

は 1.0 以上が保たれていた。加齢とともに症状の進行していくことが示唆された。早期診断について考えると、網膜色素線条については、有無について記載のあった 12 例中 11 例で存在していた。そのうち梨子地状眼底についての記載は 8 例にとどまっていたが、この 8 例全例で梨子地状眼底を認めた。網膜色素線条を認めない 1 例でも梨子地状眼底を認めており、梨子地状眼底が早期診断に有用であることを示唆する可能性がある。

## E. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Yuge S, Hayashi T, Kinoshita H, Toriyama E, Kinoshita N, Abe K, Kitaoka T: Subconjunctival orbital fat herniation mimicking lipomatous tumors. *Acta Med.Nagasaki* 56: 19-22, 2011
2. Tsujikawa A, Ojima Y, Yamashiro K, Nakata I, Ooto S, Tamura H, Nakanishi H, Hayashi H, Otani A, Yoshimura N.: Association of lesion size and visual prognosis to polypoidal choroidal vasculopathy. *Am J Ophthalmol*. 2011 Jun; 151(6): 961-972. e1. Epub 2011 Mar 31.
3. Tomita K, Tsujikawa A, Yamashiro K, Ooto S, Tamura H, Otani A, Nakayama Y, Yoshimura N.: Treatment of polypoidal choroidal vasculopathy with photodynamic therapy combined with

intravitreal injections of ranibizumab. *Am J Ophthalmol*. 2012 Jan; 153(1): 68-80. e1. Epub 2011 Sep 9.

4. Suzuma K, Tsuiki E, Matsumoto M, Fujikawa A, Kitaoka T: Retro-mode imaging of fibrovascular membrane in proliferative diabetic retinopathy after intravitreal bevacizumab injection. *Clinical Ophthalmology*. 5: 897-900, 2011
5. Tsujikawa A, Ojima Y, Yamashiro K, Ooto S, Tamura H, Nakata I, Yoshimura N.: Development of polypoidal lesions in age-related macular degeneration. *Eye (Lond)*. 2011 Apr; 25(4): 481-8. Epub 2011 Jan 21.
6. Nakanishi H, Tsujikawa A, Yodoi Y, Ojima Y, Otani A, Tamura H, Yamashiro K, Ooto S, Yoshimura N.: Prognostic factors for visual outcomes 2-years after intravitreal bevacizumab for myopic choroidal neovascularization. *Eye (Lond)*. 2011 Mar; 25(3): 375-81.
7. Yamada Y, Suzuma K, Matsumoto M, Tsuiki E, Fujikawa A, Kitaoka T: Ocular blood flow measured by laser speckle flowgraphy is significantly correlated to aqueous vascular endothelial growth factor in central retinal vein occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci: E-abstract* 1249, 2011

8. Kinoshita H, Suzuma K, Maki T, Matsumoto M, Kusano M, Uematsu M, Kitaoka T: Cyclic stretch increased intracellular succinate concentration in cultured retinal pigment epithelial cells through a calcium dependent pathway. *Invest Ophthalmol Vis Sci: E-abstract* 1796, 2011
9. Fukazawa Y, Suzuma K, Kinoshita H, Yamada Y, Uematsu M, Kumagami T, Kitaoka T: Mean blood flow measured by laser speckle flow graphy at optic disc significantly decreased in rhegmatogenous retinal detachment and recovered after surgical treatment. *Invest Ophthalmol Vis Sci: E-abstract* 2136, 2011
10. Onizuka N, Uematsu M, Kusano M, Kumagami T, Sasaki H, Suzuma K, Kitaoka T: Polyoxyethylene hydrogenated castor oil relieves the acute corneal epithelial toxicity induced by benzalkonium chloride. *Invest Ophthalmol Vis Sci: E-abstract* 300, 2011
11. Uematsu M, Tanaka Y, Kaji H, Sekine S, Yokokura S, Nishizawa M, Kitaoka T: A novel in vivo corneal trans-epithelial electrical resistance measurement device. *Invest Ophthalmol Vis Sci: E-abstract* 316, 2011
12. Matsumoto M, Suzuma K, Maki T, Kinoshita H, Tsuiki E, Fujikawa A, Kitaoka T: The positive feed back mechanism to succinate by VEGF in proliferative diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci: E-abstract* 5983, 2011
13. Maekawa Y, Suzuma K, Miura Y, Yamada Y, Tsuiki E, Uematsu M, Wakiyama H, Kitaoka T: Evaluation of activity of choroidal neovascularization with laser speckle flowgraphy before and after intravitreal ranibizumab. *Invest Ophthalmol Vis Sci: E-abstract* 6048, 2011
14. Miura Y, Uematsu M, Teshima M, Suzuma K, Kumagami T, Sasaki H, Kitaoka T: Injection site and pharmacokinetics after intravitreal injection of immunoglobulin G. *J Ocul Pharmacol Th.* 27: 35-41, 2011 (IF: 1.457)
15. Uematsu M, Kumagami T, Shimoda K, Kusano M, Teshima M, To H, Kitahara T, Kitaoka T, Sasaki H: Polyoxyethylene hydrogenated castor oil modulates benzalkonium chloride toxicity: comparison of acute corneal barrier dysfunction induced by travoprost Z and travoprost. *J Ocul Pharmacol Th.* 27: 437-444, 2011
16. Matsumoto M, Suzuma K, Miyamura N, Imamura N, Kitaoka T: Conjunctival swabs and corneoscleral rim cultures

