

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

# 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

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）は弾性線維に変性・石灰化が生じ、弾性線維の豊富な皮膚、網膜、血管などに皮膚変色・変形、視力障害、虚血症状などが発生する。本邦の患者実態の把握のため網羅的調査、それを踏まえての診断基準作成、遺伝子診断の拠点構築などを目標に研究を行った。

### 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

PXEの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。

皮膚・粘膜病変では、皮膚科医(宇谷、谷岡、服部、小川)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、吉浦班員は遺伝性疾患の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、50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162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

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. 研究結果および考案

### 全国調査

まず、平成 22～23 年度、調査票による病態把握のため全国腫瘍医療機関(大学及び公立病院の 2,037 の診療科長)患者の有無を問うハガキを郵送し、1,095 通の返事があり、270 名近くの患者が本邦で少なくとも一度は医療機関を受診していることが判明した。続いて詳しい調査票を送付することで詳細な臨床記録を作成できた症例は、平成 23 年度で 141 例、平成 24 年度までで 162 例となった。

### 診断基準

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。PXE の症状・検査所見から診断基準に必要な項目を抽出し、診断基準を決定するため

に皮膚科・循環器科・眼科医師が協力して調査項目の作成を行った。平成 23 年度までに集計された 141 例の調査データを基に診断基準を作成し(別紙参照:診断基準)、眼科ならびに皮膚科学会雑誌に平成 24 年度に掲載された。この診断基準は、簡略に述べると以下のごとくである。

「皮疹あり、もしくは組織検査で異常あり」、加えて「眼の症状があるもの」を確診例としている。皮膚、眼のどちらか一方は疑い例であり、それに加えて遺伝子検査で変異が証明されれば確診例とするというものである。記載のないもの・不明例を除くと、この診断基準で診断を試みた症例は平成 24 年度までで 131 例になる。

確診例:「皮疹あり、もしくは組織検査で異常あり」、加えて「眼の症状があるもの」は、118 例であった。一方、疑い例:皮膚(臨床もしくは組織)、眼のどちらか一方の所見のみは、1)皮膚のみ 10 例、2)眼のみが 3 例であった。

眼の症状、特徴は、PXE に極めて特異的な網膜色素線条を含むため、他疾患は考えにくい。少数の例外的疾患は診断基準の除外診断を参考に除外すべきである。

この疑い例 13 例のうち遺伝子診断が 8 例に施行され、変異が同定され確診例になったものが 5 例であった。すなわち、総計で 131 例のうち、123 例の確診例、8 例の疑い例となった。この診断基準を用いれば 115/123 例(93%)の高い確率での確定診断が可能となった。

一方、この中で、遺伝子診断を駆使して

も疑い 8 例中 3 例の患者において *ABCC6* の変異を見出せない症例がある。このことは、本遺伝子以外の異常による PXE 類似症状を呈する症例の存在を示唆しているのかもしれない、このグループに属する症例の診断が今後の課題となる。

### 患者調査の動向

平成 24 年度 1 年間で 21 名の新たな登録があり、162 例の患者を解析した。見かけ上類似した臨床型をとる疾患症例 10 例近くの間い合わせを受けたが、このような症例は、いずれも診断基準に従って鑑別除外できた。

### 各臓器別

#### 1. 皮膚病変:

年齢は 10~20 歳代に大きなピークがあり、6 割以上の患者がここで皮疹に気付く。発生部位は頸部が 9 割、腋窩が 7 割と最も皮疹が好発する部分である。しかし臍、鼠径部、肘、膝、口腔粘膜部位も 2~5 割の頻度であり、全身の好発部位を詳細に時間をかけて診ることが診断の第一歩と考えられた。服部の報告にあるように、皮疹のみならず粘膜疹の重要性が示された例もあり、貴重な症例と考えられた。

#### 2. 眼病変:

眼症状の発生は、40~60 歳台にピークが来る。眼科所見の記載がある症例に限ってみると、網膜色素線条が 9 割、網膜オレンジ皮様外観は 7 割の患者に特異的に認められる所見であり、診断基準にも含めた。

さらに眼底出血が 58%、脈絡膜新生血管は 67%もの患者に認められ、重篤な視力障害が示唆された。皮膚科や内科で PXE が疑われた症例の眼科受診促進が急務と考えられた。

#### 3. 循環器領域:

120 例中 17 例に虚血性心疾患を認めた。このことは平成 20 年の厚生労働省の患者調査から計算した 50 歳以上の虚血性心疾患有病率が 1,000 人あたり 14 人と考えると極めて高率であることが分かる。脳梗塞は記載のある症例 113 例中 15 例で認められ、平成 20 年の厚生労働省の患者調査から計算した 50 歳以上での有病率は 1,000 人あたり 38 人であるから、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ことが判明した。しかし同時に、若年発症、びまん性の病変、全周生の石灰化を認める割合は、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。

### 統計学的検討

162 例の患者を用いての解析の結果、興味深い発見があった。本研究で得られた口腔粘膜疹ならびに皮疹の分布・広がりスコア化し、そのスコア（満点で 6 点）と循環器疾患、その他の症状との相関を見た（別表参照）。その結果、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・異常で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。すなわち、より広範囲に広がった皮疹、口腔粘膜疹を有する患者には、より積極的な検査を進め、循環器科の異常を早期に発見すべきと考えられる。

#### 遺伝子診断

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 例でモノアレリック変異、24 例でバイアレ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。変異部は 18 ヶ所であり、複数患者に同じ変異が同定でき、創始者効果があった。欧米と同じく日本においても遺伝子-臨床重症度、臨床型の相関は無い結果となった。同定率は、現時点で 62% であるが、欧米のそれに近い値である。その理由として、1: Exon deletion が存在する可能性、2: *ABCC6* 以外の遺伝子による PXE が存在する可能性という 2 つの可能性が考えられるため、現在さらにこれらに対して改善策を施行中である。

#### 発症機序解析

患者では弾性繊維変性は皮膚乳頭層には認められず、網状層の弾性繊維で認められる。そこで、弾性繊維の成分分子を免疫染色で比較した結果、乳頭層、網状層では構成分子が異なり、調べた範囲でもファイブリリン、バーシカン、ヒアルロン酸が網状層のみで同定された。このように構成成分の相違が網状層限定の弾性繊維変性の

発生と繋がっている可能性があり、これをさらに解明していくことがこれからの重要な研究テーマである。

#### D. 結 論

以下の結論に達した。

1. 本邦患者の実態把握を行い、それに基づいて診断基準を作成した。
2. PXE の皮疹、粘膜疹の広がりや循環器疾患の有病率に正の相関を見いだした。
3. 長崎大学皮膚科において、遺伝子診断施設を構築し、全国からの依頼に応えている。
4. 長崎大学皮膚科ホームページに掲示し、問い合わせも受け付けている。
5. 眼科、循環器科疾患の有病率が非常に高いため、複数科での定期的観察が必要である。
6. 根本的発生機序が不明なため、効果的治療が見いだせない。この点が今後の重大な課題である。

#### E. 健康危険情報

なし

