

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））
分担研究報告書非特異性多発性小腸潰瘍症患者における肥厚性皮膚骨膜炎の発生状況アンケート調査
（第1報）

研究分担者	氏名	新関寛徳	所属	国立成育医療研究センター	皮膚科
研究分担者	氏名	吉田和恵	所属	国立成育医療研究センター	皮膚科
研究分担者	氏名	久松理一	所属	杏林大学医学部	第三内科学

研究要旨 肥厚性皮膚骨膜炎は、ばち指、長管骨を主とする骨膜炎性骨肥厚、皮膚肥厚（頭部脳回転状皮膚を含む）を3主徴とする遺伝性疾患である。2008年にPGE2分解酵素遺伝子 *HPGD*、2012年にPG輸送蛋白遺伝子 *SLC02A1* という2つの原因遺伝子が発見された。一方、非特異性多発性小腸潰瘍症は、肥厚性皮膚骨膜炎とは独立して本邦で確立された疾患概念であるが、原因遺伝子が、肥厚性皮膚骨膜炎と同じ *SLC02A1* 遺伝子であることが明らかにされている。これまで、両疾患の合併の詳細については明らかでなかった。そこで、本研究では、非特異性多発性小腸潰瘍症患者の肥厚性皮膚骨膜炎の合併頻度と実態を明らかにすることを目的としてアンケート調査を行った。非特異性多発性小腸潰瘍症患者通院施設27施設（調査票63件）へ本研究調査実施の依頼と調査票を送付し、27施設中21施設（77.8%）、調査票63件中55件（87.3%）の回答を得た。患者の男女比は、男20名（36.4%）、女35名（63.6%）であり、肥厚性皮膚骨膜炎の3主徴（ばち指、長管骨を主とする骨膜炎性骨肥厚、皮膚肥厚）全てを有する患者は9名（14.3%）であった。今後の詳細な検討により、肥厚性皮膚骨膜炎と非特異性多発性小腸潰瘍症の発症年齢、性差、その他の合併症の特徴などが明らかになると期待される。

研究協力者

梅野淳嗣（九州大学大学院病態機能内科学消化器研究室）

野村尚史（京都大学医学研究科皮膚科）

A．研究目的

本研究の目的は、肥厚性皮膚骨膜炎患者全国調査の一環として、非特異性多発性小腸潰瘍症患者の本症の合併頻度と実態を調査するものである。

肥厚性皮膚骨膜炎は、ばち指、長管骨を主とする骨膜炎性骨肥厚、皮膚肥厚（頭部脳回転状皮膚を含む）を3主徴とする遺伝性疾患である。掌蹠の多汗症の合併頻度が高いことでも知られている。1868年、Friedreichが3徴を有する症例を最初に記載した。その後、種々の名称で報告されてきた当該疾患は1935年Touraineらによって臨床亜型を用いた本症の概念が確立された。

2008年にPGE2分解酵素遺伝子 *HPGD*¹⁾、2012年にPG輸送蛋白遺伝子 *SLC02A1*^{2),3)} という2つの原因遺伝子が発見されたことにより本症がPGE2分解不全による過剰症であることが確立した。

一方、非特異性多発性小腸潰瘍症は、肥厚性皮膚骨膜炎とは独立して本邦で確立された疾患概念である⁴⁾。2015年、Umenoら⁴⁾により原因遺伝子が、肥厚性皮膚骨膜炎と同じ *SLC02A1* 遺伝子であり、しかも病的変異の位置がまったく同じ症例で、小腸潰瘍症だけを発症している症例、肥厚性皮膚骨膜炎のみの症例、双方を発症している症例が存在していることが判明した。従って、今回の両疾患の厚労省研究班合同調査による全国規模の調査において、2つの疾患の発症年齢（どちらが先か）、性差、その他の合併症の特徴などが明らかになると期待される。

B．研究方法

非特異性多発性小腸潰瘍症研究班（当時、松本班）にて渉猟し九州大学より開示を受けた、非特異性多発性小腸潰瘍症患者通院施設27施設（患者63名分の調査票63件）へ本研究調査実施の依頼と調査票を送付し、平成31年2月末を締め切りとして調査票を回収した。調査票を送付した症例は、2例をのぞいた61例が *SLC02A1* 遺伝子変異がホモ接合性または複合ヘテロ接合性に発見された患者である。