- from corneal transplantation donors as possible early indicators for posttransplant endophthalmitis. *Jpn J Ophthalmol* 55: 321-326, 2011
17. Suzuma K, Yamada Y, Liu M, Tsuiki E, Fujikawa A, Kitaoka T: Comparing central retinal thickness in diabetic macular edema measured by two different spectral-domain optical coherence tomography devices. *Jpn J Ophthalmol* 55: 620-624, 2011
18. Hiratsuka Y, Yamada M, Murakami A, Okada AA, Yamashita H, Ohashi Y, Yamagishi N, Tamura H, Fukuhara S, Takura T: Eye Care Comparative Effectiveness Research Team (ECCERT). : Cost-effectiveness of cataract surgery in Japan. *Jpn J Ophthalmol*. 2011 Jul; 55(4): 333-42. Epub 2011 Jun 22.
19. Nakata I, Yamashiro K, Yamada R, Gotoh N, Nakanishi H, Hayashi H, Tsujikawa A, Otani A, Ooto S, Tamura H, Saito M, Saito K, Iida T, Oishi A, Kurimoto Y, Matsuda F, Yoshimura N.: Genetic Variants in Pigment Epithelium-Derived Factor Influence Response of Polypoidal Choroidal Vasculopathy to Photodynamic Therapy. *Ophthalmology*. 2011 Jul; 118(7): 1408-15. Epub 2011 Mar 24.
20. Ooto S, Tsujikawa A, Mori S, Tamura H, Yamashiro K, Otani A, Yoshimura N.: Retinal microstructural abnormalities in central serous chorioretinopathy and polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina*. 2011 Mar; 31(3): 527-34.
21. Matsumoto M, Suzuma K, Miyamura N, Tsuiki E, Kitaoka T: Transcorneal three-port vitrectomy without conjunctival incision. *Retina-J Ret Vit Dis*. 31: 181-183, 2011
22. 前川有紀, 築城英子, 山田義久, 草野真央, 鈴間 潔, 北岡 隆: 特発性黄斑上膜における手術前後の変視量と立体視機能の変化. *眼科臨床紀要* 4: 898-902, 2011
23. 寺崎浩子, 吉富健志, 東 範行, 池田恒彦, 木内良明, 北岡 隆, 白井正一郎, 田淵昭雄, 松下卓郎, 未熟児網膜症眼科管理対策委員会: 未熟児網膜症眼科管理対策委員会アンケート調査報告. *日本眼科学会雑誌* 115: 649-657, 2011
24. 田野保雄, 北岡 隆: V. 外科的治療 I. 網膜. 眼科専門医セルフアセスメント第 3 版, (眼科専門医セルフアセスメント検討会(編), 文光堂, 東京都, pp.923-945 所収) 2011
25. 北岡 隆: 黄斑円孔. ビデオセミナー硝子体手術, (北岡 隆・山本修一(編), メジカルビュー社, 東京都, pp. 106-113, 2011

表 1a. 眼症状発症年齢(回答数:141)

