

皮膚症状 発症年齢(歳) 観察時年齢(歳)

皮膚病変 (あり・なし・不明) 写真の有無(あり・なし)

黄色丘疹、色素斑

分布を簡単に図示お願いします。

頸部()

臍部()

鼠径部(右 左)

腋窩(右 左)

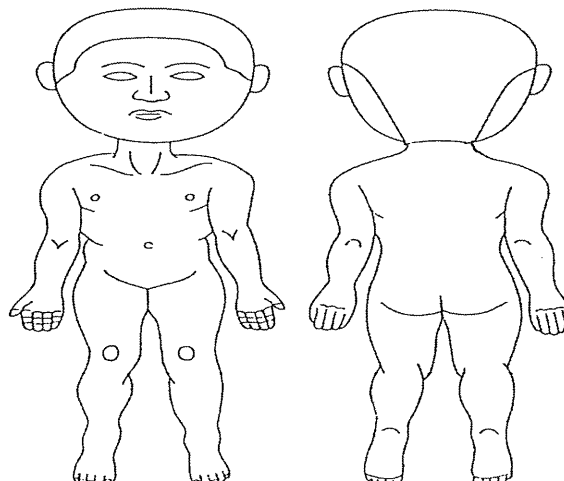
肘窩(右 左)

膝窩(右 左)

口腔粘膜()

その他()

その他非典型的皮疹



組織検査 (あり・なし・不明)

検査施設 (自院・他院_____病院)

組織番号 () 採取年 (年)

組織所見

Biopsy の部位 () その部位の皮疹 (有・無)

病理組織での真皮中下層の弾性線維断裂(あり・なし・不明)
(染色方法: HE EVG)

病理組織でのカルシウム沈着(Von Kossa 染色) (あり・なし・不明)

その他

眼症状

発症年齢(歳) 観察時年齢(歳)

変化がある場合は、日付を付けてご記入をお願いします

視力 右裸眼() 矯正(x)
 左裸眼() 矯正(x)

網膜オレンジ皮様外観 (peau d'orange) (右 ・ 左)

網膜色素線条 Angioid streak (右 ・ 左)

眼底出血 (右 ・ 左)

脈絡膜新生血管 (右 ・ 左)

scattered hypofluorescent spots (右 ・ 左)

peripapillary atrophy (右 ・ 左)

crystalline body (右 ・ 左)

眼底カラー写真 (あり ・ なし)

心・血管系症状

発症年齢(歳)

- 狭心症 (あり・なし・不明) 発症年齢(歳)
(治療: 薬物・PCI・バイパス術・なし・不明)
- 心筋梗塞 (あり・なし・不明) 発症年齢(歳)
(治療: 薬物・PCI・バイパス術・なし・不明)
- 無症候性心筋虚血 (あり・なし・不明) 発症年齢(歳)
(治療: 薬物・PCI・バイパス術・なし・不明)
- 間欠性跛行 (あり・なし・不明) (右、左) 発症年齢(歳)
(治療: 薬物・PTA・バイパス術・なし・不明)
- 脳梗塞 (あり・なし・不明) 発症年齢(歳)
(投薬: あり・なし・不明)
- 高血圧 (あり・なし・不明) 発症年齢(歳)
(投薬: あり・なし・不明)

検査異常

検査 (年 月 日)

- 末梢動脈の触知(異常あり・異常なし・不明)
減弱している動脈: 橈骨動脈 (右 、 左)、足背動脈 (右 、 左)
- SPP(Skin perfusion pressure): (異常あり・異常なし・未検)
上肢 (右 mmHg、左 mmHg)
下肢 (右 mmHg、左 mmHg)
- 血圧(異常あり・異常なし・未検) 詳細 (mmHg)

- 胸部 X 線(異常あり・異常なし・未検) 詳細()

- 心電図(異常あり・異常なし・未検) 詳細()

- 頸動脈エコー(異常あり・異常なし・未検) 詳細()

- ホルター心電図(異常あり・異常なし・未検) 詳細()

- トレッドミル(異常あり・異常なし・未検) 詳細()

