

201128258A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

弾性線維性仮性黄色腫の
病態把握ならびに診断基準作成

平成23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 宇谷 厚志
平成24年（2012年）5月

【 目 次 】

I. 総括研究報告

弾性線維性仮性黄色腫の病態把握ならびに診断基準作成 -----	1
宇谷 厚志	
弾性線維性仮性黄色腫診断基準 2012	
別表 皮疹と眼・循環器症状(141 例)	
別紙 弾性線維性仮性黄色腫チェックリスト	

II. 分担研究報告

1. 弾性線維性仮性黄色腫の病態把握ならびに診断基準作成： 皮膚科領域 1 -----	25
谷岡 未樹、宇谷厚志	
2. 弾性線維性仮性黄色腫の病態把握ならびに診断基準作成： 皮膚科領域 2 -----	31
服部友保	
3. 弾性線維性仮性黄色腫の病態把握ならびに診断基準作成： 眼科領域 -----	34
北岡 隆、築城 英子、田村 寛	
4. 弾性線維性仮性黄色腫の病態把握ならびに診断基準作成： 循環器科領域 -----	41
前村 浩二	
5. 弾性線維性仮性黄色腫の病態把握ならびに診断基準作成： 統計領域 -----	46
山本 洋介	
6. 弾性線維性仮性黄色腫の病態把握ならびに診断基準作成： 遺伝子解析領域 -----	53
荻 朋男、岩永 聰、宇谷厚志	

I . 総括研究報告

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

弾性線維性仮性黄色腫の病態把握ならびに診断基準作成

研究代表者 宇谷厚志 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚病態学 教授

研究要旨

弾性線維性仮性黄色腫（Pseudoxanthoma elasticum：PXE）は弾性線維の変性・断裂ならびに石灰化が生じ、弾性線維の豊富な組織、すなわち皮膚、網膜、血管などが脆弱になり構築の破綻をおこす。そのため皮膚変色・変形、視力障害、虚血症状などを引き起こす。PXEは稀少疾患であること、さらに多臓器に症状が及ぶために複数科の診療を受けるという2つの理由から、同じ医師が多くの患者を診る機会に乏しい。そのため、まず PXE 患者の詳細な全国的調査による把握と診断基準作成を目指した研究を行った。

PXE の症状はいずれの臓器でも軽症から重症と多様性に富むことが特徴であり、また早期例、軽症例は診断困難な場合もある。その症状から診断基準に必要な項目を抽出し決定するために皮膚科、循環器科、眼科医師が協力して調査項目の作製を行い、統計学の専門家による検討を行った。

本研究では、調査票による病態把握のため全国主要医療機関（大学及び公立病院を2037の診療科長）に患者の有無を問うはがきを郵送し、1095通の返事があり、患者は267症例であった。そのうち、141例の詳細な患者情報を収集できた。この情報を詳しく解析し、本邦患者の実態に適合した診断・治療を行うための診断基準を作成した。

141例患者を解析した結果、本研究で皮疹の分布をスコア化し、循環器疾患、異常との相関をみた場合、皮疹スコアが高い患者、口腔粘膜疹がある患者は循環器疾患・異常を統計学的に有意に高い有病率を示すことが明らかになった。従ってこのような患者には、より積極的に検査・治療を進めるべきであると結論した。この検査の進め方にも、一定の手順を示す必要性を実感した。また長崎大学で遺伝子診断法を確立し、ABCC6遺伝子異常を24症例で検討し、16例でバイアレリックの遺伝子変異を同定した。残りの症例に関して現在進行中である。

研究分担者：

谷岡未樹 京都大学大学院医学研究科
皮膚生命科学講座 講師
北岡 隆 長崎大学大学院医歯薬学総
合研究科眼科・視覚科学 教授

築城英子 長崎大学大学院医歯薬学総
合研究科眼科・視覚科学 助教
田村 寛 京都大学医学部附属病院眼
科 助教
前村浩二 長崎大学大学院医歯薬学総

合研究科循環病態制御内科学 教授
山本洋介 京都大学大学院医学研究科
社会健康医学系専攻医療疫学分野
特定講師

荻 朋男 長崎大学大学院医歯薬学総
合研究科附属原爆後障害医療研究施設
分子診断学研究分野分子生物学・
分子遺伝学 准教授

服部友保 群馬大学大学院医学系研究
科皮膚科 助教

A. 研究目的

実態調査をおこない、その結果を統計学的に検討することにより、PXE 診断基準を作成する。特に重篤な臓器障害の合併、進行、予後等を予測できる因子の有無を検討し予防、早期医療への応用を行う。それにより「見落とし」を無くし、さらに不要な検査は避けることに貢献する。

ABCC6 遺伝子解析方法を確立させ、PXE 遺伝子診断の拠点を構築する。全国からの依頼にも迅速に対応し、早期・軽症例の診断を可能とする。

同時に本研究により患者相談窓口の充実、疾患や受診施設情報の発信によってQOLの向上を図ることが可能となる。

B. 研究方法

臨床疫学調査による PXE 患者の把握
全国医療機関の、皮膚科、眼科、循環器科へ臨床調査個人票を送る。調査

項目作成は皮膚・眼・心血管のそれぞれの専門家が班員として作成し、簡潔で詳細な記入を可能とした(別紙1 チェックリスト参照)。現時点で 141 例の患者に対する調査が終了した。