	症例数	
10 歳代	4	66
20 歳代	6	
30 歳代	3	
40 歳代	11	
50 歳代	23	
60 歳代	12	
70 歳代	7	
不明・記入なし	75	

表 1b. 眼症状観察時年齢(回答数:141)

	症例数	
10 歳代	4	105
20 歳代	9	
30 歳代	8	
40 歳代	15	
50 歳代	24	
60 歳代	31	
70 歳代	11	
80 歳代	3	
不明・記入なし	36	

表 2. 平均視力(回答数:141)

	平均視力 (logMAR)	値あり	未検、 記載無し
裸眼視力(右)	0.7458	93	48
裸眼視力(左)	0.8205	92	49
矯正視力(右)	0.3296	73	68
矯正視力(左)	0.2628	74	67

表 3. 眼症状 (回答数:141)

	あり	なし	未検、 記載無し
網膜オレンジ皮様外観	45	10	86
網膜色素線条	100	6	35
眼底出血	42	23	76
脈絡膜新生血管	53	18	70
scattered hypofluorescent spots	39	5	97
peripapillary atrophy	46	3	92
crystalline body	3	27	111
眼底写真	76	8	57

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:  
循環器科領域

研究分担者 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

**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、その結果を循環器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循環器疾患・検査異常項目の抽出を行った。

**A. 研究目的**

循環器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。特に心血管系疾患の進行、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。

(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。

**C. 研究結果ならびに D. 考案**

弾性線維性仮性黄色腫では動脈の中膜弾性線維の変化により動脈への石灰沈着や狭小化が起こる。このため高血圧(腎血管性高血圧を含む)、狭心症や心筋梗塞などの虚血性心疾患、脳血管障害、末梢動脈の狭窄や閉塞を高率に発症する。しかし日本人におけるこれらの心血管病変合併の頻度は明らかでなかった。

前年度の全国調査により、弾性線維性仮性黄色腫の患者 116 例について回答があったが、今年度はさらに症例を追加し、計 141 例につき解析可能であった。心血管疾患の内訳は以下の通りであった。

1. 虚血性心疾患(表1)

狭心症

あり 10    なし 90    不明 41

## 心筋梗塞

あり 4 なし 93 不明 44

## 無症候性心筋虚血

あり 1 なし 66 不明 74

上記のうち疾患の重複例を除外すると13例に虚血性心疾患を認めた。従って回答票で虚血性心疾患の有無について記載のあった100例中13例に虚血性心疾患を認めたことになる。虚血性心疾患発見時の年齢は30歳代3例、50歳代2例、60歳代5例、不明3例であった。冠動脈造影は4例で記載されているが、発見時39歳の女性は冠動脈造影にて3枝病変を認め、さらに血管内超音波で冠動脈に全周性の高度な石灰化を認めた。このように若年発症、diffuseな病変、全周性の石灰化は本疾患の特徴として特筆すべきである。しかしその他の症例では特徴的な所見の記載は無かった。

50歳以上で発症した虚血性心疾患については通常の粥状動脈硬化によるものを否定はできない。ただし平成20年の厚生労働省の患者調査によると50歳以上の虚血性心疾患患者は79万人と推計され、50歳以上の人口5500万人で計算すると50歳以上での有病率は1000人あたり14人となり、それに比して本疾患患者での虚血性心疾患の割合は極めて高率である。従って、50歳以上の症例においても、その多くが弾性線維性仮性黄色種を原因とする冠動脈病変であると推測される。

## 2.大動脈、末梢動脈疾患 (表1, 2)

### 間欠性跛行

あり 4 なし 90 不明 47

### CT

異常あり 15 異常なし 15

未検 70 不明 41

明らかな間欠性跛行を認めた症例は4例記載があったが、いずれも50-60歳代であり通常の粥状動脈硬化によるものかは不明であった。1例のみ過去に60歳代で腸骨動脈にステント留置術を施行されており、現在間欠性跛行は無かった。

橈骨動脈または足背動脈の触知減弱を認めた症例は13例あった(表2)。また胸部X線またはCTにて大動脈や末梢動脈の石灰化や狭窄を認めた症例が13例あった(表3)。ただし年齢は40歳代が1例以外は、すべて50歳以上であった。CT検査については未検の症例が多く、石灰化や狭窄を見逃されている症例が多いと考えられる。

