

20123108/A・B

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23～24年度 総合研究報告書

平成24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 宇谷 厚志
平成25年（2013年）5月

平成 24 年度研究班

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
	服部 友保	群馬大学大学院医学系研究科 皮膚科	助教
	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 医療疫学	特定講師
	吉浦 孝一郎	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 人類遺伝学	教授
	荻 朋男	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 分子医学	准教授
	磯貝 善蔵	独立行政法人国立長寿医療研究センター先端診療部 皮膚科	医長
	小川 文秀	長崎大学病院 皮膚科・アレルギー科	講師
研究協力者	石川 治	群馬大学医学部 皮膚科	教授
	松江 宏之	千葉大学医学部 皮膚科	教授
	片山 一朗	大阪大学医学部 皮膚科	教授
	室賀 絵里	京都大学医学部 皮膚科	助教
	錦織 千佳子	神戸大学医学部 皮膚科	教授
	中村 元信	産業医科大学 皮膚科	准教授
	高橋 健造	琉球大学医学部 皮膚科	准教授
	石坂 信和	大阪医科大学 第三内科	教授
	渡辺 昌文	東京大学附属病院 循環器内科	助教
	中邨 智之	関西医科大学医学部薬理学講座 生体分子医学	教授
	植田 和光	京都大学大学院農学研究科応用生命科学専攻 細胞生化学研究室	教授
	岩永 聰	長崎大学病院 皮膚科・アレルギー科	医員
	八木 洋輔	京都大学大学院医学研究科 皮膚生命科学講座	大学院生

平成 23 年度研究班

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
	服部 友保	群馬大学大学院医学系研究科 皮膚科	助教
	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 医療疫学	特定講師
	荻 朋男	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 分子生物学・分子遺伝学	助教
研究協力者	石川 治	群馬大学医学部 皮膚科	教授
	松江 宏之	千葉大学医学部 皮膚科	教授
	片山 一朗	大阪大学医学部 皮膚科	教授
	室賀 絵里	京都大学医学部 皮膚科	助教
	錦織 千佳子	神戸大学医学部 皮膚科	教授
	中村 元信	産業医科大学 皮膚科	准教授
	高橋 健造	琉球大学医学部 皮膚科	准教授
	石坂 信和	大阪医科大学 第三内科	教授
	渡辺 昌文	東京大学附属病院 循環器内科	助教
	中邨 智之	関西医科大学医学部薬理学講座 生体分子医学	教授
	岩永 聡	長崎大学病院 皮膚科・アレルギー科	医員
	八木 洋輔	京都大学大学院医学研究科 皮膚生命科学講座	大学院生

【 目 次 】

I. 平成 23～24 年度総合研究報告

- 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

II. 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 ----- 7
宇谷 厚志
弾性線維性仮性黄色腫診断基準 2012
別表. Derm score、口腔粘膜疹、眼、循環器異常(160 例)
別紙 弾性線維性仮性黄色腫チェックリスト

III. 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 ----- 35
谷岡 未樹、小川文秀、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 ----- 41
服部 友保、宇谷 厚志
3. 弾性線維性仮性黄色腫の発症機序解析に関する研究 ----- 46
磯貝 善蔵
3. 弾性線維性仮性黄色腫診断基準作成：眼科領域 ----- 51
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 ----- 56
前村 浩二
5. 弾性線維性仮性黄色腫診断基準作成：統計領域 ----- 62
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 ----- 67
吉浦 孝一郎、荻 朋男、岩永 聰、宇谷 厚志

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表

----- 73

Ⅱ. 平成24年度総括研究報告

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

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 *ABCC6* がコードしている MRP6 という ATP 結合カセットを有する分子の異常で発生し、弾性線維に変性・石灰化が生じ、弾性線維の豊富な組織、すなわち皮膚、網膜、血管などが障害される。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。本研究では 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。

平成 22～23 年度に、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 2,037 の診療科長）に患者の有無を問うハガキを郵送し、1,095 通の返事があり、患者 141 例の詳しい患者情報を収集できた。この情報を基に、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、日本皮膚科学会雑誌、日本眼科学会雑誌に掲載した。平成 24 年度 1 年間では、21 名の新たな登録があり、全体で 162 例の患者を解析した。

