

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

資料1

平成 23 年 月 日

先生

拝啓

時下ますますご清祥の段、お慶び申し上げます。平素は格別のご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。

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」班において、わが国における肥厚性皮膚骨膜炎の実態と患者数を把握するために全国調査を実施することになりました。

つきましてはご多忙中のところ大変恐縮ではございますが、過去（何年前でも結構です）の貴診療科での当該疾患患者数をお知らせください。また、各患者についての調査票を同封いたしましたので、併せてご記入の上、平成 23 年 月 日までに返信お願い致します。調査票の記載に関しましては個人情報の管理を徹底し、漏えいのないように努めます。調査結果は個人情報に十分配慮し、厚生労働科学報告書および関連学術誌に発表することにより社会貢献していく所存です。もちろん患者の皆さまへの直接の問い合わせはいたしません。

なお本件に関しましてご不明の点がございましたら下記までお問い合わせください。本調査は国立成育医療研究センター倫理審査委員会の承認をうけております。

ご多忙のところ誠に恐れいりますがご協力くださいますようお願い申し上げます。

敬具

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）

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）

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）

【本研究に関する問い合わせ先】

全国疫学調査事務局：〒154-8535 東京都世田谷区 2-10-1

国立成育医療研究センター皮膚科 新関寛徳

電話 03-5494-7187（直通） FAX 03-5494-7909

電子メール niizeki-h@ncchd.gp.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）
研究分担報告書

肥厚性皮膚骨膜炎 2次調査票

施設 ID:

施設住所:

施設名

記載日 201 年 月 日 記載医師名

*貴院の患者研究 ID		**病型（または病名）	
性別	1. 男 2. 女	生年月:	年 月
現在の年齢	歳	発症年月:	年 月
家族歴（同症）1.なし 2.あり（ ）			
診断した医療機関	1. 貴施設 2. 他施設（ ） 3. 不明		
確定診断年月	年 月 日 不明		
受療状況：1. 主に入院 2. 主に通院 3. 入院と通院 4. 転院（転院先： ） 5. 死亡			

*貴院で任意にコードを作成し、ご記入ください（例、S-1 など）

**病型（完全型、不全型、初期型、分類不能）、肥大性骨関節症、Touraine-Solente-Gole syndrome、Primary hypertrophic osteoarthropathy、Cranioosteoarthropathy、Curarrino idiopathic osteoarthropathy、(CIO; juvenile incomplete PDP with eczema and wide cranial sutures)

ご記入の手引き

症状については調査票次頁以降に○または指示に従ってご記入ください。なお、症状の増減（寛解・増悪）については、もっとも重症、あるいは典型的な症状を記載してください（時期を問いません）。

患者ごとに1枚ずつ記入してください（2セット同封しますので、足りない場合は御面倒ですがコピーしてご使用ください）。患者が複数の場合は、患者識別表をお作りいただき、厳重に管理するようお願い申し上げます。場合によっては事務局より問い合わせをさせていただく場合がございます。複数患者の場合、識別が可能であるように管理していただきますよう重ね重ねお願い申し上げます。

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

< 貴院患者コード > _____

< 疾患概念 >

Q1	太鼓ばち状指（ばち指）	1. なし		2. あり		
『2. あり』の場合						
Q2	発症年齢（不明な場合は1.に○印）	1. 不明	発症	[]		歳頃
Q3	進行性・活動性の有無	1. なし		2. あり		
Q4	長管骨を主とする骨膜性骨肥厚	1. なし		2. あり		
『2. あり』の場合						
Q5	診断年齢（不明な場合は1.に○印）	1. 不明	発症	[]		歳頃
Q6	進行性・活動性の有無	1. なし		2. あり		
Q7	皮膚肥厚性変化	1. なし		2. あり		
『2. あり』の場合						
Q8	発症年齢（不明な場合は1.に○印）	1. 不明	発症	[]		歳頃
Q9	進行性・活動性の有無	1. なし		2. あり		
Q10	頭部脳回転状皮膚	1. なし		2. あり		
『2. あり』の場合						
Q11	発症年齢（不明な場合は1.に○印）	1. 不明	発症	[]		歳頃
Q12	進行性・活動性の有無	1. なし		2. あり		