## 3.脳血管障害 (表1)

### 脳梗塞

あり 14 なし 81 不明 46

### 頸動脈エコー

異常あり 7 異常なし 9

未検 87 不明 38

### MR angio

異常あり 9 異常なし 9

未検 83 不明 40

## 脳 MRI

異常あり	16	異常なし	7
未検	79	不明	39

脳梗塞は記載のある症例 95 例中 14 例で認め、高率に発症していることが明らかになった。脳梗塞発症時の年齢は 20 歳代 2 例、30 歳代 1 例、50 歳代 3 例、60 歳代 3 例、70 歳代 1 例、発症時期不明 3 例であった。冠動脈疾患同様、若年者でも発症していることが特徴である。脳梗塞に関しても 50 歳以上の症例については通常の粥状動脈硬化や塞栓症によるものを否定はできない。しかし平成 20 年の厚生労働省の患者調査によると 50 歳以上の脳血管障害（脳出血も含む）患者は 210 万人と推計され、50 歳以上の人口 5500 万人で計算すると 50 歳以上での有病率は 1000 人あたり 38 人となり、それに比して本症患者での脳梗塞の割合は極めて高率である。従って、50 歳以上の症例においても、その多くが弾性線維性仮性黄色種を原因とする動脈病変によるものと考えられる。

さらに頸動脈エコー、MR angio、脳 MRI 検査で 20 歳代の症例 3 例に内頸動脈と椎骨動脈の閉塞、中大脳動脈狭窄、内頸動脈膨瘤を認め、これらは本疾患による病変である可能性が高い（表 3）。また脳梗塞を発症していない患者でもこれらの検査で高率に陽性所見を認めており、本疾患では積極的なスクリーニングが必要と考えられる。

## 4. 高血圧（表1）

### 高血圧

あり	28	なし	51	不明	62
----	----	----	----	----	----

高血圧は記載のあった 79 例中 28 例で認められた。高血圧発症時の年齢は 10 歳代 1 例、30 歳代 2 例、40 歳代 5 例、50 歳代 3 例、60 歳代 4 例、70 歳代 1 例、80 歳代 1 例、発症時期不明 15 例であった。最年少は 13 歳で高血圧を発症し、24 歳で一過性脳虚血発作を発症、MR angio にて左中大脳動脈が起始部で狭窄が発見された女性である。本疾患では腎動脈狭窄による二次性高血圧も多いとされるが、今回の調査では腎動脈狭窄が認められている症例はなかった。高血圧の有病率は高く、約 800 万人の患者が通院し、潜在的には約 4000 万人が高血圧であるとされるため、今回の調査で認められた高血圧の成因に弾性線維性仮性黄色種がどの程度寄与しているかは判断が難しい。

## 5. その他

本疾患では、心臓で心内膜、弁の石灰化や僧帽弁逸脱、僧帽弁狭窄、拘束性心筋症を発症することが報告されている。今回の調査では、心エコー図にて大動脈弁、僧帽弁の硬化性変化、僧帽弁輪の石灰化、軽度僧帽弁閉鎖不全、大動脈二尖弁が 1 例ずつ認められたが（表 3）、本疾患との関連は不明である。

## E. 結論

虚血性心疾患、脳血管障害、末梢動脈疾患をもつ患者は一般住民に比べて極めて高率であり、本疾患がこれらの動脈硬化性疾患の発症に関与していると考えられた。しかし若年発症、瀰漫性の病変、全周性の石灰化を認める場合は、本疾患による血管障害と考えられるが、中高年での発症で、上記の特徴を欠く場合は、通常粥状動脈硬化によるものとの鑑別は困難であった。

また無症状例でも画像検査上は異常が検出される例が多く、本疾患では積極的な心血管疾患のスクリーニングが必要と考えられる。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

1. Seiji Koga, Koji Maemura et al:  
Usefulness of Plasma Pentraxin 3 as a Marker of Thin-cap Fibroatheroma in Coronary Culprit Lesion Determined by Optical Coherence Tomography..  
ACC 2011 (New Orleans, USA, 2011/4/2-5)
2. Seiji Koga, Koji Maemura et al.:  
Detection of thin-cap fibroatheroma by plaque composition analysis using iMap-intravascular ultrasound in patients with stable angina pectoris..

