

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
総合研究報告書

表2 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。

	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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
総合研究報告書

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](mailto: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）  
総合研究報告書

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）  
総合研究報告書

< 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
-------	-------

<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）  
総合研究報告書

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）  
総合研究報告書

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

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



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
総合研究報告書

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）  
総合研究報告書

Q76 発症年齢 発症  歳頃

Q77 診断名

Q78 学習障害

1. なし      2. あり      3. 不明

『2. あり』の場合

Q79 発症年齢

発症  歳頃

Q80 注意欠陥・多動

1. なし      2. あり      3. 不明

『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

1. なし      2. あり

<その他の症状>

Q83 頭蓋骨癒合不全

1. なし      2. あり      3. 不明

『2. あり』の場合

Q84 検査法

Q85 動脈管開存

1. なし      2. あり      3. 不明

『2. あり』の場合

Q86 手術の有無

1. なし      2. あり      3. 不明

Q87 女性化乳房

1. なし      2. あり      3. 不明

『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

1. なし      2. あり

Q90 粗毛症

1. なし      2. あり      3. 不明

『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）  
総合研究報告書

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）  
総合研究報告書

<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）  
総合研究報告書

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）  
総合研究報告書

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）  
総合研究報告書

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。

[ 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およびインターネットによる疾患啓発活動

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：

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
種瀬啓士	川崎市立川崎病院	皮膚科・副医長

#### 研究要旨

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することを目的とした。病型分類の再検討のためには、患者の掘り起し、全国受療患者数の把握、詳細な臨床情報の集積が必要である。そのため、文献調査を基にしたデータベースの構築および公表(平成 21 年度)、第 1 次全国調査(平成 22 年度)、第 2 次調査(平成 23 年度)を計画した。

平成 21 年度は、過去 21 年分の本邦症例 21 年間の原著論文に記載のある 39 例の臨床症状・所見の検討を行った。完全型には脂漏など、不全型には家族歴、関節炎などの頻度が高いことがわかった。このような特徴は未だ論文では論じられておらず、診断や経過観察に有用であると結論した。

平成 22 年度は Pachydermoperiostosis の患者数の推計を行うことを目的に全国医療機関を対象に 1 次調査を実施した。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。

平成 23 年度は、PDP 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 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。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

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。

病型分類の再検討のためには、患者の掘り起し、全国受療患者数の把握、詳細な臨床情報の集積が必要である。そのため、文献調査を基にしたデータベースの構築および公表(平成21年度)、第1次全国調査(平成22年度)、第2次調査(平成23年度)を計画した。

第1次全国調査以前に、公共性のある資料が簡便に入手可能になっていることが、超稀少な疾患において症例の掘り起し、正確な患者数把握に繋がると考えられる。

## B. 研究方法

### 1) 文献調査とHPの作成

医中誌 web(version 4.0)により過去21年分の原著論文を検索したところ、39例を収集できた。班員で分担して論文を閲覧し、臨床所見を拾い上げ、表に記入した。臨床亜型ごとに所見の頻度を計算し、完全型、不全型に頻度の多い所見を検索した。39例はキーワード検索機能を付与したデータベースとしてホームページ上に公開した (<http://www.pdp-irp.org/>)。

### 2) 第1次全国調査

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。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、未回答施設においても同様の比率で患者が存在すると仮定して患者数を算出した(推定患者数)。

### 3) 第2次全国調査

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 IBM SPSS Statistics 19(日本IBM)により行った。用いた統計処理法は、結果に記載した。

## (倫理面への配慮)

現在のところHPに掲載している症例は、すでに原著論文として出版されている症例である。事前に医中誌編集部より掲載許可が得られている。

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

### 1) 文献調査とHP作成

以下の項目につき、完全型、不全型において比較を行った：年齢(初診時)、性別、家族歴、病名(論文中の記載)、臨床亜型(論文中の記載)、3主徴 (clubbed fingers、periostosis、cutis verticis gyrata 頭部脳回転様皮膚)、pachydermia (皮膚肥厚)、脂漏・油性光沢・ざ瘡・湿疹、発熱、多汗症、関節症状、貧血、胃・十二指腸潰瘍、低カリウム血症、治療法。以上のうち不全型では、同症の家族歴、関節症状(関

節炎。骨炎）の頻度が高かった（いずれも  $P < 0.005$ ）。完全型では、脂漏・油性光沢・ざ瘡・湿疹の頻度が高かった（表1）。

記報告 39 例の病名の内訳は下記の通りであった。  
Pachydermoperiostosis(OMIM#167100)：31 例、肥  
大性皮膚骨膜炎：2 例、肥厚性皮膚骨膜炎：1 例、肥  
大性骨関節症：5 例であった。和訳せずに用いている  
論文が多いことがわかった。