皮膚・粘膜病変では、皮膚科医(宇谷、谷岡、服部)が口腔粘膜・皮膚における病変の分布、重症度などの調査結果を検討する。眼科医(北岡、築城、田村)が、網膜色素線条の有無などの眼底所見、視力、眼底出血、網膜血管新生などの調査結果を検討する。循環器科医(前村)が心血管系に対して調査結果を検討する。分担者以外に研究協力者として、

皮膚科より

群馬大学皮膚科・石川治教授、

千葉大学皮膚科・松江宏之教授、

大阪大学皮膚科・片山一郎教授、

京都大学皮膚科・室賀絵里助教、

神戸大学皮膚科・錦織千佳子教授、

産業医科大学皮膚科・中村元信教授、

琉球大学皮膚科・高橋建造准教授、

循環器科より

大阪医科大学第三内科・石坂信和教授、

東京大学医学部附属病院循環器内科・渡辺昌文助教を配置した。

遺伝子診断

早期例、軽症例の登録は本疾患の症状の進行などを観察するのに重要である。同意の得られた症例に対して、患者の *ABCC6* の全 31 Exon の direct

sequence を行なった。

荻班員は色素性乾皮症の診断、特に遺伝子検査を専門にしており、その経験を生かして岩永協力員と共に、20例以上の PXE 患者の遺伝子診断を遂行した。

統計学的解析

個人調査票で得られた情報、すなわち臓器別疾患症状、有病率、重症度等を統計学的に詳細に検討し、診断基準、検査指針作成に有用な因子の抽出に努める。現時点で 141 例の患者に対する統計検討を行った。

皮疹分布をスコア化し、皮疹は頸部、臍部、鼠径部、腋窩、肘窩、口腔粘膜に皮疹が存在した場合を 1 点とし、計 6 点で集計した。その結果と循環器疾患との相関をみた場合、皮疹スコアが高い患者、口腔粘膜疹がある患者は循環器疾患・異常を統計学的に有意に高い有病率を示すことが明らかになった。このような患者には、積極的に検査・治療を進めるべきであると結論した。

(倫理面への配慮)

登録症例のプライバシーは、氏名を明記せず暗号化し、入力されたコンピュータはインターネットに接続せず、またパスワードで厳重に管理している。

多施設患者登録ならびに遺伝子解析

については倫理委員会の審査をうけ、さらに患者より文書で同意を得てから行っている。

長崎大学で事前に審査を受けている研究は以下の通りである。

1) PXE 患者の *ABCC6* 遺伝子解析 (H22 年 6 月 10 日～H27 年 3 月 31 日、承認番号 100610187)

2) 多施設患者登録システムによる PXE 患者の臨床像・自然経過・予後・治療の解析 (H22 年 8 月 2 日～H27 年 3 月 31 日、承認番号 100802191)

C. 研究結果

大学及び公立病院を中心に現時点で 2037 の診療科長宛に患者の有無を問うはがきを郵送し、1095 通の返事があり、患者は 267 症例であった。疫学・臨床調査票をこれらの症例を有する医療機関に郵送し、現時点でカルテを参考に詳細な記述のある症例だけで 141 例分の調査票が送られてきている。また遺伝子診断のため血液を送られた症例は 40 例を超えている。

皮膚、眼、循環器のそれぞれの調査票によって得られた結果およびそれに対する考察は分担者報告の項に詳しく述べるが、ここでは総括的に述べる。

[皮膚]

集計された 141 例のうち 129 例に皮疹が認められ、9 例に皮疹は存在しなかつ

った。皮疹の不記載・不明の3例に関しては眼科・循環器科からの報告であった（分担報告書 皮膚科領域 1-表1 参照）。141例中112例(79.4%)に病理学的変化を認めていた。現時点では6.3%を占める皮疹のない9症例は、全ての例において組織検査で弾性線維変性が確認できている。このことから、皮疹と組織所見を組み合わせることで診断の感度が上がると考えられたため、診断基準項目に反映した（診断基準参照）。詳細は分担報告を参照。

[眼]

全症例141例中、眼科症状は108例に認めた。網膜色素線条、網膜オレンジ皮様外観が、他では認められないがPXEには高率に認められる所見であることが確認された（診断基準参照）。詳細は分担報告を参照。

[循環器]

本邦の虚血性心疾患、脳梗塞の有病率を考えるとPXE患者での虚血性心疾患ならびに脳梗塞の割合は極めて高率である。従って、PXE症例における病変は、その多くがPXEを原因とする動脈病変によるものと考えられる。しかし、PXEに特異的な症状ではないため、診断基準項目には入れず、参考とした（診断基準参照）。高血圧の評価は、潜在患者が本邦では非常に多いといわれ、PXE症例における高血圧がPXE

による血管病変によるものかは、判断が困難であった。詳細は分担報告を参照。

[消化管出血]