ESC Congress 2011 (Paris, France, 2011/8/27-30)

## G. 知的財産権の出願・登録状況

なし



表 1. 心・血管系症状の有無と発症年齢(回答数:141)

	症状			発症年齢	
	あり	なし	不明、 記載無し	年齢記載数	平均年齢
狭心症	10	90	41	7	55.1
心筋梗塞	4	93	44	4	51.3
無症候性心筋虚血	1	66	74	0	-
間欠性跛行	4	90	47	1	-
脳梗塞	14	81	46	11	52.6
高血圧	33	59	49	17	50.6

表 2. 末梢動脈触知の異常(回答数:141)

	あり	なし	不明、 記載無し
末梢動脈の触知	12	39	90
触診橈骨動脈	10	19	112
触診足背動脈	10	11	120

表 3. 検査異常(回答数:141)

	異常あり	異常なし	未検	不明、 記載無し
SPP	1	5	85	50
血圧	28	51	22	40
胸部 X 線	9	71	25	36
心電図	15	78	18	30
頸動脈エコー	7	9	87	39
ホルター心電図	5	11	88	37
トレッドミル	3	22	78	37
CT	15	15	70	41
MR angio	9	9	83	40
脳 MRI	16	7	79	39
冠動脈造影	5	1	89	46

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:  
統計領域

研究分担者 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

**研究要旨**

昨年に引き続き、弾性線維性仮性黄色腫(Pseudoxanthoma elasticum: PXE)の実態調査を行い、その結果を統計学的に検討した。診断基準作成へ結びつく皮膚科・眼科・循環器科における症状・検査異常項目の抽出を行った。

**A. 研究目的**

全国調査によりあきらかにされた項目で診断基準作成ならびに皮疹のスコア、発生部位と循環器科疾患との関連を統計学的に検討した。診断基準作成に役立つと考えられうる項目を中心に確認を行った。

**B. 研究方法**

昨年に引き続き、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、返信された調査票について統計学的に詳細に検討を加えた。

**C. 研究結果ならびに D. 考案**

網膜血管様線条、皮疹のスコア、発生部位と循環器科疾患との関連に関して、統計学的に検討を行った。

性別、年齢、皮疹スコア(dermcount)、口腔粘膜疹の有無、血管様線条で調べた(表 統計1)。その結果、口腔粘膜疹

の有無と、循環器科の異常(検査異常も含む)との間に Fisher の正確確率検定で、 $P=0.006$  と有意な関連が認められた(表 統計2)。また皮疹スコアの高い患者ほど、口腔粘膜疹を有することが判明した(wilcoxon 順位和検定、表、統計3)。血管様線条の有無に関しては、循環器科の異常(検査異常も含む)との間に関連があるとはいえなかった(表 統計4)。

本年度においても、皮疹スコアが、循環器科の異常ありのグループで平均 3.0、なしのグループで 1.69 とスコアが高いほど循環器の異常を伴うことが有意差をもって明らかになり、最終サンプルにおいても同様の傾向があることが明らかとなった(wilcoxon 順位和検定、表 統計5)。

本年は新たに、従来研究代表者が提案した皮疹スコアにどの程度循環器科の異常を予測する力があるかを示すために、Receiver Operating Characteristic Curve(ROC 曲線)と、皮疹スコア毎の感

度・特異度を簡易的に算出した。結果、予測ツールとしては改善が必要であることが明らかとなった(表 統計6)。今後は予測能を高めるために改良を行う予定である。

さらに循環器の項でも述べたように、高血圧の判断が難しいため高血圧を含めない場合の統計学的検討を行った。粘膜疹の在ること(Fisher's exact test、表 統計 7)、ならびに皮疹スコアの高いこと(wilcoxon 順位和検定、表 統計 8)が共に循環器科の異常と関連していた。これは以前報告した 14 例の統計から得られたデータと同じであり、142 例の統計結果からも同じ結論が得られた。

## E. 研究発表

### 1. 論文発表

1. 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: e69-70, 2011.
2. Tsugihashi Y, Kakudate N, Yokoyama Y, Yamamoto Y, Mishina H, Fukumori N, Nakamura F, Takegami M, Ohno S, Wakita T, Watanabe K, Yamaguchi T, Fukuhara S: A novel Internet-based blended learning

programme providing core competency in clinical research. *J Eval Clin Pract* 2011 (Epub ahead of print).