- CT(異常あり・異常なし・未検) 詳細()

- MR angio(異常あり・異常なし・未検) 詳細()

- 脳 MRI(異常あり・異常なし・未検) 詳細()

- 冠動脈造影(異常あり・異常なし・未検) 詳細()

- その他の異常()

消化管症状

発症年齢(歳)

消化管梗塞(あり・なし・不明) 部位()

消化管出血(あり・なし・不明) 部位()

その他の症状

その他の異常所見

凝固異常(異常あり・異常なし・未検)

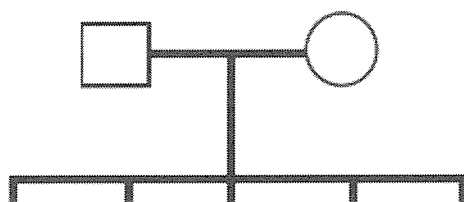
その他の異常

家族歴

有り・無し

家系図を出来るだけ詳しく書いて下さい(たとえば PXE 皮疹、眼 AS、心血管虚血など)。

□: 男性 ○: 女性 (黒塗り: 症状あり、空白: 症状なし)



II. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)
分担研究報告書

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:
皮膚科領域 1

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
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

平成22年度に引き続いて弾性線維性仮性黄色腫(Pseudoxanthoma elasticum: PXE)の実態調査のための調査をおこない、その結果を皮膚専門家の立場で検討した。詳細な実体調査と、それに基づく PXE 診断基準作成へ結びつく皮膚科領域での項目の検討・抽出を行った。皮膚症状は高頻度で PXE 患者に認められるだけでなく、重篤な合併症が出現する前に発症していることが明らかになった。皮膚症状を手がかりに PXE の早期診断を行うことで血管病変や眼病変を未然に予防できる可能性が示唆された。

A. 研究目的

平成22年度に引き続き皮膚の PXE における特異的症状の把握のための実態調査項目を作成し、その調査を実施することで PXE 診断基準に役立つ項目を決定した。さらに、PXE の本邦における診断基準を提案した。特に重篤な臓器障害の進行、予後等を予測できる因子の有無を検討し予防、早期医療への応用が期待される。

B. 研究方法

PXE の実態調査のための調査項目を作成し全国医療機関に郵送し、調査をおこなった。

C. 研究結果ならびに D. 考案

PXE における皮膚症状の重要性(表1)

1. その頻度について

集計された141例のうち129例(91.5%)に皮膚症状を認めた。

残りの12例の皮膚病変の内訳は、

皮疹無し9例

(全例に網膜色素線条あり。さらに皮膚組織検査で異常有り)

皮疹記載無し3例

(全例網膜色素線条あり)

皮膚症状はPXEにおいて高頻度に出現していた。

2. 確定診断に至る皮膚症状の重要性

平成22年度の調査では116例中82例(70.7%)に病理検査でPXEに特有な弾性線維変性、もしくは石灰化が確認さ

れた。平成 23 年度調査では 141 例中 120 例に病理学的検査が行われ、陽性率は非常に高かった。これらのことより、病理検査が診断に重要であることが判明した。そのため、今回提案する本邦の PXE 診断基準においても病理診断を重要視した(診断基準の項参照)。

さらに、皮膚症状が無くても、皮膚生検により病理組織診断を行うことが、軽症例・非典型例を診断するためには必要であることを診断基準の解説に明記し病理検査の重要性を明確にした。

3. 皮膚症状から発想した早期診断の可能性 (表 2. 3)

PXE 患者が皮膚症状を主訴として医療機関を受診する場合と、視覚障害を生じて眼科を受診したり、心血管疾患で循環器科を受診した後に、皮膚科を受診する場合もある。しかし、眼病変や心血管病変は PXE の合併症としては最終段階で生じてくる症状である。本研究での皮膚症状の発症年齢に関する統計を見ると発症年齢の記載のあった 77 名の患者のうち 52 名 (67.5%) は 30 歳までに何らかの皮膚症状を有していた。これは、皮膚所見を適切にとらえることができれば PXE の早期診断につながるだけでなく、その合併症予防にも対処できるようになる可能性を示唆している。

