

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

- | | |
|--|-----------------|
| 西智之：完全型 Pachydermoperiostosis の1例。臨床皮膚 64(3): 221-224, 2010 | 2. 実用新案登録
なし |
| ② 重松由紀子、 <u>新関寛徳</u> 、 <u>野崎誠</u> 、佐々木りか子、堀川玲子、 <u>関敦仁</u> 、中川温子、土居博美、 <u>椛島健治</u> ：肥厚性皮膚骨膜炎の1例。臨床皮膚 64:751-54, 2010 | 3. その他
なし |
| ③ <u>野崎誠</u> 、佐々木りか子、土井亜紀子、重松由紀子、久保田雅也、 <u>関敦仁</u> 、東範行、小崎里華、 <u>新関寛徳</u> ：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 | |

2. 学会発表

- ① 重松由紀子、新関寛徳、定平知江子、野崎誠、佐々木りか子、堀川玲子、関敦仁、中川温子：Pachydermoperiostosis の1例、第826回日本皮膚科学会東京地方会、東京、2009.9.12
- ② 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
- ③ 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
- ④ 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
- ⑤ 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

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
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 臨床病型別の各書状・所見の頻度

臨床病型	完全型(N=19)	不全型(N=16)	その他(N=4)	P value
年齢(y/o)	32	30	26	
性別(M/F)	19/0	15/1	2/2	
家族歴	1/19 (5.3%)	8/15(53%)	1/4(25%)	P=0.0024
clubbing	19/19	16/16	1/4	
periostosis	19/19	16/16	4/4	
脳回転状頭皮	19/19	0/10	1/4	P=4.99E-08
pachydermia	19/19	14/16	1/4	
脂漏、他	15/15	5/7	0/0	
多汗症	8/8	5/5	2/2	
発熱	4/4	4/5	1/2	
関節炎・骨炎	2/15	7/9	1/3	P=0.003
貧血	2/13	3/8	1/2	
胃・十二指腸潰瘍	4/4	4/5	0/0	

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）
分担研究報告書

表3 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
3主徴		
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
皮膚症状		
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
関節症状		
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
その他の症状-所見		
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

表4 進行活動性の有無

	度数*	有効パーセント(%)
3主徴		
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
皮膚症状		
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
関節症状		
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
その他の症状		
発熱	1/6	16.7
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

*「あり」と回答した度数

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

分担研究者 奥山 虎之 国立成育医療研究センター臨床検査部 部長

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されて久しい。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、Uppal¹⁾ 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。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種々の方法を計画した：1) 直接塩基配列決定法 (サンガー法)、2) 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、3) 皮膚組織から抽出した mRNA を RT-PCR 法。様々な変異検出法を試みることで、HPGD 遺伝子変異をもれなく解析する基盤を確立することを目的とする。

B. 研究方法

1) 対照患者

6 例およびそのうち 2 例については両親からも同意が得られた。患者は 1 例を除いてすべて男性であった。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全型と診断した。完全型 3 例および不全型 3 例に分類した。遺伝子診断への協力については文書を用いた説明により同意をいただいた。

2) 遺伝子診断

血液 5 ミリを採取後 DNA 抽出した (QIAamp DNA Blood Maxi Kit, QIAGEN)。図 1、表 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 (ABI) を用いてラベルし ABI3100 Genetic Analyzer にて塩基配列を決定した。

エクソン単位の欠失の有無を検証するために、HPGD 領域の CGH array を施行した。プローブは、HPGD 遺伝子配列とその上流・下流 10 kbp 以内に設置された Agilent プローブをすべて搭載した。さらにはタイリングプローブとして、Agilent 社が推奨するカスタムアレイ設計に基づき、上記領域内のプローブを網羅した。設計したプローブは、4x44K DNA マイクロアレイ上に、Agilent プローブは同一のものを 3 つ、タイリングプローブは 5 つ搭

載した。製造元の推奨する指示書に基づき、DNAの断片化、ハイブリダイゼーション、スキャンによる画像読取と数値化を行い、データ解析は Genomic Workbench (Agilent)により重複、欠失を解析した。Reference には HapMap のDNA (NA19000:男性)を用いた。