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

<家族歴>

Q13 家族で同症または、疑いのある方はいますか？ 『2. 疑いあり』の方は今回貴施設の患者として、調査票に記載予定ですか。記載予定の場合はその患者の調査票患者コードを記入してください。

	同症または疑いなし	同症または疑いあり	今回貴施設の患者として、調査票に記載予定				
			記載予定あり (患者コード)	別院通院のため予定なし	死亡のため予定なし	他の理由のため予定なし	
父	1	2	3	コード:	4	5	6
母	1	2	3	コード:	4	5	6
兄	1	2	3	コード:	4	5	6
姉	1	2	3	コード:	4	5	6
弟	1	2	3	コード:	4	5	6
妹	1	2	3	コード:	4	5	6
その他(続柄:)		2	3	コード:	4	5	6
その他(続柄:)		2	3	コード:	4	5	6
その他(続柄:)		2	3	コード:	4	5	6

Q14 <皮膚症状について> 『2. あり』の場合は発症年齢と進行性・活動性の有無にそれぞれ○印を記入してください。

	なし	あり	不明
顔面の脂漏、油性光沢	1	2	3
ざ瘡	1	2	3
脂漏性湿疹	1	2	3
手足の多汗症	1	2	3

『2. あり』の場合	
発症年齢	進行性・活動性
歳頃	1. なし 2. あり
歳頃	1. なし 2. あり
歳頃	1. なし 2. あり
歳頃	1. なし 2. あり

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

Q15 皮膚肥厚部位の生検病理

1. なし 2. あり

『2. あり』の場合

Q16 部位

Q17 発症年齢（不明な場合は 1. に○印）

1. 不明 発症 歳頃

Q18 病理所見

1. 脂腺の増生 2. ムチン沈着 3. 線維化
4. その他 []

<原因不明の発熱>

Q19 原因不明の発熱

1. なし 2. あり 3. 不明

『2. あり』の場合

Q20 発症年齢

発症 歳頃

Q21 検査所見

血沈 mm (1時間値)