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。遺伝子診断においては、全 Exon の DNA シーケンスが終了したものは 54 例である。その内訳は、11 例で変異無し、19 例でモノアレルリック変異、24 例でバイアレルリック変異を同定した。1 年前の報告では 24 例であり、遺伝子診断は堅調に進んでいると考える。発生機序の解明に対しては、弾性線維変性の無い皮膚乳頭層と変性のある網状層の弾性線維成分分子を免疫染色で比較した。網状層でのみ同定できる分子と弾性線維変性の発症機序解明は、今後の研究として非常に興味深いと考える。

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 分子医学研究分野 准教授

吉浦孝一郎 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人類遺伝学研究分野 教授

服部友保 群馬大学大学院医学系研究科皮膚科 助教

磯貝善蔵 独立行政法人国立長寿医療研究センター先端診療部皮膚科医長

小川文秀 長崎大学病院皮膚科・アレルギー科 講師

A. 研究目的

前年度までに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 診断基準を作成し発表した。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 チェックリスト参照)。それに加え、全国から個別の依頼に答える形式である。

皮膚・粘膜病変では、皮膚科医(宇谷、小川、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。

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、岩永研究協力者、荻、吉浦分担者が患者の *ABCC6* の遺伝子変異の同定を行なう。

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 162 例の患者に対する統計検討を山本が中心に行う。

弾性線維変性の発生機序の検討

弾性線維に特異的に変性、石灰沈着が生じる機序は不明のままである。本年度

から参加した機員はその専門知識を生かし、変性・石灰沈着の起こる弾性線維が真皮の少し深い部位（いわゆる真皮網状層）に限局する機序として、その網状層弾性線維に特異的な構成成分を免疫染色で同定する。

（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。

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) 弾性線維性仮性黄色腫患者における *ABCC6* 遺伝子変異の検索（平成 22 年 6 月 10 日～平成 27 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、弾性線維性仮性黄色腫患者の臨床像、自然経過、予後、病因、治療の反応性の解析（平成 22 年 8 月 2 日～平成 27 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患者は 288 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、また全国一斉調査以降の症例として、24 年度 1 年間で 20 例の症例紹介があった。

現時点で総計 162 例の患者に対する調査が終了した。現時点でカルテを参考に詳細な記述のある症例だけで 162 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 50 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 162 例の中で、不明の 5 例を除いた 157 例のうち、150 例に皮疹が認められ、7 例に皮疹は存在しなかった（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）。皮疹の不記載・不明の 5 例に関しては眼科・循環器科からの報告であった（全例に網膜色素線条あり）。162 例中 130 例（80.0%）に病理学的変化を認めていた。組織診断は 25/162 例で施行されていないが、無皮疹 7 症例は、全ての例で組織検査により弾性線維変性が確認できている。このため、診断には、皮膚「もしくは」組織の陽性所見が診断に重要であると判断している。無疹症例の存在が 7/162 例ほど存在することから、肉眼的所見と病理はどちらか 1 つの陽性所見を 1 項目とする我々の診断基準の妥当性が再確認されたと言えよう。（診断基準参照）。詳細は分担報告を参照。

[眼]

全症例 162 例中、眼科症状の有無が確

認できた症例では、網膜色素線条(およそ90%)、網膜オレンジ皮様外観(およそ74%)が、PXE に特異的に認められる所見であることが確認された(眼科診断基準参照)。また脈絡膜新生血管は、およそ67%で同定され、視力への重大な影響が示唆された。詳細は分担報告を参照。

[循環器]

120 例中 17 例に虚血性心疾患を認めた。本邦の虚血性心疾患の有病率(50 歳以上で1,000 人に14 人)を考えると PXE 患者での虚血性心疾患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く、頻度もそれほど高く無いため、診断基準項目には入れず、参考としている(診断基準参照)。

ただし、冠動脈狭窄の若年での発症、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。

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。

脳梗塞は記載のある症例 113 例中 15 例で認め、高率に発症していることが明らかになった。50 歳以上での有病率は1,000 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推測される。