皮膚組織片より RNA 抽出し (RNeasy Mini Kit, QIAGEN)、逆転写酵素を用いて cDNA を合成した (SuperScript III First-Strand Synthesis System for RT-PCR, invitrogen)。図2、表2のごとく各エクソン内にプライマーを設定し、PCR 法にて増幅後、電気泳動にて長さを判定し、大きな欠失が存在するか確認した。また、BigDye Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit (ABI)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

1) サンガー法

6検体およびその両親のいずれからも明らかな変異は見つからなかった。いくつかの SNP は見出された。いずれも機能障害を引き起こすことが予想される変異・欠失を見出さなかった。

2) CGH 法

明らかな欠失、重複をみいださなかった。

3) RT-PCR 法

合成した cDNA は PCR により予想どおりの長さの断片に増幅された。したがって、明らかな欠失変異を見出さなかった(図3)。

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症では、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。しかし過去の報告では、

ばち指のみの症例で HPGD 変異が発見されている²⁾。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。なお、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 遺伝子変異を発見するために3つの方法を確立した。これらすべてを試みた検体では HPGD 遺伝子変異が責任遺伝子である可能性はほとんどないと考えられる。

<引用文献>

- 1)Uppal S, Diggie 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.
- 2)Tariq M, Azeem Z, Ali G, Chishti MS, Ahmad W: Mutation in the HPGD gene encoding NAD+ dependent 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase underlies isolated congenital nail clubbing (ICNC). *J Med Genet* 2009; 46(1): 14-20.

F. 健康危険情報

該当なし。

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。)