CRP mg/dl

Q22 進行性・活動性の有無

1. なし 2. あり

<関節症状について>

Q23 関節の腫脹

1. なし 2. あり 3. 不明

『2. あり』の場合

Q24 発症年齢

発症 歳頃

Q25 部位

Q26 進行性・活動性の有無

1. なし 2. あり

Q27 正座の可不可

1. できない 2. できる 3. 不明

『2. できる』の場合

Q28 何歳からできたか

歳頃から

Q29 骨折歴

1. なし 2. あり

『2. あり』の場合

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

Q30 骨折時の年齢

歳頃

Q31 関節の痛み

1. なし 2. あり 3. 不明

『2. あり』の場合

Q32 発症年齢

発症 歳頃

Q33 いつ痛むか（複数回答可）

1. 安静時 2. 運動時 3. 不明

Q34 進行性・活動性の有無

1. なし 2. あり

Q35 関節水腫

1. なし 2. あり 3. 不明

『2. あり』の場合

Q36 発症年齢

発症 歳頃

Q37 部位

Q38 進行性・活動性の有無

1. なし 2. あり

Q39 関節の熱感

1. なし 2. あり 3. 不明

『2. あり』の場合

Q40 発症年齢

発症 歳頃

Q41 部位

Q42 診断法

Q43 進行性・活動性の有無

1. なし 2. あり

Q44 関節生検

1. なし 2. あり 3. 不明

『2. あり』の場合

Q45 発症年齢（不明な場合は1.に○印）

1. 不明 発症 歳頃

Q46 部位

Q47 関節鏡所見

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

Q48 <貧血>

1. なし	2. あり	3. 不明
-------	-------	-------

『2. あり』の場合

Q49 発症年齢

発症 歳頃

Q50 原因

1. 本症
2. 本症以外（病名： <input type="text"/> ）
3. 不明

Q51 Hb

Hb

Q52 Hct

Hct %

Q53 進行性・活動性の有無

1. なし	2. あり
-------	-------

Q54 <胃潰瘍・十二指腸潰瘍>

1. なし	2. あり	3. 不明
-------	-------	-------

『2. あり』の場合

Q55 発症年齢

発症 歳頃

Q56 検査法

1. 上部消化管造	2. 内視鏡
-----------	--------

Q57 所見

1. 胃粘膜巨大皺壁なし
2. 胃粘膜巨大皺壁あり
3. その他（ <input type="text"/> ）

Q58 進行性・活動性の有無

1. なし	2. あり
-------	-------

Q59 胃がん発症

1. なし	2. あり	3. 不明
-------	-------	-------

『2. あり』の場合

Q60 発症年齢

発症 歳頃

Q61 <低カリウム血症・Bartter 症候群>

1. なし 2. あり 3. 不明

『2. あり』の場合

Q62 発症年齢

発症 歳頃

Q63 血清カリウム値

mEq/l

Q64 血清レニン値

ng/ml/h

Q65 血清 aldosterone

ng/dl

Q66 血圧（収縮期）

Q67 血圧（拡張期）

Q68 進行性・活動性の有無

1. なし 2. あり

<身長・体重>

Q69 身長

cm

Q70 体重

kg

<精神神経症状>

Q71 思考力減退

1. なし 2. あり 3. 不明

『2. あり』の場合

Q72 発症年齢

発症 歳頃

Q73 自律神経症状

1. なし 2. あり 3. 不明

『2. あり』の場合

Q74 発症年齢

発症 歳頃

Q75 精神症状

1. なし 2. あり 3. 不明

『2. あり』の場合

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

Q76 発症年齢 発症 歳頃

Q77 診断名

Q78 学習障害

『2. あり』の場合

Q79 発症年齢 発症 歳頃

Q80 注意欠陥・多動

『2. あり』の場合

Q81 発症年齢（不明な場合は 1. に○印） 1. 不明 発症 歳頃

Q82 進行性・活動性の有無

<その他の症状>

Q83 頭蓋骨癒合不全

『2. あり』の場合

Q84 検査法

Q85 動脈管開存

『2. あり』の場合

Q86 手術の有無

Q87 女性化乳房

『2. あり』の場合

Q88 発症年齢 発症 歳頃

Q89 進行性・活動性の有無

Q90 粗毛症

『2. あり』の場合

Q91 発症年齢 発症 歳頃

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

Q92 進行性・活動性の有無

1. なし	2. あり
-------	-------

Q93 易疲労性

1. なし	2. あり	3. 不明
-------	-------	-------

『2. あり』の場合

Q94 発症年齢

発症 歳頃

Q95 進行性・活動性の有無

1. なし	2. あり
-------	-------

Q96 その他（内容：

1. なし	2. あり	3. 不明
-------	-------	-------

『2. あり』の場合

Q97 発症年齢（不明な場合は1.に○印）

1. 不明 発症 歳頃

Q98 進行性・活動性の有無

1. なし	2. あり
-------	-------

Q99 その他（内容：

1. なし	2. あり	3. 不明
-------	-------	-------

『2. あり』の場合

Q100 発症年齢（不明な場合は1.に○印）

1. 不明 発症 歳頃

Q101 進行性・活動性の有無

1. なし	2. あり
-------	-------

Q102 その他（内容：

1. なし	2. あり	3. 不明
-------	-------	-------

『2. あり』の場合

Q103 発症年齢（不明な場合は1.に○印）

1. 不明 発症 歳頃

Q104 進行性・活動性の有無

1. なし	2. あり
-------	-------

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

<治療内容> 以下の治療を行ったかお答えください。『2. あり』の場合は開始年齢と治療効果についてそれぞれ○印を記入してください。

Q105 全身療法

	該当投与有無 (どちらかに○印)
ヒト胎盤抽出物	1. なし 2. あり
コルヒチン	1. なし 2. あり
NSAIDs	1. なし 2. あり

開始年齢	治療効果 (いずれかに○印)
歳頃	1. 著効 2. 有効 3. 不変 4. 悪化
歳頃	1. 著効 2. 有効 3. 不変 4. 悪化
歳頃	1. 著効 2. 有効 3. 不変 4. 悪化

Q106 関節症状に対する治療

	該当治療有無 (どちらかに○印)
手術(滑膜除去術)	1. なし 2. あり
副腎皮質ステロイド薬局注	1. なし 2. あり
Bisphosphonateの投与	1. なし 2. あり
tamoxifen citrateの投与	1. なし 2. あり
対症療法 薬剤名: ()	1. なし 2. あり