4. その多様性について (表 4, 5)

PXE の皮膚症状として頸部や関節の屈曲部に橙色の丘疹が集簇する場合が典

型例であるが、本調査で明らかになった特徴として特筆すべきはその多様性である。場所に関しては本来好発部位ではない腹部や大腿部での発疹も認められた。また、口腔粘膜の発疹は心血管病変と関連しているという報告もあり、PXE の皮膚症状の発生部位として口腔粘膜を意識することが重要であると推察された。この部位は意識しないと見落としやすい部位であるため、10%程度と低い頻度だった可能性もある。また、発疹の性状として紅斑や皮膚線条と記載されている症例も報告された。本調査により、PXE に認められる発疹の多様性が明らかになったといえる。このことは、PXE が疑われた場合、その発疹が非典型的な性状や分布であっても、皮膚病理組織検査を行うことが必須であることを示唆している。

5. 粘膜疹の有無ならびに皮疹スコアと循環器疾患・異常との相関

この2つの因子は、循環器疾患・異常のリスクファクターであることが判明した。これにより、皮疹、粘膜疹を観察することで、循環器科の精査、フォローアップの必要性などを予測出来ることに繋がる。

詳しくは統計の分担、山本の項を参照されたい。

6. 皮膚症状評価の基準作成の必要性

本調査では 141 名のうち 129 例 (91.5%) に皮膚症状を認めたと報告されているが、

その分布や発症年齢については詳細に記載されていない例も散見された。このことは、PXE の発疹を系統的に診療できていない場合が多数あることを示唆している。本研究で用いられた皮膚、眼、血管病変のチェックシートの浸透をはかることにより、より正確な皮膚症状と内臓疾患との関連が明らかになる可能性がある。平成 23 年度には本邦の診断基準を提案した(別項参照)。その皮膚症状について見落としがないように詳細に記載し、皮膚症状がない場合にも病理検査を行うことを明記し、PXE の早期診断に寄与するよう配慮した。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Nakajima S, Watanabe H, Tohyama M, Sugita K, Iijima M, Hashimoto K, Tokura Y, Nishimura Y, Doi H, Tanioka M, Miyachi Y, Kabashima K.: High-mobility group box 1 protein (HMGB1) as a novel diagnostic tool for toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Arch Dermatol* 147(9): 1110-2, 2011.
2. Fujii H, Arakawa A, Kitoh A, Miyara M, Kato M, Kore-eda S, Sakaguchi S, Miyachi Y, Tanioka M, Ono M.: Perturbations of both non-regulatory and regulatory FOXP3(+) T cells in patients with malignant melanoma. *Br J Dermatol* 164(5): 1052-60, 2011.

3. Endo Y, Tanioka M, Tanizaki H, Mori M, Kawabata H, Miyachi Y.: Bullous variant of sweet's syndrome after herpes zoster virus infection. *Case Rep Dermatol* 3(3): 259-62, 2011.
4. Shikuma E, Fujisawa A, Tanioka M, Miyachi Y.: Colloid milium with amyloid deposition of cytokeratin: dose colloid milium have an epidermal origin? *Eur J Dermatol* 21(6): 1023-4, 2011.
5. Endo Y, Tanioka M, Miyachi Y.: Prognostic factors in cutaneous squamous cell carcinoma: Is patient delay in hospital visit a predictor of survival? *ISRN dermatology* 2011: 285-289, 2011.
6. 井上雄二、他22名、谷岡未樹、他9名、立花隆夫、尹浩信: 創傷・熱傷ガイドライン委員会報告-1: 創傷一般 *日皮会誌* 121: 1539-1560, 2011.
7. 谷岡未樹: 皮膚科医師による下肢静脈瘤治療の取り組みと工夫 *皮膚病診療* 33(6): 648-655, 2011.
8. 島本紀子、松村由美、谷崎英昭、谷岡未樹、是枝哲、高橋健造、宮地良樹: 血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫に対する同種末梢血幹細胞移植後に出現した多発エクリン汗孔腫の 1 例 *臨床皮膚* 65: 1089-92, 2011.

