

201510097A

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）

肥厚性皮膚骨膜炎の診療内容の均てん化に基づく  
重症度判定の策定に関する研究

平成 27 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 新関 寛徳

平成 28（2016）年 3 月



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）

肥厚性皮膚骨膜炎の診療内容の均てん化に基づく  
重症度判定の策定に関する研究

平成 27 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 新関 寛徳

平成 28（2016）年 3 月

「肥厚性皮膚骨膜炎の診療内容の均てん化に基づく重症度判定の策定に  
 関する研究」班名簿

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研究代表者	新関寛徳	国立成育医療研究センター皮膚科	医長
研 究 分 担 者	横関博雄	東京医科歯科大学大学院医学総合研究科	教授
	石河 晃	東邦大学医学部	教授
	戸倉新樹	浜松医科大学医学部	教授
	枕島健治	京都大学医学研究科	教授
	乾 重樹	大阪大学大学院医学系研究科	招聘教授
	種瀬啓士	慶應義塾大学医学部皮膚科学	助教
	関 敦仁	国立成育医療研究センター整形外科	医長
	桑原理充	奈良県立医科大学付属病院形成外科	准教授
	宮坂実木 子	国立成育医療研究センター放射線診療部	医長
	三森経世	京都大学大学院医学研究科内科学講座臨床免疫学	教授
	久松理一	杏林大学医学部内科学（消化器）	教授
	亀井宏一	国立成育医療研究センター腎臓リウマチ膠原病科	医員
	新井勝大	国立成育医療研究センター消化器科	医長
	工藤 純	慶應義塾大学医学部遺伝子医学研究室	教授
井上永介	国立成育医療研究センター社会臨床研究センター 生物統計室	室長	
研 究 協 力 者	小崎慶介	心身障害児総合医療療育センター整肢療護園・東京 大学病院整形外科骨系統診	園長
	江崎幹宏	九州大学大学院医学研究院病態機能内科学	講師
	奥山虎之	国立成育医療研究センター臨床検査部	部長
	堀川玲子	国立成育医療研究センター内分泌・代謝科	医長
	松岡健太 郎	国立成育医療研究センター病理診断部	医長
	武井修治	鹿児島大学医学部保健学科	教授
	吉田和恵	国立成育医療研究センター皮膚科	医員

## 目 次

I. 総括研究報告	
肥厚性皮膚骨膜炎の診療内容の均てん化に基づく 重症度判定の策定に関する研究 新関寛徳	1
II. 分担研究報告	
1. 肥厚性皮膚骨膜炎の重症度判定に関する研究 新関寛徳、石河 晃、種瀬啓士、 宮坂実木子、桑原理充、乾 重樹、 横関博雄、関 敦仁、戸倉新樹、亀井宏一、久松理一、新井勝大、 椛島健治、三森経世、江崎幹宏、工藤 純、井上永介 (資料) 重症度判定記入票	7 11
2. 肥厚性皮膚骨膜炎の活動指標に関する研究 新関寛徳、椛島健治	31
3. 非特異性多発性小腸潰瘍症の病態解明と診断基準の作成に関する研究 久松理一、江崎幹宏	35
4. 原発性局所多汗症診療ガイドラインの改定 —肥厚性皮膚骨膜炎合併症である掌蹠多汗症との関連として— 横関博雄、藤本智子、宗次太吉	37
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	41
IV. 研究成果の刊行物・別刷	49