調査票は肥厚性皮膚骨膜炎の主症状である、ばち指、骨膜性骨肥厚、皮膚肥厚、頭部脳回転状皮膚や、同症の診断の参考となる皮膚症状、関節症状、その他、貧血、発熱、胃・十二指腸潰瘍、小腸症など、同症の診断の参考となる合併症の有無、発症年齢、進行性・活動性の有無などを問う項目、および治療方法に関する項目などより構成されている（調査票を資料1として添付する）。

（倫理面への配慮）

本研究「肥厚性皮膚骨膜炎患者と非特異性多発性小腸潰瘍症患者における臨床症状のアンケート調査研究」は、国立成育医療研究センター倫理審査委員会において、平成30年9月3日に承認され（受付番号1772）、九州大学医系地区部局臨床研究倫理審査委員会において、平成30年11月13日に承認されている（受付番号30-336）。

C. 研究結果

非特異性多発性小腸潰瘍症患者通院施設27施設（患者63名分）に本研究の調査票を送付したところ、平成31年3月5日時点で、27施設中21施設（77.8%）（表1参照）、調査票63件中55件（87.3%）の回答を得た。患者の男女比は、男20名（36.4%）、女35名（63.6%）であり（1:1.7）、患者のうち、肥厚性皮膚骨膜炎の3主徴（ばち指、長管骨を主とする骨膜性骨肥厚、皮膚肥厚）全てを有する患者は9名（14.3%）であった。調査票の項目の詳細についての検討は今後行う予定である。

表1. 特異性多発性小腸潰瘍症患者通院施設中、調査票の回答を受けた施設一覧（順不同）

No.	施設名
1	岡山大学
2	金沢大学
3	鹿屋医療センター
4	九州大学
5	慶應義塾大学
6	埼玉医科大学
7	佐田病院
8	札幌東徳洲会病院
9	島根大学医学部附属病院

10	筑紫病院
11	東北大学
12	三重大学
13	宮城県立こども病院
14	久留米大学病院
15	九州医療センター
16	札幌医科大学
17	滋賀医科大学
18	自治医科大学附属さいたま医療センター
19	松山赤十字病院
20	大阪市立大学
21	藤田保健衛生大学

D. 考察

非特異性多発性小腸潰瘍症患者のアンケート調査は現在詳細を検討中であるが、今後の検討により、肥厚性皮膚骨膜炎と非特異性多発性小腸潰瘍症の発症年齢、性差、その他の合併症の特徴などが明らかになると期待される。

E. 結論

非特異性多発性小腸潰瘍症患者通院施設27施設に調査票を送付し、調査票63件中55件（87.3%）の回答を得た。患者の男女比は、およそ1:1.7、肥厚性皮膚骨膜炎の3主徴全てを有する患者は9名（14.3%）であった。調査票の詳細については今後検討し、来年度報告する予定である。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表（平成30年度）

論文発表

- 1) 新関寛徳; 肥厚性皮膚骨膜炎, 指定難病最前線, 新薬と臨牀, 67(9), 1117-1123, 2018.09.
- 2) Sun X, Hosoe N, Miyanaga R, Kimura K, Mizuno S, Takabayashi K, Naganuma M, Niizeki H, Seki A, Ogata H, Kanai T.; A male Korean who was diagnosed with chronic enteropathy associated with *SLCO2A1* (CEAS): case report with

literature review. *BMJ Open Gastroenterol.* 2018 Oct 23;5(1)

- 3) 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 *SLC02A1* gene: a new entity clinically distinct from Crohn's disease. *J Gastroenterol.* 2018 Aug;53(8):907-915

学会発表
該当なし

H . 知的所有権の出願・登録状況（予定を含む）

- 1.特許取得
該当なし
- 2.実用新案登録
該当なし

3.その他
該当なし

参考文献

- 1) Uppal S, Diggie CP, Carr IM, et al: Mutations in 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase cause primary hypertrophic osteoarthropathy. *Nat Genet*40:789-93, 2008.
- 2) Zhang Z, Xia W, He J, et al: Exome sequencing identifies *SLC02A1* mutations as a cause of primary hypertrophic osteoarthropathy. *Am J Hum Genet*90:125-32, 2012.
- 3) Sasaki T, Niizeki H, Shimizu A, et al. Identification of mutations in the prostaglandin transporter gene *SLC02A1* and its phenotype-genotype correlation in Japanese patients with pachydermoperiostosis. *J Dermatol Sci*68:36-44, 2012.
- 4) Umeno J, Hisamatsu T, Esaki M, et al:A Hereditary Enteropathy Caused by Mutations in the *SLC02A1* Gene, Encoding a Prostaglandin Transporter. *PLoS Genet* 11:e1005581, 2015.