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表 1. 各器官で1つ以上の症状が見られた症例数

	症状あり	症状無し	記載無し
皮膚	129	9	3
眼	108	4	29
循環器	57	55	29

表 2. 皮膚症状発症年齢(回答数:141)

年代	症例数	
～9歳	5	77
10歳代	24	
20歳代	23	
30歳代	8	
40歳代	7	
50歳代	3	
60歳代	3	
70歳代	3	
80歳代	1	
不明・記入なし	64	

表 3: 皮膚症状発症年齢グラフ(141例)

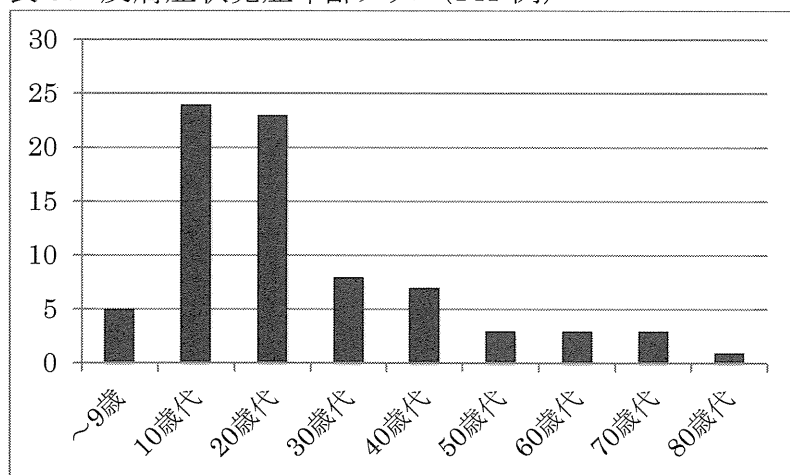
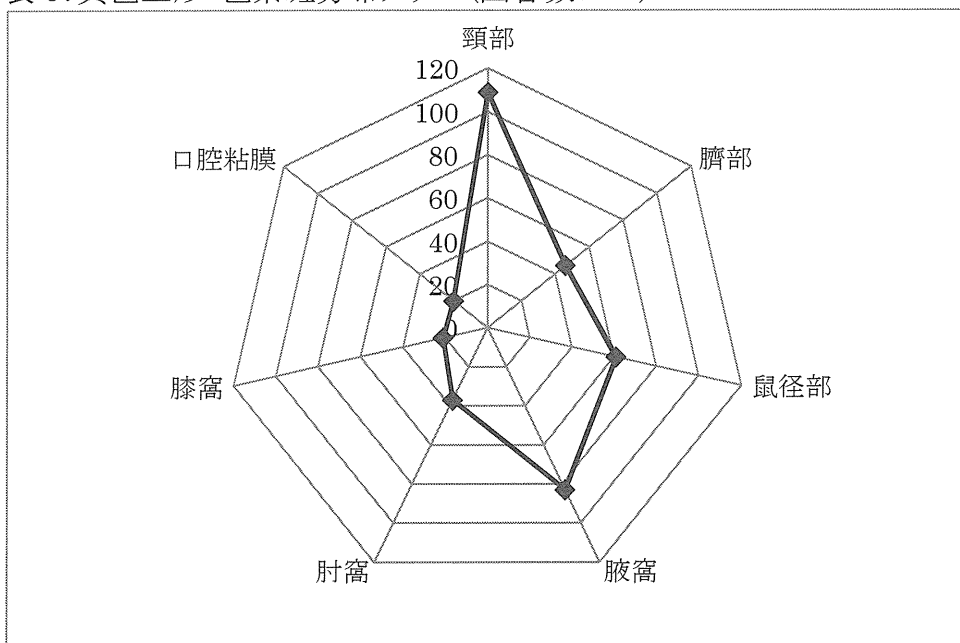


表 4 皮膚病変の有無及び黄色丘疹・色素斑の報告部位 (回答数:141)