本症状は以前よりPXEにおいて、潰瘍からの出血として知られていたが、本邦の疫学調査においても6%程度に認められた。

表. 消化管症状（回答数：141）

	あり	なし	不明、記載無し
消化管梗塞	0	74	67
消化管出血	8	71	62

[凝固異常]

PXEに凝固異常を合併するという報告が少数あるが、本調査で異常が報告された表中3例のPXE患者には重大な凝固異常は含まれていなかった。

表. 凝固異常報告数（回答数：141）

	あり	なし	未検	不明、記載無し
凝固異常	3	46	55	37

[家族歴]

記載のある101例中24例に家族内発症が認められた。兄弟姉妹が12例、2世代にわたるものが10例、3世代が1例、いとも1例であった。本疾患は常染色体劣性遺伝形式であるため、3世代にわたることは極めてまれと

考えられるが、3世代にわたって見られた1例は、本人の母、ならびに祖母が PXE であるというが、医師による確認が取れていない例である。兄弟姉妹が12例だが、このうち明らかな血族結婚によるキャリアー同士の結婚が原因と考えられる症例は数例のみである。2世代にわたるものが10例存在するが、こちらも、兄弟姉妹例と同じく、キャリアーの存在かもしくは de novo の変異によるものか、これからの遺伝子検索可能な症例では明らかにできると考える。

表. 家族歴報告数 (回答数: 141)

	あり	なし	不明、記載無し
家族歴	24	77	40

[統計]

PXE 皮疹の非連続性分布に着目し、皮疹分布部位ごとに皮疹あり、なしをアンケートで質問し、それぞれ1点、0点とした(別表. 皮疹と眼・循環器症状)。その結果、皮疹スコア、口腔粘膜疹の存在などが、循環器症状と相互相関するという結果がでた。すなわち、皮疹スコアが高い患者、口腔粘膜疹がある患者は循環器異常と相互相関するため、より積極的に検査・治療を進めるべきである。これは以前代表者が報告した論文と同じ結果が、今回の141例でも確かめられたことになる。

詳しくは、統計の分担報告を参照のこと。

[遺伝子解析]

同意を得られた40例のDNAサンプルを用いて現時点で24例が終了した。去年は3例であったため、この1年で技術的セットアップは完了し、ミスセンス、ナンセンス変異の同定は確実にできるようになった。本邦患者の遺伝子変異部位が同一であることが多いことから、いわゆる founder 効果があると考えられる。現時点では、24例のうち16例で、バイアレリック変異が明らかにできた。変異同定率は67%であるが、欧米の陽性率と近いレベルである。詳細は、遺伝子検索の分担報告を参照のこと。

[診断基準作成] (別項: 診断基準)

平成23年度調査では、皮疹がある129例で、網膜色素線条は、あり88例、なし6例、不明35例にみられた。逆に網膜色素線条がある症例(100例)において、皮疹は、あり88例、なし9例、不明3例であった。このことから、皮疹と網膜色素線条の両者を診断項目に採用した。循環器疾患は、陽性率は皮膚、眼ほど高くなく、また PXE 特異的症候はないため、基準項目からは外した。

141例中、120例に biopsy が行われ、10例では施行しておらず、また残り11例は biopsy の有無が未記載であった。皮膚

の Biopsy を施行された 120 例の中で、弾性線維変性・石灰化が認められたのは 114 例で、正常とされたものが 1 例、未記載が 5 例であった。皮疹が存在しない症例で、そのチェックリスト記載に信頼がおける 5 例のうち 3 例は、弾性線維変性・石灰化が認められた。このことから、皮疹の有無だけでは、不十分であり、組織検査は早期例、鑑別疾患の除外の観点からの必要と判断した。

厚生労働省難治性疾患克服研究事業

「弾性線維性仮性黄色腫の病態把握ならびに診断基準作成」班として、診断基準を決め、日本皮膚科学会雑誌に投稿中である。

D. 考案

患者数は予想では 50～100 例とし、遺伝子解析まで行える症例は 20～40 例を目標にしていたが、累計患者数は現時点（2012 年 4 月）で予想を超え 141 例であった。さらにこのペースで増えてゆけばより精度の高い臨床情報が得られると考えられる。現時点では患者数は～85 万人に 1 人でありまた患者有病率は欧米の頻度（10-30 万人に 1 例）と近い値になってきた。

遺伝子検索可能症例は 40 例であり、予想通りの結果となった。変異が特定の部位に集中して同定できているものがあるため、日本人の遺伝子異常における創始者効果の存在の有無が明らかになると考えている。

E. 結論

診断基準の作成に進むため臨床症状の把握に必要な症例数は確保できたと考え、診断基準案を作成した。本報告では、主に症状頻度を参考にして、診断基準作製に使用しうる項目の抽出を行った。皮膚、眼科では、特異的症状が出現していた。循環器症状では虚血性疾患の発生は年齢によるものに比べて PXE 患者で有意に高かったが、特異的なものはなかった。従って、本邦の PXE 患者の診断については皮膚、眼の領域に絞った項目で行うことになった。