開始年齢	治療効果 (いずれかに○印)
歳頃	1. 著効 2. 有効 3. 不変 4. 悪化
歳頃	1. 著効 2. 有効 3. 不変 4. 悪化
歳頃	1. 著効 2. 有効 3. 不変 4. 悪化
歳頃	1. 著効 2. 有効 3. 不変 4. 悪化
歳頃	1. 著効 2. 有効 3. 不変 4. 悪化

Q107 胃粘膜症状に対する治療

	該当治療有無 (どちらかに○印)
H2-blocker	1. なし 2. あり
制酸剤	1. なし 2. あり
鎮痙剤	1. なし 2. あり
その他の治療 薬剤名: ()	1. なし 2. あり

開始年齢	治療効果 (いずれかに○印)
歳頃	1. 著効 2. 有効 3. 不変 4. 悪化
歳頃	1. 著効 2. 有効 3. 不変 4. 悪化
歳頃	1. 著効 2. 有効 3. 不変 4. 悪化
歳頃	1. 著効 2. 有効 3. 不変 4. 悪化

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

Q108 脂漏、ざ瘡に対する治療

	該当治療有無 (どちらかに○印)
ミノサイクリン投与	1. なし 2. あり
ビタミンB2, B6の投与	1. なし 2. あり
抗生物質含有外用薬の 使用	1. なし 2. あり
アダバレンの使用	1. なし 2. あり

開始年齢	治療効果 (いずれかに○印)
歳頃	1. 著効 2. 有効 3. 不変 4. 悪化
歳頃	1. 著効 2. 有効 3. 不変 4. 悪化
歳頃	1. 著効 2. 有効 3. 不変 4. 悪化
歳頃	1. 著効 2. 有効 3. 不変 4. 悪化

皮膚肥厚・脳回転状皮膚に対する治療

Q109 形成術（除皺術）

1. なし 2. あり

『2. あり』の場合

Q110 発症年齢

発症 歳頃

Q111 治療効果

1. 著効 2. 有効 3. 不変 4. 悪化

Q112 部位

Q113 観察期間

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

発熱・全身倦怠感・その他合併症に対する治療

Q114 副腎皮質ステロイドの全身投与

1. なし 2. あり

『2. あり』の場合

Q115 年齢

投与

歳頃

Q116 薬剤名

Q117 治療効果

1. 著効 2. 有効 3. 不変 4. 悪化

Q118 投与量（該当するもののみ記入）

mg/kg/day

Q119 投与期間（該当するもののみ記入）

年

月

日

<長期にわたる疾患の状況>

Q120 発症年齢（不明な場合は1.に○印）

1. 不明

発症

歳頃

Q121 貴施設初診年齢（満年齢）

歳

Q122 貴診療科初診年齢（満年齢）

歳

Q123 現在の年齢（満年齢）

歳

Q124 記載年月日

年

月

日

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

Q125 進行・活動性の病変（自由記載）

Q126 進行・活動性がない病変（自由記載）

<過去の学会発表・症例報告論文>

Q127 過去の学会発表・症例報告論文

1. なし 2. あり 3. 準備中

『2. あり』の場合

Q128 著者名

Q129 題名

Q130 雑誌名

刊数

Q131 ページ

～

 ページ

Q132 発行年

年発行

学会報告の場合

Q133 演者名

Q134 題名

Q135 学会名

Q136 記載年月日

年

月

Q137 発表都市

以上になります。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。ありがとうございました。

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

分担課題：肥厚性皮膚骨膜炎における遺伝子診断法の確立
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

研究要旨

肥厚性皮膚骨膜炎 2 例、既報告症例の両親(2 名)、3 主徴のうち脳回転様皮膚のみの非典型例 1 例を解析した。型どおり末梢血から DNA を抽出し、HPGD 遺伝子変異の検索を行った。HPGD 遺伝子コーディング領域および 3' 非コーディング領域には単一塩基多型(SNP)は存在するが、明らかな機能障害を引き起こすことが予想される変異や欠失は見出されなかった。

共同研究者

開山 麻美(国立成育医療研究センター臨床検査部)

新関 寛徳(国立成育医療研究センター皮膚科)

