

## 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

### 総合研究報告書

#### 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(指定難病165)は三主徴による診断概念が確立されたものの、治療法も確立されていない。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、合併症に違いがある理由も不明確である。以上を踏まえ、当該研究班の目的は、1) 診療内容の均てん化（診断技術の標準化）、2) 患者集積、3) 診療ガイドラインの策定とした。

それぞれの目的ごとに、以下の検討を行った：1) 1) については、診断基準、重症度判定、患者調査票、プロスタグランジンE2濃度測定、皮膚病理、頭部脳回転状皮膚の画像診断、遺伝子検査。

2) については、全国調査、遺伝子検査。

3) については、7) 発汗異常症の診断基準策定・QOL 調査：非特異性多発性小腸潰瘍症診断基準案の作成：、系統レビューの実施、である。

1) では、診断基準・重症度判定につき、日本皮膚科学会、日本整形外科学会、日本リウマチ学会の承認を得た。患者調査票の改訂を行った。

2) では、全国調査を行ったが、整形外科（リウマチ専門）では患者の診療をしているという回答はなかった。そこで、実際に合併症のひとつである非特異性多発性小腸潰瘍症の遺伝子診断を行っている九州大学医学部（および同症研究班）の協力のもと、患者アンケート調査を準備中である。遺伝子検査は通算31例を涉猟した。

3) ではクリニカルクエスションのひとつである、「原発性肥大性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」を行い、有効性について論文が出版された。

以上の成果を元に新しい研究班のもと、小腸潰瘍症のアンケート調査実施および診療ガイドラインの完成を急ぎたい。

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(**指定難病165**)は三主徴による診断概念が確立されたものの、治療法も確立されていない。予防や進行の阻止もできないまま放置される患者が多く、原因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、家族歴のない症例においても早期に(10代で)確定診断可能になった。2次性肥大型骨関節症との鑑別が明確になり、重篤な合併症が1次性であることも明らかになった。完全型、不全型といった臨床亜型の違いも原因遺伝子の違いによるのではなく、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ことも期待される。

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、合併症に違いがある理由も不明確である。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、専門以外の合併症が十分に記載されていないのが現状である。

現在の重症度評価は、遺伝子診断が可能になる前に行った全国調査と当時の文献調査より策定した。しかし上記の問題点を踏まえ、診療の均てん化と遺伝子診断を含め

た確定診断の方法が均一な患者集団における重症度判定の策定が望ましい。

そこで各患者において、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。診断の技術が向上かつ均てん化し、観察しうる患者数がふえることでCQが絞り込まれ診療ガイドラインの作成がなされ、臨床治験のとりくみへの機会が増すことになる。

以上を踏まえ、当該研究班の目的は、1) 診療内容の均てん化(診断技術の標準化)、2) 患者集積、3) 診療ガイドラインの策定とした。

## B．研究方法

1) **患者調査票の改訂**:平成22年~平成24年度の研究班において策定した患者調査票を班員でレビューし、改訂した。

2) **全国調査**:整形外科(全国調査1次):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ホームページより日本整形外科学会認定リウマチ医名簿よりランダムに501名に調査依頼状と返信用はがきを郵送した。

非特異性多発性小腸潰瘍症(CNSU)患者へのアンケート調査は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。

3) **プロスタグランジン E2 濃度測定**: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。

4) **皮膚病理、免疫染色**:PDP患者の肥厚皮膚の病理組織標本を集積し、すでに知られている主要な病理所見である、真皮の浮腫、真皮のムチン沈着、真皮の弾性線維の変性、真皮の線維化、真皮内の肥満細胞浸潤、脂腺の過形成の程度を、病期毎に解析した。

5) **頭部脳回転状皮膚の画像診断**:対象は、頭部MRIを撮像したPDP6例(男性、20-47歳、平均29歳)である。検討項目は、1)皮

膚の肥厚の程度についてコントロール群と比較, 2)CVGの有無, 3)頭頂部のCVGの皮膚の凹凸と前額部しわの重症度と比較, 4)プロスタグランジン合成阻害剤投与後1年でfollow upした患者に対する皮膚の肥厚とCVGの程度を使用前との比較, 皮下組織の信号の程度について比較し, 頭部MRIの有用性について検討した。MRIの撮像方法は, T1, T2強調画像の横断像, 冠状断像, 矢状断像である。

**6) 遺伝子診断:** 文章による説明後に同意を得た患者より末梢血を採取し、型通りgenome DNAを抽出、サンガー法によりSLC02A1遺伝子変異を解析、病的変異のみつからなかった症例ではHPGD変異解析を行った。

**7) 発汗異常症のQOLと重症度の相関に関する調査:** 本症の多汗症を評価するにあたり、指定難病のひとつである、特発性後天性全身性無汗症(AIGA)におけるアンケート調査を行った。調査項目は皮膚疾患のQOL測定に使用されるDermatology Life Quality Index (DLQI) (Cin Exp Dermatol. 1994, 19;210)を使用し、AIGAの重症度判定基準(特発性後天性全身性無汗症診療ガイドライン改訂版、自律神経.2015, 52;352)に基づいて医師が重症度を評価し、AIGAの重症度とQOLの相関関係について検討を行った。同時に、無汗症に特徴的な自覚症状の有無についても確認した。

**8) 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。

**9) 系統的レビューの実施:** 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。

原発性肥大性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)

以上の計画では、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針および人を対象とする医学系研究に関する倫理指針を遵守する。

