

疾患名 肥厚性皮膚骨膜炎

1. 当該疾患の日本における有病率、成人期以降の患者数（推計）

全国調査（2011年）では100人未満（推計、成人期以降の患者を含む）だった（1）。成人期以降に通院をしなくなっている患者が想定されており潜在的には患者数はもっと多いと予想される。

2. 小児期の主な臨床症状

通常、10代初期より太鼓ばち状指（ばち指）で症状が現れ、手掌の多汗や前額のしわが進行する（2）。前額のしわに加え、顔面の油性光沢、脂腺増成（白色の丘疹）がみられる。自覚症状はあまりないが単純レントゲン像では長官骨骨膜炎性骨肥厚がみられる。下腿の腫脹により下腿から足関節にかけて混紡状となり、正座が困難となる。皮膚肥厚に含まれる頭部脳回転状皮膚は頭髪が長いと見えにくい丸刈りにすると虎の縞模様のように見える（しわのみぞの頭髪が長めに残るため）。

頻度不明であるが非特性多発性小腸潰瘍症がばち指に先行する症例がある。

その他 *HPGD* 遺伝子変異例では、新生時期の動脈管開存が知られている（3）。

3. 疾患の診断時期

10代前半にばち指で医療機関を受診する（主に小児科）。この時点で本症を疑うことは困難であり、内分泌ホルモン異常を否定するにとどまることが多い。

次に受診するのが皮膚肥厚や関節痛などを機会に受診し、小児科より皮膚科や整形外科を受診することで診断される。

20歳頃までには3つの主要症状（ばち指、長官骨骨膜炎性骨肥厚、皮膚肥厚）がそろそろ患者が多いようである。皮膚肥厚に含まれる頭部脳回転状皮膚は20歳までに出現する症例と、20歳代に出現してくる症例がある（4）。3主徴に加え頭部脳回転状皮膚も出現すると完全型と呼ばれ、疾患特異性が高い（他に鑑別診断がないために確定診断にいたる）。以上のごとく小児期というより思春期を含む移行期に症状が進行してくるのが本症の最大の特徴である。

4. 小児期の治療

特効的な治療は未だ開発されていない。関節痛が出現すると非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）の適応となる。

5. 小児期の生活上の障害

ばち指や前額部の深いしわなどの整容上の問題に加え、多汗や易疲労感などの QOL を低下させる要因が出現する。

6. 主な合併症・後遺症とその対応

前額部皮膚肥厚が進行すると、眼瞼下垂を生じ視力障害を招く。前額部だけでなく顔面全体のしわが深くなり獅子様顔貌となり就労などで支障を来す。頭部脳回転状皮膚が進行すると脱毛を生じる。

下肢の腫脹が強くなるとリンパ管循環不全を生じ下腿潰瘍を生じる。

非特異性多発性小腸潰瘍症では低アルブミン血症や貧血を生じる。大量消化管出血により腸管の切除術を要することもある。なお、非特異性多発性小腸潰瘍症は現在では **Chronic enteropathy associated with *SLCO2A1* gene (CEAS)** と呼ばれるようになった (5)。

7. 当該疾患の一生を通じた経過と予後

文献的には 30 代になると症状の進行が止まると記述されているが、40 代に症状が顕在化した患者も存在する。特に女性では 10 代においてばち指や皮膚肥厚は明らかではなく 40 代から発症した患者も報告されている (6)。

責任遺伝子 *SLCO2A1* 遺伝子変異は肥厚性皮膚骨膜炎だけでなく CEAS を発症する。肥厚性皮膚骨膜炎は男性例が多いが、CEAS は女性例が多い。CEAS 男性例では、肥厚性皮膚骨膜炎は軽症のことが多いとの報告もある (Hosoi ら、投稿中)。

8. 社会支援

[小児慢性疾患]

3 主徴が揃った症例を確定診断とする。対象となる状態としては、そのうち治療が必要な状態を対象とする。

【特定疾患研究事業】

小児慢性疾患事業と異なり重症度分類があり、中等症以上が対象となる。ただし、合併症のうち、リンパ浮腫、低カリウム血症（Bartter 症候群）、CEAS を合併した場合には助成される。

もう一つの大きな違いは指定難病で助成されるのは完全型のみである。移行期には頭部 MRI で頭部脳回転状皮膚（完全型にみられ、不全型にない）を確認しておくといよい。

