

**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**

本邦弾性線維性仮性黄色腫患者の重症度判定ならびにガイドライン作成

研究分担者 **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（PXE）は、弾性線維変性・石灰化により結合組織の構築的損傷を起こし、皮膚症状、視力障害、虚血性の心・脳・消化管障害などをもたらす。本疾患は重症度が個人で大きく異なり、予後の正確な予測は困難である。そのため、全国の実態調査、さらにそれに基づいた診断基準、重症度判定基準を作成、本邦患者の重症度の解析と外国患者の症状を比較検討した。また診療ガイドラインの作成のため、委員を決め、クリニカルクエスチョンの収集を開始した。

共同研究者

岩永 聡 長崎大学病院皮膚科アレルギー科 医員
大久保佑美 九州大学病院油症ダイオキシ研究診療センター 助教

A．研究目的

平成22年度から本邦初の弾性線維性仮性黄色腫の病態調査による把握を行い、遺伝子解析を立ち上げ、診断基準2012を作成した。

2014年度は、1）全国的疫学調査を4年ぶりに実施し、登録患者の臨床経過、また新たな患者の掘り起こしをおこない、2）重症度判定基準の作成、3）診療ガイドライン作成委員を募り作成を開始した。

2015年度は、1）調査結果をもとに診断基準2012を改訂し、2）重症度判定基準も作成した。

2016年度移行以降は、診療ガイドラインを作成する。

B．研究方法

PXE患者の実態調査に基づいた診療ガイドライン作成を目指す。

2016年度

4年前に全国1,000以上の皮膚科、眼科、循環器科へ臨床調査個人票を送る方法で、150名弱の患者登録を行った。本研究では同様の方法で全国的疫学調査を実施し、登録患者（150名弱）の臨床経過、また新たな未登録患者の発見（10名程度）を目指す。

1）実態調査：皮膚・眼・心血管症状・病歴・治療を調査する。これらの病態の正確な把握に皮膚科医、眼科医、循環器科医を配置し調査項目を決定する。統計学的解析には医療統計の専門科を配置する。本研究では4年前に行った実態調査に参加したメンバーを想定している。

2）ガイドライン作成準備：実態調査の解析に参加するメンバーを中心に作成委員会を発足したので、クリニカルクエスチョンの収集を開始した。

2016年度以降

- 1) 2015年度までの実態調査（臨床経過のデータを含む）の結果をもとに皮膚科のみならず眼科、循環器科などを含めた医師が利用できる実用的ガイドライン作成を終了する。
- 2) 臨床データによる重症度の解析、外国との比較を通して、予防・予後の改善手段に取り組む。

（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受け、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。

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 32 年 3 月 31 日、承認番号 100802191-3）

C . 研究結果

- 1) 診断基準の改定をおこない、より平易な既述とすることで一般診療医の使用しやすいものとなった。
- 2) 重症度はスコア化をおこない、疾患重症度判定が容易となり、全国の現状がより詳細に把握できた（別表ならびに図 1－5 参照）。

重症者は

皮膚 14人
眼 10人
心血管 7人

であった。本邦患者の重症者は、調査項目の記入が確実な 111 症例のうち 21 人（19%）であった。

また外国との比較では、本邦PXE患者は重症度が低い傾向が有意差をもって示された（図 6）。

- 3) ガイドライン委員を全国から選別し、作成を始めた。

D . 考 察

外国に比べ、本邦 PXE 患者の重症度が低いことは、注目に値する。この理由がライフスタイルに起因する可能性もある。

E . 結 論

本邦 PXE 患者のデータが集積できている。そのデータを基に重症患者の調査集計を行った。本邦の患者の実態が明らかになった。今後その知見を参考にして診療ガイドラインを作成する。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表（平成 27 年度）

論文発表

1. Sato Y, Hara T, Okubo Y, Utani A: Axillary syringomas misdiagnosed as pseudoxanthoma elasticum for years. J Dermatol 42(9): 933-934, 2015.
2. Oiso N, Okubo Y, Utani A, Kawada A: Pseudoxanthoma elasticum with peculiar acne scar of the neck: Dermoscopic features of tissue bridges as intact skin between crater-like acne scars. J Dermatol: online, 2015.
3. 宇谷厚志: 弾性線維性仮性黄色腫. in 南山堂医学大辞典, 第 20 版 1 刷 pp.1572-1573, 2015.