3. 三品浩基, 竹中加奈枝, 島添淳子, 山本洋介, 三品瞳, 森田直子, 篠原和子, 森田優治, : 乳幼児健診における保健相談 母親が希望する相談内容を医療者は提供できているか?, *小児科診療* 64: 2406-2411, 2011.
  4. 三品浩基, 竹中加奈枝, 島添淳子, 山本洋介, 三品瞳, 森田直子, 篠原和子, 森田優治, : 診療と研究 個別乳幼児健康診査で母親が希望する保健相談内容の検討, *小児科診療* 74: 998-1002, 2011.
  5. 山本洋介(分担執筆): 認定NPO法人健康医療評価研究機構 臨床研究のための stata マニュアル第2版 2011年3月
- ### 2. 学会発表
1. Yamamoto Y, Takegami M : Association between perceived air pollution and pruritus: Results from Japanese General Social Surveys 2010 (JGSS-2010). *Journal of Dermatological Science*, 65:e18, 2012.
  2. 山本洋介: 皮膚疾患とQOL 皮膚科臨床研究におけるQOL評価の重要性. *日本皮膚科学会雑誌*, 121:411, 2011.
  3. 山本洋介: 透析患者のうつ症状とかゆみ. *日本透析医学会雑誌*, 44: s1306, 2011.

F. 知的財産権の出願・登録状況

なし

統計-1

Dermcount (皮疹スコア):

口腔内粘膜疹、頸部、腋、肘、臍、鼠径部に皮疹があれば1点

CVD: cardiovascular disease あり=1、なし=0

Angiostreaks: angiod streak あり=1、なし=0

*cvd 毎に分けた各種因子の table*

	cvd=0(n=63)				cvd=1(n=79)			
	Mean	Std. Dev.	Min	Max	Mean	Std. Dev.	Min	Max
male(%)	0.269841	0.447443	0	1	0.316456	0.468065	0	1
age	55.32381	18.70503	8.7	91.2	60.39114	13.36003	26.2	88.8
dermcount	1.698413	1.530706	0	5	2.987342	1.720865	0	6
mucosa(%)	0.047619	0.214669	0	1	0.21519	0.41358	0	1
angiostreaks(%)	0.619048	0.489522	0	1	0.759494	0.430122	0	1

統計-2

*mucosa (=粘膜病変) と cvd との関連*

	cvd 0	cvd 1	Total
mucosa 0	60 95.24%	62 78.48%	123 85.92%
mucosa 1	3 4.76%	17 21.52%	20 14.08%
Total	63 100	79 100	142 100
	Fisher's exact =		0.006

統計-3

*mucosa* の有無による *dermcount*

Two-sample Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney) test  $p < 0.0001$

Group	Obs	<i>dermcount</i> の平均	Std. Err.	Std. Dev.
<i>mucosa</i> =0	122	2.040984	0.138897	1.53417
<i>mucosa</i> =1	20	4.7	0.274161	1.218282

統計-4 血管様線条あり1, 無し0.

*AS*(=*angiostreaks*)と *cvd* との関連

	<i>cvd</i> = 0	<i>cvd</i> = 1	Total
<i>AS</i> = 0	24 38.10%	19 24.05%	43 30.77%
<i>AS</i> = 1	39 61.90%	60 75.95%	99 69.23%
Total	63 100	79 100	142 100
	Fisher's exact =		0.098