[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、平成 24 年度で本邦の疫学調査においても 6% 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	93	69
消化管出血	9	89	64

[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 4 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 162)

	あり	なし	未検	不明、 記載無し
凝固異常	4	62	60	36

[家族歴]

記載のある 120 例中 29 例と高率に家族内発症が認められた。兄弟姉妹が 18 例、2 世代にわたるものが 11 例、3 世代が 1 例、いここ 2 例であった。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 11 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:162)

	あり	なし	不明、 記載無し
家族歴	29	91	42

[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. Derm score、口腔粘膜疹、眼、循環器異常)。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出た。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(症例15例での統計)と同じ結果が、前年度の141例に引き続き20例増えた今回の162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]

萩・吉浦班員、ならびに岩永協力員は、本研究開始以降、現時点までで54例のPXE患者の遺伝子診断を遂行した。

平成23年度で24例が終了していたため、この1年で30例遺伝子検査は増加した。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例で、バイアレリック変異が明らかにできた。変異同定率62%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。

[弾性線維変性の発生機序の検討]

詳細な免疫組織化学的染色により、PXEの弾性線維変性のおもな発生場所である真皮網状層弾性線維に特異的にバーシカン、LTBP1が存在することが明らかになった。これらの分子の存在と変性・石灰化との関連を検証することは、発生機序解明に繋がると考えられた。

[診断基準] (別項: 診断基準)

162例中、組織検査は25例で施行しておらず、137例に検査が行われた。その中で、弾性線維変性・石灰化が認められたのは132例で、正常とされたものが5例であった。皮疹が存在しない7症例で、2例記載無し、5例に組織異常有り、2例に組織異常なしであった。このことから、皮疹の有無だけでは7/137例と少ないものの、false negativeの可能性もある。組織検査は異常同定率も97%と高いため早期例、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、日本眼科

学会雑誌に掲載された（別紙参照）。

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(平成24年4月)で予想を超え162例であった。特にこの1年で20例も増えたことから、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。

遺伝子検索済み症例は54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、診断基準を作成し、皮膚科ならびに眼科雑誌に掲載された。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。遺伝子診断は、検出率は7割に及ばないため、exon deletionを含め

た検出方法を考えねばならない。また発生病理解析はまだ緒に就いたばかりであるが興味深い知見も得られたためさらに推し進めて行かねばならない。

本研究で、本邦のPXE患者の実態が明らかになり、治療へ繋がるデータが蓄積されてきていると考えている。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kashiyama K, Nakazawa Y, Pilz DT, Guo C, Shimada M, Sasaki K, Fawcett H, Wing JF, Lewin SO, Carr L, Li TS, Yoshiura K, Utani A, Hirano A, Yamashita S, Greenblatt D, T. N, Stefanini M, McGibbon D, Sarkany R, Fassihi H, Takahashi Y, Nagayama Y, Mitsutake N, Lehmann AR, Ogi T: Malfunction of the ERCC1-ERCC4 (XPF) endonuclease results in diverse clinical manifestation and causes three nucleotide excision-repair-deficient disorders, Cockayne Syndrome, xeroderma pigmentosum and Fanconi Anemia. *Am J Hum Genet*: accepted, 2013.
2. Yagi Y, Muroga E, Naitoh M, Isogai Z, Matsui S, Ikehara S, Suzuki S, Miyachi Y, Utani A: An ex vivo model employing keloid-derived cell-seeded collagen