【身体障害者手帳】、【生活用具支給補助】、その他の支援

リンパ浮腫が進行すると歩行困難となり身体障害者手帳の受給となることがある。

9. 移行期、成人期の問題点 【進学、就労】

易疲労性や突然の発熱があるため、これらを引き起こす疲労やストレスにより進学や就労に支障を来すことがある。

10. 移行期、成人期の問題点 【医療費、保険制度】

移行期に進行するため、小慢から指定難病への登録切り替えが必要である。

11. 移行期、成人期の問題点 【妊娠、出産】

本症では自然妊娠が可能な時期での発症はまれであるが、逆にこの時期の女性では CEAS が発症することがあるので肥厚性皮膚骨膜症患者家族への説明には注意を要する。

12. 移行期、成人期の問題点 【継続すべき治療】

選択的 COX-2 阻害薬の皮膚肥厚への効能が報告されている。長期投与試験（1年以上）は未だない。

今後選択的 COX-2 阻害薬の多施設共同臨床試験が期待される。

13. 当該疾患の成人期の診療にかかわる（べき）診療科名

皮膚科、整形外科、形成外科（3主徴に関して）

消化器内科、腎臓内科、血液内科（合併症）

3主徴が移行期から20代にかけて進行していくのでチーム医療の体制が望ましい。皮膚科では、皮膚肥厚や多汗症、整形外科では関節炎の定期フォローを軸とする。

その他の診療科は必要に応じて依頼していく。眼瞼下垂は形成外科、CEAS は消化器内科、低カリウム血症(Bartter 症候群)は腎臓内科（7）、骨

髄線維症（8）は血液内科といった具合である。貧血は慢性炎症が原因のほか、消化管出血や骨髄線維症でも生じるので鑑別が重要である。

<< 消化器内科との連携について >>

本症では頻度不明であるが、CEAS の合併があることがわかった（5）。CEAS と肥厚性皮膚骨膜症を両方生じる症例もあれば片方だけ生じる症例もある。小児期より CEAS が生じれば移行期には成人診療科として消化器内科への転科が必要となる。消化器の移行と考えず、皮膚科は小児科と成人診療科の間に入り、積極的に（成人診療科側の）疾患の理解に努める。

14. 成人期診療体制の移行期の留意点

前述のごとく移行期がちょうど疾患の活動期にあたるので常に移行支援を念頭において診療にあたる。

発症が丁度高校受験の頃であり、滞りなく高校時代に確定診断に至った場合、学校生活（運動の範囲、過労などの負荷）、さらには進路選択（整容的な問題、どの程度過労に耐えうるか、など）の問題がある。

症例によっては進行が緩慢であり高校卒業後に確定診断にいたる症例もある。その場合進路選択に修正が必要な場合もある。

進学、就職時期により転居が必要になり、転院が必要になることが多い。逆に転院の際に班会議名簿を参考にして受診するケースがある。

いずれにしても当該疾患では 3 主徴以外の合併症の有無が予後決定因子となることが多いのでできるだけ確定診断にいたるよう努め予想される合併症のスクリーニングを行うことが肝要である。

まさに移行期が支援の機会となっている疾患といえるかもしれない。

<< 引用文献 >>

- (1) 難病情報センターホームページ、肥厚性皮膚骨膜症、<http://www.nanbyou.or.jp/entry/4604>、2018年9月22日アクセス
- (2) 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* 2017; 257:63-72.
- (3) Uppal S, Diggle CP, Carr IM, et al: Mutations in 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase cause primary hypertrophic osteoarthropathy. *Nat Genet* 2008; 40:789-93.
- (4) 新関寛徳、関 敦仁、石河 晃、大塚 篤司、桑原 理充、椛島

健治、十字 琢夫、野崎 誠：分担研究課題：肥厚性皮膚骨膜症の全国疫学調査2次調査結果、平成23年度厚生労働省難治性疾患克服研究事業「肥大性皮膚骨膜症における遺伝形式と生化学的検査を踏まえた新しい病型分類の提言と既存治療法の再評価」研究班、平成23年度総括・分担研究報告書、2012.03

- (5) Umeno J, Hisamatsu T, Esaki M, et al: A Hereditary Enteropathy Caused by Mutations in the *SLCO2A1* Gene, Encoding a Prostaglandin Transporter. *PLoS Genet.* 2015; 11:e1005581.
- (6) Niizeki H, Shiohama A, Sasaki T, et al: The novel *SLCO2A1* heterozygous missense mutation p.E427K and nonsense mutation p.R603* in a female patient with pachydermoperiostosis with an atypical phenotype. *Br J Dermatol* 2014;170(5):1187-9.
- (7) 金子 健蔵, 植村 淳子, 岡田 耕治, 他: Bartter 症候群を合併した pachydermoperiostosis の1例. 日本内科学会雑誌 1988; 77:63-68.
- (8) Tanaka H, Maehama S, Imanaka F, et al: Pachydermoperiostosis with myelofibrosis and anemia: report of a case of anemia of multifactorial causes and its improvement with steroid pulse and iron therapy. *Jpn J Med* 1991 Jan-Feb;30:73-80.