肥厚性皮膚骨膜炎の診療内容の均てん化に基づく重症度判定の策定に

関する研究

平成 27 年度

## I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
総括研究報告書

肥厚性皮膚骨膜炎の診療内容の均てん化に基づく重症度判定の策定に  
関する研究

研究分担者 新関寛徳 国立成育医療研究センター皮膚科 医長  
研究分担者 石河 晃 東邦大学医学部皮膚科学 教授  
研究分担者 種瀬啓士 慶應義塾大学医学部皮膚科学 助教  
研究分担者 宮坂実木子 国立成育医療研究センター放射線診療部 医長  
研究分担者 桑原理充 奈良県立医科大学付属病院形成外科 准教授  
研究分担者 乾 重樹 大阪大学大学院医学系研究科 招聘教授  
研究分担者 横関博雄 東京医科歯科大学皮膚科学分野 教授  
研究分担者 関 敦仁 国立成育医療研究センター整形外科 医長  
研究分担者 戸倉新樹 浜松医科大学医学部 教授  
研究分担者 亀井宏一 国立成育医療研究センター腎臓リウマチ膠原病科 医員  
研究分担者 久松理一 杏林大学医学部第三内科学 教授  
研究分担者 新井勝大 国立成育医療研究センター消化器科  
研究分担者 梶島健治 京都大学医学研究科 教授  
研究分担者 三森経世 京都大学大学院医学研究科内科学講座臨床免疫学 教授  
研究協力者 江崎幹宏 九州大学大学院医学研究院病態機能内科学 講師  
研究分担者 工藤 純 慶應義塾大学医学部遺伝子医学研究室 教授  
研究分担者 井上永介 国立成育医療研究センター社会臨床研究センター生物統計室 室長

**研究要旨** 肥厚性皮膚骨膜炎は、ばち指、長管骨骨膜炎性骨肥厚、皮膚肥厚を3主徴とする遺伝性疾患である。当該疾患は2015年7月より指定難病として助成がはじまった。その重症度判定は最重症は明確であったが、中等度と重症ではQOLや治療法に明確な差が生じるかは稀少疾患であるために明らかでない部分も多い。そこで初年度は

1) 重症度分類を行う手引きを作成、2) 活動性評価指標としてプロスタグランジンE<sub>2</sub>濃度（血中、尿中）、尿中プロスタグランジン代謝物を検討、3) 重症度分類に含まれる合併症である「非特異性多発小腸潰瘍」「原発性多汗症」研究班と連携し、診断基準の当該疾患への導入、合併例の検討を開始した。重症度分類をさらに普及させ、指定難病への申請をふやすことを目標とし、重症度判定記入票の作成を行った。こういった記入票が普及することにより、診療の均てん化がすすむことが期待される。さらには診療上よくある質問を今回まとめたので実地で役立つことが期待される。今後急速に増えている本症のcase seriesをもとに系統レビューも導入して項目を加筆していく予定である。

#### A. 研究目的

肥厚性皮膚骨膜炎は、ばち指、長管骨骨膜炎性骨肥厚、皮膚肥厚を3主徴とする遺伝性疾患である。

有病患者は年間40人強と推定され、報告数も200例程度であったが、2012年にSLC02A1遺伝子が責任遺伝子であることが発見されて以来少しずつ報告が増えている。

いまだ疾患そのものの認知度が低いため、該当する患者であっても、十分に重症度が評価されていないために通院も中断してい

ることが推測されている。

当該疾患は2015年7月より指定難病として助成がはじまった。その重症度判定は最重症は明確であったが、中等度と重症ではQOLや治療法に明確な差が生じるかは稀少疾患であるために明らかでない部分も多い。活動性の指標を示す基準も未だない。

そこで今回重症度分類を行う手引きを作成し、重症度分類をさらに普及させ、指定難病への申請をふやすことを目標とし、さらには現在策定中の診療ガイドラインの準

備としたい。

## B. 研究方法

1) 2014年以降、国立成育医療研究センター皮膚科に通院中の患者来院時に使用している重症度判定表を分担研究者に配布し、各担当分野の重症度分類を検討し、加筆修正した。重症度分類や治療方針などの診療上よくある質問(FAQ)を設定し、回答を作成した。一部の回答には系統レビューを用いた(診療ガイドライン作成の準備)。

2) 原因遺伝子の機能から推測される新たな活動性指標として、プロスタグランジンE<sub>2</sub>濃度(血中、尿中)、尿中プロスタグランジン代謝物PGE-Mを測定、検討した。PGE-MはELISA法とRadioimmunoassayの2つの方法を用いた。

3) 当該疾患の重症度分類に「非特異性多発性小腸潰瘍」診断基準・重症度分類を導入した。

### (倫理面への配慮)

ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針の遵守に努めて遂行した。確定診断のために遺伝子診断が必要な患者には、文書による説明後に同意を得た。説明同意文は国立成育医療研究センター倫理委員会の承認を得て倫理的配慮のもとに行った。