		症状あり	症状なし	未検・ 記載無し
皮膚病変		129	9	3
黄色丘疹、 色素斑	頸部	109	4	28
	臍部	46	20	75
	鼠径部	61	14	66
	腋窩	83	12	46
	肘窩	37	27	77
	膝窩	21	30	90
	口腔粘膜	20	27	94

表 5: 黄色丘疹・色素斑分布グラフ (回答数:141)



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

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

研究分担者 服部友保 群馬大学大学院医学系研究科皮膚科 助教

研究要旨

弾性線維性仮性黄色腫と診断された当科症例につき特に血管障害の有無につき検索を行ったが明らかな病変は検出されなかった。特に低年齢症例において臓器障害を早期発見するためのスクリーニング法の確立が望まれる。

A. 研究目的

弾性線維性仮性黄色腫 (PXE)と診断された症例において画像検査を行った。皮疹から PXE と診断された症例で臓器障害をスクリーニングする方法を検討する。

例では分布領域は 1 部位から 6 部位と様々であったが、口腔粘膜に皮疹を有した症例はなかった。2012 年の PXE 診断基準案では 4 例で確定診断となり、2 例では ABCC6 遺伝子変異の結果次第ではあるが疑診例ということになる。組織学的に PXE の所見が得られた 5 例については胸部 X 線検査、心電図、胸部 CT 検査を行い臓器障害、特に循環器領域の血管障害などについて検索を行った。このうち 4 例は 56 歳から 72 歳(平均 64.5 歳)と比較的高齢で、3 例では高血圧の内服加療をされている。胸部 CT 上動脈

B. 研究方法ならびに C. 研究結果

本研究で行った臨床疫学調査に当科からは 6 例の PXE 症例を登録した(表 1)。このうち皮疹は 5 例、弾性線維変性や石灰化といった組織所見は 5 例、網膜色素線条は 5 例に見られた。皮疹を有した 5

表 1. 当科の PXE 症例

	Age	皮疹	組織学的所見			眼所見	胸部 CT	
			HE 弾性線維変性	W-vG	Kossa 石灰沈着			
1	8F	5	(+)	(+)	(+)	(-)	np	MRA(np),心エコー(np)
2	64M	0	(+)	(+)	(+)	(+)	動脈石灰化	
3	77F	4	(-)	(-)	(-)	(+)	未	
4	66F	6	(+)	(+)	(+)	(+)	動脈石灰化	
5	56M	1	(+)	(+)	(+)	(+)	動脈石灰化	左 ABI 低下
6	72M	4	(+)	(+)	(+)	(+)	動脈石灰化	

石灰化の所見が得られたが、年齢による経年変化と PXE による所見との鑑別は困難であった。また 1 例は 6 歳時に PXE と診断された 8 歳児であり、今回の調査を契機に当院小児科において上記検査に加え頸部から胸部の MR angiography や心エコー検査などを行ったが明らかな異常は発見されなかった。

D. 考察

PXE を 10 歳未満で発症した症例は今回の調査で 141 例中 5 例 (3.5%) と非常に少なく、調査票記入時未成年の症例は当科の 8 歳女児症例の他に 12 歳女児、15 歳女児のみである。当科症例は皮疹スコアが比較的高かったため (5 領域に皮疹が分布)、今回の検討を機にもともと急性脳症後痙性四肢麻痺で通院中であった当科小児科に依頼し血管病変を検索した。MR angiography などの検査も行ったが特に異常は発見されなかった。低年齢症例で重篤な臓器障害を早期に発見するために、検査自体の侵襲も考慮しつつどの検査をいつ行うべきかなどを検討することが重要と考えられた。また比較的高齢な症例については胸部 CT 検査を行ったがいずれの症例でも動脈硬化病変が検出され、年齢相応の変化と鑑別は困難であった。循環器科領域と連携し、PXE 症例の臓器障害を早期発見するためのスクリーニングをどのように行うべきかプロスペクティブな検討も必要と思われた。

