Interaction between Mast Cells and Skin Dendritic Cells to Establish Contact Hypersensitivity. *PLoS One* 6(9): e25538, 2011
15. Nakahigashi K, Doi H, Otsuka A, Hirabayashi T, Murakami M, Urade Y, Tanizaki H, Egawa G, Miyachi Y, Kabashima K: PGD(2) induces eotaxin-3 via PPAR $\gamma$  from sebocytes: A possible pathogenesis of eosinophilic pustular folliculitis. *J Allergy Clin Immunol*(In press)
- 日本語論文
1. 新関寛徳: 先端医学講座 69 ラマン分光計による皮膚角層成分量の測定. *アレルギーの臨床* 32 (3): 269-272, 2012
2. 野崎誠 佐々木りか子、土井亜紀子、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* 2: 61-64, 2011
3. 関 敦仁: 骨の先天異常-上肢を中心に. *臨床検査* 55(13): 1547-1553, 2011
4. 森澤 妥, 高山真一郎, 関敦仁, 日下部浩, 細見僚: 多発性軟骨性外骨腫症による前腕変形の再建について. *日本小児整形外科学会雑誌* 2(1): 61-64, 2011

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

5. 細見僚, 高山真一郎, 関敦仁, 森澤妥, 香月憲一: 巨指症の治療 指節骨半截による横径矯正. 日本手外科学会雑誌 27(4): 477-479, 2011
  6. 本村緩奈, 関東裕美, 荻原護久, 林健, 大橋則夫, 石河 晃: 皮膚病診療右示指に発生した基底細胞癌. 皮膚病診療 33: 289-290, 2011
  7. 石河 晃: 羅針盤 皮膚科エキスパートへの道. Visual dermatology 10:335, 2011
  8. 石河 晃: 総論 皮膚科初学者のために. Visual dermatology 10: 338-341, 2011
  9. 平井千尋, 星野洋良, 中村善雄, 石河 晃, 天谷雅行, 谷川瑛子, 古屋善章: Langerhans 細胞組織球症の皮膚症状を伴ったErdheim-Chester病の1例. 臨床皮膚科 65: 338-342, 2011
  10. 岡田恵美子, 宮本樹里亜, 大内健嗣, 大山学, 海老原全, 石河 晃, 天谷雅行: Exercise-induced vasculitis の1例. 臨床皮膚科 65: 396-399, 2011
  11. 安岡美聡, 大内健嗣, 馬場あゆみ, 栗原佑一, 大山学, 木村佳史, 天谷雅行, 石河 晃: 血中自己抗体の検索を行ったDuhring 疱疹状皮膚炎の1例. 臨床皮膚科 65: 487-491, 2011
  12. 中村元泰, 大橋則夫, 関東裕美, 吉澤定子, 石河晃: Doxil 投与, HAART 療法が著効したエイズ関連型カポジ肉腫の1例. Skin Cancer26: 98-102, 2011
  13. 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奏功した高齢者尋常性天疱瘡の1例. 臨床皮膚科 65: 593-597, 2011
  14. 高田裕子, 鷺崎久美子, 関東裕美, 石河 晃: 100円化粧品による両眼瞼の接触皮膚炎. 皮膚病診療 33: 699-702, 2011
  15. 岩瀬七重, 関東裕美, 鷺崎久美子, 滝沢佐和, 江野澤佳代, 本村緩奈, 石河 晃: ポビドンヨード10%水溶液による接触皮膚炎症候群. 皮膚病診療 33: 739-742, 2011
  16. 上田一徳, 清水篤, 永岡大典, 國分亮, 安田伸巨, 石河 晃, 永田雅彦: トイ・プードルに認められた両側膝蓋骨脱臼および骨格形成不全を伴うエーラス・ダンロス症候群の1例. 獣医臨床皮膚科 17: 85-88, 2011
  17. 中村元泰, 石河晃, 林健, 栗川幸子: 左足底に生じた腫瘤. 日本皮膚病理組織学会雑誌 27: 13-16, 2011
  18. 石河 晃: 表皮水疱症の遺伝相談. 日本臨床皮膚科医会雑誌 28: 445-448, 2011
  19. 石河 晃: 新生児・乳児にみられる脱色素斑の鑑別診断. 日本皮膚科学会雑誌 121: 3081-3083, 2011
  20. 石河 晃: 上皮系皮膚腫瘍. 日本皮膚科学会雑誌 121: 2695-2697, 2011
  21. 川崎洋, 齋藤昌孝, 三宅亜矢子, 石橋正史, 佐山宏一, 近藤泰輔, 鈴木民夫, 富田靖, 石河 晃: Hermansky-Pudlak 症候群の1例. 臨床皮膚科 66: 211-215, 2011
  22. 小崎 健次郎, 工藤 純: 次世代シーケンサーを用いた疾患原因遺伝子の探索:倫理的な配慮も含めて. 細胞工学 30(8): 806-807, 2011
  23. 黒川正人, 安倍吉郎, 小澤俊幸, 桑原理充, 神野千鶴: CQ11: 色素性母斑(黒子)に対して, どのような治療法が勧められるか CQ12: 巨大色素性母斑に対して, どのような治療法が勧められるか CQ12 subCQ1: 巨大色素性母斑の治療法として curetting 法は有効か CQ12 subCQ2: 巨大色素性母斑の再建として tissue expander 法は有効か CQ12 subCQ3: 巨大色素性母斑切除後はどのな再建法が勧められるか. 日本形成外科学会 上皮系良性腫瘍および色素性母斑に関するガイドライン(In press)
- ## 2. 学会発表
1. 新関寛徳, 野崎 誠, 重松由紀子, 佐々木りか子, 守本倫子, 開山麻美, 奥山虎之, 大内健嗣, 石河 晃, 中澤温子, 伊藤裕司: TGM1 遺伝子変異を確認しえた葉状魚鱗癬の1例, 第35回日本小児皮膚科学会, 横浜, 2011.07.23-24
  2. 関敦仁, 新関寛徳, 開山麻美, 奥山虎之, 大塚 篤司, 栳島健治, 竹下美紀: 晩発性不全型のPDP 女性例. 平成23年度班会議で報告, 東京国際フォーラム 2012.2
  3. Hiroshi Iioka, Masamitsu Kuwahara, : A case of Angiomatoid Fibrous Histiocytoma 22nd World Congress of Dermatology , Korea, 2011.5.24

