

平成 27 年度

. 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 桜島健治 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？	椋島・新関
10	二次性肥大型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、椋島 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

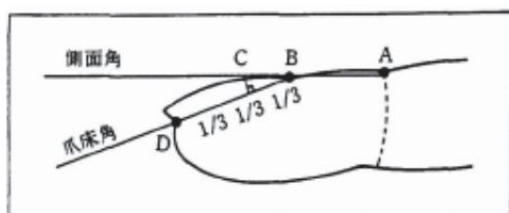
- 回皮膚かたち研究会、東京、2015.06.21
3. 水上 都、竹内孝子、鎌崎穂高、堤 裕幸、新関寛徳、関 敦仁、工藤 純、西村玄：ムコ多糖症が疑われ肥厚性皮膚骨膜症と診断された 1 男児例、第 118 回日本小児科学会学術集会、大阪、2015.04.19

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

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

☐ ばち 旨 ABC 【側面角】左 \_\_\_\_\_ 度 右 \_\_\_\_\_ 度  
 ABD 【爪床角】左 \_\_\_\_\_ 度 右 \_\_\_\_\_ 度



• 評価基準<sup>1)</sup>

側面角 ABC 180度を超える、爪床角 ABD 190度を超える

☐ 皮膚肥厚（前額）

☐ 診断方法

顔面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

㊦ 掌蹠多汗症 あり ・ なし

grade

- 0 発汗は全く気にならず、日常生活に全く支障がない
- 1 発汗は我慢できるが、日常生活に時々支障がある（ときどきハンカチや衣服のすそで手をぬぐう）
- 2 発汗は我慢できるが、日常生活に時々支障がある（ときどき発汗が理由で手洗いをする）
- 3 発汗はほとんど我慢ができず、日常生活にひんぱんに支障がある（つねにハンカチを握りしめる、頻繁に手洗いをする）
- 4 発汗は我慢ができず、日常生活に常に支障がある。

㊦ 眼瞼下垂

- 0 なし
- 1 あるが毎日ではない
- 2 毎日起こるが持続的でない
- 3 常にある

㊦ リンパ浮腫

- 0 下腿の腫脹、浮腫はない
- 1 下腿の腫脹、浮腫があるが、正座はできる
- 2 下腿の腫脹、浮腫があり、正座ができない
- 3 皮膚潰瘍を生じたことがある、または蜂窩織炎の既往がある（1年以内）。
- 4 難治性（保存的治療に抵抗性）の皮膚潰瘍、あるいは反復する蜂窩織炎（1年以内に複数回）がある。

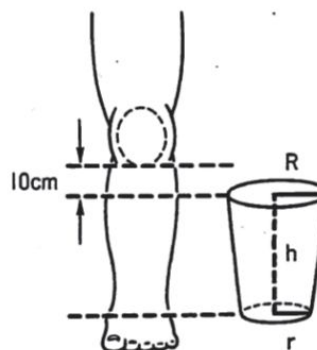
**Table-1 Evaluation of edema, I, Circumferences of the extremities**

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			

関節症状・関節可動域

伸展	右	_____度	
	左	_____度	
屈曲	右	_____度	
	左	_____度	
膝蓋跳動	右	あり・なし	
	左	あり・なし	
圧痛点	右	あり・なし	( )
	左	あり・なし	( )

骨膜性骨肥厚

右

- 0 : 骨膜性骨肥厚なし
- 1 : 骨膜性骨肥厚あり、肥厚部位の圧痛なし。
- 2 : 骨膜性骨肥厚?あり、肥厚部位の圧痛あり。
- 2 ♪: 症状 2 に加えて、骨膜内の石灰化像あり。
- 3 : 肥厚部位の自発痛、安静時痛あり。

左

- 0 : 骨膜性骨肥厚なし
- 1 : 骨膜性骨肥厚あり、肥厚部位の圧痛なし。
- 2 : 骨膜性骨肥厚?あり、肥厚部位の圧痛あり。
- 2 ♪: 症状 2 に加えて、骨膜内の石灰化像あり。
- 3 : 肥厚部位の自発痛、安静時痛あり。

関節症状

右

- 0 : 関節水腫なし、可動域制限なし。
- 1 : 関節水腫：あり、可動域制限なし。
- 2 : 関節水腫：あり、可動域制限あり。
- 2 ♪: 症状 2 の慢性的な(数ヶ月以上にわたる)持続・反復。
- 3 : 罹患関節の運動時痛あり。

左

- 0 : 関節水腫なし、可動域制限なし。
- 1 : 関節水腫：あり、可動域制限なし。
- 2 : 関節水腫：あり、可動域制限あり。
- 2 ♪: 症状 2 の慢性的な(数ヶ月以上にわたる)持続・反復。
- 3 : 罹患関節の運動時痛あり。



## ▣ 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、日中の 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ことができる。

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)。

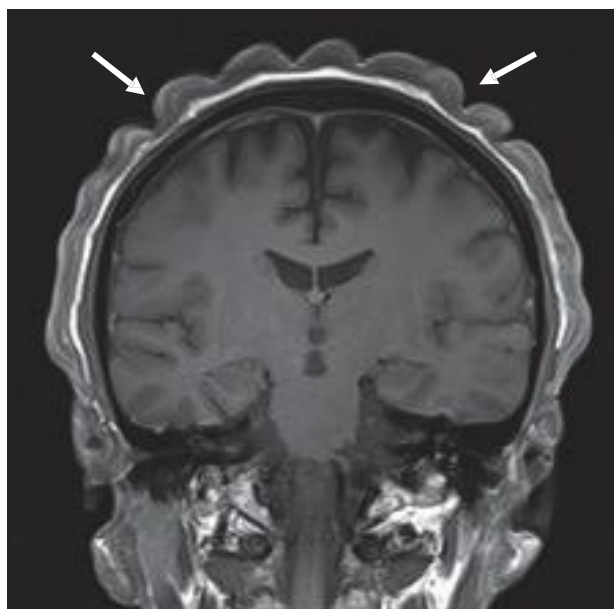


図 1A . 冠状断像 (T1 強調画像)