統計-5

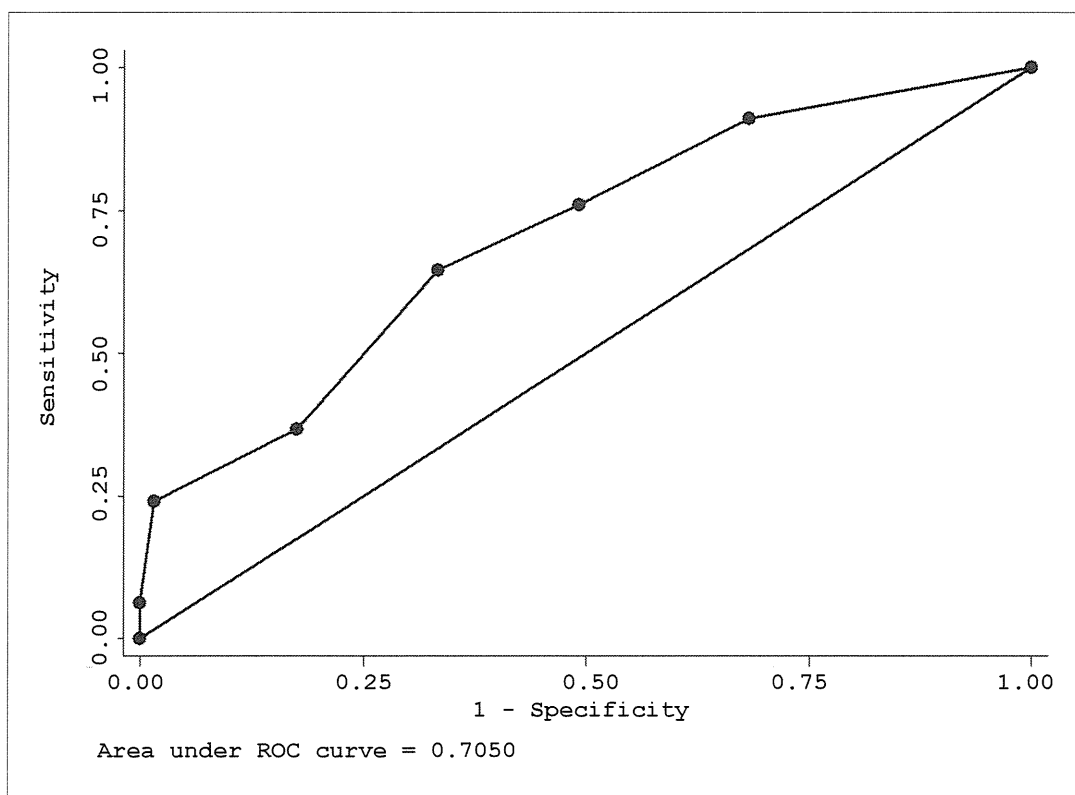
*cvd* の有無による *dermcount*

$p < 0.0001$

Two-sample Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney) test

Group	Obs	<i>dermcount</i> の平均	Std. Err.	Std. Dev.
<i>cvd</i> = 0	63	1.698413	0.192851	1.530706
<i>cvd</i> = 1	79	2.987342	0.193612	1.720865

統計-6 CVDの有無に対する皮疹スコアのROC曲線および感度・特異度



cutoff	感度(%)	特異度(%)
6<	0	100
6	6.3	100
5	24.1	98.4
4	36.7	82.5
3	64.6	66.7
2	75.9	50.8
1	91.1	31.7
0	100	0

統計-7

CVD から高血圧 (HT) を除いた場合の、粘膜疹との関連。

cvd (HT 以外) の有無による粘膜疹

	cvd (HT 以外)= 0	cvd (HT 以外)= 1	Total
mucosa= 0	74 93.67%	48 76.19%	122 85.92%
mucosa= 1	5 6.33%	15 23.81%	20 14.08%
Total	79 100	63 100	142 100
	Fisher's exact =		0.004

統計-8

CVD から高血圧 (HT) を除いた場合の、皮疹スコア (dermcount) との関連。

cvd (HT 以外) の有無による dermcount

$p = 0.0007$

Two-sample Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney) test

Group	Obs	dermcount の平均	Std. Err.	Std. Dev.
cvd (HT 以外)=0	79	1.949367	0.173644	1.543379
cvd (HT 以外)=1	63	3	0.231869	1.840407



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:

遺伝子解析領域

研究分担者 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  
研究協力者 岩永 聡 長崎大学病院皮膚科・アレルギー科 医員  
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患者の特に非典型・軽症・早期の症例には遺伝子解析が診断に役立つ。そのため遺伝子解析を試み、*ABCC6* 遺伝子解析を行い、その異常の有無を検討した。現時点では全 exon (31 個) の DNA シーケンスが終了したものは 24 例で、内訳は、2 例は変異無し、6 例はモノアレリック変異、16 例は、バイアレリック変異を同定した。