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

4. 中村 智賀子, 浅井英樹, 山中佑次, 飯岡弘至,  
桑原理充 : Radiation ulcer 3 症例の検討 第98回  
日本形成外科学会関西支部学術集会、大阪、  
2011.7.31
5. 木下将人, 中村智賀子, 浅井 英樹, 飯岡弘至,  
桑原理充 : 足底に発生した基底細胞癌の1例 第99  
回日本形成外科学会関西支部学術集会、京都、  
2011.12.3
6. Otsuka A : The role of basophils in skin Th2  
response using a newly generated  
basophil-specific conditional depletion model.  
The 98<sup>th</sup> AAI Annual, San Francisco, May 2011

**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

[ III ]  
分担研究報告

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

分担研究課題：肥厚性皮膚骨膜炎の全国疫学調査2次調査結果

研究代表者：新関寛徳	（独）国立成育医療研究センター	皮膚科・医長
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
石河 晃	東邦大学医学部	皮膚科学・教授
大塚 篤司	京都大学医学部	皮膚科・特定助教
桑原 理充	奈良県立医科大学	皮膚科形成外科・講師
研究協力者：		
椛島 健治	京都大学医学部	皮膚科・准教授
十字 琢夫	（独）国立病院機構相模原病院	整形外科・医長
野崎 誠	（独）国立成育医療研究センター	皮膚科・医師

### 研究要旨

前年度の全国多施設を対象に1次調査により肥厚性皮膚骨膜炎の患者数の推計を行うことができた。1次調査により作成した患者リストを活用し、それらの患者の臨床疫学像を明らかにすることを目的として2次調査を実施した。1次調査で得られた患者受療施設および、1989年以降の国内医療機関からの症例報告筆頭著者所属施設、および1次アンケート以降の研究代表者への紹介患者（紹介元）に対し、2次調査票（参考資料）を送付した。総計97施設に調査票を配布したところ43症例について返答があった。そのうち重複例、記入辞退などの8症例を除き、33例を集計に用いた。33例の臨床亜計は完全型21例、不全型11例、3主徴のうち頭部脳回転様皮膚単独症例2例であった。

