

**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合併症発生状況の解析（重症度分類の検討に向けて）

| | | |
|-------|-------|---|
| 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

本研究においては、本年度は予後因子、重症度分類に重要な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した。調査の目的は、CNSUにおけるPDP発症頻度および遺伝子型との関連を調査することである。国立成育医療研究センターおよび九州大学医学部（CNSUにおける遺伝子診断実施施設）において倫理審査承認を受ける予定である。現在、国立成育医療研究センターにおいて倫理審査承認済みとなり、九州大学での倫理審査準備中である。今回の調査により特定の遺伝子変異により小腸病変とPDPの両方が生じるのか、あるいは遺伝子変異との相関はないのかは、今後の治療法開発のみならず、発症予測に重要であり、成果が期待される。

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

肥厚性皮膚骨膜症 (Pachydermoperiostosis, PDP) は、1935 年に Touraine が提唱した疾患分類が現在に至っても用いられているが、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。

本年度は予後因子、重症度分類に重要な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した。調査の目的は、CNSU における PDP 発症頻度および遺伝子型との関連を調査することである。

B . 研究方法

肥厚性皮膚骨膜症患者において遺伝子診断を行う際にすでに行っている患者調査票を、CNSU 患者の主治医に送付し、患者調査票に記入し、回答していただく。

(倫理面への配慮)

標本は全て匿名化し、患者の個人情報とは切り離して遺伝子診断を行う。実施にあたり、国立成育医療研究センターおよび九州大学医学部 (CNSU における遺伝子診断実施施設) において倫理審査承認を受ける予定である。

C . 研究結果

現在、国立成育医療研究センターにおいて倫理審査承認済みとなり、九州大学での倫理審査準備中である。

D . 考察

肥厚性皮膚骨膜症は先天的素因により血中および組織中のプロスタグランジン E2 (PGE2) が上昇することが知られている。しかし、PGE2 の上昇が皮膚の肥厚のみならず、関節や消化管に及ぼす直接の影響は不明である。今回の調査により特定の遺伝子変異により小腸病変と PDP の両方が生じるのか、あるいは遺伝子変異との相関はない

のかは、今後の治療法開発のみならず、発症予測に重要であり、成果が期待される。

E . 結論

肥厚性皮膚骨膜症と非特性多発性小腸潰瘍症との関係につき患者調査の準備を進めた。

F . 健康危険情報

特になし

G . 研究発表

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、椛島健治: 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