A. 研究目的

Pachydermoperiostosis (肥厚性皮膚骨膜炎、PDP)は原因不明の遺伝性疾患である。その遺伝形式は常染色体劣性、優性、X 染色体劣性など様々な遺伝形式の症例があると言われて久しい。3 主徴のうち頭部脳回転様皮膚を欠く不全型の症例では、骨関節症状主体の病変から、「原発性肥大性骨関節症」(primary hypertrophic osteoarthropathy, PHO)という呼称が用いられ、2 次性肥大性骨関節症と区別される。2008 年、Uppal ら¹⁾が PHO の血族結婚家系より HPGD 遺伝子に変異を見出した。現在まで 7 か所の変異が知られている。HPGD はプロスタグランジン E2 分解酵素をコードしており、その機能障害により血中尿中に大量の PGE2 が残存する。一昨年度我々は日本人症例における HPGD 遺伝子変異を同定するために直接塩基配列決定法(サンガー法)による遺伝子診断システムを確立したが、完全型、不全型を問わず 1 例も変異をみいださなかつた。昨年度、エクソンスキップによる翻訳の障害を見出すために、CGH array 法および皮膚組織から抽出した mRNA を RT-PCR 法のシステムを確立したが、機能障害を引き起こすことが予想される変異・欠失を見出さなかつた。今年度も、新たな症例を集積することができ、HPGD 遺伝子変異を探索した。

B. 研究方法

本年度は 3 症例の新患者および平成 21 年解析した不全型患者家族(両親)を解析した。症例は型通り 3 主徴の有無により診断し、頭部脳回転様皮膚を含むすべての症状を有する症例を完全型、皮膚肥厚はあるが、頭部脳回転様皮膚が見られない症例を不完全型と診断した。患者については完全型 1 例(大塚の項)、不全型女性 1 例(関の項)、3 主徴のうち脳回転様頭皮のみの症例 1 例(不全型疑い例、石河の項)であった。遺伝子診断への協力については文章を用いた説明により同意をいただいた。

血液 2mL より DNA を抽出した(QIAamp DNA Blood Midi Kit, QIAGEN)。表1、図1のごとく各エクソンごとにプライマーを設定し、PCR 法にて増幅後、BigDye Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit (Life Technologies)を用いてラベルし、ABI3130xl Genetic Analyzer にて塩基配列を決定した。

(倫理面への配慮)

ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針にのっとり遺伝子診断に関して倫理審査による承認を得た。

C. 研究結果

5 検体のいずれからも明らかな変異は見つからなかつた。いくつかの SNP は見出された。

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

D. 考察

変異が見つからなかった理由としては、日本人における肥厚性皮膚骨膜炎では、別の原因遺伝子によることが予想された。実際、完全型および分類不能例を含む5例を用いてエクソーム法を実施し、新規原因遺伝子同定に成功した(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。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が、さらなる症例の集積が期待される。今後はPDP/PHO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。

E. 結論

HPGD遺伝子のエクソン(コーディング領域)およびイントロンの一部の塩基配列決定を行った。PDP患者2例および非典型例1例では明らかな変異は見出されなかった。

<引用文献>

- 1) Uppal S, Diggle CP, Carr IM, Fishwick CW, Ahmed M, Ibrahim GH, Helliwell PS, Latos-Bieleńska A, Phillips SE, Markham AF,

Bennett CP, Bonthron DT. Mutations in 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase cause primary hypertrophic osteoarthropathy. *Nat Genet.* 2008 ; 40(6):789-93.