## C. 研究結果

1) 下記19項目を検討した

- ① ばち指
- ② 皮膚肥厚(前額)
- ③ 頭部脳回転状皮膚
- ④ 脱毛症
- ⑤ にきび
- ⑥ 脂腺増殖症
- ⑦ 油性光沢
- ⑧ 脂漏性湿疹
- ⑨ 掌蹠多汗症
- ⑩ 眼瞼下垂
- ⑪ リンパ浮腫
- ⑫ 関節症状
- ⑬ 骨膜性骨肥厚
- ⑭ 関節症状
- ⑮ 全身倦怠感
- ⑯ CRP
- ⑰ 低カリウム血症、Bartter症候群

⑱ 非特異性多発性小腸潰瘍

⑲ 胃潰瘍

今回策定したFAQは次の通りである。

	質問文
1	皮膚肥厚の診断に生検は必要ですか？
2	脳回転状皮膚の診断にMRIは有用ですか？
3	皮膚肥厚(眼瞼下垂を含む)の治療に外科的治療は有用ですか？
4	脱毛をきたすことがありますか？
5	関節水腫はどうやって診断しますか？
6	リンパ浮腫はどうやって評価しますか？
7	小腸潰瘍はどうやって診断しますか？
8	ばち指を合併する若年性胃潰瘍は当該疾患と診断できますか？
9	活動性の指標はありますか？
10	二次性肥大性骨関節症はどのように鑑別しますか？
11	遺伝子診断は、合併症予測に有用ですか？
12	非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)は有効ですか？

### 2) 活動指標の検討

ELISA法とラジオイムノアッセイの2つの系でPGMを測定し、良く相関することが判明した(相関係数0.7)。プレドニン療法により変化した活動性とも良く相関した。

### 3) 「非特異性多発小腸潰瘍」「原発性多汗症」合併例の検討

集積した症例のエクソーム解析および家系内発症例のゲノム解析から、SLC02A1遺伝子に肥厚性皮膚骨膜症と同一の変異を有する常染色体劣性遺伝病であることが判明した。そこで、両者の診断基準を照らし合わせると非特異性多発性小腸潰瘍症患者の中に肥厚性皮膚骨膜症を合併する例が存在することを確認した。

原発性多汗症患者では未だSLC02A1遺伝子異常は知られていないので、今後の課題である。



#### D. 考察

肥厚性皮膚骨膜炎は全身性疾患であり、多彩な症状が知られている。しかし、症状が軽微なものもあり、一定の記入票を用いた診療記録の作成が期待されていた。今回このような試みを行うことで、診療の均てん化がすすむことが期待される。さらには診療上よくある質問を今回まとめたので実地で役立つことが期待される。検査すべき項目のなかに、活動性指標を示す項目も導入できる可能性もでてきた。合併症の診断基準に「非特異性多発性小腸潰瘍」が加わった。今後急速に増えている本症の case series をもとに系統レビューも導入して項目を加筆していく予定である。

#### E. 結論

重症度判定記入票（非特異性多発性小腸潰瘍を含む）を作成し、よくある質問項目を付記、した。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表（平成 27 年度）

論文発表

1. Minakawa S, Kaneko T, Niizeki H, Mizukami H, Saito Y, Nigawara T, Kurose R, Nakabayashi K, Kabashima K, Sawamura D: Case of pachydermoperiostosis with solute carrier organic anion transporter family, member 2A1 (SLCO2A1) mutations. *J Dermatol.* 2015;42(9):908-10.
2. Tanese K, Niizeki H, Seki A, Otsuka A, Kabashima K, Kosaki K, Kuwahara M, Miyakawa S, Miyasaka M, Matsuoka K, Okuyama T, Shiohama A, Sasaki T, Kudoh J, Amagai M, Ishiko A: Pathological characterization of pachydermia in pachydermoperiostosis. *J*

*Dermatol.* 2015;42(7):710-4.

3. Umeno J, Hisamatsu T, Esaki M, Hirano A, Kubokura N, Asano K, Kochi S, Yanai S, Fuyuno Y, Shimamura K, Hosoe N, Ogata H, Watanabe T, Aoyagi K, Ooi H, Watanabe K, Yasukawa S, Hirai F, Matsui T, Iida M, Yao T, Hibi T, Kosaki K, Kanai T, Kitazono T, Matsumoto T. A Hereditary Enteropathy Caused by Mutations in the SLCO2A1 Gene, Encoding a Prostaglandin Transporter. *PLoS Genetics* 2015 Nov 5;11(11):e1005581.