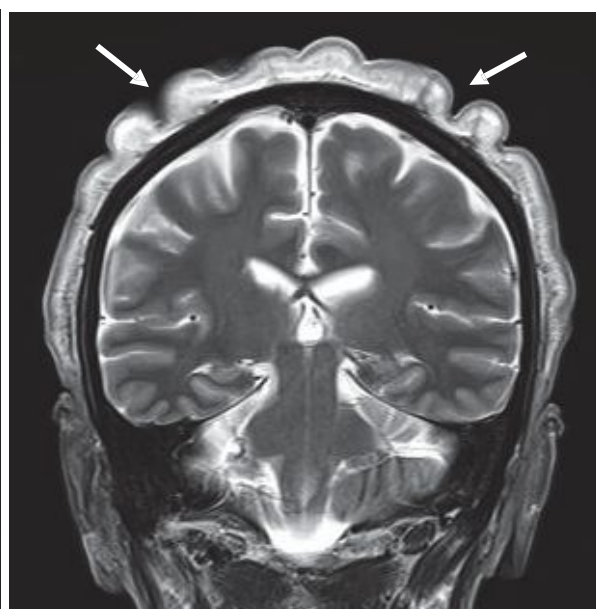


図 1B.冠状断像(T2 強調画像)

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)。

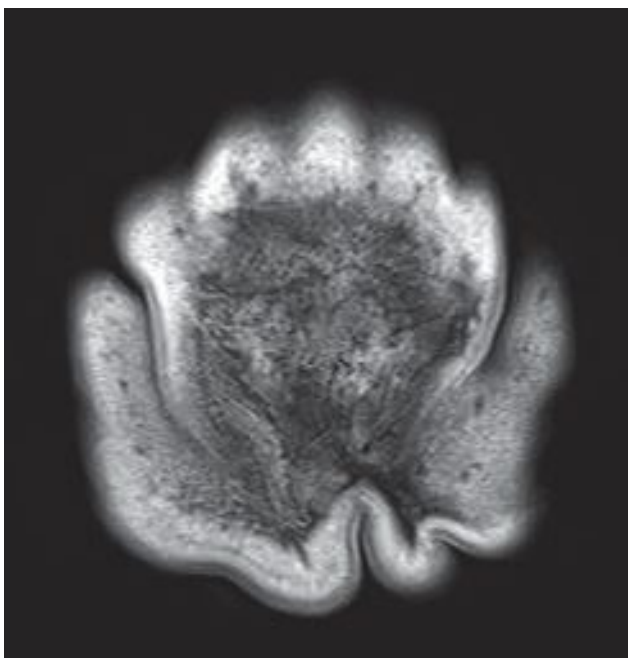


図 2.横断像 (T2 強調画像) しわは, 前後方向に伸びている。

#### 参考文献

- 1) Nakahigashi K, Otsuka A, Doi H, Tanaka S, Okajima Y, Niizeki H, Hirakiyama A, Miyachi Y, Kabashima K: Prostaglandin E2 Increase in pachydermoperiostosis without 15-hydroprostaglandin dehydrogenase mutations. *Acta Dermatol.* 2013; 93: 118-119
- 2) Doo JO, Jeong HP, Seung HK, Seon WH, Sung WP. Primary non-essential cutis verticis gyrate revealed with 3-D magnetic resonance imaging. *Acta Dermatol.* 2006; 86: 458-459
- 3) Okamoto K, Ito J, Tokiguchi S, Ishikawa K, Furusawa T, Sakai K. MRI in essential primary cutis verticis gyrate. *Neuroradiology.* 2001; 43: 841-844

(宮坂 実木子)

## FAQ3 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？

推奨文 少なくとも短期の症状の改善は良好である。再発は病勢と関連する可能性がある。

（推奨グレード C1）

## 根拠及び解説

手術治療についてのエビデンスレベル 5 以上の報告は無い。皮膚肥厚に起因する機能障害または醜形に対して手術を求める患者は、pachydermoperiostosis (PDP) 症状が重症な症例（年齢およそ 25 歳から 40 歳の男性）であることが多い。額、頬の深い皺 頭部のいわゆる脳回転状皮膚と眼瞼下垂症状の改善を目的とする。脳回転状皮膚に対する手術法を検索すると PDP ではなく母斑など他の原因によるものも含まれるため注意が必要である<sup>1)</sup>。PDP の皮膚肥厚は病理学的所見として、脂腺増殖、及び周囲の線維化、膠原線維間のムチン沈着が挙げられる<sup>2)</sup>。手術を計画する際、前額部では皮膚と前頭筋との癒着が強いこと、頭部では connective tissue septa が皮膚、帽状腱膜に固着していることが問題とされている<sup>3),4)</sup>。これらにより皮膚の伸展性が著しく阻害されることから、基本的な方針として皺の直接切除が勧められている<sup>4)</sup>。眼瞼下垂に対しては 上眼瞼余剰皮膚切除、瞼板を含む楔状全層切除、眼瞼挙筋の短縮が行われることが多い<sup>5)</sup>。重篤な合併症は報告されていない。多くの論文で手術後の再発を危惧しているが、経過観察期間は示されていないか 1 年ほどである。手術治療経過中に 3 月から 1 年で再発が見られたとする論文がある<sup>6)</sup>。長期の経過観察後の経過を示している論文は 2 論文<sup>7),8)</sup> 頬の手術を行ったものにおいて約 7 年の経過で頬の症状は再発しつつあるが 術前よりは改善を維持しているとされる<sup>7)</sup>。頬と頭部の手術を行ったものにおいて こちらも約 7 年の経過において 頬は再発が見られるが 頭部は再発が無かったとされるものである<sup>8)</sup>。ある程度年齢が進み症状が固定した時期のほうが 再発が遅い可能性があるかと推測されている<sup>8)</sup>。

（桑原 理充）

## 参考文献

- 1) Garden JM, Robinson JK. Essential primary cutis verticis gyrata. Treatment with the scalp reduction procedure. Arch Dermatol. 1984 Nov;120(11):1480-3. （文献レベル ）
- 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 Jul;42(7):710-4. （文献レベル ）
- 3) Abu-Jamra F, Cutis verticis gyrata. A report of a case secondary to acromegaly treated with plastic surgery and x-ray therapy. Am J Surg. 1966 ;111(2),274-277 （文献レベル ）
- 4) Harish V, Clarke F. Isolated cutis verticis gyrata of the glabella and nasal bridge: a case report and review of the literature. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2013 Oct;66(10):1421-3 （文献レ

ベル )