4. 宇谷厚志：弾性線維性仮性黄色腫．in 皮膚疾患最新の治療 2015-2016．(渡辺晋一，古川福実 eds.) 南江堂，東京；pp.155，2015．
5. 宇谷厚志：エーラス・ダンロス症候群と弾性線維性仮性黄色腫のみかた．平成 27 年度日本皮膚科学会研修講習会テキスト - 中部支部企画研修講習会（選択コース） - ： pp.1-8，2015．
5. Okubo Y, Iwanaga A, Ikehara S, Masuyama R, Utani A: Accelerated calcification in fibroblasts derived from Pseudoxanthoma elasticum-like disorder, GGCX syndrome. 45th Annual ESDR Meeting (2015/9/9 ~ 9/12, The Postillion Convention Centre-WTC (Rotterdam, the Netherlands))

学会発表

1. 大久保佑美、臼井文、與崎マリ子、吉見公佑、小池雄太、鋤塚大、宇谷厚志：弾性線維性仮性黄色腫様症状を呈した GGCX 症候群．第 47 回日本結合組織学会学術大会（2015/5/15 ~ 5/16，港区・コクヨホール）
2. 岩永聰、與崎マリ子、大久保佑美、小池雄太、鋤塚大、山本洋介、荻朋男、宇谷厚志：弾性線維性仮性黄色腫患者における ABCC6 遺伝子変異の同定．第 47 回日本結合組織学会学術大会（2015/5/15 ~ 5/16，港区・コクヨホール）
3. 佐藤之恵，鋤塚大，原肇秀，宇谷厚志：弾性線維性仮性黄色腫との鑑別を要した腋窩の丘疹の 2 例．第 114 回日本皮膚科学会総会（2015/5/29 ~ 5/31，横浜市・パシフィコ横浜）日本皮膚科学会雑誌 125(4)：931，2015
4. 大久保佑美、宇谷厚志、北岡隆、前村浩二、田村寛、山本洋介：弾性線維性仮性黄色腫診療ガイドラインの策定に向けて Ⅰ．厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班 平成 27 年度第 1 回総会（2015/6/26，新宿区・慶応義塾大学病院）
6. 岩永聰：シンポジウム【マトリックス】弾性線維性仮性黄色腫(PXE) 1. 本邦と欧米の病態に差はあるのか？ 第 67 回日本皮膚科学会西部支部学術大会（2015/10/17 ~ 10/18，長崎市・長崎ブリックホール他）
7. 大久保佑美（長崎大）：シンポジウム【マトリックス】弾性線維性仮性黄色腫(PXE) 2. リードスルー治療とは？ 第 67 回日本皮膚科学会西部支部学術大会（2015/10/17 ~ 10/18，長崎市・長崎ブリックホール他）
8. 牧伸樹、藤田有理香、藤田悦子、小宮根真弓、村田哲、大槻マミ太郎、出光俊郎、大久保佑美、宇谷厚志：4 歳児に発症した弾性線維性仮性黄色腫(PXE)．第 67 回日本皮膚科学会西部支部学術大会（2015/10/17 ~ 10/18，長崎市・長崎ブリックホール他）
9. 宇谷厚志、大久保佑美、北岡隆、前村浩二、田村寛、山本洋介：弾性線維性仮性黄色腫診療ガイドラインの策定に向けて、第 報．厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班 平成 27 年度第 2 回総会

(2015/10/28, 新宿区・慶応義塾大学
病院)

10. 宇谷厚志: エーラス・ダンロス症候
群と弾性線維性仮性黄色腫のみかた.
平成 27 年度日本皮膚科学会中部支部
企画研修講習会 (2015/10/30, 神戸
市・神戸国際会議場)
11. Okubo Y, Nakazawa Y, Ogi T, Matsuo
M, Hamada K, Taguchi A, Takayama K,
Hayashi Y, Iwanaga A, Utani A: 【皮
膚難病に関する国際シンポジウム
最新知見と新医療開発の現状～厚労
省難治性疾患克服研究事業 三班合
同成果報告～】パネルディスカッシ
ョン: In vitro study of read-through
therapy for pseudoxanthoma elasticum.
The 40th Annual Meeting of the Japanese
Society for Investigative Dermatology
(2015/12/11～12/13, 岡山市・岡山
コンベンションセンター)