学会発表

1. 杉本佐江子、山崎修、岩月啓氏、佐田憲映、新関寛徳：SLCO2A1 遺伝子ヘテロ接合型変異が同定された肥厚性皮膚骨膜炎の 1 例。第 66 回日本皮膚科学会中部支部学術学会、神戸、2015. 10. 31
2. 皆川智子、金子高英、新関寛徳、水上浩哉、斎藤陽子、二川原 健、黒瀬理恵、中林一彦、椛島 健治、中野 創、澤村大輔：SLCO2A1 遺伝子変異が同定された肥厚性皮膚骨膜炎の 1 例。第 42 回皮膚かたち研究会、東京、2015. 06. 21
3. 水上 都、竹内孝子、鎌崎穂高、堤 裕幸、新関寛徳、関 敦仁、工藤 純、西村玄：ムコ多糖症が疑われ肥厚性皮膚骨膜炎と診断された 1 男児例、第 118 回日本小児科学会学術集会、大阪、2015. 04. 19

H. 知的所有権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得  
特になし
2. 実用新案登録  
特になし
3. その他  
特になし



平成 27 年度

## 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

肥厚性皮膚骨膜炎の重症度判定に関する研究

研究分担者 新関寛徳 国立成育医療研究センター皮膚科 医長  
研究分担者 石河 晃 東邦大学医学部皮膚科学 教授  
研究分担者 種瀬啓士 慶應義塾大学医学部皮膚科学 助教  
研究分担者 宮坂実木子 国立成育医療研究センター放射線診療部 医長  
研究分担者 桑原理充 奈良県立医科大学付属病院形成外科 准教授  
研究分担者 乾 重樹 大阪大学大学院医学系研究科 招聘教授  
研究分担者 横関博雄 東京医科歯科大学皮膚科学分野 教授  
研究分担者 関 敦仁 国立成育医療研究センター整形外科 医長  
研究分担者 戸倉新樹 浜松医科大学医学部 教授  
研究分担者 亀井宏一 国立成育医療研究センター腎臓リウマチ膠原病科 医員  
研究分担者 久松理一 杏林大学医学部第三内科学 教授  
研究分担者 新井勝大 国立成育医療研究センター消化器科  
研究分担者 椛島健治 京都大学医学研究科 教授  
研究分担者 三森経世 京都大学大学院医学研究科内科学講座臨床免疫学 教授  
研究協力者 江崎幹宏 九州大学大学院医学研究院病態機能内科学 講師  
研究分担者 工藤 純 慶應義塾大学医学部遺伝子医学研究室 教授  
研究分担者 井上永介 国立成育医療研究センター社会臨床研究センター生物統計室 室長

**研究要旨** 肥厚性皮膚骨膜炎は、ばち指、長管骨骨膜炎性骨肥厚、皮膚肥厚を3主徴とする遺伝性疾患である。当該疾患は2015年7月より指定難病として助成がはじまった。その重症度判定は最重症は明確であったが、中等度と重症ではQOLや治療法に明確な差が生じるかは稀少疾患であるために明らかでない部分も多い。そこで今回重症度分類を行う手引きを作成し、重症度分類をさらに普及させ、指定難病への申請をふやすことを目標とし、重症度判定記入票の作成を行った。こういった記入票が普及することにより、診療の均てん化がすすむことが期待される。さらには診療上よくある質問を今回まとめたので実地で役立つことが期待される。今後急速に増えている本症のcase seriesをもとに系統レビューも導入して項目を加筆していく予定である。

**A. 研究目的**

肥厚性皮膚骨膜炎は、ばち指、長管骨骨膜炎性骨肥厚、皮膚肥厚を3主徴とする遺伝性疾患である。

有病患者は年間40人強と推定され、報告数も200例程度であったが、2012年にSLC02A1遺伝子が責任遺伝子であることが発見されて以来少しずつ報告が増えている。