- 5) Ding J, Li B, Chen T, Hao L, Li D. Eyelid thickening and ptosis associated with pachydermoperiostosis: a case report and review of literature. *Aesthetic Plast Surg.* 2013 Apr;37(2):464-7. (文献レベル )
- 6) Pachydermoperiostosis の 1 例 : 平林 慎一, 吉村 浩太郎, 岡部 勝行, 他 : 形成外科 (0021-5228)32 巻 7 号 Page745-749(1989.07) (文献レベル )
- 7) 除皺術後の長期経過が得られた肥厚性皮膚骨膜症の 1 例 佐藤 顕光, 今井 啓道, 館 正弘 : 日本頭蓋顎顔面外科学会誌 29 巻 1 号 Page17-23(2013.03) (文献レベル )
- 8) 肥厚性皮膚骨膜症の 3 例 : 李 成姫 , 山脇 聖子, 西井 洋一, 藤高 淳平, 鈴木 茂彦 : 日本形成外科会誌. 2015;35 : 247-253 (文献レベル )

#### FAQ4 脱毛をきたすことがありますか ?

肥厚性皮膚骨膜症(PDP)患者が他の病因による種々の脱毛症を来すことはあり得るものの、PDP そのものによって脱毛症を来すことは考えにくい。しかしながら、見かけ上肥厚して進展された皮膚面では毛密度が減少してみえるために疎毛の様相を呈することとなる。組織学的には肥大した皮脂腺に毛包が圧排された像が観察され、これによって毛密度の減少が生じていると考えられる。もっとも PDP 患者が男性型脱毛症や円形脱毛症などをはじめとする脱毛症を偶発することも想定されるが、このときは前者では毛直径の 20%以上の多様性(明らかな軟毛が 20%以上存在する)、後者では切れ毛、黒点、漸減毛、黄色点、短軟毛などの所見をトリコスコーピー(スカルプダーモスコピー)にて観察することで鑑別が可能となる。肥大皮脂腺による毛包圧排の場合はこのような毛周期異常や毛幹破綻による所見を来さない。治療としてはミノキシジル外用液によって毛量の増加が期待できる。

(乾 重樹)

#### 参考文献

Inui S: Trichoscopy for common hair loss diseases: Algorithmic method for diagnosis. *J Dermatol* 38: 71-75, 2011.

## FAQ5 関節水腫はどうやって診断しますか？

膝蓋跳動を触知する。患者が臥位となり、膝を伸展して力を抜く。医師は患者の右側に立ち、左手で膝蓋骨の中枢（膝蓋上嚢）を圧迫して関節液を集めて関節内圧を高める。水袋の一角を握りしめると他の部分が緊満した状態になるのと同じである。関節液が貯まると関節包が膨らんで膝蓋骨が大腿骨から離れる。ここで膝蓋骨を右手指先で押すと大腿骨にぶつかる感触がある。関節液量が正常であれば膝蓋跳動は触れないので、この触知により水腫とその程度を判断するとよい。重度では検査と治療を兼ねて関節液を穿刺することがある。関節液の性状をさらに検査することも有用なときがある。変形性関節症や肥厚性皮膚骨膜炎の関節液は透明で淡い黄色だが、関節リウマチでは濁っていたり白い浮遊物を呈したりする。他の疾患では淡血性や膿を認めることもある。単純 X 線写真で関節液の貯留を疑うことは可能であるが、超音波検査や MRI の画像検査は極めて有効である。

（関 敦仁）

## 参考文献

皆川洋至：膝関節．超音波でわかる運動器疾患．メジカルビュー社，東京 pp229 - 286，2010.



## FAQ6 リンパ浮腫になることはありますか？

肥厚性皮膚骨膜炎の重症合併症として、リンパ浮腫がある。ただしその頻度は低く、既報告例では HPGD 変異を示した 1 例のみにとどまる<sup>1)</sup>。その症例は、両下腿の高度の腫脹と浮腫を認め、膝関節の屈曲制限があり、正座が困難であった。保存的治療に抵抗性の難治性皮膚潰瘍も伴い、1 年以内に複数回の反復する蜂窩織炎もみられた。従って、下記のリンパ浮腫の重症度に従えば、グレード 4 の重症のリンパ浮腫であった。日常的に車椅子による移動を余儀なくされている。

- 0 下腿の腫脹、浮腫はない
- 1 下腿の腫脹、浮腫があるが、正座はできる
- 2 下腿の腫脹、浮腫があり、正座ができない
- 3 皮膚潰瘍を生じたことがある、または蜂窩織炎の既往がある（1 年以内）
- 4 難治性（保存的治療に抵抗性）の皮膚潰瘍、あるいは反復する蜂窩織炎（1 年以内に複数回）がある。

リンパ浮腫が SLCO2A1 変異患者よりも HPGD 変異患者に多くみられるかは、現時点では不明である。またリンパ浮腫の機序に関しても不明であるが、皮膚の線維化に伴うリンパ管の障害による可能性が考えられる。

（戸倉 新樹）

## 参考文献

- 1) Nakazawa S, Niizeki H, Matsuda M, Nakabayashi K, Seki A, Mori T, Tokura Y. Involvement of prostaglandin E2 in the first Japanese case of pachydermoperiostosis with HPGD mutation and recalcitrant leg ulcer. J Dermatol Sci 2015;78(2):153-5.

## FAQ7 小腸潰瘍はどうやって診断しますか？

肥厚性皮膚骨膜炎に合併することのある非特異性多発性小腸潰瘍症は日本で推定患者数200名という希少疾患である。肥厚性皮膚骨膜炎は男性に多いが、非特異性多発性小腸潰瘍症は女性に多く認められる。最近、肥厚性皮膚骨膜炎と同一のプロスタグランジン輸送蛋白をコードするSLCO2A1遺伝子変異が原因であることが明らかになった。症状は若年から続く慢性貧血と低蛋白血症が特徴的です。小腸が狭窄すれば腸閉塞症状を呈することもあります。検査では採血検査、X線造影検査（小腸造影）、小腸内視鏡検査が診断に有用です。小腸に潰瘍を引き起こす疾患は多数ありますが、非特異性多発性小腸潰瘍症では内視鏡やX線造影検査で輪走ないし斜走する帯状の潰瘍が枝分かれ、あるいは融合しながら多発する特徴的な所見が認められる。鑑別すべき疾患としては腸結核、クローン病、NSAID起因性小腸潰瘍などが挙げられる。薬物療法は確立されておらず、中心静脈栄養法以外のあらゆる治療法に抵抗性を示す。対症療法として貧血については鉄剤の投与が行われる。

なお、非特異性多発性小腸潰瘍症の診断基準案については下記 web に公開されている。

<http://www.nanbyou.or.jp/entry/4315>

（久松 理一）

## 参考文献

- 1) 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 Genet. 2015;11: e1005581.