H . 知的所有権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

別表 重症度分類

指定難病で医療費支援を受けることが出来るための要件

<重症度分類>

重症度分類を用いて、皮膚、眼、心・血管、消化管のうち、いずれかの病変で重症を有する症例を対象とする。

重症度分類

軽 症	S0-1,	E0-1,	CV (Co0, Pe0-1, He0, Br0-1) ,	G10
中等症	S2,	E2,	CV (Co1, Pe2, He1, Br2) ,	G11
重 症	S3,	E3,	CV (Co2-3, Pe3, He2-3, Br3) ,	G12

皮膚病変 S

S0 なし

S1 黄白色丘疹

S2 黄白色丘疹の癒合した局面

S3 弛緩し垂れ下がった皮膚

眼病変 E

E0 矯正視力 0.7 以上、かつ異常視野欠損なし

E1 矯正視力 0.7 以上、かつ異常視野欠損あり

E2 矯正視力 0.7 未満、0.3 以上、かつ異常視野欠損あり

E3 矯正視力 0.3 未満、かつ異常視野欠損あり

注：矯正視力、視野ともに、良好な方の眼の測定値を用いる。

心・血管病変 CV

Co) 冠動脈疾患

Co0 狭心痛の出現なし

Co1 激しい労作にて、狭心痛あり（負荷心電図にて異常あり。）

Co2 軽労作にて、狭心痛あり

Co3 心筋梗塞の発症/既往

Pe) 末梢動脈

Pe0 症状なし

Pe1 冷感やしびれ感あり 脈の触知が弱い

Pe2 間欠性跛行あり

Pe3 安静時疼痛や皮膚潰瘍/壊死あり

He) 心不全

He0 症状なし

He1 激しい労作にて、呼吸困難や動悸が出現する

He2 軽労作にて、呼吸困難や動悸が出現する

He3 安静時にも、呼吸困難や動悸が出現する

Br) 脳卒中

Br0 明らかな障害が無い（介護区分：自立）

Br1 日常の身体活動は介助なしに行える（介護区分：要支援 1-2）

Br2 日常の身体活動に部分的な介助を要する（介護区分：要介護 1-2）

Br3 日常の身体活動の全てに介助が必要である（介護区分：要介護 3 以上）

消化管病変 GI

GI0 異常なし

GI1 内視鏡検査を施行し粘膜下の血管異常

または造影ＣＴでの異常動脈網や動脈瘤などの形成あり

GI2 上部消化管からの動脈性出血またはその既往あり

図1 重症度別皮膚病変（人）