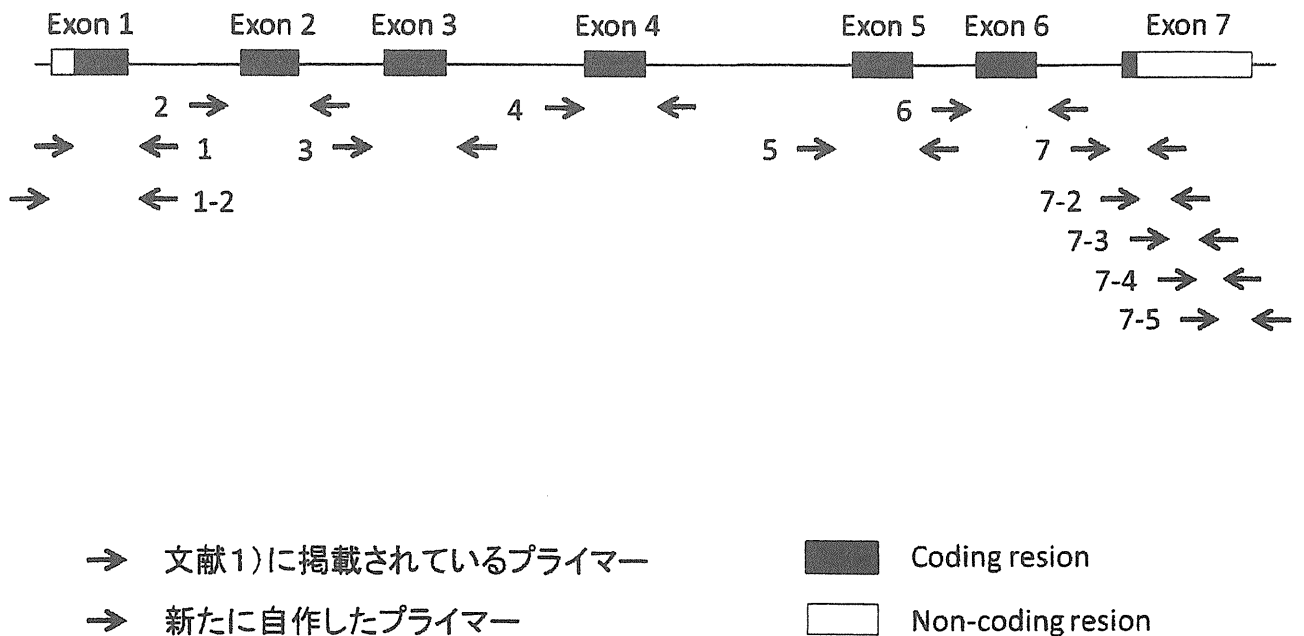
該当なし。

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

表1 サンガー法のためにデザインしたプライマー

Exon	Forward	Reverse	product size (bp)
1	GCTGGCTTGACAGTTTCCTC	CAGCCTCAGCTTCAGCAAAT	381
1-2	GCTTGTTTTGTTCGGAGTC	GAGTGTGTGGGCAGAGAAAT	573
2	TTGCTGAAGCTGAGGCTGT	TCTTGCCTTCTTTCGGTTT	487
3	TCCACAAACCACACATTGAGA	CCAGCTTCTGTAACCTCCCTTT	412
4	TGCAGATATATGACAAGCTC	CACATGGGAGCAGAGACATC	681
5	ACGGGTCATGGAGCAAATAA	TCCACCTTCATCCAAGTGA	376
6	TGCAGAGTTCAGTAGATAAGAGAAGC	TGCTTGAATTTAGGCAGAGA	746
7	TTGGAAGTAGCAATAGTTTAATGACA	TCACCAAGTGCATGAAGGAA	403
7-2	GCTTATGTGTAGCCATAG	CTGTGAATCAACAGTGTC	622
7-3	ACCAGATGTAAAACACTCA	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



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

1) HPGD 遺伝子 mRNA 塩基配列

agaacgctca gggggcaggt gacacagtcg tgggttcccc ggcgggcgct	50	
ggcttgacag tttcctcccc gcccaactggc aggggagcgc cccgccgggc	100	
tgcaacgcgc gcgcgcagc ggggcataaa agccgcggcc gcgcggagac	150	
gcgagagctcg cccaccgccc gccccagcag tggctgcacc <u>atgcacgtga</u>	200	<input type="text"/>
<u>acggcaagt</u> ggcgctggtg accggcgcgg ctcaaggcat aggcagagcc	250	1F
tttgagaggg <u>cgctgctgct taagggcgcc aaggtagcgc tgggtgattg</u>	300	1R
gaatcttgaa gcaggtgtac agtgtaaagc tgccttggat gagcagtttg	350	
aacctcagaa <u>gactctgttc atccagtgcg atgtggctga ccagcaacaa</u>	400	2R
ctgagagaca cttttagaaa agttgtagac cactttggaa <u>gactggacat</u>	450	3R
<u>tttgggtcaat</u> aatgctggag tgaataatga gaaaaactgg gaaaaaactc	500	
tgcaaatata tttggtttct gttatcagtg gaacctatct tggtttggat	550	
tacatgagta agcaaatgg <u>aggtgaaggc ggcatacatta tcaatatgtc</u>	600	4R
atcttttagca ggactcatgc ccgttgcaca gcagccggtt tattgtgctt	650	
caaagcatgg catagttgga <u>ttcacacgct cagcagcgtt ggctgctaata</u>	700	5R
cttatgaaca gtgggtgtgag actgaatgcc atttgtccag gctttgttaa	750	6R
<u>cacagccatc cttgaatcaa</u> ttgaaaaaga agaaaacatg ggacaatata	800	
tagaatataa ggatcatatc aaggatatga ttaaatacta tggaaattttg	850	
gaccacat tgattgcaa tggattgata aactcattg aagatgatgc	900	
tttaaagtgt gctattatga agatcacaac ttctaaggga attcattttc	950	<input type="text"/>
<u>aagactatga tacaactcca</u> tttcaagcaa aaacccaa <input type="text"/> acagcttat	1000	7R
gtgtagcca tagctgaaa taagcacaaa tagcttatat tcagatccta	1050	
tcttcatttg aatatagctt ttaaataaaa tgttacagtt tgaagttttc	1100	
cttcatgcac ttgggtgataa acgttttcta aatttttagt taagtatatg	1150	
gataaaaagt tatgaactat taaaaatgtg atgtggacca aaggctaggt	1200	
tgtaatcttg atagtctaaa aaatgatcaa acaaatgat tttcaaggaa	1250	
tattcaatat tctgcctttc agaaagtgta tttatatctg tgcttcataa	1300	
atattaatgt tcttcagaac atcattttta aggagatact tgaattgtta	1350	
tttaaataaa accagatgta aaacactcac atacaagttc atactttaaa	1400	
agaggaaagc tacttaacaa tgacaaatat ttcacaataa taatttttac	1450	
ttatatacca tctttcaact gaacatttca gttcttccaa gagcttctta	1500	
gagtagtata ttttgggggc agtcaaggaa taaactacag tgtaaacata	1550	
tcccagatga aaactgctgt atggaaaaat gacagaaagt aactgattga	1600	
cactgttgat tcacagttca gcctcctatc tgggaaagac atttctttcc	1650	
tctgctcact ttaagaactt ttaccgactc caaaaatctc aggaattaaa	1700	