FAQ8 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？ 肥厚性皮膚骨膜炎に胃十二指腸潰瘍が合併することが知られている。さらに非特異性多発性小腸潰瘍症が合併することも明らかとなった。胃十二指腸潰瘍はしばしば若年発症で、PPIなどの通常の治療に抵抗性で、難治性胃十二指腸潰瘍として幽門側胃切除を施行されている患者も存在する。若年者の難治性胃十二指腸潰瘍でばち指を合併する場合は当該疾患を鑑別する必要がある。確定疾患には特徴的な臨床経過、胃十二指腸以外の小腸の検索、皮膚科医、整形外科医へのコンサルト（皮膚肥厚や骨膜肥厚などの検討）が必要である。小腸を含めた消化管病変は女性に多く、逆に肥厚性皮膚骨膜炎の典型的所見を呈さない場合でも消化器専門医へコンサルトすべきである。

（江崎 幹宏、久松 理一）

**FAQ9** 活動性の指標はありますか？

肥厚性皮膚骨膜炎では、原因遺伝子が発見される前から、患者には突然発熱したり、関節炎（熱感、腫脹）が出現したりすることが知られており、Case series では CRP や赤血球沈降速度（血沈）の亢進が知られていた。しかし、関節炎が生じれば 2 次的にそういった炎症の指標が動くのは当然と思われてきた。

原因遺伝子の発見後は、プロスタグランジン E2(PGE2)過剰症として、血清・血漿 PGE2、尿中 PGE2 を測定する論文がふえてきた。また、尿中 PG-M または PGE-MUM と呼ばれる PGE2 尿中代謝物の測定が潰瘍性大腸炎の活動性指標として開発され測定が可能である。今後こういった原因と関連した活動指標が検討されることが期待される。

（椋島 健治、新関 寛徳）

**FAQ10** 二次性肥大性骨関節症はどのように鑑別しますか？肥厚性皮膚骨膜炎の症状で

ある、ばち指や長管骨の骨膜性骨肥厚は様々な全身疾患（胸郭内の悪性腫瘍、感染症、心血管疾患、消化器疾患、内分泌疾患）に続発して見られることがあり、二次性肥大性骨関節症と呼ばれる（表 1）<sup>1)</sup>。ばち指や骨膜性骨肥厚から肥厚性皮膚骨膜炎を診断する際には、原因疾患を持つ二次性肥大性骨関節症を除外する必要がある。

ばち指や骨膜性骨肥厚の症状自体は特発性と二次性肥大性骨関節症の間で区別することはできない。しかし、二次性では特徴的な顔面皮膚や頭皮の肥厚、深い皺といった皮膚肥厚性変化が、特発性に比して軽度か、認められないことも多い。肺腫瘍に合併する肥大性骨関節症では骨痛の訴えが多いとされ、時にばち指の出現に先行することがある。

特に成人では重大な基礎疾患を合併している可能性が高いと考えられるので、十分な全身の検索を要する。これらの基礎疾患が否定されれば、遺伝子診断も組み合わせて判定を行う必要がある。近年、非特異性多発性小腸潰瘍が SLCO2A1 遺伝子変異と関連することが報告され<sup>2)</sup>、二次性肥大性骨関節症の原因疾患と考えられた消化管病変の一部が原病の症状である可能性も考慮すべきである。

（三森 経世）

## 参考文献

- 1) 三森経世：肥大性骨関節症の診断と治療。日本内科会誌 83:1943-1947, 1994
- 2) Umeno J, Hisamatsu T, Esaki M, et al: A Hereditary Enteropathy Caused by Mutations in the SLCO2A1 Gene, Encoding a Prostaglandin Transporter. PLoS Genet. 11(11):e1005581, 2015.

表 1 . 二次性肥大型骨関節症の原因疾患 (文献 1 より一部を改変)

---

<p>1 . 呼吸器疾患</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>原発性肺癌</li> <li>胸膜腫瘍</li> <li>縦隔腫瘍</li> <li>転移性胸腔内腫瘍</li> <li>肺膿瘍</li> <li>気管支拡張症</li> <li>慢性気管支炎</li> <li>ニューモシスチス肺炎</li> <li>間質性肺炎・肺線維症</li> <li>塵肺症</li> <li>肺結核症</li> <li>縦隔内ホジキン病</li> <li>サルコイドーシス</li> <li>嚢胞性線維症</li> </ul> <p>2 . 心血管疾患</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>チアノーゼを伴う先天性心疾患</li> <li>動脈管開存症</li> <li>感染性心内膜炎</li> <li>心横紋筋肉腫</li> <li>大動脈瘤</li> </ul>	<p>3 . 消化器疾患</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>潰瘍性大腸炎</li> <li>クローン病</li> <li>アメーバ性腸炎</li> <li>横隔膜下膿瘍</li> <li>特発性脂肪便</li> <li>スプルー</li> <li>小腸腫瘍</li> <li>多発性大腸ポリープ</li> <li>大腸腫瘍</li> <li>肝硬変</li> <li>肝腫瘍</li> <li>原発性細胆管性肝硬変</li> <li>二次性肝アミロイドーシス</li> <li>胆道閉塞症</li> </ul> <p>4 . 内分泌疾患</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>甲状腺切除術後</li> <li>甲状腺機能亢進症</li> <li>副甲状腺機能亢進症</li> </ul> <p>5 . その他</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>下剤常用者</li> <li>妊娠</li> </ul>
---	--

---

**FAQ11** 遺伝子診断は、合併症予測に有用ですか？

肥厚性皮膚骨膜症は、いわゆる常染色体劣性遺伝形式と呼ばれる遺伝病であり、*SLCO2A1* 遺伝子および *HPGD* 遺伝子の遺伝子診断により、確定診断ができる。我が国では *SLCO2A1* 遺伝子に変異を持つ症例が大部分を占めるが、常染色体劣性遺伝でありながら、圧倒的に男性例が多く、女性では 40 代に 3 主徴がすべてそろわずに発症する症例<sup>1)</sup>が報告されている。最近、女性患者が多い稀少疾患の非特異性多発性小腸潰瘍症の原因が、*SLCO2A1* 遺伝子変異であることが明らかとなり<sup>2)</sup>、症状における男女差が顕著である。この様に遺伝子変異以外の要因が大きく影響する疾患であり、多彩な合併症の発症についても、特定の遺伝子変異との相関は見つかっておらず、遺伝子診断から予測するにいたっていない。

