

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 2 8 年度

・ 総括研究報告書

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 横関博雄 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科皮膚科学  
研究分担者 石河 晃 東邦大学医学部皮膚科学  
研究分担者 戸倉新樹 浜松医科大学医学部皮膚科学  
研究分担者 椋島健治 京都大学大学院医学研究科皮膚科学  
研究分担者 種瀬啓士 慶應義塾大学医学部  
研究分担者 関 敦仁 国立成育医療研究センター整形外科  
研究分担者 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  
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  
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  
研究分担者 三森経世 京都大学大学院医学研究科臨床免疫学  
研究分担者 久松理一 杏林大学医学部第三内科（消化器内科学）  
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  
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 堀川玲子 国立成育医療研究センター内分泌・代謝科  
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  
研究分担者 大田えりか 聖路加国際大学大学院看護学研究科  
研究分担者 井上永介 国立成育医療研究センター臨床研究開発センターデータ管理部  
生物統計室

**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主徴とする稀な遺伝性疾患である。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。しかし患者の多彩な合併症や重症度によるQOLや治療法に関するエビデンスは極めて少ない。そこで当該研究課題では、診療の均てん化と重症度判定に関して診療技術を向上し、診療ガイドライン策定を目指している。2年目である当該年度では、

1) 全国調査(1次)による患者数把握、2) 診断および活動性評価技術の向上: プロスタグランジンE2濃度(血中、尿中)、代謝物(尿中)濃度測定、皮膚肥厚部位生検組織の検討(組織像と肥満細胞浸潤)、頭部脳回転状皮膚のMRI冠状断による定量化、掌蹠多汗症の定量化、3) 「非ステロイド性抗炎症薬の効果」「眼瞼下垂を併存する患者に対する外科的介入の効果」について系統レビューを行った。このような活動により診療の均てん化がすすむことが期待され、最終年度の診療ガイドライン策定に備えている。

#### A. 研究目的

肥厚性皮膚骨膜炎は、三主徴による診断概念が確立されたものの、原因のみならず多岐にわたる合併症の全貌は長らく不明であった。2008年のHPGD、2011年のSLCO2A1遺伝子という2つの責任遺伝子の発見により、Prostaglandin E2(PGE2)の過剰が病態に関与することが明らかになってきた。遺伝子診断が可能になり、家族歴のない症例においても2次性肥大性骨関節症との鑑別が明確になり、次第に重篤な合併症も一義的な原因で説明できるようになった。そ

れと同時に、遺伝子診断により早期発見が可能になり、不全型症例の診断が正確に行えるようになった。その結果不全型と完全型は原因遺伝子の違いではなく、変異の部位と関連した疾患の進行速度の違いであることが次第に明らかになりつつある(Sasaki et al. 2012; Niizeki et al. 2014)。したがって、遺伝子診断による早期発見が早期進行阻止につながる可能性も期待される。

しかし、その一方で遺伝子型と表現型の関係については未だ明らかでない部分が多く、患者間で、合併症の違いがある機序も

不明である。早期発見にいたっても合併症の予想ができなければ治療や予防ができないのと同じで、早期の意味が無意味となっている。一方で、不明確な理由は、各患者の診療科が患者間で様々（皮膚科や整形外科を必ず受診するとは限らない）であるためであり、発症年齢（個々の合併症に好発年齢があるため）個々の合併症が十分に記載されていないのが現状である。

各患者において、進行に伴う正確な合併症の記載をすることにより、合併症ごとに好発年齢を明らかにできる可能性がある。診療ガイドラインを作製することにより、診断の技術が向上、均てん化し、観察しうる患者数がふえ、臨床治験のとり組みへの機会が増すことになる。重症度判定の策定は、定期観察の診療技術を向上し、臨床治験での主要および副次評価項目の設定に役立つ。

## B . 研究方法

### 1 ) 全国(1次)調査

本調査は、「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル」に準拠して実施された。公益社団法人日本整形外科学会HP（[https://www.joa.or.jp/search\\_doctor.html](https://www.joa.or.jp/search_doctor.html)）より日本整形外科学会認定リウマチ医名簿より6名おきに選択し501名に調査依頼状と返信用はがきを郵送した。

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 ) 系統的レビューの実施方法は2つとも同じである。Cochrane Library、CINAHL、EMBASE、MEDLINE、PubMedの5つのデータベースを用いて検索を行った（2016年2月27日）。収集した文献に関して、2名が独立してスクリーニングを行い、下記の包含基準に基づいて文献のスクリーニングを行った。

原発性肥大型骨関節症患者への非ステロイド性抗炎症薬の効果に関するレビュー

Patient : PHO患者

Intervention : 非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs)

Control : 制限なし

Outcome : 関節痛や関節炎の症状

Study design : 全ての臨床研究

肥厚性皮膚骨膜炎と眼瞼下垂を併存する患者に対する外科的介入の効果に関するレビュー

Patient : 眼瞼下垂を併発するPDP患者

Intervention : 外科的治療

Control : 保存治療

Outcome : 外観、視野、眼瞼開口部の幅

Study design : 全ての臨床研究

特定された研究に関して、研究結果のデータ抽出を行い、ナラティブ統合の方法を用いて結果をまとめた。またQuality Assessment Tool for Case Series Studies (NIH)を用いて各研究の評価を行った。本レビューは、PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses)チェックリストに従って実施した。