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

cttttaacag ttacagcaat aaagaatagt tagtactcca aaaatattat	1750
attttaagatg ctcaacaaga aaaaaatgca aatgtaatat ttttttcaaa	1800
ttactttcttt attgacttgt ccaaatttca aaagtgcccta cccttcaata	1850
aaacttttttt attctgatct ccataaatta cttagtcttc tatgtatagc	1900
tatcaaggaa ataaaaccaa ttttgccaca gccacaactg taaatgtttt	1950
tgtacccatg ctgaaactca taacaacaca gacataaaaa tagctgtgag	2000
gttttgcttt ttttgttgtc agctatctta agaatcatta aatacacctg	2050
ctttgggtaa aactctttgc aagcagtaat taacactagt aacagtgaaa	2100
gcacaagatt tccaaatcag tcgttttctc aaaaaaatat cgtataagtg	2150
actcatcctg tctgctaact ccagacctcc cagcttgaag ccaaactctt	2200
ccatgtgaga ttgatatgga tttcctagaa gtactggaat gttgtcatat	2250
cttgccttat tttaattctg ctatagaaaa caattgcctt cacttttaag	2300
gagtaatttg aatattaata actctggtct agattttcat ataatgtatt	2350
aaagacaaag tagtgaacat caatgaacat ctgatagaga taaactgtaa	2400
tcaggcataa gcttgtttgt atgttctggc agtgactaat cagtaaatga	2450
tgtcggtttg cccagtatca cttatcttct gtatTTTTcc tctgtcgtgt	2500
aaatagtata accttttcat ttatggacaa ttttttgac tagtagcctt	2550
caatatacat tctgctttga attaatTTTT tcaaatcaat aaattatgta	2600
gacatttaaa atcaaatatc aagtagaatt gaaaaatgtg agttacataa	2650
gttaaaaact tactttaaat cttaccttct ataggtagct ctaaataaat	2700
tcatatggtt atatggcatc tctggtgtat actgattgag aaaataatta	2750
aactgaagtt aggggagggg aaaaaaaaaa aaaaaaa	2787

2) HPGD 遺伝子 mRNA 模式図

5' 側

3' 側

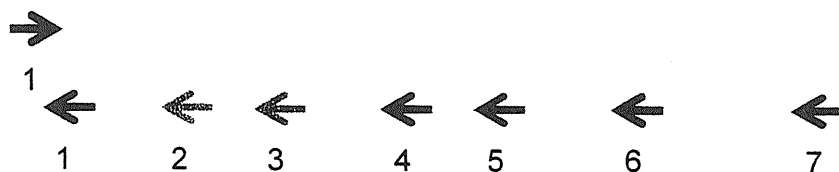
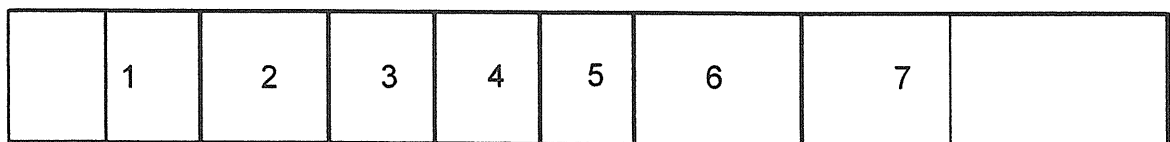