(工藤 純)

**参考文献**

- 1) Niizeki H, Shiohama A, Sasaki T, Seki A, Kabashima K, Otsuka A, Takeshita M, Hirakiyama A, Okuyama T, Tanese K, Ishiko A, Amagai M, Kudoh J: The novel *SLCO2A1* heterozygous missense mutation p.E427K and nonsense mutation p.R603\* in a female patient with pachydermoperiostosis with an atypical phenotype. *Br J Dermatol.* 2014;170(5):1187-9.
- 2) 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 Genet.* 2015;11(11):e1005581

**FAQ12** 非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）は有効ですか？

肥厚性皮膚骨膜炎では、原因遺伝子が発見される前から、患者には突然発熱したり、関節炎（熱感、腫脹）が出現したりすることが知られており、Case series では CRP や赤血球沈降速度（血沈）の亢進とともに対症療法として解熱鎮痛目的で非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）の有効例が報告されてきた。しかしながら皮膚や骨変化の進行を止める治療としては認識されていなかった。

原因遺伝子の発見後は、プロスタグランジン E<sub>2</sub>(PGE<sub>2</sub>)過剰症として、血清・血漿 PGE<sub>2</sub>、尿中 PGE<sub>2</sub> を測定した論文が多数あるが、未だ治療後に減少したことを明確に示した論文は充分ではない。今後、活動性指標の普及とともに長期治療効果に関する論文が期待されている。Guda らは選択的 COX-2 阻害薬投与前後で PGE 代謝物濃度を測定し、薬剤の有効性について報告している。

（新関 寛徳）

**参考文献**

- 1) Guda K, Fink SP, Milne GL, Molyneaux N, Ravi L, Lewis SM, Dannenberg AJ, Montgomery CG, Zhang S, Willis J, Wiesner GL, Markowitz SD: Inactivating mutation in the prostaglandin transporter gene, SLCO2A1, associated with familial digital clubbing, colon neoplasia, and NSAID resistance. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2014;7(8):805-12.

## 「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

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
	椛島健治	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

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活動指標に関する研究

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 椋島健治 京都大学医学研究科 教授

**研究要旨** 肥厚性皮膚骨膜炎では原因遺伝子は2種類知られており、いずれもプロスタグランジン E 2 (PGE2)の分解に関する遺伝子である。機能喪失変異により分解が遅れ PGE2 過剰となることが病因と関連する。原因遺伝子が発見される前から、患者には突然発熱したり、関節炎（熱感、腫脹）が出現したりすることが知られており、Case series では CRP や赤血球沈降速度の亢進が知られていた。ところが関節炎に PGE2 が関連していることはあまり考察されてこなかった。今回、PGE2(血清、尿)、PGE 代謝物（PGE-M、尿）の測定系を確立した。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。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。今後このような検討が多くの症例で検討され、本症の多彩な症状との相関が検討されると期待される。

**A . 研究目的**

肥厚性皮膚骨膜炎は、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。

原因遺伝子は2種類知られておりいずれもプロスタグランジン E 2 (PGE2)の分解に関する遺伝子であり、機能喪失変異により分解が遅れ PGE2 過剰となることが病因と関連する。

原因遺伝子が発見される前から、患者には突然発熱したり、関節炎（熱感、腫脹）が出現したりすることが知られており、Case series では CRP や赤血球沈降速度の亢進が知られていた。しかし、関節炎が生じれば2次的にそういった炎症の指標が動くのは当然と思われてきたふしがある。

原因遺伝子の発見後は、PGE2 過剰症とし

て、血清・血漿 PGE2、尿中 PGE2 を測定する論文がふえてきた。

今回、新たな検査としてこれらの ELISA 法による測定と、尿中 PGE 代謝物(PGE-M)の放射線同位元素による方法を試みたので報告する。また、当該疾患と診断され、経過観察の途中に原因不明のリンパ浮腫が出現し、プレドニンが奏効した症例を経験した。投与量の増減とともに血中・尿中 PGE2 を経時的に測定する機会をえた。今後当該疾患の活動指標になる検査となりうるかを考察した。

**B . 研究方法** 対象は肥厚性皮膚骨膜炎と診断され、

SLCO2A1 または HPGD に変異が見つかった症例である。血液検体は、血清用スピッツに



分注し、直ちに遮光、30分以内に分離後、測定に使用するまで - 80 にて冷凍保存した。

測定には、Cayman社のPGE2, PGE-M測定キット<sup>1)</sup>を用いた。また、潰瘍性大腸炎の活動指標に開発されたラジオイムノアッセイキット<sup>2)</sup>(SRL社外注)と比較した。(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

今回、Cayman社のELISAキットとラジオイムノアッセイキット(SRL社外注)とを比較する機会を得た。双方はよく相関することがわかった(図1、相関係数0.7)

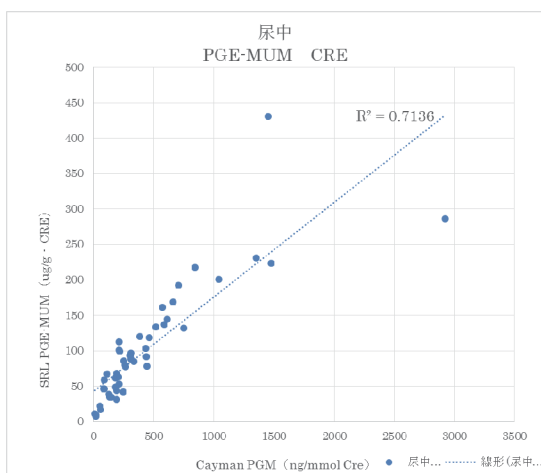


図1 Cayman PGMとSRL社PG-MUM測定値の比較

血中、尿中PGE2の活動指標としての鋭敏度を検討した1例を図2に示す。71歳女性例で、40代発症例である(文献<sup>3)</sup>と同一症

例)。関節痛がありCOX阻害薬を服用していた。2013年10月より突然両側下腿の浮腫が出現し、諸検査施行し、閉塞はなくブレドニゾロン(PSL)増量後の経過を示す。