いまだ疾患そのものの認知度が低いため、該当する患者であっても、十分に重症度が評価されていないために通院も中断していることが推測されている。

当該疾患は2015年7月より指定難病として助成がはじまった。その重症度判定は最重症は明確であったが、中等度と重症ではQOLや治療法に明確な差が生じるかは稀少

疾患であるために明らかでない部分も多い。

そこで今回重症度分類を行う手引きを作成し、重症度分類をさらに普及させ、指定難病への申請をふやすことを目標とし、さらには現在策定中の診療ガイドラインの準備としたい。

**B. 研究方法**

2014年以降、国立成育医療研究センター皮膚科に通院中の患者来院時に使用している重症度判定表を分担研究者に配布し、各担当分野の重症度分類を検討し、加筆修正した。重症度分類や治療方針などの診療上よくある質問(FAQ)を設定し、回答を作成した。一部の回答には系統レビューを用いた(診療ガイドライン作成の準備)。

(倫理面への配慮)

確定診断のために遺伝子診断が必要な患者には、文書による説明後に同意を得た。説明同意文は国立成育医療研究センター倫理委員会の承認を得て倫理的配慮のもとに行った。

C. 研究結果

下記 19 項目を検討した (■は変更事項)

- ばち指
- 皮膚肥厚 (前額) : 診断方法の追記  
選択肢の追加 (3→4)
- 頭部脳回転状皮膚 : 診断方法の追記
- 脱毛症
- にきび
- 脂腺増殖症
- 油性光沢
- 脂漏性湿疹
- 掌蹠多汗症 : 選択肢の追加 (4→5)
- 眼瞼下垂
- リンパ浮腫
- 関節症状・関節可動域 : 新設
- 骨膜性骨肥厚
- 関節症状
- 全身倦怠感
- CRP
- 低カリウム血症、Bartter 症候群
- 非特異性多発性小腸潰瘍 : 重症度分類の追記
- 胃潰瘍 : 削除

今回策定した FAQ と担当者は次の通りである。

	質問文	担当者
1	皮膚肥厚の診断に生検は必要ですか？	石河・種瀬
2	脳回転状皮膚の診断に MRI は有用ですか？	宮坂・新関
3	皮膚肥厚 (眼瞼下垂を含む) の治療に外科的治療は有用ですか？	桑原
4	脱毛をきたすことがありますか？	乾
5	関節水腫はどうやって診断しますか？	関、小崎
6	リンパ浮腫はどうやって評価しますか？	戸倉
7	小腸潰瘍はどうやっ	久松

	て診断しますか？	
8	ばち指を合併する若年性胃潰瘍は当該疾患と診断できますか？	久松・江崎
9	活動性の指標はありますか？	梶島・新関
10	二次性肥大性骨関節症はどのように鑑別しますか？	三森
11	遺伝子診断は、合併症予測に有用ですか？	工藤
12	非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID) は有効ですか？	新関

D. 考察

肥厚性皮膚骨膜症は全身性疾患であり、多彩な症状が知られている。しかし、症状が軽微なものもあり、一定の記入票を用いた診療記録の作成が期待されていた。今回このような試みを行うことで、診療の均てん化がすすむことが期待される。さらには診療上よくある質問を今回まとめたので実地で役立つことが期待される。今後急速に増えている本症の case series をもとに系統レビューも導入して項目を加筆していく予定である。

E. 結論

重症度判定記入票を作成し、よくある質問項目を付記した。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表 (平成 27 年度)

論文発表

1. Minakawa S, Kaneko T, Niizeki H, Mizukami H, Saito Y, Nigawara T, Kurose R, Nakabayashi K, Kabashima K, Sawamura D: Case of pachydermoperiostosis with solute carrier organic anion transporter family, member 2A1 (SLCO2A1) mutations. J Dermatol. 2015;42(9):908-10.
2. Tanese K, Niizeki H, Seki A, Otsuka A, Kabashima K, Kosaki K, Kuwahara M, Miyakawa S, Miyasaka M, Matsuoka K, Okuyama T, Shiohama A, Sasaki T,



Kudoh J, Amagai M, Ishiko A:  
Pathological characterization of  
pachydermia in pachydermoperiostosis. J  
Dermatol. 2015;42(7):710-4.