図2 HPGD 遺伝子 mRNA (2787-bp)

1) HPGD 遺伝子 mRNA 塩基配列

エクソン1～7で奇数に当たる配列を網かけで示した。開始コドンを 、終止コドンを で示した。PCR に使用したプライマー配列部分を矢印で示した。

2) HPGD 遺伝子 mRNA 構造模式図

エクソン1およびエクソン7の非翻訳領域を薄いグレーで示した。また、塩基配列で示したプライマーの位置を同色の矢印で示した。

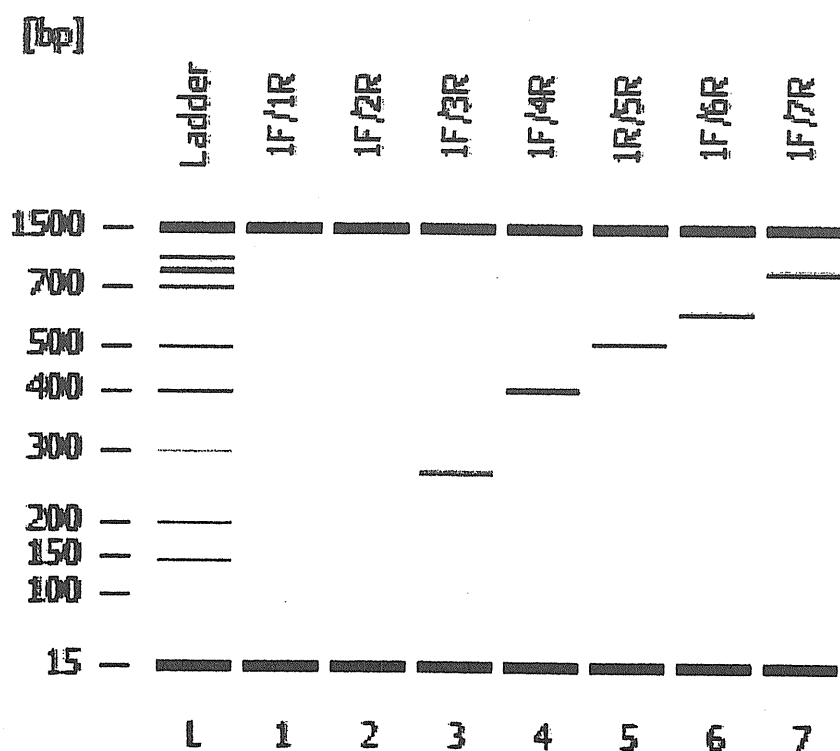


図3 RT-PCR 泳動写真

Agilent Bioanalyzer2100 DNA1000 を使用した。

表 2 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

研究分担者 石河 晃 東邦大学医学部皮膚科学 教授

研究要旨

Pachydermoperiostosis (PDP)における脳回転状皮膚の発生機序を検討した。脳回転状頭皮の存在と他の臨床症状との相関関係を検討したところ脂漏・油性光沢・湿疹・瘰癧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。PDP 6例における脳回転状皮膚を病理組織学的に検討したところ、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様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。また、PDPとは異なる疾患である続発性脳回転状皮膚と比較検討した結果、PDPの症例と共通する組織所見であり、脳回転状皮膚はその原因を問わず、脂腺増殖、膠原線維の増生、弾力線維の減少線維化が組織学的な成因である可能性が示唆された。脳回転状皮膚のみを呈した新規症例においては PGE2 の高値を認め、PDP の不全型であることが示唆され、PDP が heterogeneous であり、HPGD 遺伝子、SLCO2A1 遺伝子以外の PGE2代謝に関わる遺伝子異常の存在が示唆された。