E. 結論

当科で PXE と確定または疑診断された症例について血管病変の検索を行ったがいずれの症例でも明らかな病変は検出されなかった。PXE 診断後重篤な臓器障害を早期に発見するために必要な検査法や手順を検討する必要があると思われた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Hattori T, Tamura A, Ishikawa O: : Acute generalized exanthematous pustulosis-like drug eruption induced by pemetrexed. *Eur J Dermatol*, 21: 998-9, 2011
2. Hattori T, Stawski L, Nakerakanti S, Trojanowska M: Fli1 is a negative regulator of Estrogen receptor α in dermal fibroblasts. *J Invest Dermatol*, 131: 1469-76, 2011

2. 学会発表

1. 服部友保, 石川 治, Maria Trojanowska: : 転写因子 Fli1 によるエストロゲン受容体 ER α の発現調節. 第 14 回強皮症研究会議合同会議 2011.1.15 東京
2. Hattori T, Stawski L, Nakerakanti S, Ishikawa O, Trojanowska M: : The relationship between Fli1 and estrogen signaling in dermal fibroblasts. 日本研究皮膚科学会 第 36 回年次学術大会

総会 2011.12.9-11 京都

G. 知的財産権の出願・登録状況

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

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

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
研究分担者 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
研究分担者 田村 寛 京都大学医学部附属病院眼科 助教

研究要旨

弾性線維性仮性黄色腫(Pseudoxanthoma elasticum: PXE)の実態調査のための調査項目を作成し、調査おこない、その結果を眼科専門家の立場で検討した。詳細な実態調査と、それに基づく PXE 診断基準作成へ結びつく眼科領域での項目の検討・抽出を行った。

A. 研究目的

眼科領域の特異的症状の把握のための実態調査票を作成し、その調査を全国に郵送することで実施し PXE 診断基準に役立つ項目を決定する。特に重篤な視力障害の進行、予後等を予測できる因子の有無を検討し予防、早期医療への応用に結びつく因子の有無を検討する。

B. 研究方法

PXE の実態調査のための調査項目を作成し全国医療機関に郵送し、返信された調査票を詳細に検討する。

C. 研究結果ならびにD. 考案

弾性線維性仮性黄色種では脈絡膜の弾性線維の断裂が起こり、眼底には網膜色素線条と呼ばれる変化が認められ

る。この網膜色素線条部には創傷治癒過程によると考えられる新生血管が発生することがあり、眼底出血や浮腫をきたし視機能を著しく害することがある。この新生血管は難治性であり、いったん発生すると社会的失明まで至る症例も少なからず存在し、患者自身の生活の質だけでなく社会的負担への影響も大きい。今回の研究で、今まで明らかにされてきていない、日本人における PXE の眼合併症の疫学的研究、遺伝学的研究が実施された意義は大きいと考えられる。

今回の全国調査により、PXE の患者 141 例について回答があり、眼科的所見および疾患の内訳は以下の通りであった。

1. 視力(表 2)

141 例中、少なくとも片眼の裸眼視力が報告されているのは 93 例(66.0%)で、

その平均裸眼視力は logMAR で 0.783 (小数視力0.1相当)であった。矯正視力の報告は 74 例(52%)に留まっており、その平均矯正視力は 0.296 (小数視力 0.5 相当)であった。矯正視力を著しく障害する新生血管発症例 43 例に限ると平均矯正視力は logMAR で 0.557 (小数視力 0.3 相当)であった。

日常生活に必要な視力を考えた場合、新聞を読むためには矯正視力で 0.3 以上は必要と考えられ、自動車の運転には 0.7 以上の矯正視力が必要になる。矯正視力が測定できた症例のうち 47.4% で 0.7 以上の視力があつた反面、30.3% で 0.3 未満の視力に低下していた。0.3 ~0.7 の視力は残り 22.3%であった。このことは比較的眼症状発症前の視力は良好であるが、一旦視力低下が始まると日常生活が困難な状態にまで低下する可能性が示唆された。

今回の調査では、眼科医ではなく皮膚科医や内科医からの報告も多く、そうした症例では眼科受診そのものがない症例や、受診歴があつても眼科所見の記載が無い症例や、記載が不十分な症例もあり、上記のような結果となつた。調査精度を高めるためには、少なくとも眼科診療情報の入手方法など改善が求められる。