- sponges for therapy development. *J Invest Dermatol* 133(2): 386-393, 2013.
3. 宇谷厚志: しわ: 本当は弾性線維性仮性黄色腫. in *誤診されている皮膚疾患*. (宮地良樹 eds.) メディカルレビュー社, 東京; pp.328-331, 2013.
 4. 宇谷厚志: 【皮膚の構造と機能】皮下組織. in *標準皮膚科学*, Edn. 第10版. (監修: 富田靖、編集: 橋本隆・岩月啓氏・照井正 eds.) 医学書院, 東京; pp.19-20, 2013.
 5. 宇谷厚志: 第32章 皮膚代謝異常症. in *標準皮膚科学*, Edn. 第10版. (監修: 富田靖、編集: 橋本隆・岩月啓氏・照井正 eds.) 医学書院, 東京; pp.533-546, 2013.
 6. Tomita H, Ogawa F, Yoshizaki A, Akiyama Y, Kinoshita N, Utani A: Periorbital milia-like calcinosis. *Clin Exp Dermatol* 37(7): 787-788, 2012.
 7. Michigami M, Kudo H, Iwanaga A, Utani A: Absence of cutaneous symptoms of pseudoxanthoma elasticum at the immobile joint of a stroke patient. *Eur J Dermatol* 22(3): 403-404, 2012.
 8. Mizokami F, Furuta K, Matsumoto H, Utani A, Isogai Z: Letter: Sacral pressure ulcer successfully treated with traction, resulting in a reduction of wound deformity. *Int Wound J*: Epub ahead of print, 2012.
 9. Mizokami F, Furuta K, Utani A, Isogai Z: Definitions of the physical properties of pressure ulcers and characterisation of their regional variance. *Int Wound J*: Epub ahead of print, 2012.
 10. 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* 132(6): 1597-1604, 2012.
 11. 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 II processing in transcription-coupled nucleotide-excision repair. *Nat Genet* 44(5): 586-592, 2012.
 12. Tomita H, Ogawa F, Kuwatsuka S, Toriyama F, Yasumoto S, Kamihira S, Utani A: Attenuation of an adult T-cell leukemia skin lesion after treatment of a concomitant herpes simplex infection: a case study. *Viol J* 9(1): 224, 2012.
 13. 宇谷厚志: 弾性線維性仮性黄色腫の皮膚症状から心血管合併症が推測可能か?. in *What's New in 皮膚科学*

- 2012-2013. (宮地良樹 eds.) メディカルレビュー社, 東京; pp.154-155, 2012.
14. 宇谷厚志: 総括研究報告 弾性線維性仮性黄色腫診断基準作成. **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**: 1-24, 2012.
 15. 谷岡未樹, 宇谷厚志: 分担研究報告 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: 皮膚科領域1. **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**: 25-30, 2012.
 16. 荻朋男, 岩永聰, 宇谷厚志: 分担研究報告 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: 遺伝子解析領域. **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**: 53-55, 2012.
 17. 宇谷厚志: 【プライマリケアのための鑑別診断のポイント】皮膚萎縮を主徴とする疾患. in **今日の皮膚疾患治療指針(第4版)**. (塩原哲夫, 宮地良樹, 渡辺晋一, 佐藤伸一 eds.) 医学書院, 東京; pp.90-91, 2012.
 18. 宇谷厚志: 【先天性結合組織疾患】弾性線維性仮性黄色腫. in **今日の皮膚疾患治療指針(第4版)**. (塩原哲夫, 宮地良樹, 渡辺晋一, 佐藤伸一 eds.) 医学書院, 東京; pp.539-540, 2012.
 19. 宇谷厚志: 【先天性結合組織疾患】Ehlers-Danlos 症候群. in **今日の皮膚疾患治療指針(第4版)**. (塩原哲夫, 宮地良樹, 渡辺晋一, 佐藤伸一 eds.) 医学書院, 東京; pp.540-542, 2012.
 20. 宇谷厚志: 【先天性結合組織疾患】皮膚弛緩症. in **今日の皮膚疾患治療指針(第4版)**. (塩原哲夫, 宮地良樹, 渡辺晋一, 佐藤伸一 eds.) 医学書院, 東京; pp.542-544, 2012.
 21. 宇谷厚志: 思春期になって見つかる真皮結合組織疾患への対処法は?. in **思春期の皮膚トラブル FAQ**. (宮地良樹 eds.) 診断と治療社, 東京; pp.232-238, 2012.
 22. 宇谷厚志, 北岡隆, 前村浩二, 荻朋男, 谷岡未樹, 田村寛, 山本洋介, 築城英子, 服部友保, 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: 弾性線維性仮性黄色腫診断基準2012. **日本眼科学会雑誌** 116(12): 1156-1157, 2012.
 23. 宇谷厚志, 北岡隆, 前村浩二, 荻朋男, 谷岡未樹, 田村寛, 山本洋介, 築城英子, 服部友保, 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: 弾性線維性仮性黄色腫診断基準2012. **日本皮膚科学会雑誌** 122(9):