本研究で、本邦の PXE 患者の実態があきらかになり、診断は飛躍的に前進すると考えている。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Tomita H, Ogawa F, Yoshizaki A, Akiyama Y, Kinoshita N, Utani A: Periorbital milia-like calcinosis. Clin Exp Dermatol, 2012 Mar 22. doi:10.1111/j.1365-2230.2012.04348.x. [Epub ahead of print]
2. Nakamizo S, Arakawa A, Kitoh A, Kore-Eda S, Utani A, Miyachi Y: Simultaneous occurrence of distantly located multiple sebaceous

- carcinomas with elevated serum TGF-beta in Muir-Torre syndrome. *Eur J Dermatol*, 2012 Mar 14. [Epub ahead of print]
3. Kashiyama K, Mitsutake N, Matsuse M, Ogi T, Saenko VA, Ujifuku K, Utani A, Hirano A, Yamashita S: miR-196a Downregulation Increases the Expression of Type I and III Collagens in Keloid Fibroblasts. *J Invest Dermatol*, 2012 Feb 23. doi: 10.1038/jid.2012.22. [Epub ahead of print]
 4. Nakazawa Y, Sasaki K, Mitsutake N, Matsuse M, Shimada M, Nardo T, Takahashi Y, Ohyama K, Ito K, Mishima H, Nomura M, Kinoshita A, Ono S, Takenaka K, Masuyama R, Kudo T, Slor H, Utani A, Tateishi S, Yamashita S, Stefanini M, Lehmann AR, Yoshiura KI, Ogi T: Mutations in UVSSA cause UV-sensitive syndrome and impair RNA polymerase IIo processing in transcription-coupled nucleotide-excision repair. *Nat Genet*, 2012 Apr 1. doi: 10.1038/ng.2229. [Epub ahead of print]
 5. Tomita H, Muroi E, Takenaka M, Nishimoto K, Kakeya H, Ohno H, Miyazaki Y, Utani A: Rhizomucor variabilis infection in human cutaneous mucormycosis. *Clin Exp Dermatol*, 36(3):312-314, 2011
 6. Murata T, Yagi Y, Tanioka M, Suzuki T, Miyachi Y, Morita K, Utani A: Dyschromatosis symmetrica hereditaria with acral hypertrophy. *Eur J Dermatol*, 21(4):649-650, 2011
 7. Endo Y, Shirase T, Utani A, Yoshikawa Y: Isolated collagenoma with a unique appearance on the scalp. *Eur J Dermatol*, 21(5):814, 2011
 8. Yamamoto Y, Tanioka M, Hayashino Y, Mishina H, Kato M, Fukuhara S, Utani A, Miyachi Y: Application of a two-question screening instrument to detect depressive symptoms in patients with vitiligo: A pilot study. *J Am Acad Dermatol*, 64(5):e69-70, 2011
 9. Nakahigashi K, Miyachi Y, Utani A: Extensive lichenoid sarcoidosis intermingled with white papules. *J Dermatol*, 38(8):829-832, 2011
 10. Utani A: How many names must this disease have before...? *J Dermatol*, 2011 Sep 28. doi: 10.1111/j.1346-8138.2011.01308.x. [Epub ahead of print]
 11. 藤井弓子, 澤田輝男, 宮地良樹, 宇谷厚志: 急性下痢患者の限局性角化性紅斑から診断に至ったペラグラ

- の 1 例. *皮膚科の臨床* 53(4): 666-667, 2011.
12. 宇谷厚志: 真皮成分の疾患: 臨床例を中心に、とくに弾性繊維に関して. *福岡県臨床皮膚科医会会報* 24): 13-20, 2011.
 13. 宇谷厚志: 皮膚過伸展・皮下出血 (エーラス・ダンロス症候群). in *皮膚で見つける全身疾患～頭のとっぺんからつま先まで～*. (宮地良樹 eds.) メディカルレビュー社, 東京; pp.117, 2011.
 14. 宇谷厚志: 下肢外傷性癬痕 (エーラス・ダンロス症候群、クッシング症候群). in *皮膚で見つける全身疾患～頭のとっぺんからつま先まで～*. (宮地良樹 eds.) メディカルレビュー社, 東京; pp.104, 2011.
 15. 宇谷厚志: 浮腫性硬化症 (糖尿病). in *皮膚で見つける全身疾患～頭のとっぺんからつま先まで～*. (宮地良樹 eds.) メディカルレビュー社, 東京; pp.67, 2011.
 16. 宇谷厚志: 壊死性遊走性紅斑 (グルカゴノーマ). in *皮膚で見つける全身疾患～頭のとっぺんからつま先まで～*. (宮地良樹 eds.) メディカルレビュー社, 東京; pp.65, 2011.
 17. 宇谷厚志: 甲状腺疾患で見られる皮膚変化. in *臨床医必携ー全身とかゆみ*. (宮地良樹 eds.) 診断と治療社, 東京; pp.148-149, 2011.
 18. 宇谷厚志: 弾性線維性仮性黄色腫. in *高齢者の皮膚トラブル FAQ*. (宮地良樹, 北徹 eds.) 診断と治療社, 東京; pp.272-273, 2011.
 19. 宇谷厚志: 頸部黄白色斑 (弾力線維性仮性黄色腫). in *皮膚で見つける全身疾患～頭のとっぺんからつま先まで～*. (宮地良樹 eds.) メディカルレビュー社, 東京; pp.61, 2011.
 20. 宇谷厚志: 日光弾性線維症. in *高齢者の皮膚トラブル FAQ*. (宮地良樹, 北徹 eds.) 診断と治療社, 東京; pp.270-271, 2011.
 21. 宇谷厚志: 弾性線維性仮性黄色腫. in *症候群ハンドブック*. (総編集 井, 編集 福辻 eds.) 中山書店, 東京; pp.535, 2011.
 22. 宇谷厚志: グルカゴノーマ症候群. in *症候群ハンドブック*. (総編集 井, 編集 福辻 eds.) 中山書店, 東京; pp.528, 2011.
 23. 宇谷厚志: エーラス・ダンロス症候群. in *症候群ハンドブック*. (総編集 井, 編集 福辻 eds.) 中山書店, 東京; pp.554-555, 2011.
 24. 宇谷厚志: 弾力線維性仮性黄色腫. in *皮膚疾患最新の治療 2011-2012*. (瀧川雅浩, 渡辺晋一 eds.) 南江堂, 東京; pp.165, 2011.
2. 学会発表
 1. Utani A, Muroga E, Ikehara S, Tanioka M: WS21 Understanding and governing cell migration: Cluster