## 2) 第1次全国調査

表2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。

## 3) 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（表3）。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（表4）。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」の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 は有効例 61.5%、不変が 38.5%であった。  
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、平成 21 年度にホームページ上で文献調査  
をもとに記載した頻度と置き換えた。

## 4) ホームページ公表の効果

平成 24 年 3 月までに当該研究班に紹介のあった患  
者は 7 例であった。その他、成育に電話問い合わせ  
が 1 件あった（滋賀県、内科）。いずれもインターネ  
ット検索で当該班の活動を知ったとのことであった。

表5 紹介患者リスト

年齢	性別	紹介元所在地	診療科
57	男	大阪府	内分泌代謝
52	男	宮崎県	麻酔科
21	男	愛知県	内科
19	男	愛知県	内科
67	女	宮城県	リウマチ科
20	男	東京都	整形外科
19	男	福岡県	整形外科

## D. 考察

### 1) 当該疾患の診断名の混乱について

「肥大性皮膚骨膜炎」（当該研究班に用いた疾患名）  
は、同義の疾患名が比較的多い疾患で、このことがこ  
れまで文献検索を困難にしてきた。これまで使用され  
てきた主な病名は次のごとくである：

- 1) Pachydermoperiostosis (OMIM#167100)、
- 2) Primary hypertrophic osteoarthropathy  
(OMIM#259100)。この 2 つの病名は和訳される際に  
4 つの病名を生み出した。すなわち 3) 肥大性皮膚骨  
膜炎、4) 肥厚性皮膚骨膜炎、5) 肥厚性骨関節症、6) 肥  
大性骨関節症である。1=4 (pachy=肥厚性)、2=6

(hypertrophic=肥大性)が直訳として妥当であると  
考えられるが、肥厚性、肥大性が入れ替わって使用さ  
れているのが現状である。当該研究班で行った過去  
21年間の文献調査では39例中で1)31例、3)2例、  
4)1例、6)5例であった。当該研究班ではPachydermia  
を皮膚肥厚と和訳することから1=4の和訳を用いた。  
平成22年度より研究課題を変更した。

## 2) 不完全型の分類について

これまで、完全型の分類について、脳回転様皮膚(頭  
部、前額のいずれでもよい、広義)と頭部脳回転様皮  
膚を有する症例のみ(原著の定義、狭義)と解釈する  
論文がある。今回は後者のみを完全型としたため、論  
文タイトルよりも不全型の集計が多くなったわけ  
である。しかし、これにより不全型と家族歴、関節炎と  
の関係が明らかになった。この時点では、不全型に特  
有な原因遺伝子が想定されたわけだが、我々が渉猟し  
た患者からはのちにSLCO2A1遺伝子変異が、不全型、  
完全型を問わず発見され、疾患分類は原因遺伝子の違  
いである可能性はほぼ否定された。すなわち臨床亜型  
が生じる主な原因が、(医療機関を受診したのち)確  
定診断できた時期に、すでに皮膚肥厚が顕著であるか  
否かがポイントになっている。したがって、関節症状  
を主訴に受診した際に皮膚肥厚の進行が遅く、脳回  
転様頭皮が発見できなければ不全型と診断される可能  
性がある。皮膚肥厚の進行活動については後述する。

## 3) 完全型の特徴について

完全型は、関節症状が少なく、代わりに皮膚肥厚が  
顕著な症例であることがわかった。皮膚肥厚と関連し  
て皮脂腺の増大があり、脂漏、ざ瘡、油性光沢、脂漏  
性湿疹といった症状がおこりうるものが容易に推測  
される。

SLCO2A1遺伝子診断が可能になり、完全型では、  
機能障害が強くて遺伝子変異が発見された(工藤の  
項参照)。したがって、完全型では関節症状が少ない  
のではなく、皮膚肥厚が顕著になった時点で、関節症  
状があまり進行していない、あるいは自覚症状がない  
ために発見されていない可能性がある。経過により出  
現してくることを念頭においたフォローアップが必  
要である。

## 4) 第1次全国調査

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」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。

## 5) 第2次全国調査

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。

## 6) ホームページの効果

紹介患者による患者集積により益々当該疾患の詳  
細が解明され、治療法の開発につながることを期  
待される。

## E. 結論

本邦で初のPDPホームページの公開、全国調査(1  
次、2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次調査では33例を渉  
猟し、多彩な症状の発症頻度、3主徴の発症年齢の  
順番、進行活動性、治療の現況と効果を報告する  
ことができた。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

① 種瀬啓士, 若林亜希子, 山本晃三, 宮川俊一, 今