学会発表

1. 杉本佐江子、山崎修、岩月啓氏、佐田憲映、新関寛徳：SLCO2A1 遺伝子ヘテロ接合型変異が同定された肥厚性皮膚骨膜炎の 1 例. 第 66 回日本皮膚科学会中部支部学術学会、神戸、2015. 10. 31
2. 皆川智子、金子高英、新関寛徳、水上浩哉、斎藤陽子、二川原 健、黒瀬理恵、中林一彦、椛島 健治、中野 創、澤村大輔：SLCO2A1 遺伝子変異が同定された肥厚性皮膚骨膜炎の 1 例. 第 42

回皮膚かたち研究会、東京、2015. 06. 21

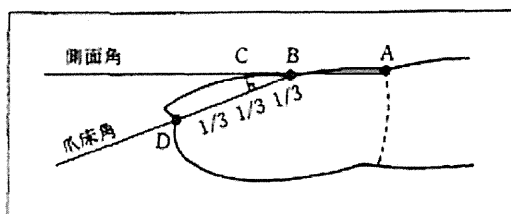
3. 水上 都、竹内孝子、鎌崎穂高、堤 裕幸、新関寛徳、関 敦仁、工藤 純、西村玄：ムコ多糖症が疑われ肥厚性皮膚骨膜炎と診断された 1 男児例、第 118 回日本小児科学会学術集会、大阪、2015. 04. 19

H. 知的所有権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得  
特になし
2. 実用新案登録  
特になし
3. その他  
特になし

氏名 \_\_\_\_\_ ID \_\_\_\_\_ 診察年月日 \_\_\_\_\_

ばち指       $\angle ABC$  【側面角】左      度 右      度  
                   $\angle ABD$  【爪床角】左      度 右      度



- 評価基準<sup>1)</sup>  
 側面角 $\angle ABC$  180度を超える、爪床角 $\angle ABD$  190度を超える

- 皮膚肥厚（前額）
- 診断方法  
 顔を正面から写真撮影。まぶたは故意に開けずに撮影。前額の横皺と、眉間の縦皺を観察する。
  - 評価基準<sup>2)</sup>
    - 0 まったくしわがない
    - 1 皺の線はみえないが、くぼみがある
    - 2 皺の線がたどれる
    - 3 しわの一番深い所がみえない（徒手的に広げないとみえない）

- 頭部脳回転状皮膚      あり ・ なし
- 診断方法（肉眼的診断）  
 頭皮を触診にて、肥厚による山と谷を確認する。毛髪をたばねて引っ張った状態で、視覚的に山と谷がみえるときもある。

- 脱毛症      あり ・ なし  
 にきび      あり ・ なし  
 脂腺増殖症      あり ・ なし  
 油性光沢      あり ・ なし  
 脂漏性湿疹      あり ・ なし  
      あり ・ なし  
      あり ・ なし





**Table-1 Evaluation of edema, I, Circumferences of the extremities**

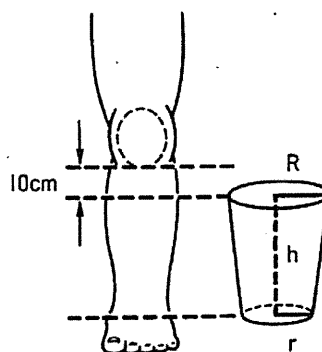
計測部位	上肢	上腕——olecranon より上方 10 cm の部 前腕——olecranon より下方 10 cm の部 手関節直上 手の中央
	下肢	大腿——patella 上縁より 10 cm の部 下腿——patella 下縁より 10 cm の部 足関節直上 足部の中央

**Table-2 Evaluation of edema, II. Volumes of the extremities**

容積計測法：周径と下肢長から簡易的に容積を求める（円錐台）

円錐台の容積 
$$\frac{\pi h (R^2 + Rr + r^2)}{3}$$

h：高さ  
R, r：半径（=周径/2π）



左				
R	(周径)	cm	半径	cm
r	(周径)	cm	半径	cm
h		cm		
右				
R	(周径)	cm	半径	cm
r	(周径)	cm	半径	cm
h		cm		