- formation of syndecan-4 and integrin B1 by Laminin A3 chain-derived peptide stimulates keratinocyte migration. 22nd World Congress of Dermatology (2011/5/24 ~ 2011/5/29, Seoul)
2. Koike Y, Muroi E, Yoshizaki A, Ogawa F, Takenaka M, Shimizu K, Utani A, Yanaba K, Sato S: Anti-survivin antibody in Japanese patients with systemic sclerosis. 22nd World Congress of Dermatology (2011/5/24 ~ 2011/5/29, Seoul)
 3. Tomita H, Iwata Y, Ogawa F, Komura K, Shimizu K, Yoshizaki A, Hara T, Muroi E, Yanaba K, Bae SJ, Takenaka M, Hasegawa M, Fujimoto M, Sato S, Utani A: P-Selectin glycoprotein ligand-1 contributes to wound healing predominantly as a P-selectin ligand and partly as an E-selectin ligand. 22nd World Congress of Dermatology (2011/5/24~2011/5/29, Seoul)
 4. Yagi Y, Muroga E, Aota S, Naitoh M, Suzuki S, Miyachi Y, Utani A: Exogenous IL-1 β downregulates versican expression in keloids cells and normal fibroblasts : The study on treatment of keloids using animal model. 22nd World Congress of Dermatology (2011/5/24 ~ 2011/5/29, Seoul)
 5. 岩永 聰, 与崎マリ子, 八木洋輔, 原肇秀, 室賀絵里, 谷岡未樹北岡 隆, 築城英子, 田村 寛, 前村浩二, 山本洋介, 荻 朋男, 宇谷厚志: 弾性線維性仮性黄色腫症患者の疫学調査ならびに *ABCC 6* 遺伝子変異の解析: 中間報告 I. 第 43 回 日本結合組織学会学術大会・第 58 回マトリックス研究会(2011/6/10~2011/6/11, 別府市・別府ビーコンプラザ)
 6. 宇谷厚志: 真皮成分の疾患: 臨床例を中心に. 第 24 回 福岡県臨床皮膚科医会総会 学術講演会(2011/7/9, 福岡市・博多都ホテル)
 7. Yagi Y, Muroga E, Aota S, Naitoh M, Suzuki S, Miyachi Y, Utani A : (Therapeutic trial with exogenous IL-1 beta utilizing ex vivo model of keloids. 41st Annual ESDR Meeting (2011/9/7 ~ 2011/9/10, Barcelona International Convention Centre (CCIB))
 8. 宇谷厚志 : 真皮マトリックスの疾患 - 特に弾性線維性仮性黄色腫について -. 第 25 回和歌山 CLINICAL DERMA 研究会のご案内 (2011/10/15, 和歌山市・和歌山ビッグ愛)
 9. 宇谷厚志: 真皮マトリックスの疾患について. 第 400 回長崎医学会例会 (日医生涯教育講座) (2011/10/29, 佐世保市・佐世保医

師会館)

10. 岩永 聰, 与崎まりこ, 八木洋輔, 萩朋男, 宇谷厚志: 弾性線維性仮性黄色腫症患者の *ABCC6* 遺伝子変異解析. 第15回九州基礎皮膚科研究会(2011/12/3, 博多区・ホテルセントラーザ博多)
11. Yagi Y, Muroga E, Aota S, Naitoh M, Suzuki S, Miyachi Y, Utani A : Therapeutic trial with ex vivo animal keloids model. 日本研究皮膚科学会第36回年次学術大会・総会(JSID)(2011/12/9~2011/12/11, 京都市・国立京都国際会館)
12. Iwanaga A, Yozaki M, Yagi Y, Hara T, Muroga E, Tanioka M, Kitaoka T, Tsuiki H, Tamura H, Maemura K, Yamamoto Y, Ogi T, Utani A: Mutation analysis of *ABCC6* and founder effect of the Japanese patients with pseudoxanthoma elasticum. 日本研究皮膚科学会第36回年次学術大会・総会(JSID)(2011/12/9~2011/12/11, 京都市・国立京都国際会館)
13. 道上幹子, 工藤比等志, 宇谷厚志: 皮疹に左右差のみられた Pseudoxanthoma elasticum (PXE) の1例. 日本皮膚科学会第423回京滋地方会(2011/12/17, 京都市・京都タワーホテル)

