

## 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
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	井上永介	聖マリアンナ医科大学・医学部（医学教育文化部門（医学情報学））・教授

#### 研究要旨

肥厚性皮膚骨膜炎（Pachydermoperiostosis, PDP）の臨床分類は経過、予後、遺伝形式を反映するものではないため、新しい臨床分類の確立が望まれている。遺伝子変異と多様な合併症との関係（Genotype-Phenotype correlation）を明らかにするため、全国調査により患者登録と患者調査票による臨床情報を蓄積してきた。今年度は、1）非特性多発性小腸潰瘍症（CNSU）に着目し、同疾患研究班の協力の下、すでに遺伝子変異が同定されている症例について、PDP およびその合併症の発症状況の調査を立案、2）皮膚肥厚病理組織において肥満細胞が浸潤していることを発見、3）初期型（3主徴が揃わない症例の診断）に皮膚生検病理が有用であることを示した。

今後は以上の成果のもと、遺伝子診断との組み合わせによりこれまで不十分であった10代での確定診断が期待される。

#### 研究協力者：

野村尚史（京都大学医学部皮膚科）  
中澤慎介（浜松医科大学皮膚科学）  
乾 重樹（大阪大学大学院医学系研究科皮膚科学）  
江崎幹宏（九州大学大学院医学研究院病態機能内科学）  
奥山虎之（国立成育医療研究センター臨床検査部）  
武井修治（鹿児島大学医学部保健学科）

吉田和恵（国立成育医療研究センター皮膚科）

田中 諒（国立成育医療研究センター皮膚科）  
宮迫さおり（国立成育医療研究センター皮膚科）  
中林一彦（国立成育医療研究センター周産期病態部）  
鳴海覚志（国立成育医療研究センター研究所分子内分泌研究部）

#### A．研究目的

肥厚性皮膚骨膜炎 (Pachydermoperiostosis, PDP) は、1935年にTouraineが提唱した3主徴による確定診断、臨床分類が現在においても用いられている。すなわち、ばち指、骨膜性骨膜炎、皮膚肥厚(頭部脳回転状皮膚を含む)を「完全型」、において頭部脳回転状皮膚を含まない症例を「不全型」、骨膜性骨膜炎がはっきりしない症例を「初期型」と呼んでいる。この分類は経過、予後、遺伝形式を反映するものではないため、新しい臨床分類の確立が望まれている。

我々が発見した原因遺伝子 SLC02A1 を含め2つの原因遺伝子の発見により、病因に関してプロスタグランジン(PG)過剰症であることが知られている。しかし、いまだ遺伝子変異と多様な合併症との関係

(Genotype-Phenotype correlation)は明らかではない。前年度は全国調査(1次)を実施したが、整形外科領域からは患者の報告はなかった。

本年度は1)非特性多発性小腸潰瘍症(CNSU)に着目し、同疾患研究班の協力の下、すでに遺伝子変異が同定されている症例について、PDPおよびその合併症の発症状況の調査を立案、2)皮膚肥厚病理組織において新たな所見を発見、3)初期型の診断に皮膚生検病理が有用であることを示した。

## B. 研究方法

- 1)非特性多発性小腸潰瘍症(CNSU)患者へのアンケート調査：国立成育医療研究センターより CNSU 患者主治医へ患者調査票を送付する。主治医リストは、CNSU 遺伝子診断実施施設である九州大学医学部より供与される。2つの機関での倫理審査承認後に実施される予定である。
- 2)皮膚病理組織検査：通常皮膚生検を実施した組織について、H&E染色、Elastica van Gieson 染色、Alucian Blue 染色、CD117(c-Kit)染色を行い、検討した。
- 3)遺伝子診断：かた通り Sanger 法にて、SLC02A1 遺伝子変異検索を行い、変異が検出されなかった症例は HPGD 遺伝子変異を検討した。

