

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

肥厚性皮膚骨膜症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 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 肥厚性皮膚骨膜症は、ばち指、長管骨骨膜性骨肥厚、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E2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 肥厚性皮膚骨膜症は、ばち指、長管骨骨

膜性骨肥厚、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。

非特異性多発性小腸潰瘍
胃潰瘍

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 E2 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

- ばち指
- 皮膚肥厚(前額)
- 頭部脳回転状皮膚
- 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
- 眼瞼下垂
- リンパ浮腫
- 関節症状
- 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

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	二次性肥大型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炎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炎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。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症の 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症の 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： Δ コ多糖症が疑われ肥厚性皮膚骨膜症と診断された 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