- 2303-2304, 2012.
24. 宇谷厚志:【皮膚から診断する全身疾患】真皮細胞外マトリックス病変から全身疾患を診断. *日本皮膚科学会雑誌* 122(13): 3580-3582, 2012.
 25. 荻朋男, 中沢由華, 吉浦孝一郎, 宇谷厚志, 永山雄二:【先天代謝異常症候群(第2版)(上)-病因・病態研究、診断・治療の進歩-】DNA修復障害 紫外線高感受性症候群. *日本臨床* 別冊(先天代謝異常症候群(上)): 670-674, 2012.
 26. 宇谷厚志, 荻朋男, 前村浩二, 北岡隆:【先天代謝異常症候群(第2版)下 - 病因・病態研究、診断・治療の進歩-】弾性線維性仮性黄色腫. *日本臨床* 別冊 領域別症候群シリーズ: 753-756, 2012.
 27. 宇谷厚志: 褥瘡治療の基本 長崎県皮膚科医師に対する褥瘡アンケート調査. *日本臨床皮膚科医会雑誌* 29(4): 521-527, 2012.
 28. 八木洋輔, 宇谷厚志: 塩基性線維芽細胞増殖因子(bFGF)による癒痕抑制作用の検討. *皮膚の科学* 11(Suppl.17): 45-49, 2012.
 29. 宇谷厚志: Gronblad-Strandberg 症候群. in *皮膚科臨床アセット 忘れてはならない皮膚科症候群* 中山書店, 東京; pp.2012/2017/2017 執筆承諾, 2012.
 30. 宇谷厚志:【最近のトピックス 2012 Clinical Dermatology 2012】最近話題の皮膚疾患 Blaschkitis. *臨床皮膚科* 66(5): 28-31, 2012.
 31. 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
 32. 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
 33. Endo Y, Shirase T, Utani A, Yoshikawa Y: Isolated collagenoma with a unique appearance on the scalp. *Eur J Dermatol*, 21(5):814, 2011
 34. 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
 35. Nakahigashi K, Miyachi Y, Utani A: Extensive lichenoid sarcoidosis intermingled with white papules. *J Dermatol*, 38(8):829-832, 2011
 36. 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.
 37. 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.
38. 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～頭ので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.
 39. 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～頭ので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.
 40. 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～頭ので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.
 41. 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～頭ので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.
 42. 宇谷厚志: 甲状腺疾患で見られる皮膚変化. in *臨床医必携－全身とかゆみ*. (宮地良樹 eds.) 診断と治療社, 東京; pp.148-149, 2011.
 43. 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.
 44. 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～頭ので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.
 45. 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.
 46. 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.
 47. 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.
 48. 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.
 49. 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 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, 萩 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)
 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学会総会 学術講演会** (2011/7/9, 福岡市)
 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)
 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** (2011/10/15, 和歌山市)
 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)
 10. 岩永 聡, 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, 福岡市)
 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)
 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)
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)
14. 小川文秀, 富田元, 小池雄太, 宇谷厚志: 全身性強皮症の皮膚線維化に対する細胞老化の関与. *厚生労働省「強皮症における病因解明と根治的治療法の開発」研究班2011年度班会議・第15回強皮症研究会議* (2012/01/14, 文京区)
15. 宇谷厚志: 皮膚真皮の疾患 臨床例をまじえて. *第56回筑後皮膚科医会* (2012/02/27, 久留米市)
16. 宇谷厚志: 弾性線維性仮性黄色腫 update. *第17回京都皮膚科治療フォーラム* (2012/03/15, 京都市)
17. 山田陽三, 錦織千佳子, 田中志代, 楠原仙太郎, 岩永 聡, 宇谷厚志: 弾性線維性仮性黄色腫の 2 例. *第430回日本皮膚科学会大阪地方会* (2012/03/24, 大阪市)
18. 宇谷厚志: ランチョンセミナー 真皮の疾患:臨床例を中心に. *日本皮膚科学会第123回山陰・第19回島根合同開催地方会* (2012/03/25, 出雲市)
19. 荻 朋男, 中沢由華, 吉浦孝一郎, 光武範吏, 宇谷厚志: 紫外線感受性症候群責任遺伝子 UVSSA の同定と分子機能解析. *日本皮膚科学会長崎地方会第316回例会* (2012/04/08, 長崎大学医学部第一講義室)
20. 宇谷厚志: 教育講演【難治性潰瘍の治療と工夫】褥瘡治療の基本. *第28回日本臨床皮膚科医会総会・臨床学術大会* (2012/04/21-2012/04/22, 福岡市)
21. 宇谷厚志: 日本人の弾性線維性仮性黄色腫について. *第25回北海道皮膚粘膜病セミナー* (2012/05/16, 札幌市)
22. 宇谷厚志: 【教育講演 皮膚から診断する全身疾患】真皮細胞外マトリックス病変から全身疾患を診断. *第111回日本皮膚科学会総会* (2012/06/01-2012/06/03, 京都市)
23. 八木洋輔, 池原 進, 宇谷厚志: 塩基性線維芽細胞増殖因子の持つ瘢痕予防効果の検討. *第44回日本結合組織学会学術大会・第59回マトリックス研究会合同学術集会* (2012/06/07-2012/06/08, 新宿区)
24. Iwanaga A, Yozaki M, Yagi Y, Maemura K, Tsuiki E, Kitaoka T, Tanioka M, Tamura H, Yamamoto Y, Hattori T, Ogi T, Utani A: *ABCC6* mutations in the Japanese patients with pseudoxanthoma elasticum . *42nd Annual ESDR Meeting* (2012/09/19-2012/09/22,