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

[診断基準]

弾性線維性仮性黄色腫診断基準 2012

厚生労働省難治性疾患克服研究事業

「弾性線維性仮性黄色腫の病態把握ならびに診断基準作成」班

研究代表者

宇谷厚志 長崎大学大学院歯薬学総合研究科皮膚病態学 教授

研究分担者

北岡 隆 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科眼科・視覚科学 教授

前村浩二 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科循環病態制御内科学 教授

荻 朋男 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科附属原爆後障害医療研究施設
分子診断学研究分野分子生物学・分子遺伝学 准教授

谷岡未樹 京都大学大学院医学研究科皮膚生命科学講座 講師

田村 寛 京都大学医学部附属病院眼科 助教

山本洋介 京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻医療疫学分野 特
定講師

築城英子 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科眼科・視覚科学 助教

服部友保 群馬大学大学院医学系研究科皮膚科学 助教

はじめに

弾性線維性仮性黄色腫 (Pseudoxanthoma elasticum: PXE) の原因遺伝子として 2000 年に *ABCC6* が同定され、常染色体劣性遺伝形式をとることが明らかとなったため、従来のかつて欧米で作られた PXE 分類・診断基準が実情と合わなくなってきた。また PXE の症状ならびにその重症度は多彩なことが特徴であるが、本邦の PXE 患者の詳細な解析はいまだなされていないのが現状である。

我々の行った2010年～2011年の全国規模調査により、本邦PXE患者の実態が初めて明らかにされた。詳細な調査が可能であった患者は141名で、そのうち皮膚・粘膜病変、眼科症状がそれぞれ90%以上に認められ、循環器症状は、およそ半数で認められた。ここで得られた情報を元に、感度・特異性を解析し、臨床医に使用しやすい診断基準

作製を目指した。本案は、皮膚科、眼科、循環器科、遺伝子解析、統計学解析のそれぞれの専門家知識を集約して作成した。

本邦PXE患者の臨床調査に基づき作製された診断基準を利用し、早期診断確定を行い、複数科と連携し患者QOLを維持することは重要であると考ええる。

[疾患概念]

PXEは、責任遺伝子(*ABCC6*)の変異により弾性線維の石灰化・変性が発生し、弾性線維の豊富な組織(皮膚、網脈絡膜、血管など)に進行性に障害が生じる疾患である。

[診断基準]

A. 診断項目

- ① 皮膚病変がある
- ② 皮膚病理検査で弾性線維石灰化をともなう変性がある
- ③ 網膜色素線条がある
- ④ *ABCC6* 遺伝子変異がある

B. 診断

I. 確診: (①または②)かつ ③

II. 疑診: (①または②)のみ、③のみ

注意: 疑診例に遺伝子変異を証明できた場合は、確実とする。

[解説]

① 皮膚病変

10-20代で頸部、腋窩、鼠径部、肘窩、膝窩、臍周囲に好発する集簇性または線条に分布する黄白色丘疹で、癒合して局面となる場合もある。口唇粘膜に黄白色斑が認められる。典型的皮疹は見慣れた皮膚科医師には診断は容易であるが、皮疹を見慣れていない場合、また非典型皮疹のみの場合は、必ず組織検査を併用しなければならない。

② 病理像

皮疹のある部位から組織検査を行う。HE染色で、真皮中層～下層に好塩基性に染色される石灰沈着を伴う変性弾性線維を認める。Von Kossa染色等で石灰沈着を証明することは早期病変の診断ならびに鑑別診断に有用である。皮疹が無い場合は、ブラインドで頸部、腋窩など好発部位より組織検査を行い、石灰沈着をVon Kossa染色等で証明する。

③ 網脈絡膜病変

Bruch 膜の断裂に伴い網膜色素線条を呈し、それに続発して網膜下出血や脈絡膜新生血管を生じることがある。その結果、重篤な視力障害をはじめとした種々の視機能障害をきたし得る。眼底にはオレンジ皮様変化を認める症例もある。

④ 遺伝子診断

常染色体劣性遺伝形式をとる。長崎大学では代表的原因遺伝子である *ABCC6* 変異部位同定を行っている。長崎大学皮膚科のホームページにリンクを設けて医師からの依頼を随時受け付けている。<http://www.med.nagasaki-u.ac.jp/dermtlgy/>

⑤ 循環器病変

中血管の中膜弾性線維の変性・石灰沈着を生じ、虚血性障害を引き起こす。間欠性跛行、冠動脈疾患、脳梗塞、高血圧などが起こる。特異的症候はないものの PXE ではその頻度は高く、特に若年時から発症することがあるので注意を要する。