ただ、少なくとも今回得られた結果から新生血管発症例における矯正視力は著しく低下しており、早期発見から早期治療により発症例における視力維持が大き

な課題であることは確認された。

2. 網膜色素線条(表 3)

141 症例中 106 症例(75.2%)で網膜色素線条の有無について報告されていた。報告 106 例中の 100 例(94.3%)で網膜色素線条を認めたと報告されており、眼科医にとって PXE と直結する所見であることが確認された。近年、レーザー走査検眼鏡や眼底自発蛍光を測定できる眼底観察器械の開発が進んでおり、網膜色素線条を認めなかった 6 症例もこうした最新の設備を備える網膜専門医の診断の機会があれば、網膜色素線条を指摘されていた可能性もある。いずれにせよ、網膜色素線条は PXE のほぼ全例で認められる疾患特異度の高い所見であることが確認された。

3. 脈絡膜新生血管(表 3)

141 症例中 71 症例(50.4%)で脈絡膜新生血管の有無について報告があり、報 71 例中の 53 例(74.6%)で脈絡膜新生血管を認めたと報告されていた。前述の通り、脈絡膜新生血管が発生している症例では視力障害が大きいと見られるため、眼科受診の契機になりやすい可能性が高いが、視機能障害が無いがあつてもわずかであると想定される脈絡膜新生血管を認めなかった 18 例が眼科を受診していたことになる。コンタクト作成時などの眼科の健診で異常を指摘された可能性もあるが、皮膚科医・内科医に PXE を指摘され

た際に眼科受診を指示された可能性もある。今回の調査によって、少なくとも全141例中53例(37.6%)の症例で重篤な視力予後が見込まれる脈絡膜新生血管が合併したことが判明した。この結果は皮膚科や内科でPXEが指摘された症例の眼科受診促進により、脈絡膜新生血管の早期発見や治療の開始に繋がりうるため、有意義な発見であることが再確認された。

4. 眼底出血(表3)

141症例中65症例(46.1%)で眼底出血の有無について報告があり、報告65例中の42例(64.6%)で眼底出血を認めたと報告されていた。前述の脈絡膜新生血管の発生との関与が大きいと考えられるが、必ずしも脈絡膜新生血管があっても眼底出血があるわけではなかった。眼科を受診したタイミングによってこれらの所見の有無も左右されるとは考えられる。一方で眼底出血があっても脈絡膜新生血管がなかった症例があり、ブルッフ膜の断裂だけで眼底出血が起こったのかどうかなど検討を要すると考えられる。

5. その他の眼底所見(表3)

梨子地眼底(網膜オレンジ皮様外観)の有無は55例(39.0%)で報告され、そのうち45例(81.8%)で所見の存在が報告されていた。scattered hypofluorescent spotsの有無は44例(31.2%)で報告され、そのうち39例(88.6%)で所見の存

在が報告されていた。peripapillary atrophyの有無49例(34.8%)で報告され、そのうち46例(93.9%)で所見の存在が報告されていた。これらの所見は報告の頻度は低く一般に眼科診療においても意識されることが少ないが、意識して所見がとられた場合には極めて高い検出率であることが示された。一般眼科医にも広く啓蒙されるべきであり、網膜色素線条とならび確定診断に大きく寄与する可能性も示唆された。一方でcrystalline bodyの有無は30例(21.3%)で報告され、そのうち3例(10.0%)でしか所見の存在が報告されておらず、現時点で所見に注意があまり払われていない上に、所見の存在の意義も大きくない可能性が示唆されている。

6. 眼症状発症と早期診断(表1a, 1b)

眼症状発症時年齢は発症時の特定が困難であったためか66例(46.8%)でしか報告されていない。一方で報告が容易であった眼症状観察時年齢は105例(74.5%)で報告されているが、その両者での分布の差は有意なものではなく、40歳代50歳代60歳代に集中していた。種々の眼底検査の機会のあった可能性がありながら、70歳代まで眼科受診の機会がなかった症例もあったことが示唆されており、PXE症例の眼科受診の促進が課題であることが確認された。ここで観察時40歳未満で視力の記載のあった16例についてみると、全例で視力