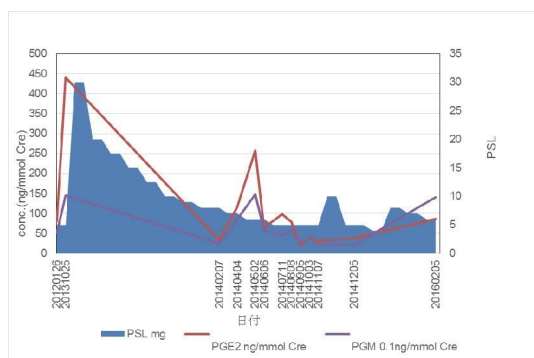


図2 ブレドニゾロン(PSL)投与とプロスタグランジン濃度の変移(PGE2: prostaglandin E2, PGM: prostaglandin E-metabolite)

### D. 考察

今回行った検討で、in houseで行っているELISA法同様、現在、全国どこからも外注できる検査法が使用可能であることがわかった。今後は急速に普及しうる検査法であると考えられる。

活動性指標であるが、1例だけであったが、症状出現とともに上昇したPGE2, PGE-Mが、PSL投与とともに減少したことがよくわかった。PSLによりPGE2減少の機序は不明であるが、活動指標としては悪くないと考えられる。機序については、プロスタグランジン輸送蛋白が欠損している状態でPSLにより細胞膜のPGE2透過性が変化し、細胞内にPGMがいることにより、PGE2分解酵素(15-PGDH)が働き、PGE-Mに変換される可能性を考えた。通常SLC02A1遺伝子異常では、PGE2だけでなくPGE-Mも上昇するが、PSL投与では両者が並行して増減して

いるからである。詳細については in vitro レベルでの検討結果を待ちたい。

#### 参考文献

- 1) Zhang Z, He JW, Fu WZ, Zhang CQ, Zhang ZL: Mutations in the SLC02A1 gene and primary hypertrophic osteoarthropathy: a clinical and biochemical characterization. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 May;98(5):E923-33.
- 2) Arai Y, Arihiro S, Matsuura T, Kato T, Matsuoka M, Saruta M, Mitsunaga M, Matsuura M, Fujiwara M, Okayasu I, Ito S, Tajiri H: Prostaglandin E-major urinary metabolite as a reliable surrogate marker for mucosal inflammation in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2014 ; 20:1208-16.
- 3) Niizeki H, Shiohama A, Sasaki T, Seki A, Kabashima K, Otsuka A, Takeshita M, Hirakiyama A, Okuyama T, Tanese K, Ishiko A, Amagai M, Kudoh J: The novel SLC02A1 heterozygous missense mutation p.E427K and nonsense mutation p.R603\* in a female patient with pachydermoperiostosis with an atypical phenotype. *Br J Dermatol* 2014;170(5):1187-9.

#### E . 結論

尿中 PGE<sub>2</sub>, PGE-M はともに PDP 活動指標として有用である。今後は症状ごとの検討も必要である。

#### 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

4. 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

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」

研究報告書 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

研究分担者（研究協力者） 久松理一 所属施設 杏林大学医学部第三内科学 教授 江崎  
幹宏 所属施設 九州大学大学院病態機能内科学 講師

研究要旨：非特異性多発性小腸潰瘍症は日本で確立された疾患概念で慢性の貧血、低アルブミン血症を呈する難治性の小腸潰瘍症である。血族結婚家系に多いことなどから遺伝因子の関与が疑われていたが、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 遺伝子変異を原因とした常染色体劣性遺伝病であることが判明した。SLC02A1 遺伝子はプロスタグランジン輸送蛋白をコードし、肥厚性皮膚骨膜炎の原因遺伝子としても報告されている。事実、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した。今回、非特異性多発性小腸潰瘍症の診断基準案が作成され、肥厚性皮膚骨膜炎との関係性の解明に役立つと考えられる。

A. 研究目的

非特異性多発性小腸潰瘍症の診断基準を作成し一般医家への啓もうと症例集積を行うことにより、肥厚性皮膚骨膜炎との関係性を明らかにする。

B. 研究方法

1) 非特異性多発性小腸潰瘍症患者における SLC02A1 変異の同定：患者およびその家系のエピゲノム解析および姉妹発症例での SLC02A1 遺伝子のダイレクトシーケンスにより解析した。小腸粘膜における同蛋白の発現は生検検体を用いた免疫染色法によって解析した。変異型 SLC02A1 蛋白の機能解析は HEK 細胞への強制発現系を用いて放射性同位元素でラベルしたプロスタグランジンの取り込み能で解析した。

2) 非特異性多発性小腸潰瘍症診断基準案の作成：日本医療研究開発機構委託研究開発費 難治性疾患実用化研究事業  
「難治性小腸潰瘍の診断法確立と病態解明に基づいた治療法探索」( 班長：松本主之 岩手医科

大学 消化器内科消化管分野 教授) と協力のもと作成された。

(倫理面への配慮) ゲノム検査を含めた解析は九州大学、慶應義塾

大学における倫理審査の承認を得たうえで行われ、患者個人情報 は厳重に管理され公開されない。 C .  
研究結果

1) 非特異性多発性小腸潰瘍症患者およびその家系のエピゲノム解析、ならびに姉妹発症例のゲノム解析の結果から非特異性多発性小腸潰瘍症がプロスタグランジン輸送蛋白をコードする SLC02A1 遺伝子変異による常染色体劣性遺伝であることが明らかとなった。SLC02A1 蛋白は主に小腸粘膜の血管内皮細胞に発現しており、最も頻度の高いエクソン7以下の欠損型変異では同部位での正常蛋白の発現は失われていた。さらに細胞株を用いた各変異型の機能解析の結果、患者に同定された変異型ではプロスタグランジン輸送能が低下していた ( PLoS Genetics 2015 Nov 5;11(11):e1005581 ) 。

