

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）

研究分担者	新聞寛徳	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	花島健治	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	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））

研究要旨

肥厚性皮膚骨膜炎の診療内容の均てん化と重症度判定の再評価のため、当該研究班では症例の集積を行い、遺伝子診断および患者調査票による合併症調査を行っている。症例集積においては第4回の全国調査（1次）を実施した。第1回は皮膚科、整形外科、形成外科あて、第2回内科あて、第3回小児科であったので、今回は整形外科リウマチ認定医あて、日本整形外科学会リウマチ認定医名簿よりランダムに501施設に調査依頼を送付した。1施設の脱落を含め患者ありの返答は全くなかった。来年以降はいわゆる1次調査は行わず、遺伝子診断の依頼などで患者通院が判明している医療機関を対象に2次調査を行うことや、原因遺伝子が同じ疾患である「非特異性多発性小腸潰瘍症」研究班との共同調査などにより患者実態調査を続けていく予定である

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）

A. 研究目的

肥厚性皮膚骨膜炎の診療内容の均てん化と重症度判定の再評価のため、当該研究班では症例の集積を行い、個々の症例の遺伝子診断および患者調査票による合併症調査を行っている。症例集積においては、当該疾患の特徴である多彩な合併のため、様々な診療科に依頼をしており、これまで皮膚科、形成外科、小児科に対し、全国調査（1次）を実施した。

当該研究班（平成27～29年度）では、平成27年度に患者調査票の改訂を行い、平成28年度に整形外科に調査を行い、平成29年

度に重篤な合併症である小腸潰瘍症について消化器内科に調査を行う計画が進行中である。

## B . 研究方法

1) 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 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名おきを選択し501名に調査依頼状と返信用はがきを郵送した。

2) 非特異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。

(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) 患者調査票の改訂(参考資料1): 平成22-24年度の研究班で作成した患者調査調査票にはCNSUの記入欄がなかったため、追加した。

2) 全国(1次)調査

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。

3) 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。

## D . 考察

今回の全国調査は、第1回(平成23年、皮膚科、形成外科)、第2回(平成24年、内科)、第3回(平成25年、小児科)に続き、第4回である。第2回から第4回までに患者の申告はなく、通常の調査方法以外の調査法を検討すべきと考えられた。稀少難治疾患であることより、確実に患者の診療をおこなった施設に調査票記入を依頼することが効率よくデータベース構築に有用である。

このことを踏まえて、PDPの重要な合併症である「非特異性多発性小腸潰瘍症」研究班と共同で、研究班で遺伝子診断の依頼を受けた患者を中心に全国2次調査を行う計画を立案した。現在国立成育医療研究センターおよび九州大学医学部

の倫理審査中である。

## E . 結論

稀少疾患である当該疾患では、合併症ごとに関連学会と連携を図ることが有用である。最初の試みとして非特異性多発性小腸潰瘍症において消化器内科研究班と連携を行っているため成果を待ちたい。

## F . 健康危険情報

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 遺伝子ヘ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.

## 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、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、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

参考資料1 患者調査票

<貴院患者コード> \_\_\_\_\_

<疾患概念>

Q1	太鼓ばち状指 (ばち指)	1. なし      2. あり	
『2. あり』の場合			
Q2	発症年齢 (不明な場合は 1. に○印)	1. 不明	発症 <input type="text"/> 歳頃
Q3	進行性・活動性の有無	1. なし      2. あり	
Q4	長管骨を主とする骨膜性骨肥厚	1. なし      2. あり	
『2. あり』の場合			
Q5	診断年齢 (不明な場合は 1. に○印)	1. 不明	診断 <input type="text"/> 歳頃
Q6	進行性・活動性の有無	1. なし      2. あり	
Q7	皮膚肥厚性変化	1. なし      2. あり	
『2. あり』の場合			
Q8	発症年齢 (不明な場合は 1. に○印)	1. 不明	発症 <input type="text"/> 歳頃
Q9	進行性・活動性の有無	1. なし      2. あり	
Q10	頭部脳回転状皮膚	1. なし      2. あり	
『2. あり』の場合			
Q11	発症年齢 (不明な場合は 1. に○印)	1. 不明	発症 <input type="text"/> 歳頃
Q12	進行性・活動性の有無	1. なし      2. あり	