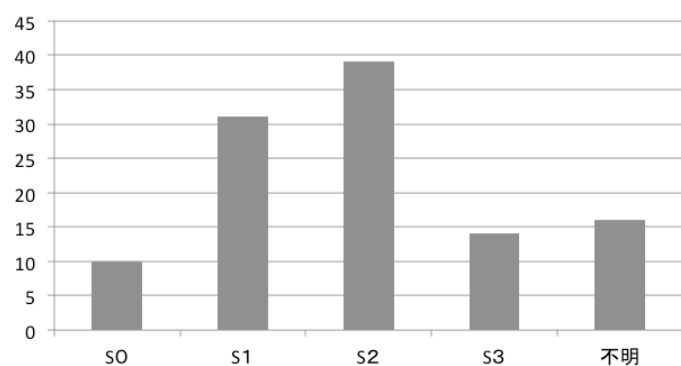


図2 重症度別眼病変

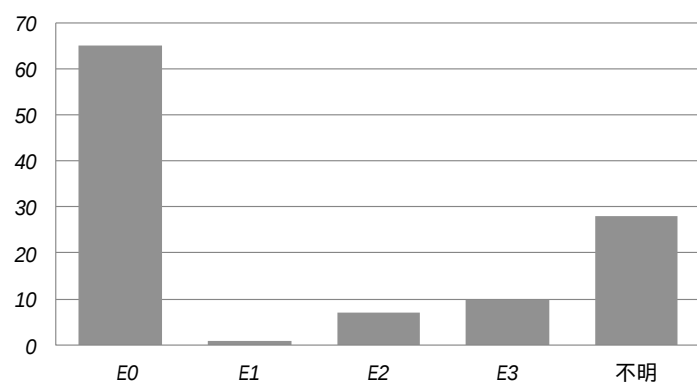


図3 重症度別心血管病変 冠動脈

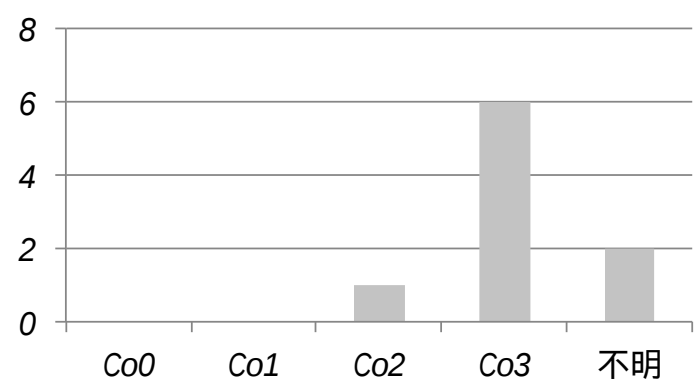


図4 重症度別心血管病変 末梢動脈

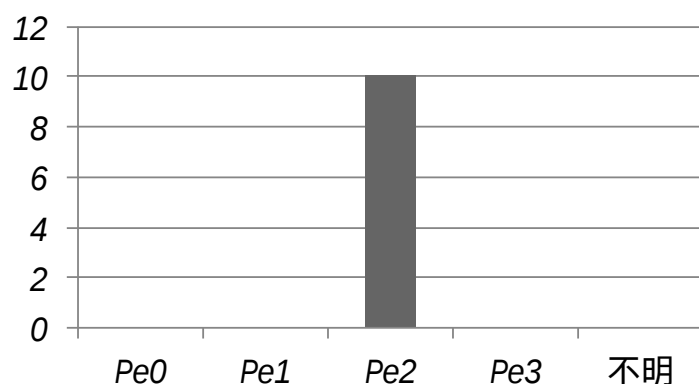


図5 重症度別心血管病変 脳卒中

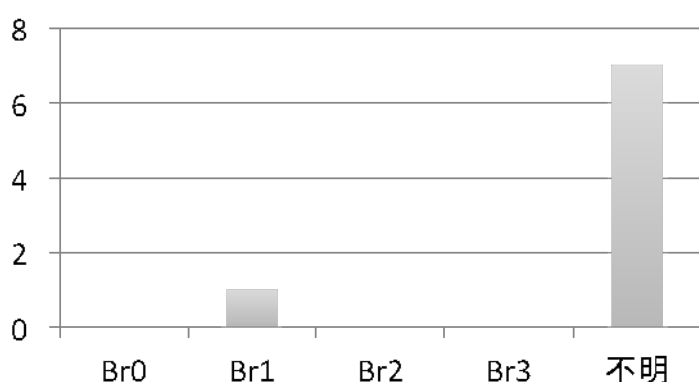


図6 本邦 PXE 患者（75 人）と外国患者（LOVD 登録～500 人）の比較（H27 年度）

	Age	Skin	Eye	Vascular	Cardio	Gastro
Japanese PXE patients	53.9	0.97	1.83	0.53	0.31	0.06
Recorded in LOVD	45.4	2.17	2.29	1.26	0.30	0.09
P Value (T test)	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.824	0.393

Phenodex™ score of skin (S), eye (E), gastro (G), vascular (V) and cardio (C)
 S0, no sign; S1, papules/bumps; S2, Plaques of coalesced papules; S3, lax and redundant skin;

E0, no sign; E1, pseud' orange; E2, angioid streaks; E3, bleeding and/or scarring;

G0, no sign; G1, bleeding must be diagnosed as related to PXE;

V0, no sign; V1, weak or absent pulses; V2, intermittent claudication; V3, vascular surgery;

C0, no sign; C1, chest pain/angina/abnormal EKG or abnormal stress test with no symptoms; C2, heart attack