集計の結果、本邦ではじめて3主徴の発症順番が明らかになった。脳回転様皮膚の発症が一番遅いので、完全型、不全型の臨床亜型の診断は確定診断時に皮膚肥厚が進行性であればすぐに判定するべきではないことが明らかになった。治療効果では、NSAIDs 有効例が投与症例の半数以上で有効であり、原因遺伝子が判明した現在、プロスタグランジン合成阻害効果の再検討が期待される。

### A. 研究目的

前年度の全国多施設を対象に1次調査により肥厚性皮膚骨膜炎の患者数の推計を行うことができた。1次調査により作成した患者リストを活用し、それらの患者の臨床疫学像を明らかにすることを目的とする。

### 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」に準拠して実施された。2010年10月に患者数推計のための1次調査を実施した。1次調査で得られた患者受療施設および、1989年以降の国内医療機関からの症例報告筆頭著者所属施設、および1次アンケート以降の研究代表者への紹介患者（紹介元）に対し、2次調査票（参考資料）を送付した。

回収した調査票は Excel2010 入力後、統計学的な検討は SPSSver19(IBM)により行った。用いた統計処理法は、

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
研究分担報告書

結果に記載した。

（倫理面への配慮）

2 次調査内容につき(独)国立成育医療研究センター倫理委員会から承認を受けた(受付番号 495)。

C. 研究結果

総計 97 施設に調査票を配布したところ 43 症例について返答があった。そのうち重複例、記入辞退などの 10 症例を除き、33 例を集計に用いた。33 例の臨床亜計は完全型 21 例、不全型 11 例、3 主徴のうち頭部脳回転様皮膚単独症例 2 例であった。

1) 医療機関および受療状況

記載者は、通院中の所属機関が主体であるが、すでに他の機関へ転院されている患者もあった。受療状況では、通院がほとんどで、入院の経験のある患者は、2 割程度である。

表 1 医療機関および受療状況

医療機関	度数 n=33	有効パー セント(%)
記載者所属機関	26	78.8
他施設	6	18.2

受療状況	度数 n=28	有効パー セント(%)
主に入院	1	3.6
主に通院	19	67.9
入院と通院	5	17.9
転院	3	10.7

2) 患者背景および 3 主徴頻度

表 1 に各項目の度数と頻度(%)を示す。全体数が 33 に満たない項目は、未回答を除いたためである。

性別では女性例が 1 例あったが、大半が男性であった。

3 主徴では、脳回転様頭皮が陽性例で、皮膚肥厚が「なし」または「不明」と回答された例があったが、当該研究班では、脳回転様頭皮を皮膚肥厚に含めるため、「あ

り」として算定した。

表2 患者背景および 3 主徴頻度

	度数(n=33)	有効パー セント(%)
性別(男性)	32/33	97
家族歴	5/33	15.2
<b>3 主徴</b>		
ばち指	31/33	93.9
骨膜肥厚	28/30	93.3
皮膚肥厚	29/33	87.9
脳回転様頭皮	22/33	66.7
<b>皮膚症状</b>		
脂漏油性光沢	20/29	69
ざ瘡	19/29	65.5
脂漏性湿疹	5/30	16.7
多汗症	10/29	34.5
<b>関節症状</b>		
関節腫脹	14/33	42.4
正座	5/32	15.6
骨折歴	2/32	6.3
関節痛	15/29	51.7
安静時関節痛	3/33	9.1
運動時関節痛	10/33	30.3
関節水腫	8/33	24.2
関節の熱感	3/33	9.1
<b>その他の症状・所見</b>		
発熱	5/32	15.6
貧血	6/33	18.2
消化管潰瘍	3/32	9.4
低カリウム血症	3/33	9.1
思考力減退	1/33	3
自律神経症状	3/33	9.1
学習障害	3/33	9.1
ADHD*	1/33	3
頭蓋骨癒合不全	1/33	3
粗毛症	1/33	3
易疲労症	2/33	6.1