<家族歴>

Q13 家族で同症または、疑いのある方はいますか？ 『2. 疑いあり』の方は今回貴施設の患者として、調査票に記載予定です。記載予定の場合はその患者の調査票患者コードを記入してください。

	同症または疑いなし	同症または疑いあり	今回貴施設の患者として、調査票に記載予定				
			記載予定あり (患者コード)	別院通院のため予定なし	死亡のため予定なし	他の理由のため予定なし	
父	1	2	3	コード:	4	5	6
母	1	2	3	コード:	4	5	6
兄	1	2	3	コード:	4	5	6
姉	1	2	3	コード:	4	5	6
弟	1	2	3	コード:	4	5	6
妹	1	2	3	コード:	4	5	6
その他(続柄: )		2	3	コード:	4	5	6
その他(続柄: )		2	3	コード:	4	5	6

Q14 <皮膚症状について> 『2. あり』の場合は発症年齢と進行性・活動性の有無にそれぞれ○印を記入してください。

	なし	あり	不明	『2. あり』の場合	
				発症年齢	進行性・活動性
顔面の脂漏、油性光沢	1	2	3	歳頃	1. なし 2. あり
ざ瘡	1	2	3	歳頃	1. なし 2. あり
脂漏性湿疹	1	2	3	歳頃	1. なし 2. あり
手足の多汗症	1	2	3	歳頃	1. なし 2. あり
脱毛	1	2	3	歳頃	1. なし 2. あり
眼瞼下垂	1	2	3	歳頃	1. なし 2. あり

Q15 皮膚肥厚部位の生検病理 1. なし      2. あり

『2. あり』の場合

Q16 部位

Q17 実施年齢（不明な場合は1.に○印） 1. 不明      生検実施  歳頃

Q18 病理所見 
 1. 脂腺の増生    2. ムチン沈着    3. 線維化  
 4. 真皮の浮腫    5. 弾力線維の変性  
 6. その他

<原因不明の発熱>

Q19 原因不明の発熱 1. なし      2. あり      3. 不明

『2. あり』の場合

Q20 発症年齢 発症  歳頃

Q21 検査所見 血沈  mm(1時間値)  
 CRP  mg/dl

Q22 進行性・活動性の有無 1. なし      2. あり

<関節症状について>

Q23 関節の腫脹 1. なし      2. あり      3. 不明

『2. あり』の場合

Q24 発症年齢 発症  歳頃

Q25 部位

Q26 進行性・活動性の有無 1. なし      2. あり

Q27 正座の可不可 1. できる      2. できない      3. 不明

『2. できない』の場合

Q28 何歳から気づいたか  歳頃から

Q29 骨折歴

1. なし	2. あり
-------	-------

『2. あり』の場合

Q30 骨折時の年齢

[ ]	歳頃
-----	----

Q31 関節の痛み

1. なし	2. あり	3. 不明
-------	-------	-------

『2. あり』の場合

Q32 発症年齢

発症	[ ]	歳頃
----	-----	----

Q33 いつ痛むか (複数回答可)

1. 安静時	2. 運動時	3. 不明
--------	--------	-------

Q34 進行性・活動性の有無

1. なし	2. あり
-------	-------

Q35 関節水腫

1. なし	2. あり	3. 不明
-------	-------	-------

『2. あり』の場合

Q36 発症年齢

発症	[ ]	歳頃
----	-----	----

Q37 部位

--

Q38 進行性・活動性の有無

1. なし	2. あり
-------	-------

Q39 関節の熱感

1. なし	2. あり	3. 不明
-------	-------	-------

『2. あり』の場合

Q40 発症年齢

発症	[ ]	歳頃
----	-----	----

Q41 部位

--

Q42 診断法

--

Q43 進行性・活動性の有無

1. なし	2. あり
-------	-------

Q44 関節生検

1. なし	2. あり	3. 不明
-------	-------	-------

『2. あり』の場合

Q45 実施年齢 (不明な場合は 1. に○印)