- Venice, Italy)
25. 宇谷厚志: スイーツセミナー4.【皮膚潰瘍の治療戦略】褥瘡に興味ができる話. **第63回日本皮膚科学会中部支部学術大会** (2012/10/13-2012/10/14, 大阪市)
 26. 岩永聰、与崎マリ子、八木洋輔、前村浩二、北岡隆、谷岡未樹、田村寛、山本洋介、服部友保、荻朋男、宇谷厚志: 弾性線維性仮性黄色腫症患者の *ABCC6* 遺伝子変異. **第64回日本皮膚科学会西部支部学術大会** (2012/10/27-2012/10/28, 広島市)
 27. 池原進、八木洋輔、宇谷厚志: GGCX 症候群における遺伝子変異解析および in vitro における GGCX 蛋白機能異常解析. **第16回九州基礎皮膚科研究会** (2012/11/17, 福岡市)
 28. Takahashi Y, Nakazawa Y, Utani A, Yoshiura K, Ogi T: Identification of a novel gene, UVSSA/KIAA1530, responsible for UV-sensitive syndrome. **The 37th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology** (2012/12/07-2012/12/09, 那覇市)
 29. Yagi Y, Ikehara S, Kashiyama K, Utani A: Profile of gene expressions specific to keloids lesion: the comparison with adjacent normal dermis. **The 37th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology** (2012/12/07-2012/12/09, 那覇市)
 30. Iwanaga A, Yozaki M, Yagi Y, Maemura K, Tsuiki E, Kitaoka T, Tanioka M, Tamura H, Yamamoto Y, Hattori T, Isogai Z, Ogi T, Yoshiura K, Utani A: Identification of *ABCC6* gene mutation in the Japanese patients with pseudoxanthoma elasticum (PXE). **The 37th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology** (2012/12/07-2012/12/09, 那覇市)
 31. 宇谷厚志: 真皮マトリックス病. **第13回岐阜県皮膚アレルギー・膠原病研究会** (2013/02/14, 岐阜市)
 32. 宇谷厚志: 強皮症の皮膚潰瘍治療. **第28回近畿MMC研究会** (2013/02/23, 大阪市)
- 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