\*attention deficit hyperactivity disorder

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
研究分担報告書

3) 3 主徴以外の合併症頻度

皮膚症状、関節症状、その他の症状に分類した。Spearman の順位相関係数を検討したが分類を超えて相関のある項目はなかった（相関係数の絶対値が 0.4 以上）。

貧血	0/6	0
消化管潰瘍	0/3	0
低カリウム血症	0/3	0
ADHD	0/3	0
粗毛症	1/1	100
易疲労症	0/1	0

4) 発症年齢

これまで、あまり原著論文で集計してこなかった項目である（表3、文末）。今回の調査により、ばち指が 10 代中盤に発症し、皮膚肥厚と骨膜肥厚は数年遅れで 20 歳前後で発見され、3 主徴そろそろ、すなわち確定診断されていることが示唆された。

\*「あり」と回答した度数

6) 治療選択

治療選択に関しては回答率は悪くなかったが、治療を実施している症例があまり多くないことが明らかになった。

5) 進行活動性の有無

3 主徴、皮膚症状、関節症状については 3 割以上が未だ進行活動性がある状態であった。その他の症状については、度数が低く、評価が困難である。

表5 治療選択

	度数	有効パーセント(%)
ヒト胎盤	0/31	0
コルヒチン	2/31	6.5
NSAIDs	15/32	46.9
滑膜除去術	3/31	9.7
ステロイド局注	5/30	16.7
Bisphosphonate	2/30	6.7
tamoxifen	0/29	0
対症療法	1/19	5.3
H2blocker	3/26	11.5
制酸剤	4/26	15.4
鎮痙剤	0/26	0
その他の治療	1/33	5.6
minocyclin	4/33	14.3
VitB2B6	4/27	14.8
抗生剤軟膏	2/26	7.7
アダバレン	1/27	3.7
除皺術	8/25	25
ステロイド全身投与	5/31	16.1

表4 進行活動性の有無

	度数*	有効パーセント(%)
<b>3 主徴</b>		
ばち指	9/26	34.6
骨膜肥厚	6/25	24
皮膚肥厚	8/25	32
脳回転様頭皮	6/19	31.6
<b>皮膚症状</b>		
脂漏油性光沢	7/14	50
ざ瘡	7/13	53.8
脂漏性湿疹	3/5	60
多汗症	5/7	71.4
<b>関節症状</b>		
関節腫脹	7/13	53.8
関節痛	8/18	44.4
関節水腫	4/8	50
関節の熱感	1/3	33.3
<b>その他の症状</b>		
発熱	1/6	16.7

7) 治療開始年齢

表6にまとめた（文末）。多くはばち指の発症年齢と同じ 10 代中盤に治療開始しているが、滑膜除去術は 20 歳が

最小年齢であった。

### 8) 治療効果

表7にまとめた。回答数は少ないが、ステロイドは局注、全身投与ともに成績が良い。また、prostaglandin 合成阻害薬である、NSAIDs は有効である症例が明らかに存在する。

表7 治療効果

		度数	有効パーセント(%)
ヒト胎盤	無回答*	33	
コルヒチン	不変	0/2	0
NSAIDs	有効	8/13	61.5
	不変	5/13	38.5
滑膜除去術	著効	1/2	50
	有効	1/2	50
ステロイド局注	有効	3/5	60
	不変	2/5	40
Bisphosphonate	著効	1/2	50
	不変	1/2	50
tamoxifen	無回答	33	
対症療法	有効	1/1	100
H2blocker	有効	2/3	66.7
	不変	1/3	33.3
制酸剤	有効	4/4	100
鎮痙剤	無回答	33	
その他の治療	不変	1/1	100
minocyclin	有効	3/4	75
	不変	1/4	25
VitB2B6	有効	2/4	50
	不変	2/4	50
抗生物質軟膏	有効	1/2	50
	不変	1/2	50
アダバレン	不変	1/1	100
除皰術	有効	8/8	100
ステロイド全身投与	著効	1/5	20
	有効	3/5	60
	不変	1/5	20