**A. 研究目的**

患者血液・組織より DNA シーケンスにより遺伝子異常を発見する。

**B. 研究方法**

- ① PXE患者より皮膚および血液を採取し、そこからDNAを抽出する。
- ② 原因遺伝子と考えられる*ABCC6*遺伝子を構成する31のExonをPCR法により遺伝子を増幅する。
- ③ 直接シーケンス法により遺伝子変異の特定を行う。

**C. 研究結果ならびに D. 考案**

現時点では全 exon(31 個)の DNA シーケンスが終了したものは 24 例で、内訳は、2 例は変異無し、6 例はモノアレリック変異、16 例は、バイアレリック変異を同定した。1年前の報告では3例のみだったので、堅調に進んでいると考える。2つの Pseudogene に対しては、primer design でそれを除くことで対処した。またミスセンス変異では NCBI,UCSC のサイトにて SNPs登録のないことを確認して判断した。同定率は、現時点で 67%であるが、欧米のそれと近い値である。変異部

位は、11 個であり、複数患者に同じ変異が同定できた。変異は、exon 2, 3, 6, 8, 9, 10, 19, 24, 25 に見出された。ナンセンス変異による完全欠損例でも、他のミスセンス変異と比べて、重篤な臓器障害を合併していない。遺伝子-臨床重症度、臨床型の相関の有無の決定には、さらなる症例の検討が必要である。

本遺伝子解析は最も問題である非典型的な症例の「見落とし」を無くし、また早期例でも診断を可能とする点で有力な手法となると考える。図は、24 例の患者 (48 アリル) で、同定された変異を exon ごとにまとめたものである。

陽性率が低い原因として、

- 1 大きな exon deletion の可能性がある。すなわち、現時点の primer design を用いた PCR では、この変異は検出できない。
- 2 *ABCC6* 以外の遺伝子による PXE の存在がある。これらについて、改善策・対策を検討中である。

## E. 研究発表

### 1. 論文発表

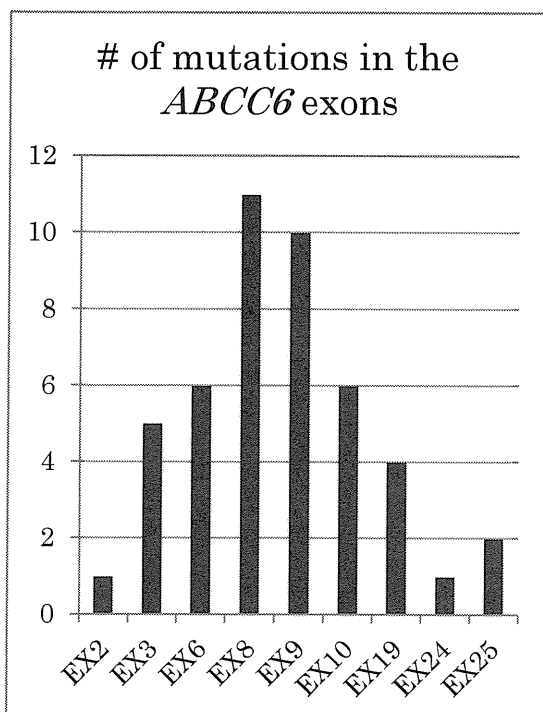
1. Matsumoto Y, Miyamoto T, Sakamoto H, Izumi H, Nakazawa Y, Ogi T, Tahara H, Oku S, Hiramoto A, Shiiki T, Fujisawa Y, Ohashi H, Sakemi Y, Matsuura S.: Two unrelated patients with MRE11A mutations and Nijmegen breakage syndrome-like severe microcephaly. *DNA Repair* 10: 314-321 (2011)

### 2. 学会発表

1. Ogi T, et al: UVSSA, a novel VHS-domain protein responsible for UV-sensitive syndrome, facilitates damage-dependent processing of RNA polymerase IIo in transcription-coupled nucleotide excision repair. 第 34 回日本分子生物学会年会 ワークショップ (2011 年 12 月 横浜)
2. 岩永 聡, 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 *ABCC6* 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)
3. 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)

## F. 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  
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

発行 平成24年5月  
発行所弾性線維性仮性黄色腫の病態把握ならびに診断  
基準作成班事務局  
〒852-8501 長崎市坂本 1-7-1  
長崎大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚病態学分野内  
TEL 095-819-7333, FAX 095-849-7335