全身倦怠感

- 0：倦怠感がなく平常の社会生活ができ、制限を受けることなく行動できる
- 1：通常 of 社会生活ができ、労働も可能であるが、疲労を感じるときがしばしばある
- 2：通常 of 社会生活はでき、労働も可能であるが、全身倦怠感のため、しばしば休息が必要である
- 3：全身倦怠感のため、月に数日は社会生活や労働ができず、自宅にて休息が必要である
- 4：全身倦怠感のため、週に数日は社会生活や労働ができず、自宅にて休息が必要である
- 5：通常 of 社会生活や労働は困難である。軽作業は可能であるが、週のうち数日は自宅にて休息が必要である
- 6：調子のよい日には軽作業は可能であるが、週のうち 50%以上は自宅にて休息している
- 7：身の回りのことはでき、介助も不要であるが、通常 of 社会生活や軽労働は不可能である
- 8：身の回り of ある程度 of ことはできるが、しばしば介助がいり、日中 of 50%以上は就床している
- 9：身の回り of こともできず、常に介助がいり、終日就床を必要としている

 CRP

ラテックス免疫比濁法評価基準

0.3 mg/dl 以下 正常範囲

 低カリウム血症、Bartter 症候群

- 代謝性アルカローシスを伴う低カリウム血症
- 血清カリウム 3 mEq/L 未満と診断される

 非特異性多発性小腸潰瘍

- ヘモグロビン 10.0 g/d l 以下の貧血、あるいはアルブミン値 3.0 g/d l 以下の低アルブミン血症を重症とする。
- 合併症として、腸管狭窄による腸閉塞症状を呈する場合を重症とする。



(検査項目・画像診断のまとめ)

血液、尿検査

- CRP
- 赤血球沈降速度 (1 時間値)
- 血球数
- 血清電解質 (Na, K, Cl)
- 血清アルブミン
- 血清 PGE2 (研究班)
- 尿中 PGE2, PG-M (研究班)

画像診断

- 頭部 MRI 撮影
- レントゲン検査 (四肢)

皮膚関係

- 皮膚生検
- 前額皮膚の撮影
- 下腿皮膚 (腫脹) の撮影

## よくある質問 (FAQ)

### FAQ1 皮膚肥厚の診断に生検は必要ですか？

肥厚性皮膚骨膜炎の皮膚肥厚を診断するためには皮膚生検を行うことが推奨される。肥厚性皮膚骨膜炎は、進行すると独特の皺壁を伴う皮膚肥厚を呈するため臨床的に診断が容易となる。しかし、病初期では皺壁が目立たず皮膚肥厚も軽微であるため、臨床所見のみから肥厚性皮膚骨膜炎の皮膚肥厚と診断するのは困難な場合が多い。また、類似の皮膚肥厚を呈する疾患はムチン沈着症等を含めて他にもある為、確定診断を行うためには組織学的な裏づけをとる必要がある。

皮膚肥厚の生検は前額部の皮膚より行う。皮膚は表皮、真皮、皮下組織の三層構造を呈しているが、肥厚性皮膚骨膜炎では全病期にわたって主に真皮内に変化が現れる。組織診断をするにあたって重要となる所見は、1) 真皮内浮腫、2) 真皮内ムチン沈着、3) 弾性線維の変性、4) 線維化、5) 皮脂腺の過形成の 5 項目であり、病期によって優位に認められる所見が異なる。<sup>1)</sup>

初期の臨床的に皮膚肥厚が目立たない状態では、真皮内浮腫、ムチン沈着と弾性線維の変性像が優位に認められる。病期の進行に伴って臨床的に皮膚の肥厚が目立つようになると、これらの所見に加えて真皮の線維化と皮脂腺の過形成が認められるようになる。さらに進行して臨床的に皺壁を伴う皮膚肥厚を呈するようになると、病初期に認められた真皮内浮腫、ムチン沈着、弾性線維変性の所見は認められなくなり、真皮は著明な線維化と皮脂腺の過形成で置き換えられる。<sup>1)</sup> 以上の如く、臨床的な病期に応じた皮膚肥厚の程度とこれらの組織学的な所見を対応させることで、肥厚性皮膚骨膜炎の皮膚肥厚の確定診断を行うことが可能である。

(種瀬 啓士、石河 晃)

### 参考文献

- 1) Tanese K, Niizeki H, Seki A, Otsuka A, Kabashima K, Kosaki K, Kuwahara M, Miyakawa S, Miyasaka M, Matsuoka K, Okuyama T, Shiohama A, Sasaki T, Kudoh J, Amagai M, Ishiko A. Pathological characterization of pachydermia in pachydermoperiostosis. J Dermatol. 2015;42: 710-4.