\*治療として選択した症例がなかったため

### D. 考察

これまでの症例報告論文ではあまり触れられてこなかった個々の症状の発症年齢、進行活動性について、今回の調査票で検討することが出来た。

3 主徴については発症年齢の順番が明らかになった。すなわち、ばち指く皮膚肥厚、骨膜肥厚<脳回転様皮膚の順である。皮膚肥厚が進行性である症例なら、脳回転様皮膚の発症年齢を過ぎるまでは、不全型と診断すべきではないことが今回の調査で明らかになった。

治療については、従来いわれてきたコルヒチンは、必ずしも現在は使用されているわけではなく、むしろ原因(遺伝子)が明らかになった現在は、その作用機序から COX-2 阻害薬である NSAIDs の有効性が期待される。当該疾患の原因遺伝子 HPGD、SLCO2A1 はともプロスタグランジンの代謝に関わる遺伝子である(工藤の項参照)。疼痛や発熱時だけでなく、長期内服により皮膚症状、関節症状の進行活動の抑制効果が今後期待される。

### E. 結論

全国 2 次調査を実施し、33 例の詳細な臨床情報を収集した。集計の結果、3 主徴の発症順番が明らかになった。脳回転様皮膚の発症が一番遅いので、完全型、不全型の臨床亜型の診断は確定診断時に皮膚肥厚が進行性であればすぐに判定するべきではないことが明らかになった。

### F. 健康危険情報

特になし。

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

なし

#### 2. 学会発表

なし

### 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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
研究分担報告書

表3 発症年齢

	度数	最小値	最大値	平均値	標準偏差
記載時年齢	33	15	99	39.21	21.508
ばち指	16	13	26	16.81	3.209
骨膜肥厚	17	14	28	19.76	4.280
皮膚肥厚	12	15	23	19.17	2.406
脳回転様頭皮	11	10	23	18.27	3.744
脂漏油性光沢	9	15	22	18.22	2.333
ざ瘡	11	15	45	21.91	8.677
脂漏性湿疹	4	12	22	17.25	4.573
多汗症	6	15	22	17.67	2.875
発熱発症年齢	4	15	25	18.50	4.509
血沈	0				
CRP	4	1	50	13.73	24.338
関節腫脹	12	14	27	18.67	3.676
骨折時年齢	2	18	52	35.00	24.042
関節痛	31	0	27	9.42	9.691
関節水腫	8	15	22	18.38	2.774
関節の熱感	3	18	22	19.67	2.082
関節生検	2	22	30	26.00	5.657
貧血	3	18	24	20.00	3.464
胃がん発症年齢	0				
低カリウム血症	2	18	28	23.00	7.071
身長	24	155.0	188.0	170.083	5.8799
体重	23	51.7	96.5	66.483	11.1992
思考力減退	0				
自律神経症状	2	15	20	17.50	3.536
精神症状	0				
学習障害	1	15	15	15.00	
ADHD	0				
女性化乳房	0				
粗毛症	1	41	41	41.00	
易疲労症	31	1	1	1.00	.000

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
研究分担報告書

表6 治療開始年齢

	度数	最小値	最大値	平均値	標準偏差
ヒト胎盤	0				
コルヒチン	1	15	15	15.00	
NSAIDs	10	15	53	26.80	10.507
滑膜除去術	3	20	30	24.00	5.292
ステロイド局注	4	16	20	18.50	1.915
Bisphosphonate	2	16	22	19.00	4.243
tamoxifen	0				
対症療法	0				
H2blocker	3	12	30	24.00	10.392
制酸剤	3	16	30	24.67	7.572
鎮痙剤	0				
その他の治療	0				
minocyclin	4	20	30	27.00	4.761
VitB2B6	4	18	31	24.75	6.702
抗生物質軟膏	2	28	30	29.00	1.414
アダバレン	1	23	23	23.00	
除穢術	7	10	30	22.86	7.198
ステロイド全身 投与	5	16	22	18.80	2.280
発症年齢	21	10	45	18.00	7.113
施設初診年齢	28	12	66	27.64	13.841
当該科初診年齢	28	12	66	28.25	13.780
現在の年齢	28	15	78	35.93	16.007