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

2. 学会発表

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

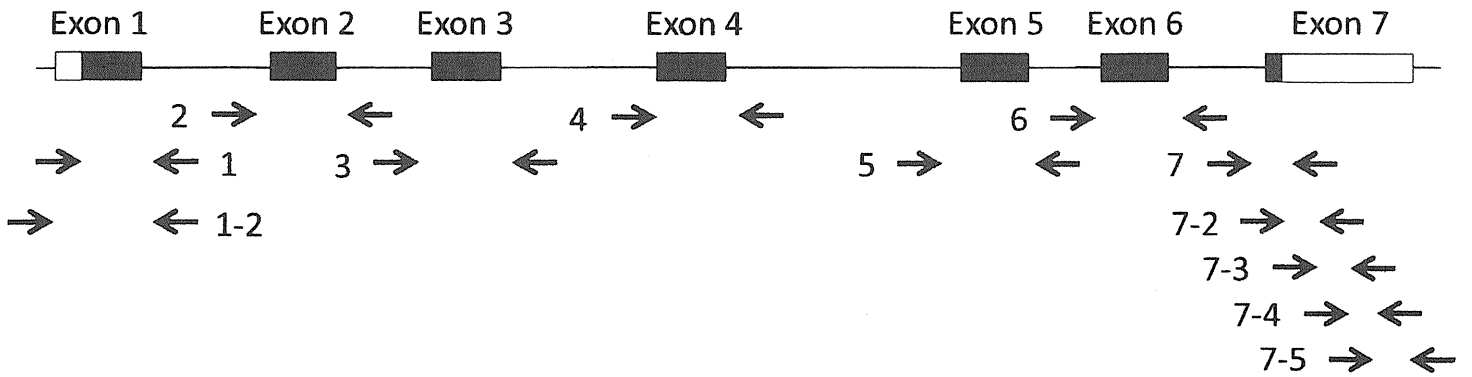
2. 実用新案登録

3. その他

表1

Exon	Forward	Reverse	product size (bp)
1	GCTGGCTTGACAGTTTCCTC	CAGCCTCAGCTTCAGCAAAT	381
1-2	GCTTGTTTTGTCCGGAGTC	GAGTGTGTGGGCAGAGAAAT	573
2	TTGCTGAAGCTGAGGCTGT	TCTTGCCTTTCTTTCGGTTT	487
3	TCCACAAACCACACATTGAGA	CCAGCTTTCGTAACTTCCCTTT	412
4	TGCAGATATATGACAAGCTC	CACATGGGAGCAGAGACATC	681
5	ACGGGTCATGGAGCAAATAA	TCCACCTTTCATCCAAGTGA	376
6	TGCAGAGTTCAGTAGATAAGAGAAGC	TGCTTGGAAATTTAGGCAGAGA	746
7	TTGGAAGTAGCAATAGTTTAATGACA	TCACCAAGTGCATGAAGGAA	403
7-2	GCTTATGTGTTAGCCATAG	CTGTGAATCAACAGTGTC	622
7-3	ACCAGATGTAAACACTCA	GTTGTTATGAGTTTCAGCA	617
7-4	ATTTCTTTCCTCTGCTCACT	GGCAAGATATGACAACATTCC	616
7-5	TACACCTGCTTTGGGTAA	AGAGCTACCTATAGAAGGTAAG	650

図1 HPGD 遺伝子診断用プライマーの遺伝子上の位置



→ 文献1)に掲載されているプライマー

→ 新たに自作したプライマー

■ Coding resion

| | Non-codingresion

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:肥厚性皮膚骨膜炎における運動器の症状と治療に関する研究

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

研究要旨

膝を中心として多発関節痛を訴えた晩発性不全型のPDP女性例に対してメソトレキセートとプレドニンを投与することで症状の改善が得られた。昨年 of 文献的調査では抗リウマチ用の生物製剤が有効との報告がみられたがメソトレキセートも有効であることが分かった。

共同研究者

十字琢夫 国立病院機構相模原病院整形外科医長
新関寛徳 国立成育医療研究センター皮膚科医長
大塚篤司 京都大学医学部皮膚科特定助教
栂島健治 京都大学医学部皮膚科准教授

A. 研究目的

肥厚性皮膚骨膜炎における運動器の症状と治療に関して標準的治療は確立されていない。症例を重ね、症状に対する有効な対応法を検討することが目的である。

B. 研究方法

症例検討。症例は 67 歳女性。症状の経緯と対応、効果について検討した。57 歳時より多発関節炎とばち指を認めた。痛みに関しては一時自然緩解した。64 歳から再度関節痛出現したため NSAIDs を処方。徐々に増悪したため 66 歳からはメソトレキセート (MTX) とプレドニン (PSL) を関節リウマチの治療法に準拠して処方した。治療後も膝関節に膝蓋跳動認めた。X 線で骨膜性骨肥厚を前腕と下腿正面、大腿側面で認めた。RF、抗 CCP 抗体が陰性、MMP-3 は正常であった。CRP は当初陰性であったが 66 歳時より陽性となっていた。MTX と PSL の投与により膝関節痛は軽減したがなお水腫が遺残していた。
(倫理面への配慮) 守秘義務を遵守した。