## FAQ2 頭部脳回転状皮膚の診断に MRI は有用ですか？

肥厚性皮膚骨膜炎の 3 主徴のひとつに頭部脳回転状皮膚(cutis verticis gyrata)を含む皮膚肥厚がある。脳回転状皮膚は、脳回のような形態をした皮膚肥厚を有する深いしわである。脳回転状皮膚は、頭部の一部から頭部全体、後頸部に及ぶこともあり、しわの深さも様々である。脳回転状皮膚は、完全型の診断基準、重症度判定の皮膚肥厚の項目において重症度 3 以上に相当するため、その診断は大切である。しかし、頭皮の所見は、毛髪に隠れてしまい、その正確な評価が難しいことがある。MRI は、頭蓋内病変の有無だけでなく、皮膚の肥厚、しわの深さ、範囲などを客観的に評価するのに有用である。また、皮膚および皮下脂肪の性状についても見る事ができる。

MRI の撮像方法としては、頭蓋全体を含めた T1、T2 強調画像の横断像、冠状断像の撮像を推奨する(スライス厚 3-5mm)。冠状断像は、しわの深さや凹凸の状態、範囲の把握が容易であり(図 1)、横断像は、しわの方向を知ることができる(図 2)。

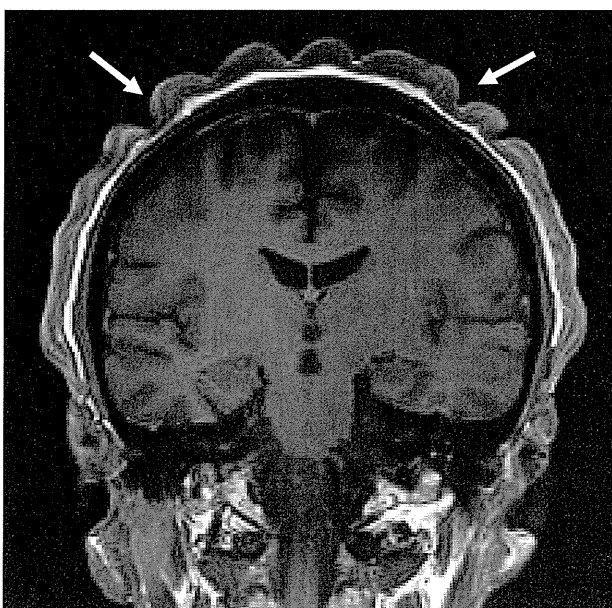


図 1A. 冠状断像 (T1 強調画像)

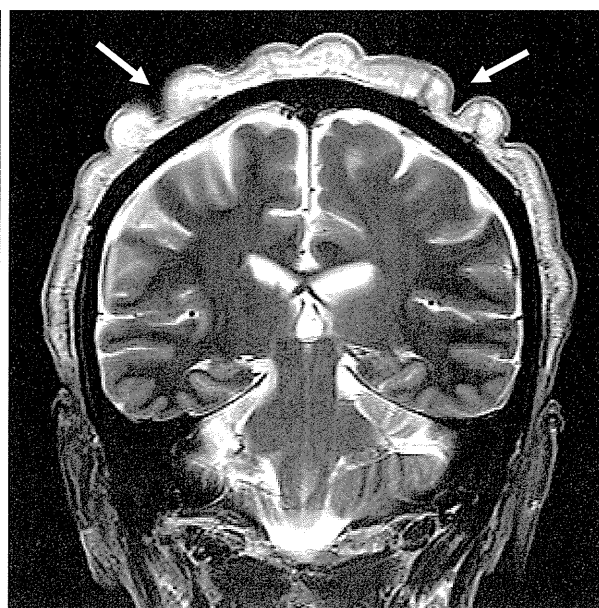


図 1B. 冠状断像(T2 強調画像)

頭頂部から側頭部にかけて皮膚の肥厚と凹凸を認める。脳回転状皮膚の所見である(A, Bとも同一症例)。