### (倫理面への配慮)

患者個人情報削除し、匿名化した。CNSU 患者アンケート実施前に国立成育医療研究センターおよび九州大学医学部において倫理審査を実施する。

## C. 研究結果

- 1)非特性多発性小腸潰瘍症(CNSU)患者へのアンケート調査：現在倫理審査申請中であり、審査承認後ただちに実施開始する。
- 2)皮膚肥厚病理組織における皮膚病変における病理所見の解析：前額部の正常皮膚と比較して、検討を行った肥厚皮膚の標本では、真皮の浮腫、ムチンの沈着、弾性線維の変性、線維化、脂腺の増生、肥満細胞の浸潤がいずれの症例においても認められた。初期病変においては浮腫やムチンの沈着が強い傾向があり、病期の進行に伴って、弾性線維の変性、線維化、脂腺の増生の所見がめだつ傾向が認められた。また、真皮の浮腫が強い部位ではより多くの肥満細胞が浸潤している傾向が認められた。
- 3)初期型と診断した症例の検討：3主徴が揃わない段階では、確定診断にいたらないが、皮膚生検をおこなうことにより軽微な変化をとらえることができた。

## D. 考察

- 1)非特性多発性小腸潰瘍症(CNSU)患者へのアンケート調査：倫理審査の承認を待ち、実施に移る予定である。アンケートの結果、CNSU、PDPの発症年齢、頻度の高い合併症などの特徴が明らかになれば、両者が互いに早期発見、予後マーカーとなりうるであろう。
- 2)皮膚肥厚病理組織における皮膚病変における病理所見の解析：真皮浮腫部位にみられる肥満細胞浸潤は、本症における線維化の貴女を考える上で重要である。また、他の疾患での検討(真皮浮腫を生じる疾患での肥満細胞浸潤)は検討していないので、特異マーカーとなるかは今後の課題である。
- 3)初期型と診断した症例の検討：今まで、皮膚肥厚がみられない疾患は肥大性骨関節症という診断を用いる傾向にあったが、特発性と2次性との鑑別が困難であった。今後、皮膚肥厚や骨膜炎が明らかでない症例においても前額部の皮膚生検をすることで確定診断に近づくことができる可能性が示された。

## E. 結論

- 1)非特性多発性小腸潰瘍症(CNSU)患者へのアンケート調査：来年度も継続予定である。

2)皮膚肥厚病理組織における肥満細胞浸潤の検討:新しい疾患マーカーの可能性を示唆しており、皮膚生検の臨床的意義をさらに高めることができた。

3)3主徴が揃わない症例、特に皮膚肥厚が外観上はつきりしない症例でも皮膚生検により診断に近づける可能性が示唆された。

今後は以上の成果のもと、遺伝子診断との組み合わせによりこれまで不十分であった10代での確定診断が期待される。

## 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

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. 2017;44:1320-1321.

新関寛徳:【押さえておきたい新しい指定難病】肥厚性皮膚骨膜症(疾病番号165). [Derma](#). 257:63-72(2017.05)

新関寛徳:【非特異性多発性小腸潰瘍症/CEAS-遺伝子異常と類縁疾患】非特異性多発性小腸潰瘍症/CEASの消化管外病変肥厚性皮膚骨膜症(解説/特集). [胃と腸](#)

52(11):1445-1452(2017.10)

Shakya P, Pokhrel KN, Mlunde LB, Tan S, Ota E, Niizeki H: Effectiveness of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs among patients with Primary Hypertrophic Osteoarthropathy: a systematic review. J Dermatol Sci, 2018; 90(1):21-26.

### 2. 学会発表

大岩智大、野村尚史、新関寛徳、中林一彦、椋島健治:当科で経験した腹部症状を伴う肥厚性皮膚骨膜症の3例、第450回日本皮膚科学会京滋地方会、京都、2017年6月10日

畠中 美帆、吉田和恵、関 敦仁、新井勝大、和田芳雅、種瀬啓士、新関寛徳:中学生で診断し得た肥厚性皮膚骨膜症の2例、第877回日本皮膚科学会東京地方会、東京、2018年1月20日

## 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