⑥ 除外すべき疾患

類似皮膚症状を呈するもの：

PXE-like papillary dermal elastolysis、D-penicillamine 内服

網膜色素線条を呈するもの：

骨 Paget 病、鎌状赤血球症、Ehlers-Danlos 症候群、鉛中毒、外傷
脈絡膜新生血管を生じるもの：

加齢黄斑変性、変性近視

別表. 皮疹と眼・循環器症状 (141 例)

No	年齢/性別	皮膚 病変	黄色丘疹・色素斑						total score	眼症 状	循環 器症 状
			頸部	臍部	鼠径 部	腋窩	肘窩	口腔 粘膜			
001	59/M	—	1	1	—	1	0	1	4	1	1
002	68/M	1	1	1	—	1	1	1	5	1	1
003	86/F	1	1	—	—	—	—	—	1	1	1
004	57/F	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
005	60/M	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
006	58/F	1	1	1	—	1	0	1	4	1	1
007	31/F	1	1	1	1	1	0	0	4	1	0
008	51/F	1	1	1	1	1	1	0	5	—	1
009	68/M	1	0	1	1	0	0	0	2	—	1
010	73/F	1	1	0	0	1	1	0	3	1	1
011	64/M	0	—	—	—	—	—	—	—	1	0
012	8/F	1	1	1	1	1	0	0	4	—	0
013	77/F	1	1	—	1	—	1	—	3	1	0
014	66/F	1	1	1	1	1	1	0	5	1	1
015	56/M	1	1	0	—	1	0	0	2	1	1
016	40/M	1	1	0	1	1	0	—	3	1	0
017	67/F	1	1	1	1	1	1	0	5	1	1
018	88/F	1	1	—	—	—	—	—	1	—	1
019	72/M	1	1	0	1	0	1	—	3	1	1
020	70/F	1	1	0	—	—	1	—	2	0	0
021	45/F	1	1	1	1	1	—	—	4	1	1
022	64/F	1	1	1	1	—	1	1	5	1	1
023	42/F	1	1	—	—	—	—	—	1	0	1
024	40/F	1	1	—	1	1	—	—	3	1	0
026	12/F	1	—	—	—	1	—	—	1	—	0
027	54/F	1	—	—	1	1	—	—	2	—	—
028	51/F	1	1	—	1	1	—	—	3	1	0
029	34/F	1	1	—	—	—	—	—	1	1	0
030	46/F	1	1	—	1	1	1	—	4	1	0
031	30/F	1	1	1	—	1	—	—	3	1	0
032	84/F	1	—	1	—	—	—	—	1	1	0
033	35/F	1	1	—	1	1	—	—	3	1	0
034	23/F	1	1	1	1	1	1	—	5	1	0
035	63/M	0	—	—	—	—	—	—	—	1	1
036	69/F	1	1	1	1	1	1	0	5	1	1
037	62/F	1	1	1	1	1	1	—	5	1	0

No	年齡/性別	皮膚 病變	黃色丘疹·色素斑						total score	眼症 狀	循環 器症 狀
			頸部	臍部	鼠徑 部	腋窩	肘窩	口腔 粘膜			
038	63/F	1	1	1	1	1	—	—	4	1	0
039	73/F	1	1	—	—	1	—	—	2	1	0
040	45/F	1	1	1	1	1	1	—	5	1	1
041	58/F	1	1	—	1	1	1	—	4	1	0
042	39/M	1	1	1	1	—	—	—	3	1	0
043	62/F	1	1	0	0	0	0	0	1	1	0
044	22/F	1	1	—	—	—	—	—	1	—	0
045	56/M	1	0	—	0	1	—	—	1	1	0
046	82/F	0	—	—	—	—	—	—	—	1	—
047	50/M	0	—	—	—	—	—	—	—	1	0
048	78/F	0	—	—	—	—	—	—	—	1	—
049	57/M	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—
050	40/F	1	1	1	1	1	1	—	5	1	0
051	65/F	1	—	—	—	—	—	—	—	1	—
052	49/F	1	—	—	—	—	—	—	—	0	0
053	62/F	1	—	—	—	—	—	—	—	1	0
054	56/F	1	—	—	—	—	—	—	—	1	0
055	64/F	1	1	—	—	—	—	—	1	—	1
056	15/F	1	1	1	1	—	—	—	3	1	0
057	56/F	1	1	0	0	1	1	0	3	1	—
058	53/F	1	1	0	1	0	1	0	3	1	0
059	43/M	1	1	1	1	—	1	0	4	1	—
060	81/F	1	1	—	—	1	—	—	2	1	0
061	68/F	1	1	—	1	1	—	—	3	1	1
062	72/M	1	1	—	—	—	—	1	2	1	—
063	35/M	1	1	—	—	—	—	—	1	—	1
064	87/F	1	1	—	—	1	—	—	2	1	0
065	74/F	1	—	—	—	1	—	—	1	1	1
066	68/F	1	1	—	1	1	—	—	3	1	1
067	78/F	1	1	—	—	—	—	—	1	1	1
068	46/F	1	1	—	—	1	—	—	2	1	—
069	75/F	1	1	—	—	—	—	—	1	—	0
070	70/F	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—
071	73/M	1	—	—	—	—	—	—	—	1	—
072	42/F	1	1	—	1	1	—	—	3	1	—
073	63/F	1	1	—	1	1	—	—	3	1	1
074	75/M	1	1	—	0	0	—	—	1	1	0