### C. 研究結果

1) 診断基準、重症度判定、患者調査票: 指定難病制度における本症の診断基準・重症度判定については、日本皮膚科学会、日本整形外科学会、日本リウマチ学会において承認を受けた。改訂患者調査票は、本報告書「分担研究報告書、肥厚性皮膚骨膜炎全国調査による合併症実態調査(重症度判定の策定に向けて)」参考資料として添付した。

2) 全国調査: 全国(1次)調査は214施設より返信があり患者の申告は0であった。1施設が記入漏れにて脱落した。

非特異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。

3) プロスタグランジン E2 濃度測定: 血中、尿中濃度の比較では、尿中濃度が血中よりも病勢と相関する傾向にあった。また、尿中代謝物の比較ではPGE2とPGE-Mはよく相関する。3

例においてNSAID投与期間の尿中PGE-Mを測定しえた。投与によりPGE-M濃度は下がり、中止により上昇した。

4) **皮膚病理**: 前額部の正常皮膚と比較して、肥厚皮膚では、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、肥満細胞の浸潤が程度の差はあるが全症例において認められた。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目立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あった。

5) **頭部脳回転状皮膚の画像診断**: 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。

頭頂部CVGの皮膚の凹凸と前額部しわの重症度とは相関性は見られなかった。

3例においてNSAID投与1年後にfollow upした。不完全型1例、完全型2例である。前額部の皮膚の肥厚は投与前と比べて0.7-1.3mmの減少が2例に、頭頂部の皮膚肥厚は0.5-1mmほどの減少が見られた。皮膚の凹凸の程度の改善が見られた。

6) **遺伝子検査**: 当科受診あるいは遺伝子診断のみの依頼により遺伝子診断しえた症例は31例であった(前研究班からの通算)。全例厚労省診断基準において確定診断症例であり、完全型22例、不全型9例である。30例はSLCO2A1変異、1例はHPGD変異を検出した。変異の種類は、SLCO2A1では、13種類(nonsense 5種類、missense 6種類、splice異常1種類、欠失変異1種類)、HPGDはsplice異常1種類のホモであった。

7) **発汗異常症のQOL調査**: アンケートを送付した40名中24名より回答を得た(回答率60%、男性13名)、平均年齢は36.3歳(15~75歳)であった。

AIGAの重症度判定基準に基づいて重症度を分類した結果、重症度とDLQIの分布には、相関を認めた。無汗部の面積スコアで分類した場合、無汗部の面積スコアが高いほど、DLQIの障害は強かった。重症度別にDLQIの各指標について分類した場合、中等症以上では、特にレジャー(社会活動、スポーツ)への障害が強いことが明らかとなった。

他の皮膚疾患とAIGA患者[無汗症軽快者(DLQI=0)は除く]とのDLQIを比較すると、AIGA患者のDLQIはアトピー性皮膚炎患者や多汗症患者と同等かそれ以上に障害されていた。

DLQIの各指標別に他の皮膚疾患と比較すると、無汗症では特に日常活動、レジャー(社会活動、スポーツ)において障害が強いことが特徴的であった。

8) **非特異性多発性小腸潰瘍症診断基準案の作成**: 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>)

さらに松本班を中心に全国からの集められた症例をもとに遺伝子診断が行われCEASの確定診断がついた症例に特化したカラーアトラスが作成された。

9) **系統レビューの実施**: 「非ステロイド性抗炎症薬の効果」について有効性が検証され、論文化した(Shakya P, et al: J Dermatol Sci, 2018; 90(1):21-26)。

なお、レビューを実施するほど論文がないクリニカルクエスションについてはnarrative reviewを行い、診断の手引きとしてまとめる予定である。

## D. 考察

当該研究班の目的として、1) 診療内容の均てん化(診断技術の標準化)、2) 患者集積、3) 診療ガイドラインの策定に分類すると、検討してきた課題は、次のごとく分類される: 1) については、診断基準、重症度判定、患者調査票、プロスタグランジンE2濃度測定、皮膚病理、頭部脳回転状皮膚の画像診断、遺伝子検査。

2) については、全国調査、遺伝子検査。

3) については、7) 発汗異常症の診断基準策定・QOL調査: 非特異性多発性小腸潰瘍症診断基準案の作成: 、系統レビューの実施、である。以上の成果を元に新しい研究班のもと、診療ガイドラインの完成を急ぎたい。

## E. 結論

肥厚性皮膚骨膜炎において、1) 診療内容の均てん化(診断技術の標準化)、2) 患者集積、3) 診療ガイドラインの策定を目標とし、診療ガイドラインの準備を行った。小腸潰瘍症アンケートと平行して診療ガイドライン作成を進めて行く。

## F . 健康危険情報

特になし

## G . 研究発表

### 1 . 論文発表

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.

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.

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 遺伝子へテロ複合型変異が同定された肥厚性皮膚骨膜症. 皮膚病診療 2016; 38:813-816(2016.08)

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.

Umeno J, Esaki M, Hirano A, Fuyuno Y, Ohmiya N, Yasukawa S, Hirai F, Kochi S, Kurahara K, Yanai S, Uchida K, Hosomi S, Watanabe K, Hosoe N, Ogata H, Hisamatsu T, Nagayama M, Yamamoto H, Abukawa D, Kakuta F, Onodera K, Matsui T, Hibi T, Yao T, Kitazono T, Matsumoto T; CEAS study group. Clinical features of chronic enteropathy associated with SLCO2A1 gene: a new entity clinically distinct from Crohn's disease. J Gastroenterol. 2018 Jan 8. doi: 10.1007/s00535-017-1426-y.

### 2 . 学会発表

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  
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

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

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

特になし  
2. 実用新案登録  
特になし  
3. その他  
特になし

**H. 知的所有権の出願・登録状況（予定を  
含む）**

1. 特許取得