共同研究者

横内麻里子（慶應義塾大学医学部皮膚科）

宮川俊一（川崎市立川崎病院皮膚科）

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）

椎島健治（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主徴とするまれな遺伝性疾患である。3主徴のうち脳回転状皮膚を呈する完全型か呈さない不全型かにより、疾患の性質が異なることが本研究の症例集積により示唆された。そこで、分担研究者は皮膚科的見地から脳回転状皮膚に焦点を当て、肥

厚性変化の発症機序を検討した。まず、脳回転状頭皮の有無と、他の症状の有無の相関関係を検討し、共通する要因を探る。次にPDP症例の皮膚生検組織を免疫組織学的に検討する。また、PDP以外の続発性脳回転状皮膚と比較検討を加える。さらに脳回転状頭皮のみを呈した症例について血中尿中プロスタグランジン E2 濃度の検討および遺伝子検索を加えた。以上によりPDPに特有なあるいは普遍的な脳回転状皮膚の発症機序を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

1. 集計された39例の中から脳回転状頭皮が記載されている20例と脳回転状頭皮が無いと記載されている13例につき他の症状の合併頻度に差があるか、カイ二乗検定にて検討した。

2. 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。HE染色、EVG染色、Alb染色、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。

3. 外傷続発性脳回転状皮膚の生検病理組織を入手し、2と同様に検討した。

4.脳回転状皮膚のみを呈する新規患者について血中尿中プロスタグランディン E2 濃度の検討および遺伝子検索を施行した。

（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

1. 脳回転状頭皮とそれ以外の皮膚肥厚(前額部など)との相関関係(表1)

脳回転状頭皮と脂漏・痤瘡、発熱、多汗症、関節症状、貧血、胃十二指腸潰瘍につき p 値を算出したところ、それぞれ 0.00027、0.480、0.590、0.515、0.643、0.736 であり、脳回転状頭皮の存在と脂漏・油性光沢・湿疹・痤瘡との間に強い相関が認められた (P=0.00027) (表 2)。

2. 病理学的検討結果(表3)

不全型: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。

完全型:脂腺の増殖、真皮ほぼ全層に渡る浮腫、膠原線維間のムチン沈着、真皮中層から皮下にかけて膠原線維の増生、弾力線維の減少をみた(図1)。

3. 外傷続発性脳回転状皮膚(図 2)

著明な脂腺の増殖、脂腺を取り囲むような同心円状の膠原線維の増生、皮下脂肪織に膠原線維の増生をみた。

4. 脳回転状皮膚のみを呈した症例(図 3)の検討

血中尿中 PGE2 の高値を認めた(それぞれ 596 pg/ml、164 pg/ml) が、HPGD 遺伝子、SLCO 2A1 遺伝子に変異は検出されなかった。

D. 考案

脳回転状頭皮と脂漏、油性光沢、湿疹、痤瘡が合併している症例が多いことから、脳回転状頭皮は脂腺の過形成刺激があると形成される可能性が示唆された。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。このことは完全型、不全型の両者に共通し、本症の発

症機序に関わる現象である可能性が示唆された。

一方完全型においては皮疹が著明になるにつれ、脂腺の増殖がみとめられた。逆に弾力線維は減少し、痕跡間質は膨化した膠原線維に占められるようになっていた。

完全型における所見の出現頻度を集計した。

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

脳回転状皮膚のみを呈した症例においても PGE2 の高値を認めたことは、本例は PDP の不全型疑い例と診断すべきであることを示唆した。また、PDP が heterogeneous であり、HPGD 遺伝子、SLCO 2A1 遺伝子以外の PGE 2 代謝に関わる遺伝子異常の存在が示唆された。

E. 結論

以上より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。一方、外傷性脳回転状皮膚においても同様の組織所見が得られたことから、脳回転状皮膚はその原因を問わず、脂腺増殖、膠原線維の増生、弾力線維の減少線維化が組織学的な成因である可能性が示唆された。