2) 非特異性多発性小腸潰瘍症の診断基準案および重症度基準案が作成され web 公開された (<http://www.nanbyou.or.jp/entry/4315>) D . 考察 非特異性多発性小腸潰瘍症は慢性貧血と低アルブミン血症を呈する難治性小腸潰瘍症であり、日本には推定 200 人の患者が存在すると指定される希少難治疾患である。SLCO2A1 遺伝子変異による常染色体劣性遺伝と考えられるが、同遺伝子は日本人肥厚性皮膚骨膜炎の原因遺伝子としても報告されており、事実非特異性多発性小腸潰瘍症患者に肥厚性皮膚骨膜炎を合併する例(多くは男性患者)が認められた。しかし、一般に非特異性多発性小腸潰瘍症は女性に多く、肥厚性皮膚骨膜炎は男性に多いことから SLCO2A1 遺伝子以外の因子がそれぞれの表現型の発症に関与している可能性が示唆される。今回、非特異性多発性小腸潰瘍症の診断基準が作成されたことにより患者が集積され、肥厚性皮膚骨膜炎との合併率や疫学的相違が明らかになるとと思われる。

#### E . 結論

非特異性多発性小腸潰瘍症が SLCO2A1 遺伝子変異による常染色体劣性遺伝疾患であることが明らかになり診断基準案が作成され web 公開された。同遺伝子は肥厚性皮膚骨膜炎の原因遺伝子でもあり両疾患の併存例も確認された。

#### F . 健康危険情報

なし

#### G . 研究発表

##### 1. 論文発表

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.

##### 2. 学会発表

1) 緒方晴彦, 細江直樹, 長沼 誠, 金井隆典, 久松理一, 梁井俊一, 大塚和朗, 松本主之 非特異性多発性小腸潰瘍症の内視鏡像とアトラス作成の試み(進捗報告)日本医療研究開発機構委託研究開発費 難治性疾患実用化研究事業「難治性小腸潰瘍の診断法確立と病態解明に基づいた治療法探索」平成 27 年度第 2 回総会 2016 年 1 月

22 日 東京

2) 梅野淳嗣, 江崎幹宏, 久松理一, 河内修司, 青柳邦彦, 渡辺憲治, 松井敏幸, 八尾恒良, 松本主之 非特異性多発性小腸潰瘍症の臨床徴候について 日本医療研究開発機構委託研究開発費 難治性疾患実用化研究事業

「難治性小腸潰瘍の診断法確立と病態解明に基づいた治療法探索」平成 27 年度第 1 回総会 2016 年 1 月 22 日 東京

3) 久松理一, 島村克好, 金井隆典 SLCO2A1 免疫染色からみた“CEAS”診断の問題点 日本医療研究開発機構委託研究開発費 難治性疾患実用化研究事業「難治性小腸潰瘍の診断法確立と病態解明に基づいた治療法探索」平成 27 年度第 2 回総会 2016 年 1 月 22 日 東京

4) 久松理一, 島村克好, 金井隆典, 杉浦悠毅 質量分析法を用いた組織内代謝解析による小腸潰瘍症病態解明(進捗報告)日本医療研究開発機構委託研究開発費 難治性疾患実用化研究事業「難治性小腸潰瘍の診断法確立と病態解明に基づいた治療法探索」平成 27 年度第 2 回総会 2016 年 1 月 22 日 東京

5) 久松理一, 島村克好, 金井隆典, 高橋信一, 杉浦悠毅 質量分析法を用いた NSAIDs 起因性小腸潰瘍の小腸粘膜 PG 代謝物の網羅的解析による病態解明と今後の展望 シンポジウム 2 薬剤性小腸粘膜病変の病態と予防 第 53 回小腸研究会 2015 年 11 月 7 日 盛岡

6) 緒方晴彦, 細江直樹, 長沼 誠, 金井隆典, 久松理一, 梁井俊一, 松本主之 非特異性多発性小腸潰瘍症の内視鏡像とアトラス作成の試み 日本医療研究開発機構委託研究開発費 難治性疾患実用化研究事業「難治性小腸潰瘍の診断法確立と病態解明に基づいた治療法探索」平成 27 年度第 1 回総会 2015 年 7 月 24 日 東京

7) 梅野淳嗣, 江崎幹宏, 久松理一, 河内修司, 青柳邦彦, 渡辺憲治, 松井敏幸, 八尾恒, 松本主之 非特異性多発性小腸潰瘍症の尿中プロスタグランジン代謝産物濃度について 日本医療研究開発機構委託研究開発費 難治性疾患実用化研究事業「難治性小腸潰瘍の診断法確立と病態解明に基づいた治療法探索」平成 27 年度第 1 回総会 2015 年 7 月 24 日 東京

8) 久松理一, 島村克好, 金井隆典, 杉浦悠毅 質量分析法を用いた組織内代謝解析による小腸潰瘍症病態解明 日本医療研究開発機構委託研究開発費 難治性疾患実用化研究事業「難治性小腸潰瘍の診断法確立と病態解明に基づいた治療法探索」平成 27 年度第 1 回総会 2015 年 7 月 24 日 東京

#### H . 知的財産権の出願・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

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 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 -

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  
 協力者 藤本智子 東京医科歯科大学皮膚科学分野 非常勤講師 研究協  
 力者 宗次太吉 東京医科歯科大学皮膚科学分野 大学院生

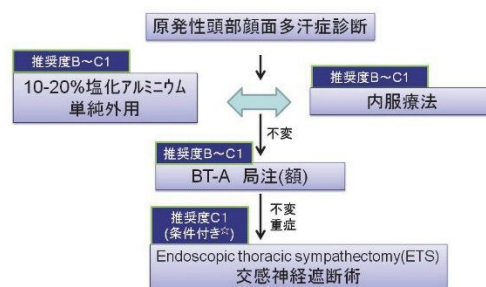
研究要旨 原発性局所多汗症は、局所性多汗症のうち基礎疾患がなく、手、足、腋窩、顔などの発汗過剰を認める疾患である。したがって肥厚性皮膚骨膜炎における多汗症も包括する。顔面以外の原発性局所多汗症の診療ガイドラインはすでに策定されている（田中智子ほか：原発性局所多汗症ガイドライン、日皮雑誌 120(8),1607,2010）が頭部・顔面多汗症をくわえた診療ガイドラインの策定が必要とされていた。今年度、多汗症診療ガイドライン改正作成委員会による新しいガイドラインを策定した。今年度、頭部・顔面多汗症を含めた診療ガイドラインを改正し日本皮膚科学会雑誌に掲載された。また多汗症に関する Q and A を作製して日本皮膚科学会ホームページに掲載準備中であり幅広く社会に認知されるように努力している。原発性局所多汗症の診療ガイドラインを策定されたことは現在まで無治療に近い状態で放置されていた（原発性多汗症患者の90%以上が医療機関への受診歴なし）現状を改善可能にした。重症原発性局所多汗症患者の労働生産性は48%も損失していることが報告されておりガイドライン策定による標準治療の一般化により社会の労働生産性も向上する。