C. 研究結果

1 年間服用を続けコントロールは良好であった。MTX と PSL の処方、CRP 陽転例では PDP の膝関節痛に対しても有効であることが分かった。血清および尿中プロスタグランジン E2 は、それぞれ、測定限界以下、371.7pg/ml であった。対照群である同伴の娘では血清・尿で 203.8, 215.4pg/ml であった (患者は血中、尿中ともプロスタグランジン E2 の上昇はない)。

D. 考察

女性発症例は男性例と異なり思春期以降に発症するケースが多いため、肺や腸疾患の検索を行い二次性骨関節症を否定することが重要である。原発性にみられる多発関節痛に対しては MTX が有効であることから症状増悪した場合に関節リウマチの治療法に準拠して投与すれば治療効果が期待できる。

E. 結論

晩発性不全型の PDP 女性例の膝関節痛に対して MTX と PSL の投与が有効であった。

F. 健康危険情報

特になし。
(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

関敦仁、新関寛徳、開山麻美、奥山虎之、大塚 篤司、
椛島健治、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

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

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型疑い）の 1 例

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

肥厚性皮膚骨膜炎 (Pachydermoperiostosis, PDP) は近年欧米において *HPGD* 遺伝子の変異により血中プロスタグランジン E2 の以上高値を来し、発症する機序が提唱された。一方、本年度の当研究班の研究の結果、*SLCO2A1* 遺伝子変異が本邦症例で高頻度に起こることが発見された。本研究では *SLCO2A1* 遺伝子変異の意義を検討することを目的として、頭部脳回転状皮膚のみを呈した PDP 疑い症例において、*SLCO2A1* 遺伝子および *HPDG* 遺伝子変異を検索し、また、血中尿中プロスタグランジン E2 濃度を測定し、PDP 不全型疑い例における遺伝子変異の有無を検討した。自験例では尿中血清中とも PGE2 が著明高値を示した。しかし、遺伝子検査では *HPGD* 遺伝子および *SLCO2A1* 遺伝子に変異は検出されなかった。以上より自験例は PGE2 の高値を認めたことから、PDP の一型であることが示唆された。また、PDP が heterogeneous であり、*HPGD* 遺伝子、*SLCO2A1* 遺伝子以外の原因遺伝子の存在が同時に示唆された。

共同研究者

大塚篤司 (京都大学医学部皮膚科)

柁島健治 (京都大学医学部皮膚科)

開山麻美 (国立成育医療センター皮膚科)

新関 寛徳 (国立成育医療センター皮膚科)

奥山虎之 (国立成育医療センター臨床検査部)

佐々木貴史 (慶應義塾大学医学部共同利用研究室生命情報学部門、皮膚科/総合医科学研究センター)

工藤純 (慶應義塾大学医学部共同利用研究室生命情報学部門、遺伝子医学研究室)

田中信彦 (宮崎大学医学部皮膚科)

A. 研究目的

肥厚性皮膚骨膜炎 Pachydermoperiostosis (PDP) は近年欧米においては *HPGD* 遺伝子の変異により血中プロスタグランジン E2 の以上高値を来し、発症する機序が提唱された。一方、本研究班において過去の本邦 PDP 症例を検索したところ *HPGD* 遺伝子変異は検出されていない。そこで本年度の研究によりエクソーム解析による網羅的変異検索の結果 *SLCO2A1* 遺伝子変異が本邦症例で高頻度に起こることが発見された。我々の発見よりわずか

に早く中国から同遺伝子変異による PDP 発症が報告されたが、*SLCO2A1* 遺伝子が東洋人における PDP 原因遺伝子の一つであることが裏付けられている。本研究では *SLCO2A1* 遺伝子の意義について明らかにすることを目的として、頭部脳回転状皮膚のみを呈した新規症例において、*SLCO2A1* 遺伝子および *HPDG* 遺伝子変異を検索し、また、血中尿中プロスタグランジン E2 濃度を測定し、遺伝子変異の有無を検討した。

B. 研究方法

東邦大学皮膚科を紹介受診した脳回転状皮膚を呈する症例を記載するとともに、遺伝子変異、プロスタグランジン E2 濃度を検索した。

(倫理面への配慮)

遺伝子検査については本研究の目的、意義を文書で患者に説明した後、文書にて同意を取得した。また、報告にあたっては個人情報が含まれないよう配慮した。

C. 研究結果

患者：52 歳 男性

初診：2011 年 5 月

主訴：頭部の脳回転状皮膚

家族歴：兄：糖尿病、母：高血圧症