他グループにおいて PGE2 の高値が発症に関わること、Wnt シグナルの活性化が皮膚病変の形成に関与していること、PGE2 トランスポーター遺伝子である SLCO 2A1 遺伝子の異常が報告され、PGE2 代謝異常が本疾患の本質であり、Wnt シグナル活性化を通じて脂腺増殖をきたし、脳回転状皮膚を発症することが示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1. 岩渕千雅子、関東裕美、大橋則夫、伊藤正俊、
中岡一敏：外傷後の続発性脳回転状皮膚が疑わ
れた一例。第 106 回日本皮膚科学会総会・学
術大会（横浜）

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

cutis verticis gyrata	pachydermia (前額部など)	症例数
+	+	14
+	ND	5
+	-	1
-	+	9
-	ND	1
-	-	3
ND	+	5
ND	ND	0
ND	-	1
合計		39

表 1 脳回転状頭皮とその他の皮膚肥厚

		脂漏、油性光沢、湿疹、ざ瘡		
		+	-	
cutis verticis gyrata	+	16	4	20
	-	2	11	13
		18	15	33

表 2 脳回転状頭皮と脂漏・油性光沢・湿疹・瘡との相関

P=0.00027



図 1

検体 3 の皮膚病理組織像 A.HE 染色、B.Alb 染色、C.EVG 染色像。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。

表 3 症例一覧と皮膚病理組織所見

No.	年 別	性 別	生 検 部 位	臨床型	備考	脳回転 状皮膚	HE	Alcian blue	EVG
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		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	顎	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			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

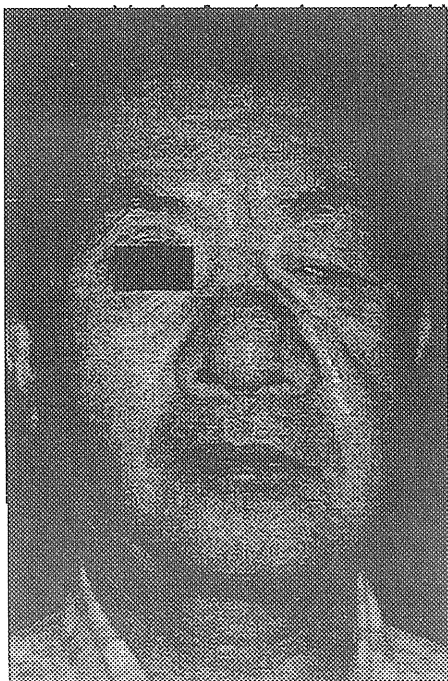


図 2 外傷性脳回転状皮膚。左前額から 眉毛部、鼻背部、左頬部に浸潤性硬結、 肥厚があり、深い皺壁を認める。



図 3 頭部脳回転状皮膚のみの症例。頭頂から後頭部にか けて平行な深い皺壁を認める。後頭部右よりには皺壁を 切除した手術痕がみられる。

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

分担研究課題：本邦および英語原著論文の集計による、手術治療の再評価

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、その内容のまとめた。

共同研究者

奥山 虎之(国立成育医療センター臨床検査部・部長)

関 敦仁(国立成育医療センター整形外科・医長)

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)

種瀬啓士(川崎市立川崎病院皮膚科・副医長)

新関 寛徳(国立成育医療センター皮膚科医長)

件(20 例)Cutis verticis gyrata(CVG)のみ 12 件(15 例)

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)およびその部分症状として現れる 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、検討を行ない治療経過を調べ、PDP に関連する症状に対し、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。3主徴の記載が不十分で PDP と関連しない Cutis verticis gyrata が手術対象であったと考えられた症例を除くと 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

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) 三主徴の表記から PDP ではないと考えられた症例について

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。

しかしその一方で、5例（33%）に、うまく皺が伸びず予定術式を変更している論文を認めた。

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+とされているが、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) 三主徴の表記からPDPでないと言われた症例の特徴
約77%の症例では一般的な皺を伸ばす術式で良好な結果を得ている。しかし、33%の論文に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ものがあり、手術方法も直接切除が勧められていたことからこれらはPDPまたは皺の成因がPDPと同様である可能性が高い。