A．研究目的 原発性局所多汗症は、局所性多汗症のうち基礎疾患がなく、手、足、腋窩、顔などの発汗過剰を認める疾患である。局所多汗症は多汗の症状により、患者は様々な精神的苦痛を受ける。その内容は仕事、勉強への悪影響、対人関係への支障をきたすなどであり、QOLを著しく低下させる疾患であるといえる。今年度、頭部・顔面多汗症のガイドラインを加え改正するためガイドライン委員会を開催した。

B．研究方法 診療ガイドライン作成（平成27年度）頭部・顔面多汗症診療ガイドライン作成する。特に治療指針はEBMを参考にしてアルゴリズムを作成する。今年度はガイドライン委員会にてさらに検証して頭部・顔面多汗症の治療指針を作成、広報する。

C．研究結果  
 ガイドライン委員にて治療アルゴリズムを改定した。塩化アルミニウムの単純/ODT(occlusive dressing technique)外用はまず全ての部位に対して第1選択にすることが推奨した(手掌、腋窩：推奨度B、足底：推奨度C1、頭部顔面多汗症 B~C1)。その効果は腋窩については単純外用で有効であるが、手掌については重症度に応じて、中等症~重症例についてはODT療法を行うなど外用方法を変える必要がでてくる。外

用という手軽さと、副作用としては刺激性皮膚炎があるものの、治療の休止やステロイド外用といったことで対応可能である。足底については過去の報告がわずかなため推奨度C1であるが、やはり第1選択の治療法であると考え。頭部顔面多汗症についても他に有効な治療があまりないため第1選択であるが、刺激皮膚炎や粘膜への貼付についての注意が必要である(図)。現在のところ、塩化アルミニウム溶液は病院での院内製剤として処方されており、外用薬の普及が望まれる。



※ この他に、外用療法として神経ブロック、レーザー療法(推奨度C1)、精神心理療法を用いてもよい(推奨度C1~C2)  
 ☆ 交感神経遮断術は重症、保存療法効果に期待せず本人の強い希望があること(推奨度C1~C2)  
 ※注、交感神経的にはリスクがあり、重篤な合併症としての代償性発汗は避けられないため、インフォームドコンセントを十分行う条件下に行うべきである。

図5 原発性頭部顔面多汗症における診療アルゴリズム

イオントフォレーシスは、手掌、足底には非常に有効な治療法であり、塩化アルミニウム外用療法と並んで推奨度Bで塩化アルミニウム外用療法と同じく第一治療法とし

た。簡便かつ保険適用となっている治療でもあり、機器の普及が今後望まれる。

第2選択の治療法は腋窩、手掌、足底、頭部顔面多汗症全てにA型ボツリヌス毒素(BT-A)の局注療法である。ボツリヌス毒素局注療法は、腋窩に対して国内外で非常に推奨度の高い治療であり、本邦においても2012年11月より重度腋窩多汗症に対して保険適用となったため、今回のガイドラインにおいて推奨度Bとした。ただ、手掌、足底、頭部顔面に対しては、欧米でも保険適用にはなっていない。その理由として、施術の際の疼痛コントロール法、重症度に応じた投与単位数に決まった見解がまだ十分統一されていないことが挙げられる。この背景を踏まえ、アルゴリズムには推奨度C1とした(図)。

第3選択療法は、可逆的な治療を試したが治療に難渋し、かつ十分な説明のもと患者本人の強い希望がある手掌多汗症に限り、条件付きで推奨度Bとした。ETSが有効であるとEBMに優れた文献が少なく、代償性発汗をはじめとした合併症の存在も無視できない背景を加味し、遮断部位のT2を避けることを条件として欄外に記載した。また、腋窩に対するETSは有効であるものの、外用療法やBT-Aの可逆的治療でもコントロールが比較的望めることから、あえて強くは勧めないという点を加味して欄外への記載、かつ推奨度C1とした。顔面に対しては、ETSはT2領域の切断が必要であり、重篤な合併症としての代償性発汗は避けられないため、十分なインフォームドコンセントは必須である。そのため、重度の症例で条件付きの推奨度C1とした(図)。

神経ブロック、レーザー療法、内服療法、精神(心理)療法については、いずれもエビデンスレベルがやや低い、神経ブロック、レーザー療法は推奨度C1、主体的な治療法にはならないが患者にとって侵襲が低いことから内服療法、精神(心理)療法については推奨度C1~C2とした。特に、頭部顔面多汗症に対しての内服療法は、他に治療選択肢が少ない点も踏まえ、推奨度B~C1の第1選択とした(図)。

D. 考察 今回のガイドラインでは腋窩多汗症に対し

て保険診療が可能になったA型ボツリヌス毒素局注療法と、頭部顔面多汗症への治療について加筆した。しかしながら重度の掌蹠多汗症や、頭部顔面多汗で非常に困っている患者は多く、今後新しい治療が開発されることを期待する。

E. 結論 多汗症診療ガイドラインの改定による標準治療が一般化し多汗症の治療レベルが向上する。

F. 健康危険情報

特になし G. 研究

発表 論文発表

1、藤本 智子,横関 博雄. 原発性手掌多汗症に対する長期50%塩化アルミニウム外用剤使用の効果と副作用の検討(原著論文)

Journal of Environmental Dermatology and Cutaneous Allergology (1882-0123)9巻4号 Page238-242(2015.10)

2、藤本 智子, 横関 博雄, 片山 一郎, 金田 眞理, 室田 浩之, 田村 直俊, 菅野 範英, 吉岡 洋, 玉田 康彦, 四宮 滋子, 岩瀬 敏, 犬飼 洋子, 原発性局所多汗症診療ガイドライン策定委員会: 日本皮膚科学会ガイドライン 原発性局所多汗症診療ガイドライン 2015年改訂版、日本皮膚科学会雑誌 125巻7号 Page1379-1400,2015

学会発表

1、加藤 恒平, 横関 博雄, 西澤 綾, 須川 佳彦, 近江 雅人: 光コヒーレンストモグラフィを用いた多汗症患者、健常者における発汗動態の解析. 第114回日本皮膚科学会総会 2015年5月30日 横浜市

H. 知的所有権の出願・登録状態

1、特許所得

特になし

2、実用新案登録

特になし

3、その他

特になし