1. 不明	実施	[ ]	歳頃
-------	----	-----	----

Q46 部位

--

Q47 関節鏡所見

--

Q48 <貧血>

1. なし	2. あり	3. 不明
-------	-------	-------

『2. あり』の場合

Q49 発症年齢

発症  歳頃

Q50 原因

1. 本症
2. 本症以外 (病名 : <input type="text"/> )
3. 不明

Q51 Hb

Hb

Q52 Hct

Hct  %

Q53 進行性・活動性の有無

1. なし	2. あり
-------	-------

Q54 <胃潰瘍・十二指腸潰瘍>

1. なし	2. あり	3. 不明
-------	-------	-------

『2. あり』の場合→Q96 小腸潰瘍症必見

Q55 発症年齢

発症  歳頃

Q56 検査法

1. 上部消化管造	2. 内視鏡
-----------	--------

Q57 所見

1. 胃粘膜巨大皺壁なし
2. 胃粘膜巨大皺壁あり
3. その他 ( <input type="text"/> )

Q58 進行性・活動性の有無

1. なし	2. あり
-------	-------

Q59 胃がん発症

1. なし	2. あり	3. 不明
-------	-------	-------

『2. あり』の場合

Q60 発症年齢

発症  歳頃



Q61 <低カリウム血症・Bartter 症候群>

1. なし      2. あり      3. 不明

『2. あり』の場合

Q62 発症年齢

発症  歳頃

Q63 血清カリウム値

mEq/l

Q64 血清レニン値

ng/ml/h

Q65 血清 aldosterone

ng/dl

Q66 血圧 (収縮期)

Q67 血圧 (拡張期)

Q68 進行性・活動性の有無

1. なし      2. あり

<身長・体重>

Q69 身長

.  cm

Q70 体重

.  kg

<精神神経症状>

Q71 思考力減退

1. なし      2. あり      3. 不明

『2. あり』の場合

Q72 発症年齢

発症  歳頃

Q73 自律神経症状

1. なし      2. あり      3. 不明

『2. あり』の場合

Q74 発症年齢

発症  歳頃

Q75 精神症状

1. なし      2. あり      3. 不明

『2. あり』の場合

Q76 発症年齢

発症  歳頃

Q77 診断名

Q78 学習障害	1. なし	2. あり	3. 不明
『2. あり』の場合			
Q79 発症年齢	発症	<input type="text"/>	歳頃
Q80 注意欠陥・多動	1. なし	2. あり	3. 不明
『2. あり』の場合			
Q81 発症年齢（不明な場合は1.に○印）	1. 不明	発症	<input type="text"/> 歳頃
Q82 進行性・活動性の有無	1. なし      2. あり		
<その他の症状>			
Q83 頭蓋骨癒合不全	1. なし	2. あり	3. 不明
『2. あり』の場合			
Q84 検査法	<input type="text"/>		
Q85 動脈管開存	1. なし	2. あり	3. 不明
『2. あり』の場合			
Q86 手術の有無	1. なし      2. あり      3. 不明		
Q87 女性化乳房	1. なし	2. あり	3. 不明
『2. あり』の場合			
Q88 発症年齢	発症	<input type="text"/>	歳頃
Q89 進行性・活動性の有無	1. なし      2. あり		
Q90 粗毛症	1. なし	2. あり	3. 不明
『2. あり』の場合			
Q91 発症年齢	発症	<input type="text"/>	歳頃
Q92 進行性・活動性の有無	1. なし      2. あり		

Q93 易疲労性	1. なし	2. あり	3. 不明
『2. あり』の場合			
Q94 発症年齢	発症	<input type="text"/>	歳頃
Q95 進行性・活動性の有無	1. なし	2. あり	
Q96 小腸潰瘍症	1. なし	2. あり	3. 不明
『2. あり』の場合			
Q97 発症年齢 (不明な場合は 1. に○印)	1. 不明	発症	<input type="text"/> 歳頃
Q98 進行性・活動性の有無	1. なし	2. あり	
Q99 消化管検査 (内容: )	1. なし	2. あり	
『2. あり』の場合			
Q100 実施時年齢 (不明な場合は 1. に○印)	1. 不明	<input type="text"/>	歳頃
Q101 所見	<input type="text"/>		
Q102 その他 (内容: )	1. なし	2. あり	
『2. あり』の場合			
Q103 発症年齢 (不明な場合は 1. に○印)	1. 不明	発症	<input type="text"/> 歳頃
Q104 進行性・活動性の有無	1. なし	2. あり	