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。三主徴の表記がないことからPDPではないと言われたもののうち約33%に、予定術式の変更や皺とその下の筋層との癒着について言及されており、PDPまたは皺の成因がPDPと同様ではないかと考えられた。21年度に本研究で我々が報告したとおり、エキスパンダーによる皮膚の伸展も有用な方法ではない。皺を直接切除、縫合する術式は、一般的には用いられないが、PDPまたはその類縁疾患には有効であると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 桑原理充: 3. 緊急を要する 皮膚軟部組織感染を迅速に見極めるには一壊死性筋膜炎、ガス壊疽など臨床感染症ブックレット6巻 東京(印刷中)
2. Masamitsu Kuwahara, Satoshi Yurugi, Kumi Mashiba, Hiroshi Iioka, Katsunori Niitsuma, Taichi Noda, Eri Manago: 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
3. Hironori MORITO, Kana KITAMURA, Takaya FUKUMOTO, Masamitsu KUWAHARA, Hideo ASADA: 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
4. 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

の様な治療が勧められるか 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様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

5. 太田一郎, 桑原理充, 小林武彦, 飯岡弘至, 横田尚弘, 岡本英之, 山中敏彰, 細井裕司:Facial dismasking法を用いて摘出し得た側頭窩の転移性腎細胞癌の1例耳鼻咽喉科・頭頸部外科 82. 557-561. 2010
6. 桑原理充: 8. 毛細血管拡張性肉芽腫
9. グロムス腫瘍 形成外科医に必要な皮膚腫瘍の診断と治療 文光堂 122-123. 2009

2. 学会発表

- 1.Hiroshi Iioka, Masamitsu Kuwahara, : A case of Angiomatoid Fibrous Histiocytoma 22nd World Congress of Dermatology 2011.5.24 korea
- 2.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 2011.7.31 大阪
- 3.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 2011.12.3 京都

4. 飯岡弘至, 真名子 英理, 野田太一, 新妻克宜, 桑原理充: 当科における超高齢者の皮膚悪性腫瘍手術症例の検討 第54回日本形成外科学会学術集会 2010.4.7-9 金沢
5. 野田太一, 真名子 英理, 飯岡弘至, 桑原理充: 足底に生じた Clear Cell Sarcoma の1例 第95回日本形成外科学会関西支部学術集会 2010.7.11 大阪
6. 飯岡弘至, 真名子 英理, 野田太一, 桑原理充: 再発を繰り返し悪性度が増したと考えられる隆起性皮膚線維肉腫(DFSP)症例 第96回日本形成外科学会関西支部学術集会 2010.12.4 大阪
- 7 桑原理充, 山中佑次, 野田太一, 飯岡弘至,: 静脈高血圧症候群による手指潰瘍に対し、植皮術を行った1例第54回日本形成外科学会総会・学術集会 2010
8. 桑原理充, 寫寄 香, 真名子英理, 野田太一, 飯岡弘至, 新妻克宜, 萬木 聡:当科における上口唇鼻唇溝三角部皮膚欠損再建の経験 第52回日本形成外科学会総会・学術集会 2009.4.22 横浜

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

PDP における血清、尿中 PGE2 の測定

分担研究者(平成21、22年度) 梶島健治 京都大学医学研究科 皮膚科 准教授

分担研究者(平成23年度) 大塚篤司 京都大学医学研究科 皮膚科 特別研究員

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)の上昇が本疾患の主要所見の一つとされた。しかしながら、HPGDS 遺伝子変異のみでPGE2 上昇の原因を説明することは難しい。PDP 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。

共同研究者

(平成23年度) 梶島健治 京都大学医学研究科
皮膚科 准教授

血清および尿中 PGE2 値を以下の Kit 付属の
プロトコールに従い測定した。Prostaglandin E2 EIA
Kit - Monoclonal (Cayman Chemical Company)

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、3例の PDP 症例と、PDP との鑑別に苦慮
した1例を経験した。PDP 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

(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。

C. 研究結果

[症例1]

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。NSA
IDs (ペオン錠80) 処方を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。

Xp:仙腸関節炎、手指の骨形成像、脊椎の仮骨
形成(+)