### (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 )今年度の目標は、1 )全国調査(1次)、2 )診断および重症度判定技術向上の検討、そして3年計画の3 )診療ガイドライン策定のための系統レビューである。

1 )全国調査(1次)(全員) : 今回で4回目になる。今回は整形外科リウマチ認定医勤務病院への調査を行った。501施設に送付し214施設より回答があったが患者申告は0名であった。予定していた2次調査はそのため対象を変更し、「非特異性多発性小腸潰瘍症」研究班との共同で、遺伝子診断等で患者通院が確認されている施設を対象とする予定である。

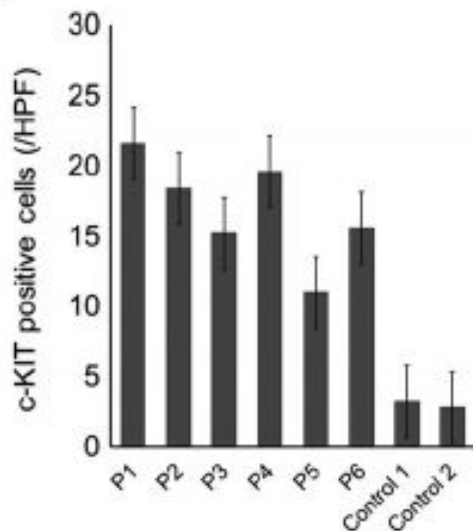
2 )診断および重症度判定技術向上の検討(石河、種瀬、椛島、野村、宮坂、久松、江崎、新井、横関) :

皮膚肥厚組織の検討において真皮の浮腫、ムチン沈着、部分的な弾力線維の変性は比較的早期から見られ、皮膚肥厚が重症になるにつれ線維化と脂腺増殖が強くなる傾向が明らかにな

った。また、肥満細胞はコントロール群と比べ3～8倍に増加していた(図1)。

図1. 400倍視野における肥満細胞数

(f)



PGE2 とその代謝物測定についてアセトアミノフェンを投与した患者において測定した。

完全型の確定診断に不可欠な頭部脳回転状皮膚の診断では MR 画像が有用なことも示され、定量化も可能なので活動性の指標や治療効果判定への応用が期待される。

皮膚の肥厚は、前額部、頭頂部、後頭部いずれにおいても、PDP6 例(皮膚厚 7-11mm 厚)は、コントロール群(5-7mm 厚)より肥厚していた。

非特異性多発性小腸潰瘍症については、SLCO2A1 遺伝子診断が行われた上で、当該疾患の合併の有無を検討する体制が確立されつつある。来年度は全国調査(2次)において詳細を検討予定である。

掌蹠多汗症は当該疾患患者の3割以上に出現する合併症である。発汗量の測定はスキノス SMN-1000 を用いた他覚的検査法(換気カプセル法)により測定可能になり、原発性多汗症の治療効果が確認され、当該疾患の治療効果判定にも応用が期待された。

3) 系統レビュー(大田): 今年度は、「非ステロイド性抗炎症薬の効果」「眼瞼下垂に対する外科的治療」についてまとめた。次年度にかけて骨関節症に対する bisphosphonate の効果、steroid 薬全身投与の

有効性を検討中である。

#### 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、皮膚肥厚や頭部脳回転状皮膚は定量化が困難であり、診療の均てん化が困難であった。血中尿中 PGE2 と代謝物の測定は昨年度の結果とあわせて活動性指標とな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症」が加わりアトラスの作成により診療の均てん化が期待される。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量と質の向上が期待される。

今年度は皮膚肥厚の病理所見において肥満細胞の浸潤という新たな所見を発見し報告した。診断特異性が向上しただけでなく、病態との関連や皮膚外症状(合併症)の病態解明を介して治療法への発展が期待される。

#### E. 結論

1) 第4回全国調査(1次)を施行した。

2) 血中尿中 PGE2 と代謝物の測定、皮膚肥厚の病理組織、頭部 MRI による頭部脳回転状皮膚(頭部の皮膚肥厚)の定量化、発汗量の定量化を検討し、重症度、治療効果への応用の可能性を示した。

3) 2項目の系統レビューを行った。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表(平成27年度)

1. 論文発表

杉本 佐江子, 佐田 憲映, 新関 寛徳, 中林 一彦, 岩月 啓氏: 【遺伝子検索を行った皮膚病】 <臨床例>SLCO2A1 遺伝子ヘテロ複合型変異が同定された肥厚性皮膚骨膜炎. 皮膚病診療 2016; 38:813-816(2016.08)

Nakazawa S, Mori T, Niizeki H, Nakabayashi K, Tokura Y: Complete type of pachydermoperiostosis with a novel mutation c.510G>A of the SLCO2A1 gene. J Dermatol, in press.

Tanese K, Niizeki H, Seki A, Nakabayashi K, Nakazawa S, Tokura Y, Kawashima Y, Kubo A, Ishiko A: Infiltration of mast cells in pachydermia of pachydermoperiostosis. J Dermatol, in press.

## 2 . 学会発表

Niizeki H, Matsuda M, Nakabayashi K, Seki A, Miyasaka M, Matsuo T, Inui S, Yoshida K, Hata K, Okuyama T: A missense mutation of the *SLCO2A1* gene underlies a complete type of pachydermoperiostosis in 3 Japanese families. The 13th International Congress of Human Genetics, Kyoto, April 3-7, 2016

## 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