<治療内容> 以下の治療を行ったかお答えください。『2. あり』の場合は開始年齢と治療効果についてそれぞれ○印を記入してください。

Q105 全身療法

	該当投与有無 (どちらかに○印)
ヒト胎盤抽出物	1. なし 2. あり
コルヒチン	1. なし 2. あり
NSAIDs	1. なし 2. あり

開始年齢	治療効果 (いずれかに○印)
歳頃	1. 著効 2. 有効 3. 不変 4. 悪化
歳頃	1. 著効 2. 有効 3. 不変 4. 悪化
歳頃	1. 著効 2. 有効 3. 不変 4. 悪化

Q106 関節症状に対する治療

	該当治療有無 (どちらかに○印)
手術(滑膜除去術)	1. なし 2. あり
副腎皮質ステロイド薬局注	1. なし 2. あり
Bisphosphonateの投与	1. なし 2. あり
tamoxifen citrateの投与	1. なし 2. あり
対症療法 薬剤名: ( )	1. なし 2. あり

開始年齢	治療効果 (いずれかに○印)
歳頃	1. 著効 2. 有効 3. 不変 4. 悪化
歳頃	1. 著効 2. 有効 3. 不変 4. 悪化
歳頃	1. 著効 2. 有効 3. 不変 4. 悪化
歳頃	1. 著効 2. 有効 3. 不変 4. 悪化
歳頃	1. 著効 2. 有効 3. 不変 4. 悪化

Q107 胃粘膜症状に対する治療

	該当治療有無 (どちらかに○印)
H2-blocker	1. なし 2. あり
制酸剤	1. なし 2. あり
鎮痙剤	1. なし 2. あり
その他の治療 薬剤名: ( )	1. なし 2. あり

開始年齢	治療効果 (いずれかに○印)
歳頃	1. 著効 2. 有効 3. 不変 4. 悪化
歳頃	1. 著効 2. 有効 3. 不変 4. 悪化
歳頃	1. 著効 2. 有効 3. 不変 4. 悪化
歳頃	1. 著効 2. 有効 3. 不変 4. 悪化

Q108 脂漏、ざ瘡に対する治療

	該当治療有無 (どちらかに○印)
ミノサイクリン投与	1. なし 2. あり
ビタミンB2, B6の投与	1. なし 2. あり
抗生物質含有外用薬の 使用	1. なし 2. あり
アダバレンの使用	1. なし 2. あり

開始年齢	治療効果 (いずれかに○印)
歳頃	1. 著効 2. 有効 3. 不変 4. 悪化
歳頃	1. 著効 2. 有効 3. 不変 4. 悪化
歳頃	1. 著効 2. 有効 3. 不変 4. 悪化
歳頃	1. 著効 2. 有効 3. 不変 4. 悪化

皮膚肥厚・脳回転状皮膚に対する治療

Q109 形成術 (除皺術)

1. なし	2. あり
-------	-------

- 『2. あり』の場合
- Q110 発症年齢
  - Q111 治療効果
  - Q112 部位
  - Q113 観察期間

発症  歳頃

1. 著効	2. 有効	3. 不変	4. 悪化
-------	-------	-------	-------



Q125 進行・活動性の病変（自由記載）

--

Q126 進行・活動性がない病変（自由記載）

--

<過去の学会発表・症例報告論文>

Q127 過去の学会発表・症例報告論文

1. なし	2. あり	3. 準備中
-------	-------	--------

『2. あり』の場合

Q128 著者名

--

Q129 題名

--

Q130 雑誌名

	刊数
--	----

Q131 ページ

～	ページ
---	-----

Q132 発行年

	年発行
--	-----

学会報告の場合

Q133 演者名

--

Q134 題名

--

Q135 学会名

--

Q136 記載年月日

	年		月
--	---	--	---

Q137 発表都市

--

以上になります。過去 1989 年以降の本邦論文リストは肥厚性皮膚骨膜炎ホームページ

(<http://www.pdp-irp.org/>) をご覧ください。ありがとうございました。