No	年齡/性別	皮膚 病變	黃色丘疹·色素斑						total score	眼症 狀	循環 器症 狀
			頸部	臍部	鼠 徑 部	腋窩	肘窩	口腔 粘 膜			
075	60/F	1	1	—	1	1	1	—	4	1	—
076	72/M	1	1	—	1	1	1	—	4	—	—
077	56/F	1	1	—	—	—	1	—	2	1	1
078	65/F	1	1	—	1	1	1	—	4	—	—
079	51/F	1	—	—	—	—	—	—	—	—	0
080	59/F	1	1	1	1	1	—	—	4	1	1
081	36/M	1	1	—	—	1	—	—	2	1	—
082	77/F	1	1	—	—	1	1	—	3	1	1
083	37/F	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—
084	51/M	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—
085	39/F	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—
086	40/F	1	—	1	—	—	—	—	1	—	—
087	80/F	1	1	—	—	1	—	—	2	0	1
088	64/F	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—
089	70/M	1	1	1	1	1	—	1	5	1	1
090	63/M	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—
091	56/F	1	1	—	—	—	—	—	1	1	0
092	91/F	1	1	1	1	1	—	—	4	—	0
093	59/F	1	1	—	1	—	—	—	2	—	—
094	57/F	1	1	—	—	—	—	—	1	—	—
095	61/F	1	—	—	—	1	1	—	2	1	1
096	51/F	1	—	—	—	—	—	—	—	1	1
097	55/M	1	1	1	1	1	0	1	5	1	0
098	58/M	1	1	0	0	0	0	0	1	1	1
099	73/M	1	1	1	1	1	0	1	5	1	1
100	62/F	1	1	1	1	1	1	1	6	1	1
101	58/F	1	1	1	1	1	1	1	6	1	0
102	26/F	1	1	1	1	1	0	1	5	1	1
103	59/M	1	1	0	1	1	1	0	4	1	0
104	62/F	1	1	1	1	1	1	1	6	1	0
105	54/F	1	1	0	1	1	1	0	4	1	0
106	63/F	1	1	0	0	1	0	1	3	1	1
107	65/F	1	1	0	0	0	0	1	2	1	1
108	60/F	1	1	1	1	1	1	—	5	1	0
109	67/F	1	1	1	1	1	0	0	4	1	1
110	63/F	1	1	1	0	1	0	0	3	1	1
111	70/F	1	1	1	0	1	0	0	3	—	1

No	年齡/性別	皮膚 病變	黃色丘疹·色素斑						total score	眼症 狀	循環 器症 狀
			頸部	臍部	鼠徑 部	腋窩	肘窩	口腔 粘膜			
112	59/M	1	1	0	1	1	0	0	3	1	1
113	48/F	1	1	—	—	1	—	—	2	1	1
114	63/M	1	1	—	—	1	—	—	2	1	—
115	78/M	1	1	—	—	—	—	—	1	1	—
116	63/M	1	1	—	—	—	—	—	1	1	1
117	60/M	1	1	—	—	1	1	—	3	1	1
118	55/F	1	1	1	—	1	—	—	3	—	—
119	81/F	1	1	—	—	1	—	—	2	—	—
120	38/F	1	1	1	—	1	—	—	3	—	—
121	37/F	1	1	—	1	1	—	—	3	1	0
122	54/M	1	1	—	—	1	1	1	4	—	1
123	61/F	1	1	0	1	1	1	0	4	1	0
124	77/F	1	1	1	1	0	0	0	3	1	0
125	68/M	1	0	1	0	0	0	0	1	1	0
126	73/M	1	1	0	0	0	0	0	1	1	1
127	60/F	1	1	0	1	0	0	0	2	—	1
128	39/M	1	1	1	0	1	0	0	3	1	1
129	76/M	0	—	—	—	—	—	—	—	1	0
130	59/M	1	1	—	1	1	—	—	3	1	1
131	38/F	1	1	—	1	1	—	—	3	1	0
132	63/F	1	1	—	—	—	—	—	1	1	0
133	68/F	1	1	0	1	1	—	—	3	1	1
134	58/M	1	1	1	0	1	0	1	4	1	0
135	25/F	1	1	1	1	1	0	1	5	1	0
136	53/M	1	1	1	1	1	0	1	5	1	0
137	70/M	1	1	1	1	1	1	1	6	1	1
138	62/F	1	1	1	1	1	—	1	5	1	1
139	52/M	0	—	—	—	—	—	—	—	1	1
140	68/F	1	1	0	1	1	1	—	4	1	1
141	26/F	1	1	—	—	1	—	—	2	1	1
142	70/F	1	1	—	—	1	1	—	3	—	1
	m (M/F) 58.2(42/99)	129	109	46	61	83	37	20	m=2.96	108	57